



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201709912 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：105111010

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 07 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/522 (2006.01)

A61K31/7048(2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2015/04/07

美國

62/144,300

2015/09/18

美國

62/220,406

2016/01/15

美國

62/279,382

(71)申請人：春季銀行製藥公司(美國) SPRING BANK PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：艾兒 拉哈克里斯南 P IYER, RADHAKRISHNAN P. (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：115 項 圖式數：31 共 211 頁

(54)名稱

用於治療HBV感染的組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF HBV INFECTION

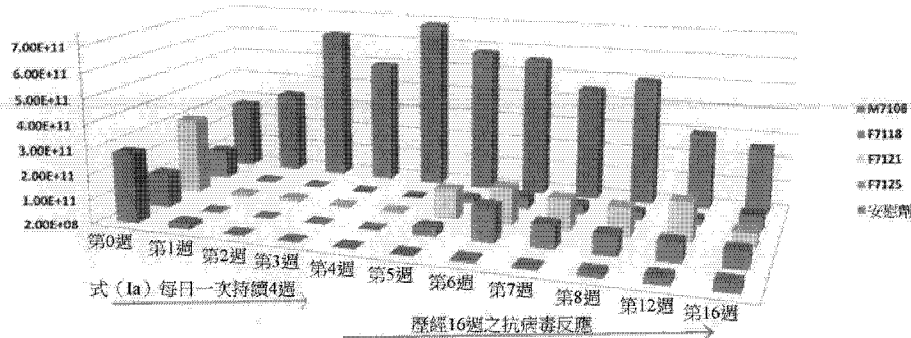
(57)摘要

本發明係關於適用於治療肝炎感染之方法。

This invention relates to methods useful in the treatment of a hepatitis infection.

指定代表圖：

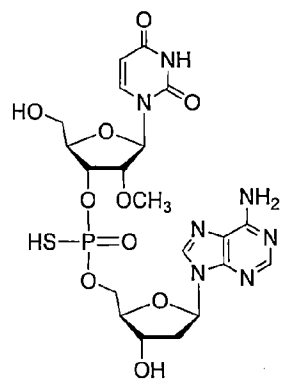
式(1a)在慢性WHV感染之土壤鼠中的抗病毒活性



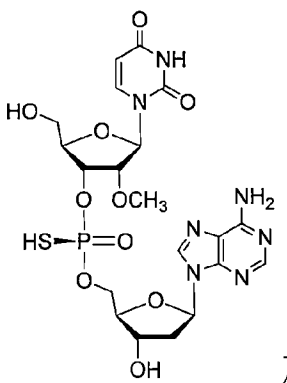
土壤鼠	第0週	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週	第12週	第16週
M7108	2.84E+11	2.35E+10	2.34E+09	8.31E+08	2.09E+09	4.20E+09	1.11E+10	1.11E+10	1.95E+10	3.06E+10	3.81E+10
F7118	1.36E+11	7.55E+08	3.12E+08	1.74E+09	1.96E+09	3.72E+10	1.45E+11	9.87E+10	8.36E+10	8.09E+10	7.37E+10
F7121	3.09E+11	8.70E+09	1.30E+10	6.18E+09	7.51E+09	1.22E+11	1.51E+11	1.30E+11	1.20E+11	1.65E+11	6.67E+10
F7125	1.19E+11	4.17E+09	2.21E+09	6.24E+08	2.27E+08	1.88E+10	4.57E+10	3.66E+10	2.88E+10	2.56E+10	6.40E+10
安慰劑	2.80E+11	3.39E+11	6.20E+11	4.99E+11	6.86E+11	5.79E+11	5.59E+11	4.54E+11	5.03E+11	3.03E+11	2.65E+11

圖1

特徵化學式：

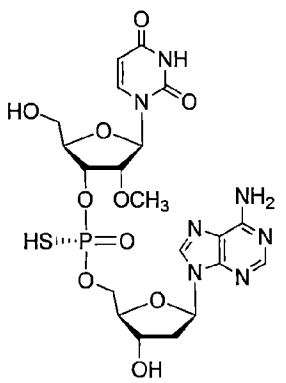


式 (Ia)



式 (Ib)

及



式 (Ic)

201709912

發明摘要

※ 申請案號：105111010

※ 申請日：105. 4. 7

※IPC 分類：A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/084 (2006.01)

A61P 3/2 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療 HBV 感染的組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF HBV
INFECTION

【中文】

本發明係關於適用於治療肝炎感染之方法。

【英文】

This invention relates to methods useful in the treatment of a hepatitis infection.

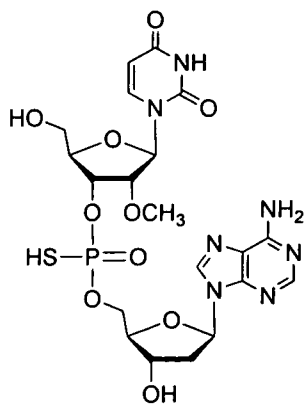
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

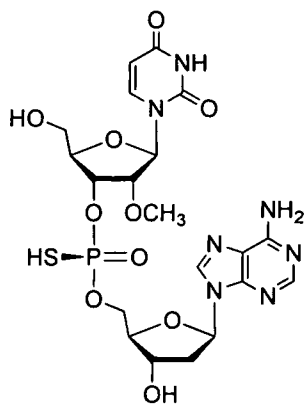
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

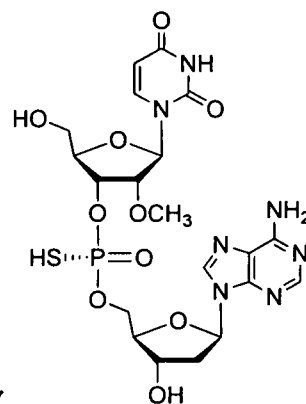


式 (Ia)



式 (Ib)

及



式 (Ic)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療 HBV 感染的組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF HBV
INFECTION

【相關申請案】

【0001】 本申請案主張 2016 年 1 月 15 日申請的美國臨時申請案第 62/279,382 號、2015 年 9 月 18 日申請的美國臨時申請案第 62/220,406 號及 2015 年 4 月 7 日申請的美國臨時申請案第 62/144,300 號之優先權。前述申請案中之每一者的完整揭示內容均以引用的方式併入本文中。

【關於聯邦政府贊助的發展研究之申明】

【0002】 本發明係在政府支持下在由美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health) 授予的授權號 R01AI094469 下進行。政府在本發明中具有某些權利。

【技術領域】

【0003】 本發明係關於適用於治療病毒感染之組成物及方法。

【先前技術】

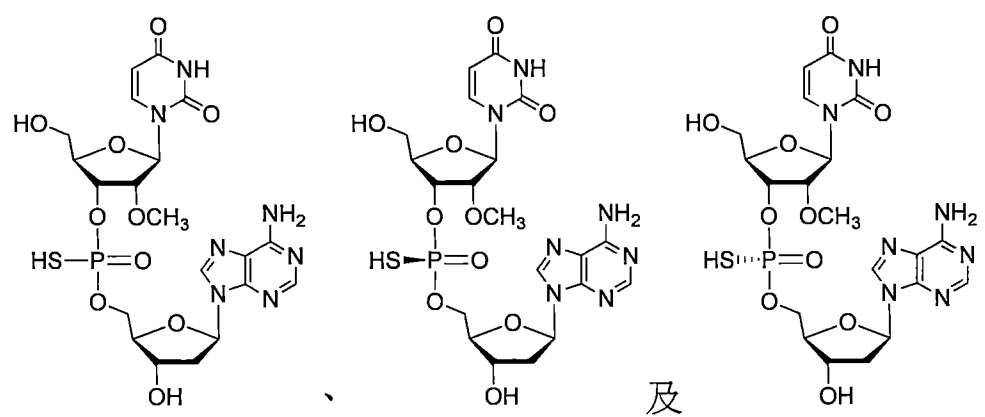
【0004】 B 型肝炎病毒 (HBV) 慢性感染為主要公共衛生問題，且由於 HBV 相關肝病，諸如肝硬化及肝細胞癌 (HCC) 而為造成全世界每年大約 120 萬人死亡的原因 (Levanchoy, D. *J Viral Hepatol* (2004) 11:97-107)。據估計，超過 20 億人具有先前或目前 HBV 感染之血清學證據，且超過 3.5 億人為慢性 HBV 攜帶者 (Levanchoy, D. *J Viral Hepatol* (2004) 11:97-107；Kwon H.,

Lok. A.S. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2011) 8:275-284)。雖然針對 HBV 之安全且有效之預防疫苗為可用的，用於治療慢性 HBV 感染之治療劑的改良仍為迫切所需的。目前對慢性 B 型肝炎（CHB）之抗病毒治療為有限的，且包括核苷及核苷酸類似物及干擾素（IFN）治療。雖然投予核苷及核苷酸可能降低病毒負荷且提高 CHB 之長期效果，長期使用很少導致治癒。每年僅 2-3% 經治療患者經歷可量測之 HBV 感染生物標記的損失，亦即 HBV 表面抗原（HBsAg）持久損失及血清轉化為抗 HBsAg 抗體（抗 HBs）（Kwon H., Lok. A.S. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2011) 8:275-284）。長期 IFN 投予亦與治療反應中的治療限制性副作用及變異性相關，且雖然持久 HBsAg 損失速率高於核苷及核苷酸類似物，但其仍僅發生於小於 10% 患者中。

【0005】 此外，治療慢性 HBV 感染之主要障礙係關於在延長使用目前可用的核苷及核苷酸類似物之後發生耐藥性變異體的出現，許多耐藥性變異體靶向病毒性 DNA 聚合酶。另外，目前治療需要持續及長期使用，通常在治療停止後導致不必要的副作用及復發風險。因此，迫切需要對抗慢性 HBV 感染之新一代療法。

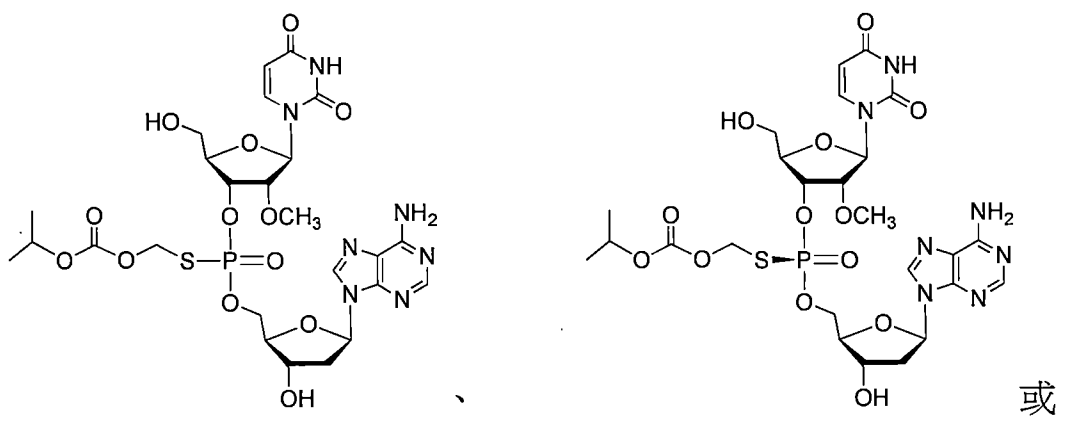
【發明內容】

【0006】 在一個態樣中，本發明提供一種治療感染有 B 型肝炎病毒之個體的方法，該方法包含向個體投予包含劑量為約 0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg 之式（I）化合物的醫藥組成物，其中該化合物選自：

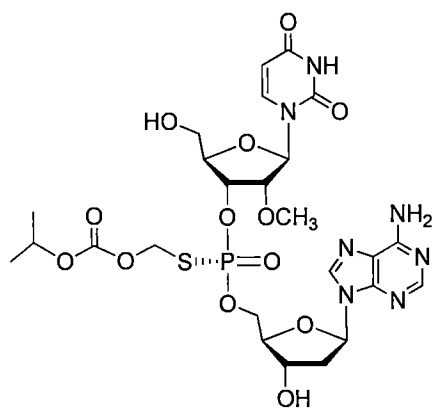


式 (Ia) 式 (Ib) 式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。在一些具體實例中，
式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：



式 (IIa) 式 (IIb)



式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0007】 在一些具體實例中，組成物包含式 (I) 化合物之混合物。

在一些具體實例中，組成物包含式 (Ib) 與式 (Ic) 之混合物。在一些具體實例中，混合物包含約 1:1 比率之式 (Ib) 與式 (Ic) (例如，外消旋混合物)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (Ib) 與式 (Ic)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (Ic) 與式 (Ib)。

【0008】 在一些具體實例中，組成物包含式 (Ib) 且包含小於約 5% 之式 (Ic)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ic)，或實質上不含式 (Ic)。在一些具體實例中，組成物包含式 (Ic) 且包含小於約 5% 之式 (Ib)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ib)，或實質上不含式 (Ib)。

【0009】 在一些具體實例中，組成物包含式 (II) 化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIb) 與式 (IIc) 之混合物。在一些具體實例中，混合物包含約 1:1 比率之式 (IIb) 與式 (IIc) (例如，外消旋混合物)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (IIb) 與式 (IIc)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1

之比率的式 (IIc) 與式 (IIb)。

【0010】 在一些具體實例中，組成物包含式 (IIb) 且包含小於約 5% 之式 (IIc)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIc)，或實質上不含式 (IIc)。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIc) 且包含小於約 5% 之式 (IIb)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIb)，或實質上不含式 (IIb)。

【0011】 在一些具體實例中，組成物係經口投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予。在一些具體實例中，式 (II) 化合物係經口投予。在一些具體實例中，組成物係非經腸（例如，腹膜內）投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係非經腸（例如，腹膜內）投予。在一些具體實例中，式 (II) 化合物係非經腸（例如，腹膜內）投予。

【0012】 在一些具體實例中，個體為哺乳動物。在一些具體實例中，個體為人類。在一些具體實例中，個體為非人類動物，例如土拔鼠（例如，東方土拔鼠）。

【0013】 在一些具體實例中，該方法包含每日投予該劑量。在一些具體實例中，投予為每日一次。在一些具體實例中，投予為每日多於一次，例如每日兩次、每日三次、每日四次。

【0014】 在一些具體實例中，該方法包含以少於一日一次之頻率，例如每 36 小時一次、每隔一天一次或一週一次投予該劑量。

【0015】 在一些具體實例中，劑量包含約 0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg。

在一些具體實例中，劑量包含約 0.5 mg/kg 至約 95 mg/kg、約 90 mg/kg、約 85 mg/kg、約 80 mg/kg、約 75 mg/kg、約 70 mg/kg、約 65 mg/kg、約 60 mg/kg、約 55 mg/kg、約 50 mg/kg、約 45 mg/kg、約 40 mg/kg、約 35 mg/kg、約 30 mg/kg、約 25 mg/kg、約 20 mg/kg、約 15 mg/kg 或約 10 mg/kg。在一些具體實例中，劑量包含約 0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg。在一些具體實例中，劑量包含約 0.5 mg/kg 至約 40 mg/kg。

【0016】 在一些具體實例中，劑量包含大於約 0.5 mg/kg，例如約 1.0 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 50 mg/kg、約 55 mg/kg、約 60 mg/kg、約 65 mg/kg、約 70 mg/kg、約 75 mg/kg、約 80 mg/kg、約 85 mg/kg 或約 90 mg/kg 至約 100 mg/kg。在一些具體實例中，劑量包含約 5 mg/kg 至約 50 mg/kg。在一些具體實例中，劑量包含約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg。在一些具體實例中，劑量包含約 15 mg/kg 至約 50 mg/kg。

【0017】 在一些具體實例中，劑量包含液體或固體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。在一些具體實例中，液體或固體劑型係經口投予。在一些具體實例中，液體或固體形式係非經腸（例如，腹膜內）投予。

【0018】 在一些具體實例中，該方法進一步包含投予額外藥劑。在一些具體實例中，該方法進一步包含投予治療有效量之額外藥劑。在一些具體實例中，額外藥劑為抗病毒劑或抗癌劑。在一些具體實例中，抗病毒劑

包含干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑或非干擾素免疫增強劑。在一些具體實例中，干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。在一些具體實例中，其中核苷類似物包含拉米夫定（lamivudine）、阿德福韋酯（adefovir dipivoxil）、恩替卡韋（entecavir）、替比夫定（telbivudine）、克來夫定（clevudine）、利巴韋林（ribavarin）、替諾福韋（tenofovir）、替諾福韋酯（tenofovir dipivoxil）、替諾福韋艾拉酚胺（tenofovir alafenamide）、拜斯福韋（besifovir）或 AGX-1009。在一些具體實例中，抗病毒劑為恩替卡韋。在一些具體實例中，抗病毒化合物包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia（硝唑尼特（nitazoxanide））、Dd-RNAi、NVR-121（NVR 3-778）、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，非干擾素免疫增強劑包含日達仙（zadaxin）（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。在一些具體實例中，抗病毒劑為衣殼抑制劑、進入抑制劑、分泌抑制劑、微 RNA、反義 RNA 劑、RNAi 劑或被設計成抑制病毒 RNA 之其他藥劑。在一些具體實例中，抗癌劑選自甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、小紅莓（doxorubicin）、長春新鹼（vincristine）、博萊黴素（bleomycin）、長春鹼（vinblastine）、達卡巴嗪（dacarbazine）、托泊替（toposide）、順鉑（cisplatin）、表柔比星（epirubicin）及甲苯磺酸索拉非尼（sorafenib tosylate）。

【0019】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體係初次經治療。在一些具體實例中，個體先前已針對 HBV 感染進行治療。在一些具

體實例中，對 HBV 感染之先前治療已失敗。在一些具體實例中，個體已復發。

【0020】 在一些具體實例中，個體先前已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑（例如，干擾素、病毒唑）治療，且罹患復發性 HBV 感染。

【0021】 在一些具體實例中，個體罹患與 B 型肝炎病毒 (HDV) 共感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HDV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 與 HDV 共感染。

【0022】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已診斷出患有肝硬化。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌且等待肝移植。在一些具體實例中，個體為非肝硬化或尚未診斷出患有肝細胞癌。

【0023】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已進一步診斷出患有 HIV 感染。在一些具體實例中，HIV 感染之病毒株為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HIV-1 或 HIV-2（例如，病毒株 1 或病毒株 2）。

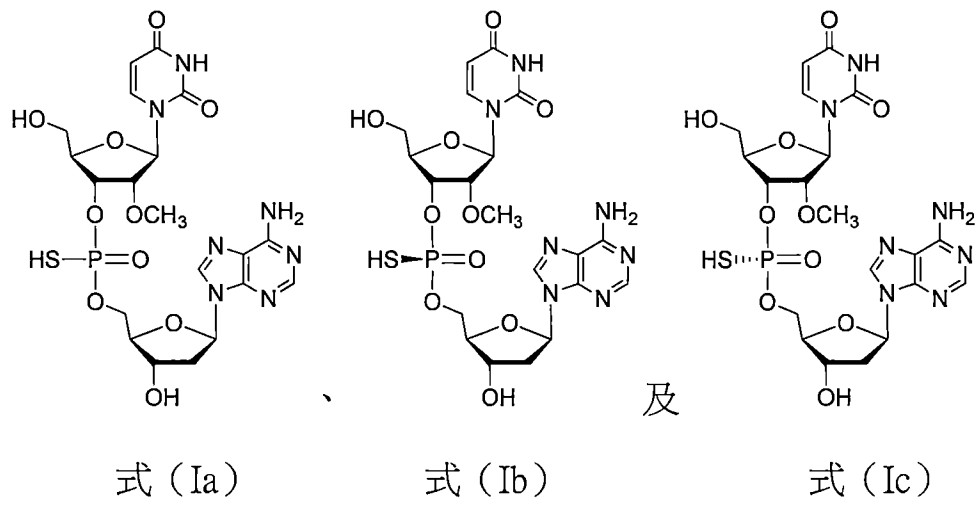
【0024】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含直至治療結束時至少一週一次分析或接受對個體之體重及體溫之分析。

【0025】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含在治療結束之前至少一次分析或接受對個體血液樣本之分析。在一些具體實例中，分析血液樣本之病毒負荷及表面抗原含量。在一些具體實例中，分析血液

樣本之干擾素（例如，干擾素 α 或干擾素 β ）、干擾素刺激蛋白（例如，ISG15、CXCL10、OAS 1）或其他細胞因子之表現水準。在一些具體實例中，分析血液樣本之抗 WHS 抗體及抗 WHc 抗體的存在。

【0026】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含在治療結束之前至少一次分析或接受對個體肝活檢標本之分析。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之病毒 DNA、病毒 RNA、病毒抗原及 cccDNA 之含量。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之干擾素（例如，干擾素 α 或干擾素 β ）、干擾素刺激蛋白（例如，ISG15、CXCL10、OAS 1）或其他細胞因子之表現水準。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之抗 WHS 抗體及抗 WHc 抗體的存在。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之肝炎症、壞死、脂肪變性或纖維化之減少。

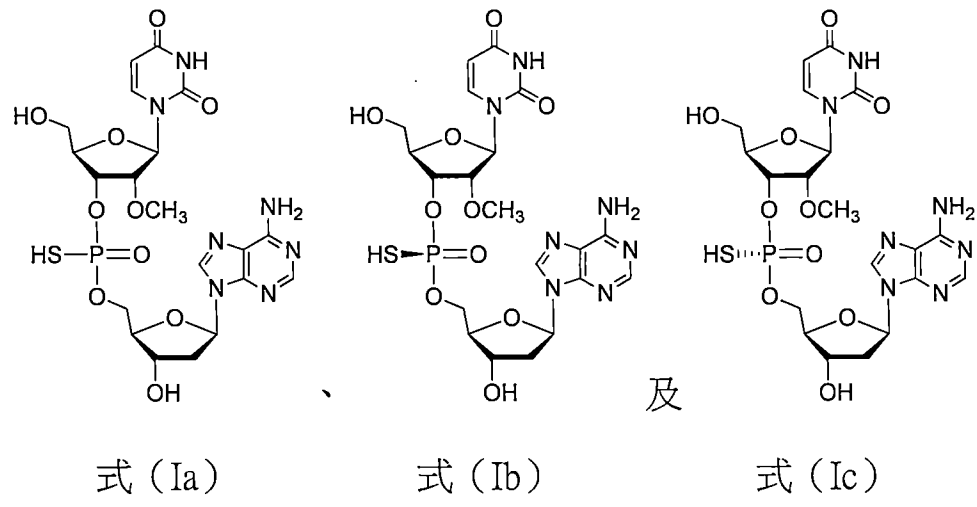
【0027】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含向個體投予式 (I) 化合物，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，以及恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

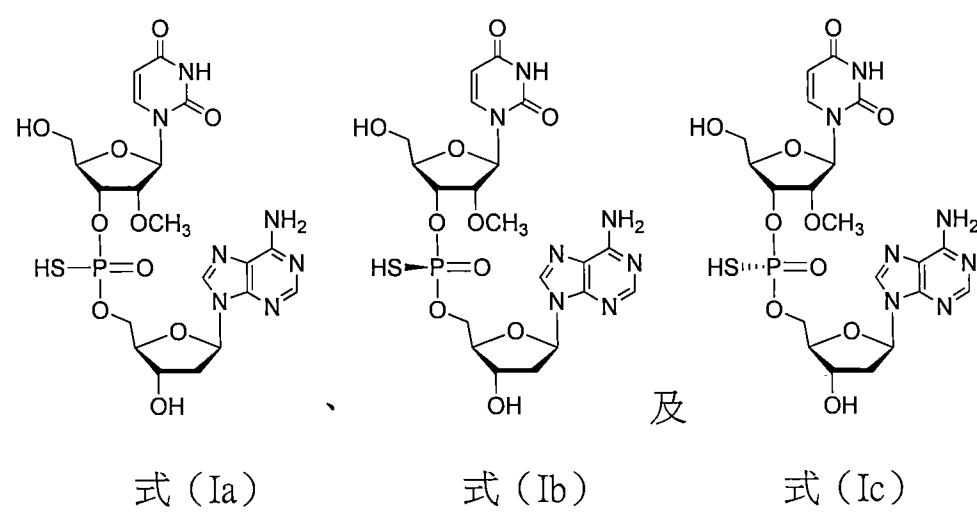
【0028】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒

之方法，其包含向個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程，其中個體先前已用式 (I) 化合物的療程治療，其中該化合物選自：



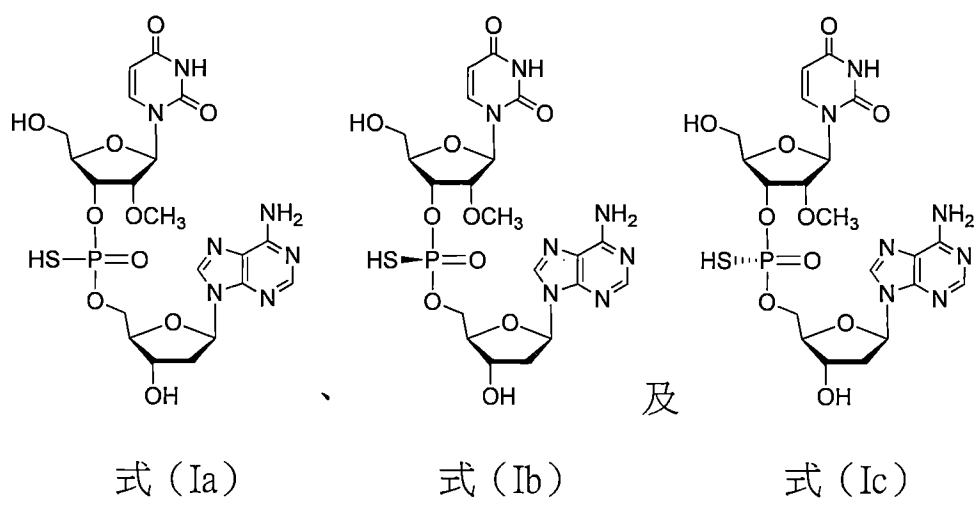
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

【0029】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，其中個體先前已用恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程治療，該方法包含向個體投予之式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：



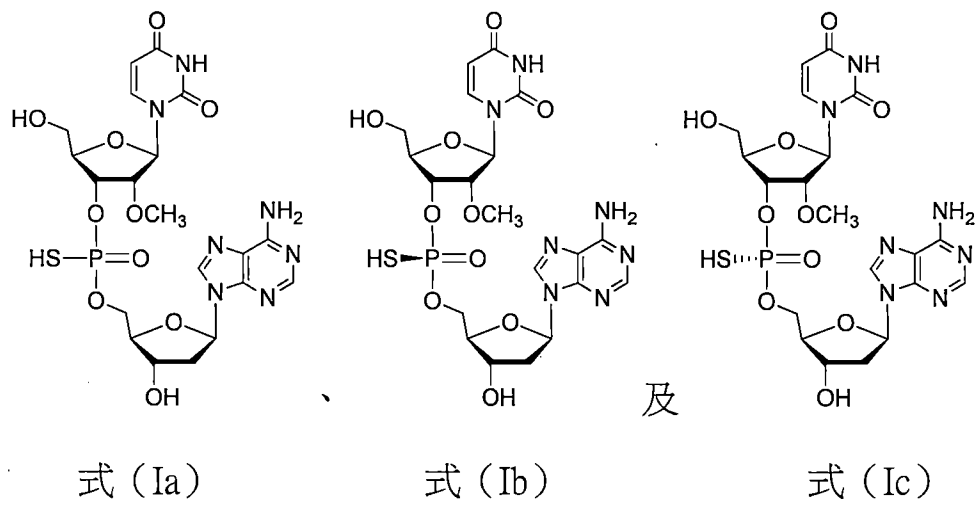
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

【0030】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含首先向個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程，且隨後向個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：



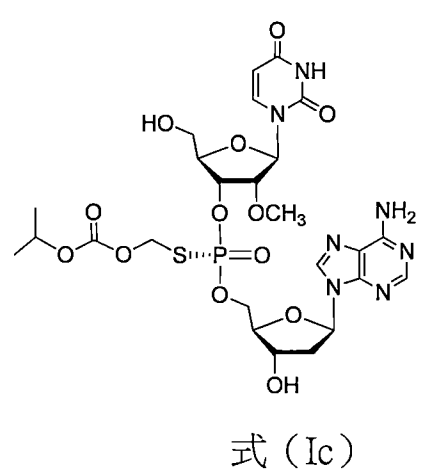
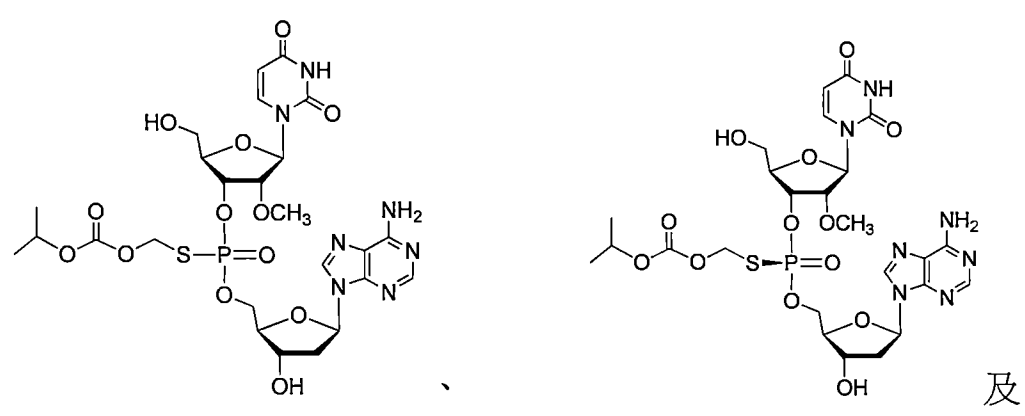
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

【0031】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含首先向個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，且隨後向個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程，從而治療個體。

【0032】 在前述本發明態樣中之任一者中，式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0033】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之療程為約 1 天至約 24 週。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物在整個療程中係至少每週（例如，一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次、一週 7 次）投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物在整個療程中係每日投予。

【0034】 在一些具體實例中，恩替卡韋之療程為約 1 天至約 12 週。在一些具體實例中，恩替卡韋在整個療程中係至少每週（例如，一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次、一週 7 次）投予。在一些具體實例中，恩替卡韋在整個療程中係每日投予。

【0035】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 5 mg/kg 至約 100 mg/kg (例如，約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 40 mg/kg、約 50 mg/kg、約 60 mg/kg、約 70 mg/kg、約 80 mg/kg、約 90 mg/kg 或約 100 mg/kg)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg (例如，約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg 或約 50 mg/kg)。

【0036】 在一些具體實例中，恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg 至約 5 mg (例如，約 0.1 mg、約 0.2 mg、約 0.3 mg、約 0.4 mg、約 0.5 mg、約 0.6 mg、約 0.7 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.25 mg、約 1.5 mg、約 1.75 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 3.5 mg、約 4 mg、約 4.5 mg 或約 5 mg)。在一些具體實例中，恩替卡韋之劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg (例如，約 0.01 mg/kg、約 0.025 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg 或約 10 mg/kg)。在一些具體實例中，恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg (例如，約 0.1 mg/kg、約 0.2 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.6 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.9 mg/kg、約 1 mg/kg、約 1.25 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.75 mg/kg、約 2 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 3 mg/kg、約 3.5 mg/kg、約 4 mg/kg、約 4.5 mg/kg 或約 5 mg/kg)。

【0037】 在一些具體實例中，劑量包含液體或固體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。

在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。

【0038】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物或恩替卡韋係經口投予（例如，式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予，或恩替卡韋係經口投予，或式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋兩者均經口投予）。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物或恩替卡韋係非經腸投予（例如，式 (II) 化合物係非經腸投予）。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係非經腸投予且恩替卡韋係經口投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物與恩替卡韋調配為固定劑組合（例如，調配為液體劑型或固體劑型，例如膠囊或錠劑）。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物與恩替卡韋調配為固定劑組合（例如，調配為液體劑型或固體劑型，例如膠囊或錠劑）用以經口投予。

【0039】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有協同或累加效應。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有累加效應。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有協同效應。

【0040】 在一些具體實例中，組成物包含式 (I)（例如，式 (Ib) 及式 (Ic)）化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (Ib) 且包含小於約 5% 之式 (Ic)（例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ic)），或實質上不含式 (Ic)。在一些具體實例中，組成物包含式 (Ic) 且包含小於約 5% 之式 (Ib)（例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ib)），或實質上不含式 (Ib)。

【0041】 在一些具體實例中，組成物包含式 (II) (例如，式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIb) 且包含小於約 5% 之 (IIc) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIc)，或實質上不含式 (IIc))。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIc) 且包含小於約 5% 之式 (IIb) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIb)，或實質上不含式 (IIb))。

【0042】 在一些具體實例中，個體為哺乳動物。在一些具體實例中，個體為人類。在一些具體實例中，個體為非人類動物，例如土拔鼠 (例如，東方土拔鼠)。

【0043】 在一些具體實例中，該方法進一步包含投予治療有效量之額外藥劑。在一些具體實例中，額外藥劑為抗病毒劑或抗癌劑。在一些具體實例中，抗病毒劑包含干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑或非干擾素免疫增強劑。在一些具體實例中，干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素 (例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b)。在一些具體實例中，核苷類似物包含拉米夫定、阿德福韋酯、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋、替諾福韋酯、替諾福韋艾拉酚胺、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，抗病毒劑為替諾福韋 (例如，替諾福韋酯、替諾福韋艾拉酚胺)。在一些具體實例中，抗病毒化合物包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia (硝唑尼特)、Dd-RNAi、NVR-121 (NVR 3-778)、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，非干擾

素免疫增強劑包含日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。在一些具體實例中，抗病毒劑為衣殼抑制劑、進入抑制劑、分泌抑制劑、微 RNA、反義 RNA 劑、RNAi 劑或被設計成抑制病毒 RNA 之其他藥劑。在一些具體實例中，抗癌劑選自甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、小紅莓、長春新鹼、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、托泊替、順鉑、表柔比星及甲苯磺酸索拉非尼。

【0044】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體係初次經治療。在一些具體實例中，個體先前已針對 HBV 感染進行治療。在一些具體實例中，對 HBV 感染之先前治療已失敗。在一些具體實例中，個體已復發。

【0045】 在一些具體實例中，個體先前已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑（例如，干擾素、病毒唑）治療，且罹患復發性 HBV 感染。

【0046】 在一些具體實例中，個體罹患與 B 型肝炎病毒（HDV）共感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HDV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 與 HDV 共感染。

【0047】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已診斷出患有肝硬化。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌且等待肝移植。在一些具體實例中，個體為非肝硬化或尚未診斷出患有肝細胞癌。

【0048】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已進一步

診斷出患有 HIV 感染。在一些具體實例中，HIV 感染之病毒株為已知的。

在一些具體實例中，個體感染有 HIV-1 或 HIV-2（例如，病毒株 1 或病毒株 2）。

【0049】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含直至治療結束時至少一週一次分析或接受對個體之體重及體溫之分析。

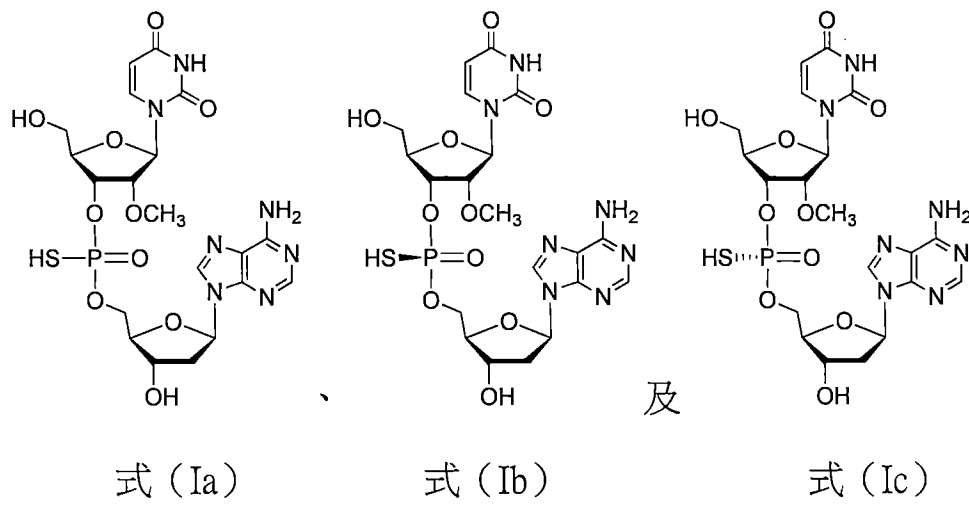
【0050】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含在治療結束之前至少一次分析或接受對個體血液樣本之分析。在一些具體實例中，分析血液樣本之病毒負荷及表面抗原含量。在一些具體實例中，分析血液樣本之干擾素（例如，干擾素 α 或干擾素 β ）、干擾素刺激蛋白（例如，ISG15、CXCL10、OAS 1）或其他細胞因子之表現水準。在一些具體實例中，分析血液樣本之抗 WHS 抗體及抗 WHc 抗體的存在。

【0051】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含在治療結束之前至少一次分析或接受對個體肝活檢標本之分析。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之病毒 DNA、病毒 RNA、病毒抗原及 cccDNA 之含量。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之干擾素（例如，干擾素 α 或干擾素 β ）、干擾素刺激蛋白（例如，ISG15、CXCL10、OAS 1）或其他細胞因子之表現水準。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之抗 WHS 抗體及抗 WHc 抗體的存在。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之肝炎症、壞死、脂肪變性或纖維化之減少。

【0052】 在任何及所有具體實例中，該方法提供一種適用於治療個體中 B 型肝炎病毒之醫藥組成物，該組成物包含式 (I)（例如，式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)）化合物、式 (II)（例如，式 (IIa)、式 (IIb) 或式 (IIc)）

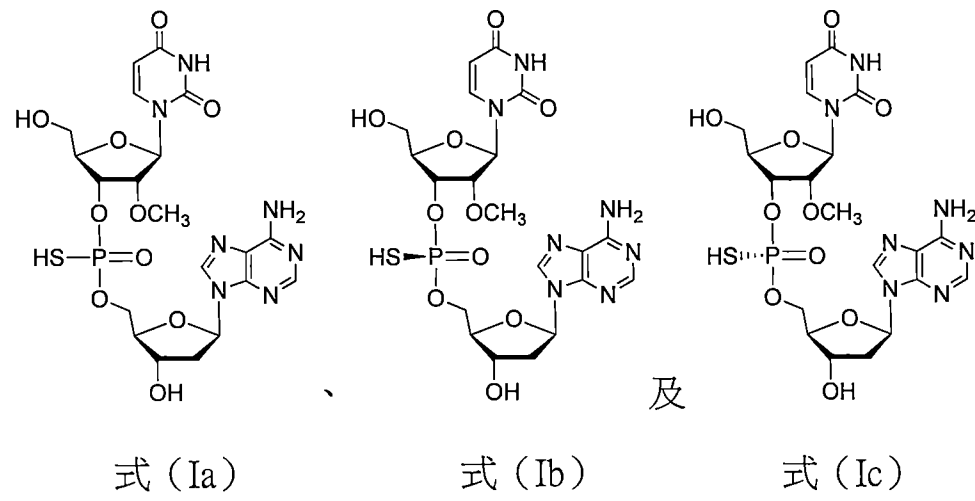
化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及恩替卡韋，從而治療個體。

【0053】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含向個體投予式 (I) 化合物，其中該化合物選自：



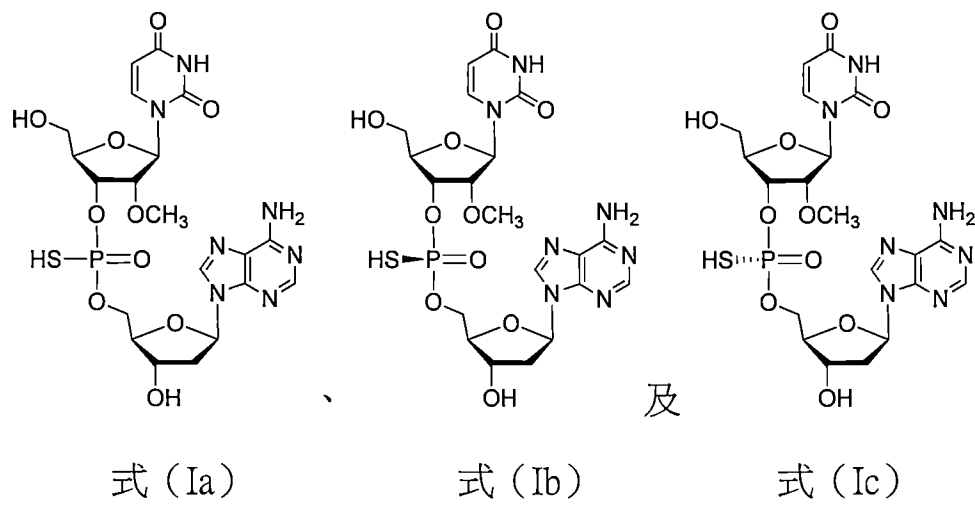
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，以及替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）或其醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

【0054】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，其包含向個體投予替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）或其醫藥學上可接受之鹽的療程，其中個體先前已用式 (I) 化合物的療程治療，其中該化合物選自：



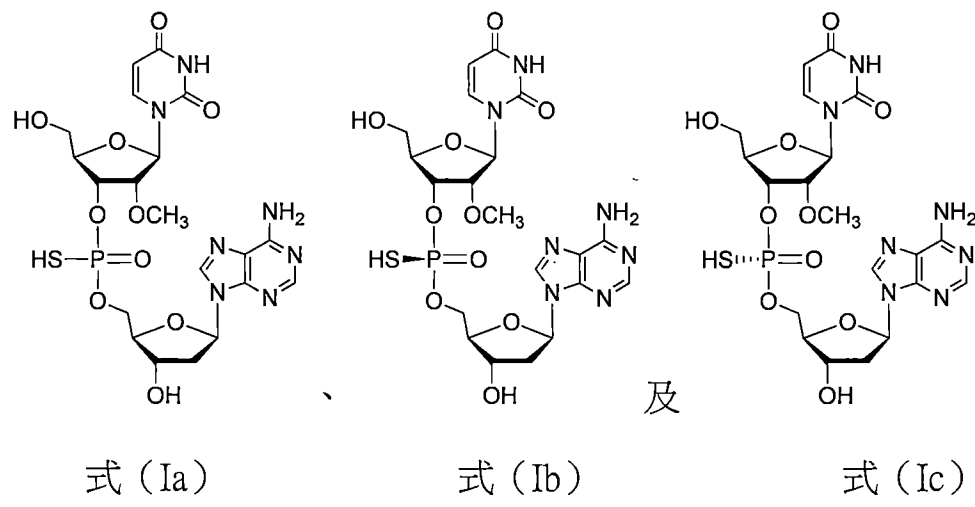
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

【0055】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，其中個體先前已用替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）或其醫藥學上可接受之鹽的療程治療，該方法包含向個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：



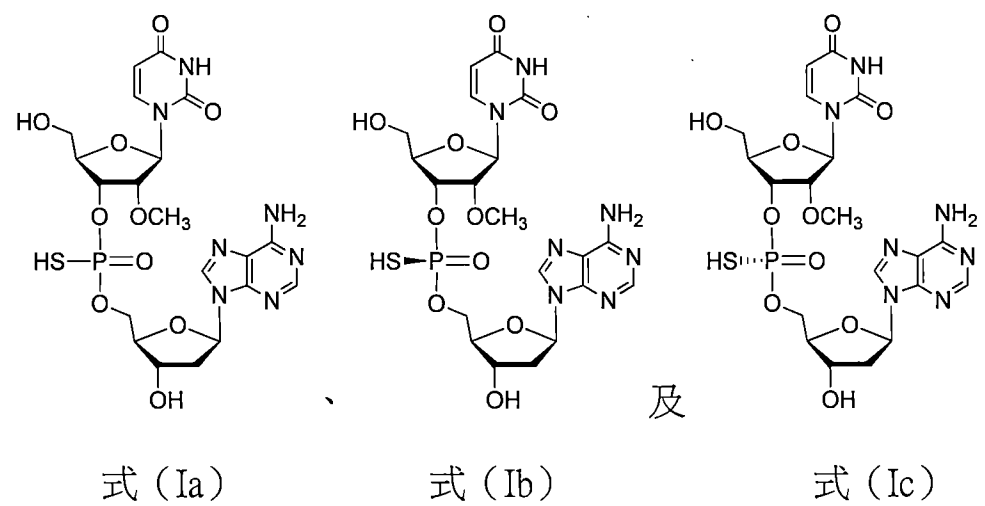
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

【0056】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含首先向個體投予替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）或其醫藥學上可接受之鹽的療程，且隨後向個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：



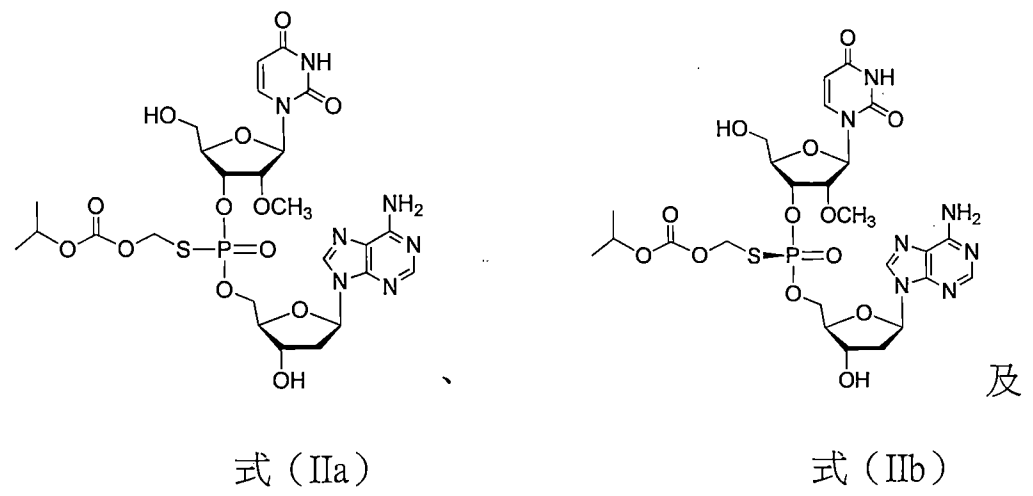
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

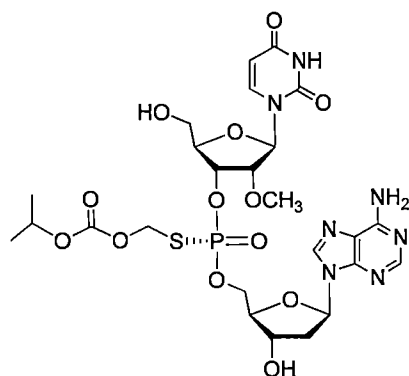
【0057】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含首先向個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，且隨後向個體投予替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）或其醫藥學上可接受之鹽的療程，從而治療個體。

【0058】 在前述本發明態樣中之任一者中，式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：





式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0059】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之療程為約 1 天至約 24 週。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物在整個療程中係至少每週（例如，一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次、一週 7 次）投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物在整個療程中係每日投予。

【0060】 在一些具體實例中，替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）之療程為約 1 天至約 12 週。在一些具體實例中，替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）在整個療程中係至少每週（例如，一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次、一週 7 次）投予。在一些具體實例中，替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）在整個療程中係每日投予。

【0061】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 5 mg/kg 至約 100 mg/kg（例如，約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 40 mg/kg、約 50 mg/kg、約 60 mg/kg、約 70 mg/kg、約 80 mg/kg、約 90 mg/kg 或約 100 mg/kg）。在一些具體實例中，式 (I) 或

式(II)化合物之劑量為約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg (例如, 約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg 或約 50 mg/kg)。

【0062】 在一些具體實例中,替諾福韋(例如,替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)之劑量為約 10 mg 至約 500 mg (例如,約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg 或約 300 mg)。在一些具體實例中,替諾福韋(例如,替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)之劑量為約 0.01 mg/kg 至約 20 mg/kg (例如,約 0.01 mg/kg、約 0.025 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 5 mg/kg、約 7.5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 15 mg/kg、約 17.5 mg/kg 或約 20 mg/kg)。在一些具體實例中,替諾福韋(例如,替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)之劑量為約 1 mg/kg 至約 20 mg/kg (例如,約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 15 mg/kg、約 17.5 mg/kg 或約 20 mg/kg)。

【0063】 在一些具體實例中,劑量包含液體或固體劑型。在一些具體實例中,液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中,固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。

【0064】 在一些具體實例中,式(I)或式(II)化合物或替諾福韋(例如,替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)係經口投予(例如,式(I)或式(II)化合物係經口投予,或替諾福韋(例如,替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)係經口投予,或式(I)或式(II)化合物及恩替卡韋兩者均經口投予)。在

一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物或替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）係非經腸投予（例如，式(II)化合物係非經腸投予）。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物係非經腸投予且替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）係經口投予。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物與替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）調配為固定劑組合，例如調配為液體劑型或固體劑型（例如，膠囊或錠劑）。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物與替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）調配為固定劑組合，例如調配為液體劑型或固體劑型（例如，膠囊或錠劑），用以經口投予。

【0065】 在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物及替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）之投予具有協同或累加效應。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物及替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）之投予具有累加效應。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物及替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）之投予具有協同效應。

【0066】 在一些具體實例中，組成物包含式(I)（例如，式(Ib)及式(Ic)）化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式(Ib)且包含小於約5%之式(Ic)（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.1%之式(Ic)），或實質上不含式(Ic)。在一些具體實例中，組成物包含式(Ic)且包含小於約5%之式(Ib)（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%或小於約0.1%之式(Ib)，或實質上不含式(Ib)）。

【0067】 在一些具體實例中，組成物包含式 (II) (例如，式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIb) 且包含小於約 5% 之 (IIc) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIc)，或實質上不含式 (IIc))。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIc) 且包含小於約 5% 之式 (IIb) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIb)，或實質上不含式 (IIb))。

【0068】 在一些具體實例中，個體為哺乳動物。在一些具體實例中，個體為人類。在一些具體實例中，個體為非人類動物，例如土拔鼠 (例如，東方土拔鼠)。

【0069】 在一些具體實例中，該方法進一步包含投予治療有效量之額外藥劑。在一些具體實例中，額外藥劑為抗病毒劑或抗癌劑。在一些具體實例中，抗病毒劑包含干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑或非干擾素免疫增強劑。在一些具體實例中，干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素 (例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b)。在一些具體實例中，核苷類似物包含拉米夫定、阿德福韋酯、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、恩替卡韋、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，抗病毒劑為恩替卡韋。在一些具體實例中，抗病毒化合物包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia (硝唑尼特)、Dd-RNAi、NVR-121 (NVR 3-778)、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，非干擾素免疫增強劑包含日達仙 (胸腺素 α -1)、GS-4774、CYT107 (介白素-7)、

Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。在一些具體實例中，抗病毒劑為衣殼抑制劑、進入抑制劑、分泌抑制劑、微 RNA、反義 RNA 劑、RNAi 劑或被設計成抑制病毒 RNA 之其他藥劑。在一些具體實例中，抗癌劑選自甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、小紅莓、長春新鹼、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、托泊替、順鉑、表柔比星及甲苯磺酸索拉非尼。

【0070】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體係初次經治療。在一些具體實例中，個體先前已針對 HBV 感染進行治療。在一些具體實例中，對 HBV 感染之先前治療已失敗。在一些具體實例中，個體已復發。

【0071】 在一些具體實例中，個體先前已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑（例如，干擾素、病毒唑）治療，且罹患復發性 HBV 感染。

【0072】 在一些具體實例中，個體罹患與 B 型肝炎病毒 (HDV) 共感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HDV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 與 HDV 共感染。

【0073】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已診斷出患有肝硬化。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌且等待肝移植。在一些具體實例中，個體為非肝硬化或尚未診斷出患有肝細胞癌。

【0074】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已進一步診斷出患有 HIV 感染。在一些具體實例中，HIV 感染之病毒株為已知的。

在一些具體實例中，個體感染有 HIV-1 或 HIV-2（例如，病毒株 1 或病毒株 2）。

【0075】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含直至治療結束時至少一週一次分析或接受對個體之體重及體溫之分析。

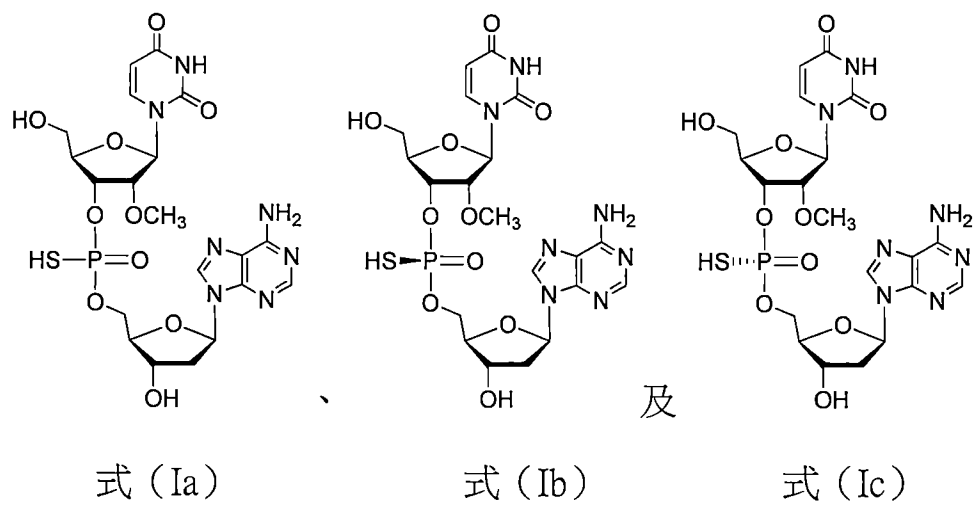
【0076】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含在治療結束之前至少一次分析或接受對個體血液樣本之分析。在一些具體實例中，分析血液樣本之病毒負荷及表面抗原含量。在一些具體實例中，分析血液樣本之干擾素（例如，干擾素 α 或干擾素 β ）、干擾素刺激蛋白（例如，ISG15、CXCL10、OAS 1）或其他細胞因子之表現水準。在一些具體實例中，分析血液樣本之抗 WHS 抗體及抗 WHc 抗體的存在。

【0077】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含在治療結束之前至少一次分析或接受對個體肝活檢標本之分析。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之病毒 DNA、病毒 RNA、病毒抗原及 cccDNA 之含量。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之干擾素（例如，干擾素 α 或干擾素 β ）、干擾素刺激蛋白（例如，ISG15、CXCL10、OAS 1）或其他細胞因子之表現水準。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之抗 WHS 抗體及抗 WHc 抗體的存在。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之肝炎症、壞死、脂肪變性或纖維化之減少。

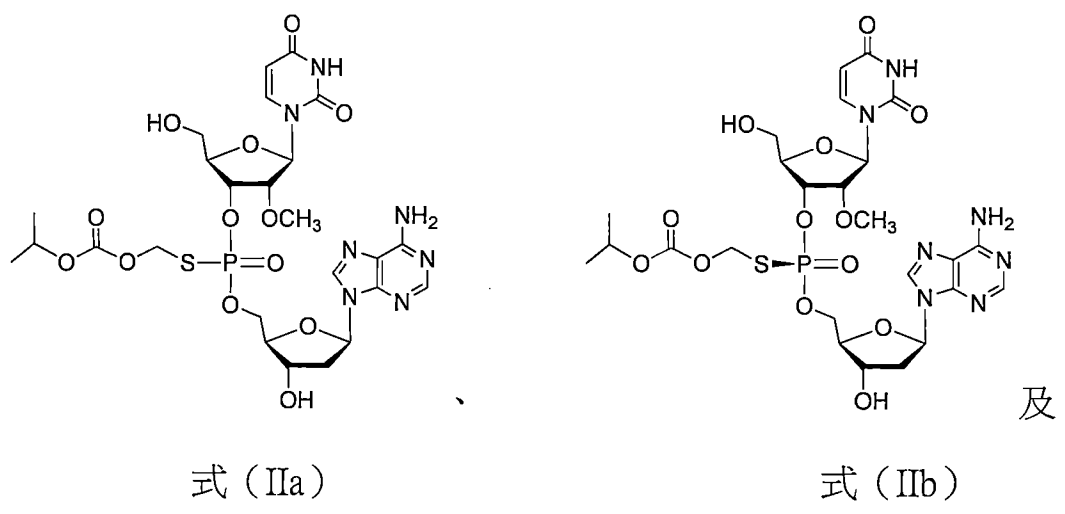
【0078】 在任何及所有具體實例中，該方法提供一種適用於治療個體中 B 型肝炎病毒之醫藥組成物，該組成物包含式 (I)（例如，式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)）化合物、式 (II)（例如，式 (IIa)、式 (IIb) 或式 (IIc)）化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替

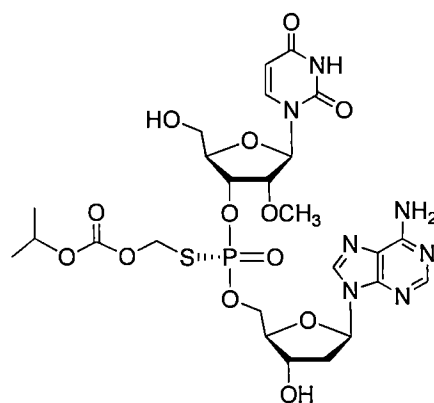
諾福韋艾拉酚胺)，從而治療個體。

【0079】 在另一態樣中，本發明提供一種治療感染有耐藥性 B 型肝炎病毒（HBV）病毒株的個體之方法，該方法包含向個體投予式（I）化合物，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體，且其中在投予除式（I）化合物以外的抗 HBV 藥物之後，個體中 HBV 生物標記之含量實質上未減少。在一些具體實例中，式（I）之前藥為式（II）化合物，其中該化合物選自：





式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，該方法包含向個體投予式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，該方法包含向個體投予式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0080】 在一些具體實例中，HBV 生物標記包含病毒負荷、HBsAg 含量、HBeAg 含量或 cccDNA 含量。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而降低。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後降低了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後降低了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0081】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽降低。在一些具體實

例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後降低了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9% 或約 99.99% 或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後降低了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0082】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0083】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、

約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9%或約 99.99%或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0084】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1%或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0085】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9%或約 99.99%或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量

在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0086】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0087】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9% 或約 99.99% 或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數

單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0088】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株對除式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑具有抗性，且抗 HBV 劑為干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑。在一些具體實例中，干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。在一些具體實例中，核苷類似物包含拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，非核苷抗病毒劑包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia（硝唑尼特）、Dd-RNAi、NVR-121（NVR 3-778）、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，免疫增強劑包含日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。

【0089】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株為 HBV 變異病毒株或 HBV 突變病毒株。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之變異或突變形式。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。

【0090】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg 蛋白序列

中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 100 與胺基酸位置 200 之間的突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 115、118、120、123、126、129、131、133、134、142、143、144、145 或 154 處之突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 T115N、T118V、P120L、P120Q、T126S、Q129H、T131K、M133I、M133L、F134N、F134H、P142L、P142S、T143L、D144A、D144V、G145R 或 S154P 突變。

【0091】 在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 150 與胺基酸位置 200 之間的突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 161、172、173、175、176、193、194 或 196 處之突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 F161H、F161L、W172L、W172*、L173F、L175F、L176V、L176*、S193L、V194F、V194S、I195M、W196L、W196S 或 W196*突變，例如與參考或共同序列相比，其中「*」表示終止密碼子。

【0092】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或

缺失) 包含位於胺基酸位置 60 與胺基酸位置 275 之間的突變, 例如與參考序列相比。在一些具體實例中, P 蛋白序列中之胺基酸突變 (例如, 胺基酸取代、添加或缺失) 包含在胺基酸位置 80、169、173、180、181、184、169、202、204、215、233、236 或 250 處之突變, 例如與參考序列相比。在一些具體實例中, P 蛋白序列中之胺基酸突變 (例如, 胺基酸取代、添加或缺失) 包含 N169T、I169T、V173L、L180M、A181T、A181V、T184A、T184C、T184G、T184I、T184L、T184M、T184S、S202C、S202G、S202I、M204I、M204V、N236T、M250I 或 M250V 突變。在一些具體實例中, P 蛋白序列中之胺基酸突變 (例如, 胺基酸取代、添加或缺失) 包含 L180M、M204I、M204V 或 N236T 突變。

【0093】 在一些具體實例中, 本文所描述之方法包含向個體投予式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中, 本文所描述之方法包含向個體投予式 (Ib) 及式 (Ic) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中, 混合物包含約 1:1 比率之式 (Ib) 與式 (Ic) (例如, 外消旋混合物)。在一些具體實例中, 混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (Ib) 與式 (Ic)。在一些具體實例中, 混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (Ic) 與式 (Ib)。

【0094】 在一些具體實例中, 本文所描述之方法包含向個體投予式 (I) 化合物之混合物, 式 (I) 包含式 (Ib) 及小於約 5% 之式 (Ic), 例如

小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5%或小於約 0.1% 之式 (Ic)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (Ic) 之包含式 (Ib) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (I) 化合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (I) 化合物之混合物，式 (I) 包含式 (Ic) 及小於約 5%之式 (Ib)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5%或小於約 0.1%之式 (Ib)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (Ib) 之包含式 (Ic) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (I) 化合物。

【0095】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (IIb) 及式 (IIc) 或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，混合物包含約 1:1 比率之式 (IIb) 與式 (IIc) (例如，外消旋混合物)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (IIb) 與式 (IIc)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (IIc) 與式 (IIb)。

【0096】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (II) 化合物之混合物，式 (II) 包含式 (IIb) 及小於約 5%之式 (IIc)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5%或小於約 0.1%之式 (IIc)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實

質上不含式 (IIc) 之包含式 (Iib) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (II) 化合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (II) 化合物之混合物，式 (II) 包含式 (IIc) 及小於約 5% 之式 (Iib)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Iib)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (Iib) 之包含式 (IIc) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (II) 化合物。

【0097】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $10\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物為小於 $10\ \mu M$)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $1\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物為小於 $1\ \mu M$)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.1\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.1\ \mu M$)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.01\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.1\ \mu M$)。

【0098】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予。在一些具體實例中，式 (I) 化合物係經口投予。在一些具體實例中，式 (II) 化合物係經口投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係非經腸投予。在一些具體實例中，式 (I) 化合物係非經腸投予。在一些具體實例中，式 (II) 化合物係非經腸投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係經靜脈內投予。在一些具體實例中，式 (I) 化合物係經靜脈內投予。在一些具體實例中，式 (II) 化合物係經靜脈內投予。

【0099】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物調配為液體或

固體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、丸劑、糖衣丸、散劑或微囊封劑型。

【0100】 在一些具體實例中，化合物（例如，式（I）或式（II）化合物）係以約 0.5 mg/kg 至約 1000 mg/kg 之劑量投予。在一些具體實例中，化合物（例如，式（I）或式（II）化合物）係以如下劑量投予：約 0.5 mg/kg 至約 1000 mg/kg、約 900 mg/kg、約 800 mg/kg、約 700 mg/kg、約 600 mg/kg、約 500 mg/kg、約 400 mg/kg、約 300 mg/kg、約 250 mg/kg、約 200 mg/kg、約 150 mg/kg、約 100 mg/kg、約 75 mg/kg、約 50 mg/kg、約 25 mg/kg、約 10 mg/kg、約 5 mg/kg、約 2.5 mg/kg 或更少。在一些具體實例中，化合物（例如，式（I）或式（II）化合物）係以約 5 mg/kg 至約 500 mg/kg 之劑量投予。在一些具體實例中，化合物（例如，式（I）或式（II）化合物）係以如下劑量投予：約 5 mg/kg 至約 500 mg/kg、450 mg/kg、約 400 mg/kg、約 350 mg/kg、約 300 mg/kg、約 250 mg/kg、約 200 mg/kg、約 150 mg/kg、約 100 mg/kg、約 75 mg/kg、約 50 mg/kg、約 25 mg/kg、約 10 mg/kg 或更少。

【0101】 在一些具體實例中，式（I）或式（II）之劑量為約 10 mg 至約 1500 mg、約 1250 mg、約 1000 mg、約 900 mg、約 800 mg、約 700 mg、約 600 mg、約 500 mg、約 400 mg、約 300 mg、約 250 mg、約 200 mg、約 150 mg、約 100 mg、約 75 mg、約 50 mg、約 25 mg 或更少。在一些具體實例中，式（I）或式（II）之劑量為約 10 mg、約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1250

mg 至約 1500 mg。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 50 mg 至約 1000 mg。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 200 mg 至約 1000 mg。

【0102】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物係每日投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係每日一次投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係一日多於一次投予，例如一日兩次、一日三次、一日四次。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係每隔一天、每 2 天、每 3 天、每 4 天或更久投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次或一週六次投予。

【0103】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，該方法之持續時間為一天。在一些具體實例中，該方法之持續時間為大於 1 天，例如約 2 天、約 3 天、約 4 天、約 5 天、約 6 天、約 7 天、約 8 天、約 9 天、約 10 天、約 11 天、約 12 天、約 13 天、約 14 天、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、約 1.5 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月。在一些具體實例中，該方法之持續時間為約 1 天至約 2 週。在一些具體實例中，該方法之持續時間為 6 天至 14 天。在一些具體實例中，該方法之持續時間為一週。在一些具體實例中，該方法之持續時間持續至個體之 HBV 感染被治癒（例如，直至個體呈現不可偵測之 HBV RNA 含量）。

【0104】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物調配為醫藥組成物。在一些具體實例中，醫藥組成物進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0105】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體為哺乳動物。在一些具體實例中，個體為人類。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體診斷出患有慢性 B 型肝炎(CHB)。在一些具體實例中，HBV 感染之基因型為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 A（例如，HBV-A1-7）、HBV 基因型 B（例如，HBV-B2-5）、HBV 基因型 C（例如，HBV-C1-16）、HBV 基因型 D（例如，HBV-D1-7）、HBV 基因型 E、HBV 基因型 F（例如，HBV-F1-4）、HBV 基因型 G、HBV 基因型 H、HBV 基因型 I 或 HBV 基因型 J。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物具有泛基因型活性。

【0106】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體係初次經治療。在一些具體實例中，個體先前已針對 HBV 感染進行治療。在一些具體實例中，對 HBV 感染之先前治療已失敗。在一些具體實例中，個體已復發。

【0107】 在一些具體實例中，個體先前已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑（例如，干擾素、病毒唑）治療，且罹患復發性 HBV 感染。

【0108】 在一些具體實例中，個體罹患與 B 型肝炎病毒 (HDV) 共感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HDV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 與 HDV 共感染。

【0109】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已診斷出患有肝硬化。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌。在一些具

體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌且等待肝移植。在一些具體實例中，個體為非肝硬化或尚未診斷出患有肝細胞癌。

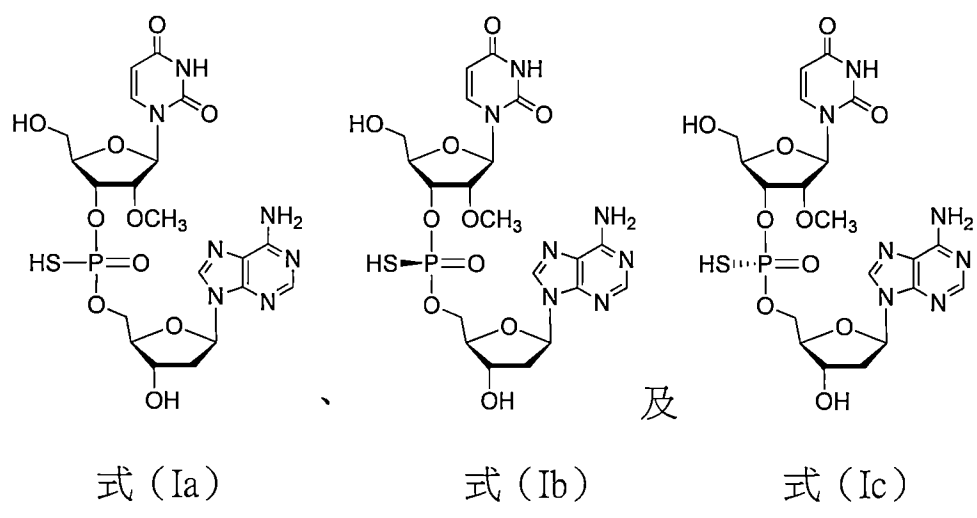
【0110】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已進一步診斷出患有 HIV 感染。在一些具體實例中，HIV 感染之病毒株為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HIV-1 或 HIV-2（例如，病毒株 1 或病毒株 2）。

【0111】 在一些具體實例中，個體先前已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑（例如，干擾素、病毒唑）治療，且罹患復發性 HBV 感染。

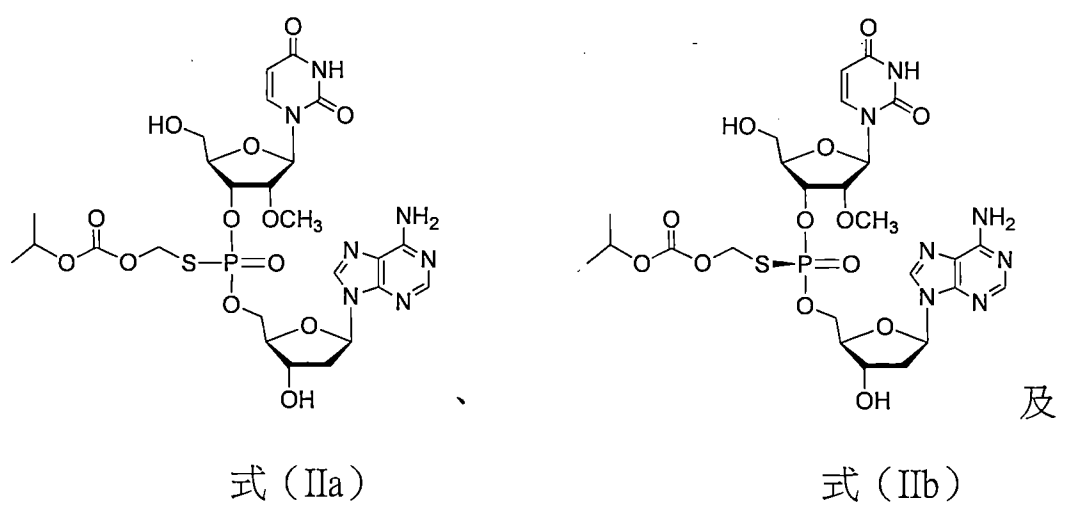
【0112】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體進一步被投予額外藥劑或治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，額外藥劑為干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、非干擾素免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑。在一些具體實例中，額外藥劑為干擾素，例如 peg-干擾素 α （例如，peg-干擾素 α -2a 或 peg-干擾素 α -2b）。在一些具體實例中，額外藥劑為核苷類似物，例如拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，非核苷抗病毒劑包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia（硝唑尼特）、Dd-RNAi、NVR-121（NVR 3-778）、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，免疫增強劑包含日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。在一些具體實例中，額外藥劑為恩替卡韋。

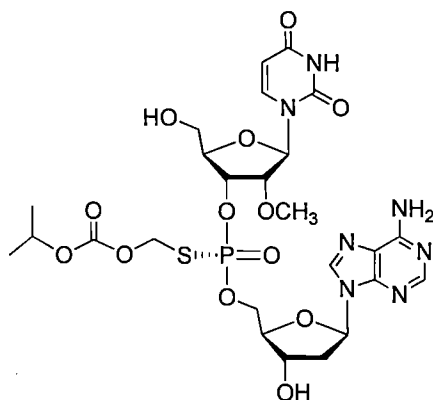
【0113】 在任何及所有具體實例中，該方法提供一種適用於治療個體中耐藥性 B 型肝炎病毒的病毒株之醫藥組成物，該組成物包含式 (I) (例如，式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)) 化合物、式 (II) (例如，式 (IIa)、式 (IIb) 或式 (IIc)) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

【0114】 在另一態樣中，本發明提供一種治療感染有耐藥性 B 型肝炎病毒 (HBV) 病毒株的個體之方法，該方法包含向個體投予式 (I) 化合物，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體，且其中耐藥性 HBV 病毒株對除式 (I) 化合物以外的抗 HBV 劑具有抗性。在一些具體實例中，式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：





式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，該方法包含向個體投予式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，該方法包含向個體投予式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0115】 在一些具體實例中，個體中 HBV 生物標記之含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，HBV 生物標記之含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 化合物以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，HBV 生物標記之含量實質上未藉由暴露於除式 (II) 化合物以外的抗 HBV 劑而減少。

【0116】 在一些具體實例中，HBV 生物標記包含病毒負荷、HBsAg 含量、HBeAg 含量或 cccDNA 含量。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而降低。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後降低了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在投予除式 (I) 或式 (II)

化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後降低了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0117】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽降低。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後降低了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9% 或約 99.99% 或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後降低了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0118】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更

少。

【0119】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9% 或約 99.99% 或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0120】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0121】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量實質

上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9% 或約 99.99% 或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0122】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0123】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化

合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9%或約 99.99%或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0124】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株對除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑具有抗性，且抗 HBV 劑為干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑。在一些具體實例中，干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。在一些具體實例中，核苷類似物包含拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，非核苷抗病毒劑包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia（硝唑尼特）、Dd-RNAi、NVR-121（NVR 3-778）、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，免疫增強劑包含日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。

【0125】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株為 HBV 變異病毒株或 HBV 突變病毒株。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株包含 HBsAg、

HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之變異或突變形式。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。

【0126】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 100 與胺基酸位置 200 之間的突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 115、118、120、123、126、129、131、133、134、142、143、144、145 或 154 處之突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 T115N、T118V、P120L、P120Q、T126S、Q129H、T131K、M133I、M133L、F134N、F134H、P142L、P142S、T143L、D144A、D144V、G145R 或 S154P 突變。

【0127】 在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 150 與胺基酸位置 200 之間的突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 161、172、173、175、176、193、194 或 196 處之突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 F161H、F161L、W172L、W172*、L173F、L175F、L176V、

L176*、S193L、V194F、V194S、I195M、W196L、W196S 或 W196*突變，例如與參考或共同序列相比，其中「*」表示終止密碼子。

【0128】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 60 與胺基酸位置 275 之間的突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 80、169、173、180、181、184、169、202、204、215、233、236 或 250 處之突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 N169T、I169T、V173L、L180M、A181T、A181V、T184A、T184C、T184G、T184I、T184L、T184M、T184S、S202C、S202G、S202I、M204I、M204V、N236T、M250I 或 M250V 突變。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 L180M、M204I、M204V 或 N236T 突變。

【0129】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (Ib) 及式 (Ic) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，混合物包含約 1:1 比率之式 (Ib) 與式 (Ic)（例如，外消旋混合物）。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (Ib) 與

式 (Ic)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (Ic) 與式 (Ib)。

【0130】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (I) 化合物之混合物，式 (I) 包含式 (Ib) 及小於約 5% 之式 (Ic)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ic)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (Ic) 之包含式 (Ib) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (I) 化合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (I) 化合物之混合物，式 (I) 包含式 (Ic) 及小於約 5% 之式 (Ib)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ib)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (Ib) 之包含式 (Ic) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (I) 化合物。

【0131】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (IIb) 及式 (IIc) 或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，混合物包含約 1:1 比率之式 (IIb) 與式 (IIc) (例如，外消旋混合物)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (IIb) 與式 (IIc)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、

約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (IIc) 與式 (Iib)。

【0132】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (II) 化合物之混合物，式 (II) 包含式 (Iib) 及小於約 5% 之式 (IIc)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIc)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (IIc) 之包含式 (Iib) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (II) 化合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (II) 化合物之混合物，式 (II) 包含式 (IIc) 及小於約 5% 之式 (Iib)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Iib)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (Iib) 之包含式 (IIc) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (II) 化合物。

【0133】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $10\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物為小於 $10\ \mu M$)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $1\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物為小於 $1\ \mu M$)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.1\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.1\ \mu M$)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.01\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.1\ \mu M$)。

【0134】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予。在一些具體實例中，式 (I) 化合物係經口投予。在一些具體實例中，式 (II) 化合物係經口投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係非經腸投予。在一些具體實例中，式 (I) 化合物係非

經腸投予。在一些具體實例中，式 (II) 化合物係非經腸投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係經靜脈內投予。在一些具體實例中，式 (I) 化合物係經靜脈內投予。在一些具體實例中，式 (II) 化合物係經靜脈內投予。

【0135】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物調配為液體或固體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、丸劑、糖衣丸、散劑或微囊封劑型。

【0136】 在一些具體實例中，化合物（例如，式 (I) 或式 (II) 化合物）係以約 0.5 mg/kg 至約 1000 mg/kg 之劑量投予。在一些具體實例中，化合物（例如，式 (I) 或式 (II) 化合物）係以如下劑量投予：約 0.5 mg/kg 至約 1000 mg/kg、約 900 mg/kg、約 800 mg/kg、約 700 mg/kg、約 600 mg/kg、約 500 mg/kg、約 400 mg/kg、約 300 mg/kg、約 250 mg/kg、約 200 mg/kg、約 150 mg/kg、約 100 mg/kg、約 75 mg/kg、約 50 mg/kg、約 25 mg/kg、約 10 mg/kg、約 5 mg/kg、約 2.5 mg/kg 或更少。在一些具體實例中，化合物（例如，式 (I) 或式 (II) 化合物）係以約 5 mg/kg 至約 500 mg/kg 之劑量投予。在一些具體實例中，化合物（例如，式 (I) 或式 (II) 化合物）係以如下劑量投予：約 5 mg/kg 至約 500 mg/kg、450 mg/kg、約 400 mg/kg、約 350 mg/kg、約 300 mg/kg、約 250 mg/kg、約 200 mg/kg、約 150 mg/kg、約 100 mg/kg、約 75 mg/kg、約 50 mg/kg、約 25 mg/kg、約 10 mg/kg 或更少。

【0137】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 10 mg 至約 1500 mg、約 1250 mg、約 1000 mg、約 900 mg、約 800 mg、約 700 mg、

約 600 mg、約 500 mg、約 400 mg、約 300 mg、約 250 mg、約 200 mg、約 150 mg、約 100 mg、約 75 mg、約 50 mg、約 25 mg 或更少。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 10 mg、約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1250 mg 至約 1500 mg。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 50 mg 至約 1000 mg。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 200 mg 至約 1000 mg。

【0138】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物係每日投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係每日一次投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係一日多於一次投予，例如一日兩次、一日三次、一日四次。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係每隔一天、每 2 天、每 3 天、每 4 天或更久投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次或一週六次投予。

【0139】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，該方法之持續時間為一天。在一些具體實例中，該方法之持續時間為大於 1 天，例如約 2 天、約 3 天、約 4 天、約 5 天、約 6 天、約 7 天、約 8 天、約 9 天、約 10 天、約 11 天、約 12 天、約 13 天、約 14 天、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、約 1.5 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月。在一些具體實例中，該方法之持續時間為約 1 天至約 2 週。在一些具體實例中，該方法之持續時間為 6 天至 14 天。在一些具體實例中，該方法

之持續時間為一週。在一些具體實例中，該方法之持續時間持續至個體之 HBV 感染被治癒（例如，直至個體呈現不可偵測之 HBV RNA 含量）。

【0140】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物調配為醫藥組成物。在一些具體實例中，醫藥組成物進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0141】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體為哺乳動物。在一些具體實例中，個體為人類。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體診斷出患有慢性 B 型肝炎(CHB)。在一些具體實例中，HBV 感染之基因型為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 A（例如，HBV-A1-7）、HBV 基因型 B（例如，HBV-B2-5）、HBV 基因型 C（例如，HBV-C1-16）、HBV 基因型 D（例如，HBV-D1-7）、HBV 基因型 E、HBV 基因型 F（例如，HBV-F1-4）、HBV 基因型 G、HBV 基因型 H、HBV 基因型 I 或 HBV 基因型 J。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物具有泛基因型活性。

【0142】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體係初次經治療。在一些具體實例中，個體先前已針對 HBV 感染進行治療。在一些具體實例中，對 HBV 感染之先前治療已失敗。在一些具體實例中，個體已復發。

【0143】 在一些具體實例中，個體先前已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑（例如，干擾素、病毒唑）治療，且罹患復發性 HBV 感染。

【0144】 在一些具體實例中，個體罹患與 B 型肝炎病毒 (HDV) 共

感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HDV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 與 HDV 共感染。

【0145】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已診斷出患有肝硬化。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌且等待肝移植。在一些具體實例中，個體為非肝硬化或尚未診斷出患有肝細胞癌。

【0146】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已進一步診斷出患有 HIV 感染。在一些具體實例中，HIV 感染之病毒株為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HIV-1 或 HIV-2（例如，病毒株 1 或病毒株 2）。

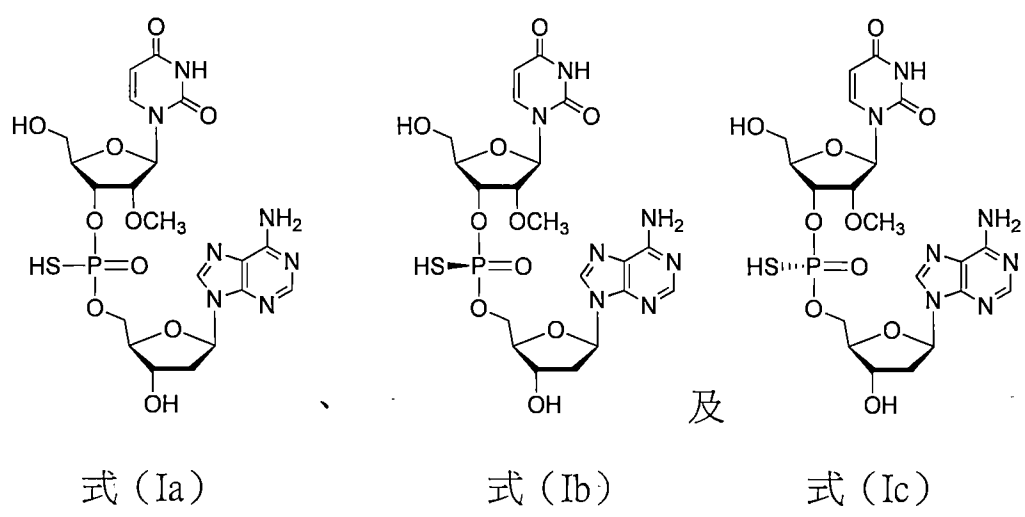
【0147】 在一些具體實例中，個體先前已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑（例如，干擾素、病毒唑）治療，且罹患復發性 HBV 感染。

【0148】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體進一步被投予額外藥劑或治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，額外藥劑為干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、非干擾素免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑。在一些具體實例中，額外藥劑為干擾素，例如 peg-干擾素 α （例如，peg-干擾素 α -2a 或 peg-干擾素 α -2b）。在一些具體實例中，額外藥劑為核苷類似物，例如拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，非核苷抗病毒劑

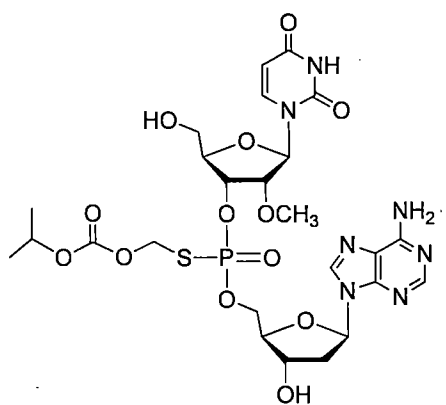
包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia（硝唑尼特）、Dd-RNAi、NVR-121（NVR 3-778）、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，免疫增強劑包含日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。

【0149】 在任何及所有具體實例中，該方法提供一種適用於治療個體中耐藥性 B 型肝炎病毒的病毒株之醫藥組成物，該組成物包含式（I）（例如，式（Ia）、式（Ib）或式（Ic））化合物、式（II）（例如，式（IIa）、式（IIb）或式（IIc））化合物或其醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

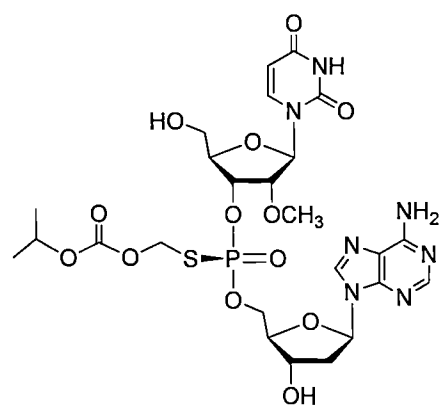
【0150】 在另一態樣中，本發明提供一種治療感染有 B 型肝炎病毒（HBV）之先前已被投予抗 HBV 劑的個體之方法，該方法包含向個體投予式（I）化合物，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。在一些具體實例中，式（I）之前藥為式（II）化合物，其中該化合物選自：

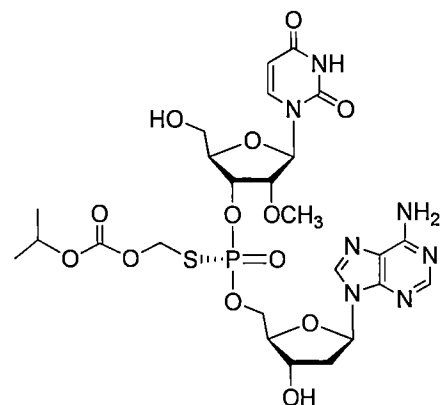


式 (IIa)



式 (IIb)

及



式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，該方法包含向個體投予式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，該方法包含向個體投予式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0151】 在一些具體實例中，抗 HBV 劑為除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑。在一些具體實例中，抗 HBV 劑為干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑。在一些具體實例中，干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。在一些具體實例中，核苷類似物包含拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福

韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，非核苷抗病毒劑包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia（硝唑尼特）、Dd-RNAi、NVR-121（NVR 3-778）、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，免疫增強劑包含日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。

【0152】 在一些具體實例中，HBV 病毒株為耐藥性 HBV 病毒株。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株對除式（I）或式（II）化合物以外的抗 HBV 劑具有抗性。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株對除式（I）化合物以外的抗 HBV 劑具有抗性。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株對除式（II）化合物以外的抗 HBV 劑具有抗性。

【0153】 在一些具體實例中，個體中 HBV 生物標記之含量實質上未藉由暴露於除式（I）或式（II）化合物以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，HBV 生物標記之含量實質上未藉由暴露於除式（I）化合物以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，HBV 生物標記之含量實質上未藉由暴露於除式（II）化合物以外的抗 HBV 劑而減少。

【0154】 在一些具體實例中，HBV 生物標記包含病毒負荷、HBsAg 含量、HBeAg 含量或 cccDNA 含量。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷實質上未藉由暴露於除式（I）或式（II）化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而降低。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在暴露於除式（I）或式（II）化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後降低了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、

約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1%或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後降低了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0155】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽降低。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後降低了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9%或約 99.99%或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之病毒負荷在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後降低了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0156】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1%或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥

學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0157】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9% 或約 99.99% 或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBsAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0158】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更

少。

【0159】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量實質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9% 或約 99.99% 或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 HBeAg 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0160】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在投予除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 2 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 1 個對數單位、約 0.5 個對數單位、約 0.1 個對數單位或更少。

【0161】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量實

質上由式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%、約 99.9% 或約 99.99% 或更多。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株之 cccDNA 含量在投予式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後減少了多於約 1 個對數單位、約 1.5 個對數單位、約 2 個對數單位、約 2.5 個對數單位、約 3 個對數單位、約 3.5 個對數單位、約 4 個對數單位、約 4.5 個對數單位、約 5 個對數單位或更多。

【0162】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株對除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑具有抗性，且抗 HBV 劑為干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑。在一些具體實例中，干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。在一些具體實例中，核苷類似物包含拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，非核苷抗病毒劑包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia（硝唑尼特）、Dd-RNAi、NVR-121（NVR 3-778）、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，免疫增強劑包含日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。

【0163】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株為 HBV 變異病毒株或 HBV 突變病毒株。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之變異或突變形式。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。

【0164】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 100 與胺基酸位置 200 之間的突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 115、118、120、123、126、129、131、133、134、142、143、144、145 或 154 處之突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 T115N、T118V、P120L、P120Q、T126S、Q129H、T131K、M133I、M133L、F134N、F134H、P142L、P142S、T143L、D144A、D144V、G145R 或 S154P 突變。

【0165】 在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 150 與胺基酸位置 200 之間的突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 161、172、173、175、176、193、194 或 196 處之突變，例如與參考序列相比。在

一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 F161H、F161L、W172L、W172*、L173F、L175F、L176V、L176*、S193L、V194F、V194S、I195M、W196L、W196S 或 W196*突變，例如與參考或共同序列相比，其中「*」表示終止密碼子。

【0166】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 60 與胺基酸位置 275 之間的突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 80、169、173、180、181、184、169、202、204、215、233、236 或 250 處之突變，例如與參考序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 N169T、I169T、V173L、L180M、A181T、A181V、T184A、T184C、T184G、T184I、T184L、T184M、T184S、S202C、S202G、S202I、M204I、M204V、N236T、M250I 或 M250V 突變。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 L180M、M204I、M204V 或 N236T 突變。

【0167】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (Ib) 及式 (Ic) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，混合物包含約 1:1 比率之式 (Ib) 與式 (Ic)（例如，外消旋混合物）。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、

約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (Ib) 與式 (Ic)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (Ic) 與式 (Ib)。

【0168】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (I) 化合物之混合物，式 (I) 包含式 (Ib) 及小於約 5% 之式 (Ic)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ic)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (Ic) 之包含式 (Ib) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (I) 化合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (I) 化合物之混合物，式 (I) 包含式 (Ic) 及小於約 5% 之式 (Ib)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ib)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (Ib) 之包含式 (Ic) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (I) 化合物。

【0169】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (IIb) 及式 (IIc) 或其醫藥學上可接受之鹽的混合物。在一些具體實例中，混合物包含約 1:1 比率之式 (IIb) 與式 (IIc) (例如，外消旋混合物)。在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (IIb) 與式 (IIc)。

在一些具體實例中，混合物包含約 51:49、約 52:48、約 53:47、約 54:46、約 55:45、約 60:40、約 65:35、約 70:30、約 75:25、約 80:20、約 85:15、約 90:10、約 95:5 或約 99:1 之比率的式 (IIc) 與式 (IIb)。

【0170】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (II) 化合物之混合物，式 (II) 包含式 (IIb) 及小於約 5% 之式 (IIc)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIc)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (IIc) 之包含式 (IIb) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (II) 化合物。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予式 (II) 化合物之混合物，式 (II) 包含式 (IIc) 及小於約 5% 之式 (IIb)，例如小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIb)。在一些具體實例中，本文所描述之方法包含向個體投予實質上不含式 (IIb) 之包含式 (IIc) 或其醫藥學上可接受之鹽的式 (II) 化合物。

【0171】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $10\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物為小於 $10\ \mu M$)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $1\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物為小於 $1\ \mu M$)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.1\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.1\ \mu M$)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.01\ \mu M$ (例如，式 (II) 化合物之 IC_{50} 值為小於 $0.1\ \mu M$)。

【0172】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予。在一些具體實例中，式 (I) 化合物係經口投予。

在一些具體實例中，式(II)化合物係經口投予。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物係非經腸投予。在一些具體實例中，式(I)化合物係非經腸投予。在一些具體實例中，式(II)化合物係非經腸投予。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物係經靜脈內投予。在一些具體實例中，式(I)化合物係經靜脈內投予。在一些具體實例中，式(II)化合物係經靜脈內投予。

【0173】 在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物調配為液體或固體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、丸劑、糖衣丸、散劑或微囊封劑型。

【0174】 在一些具體實例中，化合物(例如，式(I)或式(II)化合物)係以約 0.5 mg/kg 至約 1000 mg/kg 之劑量投予。在一些具體實例中，化合物(例如，式(I)或式(II)化合物)係以如下劑量投予：約 0.5 mg/kg 至約 1000 mg/kg、約 900 mg/kg、約 800 mg/kg、約 700 mg/kg、約 600 mg/kg、約 500 mg/kg、約 400 mg/kg、約 300 mg/kg、約 250 mg/kg、約 200 mg/kg、約 150 mg/kg、約 100 mg/kg、約 75 mg/kg、約 50 mg/kg、約 25 mg/kg、約 10 mg/kg、約 5 mg/kg、約 2.5 mg/kg 或更少。在一些具體實例中，化合物(例如，式(I)或式(II)化合物)係以約 5 mg/kg 至約 500 mg/kg 之劑量投予。在一些具體實例中，化合物(例如，式(I)或式(II)化合物)係以如下劑量投予：約 5 mg/kg 至約 500 mg/kg、450 mg/kg、約 400 mg/kg、約 350 mg/kg、約 300 mg/kg、約 250 mg/kg、約 200 mg/kg、約 150 mg/kg、約 100 mg/kg、約 75 mg/kg、約 50 mg/kg、約 25 mg/kg、約 10 mg/kg 或更少。

【0175】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 10 mg 至約 1500 mg、約 1250 mg、約 1000 mg、約 900 mg、約 800 mg、約 700 mg、約 600 mg、約 500 mg、約 400 mg、約 300 mg、約 250 mg、約 200 mg、約 150 mg、約 100 mg、約 75 mg、約 50 mg、約 25 mg 或更少。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 10 mg、約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1250 mg 至約 1500 mg。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 50 mg 至約 1000 mg。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 之劑量為約 200 mg 至約 1000 mg。

【0176】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物係每日投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係每日一次投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係一日多於一次投予，例如一日兩次、一日三次、一日四次。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係每隔一天、每 2 天、每 3 天、每 4 天或更久投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次或一週六次投予。

【0177】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，該方法之持續時間為一天。在一些具體實例中，該方法之持續時間為大於 1 天，例如約 2 天、約 3 天、約 4 天、約 5 天、約 6 天、約 7 天、約 8 天、約 9 天、約 10 天、約 11 天、約 12 天、約 13 天、約 14 天、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、約 1.5 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個

月。在一些具體實例中，該方法之持續時間為約 1 天至約 2 週。在一些具體實例中，該方法之持續時間為 6 天至 14 天。在一些具體實例中，該方法之持續時間為一週。在一些具體實例中，該方法之持續時間持續至個體之 HBV 感染被治癒（例如，直至個體呈現不可偵測之 HBV RNA 含量）。

【0178】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，式 (I) 或式 (II) 化合物調配為醫藥組成物。在一些具體實例中，醫藥組成物進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0179】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體為哺乳動物。在一些具體實例中，個體為人類。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體診斷出患有慢性 B 型肝炎(CHB)。在一些具體實例中，HBV 感染之基因型為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 A（例如，HBV-A1-7）、HBV 基因型 B（例如，HBV-B2-5）、HBV 基因型 C（例如，HBV-C1-16）、HBV 基因型 D（例如，HBV-D1-7）、HBV 基因型 E、HBV 基因型 F（例如，HBV-F1-4）、HBV 基因型 G、HBV 基因型 H、HBV 基因型 I 或 HBV 基因型 J。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物具有泛基因型活性。

【0180】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體係初次經治療。在一些具體實例中，個體先前已針對 HBV 感染進行治療。在一些具體實例中，對 HBV 感染之先前治療已失敗。在一些具體實例中，個體已復發。

【0181】 在一些具體實例中，個體先前已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑（例如，干擾素、病毒唑）治

療，且罹患復發性 HBV 感染。

【0182】 在一些具體實例中，個體罹患與 B 型肝炎病毒 (HDV) 共感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HDV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 與 HDV 共感染。

【0183】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已診斷出患有肝硬化。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌且等待肝移植。在一些具體實例中，個體為非肝硬化或尚未診斷出患有肝細胞癌。

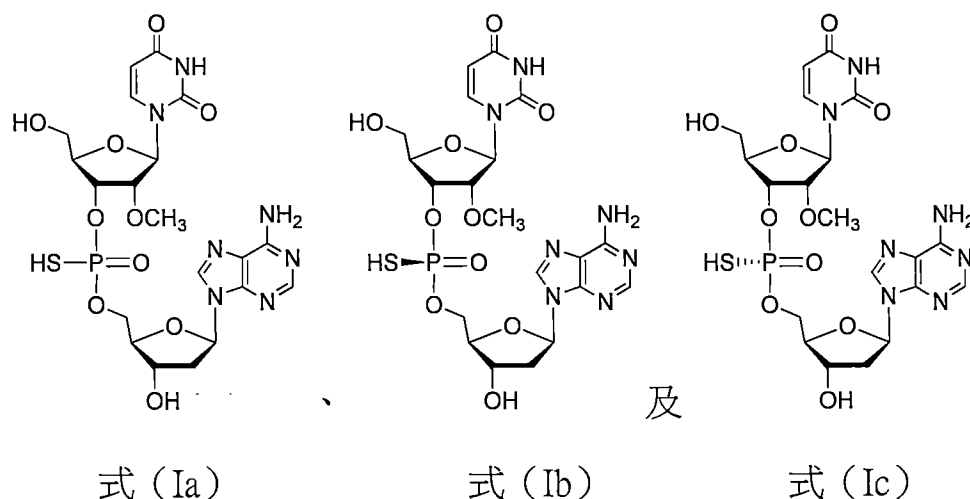
【0184】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已進一步診斷出患有 HIV 感染。在一些具體實例中，HIV 感染之病毒株為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HIV-1 或 HIV-2 (例如，病毒株 1 或病毒株 2)。

【0185】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體進一步被投予額外藥劑或治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，額外藥劑為干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、非干擾素免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑。在一些具體實例中，額外藥劑為干擾素，例如 peg-干擾素 α (例如，peg-干擾素 α -2a 或 peg-干擾素 α -2b)。在一些具體實例中，額外藥劑為核苷類似物，例如拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋 (例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，非核苷抗病毒劑包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、

Alinia (硝唑尼特)、Dd-RNAi、NVR-121 (NVR 3-778)、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，免疫增強劑包含日達仙 (胸腺素 α -1)、GS-4774、CYT107 (介白素-7)、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。在一些具體實例中，額外藥劑為恩替卡韋或替諾福韋 (例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)。

【0186】 在任何及所有具體實例中，該方法提供一種適用於治療感染有 B 型肝炎病毒 (HBV) 之先前已被投予抗 HBV 劑的個體之醫藥組成物，該組成物包含式 (I) (例如，式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)) 化合物、式 (II) (例如，式 (IIa)、式 (IIb) 或式 (IIc)) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

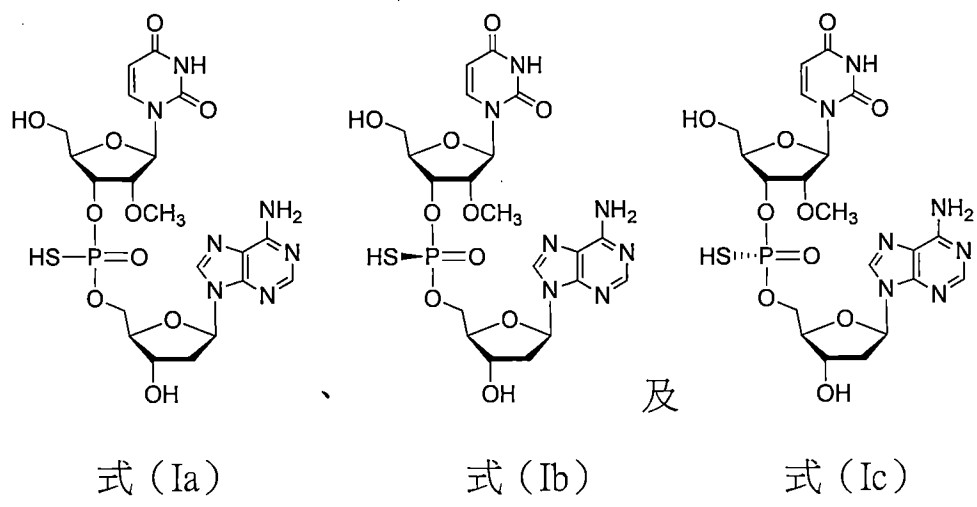
【0187】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 D 型肝炎病毒之方法，該方法包含向個體投予式 (I) 化合物，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，以及恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

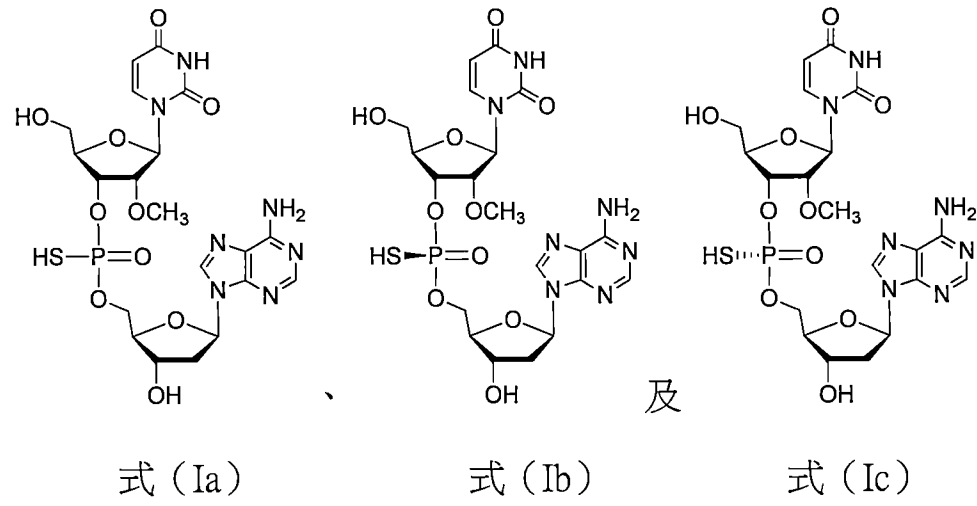
【0188】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 D 型肝炎病毒之方法，其包含向個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程，其

中個體先前已用式 (I) 化合物的療程治療，其中該化合物選自：



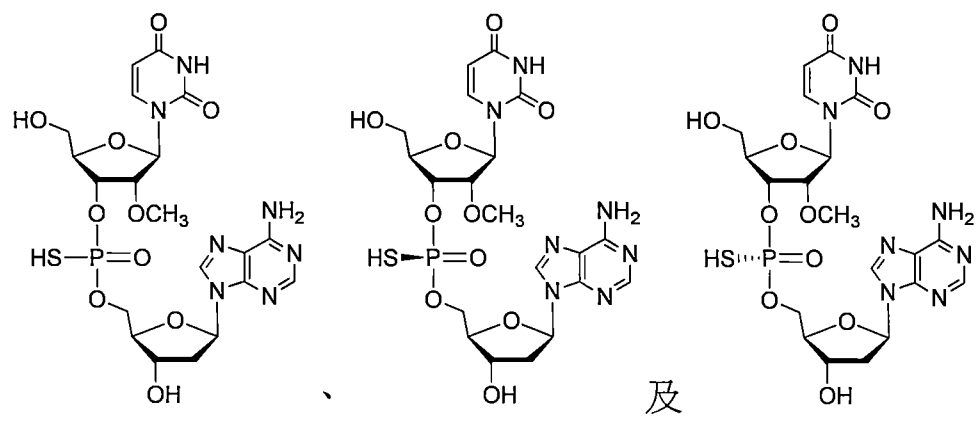
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

【0189】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 D 型肝炎病毒之方法，其中個體先前已用恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程治療，該方法包含向個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

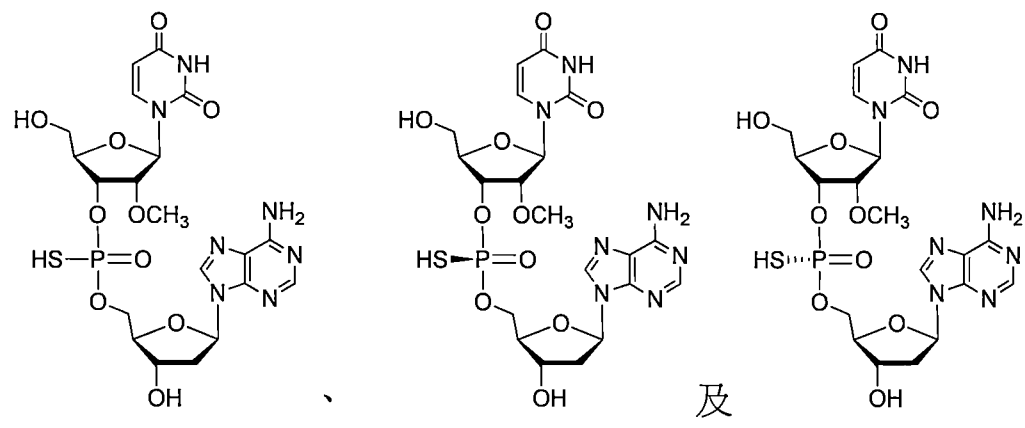
【0190】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 D 型肝炎病毒之方法，該方法包含首先向個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程，且隨後向個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：



式 (Ia) 式 (Ib) 式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

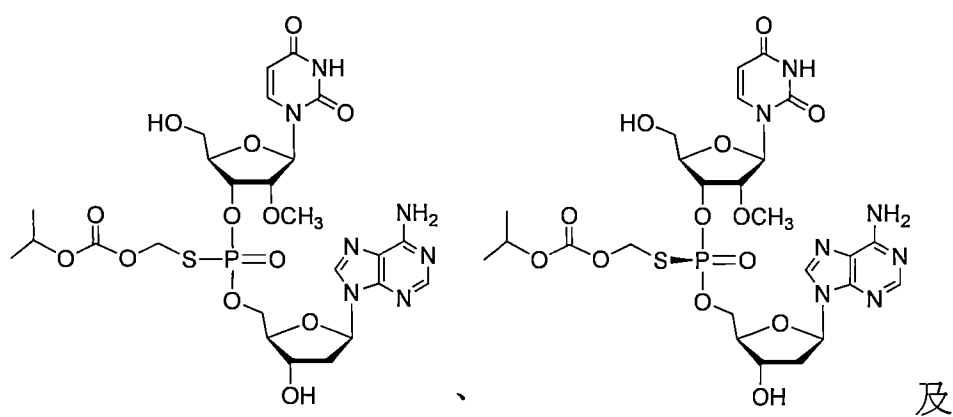
【0191】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中 D 型肝炎病毒之方法，該方法包含首先向個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：



式 (Ia) 式 (Ib) 式 (Ic)

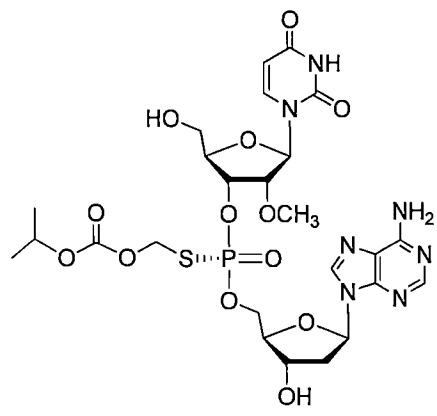
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，且隨後向個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程，從而治療個體。

【0192】 在任何或所有先前具體實例中，式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：



式 (IIa)

式 (IIb)



式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0193】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之療程為約 1 天至約 24 週。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物在整個療程中係至少每週（例如，一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次、一週 7 次）投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物在整個療程中係每日投予。

【0194】 在一些具體實例中，恩替卡韋之療程為約 1 天至約 12 週。在一些具體實例中，恩替卡韋在整個療程中係至少每週（例如，一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次、一週 7 次）投予。在一些具體實例中，恩替卡韋在整個療程中係每日投予。

【0195】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 5 mg/kg 至約 100 mg/kg (例如，約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 40 mg/kg、約 50 mg/kg、約 60 mg/kg、約 70 mg/kg、約 80 mg/kg、約 90 mg/kg 或約 100 mg/kg)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg (例如，約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg 或約 50 mg/kg)。

【0196】 在一些具體實例中，恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg 至約 5 mg (例如，約 0.1 mg、約 0.2 mg、約 0.3 mg、約 0.4 mg、約 0.5 mg、約 0.6 mg、約 0.7 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.25 mg、約 1.5 mg、約 1.75 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 3.5 mg、約 4 mg、約 4.5 mg 或約 5 mg)。在一些具體實例中，恩替卡韋之劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg (例如，約 0.01 mg/kg、約 0.025 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg 或約 10 mg/kg)。在一些具體實例中，恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg (例如，約 0.1 mg/kg、約 0.2 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.6 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.9 mg/kg、約 1 mg/kg、約 1.25 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.75 mg/kg、約 2 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 3 mg/kg、約 3.5 mg/kg、約 4 mg/kg、約 4.5 mg/kg 或約 5 mg/kg)。

【0197】 在一些具體實例中，劑量包含液體或固體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。

在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。

【0198】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物或恩替卡韋係經口投予（例如，式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予，或恩替卡韋係經口投予，或式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋兩者均經口投予）。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物或恩替卡韋係非經腸投予（例如，式 (II) 化合物係非經腸投予）。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係非經腸投予且恩替卡韋係經口投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物與恩替卡韋調配為固定劑組合（例如，調配為液體劑型或固體劑型，例如膠囊或錠劑）。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物與恩替卡韋調配為固定劑組合（例如，調配為液體劑型或固體劑型，例如膠囊或錠劑）用以經口投予。

【0199】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有協同或累加效應。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有累加效應。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有協同效應。

【0200】 在一些具體實例中，組成物包含式 (I)（例如，式 (Ib) 及式 (Ic)）化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (Ib) 且包含小於約 5% 之式 (Ic)（例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ic)），或實質上不含式 (Ic)。在一些具體實例中，組成物包含式 (Ic) 且包含小於約 5% 之式 (Ib)（例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ib)），或實質上不含式 (Ib)。

【0201】 在一些具體實例中，組成物包含式 (II) (例如，式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIb) 且包含小於約 5% 之 (IIc) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIc)，或實質上不含式 (IIc))。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIc) 且包含小於約 5% 之式 (IIb) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIb)，或實質上不含式 (IIb))。

【0202】 在一些具體實例中，個體為哺乳動物。在一些具體實例中，個體為人類。在一些具體實例中，個體為非人類動物，例如土拔鼠 (例如，東方土拔鼠)。

【0203】 在一些具體實例中，該方法進一步包含投予治療有效量之額外藥劑。在一些具體實例中，額外藥劑為抗病毒劑或抗癌劑。在一些具體實例中，抗病毒劑包含干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑或非干擾素免疫增強劑。在一些具體實例中，干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素 (例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b)。在一些具體實例中，其中核苷類似物包含拉米夫定、阿德福韋酯、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋、替諾福韋酯、替諾福韋艾拉酚胺、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，抗病毒劑為替諾福韋 (例如，替諾福韋酯、替諾福韋艾拉酚胺)。在一些具體實例中，抗病毒化合物包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia (硝唑尼特)、Dd-RNAi、NVR-121 (NVR 3-778)、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體

實例中，非干擾素免疫增強劑包含日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。在一些具體實例中，抗病毒劑為衣殼抑制劑、進入抑制劑、分泌抑制劑、微 RNA、反義 RNA 劑、RNAi 劑或被設計成抑制病毒 RNA 之其他藥劑。在一些具體實例中，抗癌劑選自甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、小紅莓、長春新鹼、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、托泊替、順鉑、表柔比星及甲苯磺酸索拉非尼。

【0204】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體係初次經治療。在一些具體實例中，個體先前已針對 HBV 感染進行治療。在一些具體實例中，對 HBV 感染之先前治療已失敗。在一些具體實例中，個體已復發。

【0205】 在一些具體實例中，個體先前已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑（例如，干擾素、病毒唑）治療，且罹患復發性 HBV 感染。

【0206】 在一些具體實例中，個體罹患與 B 型肝炎病毒（HDV）共感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HDV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 HBV 與 HDV 共感染。

【0207】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已診斷出患有肝硬化。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌且等待肝移植。在一些具體實例中，個體為非肝硬化或尚未診斷出患有肝細胞癌。

【0208】 在一些具體實例中，在本文所描述之方法中，個體已進一步

診斷出患有 HIV 感染。在一些具體實例中，HIV 感染之病毒株為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HIV-1 或 HIV-2（例如，病毒株 1 或病毒株 2）。

【0209】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含直至治療結束時至少一週一次分析或接受對個體之體重及體溫之分析。

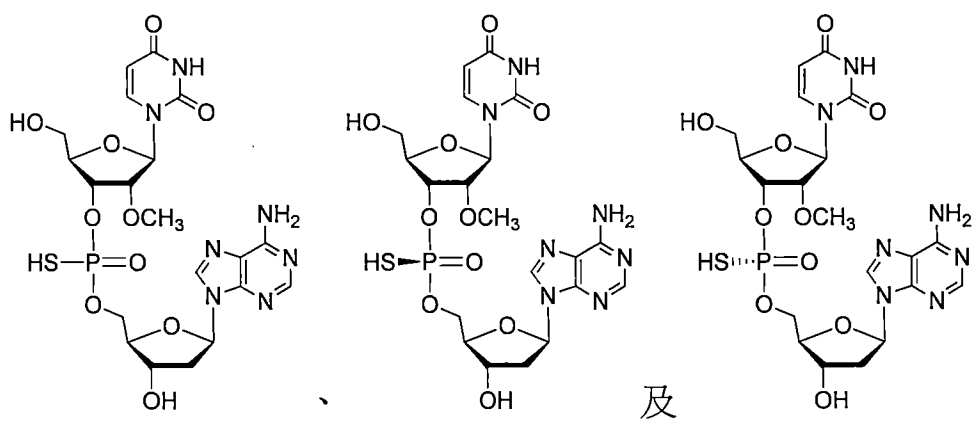
【0210】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含在治療結束之前至少一次分析或接受對個體血液樣本之分析。在一些具體實例中，分析血液樣本之病毒負荷及表面抗原含量。在一些具體實例中，分析血液樣本之干擾素（例如，干擾素 α 或干擾素 β ）、干擾素刺激蛋白（例如，ISG15、CXCL10、OAS 1）或其他細胞因子之表現水準。在一些具體實例中，分析血液樣本之抗 WHS 抗體及抗 WHc 抗體的存在。

【0211】 在一些具體實例中，本文所描述之方法進一步包含在治療結束之前至少一次分析或接受對個體肝活檢標本之分析。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之病毒 DNA、病毒 RNA、病毒抗原及 cccDNA 之含量。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之干擾素（例如，干擾素 α 或干擾素 β ）、干擾素刺激蛋白（例如，ISG15、CXCL10、OAS 1）或其他細胞因子之表現水準。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之抗 WHS 抗體及抗 WHc 抗體的存在。在一些具體實例中，分析肝活檢標本之肝炎症、壞死、脂肪變性或纖維化之減少。

【0212】 在任何及所有具體實例中，該方法提供一種適用於治療感染有 D 型肝炎病毒（HDV）之個體的醫藥組成物，該組成物包含式（I）（例如，式（Ia）、式（Ib）或式（Ic））化合物、式（II）（例如，式（IIa）、式

(IIb) 或式 (IIc)) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及恩替卡韋，從而治療個體。

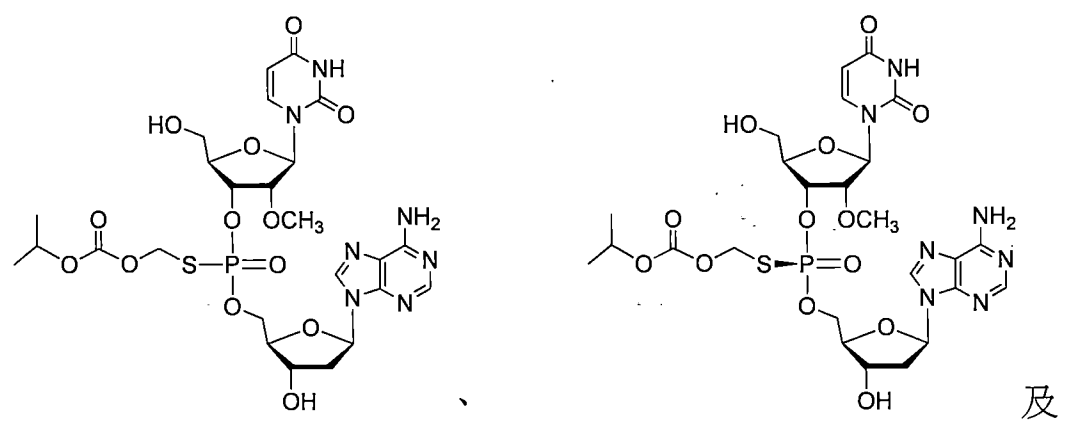
【0213】 在另一態樣中，本發明提供一種包含式 (I) 化合物之醫藥組成物，其中該化合物選自：



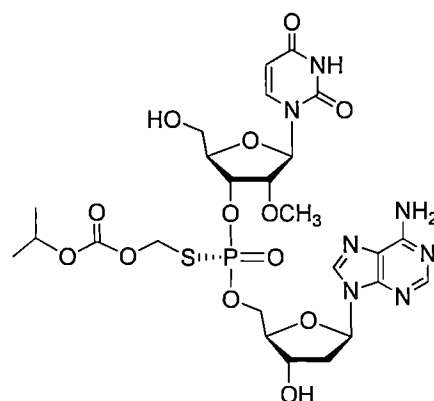
式 (Ia) 式 (Ib) 式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，及恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽。

【0214】 在一些具體實例中，式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，且該化合物選自：



式 (IIa) 式 (IIb)



式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0215】 在一些具體實例中，醫藥組成物包含口服劑型。在一些具體實例中，口服劑型為液體劑型或固體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。

【0216】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 5 mg/kg 至約 100 mg/kg (例如，約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 40 mg/kg、約 50 mg/kg、約 60 mg/kg、約 70 mg/kg、約 80 mg/kg、約 90 mg/kg 或約 100 mg/kg)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg (例如，約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg 或約 50 mg/kg)。

【0217】 在一些具體實例中，恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg 至約 5 mg (例如，約 0.1 mg、約 0.2 mg、約 0.3 mg、約 0.4 mg、約 0.5 mg、約 0.6 mg、約 0.7 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.25 mg、約 1.5 mg、約 1.75 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 3.5 mg、約 4 mg、約 4.5 mg 或約 5 mg)。

在一些具體實例中，恩替卡韋之劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg（例如，約 0.01 mg/kg、約 0.025 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、約 9 mg/kg 或約 10 mg/kg）。在一些具體實例中，恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg（例如，約 0.1 mg/kg、約 0.2 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.6 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.9 mg/kg、約 1 mg/kg、約 1.25 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.75 mg/kg、約 2 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 3 mg/kg、約 3.5 mg/kg、約 4 mg/kg、約 4.5 mg/kg 或約 5 mg/kg）。

【0218】 在一些具體實例中，劑量包含液體或固體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。

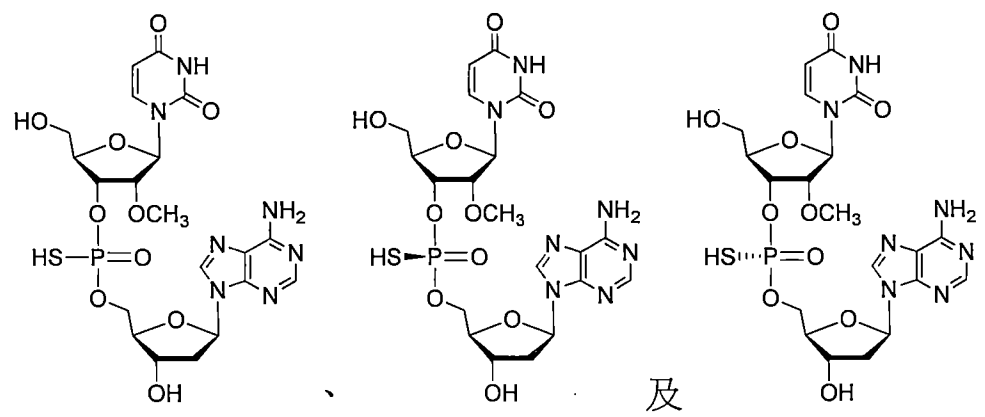
【0219】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物或恩替卡韋係經口投予（例如，式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予，或恩替卡韋係經口投予，或式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋兩者均經口投予）。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物或恩替卡韋係非經腸投予（例如，式 (II) 化合物係非經腸投予）。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係非經腸投予且恩替卡韋係經口投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物與恩替卡韋調配為固定劑組合（例如，調配為液體劑型或固體劑型，例如膠囊或錠劑）。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物與恩替卡韋調配為固定劑組合（例如，調配為液體劑型或固體劑型，例如膠囊或錠劑）用以經口投予。

【0220】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有協同或累加效應。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有累加效應。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有協同效應。

【0221】 在一些具體實例中，組成物包含式 (I) (例如，式 (Ib) 及式 (Ic)) 化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (Ib) 且包含小於約 5% 之式 (Ic) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ic))，或實質上不含式 (Ic)。在一些具體實例中，組成物包含式 (Ic) 且包含小於約 5% 之式 (Ib) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ib)，或實質上不含式 (Ib))。

【0222】 在一些具體實例中，組成物包含式 (II) (例如，式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIb) 且包含小於約 5% 之 (IIc) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIc)，或實質上不含式 (IIc))。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIc) 且包含小於約 5% 之式 (IIb) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIb)，或實質上不含式 (IIb))。

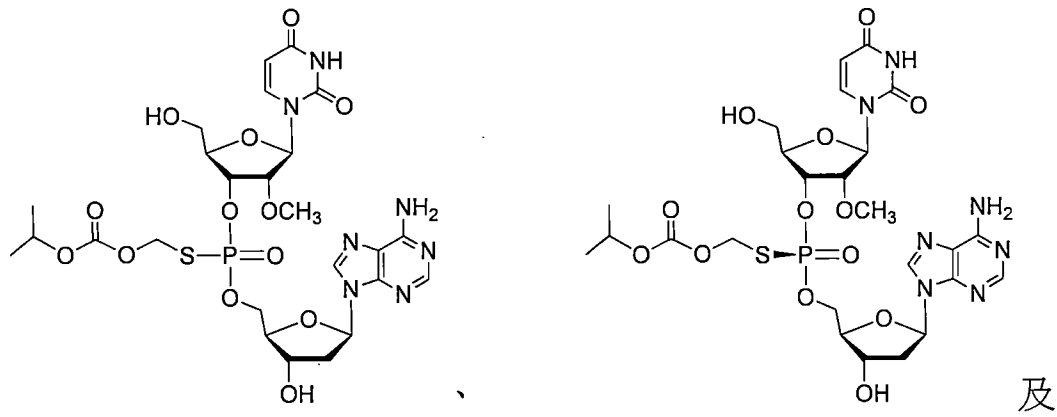
【0223】 在另一態樣中，本發明提供一種包含式 (I) 化合物之醫藥組成物，其中該化合物選自：



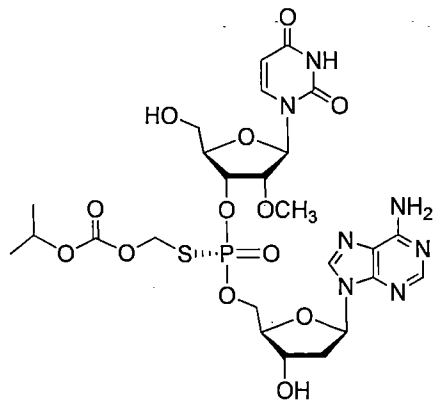
式 (Ia) 式 (Ib) 式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，及替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）或其醫藥學上可接受之鹽。

【0224】 在一些具體實例中，式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，且該化合物選自：



式 (IIa) 式 (IIb)



式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0225】 在一些具體實例中，醫藥組成物包含口服劑型。在一些具體實例中，口服劑型為液體劑型或固體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。

【0226】 在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 5 mg/kg 至約 100 mg/kg (例如，約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 40 mg/kg、約 50 mg/kg、約 60 mg/kg、約 70 mg/kg、約 80 mg/kg、約 90 mg/kg 或約 100 mg/kg)。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg (例如，約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg 或約 50 mg/kg)。

【0227】 在一些具體實例中，替諾福韋 (例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺) 之劑量為約 10 mg 至約 500 mg (例如，約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg 或約 300 mg)。在一些具體實例中，替諾福韋 (例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺) 之劑量為約 0.01 mg/kg 至約 20 mg/kg (例如，約 0.01 mg/kg、約 0.025 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 5 mg/kg、約 7.5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 15 mg/kg、約 17.5 mg/kg 或約 20 mg/kg)。在一些具體實例中，替諾福韋 (例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺) 之劑量為約 1 mg/kg 至約 20 mg/kg (例如，約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 4 mg/kg、約 5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 7 mg/kg、約 8 mg/kg、

約 9 mg/kg、約 10 mg/kg、約 12.5 mg/kg、約 15 mg/kg、約 17.5 mg/kg 或約 20 mg/kg)。

【0228】 在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物或替諾福韋(例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)係經口投予(例如，式(I)或式(II)化合物係經口投予，或替諾福韋(例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)係經口投予，或式(I)或式(II)化合物及恩替卡韋兩者均經口投予)。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物或替諾福韋(例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)係非經腸投予(例如，式(II)化合物係非經腸投予)。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物係非經腸投予且替諾福韋(例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)係經口投予。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物與替諾福韋(例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)調配為固定劑組合，例如調配為液體劑型或固體劑型，例如膠囊或錠劑。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物與替諾福韋(例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)調配為固定劑組合，例如調配為液體劑型或固體劑型，例如膠囊或錠劑，用以經口投予。

【0229】 在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物及替諾福韋(例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)之投予具有協同或累加效應。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物及替諾福韋(例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)之投予具有累加效應。在一些具體實例中，式(I)或式(II)化合物及替諾福韋(例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺)之投予具有協同效應。

【0230】 在一些具體實例中，組成物包含式(I)(例如，式(Ib)及

式 (Ic)) 化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (Ib) 且包含小於約 5% 之式 (Ic) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ic))，或實質上不含式 (Ic)。在一些具體實例中，組成物包含式 (Ic) 且包含小於約 5% 之式 (Ib) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ib))，或實質上不含式 (Ib))。

【0231】 在一些具體實例中，組成物包含式 (II) (例如，式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIb) 且包含小於約 5% 之 (IIc) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIc))，或實質上不含式 (IIc))。在一些具體實例中，組成物包含式 (IIc) 且包含小於約 5% 之式 (IIb) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIb))，或實質上不含式 (IIb))。

【圖式簡單說明】

【0232】

圖 1 為描繪在腹膜內投予式 (Ia) 之後直至第 16 週式 (Ia) 在慢性 WHV 感染之土撥鼠中之抗病毒活性的圖。

圖 2A-2F 為描繪在式 (IIa) 治療之後慢性 WHV 攜帶者土撥鼠中血清病毒血症及抗原血症之劑量依賴性瞬時抑制的圖。在投予低 (15 mg/kg，圖 2A、2D) 或高劑量 (30 mg/kg，圖 2B、2E) 之個別土撥鼠中用式 (IIa) 每日口服治療 12 週期間，血清 WHV DNA (圖 2A 至 2C) 及 WHsAg (圖 2D 至 2F) 之含量相對於 T_0 (治療前基線) 之變化，及各組之平均值 (圖 2C、2F，空

心圓：低劑量；實心圓：高劑量）。誤差條表示平均值之標準誤差。

圖 3A-3C 為描述在式 (IIa) 治療之後肝之 WHV 核酸含量之劑量依賴性瞬時減少的圖。回應於低 (15 mg/kg, 空心圓) 或高劑量 (30 mg/kg, 實心圓) 之式 (IIa) 治療, 平均肝 WHV cccDNA (圖 3A)、WHV RI DNA (圖 3B) 及 WHV RNA (圖 3C) 含量相對於第 1 週 (治療前基線) 之變化。誤差條表示平均值之標準誤差。

圖 4A-4E 為描繪在慢性 WHV 攜帶者土撥鼠中式 (IIa) 劑量對 WHV 複製之影響的圖。觀測到回應於低 (LD; 15 mg/kg) 或高劑量 (HD; 30 mg/kg) 之式 (IIa) 治療, 血清 WHV DNA (圖 4A) 與 WHsAg (圖 4B) 及肝 WHV cccDNA (圖 4C)、WHV RI DNA (圖 4D) 及 WHV RNA (圖 4E) 之最大減少。血清及肝之病毒參數的變化係分別相對於 T_0 或第 1 週 (治療前基線) 計算。條高度指示各組之平均值, 且誤差條表示平均值之標準誤差。緊接著條下方之星號表示相對於治療前基線之統計顯著性水準: ** $p < 0.01$ 及 *** $p < 0.001$ 。水平線下方之 p 值指示兩組之間的統計顯著性水準。根據本文所描述之取樣方案, 以下資料包括於分析中: 血清 WHV DNA 及 WHsAg 在 0 至 12 週之最大減少, 及肝 WHV cccDNA、RI DNA 及 RNA 在第 6 週及第 12 週之最大減少。

圖 5A-5D 為描繪在慢性 WHV 攜帶者土撥鼠之肝中式 (IIa) 治療對 WHV 抗原表現及炎症之影響的圖。展示回應於低 (15 mg/kg, 圖 5A、5C) 或高劑量 (30 mg/kg, 圖 5B、5D) 之式 (IIa) 治療, 細胞質 WHcAg 表現 (圖 5A、5B) 及肝組織學 (圖 5C、5D) 之平均評分的變化。在左側 y 軸標繪平均血清 WHV DNA (空心圓) 相對於 T_0 (治療前基線) 之變化。在右側 y

軸標繪肝中細胞質 WHcAg 表現之平均免疫組織化學 (IHC) 評分 (圖 5A、5B) 及門脈與小葉正弦肝炎之平均肝組織學評分 (圖 5C、5D)。IHC 評分係自染色肝細胞百分比評分之平均值結合染色強度評分之平均值導出。複合 IHC 評分 0 指示所有肝細胞中不存在 WHcAg 染色(0%)，而 8 指示 81-100% 肝細胞中存在強 WHcAg 染色。具體言之，WHcAg 染色肝細胞之百分比係按 0-5 級評分，其中 0 指示 0%，1 指示 1-20%，2 指示 21-40%，3 指示 41-60%，4 指示 61-80% 且 5 指示 81-100% 之染色細胞。WHcAg 染色強度係按 0-3 級評分，其中 0 指示無染色，1 指示弱染色，2 指示中度染色且 3 指示強染色。肝組織學評分係自小葉正弦肝炎評分之平均值結合門脈肝炎評分 (檢查 n=1-5 個門脈管) 之平均值導出。複合組織學評分 0 指示不存在肝炎，>0-2 指示輕度肝炎，>2-4 指示中度肝炎且 >4 指示顯著嚴重肝炎。誤差條表示平均值之標準誤差。

圖 6A-6B 為描繪式 (IIa) 治療慢性 WHV 攜帶者土撥鼠對肝酶含量之影響的圖。觀測到回應於低 (15 mg/kg，圖 6A) 或高劑量 (30 mg/kg，圖 6B) 之式 (IIa) 治療，平均血清 SDH、AST 及 ALT 含量之變化。在左側 y 軸標繪平均血清 WHV DNA (空心圓) 相對於 T_0 (治療前基線) 之變化。在右側 y 軸標繪平均血清 SDH、AST 及 ALT 三者之變化。誤差條表示平均值之標準誤差。

圖 7A-圖 7D 為描繪式 (IIa) 治療對 I 型 IFN、細胞因子及 ISG 在慢性 WHV 攜帶者土撥鼠之周邊血液中的表現水準之影響的圖。展示回應於低 (15 mg/kg，圖 7A、7C) 或高劑量 (30 mg/kg，圖 7B、7D) 之式 (IIa) 治療，平均血液 IFN- α 、IFN- β 及 IL-6 (圖 7A、7B) 及 CXCL10、OAS1 及 ISG15

(圖 7C、7D) 轉錄水準之變化。在左側 y 軸標繪平均血清 WHV DNA (空心圓) 相對於 T_0 (治療前基線) 之變化。在頂部圖之右側 y 軸標繪平均血液 IFN- α 、IFN- β 及 IL-6 三者之變化。在底部圖之右側 y 軸標繪平均血液 CXCL10、OAS1 及 ISG15 三者之變化。誤差條表示平均值之標準誤差。

圖 8A-圖 8D 為描繪式 (IIa) 治療對 I 型 IFN、細胞因子及 ISG 在慢性 WHV 攜帶者土撥鼠之肝中的表現水準之影響的圖。展示回應於低 (15 mg/kg, 圖 8A、8C) 或高劑量 (30 mg/kg, 圖 8B、8D) 之式 (IIa) 治療, 平均肝 IFN- α 、IFN- β 及 IL-6 (圖 8A、8B) 及 CXCL10、OAS1 及 ISG15 (圖 8C、8D) 轉錄水準之變化。在左側 y 軸標繪平均血清 WHV DNA (黑色空心圓) 相對於 T_0 (治療前基線) 之變化。在頂部圖之右側 y 軸標繪平均肝 IFN- α 、IFN- β 及 IL-6 三者之變化。在底部圖之右側 y 軸標繪平均肝 CXCL10、OAS1 及 ISG15 三者之變化。誤差條表示平均值之標準誤差。

圖 9A-9B 為展示在用式 (IIa) 治療之後 RIG-I/NOD2 路徑之持久活化的圖。展示回應於低 (15 mg/kg, $n = 3$, 圖 9A) 或高劑量 (30 mg/kg, $n = 3$, 圖 9B) 之式 (IIa) 治療, 在回應於式 (IIa) 治療之土撥鼠的子集中平均肝 RIG-I、NOD2、TMEM173 (亦即, STING) 及 IRF3 轉錄水準之變化。

圖 10A-10F 為進一步展示在式 (IIa) 治療之後 RIG-I/NOD2 路徑之持久活化的圖。展示在 20 週療程內肝中 RIG-I (圖 10A) 及 NOD2 (圖 10B) 表現之 IHC 評分的變化。在治療前以及在第 6 週、第 12 週及第 20 週時間點展示各自用式 (IIa) 治療作為高劑量組之一部分的兩隻土撥鼠之 RIG-I (圖 10C、10E) 及 NOD2 (圖 10D、10F) 染色肝細胞的圖像。

圖 11A-11B 為展示在投予低 (15 mg/kg, 圖 9A) 或高劑量 (30 mg/kg,

圖 9B) 之土撥鼠中用式 (IIa) 每日口服治療 12 週期間，平均血清 WHV DNA 含量相對於 T_0 (治療前基線) 之變化及平均血漿式 (Ia) 含量之變化的圖。在左側 y 軸標繪血清 WHV DNA。在右側 y 軸標繪血漿式 (Ia)。誤差條表示平均值之標準誤差。

圖 12A-12B 為描繪在投予低 (15 mg/kg，圖 10A) 或高劑量 (30 mg/kg，圖 10B) 之個別土撥鼠中用式 (IIa) 每日口服治療 12 週期間，血清 WHV DNA 含量相對於 T_0 (治療前基線) 之個別變化及血漿式 (Ia) 含量之個別變化的圖。在左側 y 軸標繪血清 WHV DNA (黑色空心圓)。在右側 y 軸標繪式 (Ia) (紅色圓圈)。

圖 13A-13F 為描繪在投予低 (15 mg/kg，圖 11A、11C、11E) 或高劑量 (30 mg/kg，圖 11B、11D、11F) 之個別土撥鼠中用式 (IIa) 每日口服治療 12 週期間，肝 WHV cccDNA (圖 11A、11B)、WHV RI DNA (圖 11C、11D) 及 WHV RNA (圖 11E、11F) 含量相對於第 1 週 (治療前基線) 之圖。

圖 14A-14B 為展示在投予低 (15 mg/kg，圖 12A) 或高劑量 (30 mg/kg，圖 12B) 之個別土撥鼠中用式 (IIa) 每日口服治療 12 週期間，血清 WHV DNA 含量相對於 T_0 (治療前基線) 之個別變化及肝中細胞質 WHcAg 表現之免疫組織化學 (IHC) 評分的圖。在左側 y 軸標繪血清 WHV DNA (空心圓) 且在右側 y 軸標繪 IHC 評分。IHC 評分係自染色肝細胞百分比評分之平均值結合染色強度評分之平均值導出。複合 IHC 評分 0 指示所有肝細胞中不存在 WHcAg 染色 (0%)，而 8 指示 81-100% 肝細胞中存在強 WHcAg 染色。具體言之，WHcAg 染色肝細胞之百分比係按 0-5 級評分，其中 0 指示 0%，1 指示 1-20%，2 指示 21-40%，3 指示 41-60%，4 指示 61-80% 且 5 指示 81-100%

之染色細胞。WHcAg 染色強度係按 0-3 級評分，其中 0 指示無染色，1 指示弱染色，2 指示中度染色且 3 指示強染色。ND = 不確定，因為未收集肝活檢組織。

圖 15A-15B 為描繪在投予 (a) 低 (15 mg/kg) 或 (b) 高劑量 (30 mg/kg) 之個別土撥鼠中用式 (IIa) 每日口服治療 12 週期間，血清 WHV DNA 含量相對於 T_0 (治療前基線) 之個別變化及肝組織學評分的圖。在左側 y 軸標繪血清 WHV DNA (黑色空心圓) 且在右側 y 軸標繪肝組織學評分 (棕色條)。肝組織學評分係自小葉正弦肝炎評分之平均值結合門脈肝炎評分 (檢查 $n=1-5$ 個門脈管) 之平均值導出。複合組織學評分 0 指示不存在肝炎， $>0-2$ 指示輕度肝炎， $>2-4$ 指示中度肝炎且 >4 指示顯著嚴重肝炎。ND = 不確定，因為未收集肝活檢組織。

圖 16A-16E 為展示在式 (IIa) 治療期間及在完成式 (IIa) 治療之後組血清肝酶含量相對於治療前含量之變化的圖。回應於低 (LD; 15 mg/kg) 或高劑量 (HD; 30 mg/kg) 之式 (IIa) 治療，血清 SDH (圖 14A)、AST (圖 14B)、ALT (圖 14C)、ALP (圖 14D) 及 GGT (圖 14E) 之最大增加。血清肝酶含量之變化係相對於 T_0 (治療前基線) 計算。條高度指示各組之平均值，且誤差條表示平均值之標準誤差。緊接著條上方之星號指示相對於治療前基線之統計顯著性水準： $*p<0.05$ 。水平線上方之 p 值指示在治療與隨訪之間兩組之間及個別組的統計顯著性水準。根據本文所描述之取樣方案，以下肝酶資料包括於分析中：在第 4 週、第 8 週及第 12 週治療期間之最大增加，及在第 16 週及第 20 週隨訪期間之最大增加。SDH、AST、ALT、ALP 及 GGT 之 T_0 (治療前基線) 含量在低劑量組中為 73.0、57.6、7.2、47.4、

5.2 IU/mL，且在高劑量組中為 94.6、69.8、7.6、24.2、5.4 IU/mL。

圖 17A-17B 為展示在投予低（15 mg/kg，圖 15A）或高劑量（30 mg/kg，圖 15B）之個別土撥鼠中用式（IIa）每日口服治療 12 週期間，血清 WHV DNA 含量相對於 T_0 （治療前基線）之個別變化及血清 SDH、AST 及 ALT 含量之個別變化的圖。在左側 y 軸標繪血清 WHV DNA（空心圓）。在右側 y 軸標繪 SDH、AST 及 ALT 三者。

圖 18A-18F 為展示在式（IIa）治療期間及在完成式（IIa）治療之後 I 型 IFN、細胞因子及 ISG 在周邊血液中之組表現水準相對於治療前水準之變化的圖。回應於低（LD；15 mg/kg）或高劑量（HD；30 mg/kg）之式（IIa）治療，血液 IFN- α （圖 16A）、IFN- β （圖 16B）、IL-6（圖 16C）、CXCL10（圖 16D）、OAS1（圖 16E）及 ISG15（圖 16F）轉錄之最大增加。宿主先天性免疫反應基因之轉錄水準的變化係相對於 T_0 （治療前基線）計算。條高度指示各組之平均值，且誤差條表示平均值之標準誤差。緊接著條上方之星號表示相對於治療前基線之統計顯著性水準： $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 及 $***p<0.001$ 。水平線上方之 p 值指示在治療與隨訪之間兩個劑量組之間及個別劑量組的統計顯著性水準。根據實驗程序中所描述之取樣方案，以下免疫反應基因轉錄水準資料包括於分析中：在第 6 週及第 12 週治療期間之最大增加，及在第 18 週隨訪期間之最大增加。

圖 19A-19B 為展示在投予低（15 mg/kg，圖 17A）或高劑量（30 mg/kg，圖 17B）之個別土撥鼠中用式（IIa）每日口服治療 12 週期間，血清 WHV DNA 含量相對於 T_0 （治療前基線）之變化及血液 IFN- α 、IFN- β 及 IL-6 轉錄水準之變化的圖。在左側 y 軸標繪血清 WHV DNA（空心圓）。在右側 y 軸標

繪 IFN- α 、IFN- β 及 IL-6 三者。

圖 20A-20B 為展示在投予低 (15 mg/kg, 圖 18A) 或高劑量 (30 mg/kg, 圖 18B) 之個別土撥鼠中用式 (IIa) 每日口服治療 12 週期間, 血清 WHV DNA 含量相對於 T_0 (治療前基線) 之個別變化及血液 CXCL10、OAS1 及 ISG15 轉錄水準之個別變化的圖。在左側 y 軸標繪血清 WHV DNA (空心圓)。在底部圖之右側 y 軸標繪 CXCL10、OAS1 及 ISG15 三者。

圖 21A-21F 為展示 I 型 IFN、細胞因子及 ISG 在年齡匹配之未經治療的慢性 WHV 攜帶者土撥鼠之周邊血液中的基礎表現水準與經式 (IIa) 治療之土撥鼠中的治療前水準之比較的圖。展示在五個未經治療之對照土撥鼠中及在合併之低劑量 (LD) 與高劑量 (HD) 組之十個土撥鼠中, 平均血液 IFN- α (圖 21A)、IFN- β (圖 21B)、IL-6 (圖 21C)、CXCL10 (圖 21D)、OAS1 (圖 21E) 及 ISG15 (圖 21F) 轉錄水準。在治療前基線 (T_0) 獲得 LD 及 HD 組之土撥鼠的宿主先天性免疫反應基因之轉錄水準。條高度指示各組之平均值。水平線上方之 p 值指示各組之間的統計顯著性水準。

圖 22A-22F 為展示在式 (IIa) 治療期間及在完成式 (IIa) 治療之後 I 型 IFN、細胞因子及 ISG 在肝中之組表現水準相對於治療前水準之變化的圖。回應於低 (LD; 15 mg/kg) 或高劑量 (HD; 30 mg/kg) 之式 (IIa) 治療, 肝 IFN- α (圖 19A)、IFN- β (圖 19B)、IL-6 (圖 19C)、CXCL10 (圖 19D)、OAS1 (圖 19E) 及 ISG15 (圖 19F) 轉錄之最大增加。宿主免疫反應基因之轉錄水準的變化係相對於第 1 週 (治療前基線) 計算。條高度指示各組之平均值, 且誤差條表示平均值之標準誤差。緊接著條上方之星號表示相對於治療前基線之統計顯著性水準: * $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 及 *** $p < 0.001$ 。水平線

上方之 p 值指示在治療與隨訪之間兩組之間及個別組的統計顯著性水準。根據實驗程序中所描述之取樣方案，以下免疫反應基因轉錄水準資料包括於分析中：在第 6 週及第 12 週治療期間之最大增加，及在第 20 週隨訪期間之最大增加。

圖 23A-23B 為展示在投予低（15 mg/kg，圖 20A）或高劑量（30 mg/kg，圖 20B）之個別土撥鼠中用式(IIa)每日口服治療 12 週期間，血清 WHV DNA 含量相對於 T_0 （治療前基線）之變化及肝 IFN- α 、IFN- β 及 IL-6 轉錄水準之變化的圖。在左側 y 軸標繪血清 WHV DNA（空心圓）。在右側 y 軸標繪 IFN- α 、IFN- β 及 IL-6 三者。

圖 24A-24B 為展示在投予低（15 mg/kg，圖 21A）或高劑量（30 mg/kg，圖 21B）之個別土撥鼠中用式(IIa)每日口服治療 12 週期間，血清 WHV DNA 含量相對於 T_0 （治療前基線）之個別變化及肝 CXCL10、OAS1 及 ISG15 轉錄水準之個別變化的圖。在左側 y 軸標繪血清 WHV DNA（空心圓）。在底部圖之右側 y 軸標繪 CXCL10、OAS1 及 ISG15 三者。

圖 25A-25F 為展示 I 型 IFN、細胞因子及 ISG 在年齡匹配之未經治療的慢性 WHV 攜帶者土撥鼠之肝中的基礎含量與經式(IIa)治療之土撥鼠中的治療前含量之比較的圖。展示在五個未經治療之對照土撥鼠中及在合併之低劑量（15 mg/kg）與高劑量（30 mg/kg）組之十個土撥鼠中，平均肝 IFN- α （圖 25A）、IFN- β （圖 25B）、IL-6（圖 25C）、CXCL10（圖 25D）、OAS1（圖 25E）及 ISG15（圖 25F）轉錄水準。在 T_0 （治療前基線）獲得低劑量及高劑量組之土撥鼠的宿主反應基因之轉錄水準，且條高度指示各組之平均值。水平線上方之 p 值係指各組之間的統計顯著性水準。

圖 26 為概述用於確定血液及肝中之宿主免疫反應之寡核苷酸的表。F：正向引子；R：反向引子；P：探針。

圖 27A-27B 為比較如實施例 3 中所描述之兩組五個慢性 WHV 感染之土撥鼠中血清 WHV DNA 之下降的圖。在用式 (IIa) 治療之前 (第 2 組，圖 27A) 或之後 (30 mg/kg，第 2 組，圖 27B) 投予恩替卡韋 (0.5 mg/kg) 持續 16 週，且監測對血清 WHV DNA 之影響。

圖 28A-28B 為比較如實施例 3 中所描述之兩組五個慢性 WHV 感染之土撥鼠中血清 WHV DNA 之下降的圖。在用式 (IIa) 治療之前 (第 2 組，圖 28A) 或之後 (30 mg/kg，第 2 組，圖 28B) 投予恩替卡韋 (0.5 mg/kg) 持續 16 週，且監測對血清 WHV DNA 之影響。

圖 29 為比較在慢性 WHV 感染之土撥鼠中用單獨式 (IIa) (15 毫克/公斤/天及 30 毫克/公斤/天) 治療與用式 (IIa) (30 毫克/公斤/天) 隨後恩替卡韋 (0.5 毫克/公斤/天) 治療對血清 WHV DNA ($\log_{10}$) 含量之影響的圖。

圖 30 為比較在慢性 WHV 感染之土撥鼠中用單獨式 (IIa) (15 毫克/公斤/天及 30 毫克/公斤/天) 治療與用式 (IIa) (30 毫克/公斤/天) 隨後恩替卡韋 (0.5 毫克/公斤/天) 治療對血清 WHsAg 含量之影響的圖。

圖 31 描繪概述在使用慢性感染有 HBV 之六個不同細胞樣本之分析中式 (IIa) 及抗病毒核苷類似物拉米夫定 (3TC) 與阿德福韋酯 (ADV) 之試管內活性 (EC_{50} , μM) 的表。在各分析中，每日添加式 (IIa)、3TC 或 ADV 至細胞中持續九個連續日。各細胞樣本感染有野生型 HBV 或包含 HBV 聚合酶 (P) 突變 (例如，M204V、M204I、L180M、L180M/M204V 或 N236T) 之變異 HBV 病毒株。

【實施方式】

【0233】 本發明係關於治療感染有 B 型肝炎病毒之個體的方法，該方法包含投予式 (I) (例如，式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)) 化合物，或其前藥 (例如式 (II)，例如式 (IIa)、式 (IIb) 或式 (IIc) 化合物) 或醫藥學上可接受之鹽。

定義

【0234】 如本文所用，冠詞「一 (a/an)」係指一個或超過一個 (例如，至少一個) 語法對象。

【0235】 「約 (About)」及「大約 (approximately)」一般應意謂鑒於量測值之性質或精確度，所量測之數量之可接受誤差程度。例示性誤差程度在指定值或值範圍之 20 百分比 (%) 之內，典型地在 10% 內，且更典型地在 5% 內。

【0236】 如本文所用，術語「獲取 (acquire/acquiring)」作為本文所用之術語係指藉由「直接獲取」或「間接獲取」物理實體 (例如樣本，例如血液樣本或肝活檢標本) 或值 (例如，數值) 來獲得該物理實體或值之所有權。「直接獲取」意謂執行一個過程 (例如，分析方法) 來獲得物理實體或值。「間接獲取」係指接收來自另一方或來源 (例如，直接獲取物理實體或值之第三方實驗室) 的物理實體或值。直接獲取值包括執行一個過程，其包括樣本或另一物質之物理變化，例如執行一個分析過程，其包括物質 (例如，樣本) 之物理變化，執行一種分析方法，例如如本文所描述之方法，例如藉由例如質譜分析 (例如，LC-MS) 或 PCR (例如，RT-PCR) 對體液 (諸如血液) 樣本之分析。

【0237】 如本文所用，能有效地治療病症（例如，本文所描述之病症）之化合物、結合物或物質的量，「治療有效量（therapeutically effective amount）」、「有效量（effective amount）」或「有效療程（effective course）」係指在向個體單次或多次劑投予之後有效地治療個體或使個體之病症（例如，HBV 感染或 HBV/HDV 共感染）治癒、緩解、減輕或改良超出在此類治療不存在下的預期之化合物、物質或組成物的量。

【0238】 如本文所用，術語「預防（prevent/preventing）」在病症或疾病之情形下使用時係指向個體投予藥劑，例如向個體投予本發明化合物（例如，式（I）（例如，式（Ia）、式（Ib）或式（Ic））化合物或前藥（例如式（II），例如式（IIa）、式（IIb）或式（IIc）化合物），與將在該藥劑投予不存在下所見相比使得病症或疾病之至少一種症狀的發作延遲。

【0239】 如本文所用，術語「前藥（prodrug）」係指在代謝（例如，活體內或試管內）時產生活性化合物之化合物。在一些具體實例中，前藥可為無活性的，或具有低於游離藥物之活性，但可提供有利處理、投予或代謝特性。本發明之例示性前藥部分可經由羥基、胺基、核苷酸之磷酸酯或硫代磷酸酯主鏈與游離藥物連接，且可包含酯、胺基甲酸酯、羰基、硫酯、醯胺、異氰酸酯、脲、硫脲或其他生理學上可接受之代謝不穩定部分。在一些具體實例中，前藥經由酶促水解活化。

【0240】 如本文所用，術語「耐受性（resistant/resistance）」係指在投予抗 HBV 劑之後實質上未減少或不活化之 HBV 病毒株。在一些具體實例中，耐受性 HBV 病毒株包含在已知抑制、結合至或改變蛋白質（例如，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白）之抗 HBV 劑存在下實質上

維持其活性、功能或結構之該蛋白質。在一些具體實例中，耐受性 HBV 病毒株包含與蛋白質之參考序列相比具有胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）之該蛋白質。在一些具體實例中，具有胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）之 HBV 蛋白可能導致該蛋白質之功能異常或影響抗 HBV 劑對該蛋白質之抑制。在一些具體實例中，耐受性程度可經由樣本（例如，血清樣本）中之病毒負荷或其他生物標記之量測，或經由樣本（例如，血清樣本）中除式（I）或式（II）化合物以外的其他藥劑（特定抗病毒劑）之 IC₅₀ 值的測定來確定。

【0241】 如本文所用，術語「個體（subject）」意欲包括人類及非人類動物。例示性人類個體包括患有病症（例如，本文所描述之病症）之人類患者，或正常個體。術語「非人類動物（non-human animals）」包括所有脊椎動物，例如非哺乳動物（諸如雞、兩棲動物、爬行動物）及哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、家養及/或農業上適用之動物，例如羊、狗、貓、牛、豬等。在本發明之例示性具體實例中，個體為土拔鼠（例如，東方土拔鼠（*Marmota monax*））。

【0242】 如本文所用，術語「治療（treat/treating）」患有病症或疾病之個體係指使個體經受一種療法，例如投予式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）或醫藥學上可接受之鹽，或包含式（I）或其前藥（例如，式（II）化合物）或醫藥學上可接受之鹽的組成物，使得該病症或疾病之至少一種症狀治癒、癒合、緩解、減輕、改變、補救、改善或改良。治療包括投予能有效地緩解、減輕、改變、補救、改善、改良或影響病症或疾病或病症或疾病之症狀的量。治療可抑制病症或疾病之症狀的劣化或惡化。

【0243】 本文提供多個範圍，例如每天所投予的藥物之量的範圍。在一些具體實例中，範圍包括兩個端點。在其他具體實例中，範圍不包括一個或兩個端點。作為實例，範圍可不包括較低端點。因此，在此類具體實例中，250 至 400 毫克/天之範圍（不包括較低端點）將涵蓋小於或等於 400 毫克/天之大於 250 的量。

【0244】 如本文在療法投予之情形下所用之「共投予（Co-administration/co-administering）」或「共提供（co-providing）」係指同時投予，在投予第二療法之前（例如，緊接著在小於約 5、約 10、約 15、約 30、約 45、約 60 分鐘、約 1、約 2、約 3、約 4、約 6、約 8、約 10、約 12、約 16、約 20、約 24、約 48、約 72 小時或更多小時之前）投予一種療法。

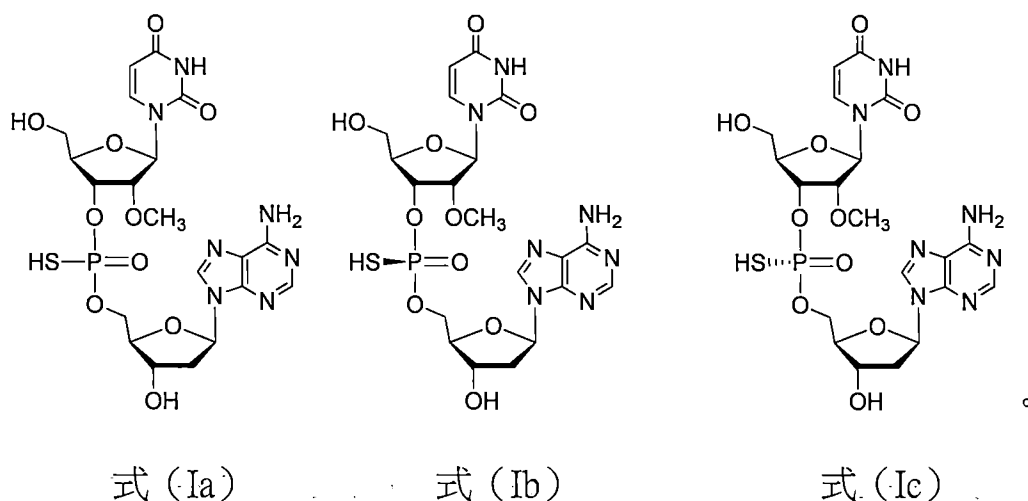
【0245】 如本文所提及之「療程（course/course of therapy）」包含治療劑（例如，式（I）化合物）或其前藥（例如，式（II）化合物）或醫藥學上可接受之鹽以及恩替卡韋）之一次或多次分開投予。療程可包含一或多個週期之治療劑。在一些具體實例中，在療程內至少一次、至少兩次、至少三次、至少四次或更多次向個體投予治療劑。個體可投予一或多個療程。在一些具體實例中，休息時段可插入於療程之間。舉例而言，休息時段之長度可為約 1、約 2、約 4、約 6、約 8、約 10、約 12、約 16、約 20 或約 24 小時；或約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6 或約 7 天；或約 1、約 2、約 3、約 4 週或更多週。

【0246】 如本文在藥物投予週期之情形下所用之「週期」係指向患者投予藥物之時間段。舉例而言，若藥物係投予 4 週天數之週期，則給予週期性投予，例如每日或每日兩次持續 4 週。藥物可投予超過一個週期。在

一些具體實例中，第一及第二或後續週期在持續時間及週期性投予中之一者或兩者方面相同。在具體實例中，第一及第二或後續週期在持續時間及週期性投予中之一者或兩者方面不同。休息時段可插入於週期之間。休息週期之長度可為約 1、約 2、約 4、約 6、約 8、約 10、約 12、約 16、約 20 或約 24 小時；或約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6 或約 7 天；或約 1、約 2、約 3、約 4 週或更多週。

化合物及治療劑

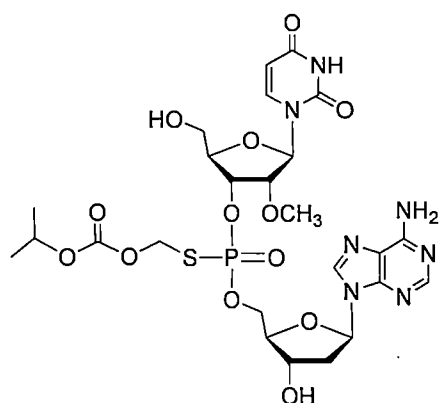
【0247】 本發明提供治療感染有 HBV 或其耐受性變異體之個體的方法，其包含投予包含式 (I) 化合物或其前藥或醫藥學上可接受之鹽的組成物。活性劑為式 (I)，其可藉由式 (Ia)、式 (Ib) 及式 (Ic) 或其組合中之任一者描述：



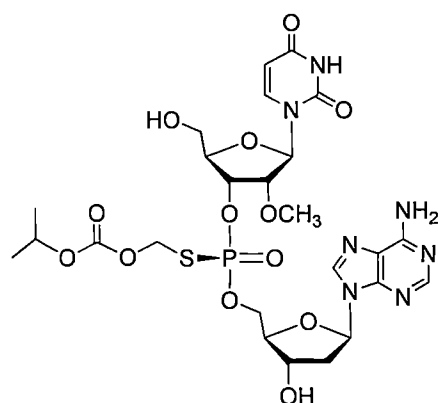
【0248】 本發明之組成物可包含式 (I) 之前藥，其中前藥部分包含羥基、胺基、磷酸酯、酯、胺基甲酸酯、羰基、硫酯、醯胺、異氰酸酯、脲、硫脲或其他生理學上可接受之代謝不穩定部分。在一些具體實例中，前藥經由酶促水解活化。

【0249】 在某些具體實例中，該前藥為式 (II) 化合物。其前藥（例

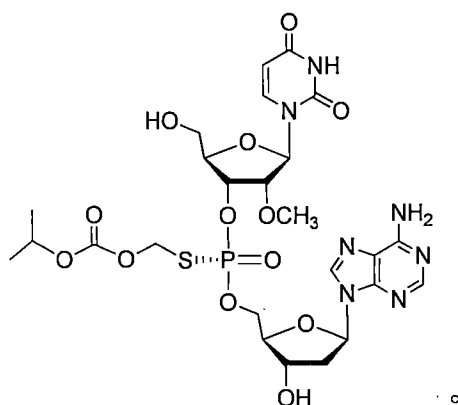
如，式 (II) 化合物) 可藉由式 (IIa)、式 (IIb) 及式 (IIc) 或其組合中之任一者描述：



式 (IIa)



式 (IIb)



式 (IIc)

【0250】 式 (I) 及其前藥式 (II) 為結合抗病毒及免疫調節活性之小分子核酸雜交 (二核苷酸) 化合物。後一活性經由刺激先天性免疫反應來介導病毒感染肝細胞之受控細胞凋亡，類似於亦藉由 IFN- α 療法在 HBV 感染患者中達成。

【0251】 在不希望受理論束縛的情況下，式 (I) 及其前藥式 (II) 之作用機制可分割成兩個部分。第一部分需要式 (I) 之宿主免疫刺激活性，其經由病毒感測器蛋白，例如視黃酸誘導性基因 1 (RIG-I) 及含核苷酸結合寡聚化域蛋白 2 (NOD2) 之活化來誘導內源性 IFN (Takeuchi, O. 及 Akira S.

Cell (2010) 140:805-820 ; Sato, S.等人 *Immunity* (2015) 42:123-132 ; Sabbah, A. 等人 *Nat Immunol* (2009) 10:1073-1080)。活化可藉由式 (I) 與 RIG-I/NOD2 蛋白在蛋白之核苷酸結合域結合而發生。RIG-I 及 NOD2 蛋白位於細胞（包括肝細胞）之胞溶質中，且通常識別外來核酸之簽名模式，諸如病原體相關分子模式（PAMP）。在識別病毒 RNA 或 DNA 內之 PAMP 之後，RIG-I 及 NOD2 可能變得活化且觸發 IFN 信號級聯，隨後導致 IFN 及干擾素刺激基因（ISG）產生且在細胞中誘導抗病毒狀態。在 HBV 之情況下，咸信 PAMP 為具有稱為 ε 結構之顯著雙鏈 RNA 結構的前基因組 RNA。

【0252】 式 (I) 及其前藥式 (II) 之作用機制之第二部分涉及其直接抗病毒活性，該直接抗病毒活性藉由病毒聚合酶之空間位阻來抑制病毒核酸合成。位阻可藉由式 (I) 與如上文所描述之 RIG-I 及 NOD2 相互作用，隨後繼而可能防止聚合酶與病毒核酸複製模板（亦即，HBV 前基因組 RNA）接合來達成。式 (II)（例如，式 (IIa)）之細胞毒性潛力已初步使用一組細胞系評估。類似於親本藥物，式 (II) 展現極佳安全特徵，50%細胞毒性濃度（CC50）為大於 1000 μ M（Coughlin, J.E.等人 *Bioorg Med Chem Lett* (2010) 20:1783-1786）。在基於細胞之分析中已針對野生型 HBV 及針對拉米夫定（3TC）與阿德福韋（ADV）耐受性突變 HBV 進一步評估式 (II) 之抗 HBV 活性。發現式 (II) 具有針對野生型 HBV 之抗病毒活性，效力為在 ADV（但小於 3TC 之效力）範圍內。

【0253】 在一些具體實例中，本文所描述之方法包含投予式 (I)（例如式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)）化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在其他具體實例中，本文所描述之方法包含投予式 (I) 之前藥（例如式 (II)，例

如式 (IIa)、式 (IIb) 或式 (IIc) 化合物) 或其醫藥學上可接受之鹽。在其他具體實例中，本文方法描述投予由式 (I) (例如，式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)) 化合物與式 (II) (例如，式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合組成之組成物。眾所周知，已展示前藥式 (I) 在投予之後轉化為活性藥物式 (I) (例如，Rp-及 Sp-式 (I) 異構體)。

【0254】 本文所提供之化合物可含有一或多個不對稱中心，且因此出現為外消旋體及外消旋混合物、單一對映異構體、個別非對映異構體及非對映異構體混合物。此等化合物之所有該等異構體形式均明確包括於範疇內。除非另外指示，否則當化合物藉由未指定立體化學之結構命名或描繪且具有一或多個手性中心時，應理解為表示該化合物之所有可能的立體異構體。在此提供的化合物亦可含有鍵 (例如，碳-碳鍵、磷-氧鍵或磷-硫鍵) 或可限制鍵旋轉 (例如由環或雙鍵之存在產生的限制) 之取代基。

HBV 感染

【0255】 本發明係關於經由投予式 (I) 或前藥式 (II) 或其醫藥學上可接受之鹽治療感染有 HBV 之個體的方法。HBV 為分類為種類型正肝去氧核糖核酸病毒屬 (*Orthohepadnavirus*) 之包膜 DNA 病毒，其含有三個其他種類：土拔鼠肝炎病毒 (WHV)、毛猴 B 型肝炎病毒及地松鼠肝炎病毒。病毒基於存在於病毒包膜蛋白上之抗原性表位特性化為四種主要血清型 (adr、adw、ayr、ayw)，且根據病毒基因組之總核苷酸序列特性化為八種基因型 (基因型 A 至 H)。在一些具體實例中，本文所描述之方法用於治療罹患任何已知形式之 HBV 感染 (例如，HBV 之任何基因型或血清型或其組合) 的個體。

【0256】 雖然存在慢性 HBV 感染之有效抗病毒治療，受感染患者通

常需要長期或終身治療。存在用於治療 HBV 之五種市售之核苷及核苷酸類似物（例如，拉米夫定、阿德福韋、替諾福韋、替比夫定及恩替卡韋），但其使用受到限制，因為在治療期間出現耐藥性變異體、在治療停止之後復發風險及不必要的副作用。目前 HBV 治療之主要挑戰為清除肝細胞之細胞核內的病毒性共價閉合環狀（ccc）DNA 分子，該分子代表 HBV 基因組且由病毒用作用於合成複製所需的前基因組 RNA 之模板。直接靶向 HBV cccDNA 之藥物目前不可用於患者中。此病毒分子之治療誘導之減少的間接證據包括 HBV 表面抗原（HBsAg）損失，但即使在用目前可用的核苷及核苷酸類似物治療 5 年之後，HBsAg 清除及隨後血清轉化為針對 HBsAg 之抗體（抗 HBs）為罕見事件且僅在小於 10% 經治療患者中達成。另外，具有抗病毒反應之成功經治療患者仍展現 HBV 誘導之肝病程度顯著高於未感染個體中之程度。

【0257】 亦授權干擾素（例如，IFN- α ）及替代調配物（例如，聚乙二醇化 IFN- α ）用於治療 HBV，但其使用由於非所需副作用而受到限制。另外，慢性 HBV 攜帶者之治療反應的變異性在 IFN- α 單獨或與核苷及/或核苷酸類似物組合投予之情況下仍為常見的觀測結果，但總體大約 25-30% 該等患者在 2 年藥物投予之後達成持續抗病毒反應，包括 HBsAg 損失。因此，目前 HBV 治療之一個目標為研發可在超過三分之一經治療患者中模擬 IFN- α 治療之益處但誘導 HBV 複製抑制、HBsAg 清除及血清轉化為抗 HBs 之新的抗病毒化合物。

HBV 及耐藥性

【0258】 本發明進一步關於經由投予式（I）或前藥式（II）或其醫藥

學上可接受之鹽治療感染有耐受性 HBV 變異體之個體的方法。HBV 基因組由編碼稱為 C、X、P 及 S 之四個已知基因之環狀部分雙鏈 DNA 組成。所得基因產物之多個開放閱讀框架及/或蛋白分解處理產生 HBV 蛋白，其包括表面抗原 (HBsAg)、核心蛋白 (HBcAg 或 C)、E 抗原 (HBeAg 或前 C)、長表面蛋白 (L)、中表面蛋白 (M)、聚合酶 (P) 及 X 蛋白。

【0259】 自然地，HBV 在宿主內以基因不同但密切相關之病毒粒子的群體形式存在，部分是由於病毒逆轉錄酶或聚合酶 P 之保真度低 (Locarnini, S.及 Warner, N. *Antivir Ther* (2007) 12 增刊 3:H15-H23 ; Coleman, P.F. *Emer Infect Dis* (2006) 12:198-203)。用標準抗 HBV 劑治療可消除一些或幾乎所有 HBV 群體，且容易選出對該治療具有抗性且能夠發展成慢性感染之小而可能不可偵測之 HBV 群體。耐藥性進一步受其他因素影響，包括(但不限於)病毒突變頻率、抗病毒靶位點之可突變性、由抗病毒劑施加之特定選擇壓力及耐受性病毒株之總體複製適合度 (Locarnini, S.及 Warner, N. *Antivir Ther* (2007) 12 增刊 3:H15-H23)。已報告對多種標準抗 HBV 劑 (包括拉米夫定及阿德福韋酯) 具有抗性之 HBV 病毒株。

【0260】 在不受任何特定理論束縛的情況下，耐藥性 HBV 病毒株可包含特定蛋白質中之胺基酸突變 (例如，胺基酸取代、添加或缺失)，可能導致結構變化，例如構形或空間變化，影響抗 HBV 劑結合至該蛋白質及調節其活性之能力，例如經由抑制 HBV 複製或病原性。特定言之，在活性位點中及周圍或抑制劑結合位點附近之胺基酸可突變，使得蛋白質活性受影響。在一些情況下，胺基酸突變 (例如，胺基酸取代、添加或缺失) 可為保守的且可實質上不影響蛋白質之結構或功能。舉例而言，在某些情況下，

絲胺酸殘基經蘇胺酸殘基取代可不顯著影響蛋白質功能。在其他情況下，胺基酸突變可為更顯著的，諸如帶電荷胺基酸（例如，天冬胺酸或離胺酸）經較大非極性胺基酸（例如，苯丙胺酸或色胺酸）取代，且因此可對蛋白質功能具有實質性影響。使得 HBV 病毒株對一或多種抗病毒劑具有抗性之突變性質可容易使用此項技術中熟知之標準測序技術（例如，深度測序技術）識別。

【0261】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之變異或突變形式。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之與該等蛋白質之所接受之共同序列相比之變異或突變形式。

【0262】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變為胺基酸取代。在一些具體實例中，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變為胺基酸添加。在一些具體實例中，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變為胺基酸缺失。

【0263】 在一些具體實例中，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變包含存在於序列中特定位置處之野生型胺基酸殘基經選自天然存在之胺基酸之一者的另一胺基酸之胺基酸取代。在一些具體實例中，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變包含存在於序列中特定位置處之野生型胺基酸殘基經丙胺酸、

精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基之胺基酸取代。

【0264】 在一些具體實例中，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變包含選自天然存在之胺基酸之一者的胺基酸向特定位置處之野生型序列中之胺基酸添加。在一些具體實例中，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變包含選自丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸及纈胺酸殘基向特定位置處之野生型序列中之胺基酸添加。

【0265】 在一些具體實例中，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變包含在野生型序列之特定位置處的胺基酸缺失。在一些具體實例中，HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸缺失包含丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基之胺基酸缺失。

【0266】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含胺基酸位置 100 至胺基酸位置 200 之突變，例

如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含胺基酸位置 105 至胺基酸位置 160 之突變，例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含胺基酸位置 115 至胺基酸位置 155 之突變，例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 115、118、120、123、126、129、131、133、134、142、143、144、145 或 154 處之突變，例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 T115N、T118V、P120L、P120Q、T126S、Q129H、T131K、M133I、M133L、F134N、F134H、P142L、P142S、T143L、D144A、D144V、G145R 或 S154P 突變。

【0267】 在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含胺基酸位置 150 至胺基酸位置 200 之突變，例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含胺基酸位置 160 至胺基酸位置 200 之突變，例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 161、172、173、175、176、193、194 或 196 處之突變，例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 F161H、F161L、W172L、W172*、L173F、L175F、L176V、L176*、S193L、V194F、V194S、I195M、W196L、

W196S 或 W196*突變，例如與參考或共同序列相比，其中「*」表示終止密碼子。

【0268】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含胺基酸位置 60 至胺基酸位置 275 之突變，例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含胺基酸位置 80 至胺基酸位置 250 之突變，例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 80、169、173、180、181、184、169、202、204、215、233、236 或 250 處之突變，例如與參考或共同序列相比。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含在胺基酸位置 180、204 或 236 處之突變，例如與參考或共同序列相比。

【0269】 在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 N169T、I169T、V173L、L180M、A181T、A181V、T184A、T184C、T184G、T184I、T184L、T184M、T184S、S202C、S202G、S202I、M204I、M204V、N236T、M250I 或 M250V 突變。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 L180M、M204I、M204V 或 N236T 突變，例如如圖 1 中所描繪。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 L180M 突變，例如如圖 1 中所描繪。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突

變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 M204I 突變，例如如圖 1 中所描繪。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 M204V 突變，例如如圖 1 中所描繪。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 L180M 及 M204V 突變，例如如圖 1 中所描繪。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 N236T 突變，例如如圖 1 中所描繪。

【0270】 在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 L180M、M204V/I、I169T、V173L 及 M250V 突變。在一些具體實例中，P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 L180M、M204V/I、T184G 及 S202I/G 突變。

【0271】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg 及 P 蛋白兩者之序列中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考或共同序列相比。

【0272】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBcAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBeAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 L 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 M 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 X 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）。

【0273】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的超過一個胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 6、至少 7、至少 8、至少 9、至少 10、至少 12、至少 15、至少 20、至少 25、至少 30、至少 35、至少 40、至少 45、至少 50 個或更多胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白中之僅一者之序列中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白中之至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 6、至少 7 者或所有之序列中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異可包含除 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白以外的蛋白質中之胺基酸突變。

【0274】 在上述具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之與該等蛋白質之所接受之共同序列或參考序列相比之變異或突變形式。

【0275】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異體對除式(I)或式(II)或其醫藥學上可接受之鹽以外的化合物以外的抗 HBV 劑具有抗性。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異體對干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、非干擾素免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑具有抗性，其中每一者不包括

式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異體對干擾素（例如，peg-干擾素）、病毒唑、拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、拜斯福韋或 AGX-1009 或其組合具有抗性。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異體對干擾素（例如，peg-干擾素）具有抗性。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異體對病毒唑具有抗性。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異體對干擾素（例如，peg-干擾素）及病毒唑具有抗性。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異體對拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、拜斯福韋具有抗性。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異體對拉米夫定、阿德福韋酯或恩替卡韋具有抗性。在一些具體實例中，耐藥性 HBV 變異體對超過一種抗 HBV 劑具有抗性。

【0276】 在一些具體實例中，除式 (I) 或式 (II) 化合物以外的抗 HBV 劑在感染有耐藥性 HBV 變異體之樣本中的 IC_{50} 高於式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的 IC_{50} 。在一些具體實例中，除式 (I) 或式 (II) 化合物以外的抗 HBV 劑之 IC_{50} 比式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的 IC_{50} 高多於約 5%、多於約 10%、多於約 15%、多於約 20%、多於約 25%、多於約 30%、多於約 35%、多於約 40%、多於約 45%、多於約 50%、多於約 55%、多於約 60%、多於約 65%、多於約 70%、多於約 75%、多於約 80%、多於約 85%、多於約 90% 或多於約 95%。在一些具體實例中，除式 (I) 或式 (II) 化合物以外的抗 HBV 劑之 IC_{50} 比式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的 IC_{50} 高多於約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、

約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 10 倍、約 15 倍、約 20 倍、約 25 倍、約 35 倍或約 50 倍。

HDV 感染

【0277】 本發明進一步關於經由投予式 (I) 或前藥式 (II) 或其醫藥學上可接受之鹽以及恩替卡韋或替諾福韋（例如，替諾福韋酯、替諾福韋艾拉酚胺）治療罹患 HDV（例如，HBV 與 HDV 共感染）之個體的方法。D 型肝炎（HDV）為小環狀包膜 RNA 病毒且為 δ 病毒屬之唯一成員。環狀基因組包含 1,700 個核苷酸且編碼僅單一蛋白質 HDV 表面抗原（HDAg）。由於 HDV 不產生包膜蛋白，病毒不能自行產生後代病毒粒子且需要宿主細胞共感染 HBV 以完成病毒複製。病毒複製機制使用 HBV 衍生之包膜蛋白來產生及封裝成熟病毒粒子傳播毒性。HDV 根據病毒基因組之總核苷酸序列特性化為八種主要血清型（HDV-1、HDV-2、HDV-3、HDV-4、HDV-5、HDV-6、HDV-7 及 HDV-8）。在一些具體實例中，本文所描述之方法用於結合恩替卡韋或替諾福韋（例如，替諾福韋酯、替諾福韋艾拉酚胺）治療罹患 HBV 與 HDV 共感染之個體。HBV 及 HDV 可包含任何 HBV 或 HDV 基因型，或不同 HBV 及 HDV 基因型之組合。

醫藥組成物

【0278】 本發明提供治療感染有 HBV 之個體的方法，該等方法包含投予式 (I)（例如，式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)）化合物或其前藥（例如式 (II)，例如式 (IIa)、式 (IIb) 或式 (IIc) 化合物）或其醫藥學上可接受之鹽。HBV 感染可包含感染有一或多個耐受性 HBV 病毒株。本發明進一步包括治療感染有 HBV 或 HDV（例如，HBV 與 HDV 共感染）之個體的方法，

該等方法包含投予式 (I) (例如, 式 (Ia)、式 (Ib) 或式 (Ic)) 化合物或其前藥 (例如式 (II), 例如式 (IIa)、式 (IIb) 或式 (IIc) 化合物) 或其醫藥學上可接受之鹽, 以及恩替卡韋或替諾福韋 (例如, 替諾福韋酯、替諾福韋艾拉酚胺)。

【0279】 雖然本發明化合物 (例如, 式 (I) 化合物或其前藥 (例如, 式 (II) 化合物) 有可能單獨投予, 較佳地, 該化合物作為醫藥組成物或調配物投予, 其中該等化合物與一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑組合。根據本發明之化合物可調配用於以適用於人類或獸用藥物之任何適宜方式投予。在某些具體實例中, 包括於醫藥製劑中之化合物自身可具活性, 或可為前藥, 例如能夠在生理環境下轉化為活性化合物 (例如式 (II), 例如式 (IIa)、式 (IIb) 或式 (IIc) 化合物)。不管所選投予途徑, 諸如下文所描述或藉由熟習此項技術者已知之其他習知方法將可以適合之水合形式及/或本發明醫藥組成物使用之本發明化合物調配成醫藥學上可接受之劑型。

【0280】 本發明化合物 (例如, 式 (I) 化合物或其前藥 (例如, 式 (II) 化合物) 在醫藥組成物中之量及濃度, 以及向個體投予之醫藥組成物的數量可基於臨床相關因素選擇, 諸如個體之醫學相關特徵 (例如, 年齡、體重、性別、其他醫學病狀及其類似特徵)、化合物在醫藥組成物中之溶解性、化合物之效力及活性及醫藥組成物之投予方式。關於投予途徑及劑量方案的進一步資訊, 讀者參考 Comprehensive Medicinal Chemistry 第5卷第25.3章 (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990。

【0281】 因此, 本發明之另一態樣提供醫藥學上可接受之組成物, 其

包含治療有效量或預防有效量之本文所描述之化合物（例如，式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物），與一或多種醫藥學上可接受之載劑（添加劑）及/或稀釋劑一起調配。如下文詳細描述，本發明之醫藥組成物可專門調配用於以固體或液體形式投予，包括適於經口或非經腸投予之彼等形式，例如藉由經口給藥，或藉由皮下、肌肉內或靜脈內注射例如無菌溶液或懸浮液。然而，在某些具體實例中，目標化合物可僅溶解或懸浮於無菌水中。在某些具體實例中，醫藥製劑為非致熱的，亦即不提高患者體溫。

【0282】 如本文所用之片語「全身投予（systemic administration/administered systemically）」、「周邊投予（peripheral administration/administered peripherally）」意謂化合物除直接投至中樞神經系統以外之投予，使得其進入患者系統且因此經受代謝及其他類似過程，例如皮下投予。

【0283】 片語「醫藥學上可接受（pharmaceutically acceptable）」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配之彼等化合物、物質、組成物及/或劑型。

【0284】 如本文所用之片語「醫藥學上可接受之載劑（pharmaceutically acceptable carrier）」意謂醫藥學上可接受之物質、組成物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、穩定劑、賦形劑、溶劑或囊封物質，其參與將目標拮抗劑自身體之一個器官或部分載運或輸送至身體之另一器官或部分。各載劑在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上必須為「可接受

的」。可充當醫藥學上可接受之載劑的物質之一些實例包括(但不限於):(1) 糖, 諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖;(2) 澱粉, 諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉;(3) 纖維素及其衍生物, 諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素;(4) 粉末狀黃蓍;(5) 麥芽;(6) 明膠;(7) 滑石;(8) 賦形劑, 諸如可可脂及栓劑蠟;(9) 油, 諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油;(10) 二醇, 諸如丙二醇;(11) 多元醇, 諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇;(12) 酯, 諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯;(13) 瓊脂;(14) 緩衝劑, 諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁;(15) 褐藻酸;(16) 抗壞血酸;(17) 無熱原質水;(18) 等滲鹽水;(19) 林格氏溶液(Ringer's solution);(20) 乙醇;(21) 磷酸鹽緩衝溶液;(22) 環糊精, 諸如 Captisol®; 及(23) 醫藥調配物中使用的其他無毒相容物質, 諸如抗氧化劑及抗菌劑。

【0285】 如上文所述, 本文所描述之化合物之某些具體實例可含有鹼性官能基, 諸如胺, 且因此能夠與醫藥學上可接受之酸形成醫藥學上可接受之鹽。就此而言, 術語「醫藥學上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指本發明化合物之相對無毒的無機及有機酸加成鹽。此等鹽可在本發明化合物最終分離及純化期間當場製備, 或藉由單獨使呈其自由鹼形式之經純化之本發明化合物與適合之有機或無機酸反應且分離由此形成之鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及其類似鹽(參見例如, Berge 等人(1977))

「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。

【0286】 在其他情況下，本發明化合物可含有一或多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」在此等情況下係指本發明化合物（例如，式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）之相對無毒的無機及有機鹼加成鹽。此等鹽同樣可在化合物最終分離及純化期間當場製備，或藉由單獨使呈其自由酸形式之經純化之化合物與適合鹼（諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽）、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺反應來製備。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽及其類似鹽。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及其類似物（參見例如，Berge 等人，見上文）。

【0287】 濕潤劑、乳化劑及潤滑劑（諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂）以及著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組成物中。醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：（1）水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；（2）油溶性抗氧化劑，諸如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基甲氧苯（BHA）、丁基化羥基甲苯（BHT）、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及其類似物；及（3）金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0288】 醫藥學上可接受之載劑以及濕潤劑、乳化劑、潤滑劑、著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、防腐劑、抗氧化劑及其

他額外組分可以本文所描述之組成物的約 0.001% 至 99% 之量存在。舉例而言，該等醫藥學上可接受之載劑以及濕潤劑、乳化劑、潤滑劑、著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、防腐劑、抗氧化劑及其他額外組分可以本文所描述之組成物的約 0.005%、約 0.01%、約 0.05%、約 0.1%、約 0.25%、約 0.5%、約 0.75%、約 1%、約 1.5%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 85%、約 90%、約 95% 或約 99% 存在。

【0289】 本發明之醫藥組成物可呈適合於經口投予之形式，例如液體或固體口服劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、散劑、糖衣丸或散劑。醫藥組成物可呈適合於單次投予精確劑量之單位劑型。除本文所描述之化合物（例如，式 (I) 化合物或其前藥（例如，式 (II) 化合物）或其醫藥學上可接受之鹽之外，醫藥組成物還可包含醫藥學上可接受之載劑，且可視情況進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，諸如穩定劑（例如黏合劑，例如聚合物，例如沈澱抑制劑、稀釋劑、黏合劑及潤滑劑。

【0290】 在一些具體實例中，本文所描述之組成物包含用於經口投予之液體劑型，例如溶液或懸浮液。在其他具體實例中，本文所描述之組成物包含用於經口投予之能夠直接壓縮成錠劑之固體劑型。另外，該錠劑可包括其他藥用或醫藥試劑、載劑及/或佐劑。例示性醫藥組成物包括壓縮錠劑（例如，直接壓縮錠劑），例如包含本發明化合物（例如，式 (I) 化合物

或其前藥（例如，式（II）化合物）或其醫藥學上可接受之鹽。

【0291】 本發明之調配物包括適合於非經腸投予之彼等調配物。調配物可適宜地以單位劑型呈遞且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之宿主、特定投藥模式而變化。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量一般將為產生治療作用之化合物的量。一般而言，此量（以百分比計）將在約 1% 至約 99% 活性成分，較佳約 5% 至約 70%，最佳約 10% 至約 30% 之範圍內。適合於非經腸投予之本發明醫藥組成物包含本發明化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可僅在臨用前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑，該等組成物可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使得調配物與指定接受者之血液等滲之溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0292】 在一些具體實例中，提供本發明化合物（例如，式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）與額外藥劑（例如，恩替卡韋或替諾福韋）之組合作為組成物。舉例而言，化合物可與恩替卡韋或替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）組合製備為固定劑組成物。固定劑組成物可調配用於經口投予，例如呈固體劑型或液體劑型。在一些具體實例中，液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。在一些具體實例中，固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。

【0293】 可用於本發明之醫藥組成物之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇（諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物）及其適合混合物、植物油（諸如橄欖油）及可注射有機酯（諸如油酸乙酯）。

可例如藉由使用包衣物質（諸如卵磷脂）、藉由維持所需粒度（在分散液之情況下）及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

【0294】 此等組成物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來確保對微生物作用之預防。亦可需要在組成物中包括等滲劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收之藥劑（諸如單硬脂酸鋁及明膠）來達成。

【0295】 在一些情況下，為延長本發明化合物（例如，式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）之效果，可能需要減緩自皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不佳水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由使化合物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現本發明化合物之非經腸投予形式之延遲吸收。

【0296】 在一些具體實例中，可能有利的為以持續方式投予本發明化合物（例如，式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）。應瞭解，可使用提供持續吸收特徵之任何調配物。在某些具體實例中，持續吸收可藉由組合本發明化合物與其他醫藥學上可接受之減緩其釋放至全身循環中之特性的成分、稀釋劑或載劑來達成。

投予途徑

【0297】 用於本文所描述之方法的化合物及組成物可視所選投予途徑而定以各種形式投予個體，如熟習此項技術者將理解。用於本文所描述之方法的組成物之例示性投予途徑包括局部、經腸或非經腸施用。局部施

用包括（但不限於）上表皮、吸入、灌腸、滴眼劑、滴耳劑及經由體內黏膜施用。經腸施用包括經口投予、直腸投予、陰道投予及胃飼管。非經腸投予包括靜脈內、動脈內、囊內、眶內、心內、皮內、經氣管、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊椎內、硬膜外、腦幹內、腹膜內、皮下、肌肉內、經上皮、經鼻、肺內、鞘內、直腸及局部投予模式。可藉由在所選時間段內連續輸注來非經腸投予。在本發明之某些具體實例中，本文所描述之包含式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）的組成物係經口投予。在本發明之其他具體實例中，本文所描述之包含式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）的組成物係經靜脈內投予。

【0298】 在具體實例中，本文所描述之包含式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）的組成物係與恩替卡韋或替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）組合經口投予。在具體實例中，本文所描述之包含式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）的組成物係在經口投予恩替卡韋或替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）之前或之後經口投予。

【0299】 在本發明之其他具體實例中，本文所描述之包含式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）的組成物係非經腸（例如，腹膜內）投予。在具體實例中，本文所描述之包含式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）的組成物係與恩替卡韋或替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）組合非經腸投予。在具體實例中，本文所描述之包含式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）的組成物係在經口投予恩替卡韋或替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）之前或之

後非經腸投予。

【0300】 對於靜脈內、腹膜內或鞘內遞送或直接注射，組成物必須為無菌的且流動程度使組成物可藉由注射器遞送。除水之外，載劑還可為等滲緩衝鹽水溶液、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇及液態聚乙二醇及其類似物）及其適合混合物。舉例而言，可藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由維持所需粒度（在分散液之情況下）及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。在許多情況下，組成物中較佳包括等滲劑，例如糖、多元醇（諸如甘露醇或山梨糖醇）及氯化鈉。可注射組成物之長期吸收可藉由在組成物中包括延遲吸收劑（例如單硬脂酸鋁或明膠）來達成。

【0301】 投予途徑之選擇將視是否達成局部或全身效果而定。舉例而言，對於局部效果，組成物可調配用於局部投予且在需要其作用處直接施用。對於全身長期效果，組成物可調配用於經腸投予及經由消化道給予。對於全身即刻及/或短期效果，組成物可調配用於非經腸投予及藉由除經由消化道以外的途徑給予。

劑量

【0302】 本發明組成物藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成可接受之劑型。本發明組成物中活性成分（例如，式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）之實際劑量水準可變化，以便獲得能有效地達成針對特定個體、組成物及投予模式之所要治療反應而對個體無毒之一一定量的活性成分。所選劑量水準將視多種藥物動力學因素而定，該等因素包括所用之本發明之特定組成物的活性；投予途徑；投予時間；待使用之特定藥劑的吸收速率；治療持續時間；與所用特定組成物組合使用之其他藥物、

物質及/或材料；待治療個體之年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史；及醫學技術中熟知之類似因素。一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易確定及開具所需組成物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成所要治療效果所需劑量之水準的組成物中所用之本發明物質之劑量開始，且逐漸增加劑量直至達成所要效果。一般而言，本發明組成物之適合日劑量將為能有效地產生治療效果之最低劑量的物質。此類有效劑量一般將視上文所描述之因素而定。較佳地，治療性組成物之有效日劑量可作為在全天中以適當時間間隔分開投予之兩個、三個、四個、五個、六個或更多子劑量視情況以單位劑型投予。

【0303】 較佳治療劑量水準為每天向罹患本文所描述之病症（例如，HBV 感染）的個體投予（例如，經口或腹膜內）之組成物的約 0.1 mg/kg 至約 1000 mg/kg（例如，約 0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg、250 mg/kg、300 mg/kg、350 mg/kg、400 mg/kg、450 mg/kg、500 mg/kg、600 mg/kg、700 mg/kg、800 mg/kg、900 mg/kg 或 1000 mg/kg）。較佳預防劑量水準為每天向個體投予（例如，經口或腹膜內）之組成物的約 0.1 mg/kg 至約 1000 mg/kg（例如，約 0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg、250 mg/kg、300

mg/kg、350 mg/kg、400 mg/kg、450 mg/kg、500 mg/kg、600 mg/kg、700 mg/kg、800 mg/kg、900 mg/kg 或 1000 mg/kg)。劑量亦可被滴定（例如，劑量可逐漸遞增直至出現毒性病徵，諸如頭痛、腹瀉或噁心）。

【0304】 治療頻率亦可變化。個體可每天一或多次（例如，一次、兩次、三次、四次或更多次）或每若干小時（例如，約每 2、4、6、8、12 或 24 小時）經治療。組成物可每 24 小時投予 1 或 2 次。治療時程可為不同持續時間，例如兩天、三天、四天、五天、六天、七天、八天、九天、十天或更多天、兩週、1 個月、2 個月、4 個月、6 個月、8 個月、10 個月或超過一年。舉例而言，治療可為一日兩次持續三天，一日兩次持續七天，一日兩次持續十天。治療週期可以例如每週一次、兩月一次或每月一次之時間間隔重複，其由不給予治療之時段間隔開。治療可為單次治療或可持續長達個體之壽命（例如，許多年）。

患者選擇及監測

【0305】 本文所描述之本發明方法需要投予式 (I) 化合物或其前藥（例如，式 (II) 化合物）或其醫藥學上可接受之鹽用於治療 HBV 感染（例如，耐受性 HBV 感染）。本文所描述之方法進一步需要投予式 (I) 化合物或其前藥（例如，式 (II) 化合物）或其醫藥學上可接受之鹽以及恩替卡韋或替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）用於治療感染有 HBV 或 HDV（例如，HBV 與 HDV 共感染）之個體。因此，可藉由首先評估患者及/或個體以判定個體是否感染有 HBV 或 HDV 及確定病毒之血清型及基因型分類來選擇患者及/或個體用於使用式 (I) 化合物或其前藥（例如，式 (II) 化合物）或其醫藥學上可接受之鹽治療。可使用此項技術中已知之方

法將個體評估為感染有 HBV 或 HDV。亦可例如在投予本文所描述之化合物（例如，式（I）化合物或其前藥（例如，式（II）化合物）或其醫藥學上可接受之鹽之後監測個體。

【0306】 在一些具體實例中，個體為哺乳動物。在一些具體實例中，個體為人類。在一些具體實例中，個體為成人。在一些具體實例中，個體罹患急性形式之 HBV 感染。在一些具體實例中，個體罹患慢性形式之 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 B 型肝炎（例如，急性或慢性 B 型肝炎）。

【0307】 在一些具體實例中，HBV 感染之基因型為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 A（例如，HBV-A1-7）、HBV 基因型 B（例如，HBV-B2-5）、HBV 基因型 C（例如，HBV-C1-16）、HBV 基因型 D（例如，HBV-D1-7）、HBV 基因型 E、HBV 基因型 F（例如，HBV-F1-4）、HBV 基因型 G、HBV 基因型 H、HBV 基因型 I 或 HBV 基因型 J。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 A（例如，HBV-A1-7）、HBV 基因型 B（例如，HBV-B2-5）、HBV 基因型 C（例如，HBV-C1-16）、HBV 基因型 D（例如，HBV-D1-7）、HBV 基因型 E、HBV 基因型 F（例如，HBV-F1-4）、HBV 基因型 G 或 HBV 基因型 H。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 A（例如，HBV-A1-7）。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 B（例如，HBV-B2-5）。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 C（例如，HBV-C1-16）。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 D（例如，HBV-D1-7）。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 E。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 F（例如，HBV-F1-4）。在一些具體實例中，

個體感染有 HBV 基因型 G。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 H。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 I。在一些具體實例中，個體感染有 HBV 基因型 J。

【0308】 在一些具體實例中，耐藥性 HBV 病毒株包含 HBV 基因型 A（例如，HBV-A1-7）、HBV 基因型 B（例如，HBV-B2-5）、HBV 基因型 C（例如，HBV-C1-16）、HBV 基因型 D（例如，HBV-D1-7）、HBV 基因型 E、HBV 基因型 F（例如，HBV-F1-4）、HBV 基因型 G、HBV 基因型 H、HBV 基因型 I 或 HBV 基因型 J。

【0309】 在一些具體實例中，個體為非人類哺乳動物。在一些具體實例中，個體為土拔鼠，例如東方土拔鼠。東方土拔鼠（*Marmota monax*）自然地感染有土拔鼠肝炎病毒（WHV），其為在基因上與人類 HBV 密切相關之嗜肝 DNA 病毒（hepadnavirus）。土撥鼠新生兒感染 WHV 類似人類慢性 HBV 感染（垂直）傳播之主要途徑，且顯示類似於 HBV 感染患者之疾病療程。因此，土撥鼠中慢性 WHV 感染為研究 CHB 及 HBV 誘導之 HCC 的具有完全免疫能力模型，且已廣泛使用慢性 WHV 攜帶者評估目前及新的 HBV 治療劑之功效及安全性。對患有急性自我限制及慢性嗜肝病毒感染之土撥鼠及人類中肝轉錄特徵之最新比較鑑別抗病毒免疫反應之重要相似之處且展現由 WHV 及 HBV 誘導之 HCC 中的分子相似性。由於此等研究已確定此動物模型之 CHB 之轉譯值，患有慢性 WHV 感染之土撥鼠可用於評估與治療相關之抗病毒功效、安全性及藥效學。

【0310】 在一些具體實例中，個體係初次經治療。在一些具體實例中，個體先前已針對 HBV 感染進行治療。在一些具體實例中，個體罹患復

發性 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已用除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑治療，且罹患復發性 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已用干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑或免疫增強劑治療，且罹患復發性 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已用干擾素，例如 peg-干擾素 α （例如，peg-干擾素 α -2a 或 peg-干擾素 α -2b）治療，且罹患復發性 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已用病毒唑治療，且罹患復發性 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已用核苷類似物，例如拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、拜斯福韋或 AGX-1009 治療，且罹患復發性 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已用非核苷抗病毒劑，例如 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia（硝唑尼特）、Dd-RNAi、NVR-121（NVR 3-778）、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV 治療，且罹患復發性 HBV 感染。在一些具體實例中，個體已用免疫增強劑，例如日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620 治療，且罹患復發性 HBV 感染。

【0311】 在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝硬化。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌。在一些具體實例中，個體已診斷出患有肝細胞癌且等待肝移植。

【0312】 在一些具體實例中，個體已進一步診斷出患有 HIV 感染。在一些具體實例中，HIV 感染之病毒株為已知的。在一些具體實例中，個體感染有 HIV-1 或 HIV-2（例如，病毒株 1 或病毒株 2）。

【0313】 在一些具體實例中，個體罹患 HBV 感染及 HDV 感染（例如，

HBV 與 HDV 共感染)。在一些具體實例中，個體罹患慢性形式之 HBV 或 HDV 感染。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 B 型肝炎（例如急性或慢性 B 型肝炎，例如急性或慢性 B 型肝炎之耐受性變異體）。在一些具體實例中，個體已診斷出患有 D 型肝炎（例如，急性或慢性 D 型肝炎）。在一些具體實例中，HDV 感染之基因型為已知的。在一些具體實例中，個體係初次經治療。在一些具體實例中，個體已接受先前 HDV 治療。

組合療法

【0314】 在一些具體實例中，額外治療劑可與本發明組成物一起投予用於治療 HBV 或其任何症狀或相關病狀。當使用組合療法時，額外治療劑可作為單獨調配物投予或可與本文所描述之組成物中之任一者組合。

【0315】 舉例而言，本文所描述之方法中之任一者可進一步包含投予治療有效量之額外藥劑以及式 (I) 或式 (II) 化合物。在一些具體實例中，額外藥劑為抗病毒劑或抗癌劑。在一些具體實例中，抗病毒劑包含干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑或非干擾素免疫增強劑。在一些具體實例中，干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。在一些具體實例中，核苷類似物包含拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、替諾福韋、替諾福韋酯、替諾福韋艾拉酚胺、拜斯福韋或 AGX-1009。在一些具體實例中，抗病毒劑為恩替卡韋。在一些具體實例中，抗病毒劑為替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）。在一些具體實例中，抗病毒化合物包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia(硝唑尼特)、Dd-RNAi、

NVR-121 (NVR 3-778)、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。在一些具體實例中，非干擾素免疫增強劑包含日達仙（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。在一些具體實例中，抗病毒劑為衣殼抑制劑、進入抑制劑、分泌抑制劑、微 RNA、反義 RNA 劑、RNAi 劑或被設計成抑制病毒 RNA 之其他藥劑。在一些具體實例中，抗癌劑選自甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、小紅莓、長春新鹼、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、托泊替、順鉑、表柔比星及甲苯磺酸索拉非尼。

【0316】 組合投予可藉由熟習此項技術者顯而易知之任何技術進行，包括例如分開、連續、同時及交替投予。如本文所用，兩種或超過兩種藥劑之「組合投予（administered in combination/combined administration）」意謂兩種或超過兩種藥劑（例如，本文所描述之化合物）同時或在存在各藥劑對患者之效果的重疊之時間間隔內投予個體。較佳地，其彼此在 15、10、5 或 1 分鐘內投予。在一些具體實例中，式 (I) 或式 (II) 化合物與額外藥劑之組合具有協同或累加效應。在一些具體實例中，術語「累加（additive）」係指在組合使用兩種藥劑時，藥劑之組合以等於但不大於各藥劑之個別抗 HBV 活性的總和之方式起作用的結果。

【0317】 在一些具體實例中，術語「協同作用（synergy）」或「協同（synergistic）」係指在組合使用兩種藥劑時，藥劑之組合起作用以致需要各個別藥劑之濃度低於在其他藥劑不存在下需要為有效之濃度。在一些具體實例中，協同效應導致一種或兩種藥劑之降低的最低抑制濃度降低，使得該效應大於效應總和。協同效應大於累加效應。在一些具體實例中，本文組成物中之藥劑可展現協同效應，其中特定濃度下之抗 HBV 活性大於任一

單獨藥劑之抗 HBV 活性或抗 HDV 活性的至少約 1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、10、12、15、20、25、50 或 100 倍。較佳地，藥劑之投予間隔足夠接近一起，使得達成組合（例如，協同）效應。

【0318】 組合可在用於治療罹患 HBV 感染、耐受性 HBV 感染或 HBV/HDV 共感染之個體時具有協同效應。藥劑可例如以組合單位劑同時投予（提供兩種藥劑之同時遞送）。或者，藥劑可以指定時間間隔，例如分鐘、小時、天數或週數之時間間隔投予。一般而言，藥劑在個體中為同時生物可用的，例如可偵測的。

【0319】 在另一態樣中，本發明提供經由投予式 (I) 化合物或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及恩替卡韋或替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）治療感染有 HBV 或 HBV/HDV 之個體的方法。在一些具體實例中，式 (II) 化合物與恩替卡韋或替諾福韋之組合具有協同或累加效應。在一些具體實例中，術語「累加」係指在組合使用兩種藥劑時，藥劑之組合以等於但不大於各藥劑之個別抗 HBV 或抗 HDV 活性的總和之方式起作用的結果。

實施例

實施例 1. 式 (Ia) 在土拔鼠 HBV 感染模型中之抗病毒活性。

實驗研究

【0320】 在此研究中使用三組五個慢性 WHV 攜帶者土撥鼠。式 (Ia) 係腹膜內向兩組投予持續總計 4 週。用於藥物治療之組接受 10 毫克/公斤/天或 30 毫克/公斤/天之式 (Ia)。第三組腹膜內接受生理鹽水且充當經安慰劑治療之對照組。

【0321】 WHV 血清學之血液樣本、血清 HBV DNA 及血液學與生物化學特徵係在開始治療之前獲得且在其之後根據研究設計取用。在將土撥鼠麻醉及抽血時記錄各個體之體重。將經藥物治療之土撥鼠之所記錄體重與經安慰劑治療之對照組土撥鼠進行比較以評估可能的藥物毒性。使用已建立之 ELISA 協定定性確定 WHsAg 及抗 WHs 及抗 WHc 抗體。使用血清稀釋液以確保在飽和條件下偵測此等標記。

【0322】 血清 WHV DNA 最初藉由點漬墨雜交法量測，且藉由使用同源探針比較試樣之信號與已知 WHV DNA 濃度之標準來定量。此分析之偵測限值為 1×10^7 病毒基因組當量/毫升。亦用含有低於點漬墨法分析之偵測限值的血清 WHV DNA 之樣本使用即時 PCR 分析進行定量 WHV 核酸分析。

【0323】 根據研究計劃在全身麻醉下使用由超音波成像導引之 16 規格一次性活檢針獲得肝活檢體。針在腹部中線尾側附近位點插入劍突軟骨，且經背外側及顱側導引至肝左外葉中。使用標準條件處理活檢標本以用於組織病理學檢查。WHcAg 及膜結合及細胞質 WHsAg 之組織學部分藉由免疫組織化學染色，且此等研究之結果表示為計數細胞之百分比。亦進行核酸分析。使展示危及生命疾病之臨床病徵的土撥鼠安樂死。

研究結果

【0324】 肝中之 WHV DNA 及 WHV 抗原。肝活檢體係在用式 (Ia) 治療之前，在用式 (Ia) 治療數週之後及隨後在隨訪時段期間在研究之後 8 週及 16 週獲得。此等肝活檢標本展現經治療與未經治療土撥鼠之間的門脈肝炎及小葉肝炎/壞死之評分的明顯差異。

【0325】 在第 4 週治療時段結束時，用較高劑量之式 (Ia) (30 mg/kg)

治療之細胞質 WHcAg I 肝組織之染色強度與安慰劑對照組相比顯著降低 ($p, 0.05$)。經式 (IA) 治療之各組中的個別土撥鼠展示在治療時段期間肝 WHcAg 及 WHsAg 表現瞬時降低。停藥後，兩個病毒標記在存活土撥鼠中增加且類似於安慰劑。在藥物治療期間肝 WHcAg 及 WHsAg 表現瞬時下降之土撥鼠同樣亦具有更顯著的血清 WHsAg 及/或血清 WHV DNA 瞬時下降。

【0326】 血清中之 WHV DNA 及 WHV 抗原。用 10 毫克/公斤/天劑量之式 (Ia) 治療 4 週展示 1.7 至 2.7 log 之 WHV DNA 下降。在第 1 週、第 2 週、第 3 週及第 4 週治療期間，血清 WHV 病毒血症與經安慰劑治療之對照組相比顯著減少 ($p < 0.05$)。用 30 毫克/公斤/天劑量之式 (Ia) 治療在所有土撥鼠中誘導對血清 WHV DNA 之更快速效果，此組中之減少為 2.4 至 4.2 log。在停藥後注意減緩病毒負荷復發。在研究時段期間在經安慰劑治療之對照組土撥鼠中未觀測到血清 WHV DNA 濃度之顯著變化。

【0327】 大多數土撥鼠在治療期間未展現明顯的血清 WHsAg 變化。在治療期間在任一土撥鼠中未觀測到抗 WHc 抗體反應變化。

【0328】 此研究之結果表明式 (Ia) 單一療法在慢性 WHV 攜帶者土撥鼠中在治療劑量及治療持續時間下誘導抗病毒反應。基於劑量反應基礎未觀測到血清 WHsAg 與肝 WHcAg 及 WHsAg 表現之一致降低，然而，在治療期間兩個給藥組之個別土撥鼠具有顯著降低。

實施例 2. 在土撥鼠慢性 B 型肝炎模型中與對經口投予式 (IIa) 的反應相關之抗病毒功效及免疫。

實驗程序

【0329】 使幾劑式 (IIa) 及賦形劑與土撥鼠飲食粉末 (Dyets, Bethlehem,

PA) 乾混合，且隨後使混合藥物材料懸浮於超純水（來自 J.T. Baker 之高效液相層析 (HPLC) 水）中。在藥物製備之後½小時內向土撥鼠經口投予式 (IIa)。

【0330】 此研究中所用之所有土撥鼠均在圈養下出生且在 3 日齡感染含有 WHV 病毒株 7-11 (WHV7) 之 cWHV7P2a 接種物。cWHV7P2a 與親本 cWHV7P2 接種物具有相同的生物學及病毒學特徵，因為兩者均衍生自 cWHV7P1。慢性感染動物之血清 WHV DNA 及 WHV 表面抗原 (WHsAg) 經確認為陽性，且在感染後大約 1 年具有不可偵測之針對 WHsAg 之抗體(抗 WHs)。藉由超音波檢查確認具有低 γ -麩胺醯基轉移酶 (GGT) 之土撥鼠中不存在肝腫瘤。慢性攜帶者土撥鼠藉由性別、體重及治療前血清標記 (WHV DNA 及 WHsAg 負荷，及血清 GGT 及山梨糖醇脫氫酶 (SDH) 含量) 被分配及分層為兩組 (各自 n=5)。土撥鼠每日經口用低 (15 mg/kg) 或高劑量 (30 mg/kg) 之式 (IIa) 治療 12 週。對於選擇分析，包括五個年齡匹配之慢性 WHV 攜帶者土撥鼠的血液及肝樣本用於比較未經治療動物中免疫反應基因之基礎表現水準與經式 (IIa) 治療之動物中的治療前水準。

【0331】 在治療前 (T_0) 且隨後在給藥後大約 2 小時在整個研究中每兩週評估血漿式 (Ia) 含量。土撥鼠血漿係藉由 LC-MS 分析且使用經同位素增濃之內標準定量。

【0332】 視血清濃度而定，藉由點漬墨雜交法或在 7500 即時 PCR 系統儀器 (Applied Biosystems, Foster City, CA) 上之即時 PCR 分析來每週定量 WHV DNA，如先前所描述 (Menne, S.等人 *Antimicrob Agents Chemother* (2008) 52:3617-3632)。血清 WHsAg 及抗 WHs 含量每週藉由 WHV 特異性酶免疫分

析量測，如先前所描述（Cote, P.J.等人 *Viral Immunol* (1993) 6:161-169）。使用血清樣本稀釋液以確保在飽和條件下偵測此等標記。兩個標記係相對於分別在已知濃度之 WHsAg（較低敏感性：50 ng/mL 血清）或抗 WHs（較低敏感性：100 標準（Std）U/mL 血清）下之標準土拔鼠血清曲線來定量。

【0333】 在治療前（第 1 週）、治療期間（第 6 週）、治療結束時（第 12 週）及研究結束時（第 20 週）所收集之肝活檢樣本中確定肝 WHV 核酸含量。藉由北方墨點雜交法定量量測 WHV RNA，如如先前所描述（Peek, S.F. 等人 *Hepatology* (2001) 33:254-266）。藉由南方墨點雜交法定量確定 WHV DNA 複製中間物（RI）及 WHV 共價閉合環狀（ccc）DNA，如先前所描述（Jacob, J.R.等人 *Antiviral Res* (2004) 63:115-121）。將福馬林固定之肝活檢樣本之石蠟部分使用 1:350 稀釋度用蘇木精及曙紅（H&E）染色且用針對 WHV 核心抗原（WHcAg）之抗體免疫染色，如先前所描述（Cote, P.J.等人 *Hepatology* (2000) 31:190-200；Peek, S.F.等人 *Hepatology* (2001) 33:254-266）。使用土拔鼠特定標準進行組織病理學檢查及 WHV 抗原表現評估，如先前所描述（Peek, S.F.等人 *Hepatology* (2001) 33:254-266）。HD 組之兩個土撥鼠的肝亦分別使用 1:125 或 1:200 稀釋度按照製造商之說明書用針對 RIG-I 及 NOD2 之交叉反應抗體（Origene Technologies, Rockville, MD）免疫染色。

【0334】 與式（IIa）治療相關之免疫反應係使用 PCR 技術藉由 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 誘導之蛋白 10（IP-10 或 CXCL10）、介白素 6（IL-6）、干擾素誘導之 17 kDa 蛋白（ISG15）及 2'-5'-寡腺苷酸合成酶 1（OAS1）在血液及肝中之 RNA 轉錄水準來確定。在治療前（第 1 週及 T₀）、治療期間（第 6 週及第 12 週）及隨訪期間（第 18 週）將全血收集至 PAXgene 血液

管 (Qiagen, Redwood City, CA) 中，且儲存在 -70°C 下直至使用。使用 PAXgene 血液微 RNA 套組 (Qiagen) 藉由柱上脫氧核糖核酸酶 (DNase) I 消化使總 RNA 分離。進一步藉由使用無核糖核酸酶 (RNase) 之脫氧核糖核酸酶組 (Qiagen) 之柱上脫氧核糖核酸酶 I 消化使用 RNeasy 微型套組 (Qiagen) 自在治療前 (第 1 週)、治療期間 (第 6 週及第 12 週) 及研究結束時 (第 20 週) 所收集之肝活檢樣本分離總 RNA。在使用寡聚 (dT) 用高容量 cDNA 逆轉錄套組 (Applied Biosystems) 使 mRNA 逆轉錄之後，使用 TaqMan 基因表現主要混合物 (Applied Biosystems) 及土拔鼠特異性引物及探針 (補充表 1) 在 7500 即時 PCR 系統儀器 (Applied Biosystems) 上擴增互補 (c) DNA 樣本。使用土拔鼠 18S rRNA 表現來校正靶基因表現。使用式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 將靶基因之轉錄水準計算為相對於在第 1 週 (肝) 或 T_0 (血液) 之治療前水準的倍數變化。分析 LD 及 HD 組之土撥鼠子集的樣本之參與由式 (IIa) 誘導的 RIG-I/NOD2 路徑之基因的表現變化，包括 RIG-I、NOD2、跨膜蛋白 173 (TMEM173 或 STING)、干擾素調節因子 3 (IRF3) 及 IRF7。

【0335】 在整個研究中每週至每月獲得不同量測值 (體重、體溫、臨床化學及血液學) 以監測藥物安全性。在相等方差下使用非配對學生 t 檢驗對血清及肝 WHV 參數、宿主免疫反應參數及藥物安全性參數與治療前之值及在兩個劑量組之間進行比較。 P 值 < 0.05 被視為統計顯著。

結果

【0336】 在慢性 WHV 攜帶者土撥鼠中之式 (IIa) 功效研究。在慢性感染有 WHV 之成年土撥鼠中之單次藥劑重複劑量功效研究中評估式 (IIa) 之抗病毒功效。為在人類中建模垂直傳播，藉由新生兒 WHV 感染確立此等

動物中之慢性感染。兩組 5 個土撥鼠各自每日經口用低 (15 mg/kg) 或高劑量 (30 mg/kg) 之式 (IIa) 治療 12 週。在治療停止後，隨訪動物額外 8 週直至第 20 週研究結束 (預定安樂死時間)。

【0337】 式 (IIa) 治療慢性 WHV 攜帶者土撥鼠導致劑量依賴性血漿暴露。在治療期間式 (IIa) 在經口投予 15 及 30 mg/kg 之後的血漿暴露為劑量依賴性的，且在與治療前水準相比時統計顯著增加 ($p < 0.05$)，且在高劑量組與低劑量組 (圖 9 及 10) 相比時亦如此。

【0338】 式 (IIa) 治療慢性 WHV 攜帶者誘導劑量依賴性血清病毒血症抑制。式 (IIa) 治療誘導血清 WHV DNA 相比於在 T_0 時的治療前含量顯著減少，早在第一週治療時注意到該等顯著減少 (圖 2A-2C)。式 (IIa) 誘導病毒血症減少係在所有經治療土撥鼠中觀測到，但在投予高於用較低劑量治療之動物的劑量之動物中更顯著及持久。在所有土撥鼠中統一發生劑量依賴性 WHV DNA 減少，但注意到用較高劑量治療之兩個動物 (F3027 及 F3030) 的抗病毒反應之一些變化。平均病毒負荷降低在 12 週治療時段期間逐漸發生，且在低及高劑量組中 WHV DNA 每 6 週或 3 週分別下降了大約 1 $\log_{10}$ 。在第 12 週治療結束時，低及高劑量組中之平均 WHV DNA 減少分別為 2.2 或 3.7 $\log_{10}$ (圖 2C 及圖 4A)。在完成治療之後，在所有土撥鼠中觀測到病毒負荷反彈，且在 8 週隨訪時段期間 WHV DNA 逐漸增加至治療前含量。在用低劑量治療之土撥鼠中，WHV DNA 在式 (IIa) 停藥之後 3-5 週內返回至治療前含量，但投予較高劑量之動物由於在停藥後 5-7 週達到治療前含量而具有 2-4 週復發延遲。具有最顯著之 WHV DNA 減少的高劑量組之兩個土撥鼠 (F3027 及 F3030) 亦具有最延遲之病毒負荷反彈。在分別第 1 週

至第 15 週或第 1 週至第 17 週期間低及高劑量組之平均病毒負荷與在 T_0 時的治療前水準相比顯著降低（均為 $p < 0.05$ ）。另外，在第 2 週至第 17 週期間高劑量組之平均病毒負荷顯著低於低劑量組（均為 $p < 0.05$ ）。

【0339】 式 (IIa) 治療誘導劑量依賴性血清抗原血症減少但無血清轉化。式 (IIa) 投予在所有經治療土撥鼠中致使血清 WHsAg 相比於在 T_0 時的治療前含量之劑量依賴性減少（圖 2D-2E），且血清 WHV e 抗原（WHeAg）亦如此。抗原血症減少早在第二週治療時觀測到，且在用較高劑量治療之土撥鼠中，尤其在具有更顯著的病毒血症減少之兩個動物（F3027 及 F3030）中更顯著及持久。在 12 週治療之後，在低及高劑量組中觀測到的最大 WHsAg 減少分別為 0.5 或 1.6 $\log_{10}$ （圖 2F 及圖 4B）。在式 (IIa) 停藥後，注意到抗原負荷逐漸反彈至治療前水準。在用較低劑量治療之土撥鼠中，WHsAg 在完成治療之後 1-5 週內返回至治療前含量。在投予較高劑量之動物中，觀測到 1-7 週抗原反彈延遲，且在治療結束之後 6-8 週達到治療前水準。在分別第 10 週至第 14 週或第 9 週至第 16 週期間低及高劑量組之平均抗原負荷在與在 T_0 時的治療前水準相比時顯著降低（均為 $p < 0.05$ ），且在第 11 週至第 16 週期間高劑量組在與低劑量組相比時顯著降低（均為 $p < 0.05$ ）。由於 12 週以所施用劑量之式 (IIa) 投予在經治療土撥鼠中不能產生可偵測 WHsAg（及 WHV DNA）完全損失，未觀測到（資料未示出）血清轉化為抗 WHs 抗體及針對 WHeAg 之抗體（抗 WHe 抗體）。

【0340】 式 (IIa) 治療誘導劑量依賴性之肝 WHV 核酸含量減少。與在第 1 週的治療前含量相比，式 (IIa) 投予導致劑量依賴性之肝 WHV 共價閉合環狀（ccc）DNA、WHV DNA 複製中間物（RI）及 WHV RNA 含量減

少（圖 3、圖 10）。雖然在治療結束時不可自所有土撥鼠收集肝活檢體，此等病毒標記之減少與血清病毒血症及抗原血症之減少密切相關（比較圖 2 與圖 3）。在 12 週治療之後，在低及高劑量組中 WHV cccDNA、WHV DNA RI 及 WHV RNA 相比於治療前含量之最大減少分別為 16%、19%及 22%或 25%、38%及 45%，指示式(IIa)對病毒 RNA 之抗病毒效果最顯著（圖 4C-E）。在治療停止後，在研究結束時在所有土撥鼠中觀測到肝中此等病毒標記含量之反彈。在與治療前含量相比時，在分別第 6 週及第 12 週、第 12 週或第 6 週及第 12 週平均 WHV cccDNA、WHV DNA RI 及 WHV RNA 含量在低劑量組中顯著減少（均為 $p<0.05$ ），而在第 6 週及第 12 週所有三個 WHV 分子含量在高劑量組中顯著減少（均為 $p<0.05$ ）。與低劑量組相比，在分別第 6 週、第 12 週或第 6 週及第 12 週平均 WHV cccDNA、WHV DNA RI 及 WHV RNA 含量在高劑量組中顯著減少（均為 $p<0.05$ ）。

【0341】 式(IIa)治療誘導肝 WHV 抗原表現下降且與肝炎症減少相關。式(IIa)治療導致在所有經治療土撥鼠中肝之細胞質 WHcAg 表現評分相比於在第 1 週的治療前水準之劑量依賴性瞬時降低（圖 5A-5B、圖 11）。已在 6 週治療之後觀測到 WHcAg 表現降低。WHcAg 表現在剩餘治療期間繼續降低，且在第 12 週降低在用較高劑量治療之土撥鼠中最顯著。在完成治療之後，注意到在研究結束時所有土撥鼠之肝 WHcAg 表現評分增加。在第 6 週及第 12 週低及高劑量組中之平均評分在與治療前相比時顯著降低（均為 $p<0.05$ ）；然而，在組層面上，肝 WHcAg 表現之差異不為統計顯著的。

【0342】 式(IIa)投予在 12 週治療時段期間在所有經治療土撥鼠中

進一步與不變或甚至降低之肝炎症評分在時間上相關（圖 5C-5D、圖 13）。在治療停止後，在研究結束時小葉正弦及門脈肝炎之複合評分在大多數（而非所有）動物中增加。肝炎症之減少趨勢在用較低或較高劑量之式（IIa）治療之土撥鼠中為類似的，在與治療前或在各組之間相比時無統計顯著差異。

【0343】 式(IIa)治療在慢性 WHV 攜帶者土撥鼠中之耐受性。式(IIa)治療在土撥鼠中的耐受性良好，且基於總體觀測、體重、體溫、血液學或臨床化學（資料未示出）不存在明顯毒性病徵，且在研究期間未觀測到死亡。高劑量組中傾向於有所估計之腫瘤體積減小（資料未示出）及 GGT 含量減少，GGT 為患有慢性 WHV 感染之土撥鼠中肝腫瘤發展之既定癌胚標記（圖 14）。

【0344】 在式（IIa）投予期間，尤其在初始 4-8 週治療期間，進一步傾向於血清 SDH 含量升高，且高劑量組比低劑量組之升高更顯著（圖 6、圖 14）。相反地，在第 12 週治療結束時且在兩組之峰值抗病毒反應時，血清 SDH 含量下降，且該等降低同樣在高劑量組中更顯著。在治療停止後，血清 SDH 含量再次在病毒血症及抗原血症初始復發時變得升高。在兩組土撥鼠中治療期間及之後，血清丙胺酸轉胺酶（ALT）及天冬胺酸胺基轉移酶（AST）含量基本上保持不變或稍微下降。然而，在組層面上，此等總體差異在與治療前或在各組之間相比時不為統計顯著的，唯一例外為在隨訪期間高劑量組中之血清 AST 在與治療前及治療含量相比時顯著減少（圖 14）。在式（IIa）治療期間且同樣在完成治療之後病毒復發期間亦在個體層面上觀測到 SDH 升高（及 ALT、AST 及鹼性磷酸酶（ALP）不變或減少）與初

始病毒及抗原負荷降低之間的時間相關性（圖 15）。此外，在個別動物層面上，峰值抗病毒反應與 SDH 降低之間存在時間相關性，SDH 降低亦與肝炎症減少在時間上相關。在治療期間此 SDH 兩相動力學在與增加之抗病毒反應及減少之肝炎症相關時可指示由式（IIa）誘導之宿主免疫反應。

【0345】 式（IIa）治療誘導 I 型 IFN 及 ISG 在慢性 WHV 攜帶者土撥鼠之血液中的劑量依賴性及有時持久表現。式（IIa）治療傾向於在血液中誘導 I 型 IFN（亦即 IFN- α 及 IFN- β ）之 mRNA 表現及選擇抗病毒 ISG（亦即 OAS1 及 ISG15），在與治療前相比時高劑量下之誘導顯著（圖 7、圖 16）。相比之下，低及高劑量在與治療前相比時均顯著誘導促炎性細胞因子 IL-6 及另一 ISG（CXCL10）表現，但轉錄水準之增加在高劑量組中更顯著。在治療第 6 週在兩組中且在大多數個別動物中觀測到基因表現瞬時增加，高劑量組中之 IFN- α 及 IFN- β 除外，因為表現直至第 12 週治療結束時增加，且在第 18 週隨訪期間進一步增加。相反地，除 CXCL 10 及 OAS1 在低或高劑量組中之表現分別增加之外，所有其他基因之表現在治療結束時降低且在隨訪期間保持類似或更低水準。然而，此等總體差異在兩組之間或在個別組之治療與隨訪之間比較時不為統計顯著的。考慮到兩個單獨劑量之式（IIa）治療與顯著 WHV 複製抑制相關，此表明宿主先天性免疫（及相關細胞免疫）之劑量依賴性誘導在由此化合物介導之抗病毒反應中起作用。

【0346】 式（IIa）治療誘導 IFN 及 ISG 在慢性 WHV 攜帶者土撥鼠之肝中的類似及持久表現。類似於在周邊中之觀測結果，式（IIa）治療亦誘導 IFN 及 ISG 在肝中之 mRNA 表現（圖 8、圖 11）。與治療前相比，IFN- α 表現在低劑量組中被顯著誘導，而在高劑量組中觀測到 IFN- β 、IL-6 及 OAS1

之表現顯著增加。在治療期間低劑量與高劑量組之間的 OAS1（而非其他基因）表現差異亦為統計顯著的。此外，藉由在兩組中治療而顯著誘導 CXCL10 表現。與周邊相反，CXCL10、OAS1 及 ISG15 之表現在治療期間不為瞬時的，且在治療結束時及在隨訪期間在兩組及大多數個別動物中進一步增加（圖 20、圖 21）。在研究結束時觀測到兩組中 CXCL10、低劑量組中 OAS1 及高劑量組中 ISG15 與治療前相比顯著升高。在隨訪期間低劑量組中之 OAS1 表現在與治療相比時亦顯著升高。未觀測到其他所測試基因之表現顯著增加，但在隨訪期間 IL-6 及 IFN- α 傾向於分別在低或高劑量組中增加含量。此等結果表明用兩個單獨劑量之式（IIa）治療誘導 IFN 及 ISG 在肝中之類似表現。由於 ISG 表現持續超出治療結束時間且在病毒復發期間仍升高，此指示額外抗病毒免疫機制參與式（IIa）治療反應。

論述

【0347】 為確定與針對 HBV 之抗病毒反應相關之功效、安全性及藥效學，慢性 WHV 攜帶者土撥鼠用兩個單獨劑量之式（IIa）治療 12 週。用式(IIa)治療在所有動物中為耐受良好且藉由誘導血清 WHV DNA 及 WHsAg 多對數減少及肝 WHV cccDNA、DNA RI、RNA 及細胞質 WHcAg 顯著減少來產生劑量依賴性且統一抗病毒效果。然而，式（IIa）誘導之 WHV 複製抑制為瞬時的，且在治療停止後觀測到病毒反彈，但在投予較高劑量之動物中復發顯著延遲。由於兩者中無一劑量之式(IIa)能夠產生 WHsAg 及 WHeAg 損失，未觀測到血清轉化為抗 WHs 及抗 WHe 抗體及 HCC 發病率降低。

【0348】 在病毒感染期間，病毒衍生之核酸（DNA 及 RNA）主要藉由位於細胞（包括肝細胞）之細胞質內的一定模式識別受體（諸如 RIG-1

及 NOD2) 感測。此等病毒感測器蛋白與 PAMP 在病毒核酸內結合使包括粒線體抗病毒信號傳導蛋白(MAVS)之下游信號傳導路徑活化,導致誘導 IFN 調節因子-3 (IRF-3) 及 NF- κ B 依賴性基因表現,且隨後產生 I 型及 III 型 IFN 及發炎性細胞因子。因此,病毒核酸之感測為誘導抗病毒先天性免疫反應用於限制病毒複製及活化適應性免疫之關鍵過程。對於 HBV,最近已展示 RIG-1 感測係經由識別 HBV pg RNA 之 5'端 ϵ 區來介導,導致在人類原生肝細胞中誘導 III 型而非 I 型 IFN 回應於試管內感染。另外,經活化之 RIG-1 能夠以 IFN 路徑無關方式抵消 HBV 聚合酶蛋白與 HBV pgRNA 之相互作用,導致病毒複製抑制。在此情形下,值得一提的為在試管內及活體內研究中,式(IIa)已展示針對多種 RNA 病毒,包括 HCV、諾羅病毒(Norovirus)及 RSV 之有效抗病毒活性。式(IIa)介導之 RIG-1 及 NOD2 活化支持廣譜抗病毒特徵,包括針對耐受性 HCV 及 HBV 變異體之活性,表明此等宿主細胞質感測器應與 RNA 病毒類型及基因型無關。另外,在使用 HBV 感染之原生人類肝細胞的試管內研究中,式(IIa)誘導 HBV DNA 含量顯著減少以及所分泌的 HBsAg 及 HBV e 抗原(HBeAg)減少,類似於由 IFN- α 治療所引起。綜合而言,此等研究之總體資料支持式(IIa)作為其抗病毒活性之顯著貢獻者誘導宿主先天性免疫反應。

【0349】 除宿主免疫調節活性(參見下文)以外,在本發明研究中由式(IIa)誘導之抗病毒反應(圖 2 及 4)係在先前在土拔鼠 CHB 模型中評估之核苷(核苷酸)及免疫調節劑的彼等抗病毒反應範圍內。在式(IIa)下病毒負荷之降低幅度在投予 12 週之後類似於恩曲他濱(Emtricitabine)、替諾福韋及阿德福韋,或在部分反應者中類似於重組土拔鼠 IFN- α 投予 15

週。由於在第 6 週式 (IIa) 治療期間注意到的 SDH 升高與初始血清 WHsAg 及肝 WHV cccDNA 減少在時間上相關 (圖 2-4、11)，此肝酶活性上升可指示細胞毒性效應細胞對受感染肝細胞之免疫介導病毒清除率。由於血清 SDH 活性在剩餘治療期間下降且肝炎症在治療結束時減少 (圖 5 及 13)，此可進一步指示其他非細胞溶解機制促成 WHV 複製之峰值抑制，包括感染 WHV 肝細胞之細胞凋亡 (但在細胞層面上在肝活檢組織之組織病理學檢查期間未觀測到)。

【0350】 如上文所提及，III 型而非 I 型 IFN 經由 RIG-1 介導之感測在人類原生肝細胞中被顯著誘導，回應於試管內 HBV 感染。類似地，慢性 HBV 及 WHV 感染中之宿主先天性免疫反應減弱，且 I 型 IFN 及受 IFN- α 與 IFN- β 刺激之基因的表現在感染病毒之肝中受到限制。此發現之一個解釋為 HBV (及類似 WHV) 之 x 抗原或聚合酶蛋白與 MAVS 相互作用或分別競爭使 DDX3 (DEAD 框家族 RNA 解螺旋酶) 與 TBK1 (絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶) 結合，且抑制 RIG-1 介導之 IFN 路徑，從而可能使 HBV 逃避抗病毒先天性免疫反應。考慮到慢性 WHV 感染中不存在 I 型 IFN 反應，在用式 (IIa) 治療期間及甚至除用式 (IIa) 治療以外，周邊及肝之 IFN- α 及 IFN- β 及 ISG (諸如 CXCL10、OAS1 及 ISG15) 以及促炎性細胞因子 IL-6 誘導為重要的，因為其表明抗病毒先天性免疫反應由式 (IIa) 以劑量依賴性方式誘導 (圖 7、8、16-21)。

【0351】 由於幾個研究已展現 IFN (IFN- α) 介導之抗病毒效果可直接抑制 HBV 及 WHV，此研究之引起關注的發現為對式 (IIa) 之抗病毒反應與所測試抗病毒 ISG 之持久肝表現不密切相關，表明其他免疫反應及/或

抗病毒機制可能起作用，尤其在對治療之峰值抗病毒反應中。由於在治療期間周邊及肝之 ISG 表現受限於給藥後大約 2-4 小時，有可能錯過此等 ISG 之最大表現，且峰值誘導可與對式 (IIa) 之抗病毒反應相關。最後，若考慮展現 HBV 可抑制 IFN- α 信號傳導之最新研究，則 WHV 可能已限制（但不消除）肝中 I 型 IFN 信號傳導。考慮來源於本發明研究之所有資料，式 (IIa) 似乎亦具有直接抗病毒組分，其涉及藉由式 (IIa) 活化之 RIG-1 及 NOD2 干擾 WHV 聚合酶蛋白與 WHV pg RNA 接合，且可促成總體且尤其峰值治療反應。此假設與在 RIG-I 存在下式 (IIa) 在 dsRNA 上之易位研究一致。吾人之資料亦與所展現之式 (IIa) 在 HBV 轉殖基因小鼠，固有免疫耐受動物之慢性 HBV 感染模型中的有效功效一致。在 HBV 轉殖基因小鼠模型中之式 (IIa) 劑量範圍研究中，每日一次經口投予式 (IIa) (1 至 100 毫克/公斤/天) 14 天導致肝 HBV DNA 顯著減少，且在較高劑量下達成之抗病毒效果類似於使用阿德福韋作為陽性對照組之抗病毒效果。

【0352】 概言之，藉由確定式 (IIa) 在具有免疫能力的動物之 CHB 模型中的功效、安全性及藥效學，此研究提供對此新類別之抗 HBV 化合物之宿主免疫刺激及直接抗病毒活性的深刻理解。

實施例 3：式 (IIa) 結合恩替卡韋治療在土拔鼠慢性 B 型肝炎病毒感染模型中之研究及功效。

研究目標

【0353】 此研究之目標為判定在慢性感染有土拔鼠肝炎病毒 (WHV) 之土撥鼠（已建立之慢性 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染動物模型）中長期用式 (IIa) 以及恩替卡韋 (ETV) 治療是否安全且產生持久抗病毒活性。該研

究在 12 週時段之經口藥物投予以及 4 週經口用直接作用之抗病毒 ETV 治療期間測試式 (IIa)。一組土撥鼠在初始 4 週治療期間接受 ETV，隨後 12 週式 (IIa) 給藥。另一組土撥鼠最初用式 (IIa) 治療 12 週，隨後 4 週 ETV 治療。經治療土撥鼠被隨訪總計 24 週，且評估血清及肝中病毒血症及抗原血症相比於治療前水準之變化。另外，確定血清及肝中之式 (IIa) 濃度，周邊血液及肝中之宿主先天性免疫反應誘導，血清轉化為針對 WHV 表面抗原之抗體，及式 (IIa) /ETV 治療中斷之病毒血症反彈。

研究設計

【0354】 使用十 (10) 個慢性感染有 WHV 之土撥鼠。土撥鼠在圈養下出生且在 3 日齡用 cWHV7P2a 接種物接種，隨後飼養至 11 月齡。在研究前，基於現有標準，包括 WHV 表面抗原 (WHsAg)、針對 WHsAg 之抗體 (抗 WHs) 及 WHV DNA 之存在來確認土撥鼠為已確定之慢性 WHV 攜帶者。該研究中所用之土撥鼠在研究開始時為兩種性別及大約 12 至 14 月齡。

實驗計劃：

【0355】 在開始研究之前兩週至一週，將慢性 WHV 攜帶者土撥鼠麻醉且抽取全血用於 WHV 血清學 (確定 WHV 表面抗原 [WHsAg] 及針對 WHsAg 之抗體 [抗 WHs])、血清 WHV DNA、全血細胞計數 (CBC) 及臨床生物化學特徵 (參見以下彙總表)。將額外全血等分試樣抽至 PAXgene 血液管 (Qiagen) 中且儲存，藉由即時 PCR 確定所選宿主先天性免疫反應基因之轉錄表現變化。獲得另一全血等分試樣，稍後確定血漿中之式 (IIa) 濃度。

【0356】 確定體重及體溫 (亦即，土撥鼠被植入微晶片以便準確識別，且植入物亦經由手持式掃描儀記錄體溫)。使用上文所描述之參數，基

於性別、體重、血清病毒及抗原負荷及血清 γ -麩胺醯基轉移酶（GGT）含量將土撥鼠分層為兩組。在必要時，進一步基於血液學及其他臨床生物化學資料將土撥鼠分層。所選土撥鼠基於低 GGT 含量而無 HCC 證據，將在藉由肝超音波檢查到達研究位點之後確認。

【0357】 兩（2）組五（5）個慢性 WHV 攜帶者土撥鼠各自用於該研究中：

第 1 組自 T_0 開始用 0.5 mg/kg 日劑量之 ETV 經口治療 4 週，隨後用 30 mg/kg 日劑量之式（IIa）附加治療 12 週。土撥鼠隨後被隨訪總計 24 週。

第 2 組自 T_0 開始用 30 mg/kg 日劑量之式（IIa）經口治療 12 週，隨後用 0.5 mg/kg 日劑量之 ETV 附加治療 4 週。土撥鼠隨後亦被隨訪總計 24 週。

【0358】 向第 1 組及第 2 組土撥鼠經口投予之式（IIa）劑量係基於實施例 2 之結果選擇，在實施例 2 中，每日 30 mg/kg 經口劑量之 12 週式（IIa）治療不具有毒性而產生顯著抗病毒功效。ETV 劑量係基於先前在土撥鼠中之短期及長期治療研究。預期每日經口給予 0.5 mg/kg ETV 持續 4 週將使血清病毒血症抑制大約 3-4 $\log_{10}$ 。

【0359】 式（IIa）係作為前稱重粉末在個別容器中供給。使足以每天用式（IIa）治療所有 10 隻預稱重土撥鼠之量的粉末與土撥鼠飲食粉末（Dyets Inc., Bethlehem, PA）直接混合，且隨後在 HPLC 水中懸浮。在 T_0 （第 2 組）或在用 ETV 治療之後 4 週（第 1 組）及在其之後每天持續 12 週（84 天）用給藥注射器經口投予藥物。藥物給藥隨後接著為額外 2 ml 土撥鼠液態飲食，確保式（IIa）完全消耗。

【0360】 ETV 係作為粉末提供。使足以每天治療所有 10 隻土撥鼠之

量的粉末懸浮於濃度為 0.5 mg/ml 之等滲鹽水中。隨後使體積 (ml) 等效於個別土拔鼠之體重 (kg) 的藥物溶液與大約 3-5 ml 土拔鼠液態飲食混合，且在 T_0 (第 1 組) 或在用式 (IIa) 治療之後 12 週 (第 2 組) 及其之後每天持續 4 週 (28 天) 用給藥注射器經口投予。ETV 給藥接著為額外 2 ml 土拔鼠液態飲食，確保藥物完全消耗。

【0361】 在 T_0 投予式 (IIa) 或 ETV 之前隨後每週直至第 24 週研究結束時，在氯胺酮/甲苯噻嗪麻醉下自各土拔鼠抽取全血樣本以確定血清 WHV DNA、WHsAg 及抗 WHs (參見以下彙總表)。若有指示血清中之顯著減少，定量量測 WHsAg 及抗 WHs。血液樣本在收集之後保持在室溫下，且在觀測到凝塊回縮之後收集血清。將所收集之血清轉移至微量離心管中且冷凍儲存在 -70°C 下直至使用。

【0362】 亦在 T_0 藥物治療之前及隨後在整個研究中每兩週獲得用於確定血漿式 (IIa) 濃度之全血樣本 (參見以下彙總表)。將全血收集至 K3EDTA 管中且置於濕冰上不超過 30 分鐘，隨後處理。在其之後，血液將在 4°C 下在大約 5000 g 下離心 15 分鐘，且將複製血漿樣本 (各自 $> 0.1\text{ ml}$) 轉移至新鮮儲存管中。血漿將冷凍儲存在 -70°C 下直至研究結束。

【0363】 將在 T_0 開始用式 (IIa) 或 ETV 治療之前及隨後在第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 16 週、第 20 週及第 24 週獲得用於 CBC 之全部 EDTA 血液樣本及用於生物化學特徵之血清樣本 (參見以下彙總表)。若有指示臨床異常，尤其在用式 (IIa) 與 ETV 組合治療期間，獲得額外 CBC 及生物化學特徵。用於 CBC 確定之血液樣本在收集之後保持在 4°C 下且在同一天用冰袋發送至康奈爾大學 (Ithaca, NY) 動物健康診斷中心 (AHDC)。將用於

包括血清肝酶活性之生物化學測試的血清樣本儲存在-70°C下，且在收集週期間用乾冰發送至 AHDC。

【0364】 經由基於即時 PCR 之分析確定藉由用式 (IIa) 與 ETV 組合治療之土撥鼠的周邊血液及肝中之先天性免疫反應誘導。在 T_0 開始用式 (IIa) 治療之前及隨後在第 4 週、第 10 週、第 16 週、第 20 週及第 24 週 (第 1 組) 或在第 6 週、第 12 週、第 16 週、第 20 週及第 24 週 (第 2 組) 獲得全血樣本 (參見以下彙總表)。將全血在指定時間點抽至 PAXgene 血液管中且儲存在-70°C下直至使用。使用 PAXgene 血液微 RNA 套組 (Quiagen) 自全血分離總 RNA 且用脫氧核糖核酸酶治療。在此之後為 mRNA 逆轉錄至 cDNA 中及藉由即時 PCR 擴增宿主免疫反應基因。土拔鼠細胞因子及干擾素刺激基因包括 IFN- α 、IFN- β 、介白素 6 (IL-6)、2'-5'-寡腺苷酸合成酶 1 (OAS-1)、干擾素誘導之 17 kDa 蛋白 (ISG15) 及干擾素 γ 誘導之蛋白 10 (IP-10 或 CXCL10)。使用土拔鼠 18S rRNA 表現來校正靶基因表現。在治療前 (亦即，在 T_0 開始用式 (IIa) 或 ETV 治療之前大約 1 週)，在麻醉下使用由超音波成像導引之 16 g 一次性針獲得肝活檢體。在第 4 週、第 16 週及第 20 週 (第 1 組) 或在第 12 週、第 16 週及第 20 週 (第 2 組) 獲得額外肝活檢體。在第 24 週研究結束時在屍體剖檢期間進行最終肝活檢 (參見以下彙總表)。針係經背外側及在某種程度上顱側插入較大肝左外葉之邊緣。活檢標本之評估包括病毒核酸 (亦即，WHV 共價閉合環狀 DNA、WHV DNA 複製中間物及 WHV RNA) 量測、肝病及肝癌 (亦即，門脈炎症/肝炎、膽管增殖、正弦炎症/肝炎、壞死、纖維化、脂肪變性及細胞凋亡 (亦即細胞凋亡體) 之進展的組織學及 WHV 抗原 (亦即，表面及核心) 之肝表現的免

疫組織化學。肝組織冷凍儲存在-70°C下直至研究結束。

【0365】 在 T₀開始用式 (IIa) 或 ETV 治療之前及隨後每週直至第 24 週研究結束，記錄土撥鼠之體重及體溫（參見以下彙總表）。體溫係經由皮下插入之可用手持式掃描儀讀取之微晶片獲得。若有指示臨床異常（亦即，發熱尖峰），在用式 (IIa) 與 ETV 組合治療期間獲得額外體溫。

【0366】 獲得用於確定宿主先天性免疫反應之全血樣本，以及用於確定血漿式 (IIa) 濃度之血清樣本。緊隨安樂死獲取用於 WHV 核酸確定、組織學、免疫組織化學、宿主先天性免疫反應量測及肝式 (IIa) 濃度之肝樣本，且隨後完成死後檢查。

表 1. 實驗程序及測試之彙總表

研究週數	實驗程序			測試			
	出血	肝活檢 a,b	體重及體溫	WHV DNA 及血清學	CBC/血清生物化學 c	血漿式 (Ia) 含量分析 a	用於宿主先天性免疫反應之全血分析 b
第-2 週至第-1 週	+	+	+	+	+	+	+
* T ₀	+		+	+	+	+	+
第 1 週	+		+	+			
第 2 週	+		+	+		+	
第 3 週	+		+	+			
第 4 週	+	+ G1	+	+	+	+	+G1G1
第 5 週	+		+	+			
第 6 週	+		+	+		+	+ G2
第 7 週	+		+	+			
第 8 週	+		+	+	+	+	
第 9 週	+		+	+			
第 10 週	+		+	+		+	+ G1
第 11 週	+		+	+			
第 12 週	+	+ G2	+	+	+	+	+ G2
第 13 週	+		+	+			
第 14 週	+		+	+		+	
第 15 週	+		+	+			
第 16 週	+	+	+	+	+	+	+
第 17 週	+		+	+			
第 18 週	+		+	+		+	
第 19 週	+		+	+			
第 20 週	+	+	+	+	+	+	+
第 21 週	+			+			
第 22 週	+		+	+		+	
第 23 週	+		+	+			
第 24 週	+	+	+	+	+	+	+

* 自 T₀開始第 1 組土撥鼠 (G1 = ETV + 式 (IIa) 組) 用 0.5 mg/kg 劑量之 ETV 經口治療 4 週，隨後用 30 mg/kg 劑量之式 (IIa) 附加治療 12 週。自 T₀開始第 2 組土撥鼠 (G2 = 式 (IIa) + ETV 組) 用 30 mg/kg 劑量之式 (IIa) 經口治療 12 週，隨後用 0.5 mg/kg 劑量之 ETV 附加治療 4 週。

a 將確定肝及血漿中之式 (IIa) 含量。

b 在用式 (IIa) 及 ETV 治療之後肝及周邊血液中之宿主先天性免疫反應將使用基於即時 RT-PCR 之分析確定。

c 血液學及臨床化學參數將在康奈爾大學 (AHDC, Ithaca, NY) 確定。

研究結果

【0367】 用式 (IIa) 及 ETV 治療之抗病毒活性係藉由比較在組合治療期間/之後慢性 WHV 攜帶者土撥鼠之血清 WHV DNA 及 WHsAg 負荷及肝 WHV 核酸含量與在治療前獲得之血清 WHV DNA 及 WHsAg 負荷及肝 WHV 核酸含量來評估。式 (IIa) 之免疫調節活性係藉由比較在組合治療期間/之後周邊血液及肝中之所選宿主先天性免疫反應基因 mRNA 表現與在治療前觀測到的表現來評估。在投予式 (IIa) 及 ETV 之後慢性 WHV 攜帶者土撥鼠中之血清轉化係藉由比較在組合治療期間/之後的抗 WHs 含量與在治療前獲得之抗 WHs 含量來評估。亦將在組合治療期間/之後的肝病進展、肝 WHV 抗原表現及式 (IIa) 誘導之細胞凋亡與在治療前觀測到的同一參數進行比較。與式 (IIa) 及 ETV 治療相關之可能毒性係藉由以下進行評估：每日進行之臨床觀測；及比較在組合治療期間/之後每週體溫及體重量測值與在治療前獲得之量測值；及比較在研究過程期間的血液及臨床化學參數。亦在第 1 組與第 2 組土撥鼠之間比較上文所描述之所有參數以確定與兩種組合治療方案相關之持久抗病毒效果。

體重及體溫

【0368】 用式 (IIa) 結合 ETV 治療之土撥鼠的體重在整個研究中，尤其分別在 T_0 至第 16 週或第 17 週至第 19 週之治療及隨訪時段期間增加。總體而言，在大部分研究時段期間兩組之間的平均體重類似，但在第 21 週至第 24 週之隨訪時段期間用式 (IIa) 加 ETV 治療之土撥鼠在與接受 ETV 加式 (IIa) 之土撥鼠相比時體重傾向於稍微更低。然而，兩組之間的平均體重變化在整個研究中為類似的且無統計差異 ($P > 0.05$)，指示不存在與式

(IIa) 結合 ETV 治療 16 週相關之明顯毒性證據。

【0369】 兩組土撥鼠之平均體溫隨時間推移而波動但在大部分研究中基本上保持穩定。總體而言，兩組土撥鼠之間的平均體溫變化在整個研究中為類似的且無統計差異 ($P > 0.05$)，指示式 (IIa) 結合 ETV 治療與個別土撥鼠中之任何持久發熱尖峰不相關。

血清 WHV DNA

【0370】 在與 T₀ 治療前含量相比時，用式 (IIa) 結合 ETV 經口給藥 16 週對血清中之病毒標記具有一致且顯著 ($P < 0.05$) 之治療方案影響。在首先用式 (IIa) (亦即 30 mg/kg) 治療 12 週隨後附加投予 ETV (亦即 0.5 mg/kg) 4 週之『式 (IIa) + ETV』組土撥鼠中之抗病毒效果比首先投予 ETV 4 週隨後用式 (IIa) 附加治療 12 週之『ETV + 式 (IIa)』組土撥鼠更顯著且更持久。由式 (IIa) 介導之對 WHV DNA 及 WHsAg 之抗病毒效果對於大多數『式 (IIa) + ETV』組土撥鼠為統一的，而『ETV + 式 (IIa)』組土撥鼠展示更多的抗病毒反應變化，尤其在 ETV 治療停止之後血清 WHV 標記反彈期間及在藉由用式 (IIa) 繼續治療之病毒抑制期間。由 ETV 介導之對 WHV DNA (及部分地對 WHsAg) 之抗病毒效果在兩組土撥鼠中為顯著的。

【0371】 『ETV + 式 (IIa)』組之所有土撥鼠在 4 週 ETV 期間之血清 WHV DNA 相比於治療前含量顯著減少 (圖 27A-B)。血清 WHV DNA 在此組土撥鼠中之任一者中變得從未可偵測，且在治療時段期間觀測到抗病毒效果變化 (亦即，土撥鼠 F4009)。在式 (IIa) 治療停止後，所有土撥鼠展示病毒複製復發，且血清病毒血症在初始 2 週隨訪時段期間立即增加了 2.96 log₁₀，且隨後直至第 24 週研究結束更逐漸增加了另一 1.0 log₁₀。在此組土撥

鼠中，血清 WHV DNA 在式 (IIa) 停藥（亦即，研究之第 18 週至第 22 週）後 2-6 週內返回至治療前含量。『式 (IIa) +ETV』組之所有土撥鼠在 12 週式 (IIa) 治療期間之血清 WHV DNA 顯著減少早在開始給藥後第 1 週為顯著的。在初始 6 週治療期間每 3 週，組平均血清病毒血症之減少似乎隨著 WHV DNA 下降了大約 $1 \log_{10}$ 而逐漸發生。在第 12 週式 (IIa) 治療結束時，平均血清 WHV DNA 自治療前含量減少了 $3.54 \log_{10}$ 。在附加 ETV 治療 4 週之後，平均血清病毒血症進一步下降了 $2.80 \log_{10}$ ，且在第 17 週（亦即，在 ETV 治療停止後一週，圖 27A-B）自治療前水準降低了 $6.34 \log_{10}$ 。然而，血清 WHV DNA 在此組土撥鼠中之任一者中變得從未可偵測。在 ETV 治療停止後，所有土撥鼠展示病毒複製復發，且平均血清病毒血症在初始 3 週隨訪時段期間立即增加了 $3.26 \log_{10}$ 。在其之後，平均血清 WHV DNA 較不快速增加且直至第 24 週研究結束僅增加了 $1.47 \log_{10}$ 。此組存活土撥鼠中之血清 WHV DNA 在隨訪時段期間從未返回至治療前含量，且平均血清病毒血症保持 $1.62 \log_{10}$ 低於基線。

【0372】 概言之，上文所描述之血清 WHV DNA 之突出觀測結果包括：1) 在初始 ETV 及式 (IIa) 治療分別 4 週或 12 週期間，血清病毒血症相比於治療前水準統一且顯著 ($P < 0.05$) 減少；2) 血清病毒血症在『式 (IIa) +ETV』組中在式 (IIa) 結合 ETV 治療期間比在『ETV+式 (IIa)』組中在 ETV 結合式 (IIa) 治療期間相比於治療前水準更顯著減少；及 3) 在『ETV+式 (IIa)』組中在式 (IIa) 治療停止後血清病毒血症返回至治療前水準，該返回在『式 (IIa) +ETV』組中在 ETV 治療停止後延遲。由於上述差異，在研究之第 1 週至第 7 週，『ETV+式 (IIa)』組中之血清幾何 WHV DNA 濃度

比『式 (IIa) +ETV』組顯著更低 ($P < 0.05$)。然而，在第 12 週至第 24 週，『式 (IIa) +ETV』組中之血清幾何 WHV DNA 濃度比『ETV+式 (IIa)』組顯著更低 ($P < 0.05$)，展現關於血清 WHV DNA 減少之幅度及持續性對血清病毒血症之治療方案依賴性效果。

血清 WHsAg

【0373】 亦觀測到在式(IIa)結合 ETV 治療 16 週期間『ETV+式(IIa)』及『式 (IIa) +ETV』組土撥鼠之血清 WHsAg 含量之顯著變化 (圖 28A-B)。

『ETV+式 (IIa)』組之大多數土撥鼠在 4 週 ETV 投予期間之血清 WHsAg 相比於治療前含量之顯著減少早在開始治療後 1-3 週觀測到，土拔鼠 M4002 除外，其中 WHsAg 下降較不顯著。組平均血清抗原血症之減少在與平均血清病毒血症之下降相比時似乎更逐漸發生，但 WHsAg 直至第 8 週 (亦即，在 ETV 治療停止後四週) 才下降了 $1.17 \log_{10}$ 。儘管附加式 (IIa) 治療自第 5 週開始，平均血清抗原血症在第 13 週增加了 $0.62 \log_{10}$ 但仍保持 $0.55 \log_{10}$ 低於治療前水準。在剩餘式 (IIa) 治療期間，平均血清抗原血症再次下降了 $0.57 \log_{10}$ ，且在第 17 週 (在式 (IIa) 治療停止後一週) 相比於治療前水準降低了 $1.13 \log_{10}$ 。在式 (IIa) 治療停止後，所有土撥鼠展示病毒複製復發，且直至第 24 週研究結束，血清抗原血症逐漸增加了 $1.15 \log_{10}$ 。在此組土撥鼠中，血清 WHsAg 在式 (IIa) 停藥 (亦即，研究之第 19 週至第 24 週) 後 3-8 週內返回至治療前含量。『式 (IIa) +ETV』組之所有土撥鼠在 12 週式(IIa)治療期間之血清 WHsAg 顯著減少早在開始給藥後 1-2 週為顯著的。組平均血清病毒血症之減少似乎逐漸發生，且直至第 12 週式 (IIa) 治療結束 WHsAg 下降了 $1.49 \log_{10}$ 。在 4 週附加 ETV 治療之後，平均血清抗原血

症進一步下降了 $1.38 \log_{10}$ ，且在第 17 週（亦即，在 ETV 治療停止後一週）相比於治療前水準降低了 $2.87 \log_{10}$ 。在 ETV 治療停止後，所有土撥鼠展示病毒複製復發且直至第 24 週研究結束平均血清抗原血症增加了 $2.28 \log_{10}$ 。此組存活土撥鼠中之血清 WHsAg 從未返回至治療前含量且平均血清抗原血症保持 $0.59 \log_{10}$ 低於基線。總體而言，與在 T0 治療前含量相比，『ETV+式 (IIa)』組土撥鼠之血清幾何平均 WHsAg 濃度在第 7 週（在 ETV 治療 4 週之後）最大降低了 $1.76 \log_{10}$ ，且在第 17 週（在式 (IIa) 治療 12 週之後）降低了 $1.10 \log_{10}$ 。在第 24 週隨訪時段結束時，血清幾何 WHsAg 濃度稍微高於在 T0 治療前的濃度。『式 (IIa)+ETV』組土撥鼠之血清幾何平均 WHsAg 濃度最大降低了 1.66。

【0374】 概言之，上文所描述之血清 WHsAg 之突出觀測結果包括：

1) 在初始 ETV 及式 (IIa) 分別治療 4 週或 12 週期間，血清抗原血症相比於治療前水準顯著 ($P < 0.05$) 降低；2) 血清抗原血症在『式 (IIa) +ETV』組中在式 (IIa) 結合 ETV 治療期間比在『ETV+式 (IIa)』組中在 ETV 結合式 (IIa) 治療期間相比於治療前水準更顯著減少；及 3) 在『ETV+式 (IIa)』組中在式 (IIa) 治療停止後血清抗原血症返回至治療前水準，該返回在『式 (IIa) +ETV』組中在 ETV 治療停止後延遲。由於上述差異，在研究之第 13 週至第 19 週及同樣第 21 週至第 23 週，『式 (IIa) +ETV』組中之血清幾何 WHsAg 濃度比『ETV+式 (IIa)』組顯著更低 ($P < 0.05$)，展現關於血清 WHsAg 減少之幅度及持續性對血清抗原血症之治療方案依賴性效果。

實施例 4. 式 (IIa) 在慢性感染有耐受性 HBV 變異體之細胞中的 EC_{50} 確定

【0375】 在慢性感染有耐受性 HBV 變異體之細胞中進行抗病毒分析。為計量式 (IIa) 及抗病毒核苷類似物拉米夫定 (3TC) 與阿德福韋酯 (ADV) 對所測試病毒株之功效，使用慢性感染有 HBV 之六個不同細胞樣本確定試管內活性 (EC_{50} , μM)。各細胞樣本感染有野生型 HBV 或耐受性 HBV 變異體，其中耐受性變異體包含在以下胺基酸位置之 HBV 聚合酶 (P) 突變：M204V、M204I、L180M、L180M/M204V 及 N236T。在各分析中，每日添加式 (IIa)、3TC 或 ADV 至細胞中持續九個連續日。

【0376】 資料指示式 (IIa) 類似於 ADV 有效對抗感染有所有經測試之 HBV 病毒株 (野生型及耐受性變異體) 的細胞 (圖 31)。相比之下，3TC 僅有效對抗少於一半之經測試之耐受性 HBV 病毒株。

等效物

【0377】 本文所引用之每一專利、專利申請案及公開案之揭示內容均以全文引用的方式併入本文中。雖然已參考特定態樣描述本發明，但顯而易見熟習此項技術者可在不脫離本發明之真實精神及範疇的情況下設計其他態樣及變化。隨附申請專利範圍意欲理解為包括所有該等態樣及等效變化。稱為以引用的方式全部或部分併入本文中之任何專利、公開案或其他揭示內容僅在併入之內容不與本發明中所闡述之現有定義、陳述或其他揭示內容矛盾的程度上併入本文中。因此且在此程度上，如本文中明確闡述之揭示內容取代以引用的方式併入本文中之任何矛盾內容。

【0378】 雖然已參考本發明之較佳具體實例特定展示及描述本發明，但熟習此項技術者應理解，在不脫離由隨附申請專利範圍涵蓋的本發明之範疇之情況下可在其中進行形式及細節之各種改變。

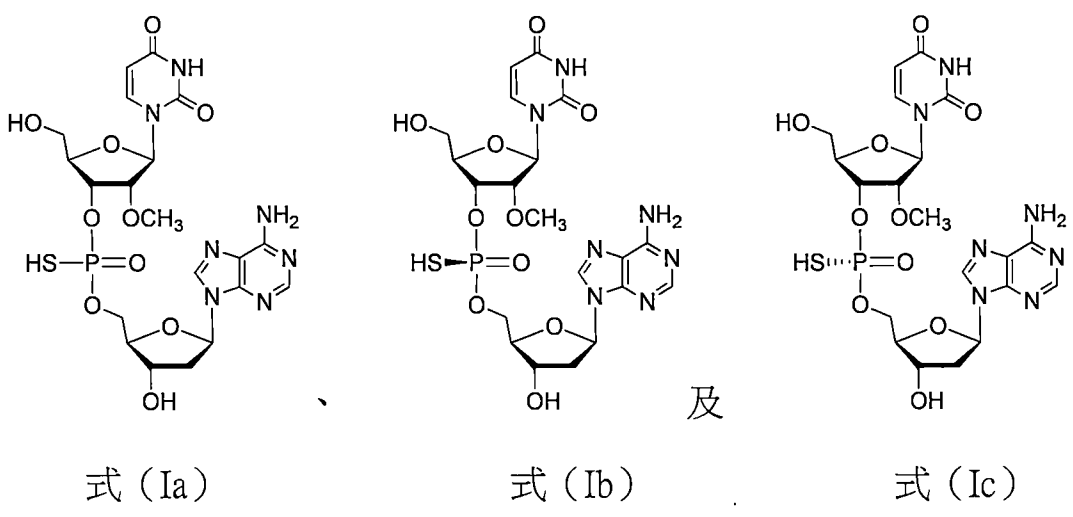
【符號說明】

【0379】

無

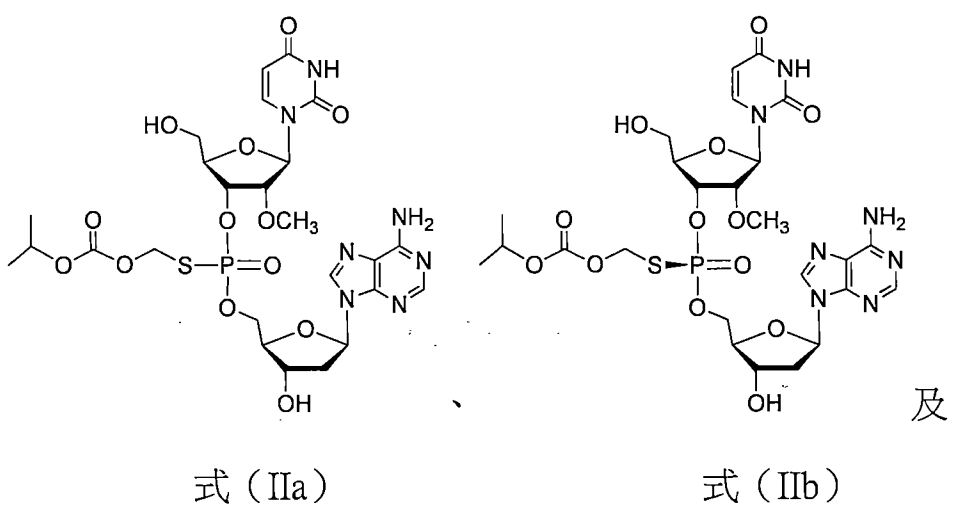
申請專利範圍

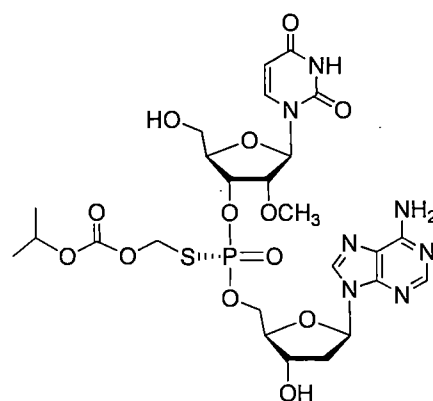
1. 一種治療感染有 B 型肝炎病毒之個體的方法，該方法包含向該個體投予包含劑量為約 0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg 之式 (I) 化合物的醫藥組成物，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療該個體。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：





式 (IIc)

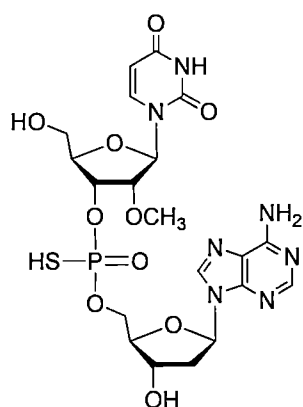
或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該組成物包含式 (I) (例如式 (Ib) 及式 (Ic)) 化合物之混合物。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該組成物包含式 (Ib) 且包含小於約 5% 之式 (Ic) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ic))，或實質上不含式 (Ic)。
5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該組成物包含式 (Ic) 且包含小於約 5% 之式 (Ib) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (Ib))，或實質上不含式 (Ib))。
6. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該組成物包含式 (II) (例如式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。
7. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該組成物包含式 (IIb) 且包含小於約 5% 之式 (IIc) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5% 或小於約 0.1% 之式 (IIc))，或實質上不含式 (IIc))。
8. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該組成物包含式 (IIc) 且包含小於約 5% 之式 (IIb) (例如，小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於

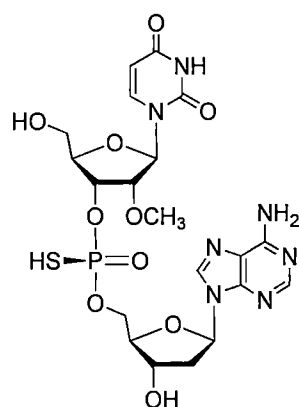
- 約 1%、小於約 0.5%或小於約 0.1%之式 (Iib)，或實質上不含式 (Iib))。
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之方法，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予（例如，該式 (II) 化合物係經口投予）。
 10. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之方法，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物係非經腸投予（例如，該式 (II) 化合物係非經腸投予）。
 11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之方法，其中該個體為哺乳動物。
 12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之方法，其中該個體為人類。
 13. 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之方法，其中該方法包含每日投予該劑量。
 14. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之方法，其中該投予為每日一次。
 15. 如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之方法，其中該劑量包含約 0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg。
 16. 如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之方法，其中該劑量包含 5 mg/kg 至約 50 mg/kg。
 17. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之方法，其中該劑量包含液體或固體劑型。
 18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。
 19. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。

20. 如申請專利範圍第 1 項至第 19 項中任一項之方法，其進一步包含投予治療有效量之額外藥劑。
21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該額外藥劑為抗病毒劑或抗癌劑。
22. 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該抗病毒劑包含干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑或非干擾素免疫增強劑。
23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素(peginterferon) α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。
24. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該核苷類似物包含拉米夫定（lamivudine）、阿德福韋酯（adefovir dipivoxil）、恩替卡韋（entecavir）、替比夫定（telbivudine）、克來夫定（clevudine）、利巴韋林（ribavarin）、替諾福韋（tenofovir）、替諾福韋酯（tenofovir dipivoxil）、替諾福韋艾拉酚胺（tenofovir alafenamide）、拜斯福韋（besifovir）或 AGX-1009。
25. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該抗病毒劑為恩替卡韋（entecavir）。
26. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該非核苷抗病毒劑包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia（硝唑尼特（nitazoxanide））、Dd-RNAi、NVR-121（NVR 3-778）、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV、ALN-HBV。
27. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該非干擾素免疫增強劑包含日達仙（zadaxin）（胸腺素 α -1）、GS-4774、CYT107（介白素-7）、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。

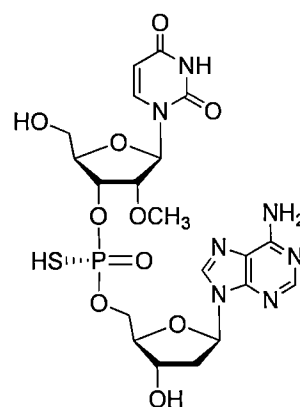
28. 如申請專利範圍第 20 項及第 21 項中任一項之方法，其中該抗病毒劑為衣殼抑制劑、進入抑制劑、分泌抑制劑、微 RNA、反義 RNA 劑、RNAi 劑或被設計成抑制病毒 RNA 之其他藥劑。
29. 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該抗癌劑選自甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、小紅莓（doxorubicin）、長春新鹼（vincristine）、博萊黴素（bleomycin）、長春鹼（vinblastine）、達卡巴嗪（dacarbazine）、托泊替（toposide）、順鉑（cisplatin）、表柔比星（epirubicin）及甲苯磺酸索拉非尼（sorafenib tosylate）。
30. 一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含向該個體投予式 (I) 化合物，其中該化合物選自：



式 (Ia)



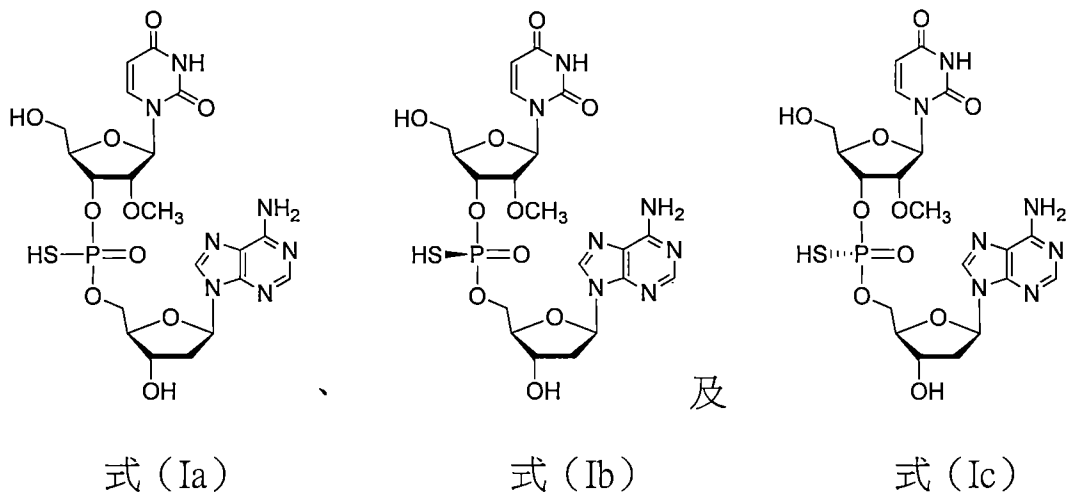
式 (Ib)



式 (Ic)

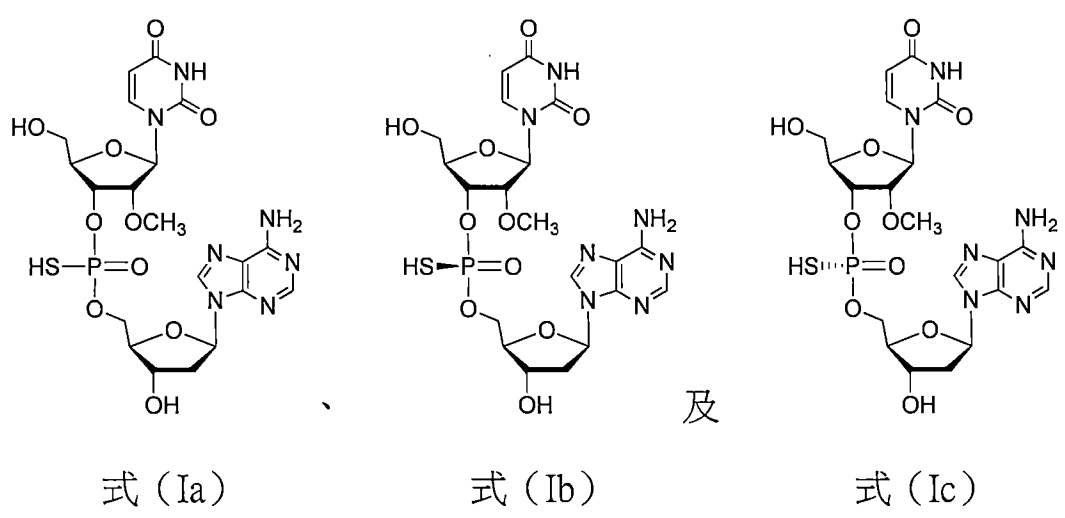
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，以及恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽，從而治療該個體。

31. 一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，其包含向該個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程，其中該個體先前已用式 (I) 化合物的療程治療，其中該化合物選自：



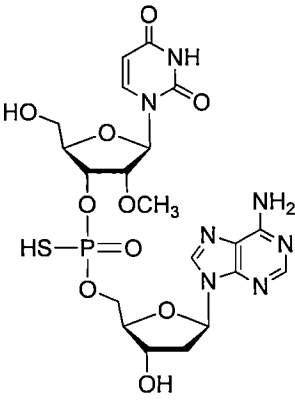
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療該個體。

32. 一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，其中該個體先前已用恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程治療，該方法包含向該個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：

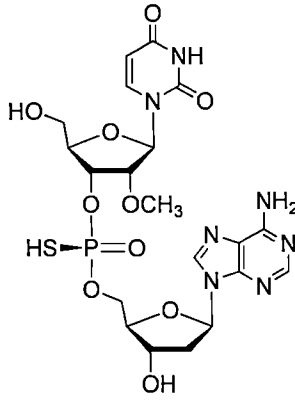


或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療個體。

33. 一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含首先向該個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程，且隨後向該個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：

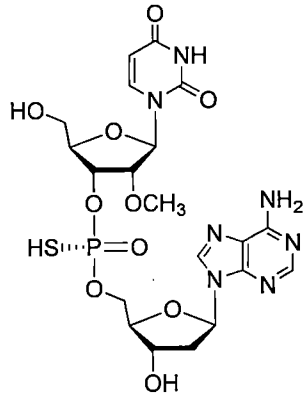


式 (Ia)



式 (Ib)

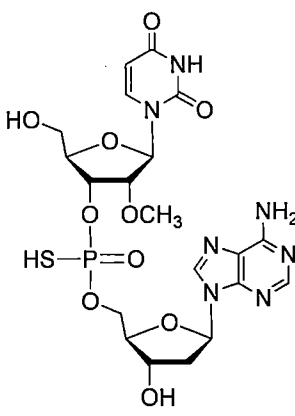
及



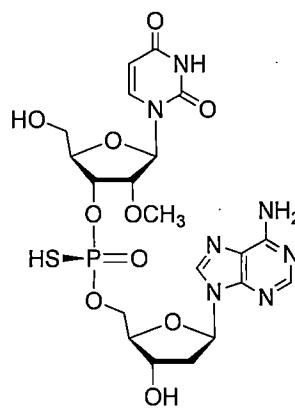
式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療該個體。

34. 一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含首先向該個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：

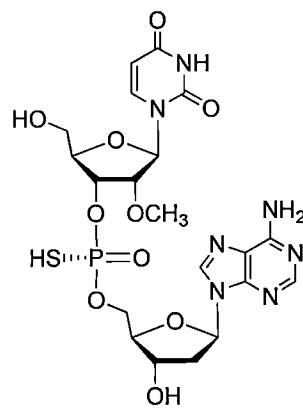


式 (Ia)



式 (Ib)

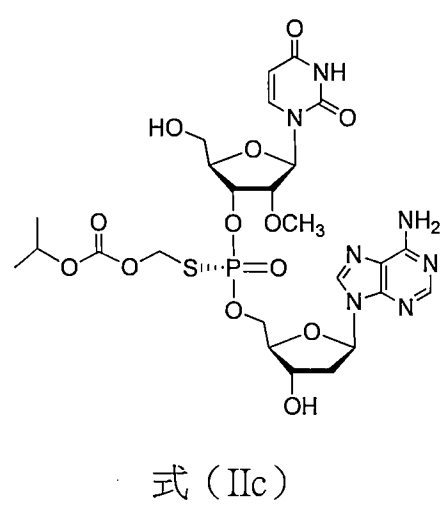
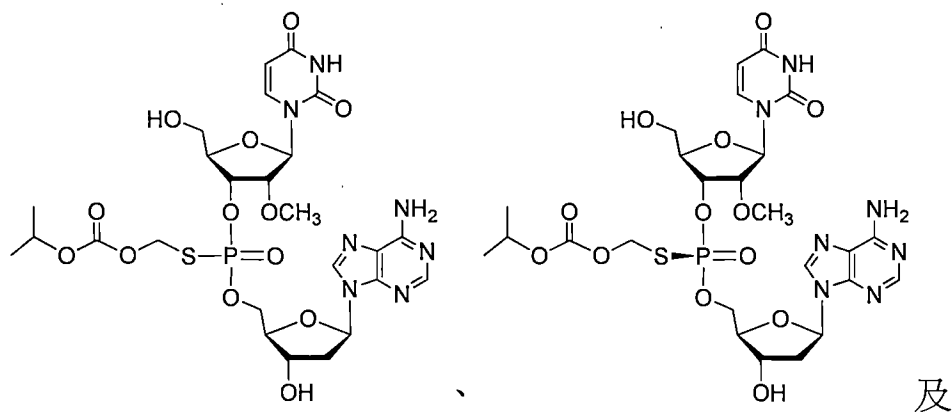
及



式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，且隨後向該個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程，從而治療該個體。

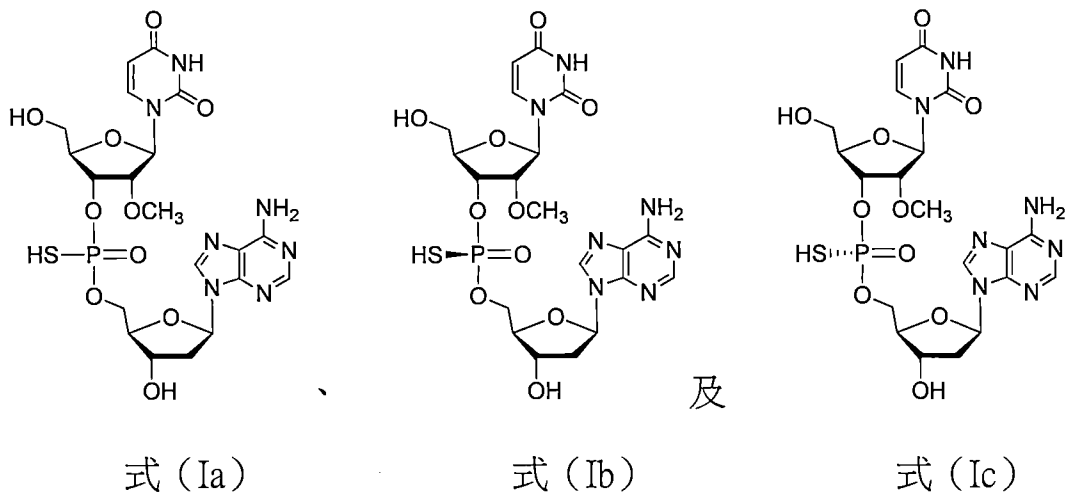
35. 如申請專利範圍第 30 項至第 34 項中任一項之方法，其中該式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：



或其醫藥學上可接受之鹽。

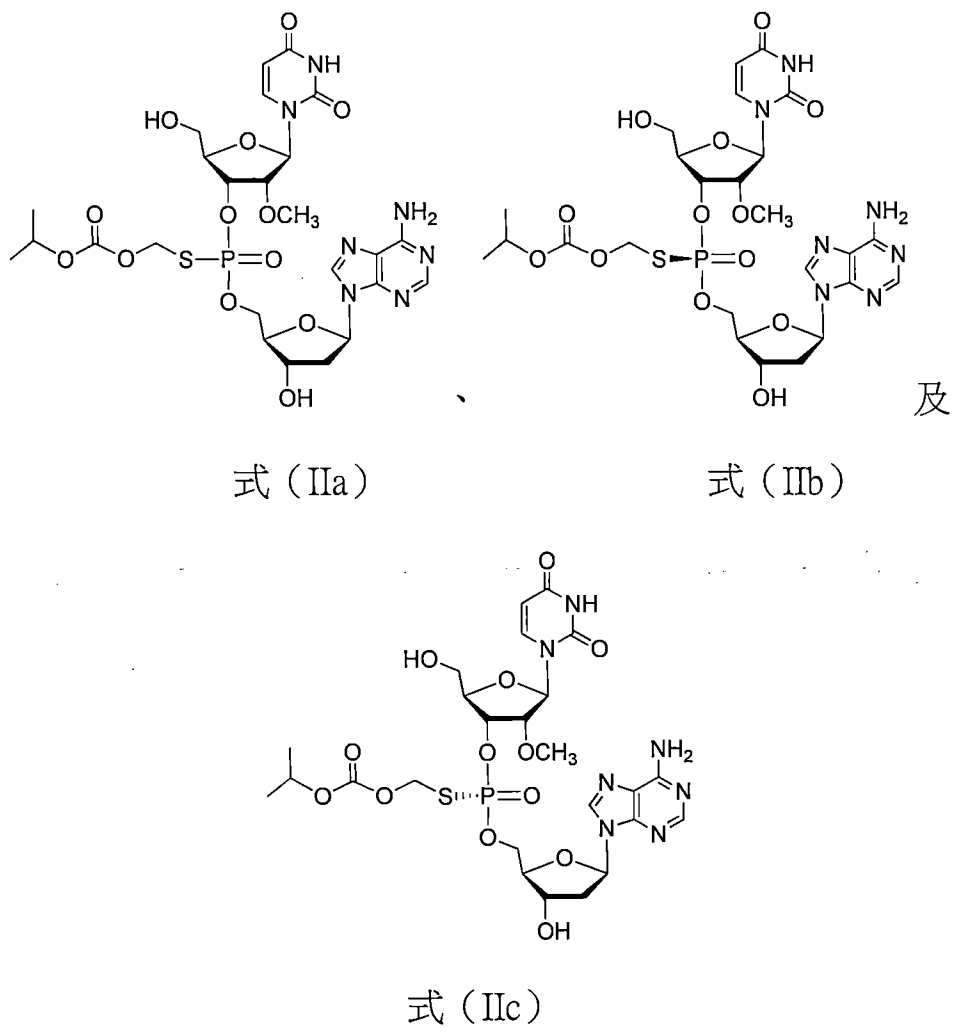
- 36. 如申請專利範圍第 31 項至第 35 項中任一項之方法，其中式 (I) 或式 (II) 化合物之療程為約 1 天至約 24 週。
- 37. 如申請專利範圍第 30 項至第 36 項中任一項之方法，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物在整個療程中係至少每週（例如，一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次、一週 7 次）投予。
- 38. 如申請專利範圍第 30 項至第 37 項中任一項之方法，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物在整個療程中係每日投予。
- 39. 如申請專利範圍第 30 項至第 48 項中任一項之方法，其中恩替卡韋之療程為約 1 天至約 12 週。

40. 如申請專利範圍第 30 項至第 39 項中任一項之方法，其中恩替卡韋在整個療程中係至少每週（例如，一週一次、一週兩次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次、一週 7 次）投予。
41. 如申請專利範圍第 30 項至第 40 項中任一項之方法，其中恩替卡韋在整個療程中係每日投予。
42. 如申請專利範圍第 30 項至第 41 項中任一項之方法，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 5 mg/kg 至約 100 mg/kg。
43. 如申請專利範圍第 30 項至第 42 項中任一項之方法，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg。
44. 如申請專利範圍第 30 項至第 43 項中任一項之方法，其中恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg 至約 5 mg。
45. 如申請專利範圍第 30 項至第 44 項中任一項之方法，其中恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg。
46. 如申請專利範圍第 30 項至第 45 項中任一項之方法，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物或恩替卡韋係經口投予（例如，該式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予，或恩替卡韋係經口投予，或該式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋均經口投予）。
47. 如申請專利範圍第 30 項至第 46 項中任一項之方法，其中式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有協同或累加效應。
48. 一種治療個體中 B 型肝炎病毒之方法，該方法包含向該個體投予式 (I) 化合物，其中該化合物選自：



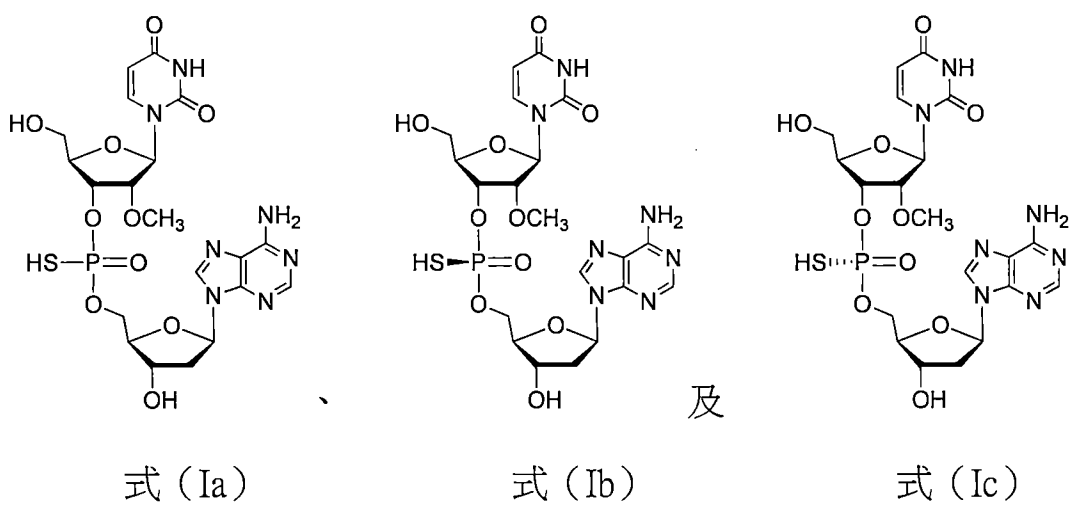
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，以及替諾福韋（tenofovir）或其醫藥學上可接受之鹽，從而治療該個體。

49. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中該式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：



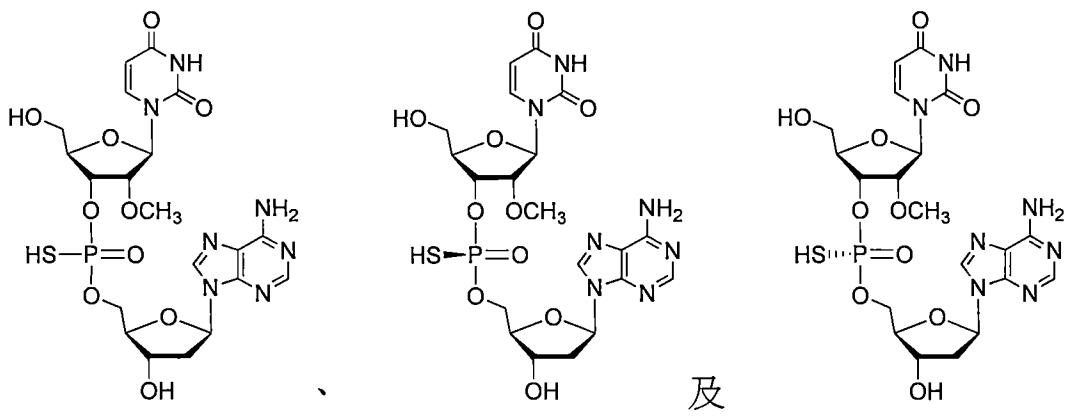
或其醫藥學上可接受之鹽。

- 50. 如申請專利範圍第 48 項至第 49 項中任一項之方法，其中替諾福韋包含替諾福韋酯（tenofovir dipivoxil）或替諾福韋艾拉酚胺（tenofovir alafenamide）。
- 51. 如申請專利範圍第 48 項至第 50 項中任一項之方法，其中該個體罹患與 D 型肝炎病毒（HDV）之共感染。
- 52. 一種治療感染有耐藥性 B 型肝炎病毒（HBV）病毒株的個體之方法，該方法包含向該個體投予式 (I) 化合物，其中該化合物選自：



或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療該個體，且其中在投予除式 (I) 化合物以外的抗 HBV 劑之後，該個體中 HBV 生物標記之含量實質上未減少。

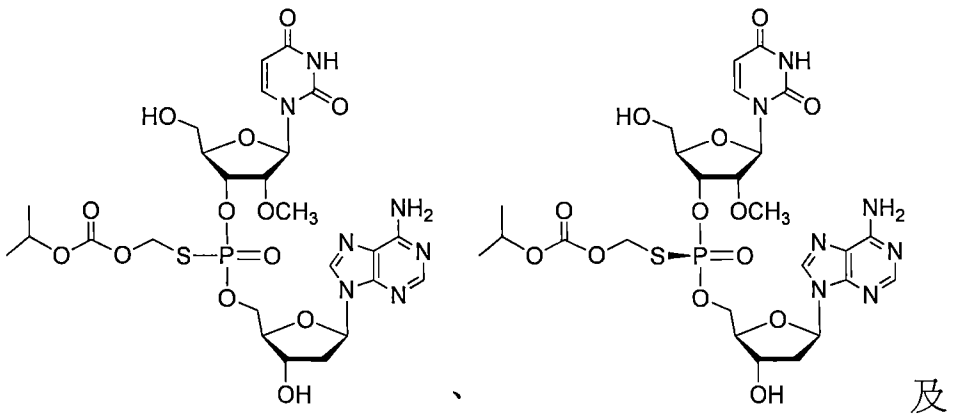
- 53. 一種治療感染有耐藥性 B 型肝炎病毒（HBV）病毒株的個體之方法，該方法包含向該個體投予式 (I) 化合物，其中該化合物選自：



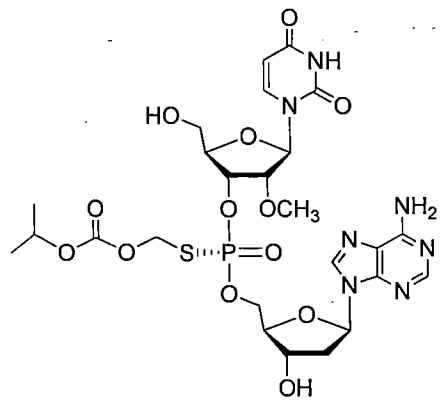
式 (Ia) 式 (Ib) 式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，從而治療該個體，且其中該耐藥性 HBV 病毒株對除式 (I) 化合物以外的抗 HBV 劑具有抗性。

54. 如申請專利範圍第 52 項至第 53 項中任一項之方法，其中該式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：



式 (IIa) 式 (IIb)



式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。

55. 如申請專利範圍第 52 項之方法，其中該 HBV 生物標記包含病毒負荷、HBsAg 含量、HBeAg 含量或 cccDNA 含量。
56. 如申請專利範圍第 52 項或第 55 項中任一項之方法，其中 HBV 生物標記含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物以外的抗 HBV 劑而減少。
57. 如申請專利範圍第 55 項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株之該病毒負荷實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。
58. 如申請專利範圍第 55 項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株之該病毒負荷在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1%或更少。
59. 如申請專利範圍第 55 項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株之該 HBsAg 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。
60. 如申請專利範圍第 59 項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株之該 HBsAg 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1%或更少。
61. 如申請專利範圍第 55 項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株之該 HBeAg 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可

接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。

62. 如申請專利範圍第 61 項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株之該 HBeAg 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。
63. 如申請專利範圍第 55 項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株之該 cccDNA 含量實質上未藉由暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑而減少。
64. 如申請專利範圍第 63 項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株之該 cccDNA 含量在暴露於除式 (I) 或式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的抗 HBV 劑之後減少了少於約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 2.5%、約 1%、約 0.5%、約 0.1% 或更少。
65. 如申請專利範圍第 52 項至第 64 項中任一項之方法，其中該抗 HBV 劑為干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑。
66. 如申請專利範圍第 65 項之方法，其中該干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。
67. 如申請專利範圍第 65 項之方法，其中該核苷類似物包含拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋、替比夫定、克來夫定、利巴韋林、恩諾福韋（enofovir）、替諾福韋、替諾福韋酯、替諾福韋艾拉酚胺、拜斯福韋或 AGX-1009。

68. 如申請專利範圍第 65 項之方法，其中該非核苷抗病毒劑包含 NOV-225、BAM 205、Myrcludex B、ARC-520、BAY 41-4109、REP 9AC、Alinia(硝唑尼特)、Dd-RNAi、NVR-121(NVR 3-778)、BSBI-25、NVP-018、TKM-HBV 或 ALN-HBV。
69. 如申請專利範圍第 65 項之方法，其中該免疫增強劑包含日達仙(胸腺素 α -1)、GS-4774、CYT107(介白素-7)、Dv-601、HBV 核心抗原疫苗或 GS-9620。
70. 如申請專利範圍第 52 項至第 69 項中任一項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株為 HBV 變異病毒株或 HBV 突變病毒株。
71. 如申請專利範圍第 52 項至第 70 項中任一項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之變異或突變形式。
72. 如申請專利範圍第 52 項至第 71 項中任一項之方法，其中該耐藥性 HBV 變異包含該等 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變(例如，胺基酸取代、添加或缺失)，例如與參考序列相比。
73. 如申請專利範圍第 72 項之方法，其中該耐藥性 HBV 變異包含該 HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變(例如，胺基酸取代、添加或缺失)，例如與參考序列相比。
74. 如申請專利範圍第 73 項之方法，其中該 HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變(例如，胺基酸取代、添加或缺失) 包含位於胺基酸位置 100 與胺基酸位置 200 之間的突變，例如與參考序列相比。

75. 如申請專利範圍第 73 項之方法，其中該 HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 T115N、T118V、P120L、P120Q、T126S、Q129H、T131K、M133I、M133L、F134N、F134H、P142L、P142S、T143L、D144A、D144V、G145R 或 S154P 突變。
76. 如申請專利範圍第 73 項之方法，其中該 HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 150 與胺基酸位置 200 之間的突變，例如與參考序列相比。
77. 如申請專利範圍第 73 項之方法，其中該 HBsAg 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 F161H、F161L、W172L、W172*、L173F、L175F、L176V、L176*、S193L、V194F、V194S、I195M、W196L、W196S 或 W196*突變，例如與參考或共同序列相比，其中「*」表示終止密碼子。
78. 如申請專利範圍第 72 項之方法，其中該耐藥性 HBV 變異包含該 P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。
79. 如申請專利範圍第 78 項之方法，其中該 P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含位於胺基酸位置 60 與胺基酸位置 275 之間的突變，例如與參考序列相比。
80. 如申請專利範圍第 79 項之方法，其中該 P 蛋白序列中之胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失）包含 N169T、I169T、V173L、L180M、A181T、A181V、T184A、T184C、T184G、T184I、T184L、T184M、T184S、S202C、S202G、S202I、M204I、M204V、N236T、M250I 或 M250V 突變。

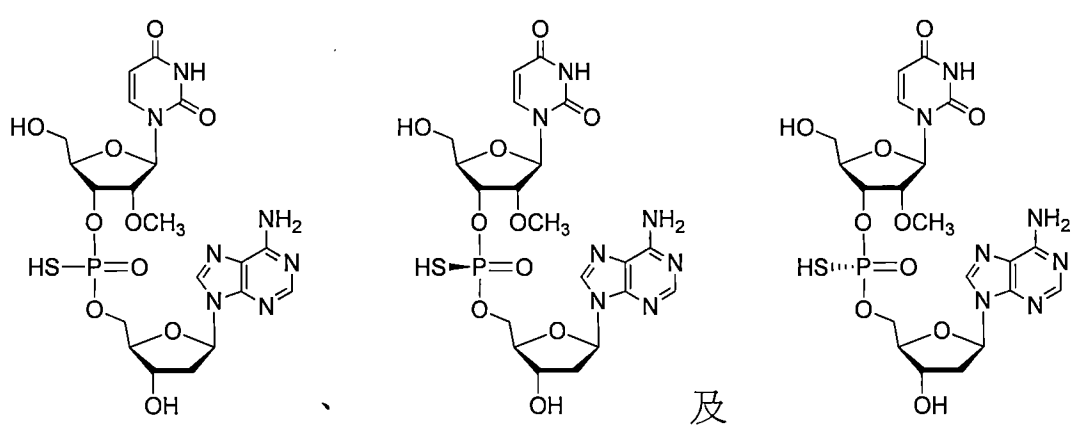
81. 如申請專利範圍第 80 項之方法，其中該 P 蛋白序列中之胺基酸突變(例如，胺基酸取代、添加或缺失)包含 L180M、M204I、M204V 或 N236T 突變。
82. 如申請專利範圍第 52 項之方法，其中該耐藥性 HBV 病毒株對除式 (I) 或式 (II) 化合物以外的抗 HBV 劑具有抗性。
83. 如申請專利範圍第 30 項至第 82 項中任一項之方法，其中該個體被投予式 (I) (例如式 (Ib) 及式 (Ic)) 化合物之混合物。
84. 如申請專利範圍第 30 項至第 82 項中任一項之方法，其中該個體被投予式 (II) (例如式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。
85. 如申請專利範圍第 30 項至第 84 項中任一項之方法，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予 (例如，該式 (II) 化合物係經口投予)、非經腸投予 (例如，該式 (I) 化合物係非經腸投予) 或經靜脈內投予 (例如，該式 (I) 化合物係經靜脈內投予)。
86. 如申請專利範圍第 30 項至第 85 項中任一項之方法，其中該個體為人類。
87. 如申請專利範圍第 30 項至第 86 項中任一項之方法，其中該方法包含每日投予該劑量。
88. 如申請專利範圍第 30 項至第 87 項中任一項之方法，其中該劑量包含液體或固體劑型。
89. 如申請專利範圍第 30 項至第 88 項中任一項之方法，其中該化合物係以約 0.5 mg/kg 與 1000 mg/kg 之間的劑量投予。
90. 如申請專利範圍第 89 項之方法，其中該化合物係以約 5 mg/kg 與 500 mg/kg 之間的劑量投予。

91. 如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該個體感染有 HBV 基因型 A（例如，HBV-A1-7）、HBV 基因型 B（例如，HBV-B2-5）、HBV 基因型 C（例如，HBV-C1-16）、HBV 基因型 D（例如，HBV-D1-7）、HBV 基因型 E、HBV 基因型 F（例如，HBV-F1-4）、HBV 基因型 G、HBV 基因型 H、HBV 基因型 I 或 HBV 基因型 J。
92. 如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中式（I）或式（II）化合物具有泛基因型活性。
93. 如申請專利範圍第 52 項至第 92 項之方法，其中該個體係初次經治療（treatment naïve）。
94. 如申請專利範圍第 52 項至第 92 項之方法，其中該個體先前已針對 HBV 感染進行治療。
95. 如申請專利範圍第 94 項之方法，其中該個體已復發。
96. 如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該個體已診斷出患有肝硬化。
97. 如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該個體已診斷出患有肝細胞癌。
98. 如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該個體正在等待肝移植。
99. 如申請專利範圍第 1 項至第 95 項中任一項之方法，其中該個體為非肝硬化或尚未診斷出患有肝細胞癌。
100. 如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該個體已進一步診斷出患有 HIV。
101. 如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中式（I）或式（II）化合物

係調配為醫藥組成物。

102. 如申請專利範圍第 101 項之方法，其中該醫藥組成物進一步包含醫藥載劑或賦形劑。

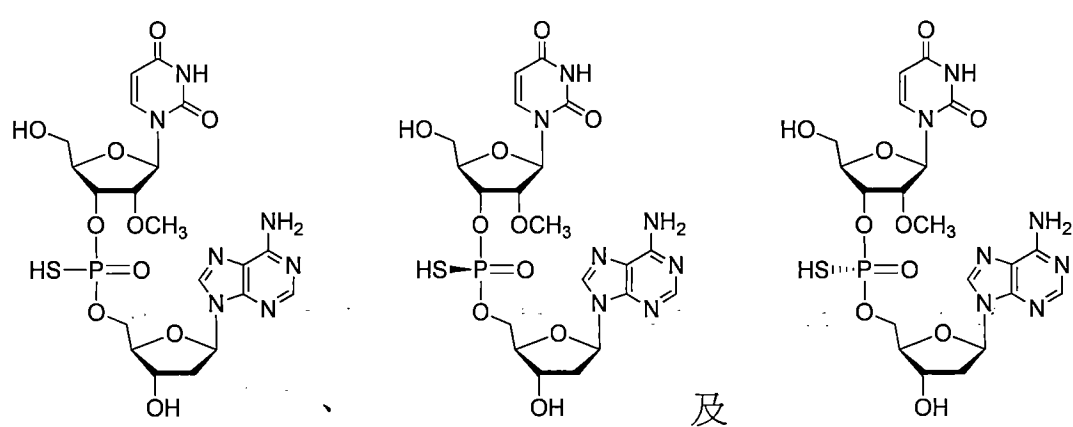
103. 一種包含式 (I) 化合物之醫藥組成物，其中該化合物選自：



式 (Ia) 式 (Ib) 式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，及恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽。

104. 一種包含式 (I) 化合物之醫藥組成物，其中該化合物選自：

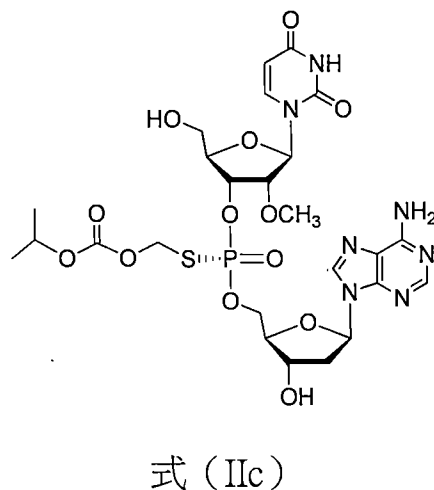
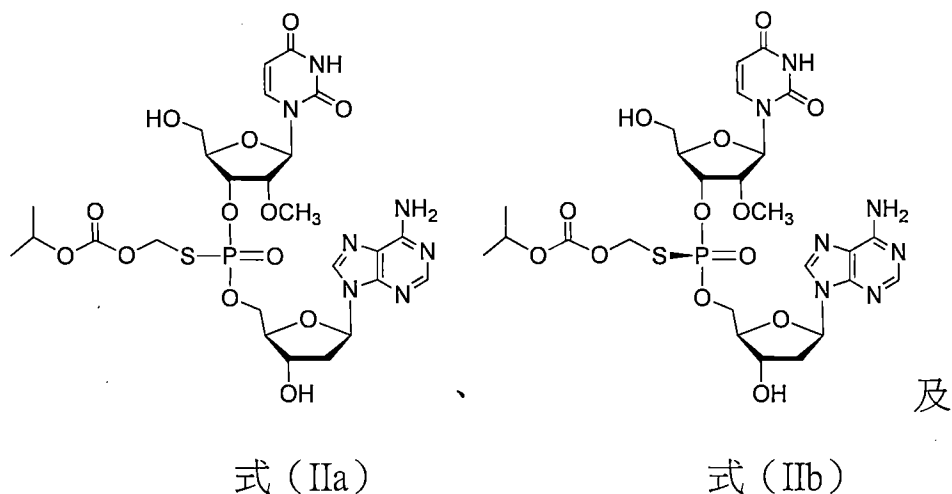


式 (Ia) 式 (Ib) 式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，及替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）或其醫藥學上可接受之鹽。

105. 如申請專利範圍第 103 項至第 104 項中任一項之方法，其中該式 (I)

之前藥為式 (II) 化合物，且該化合物選自：



或其醫藥學上可接受之鹽。

106. 如申請專利範圍第 103 項至第 105 項中任一項之組成物，其中該醫藥組成物包含口服劑型。
107. 如申請專利範圍第 106 項之組成物，其中該口服劑型為液體劑型或固體劑型。
108. 如申請專利範圍第 107 項之組成物，其中該液體劑型包含懸浮液、溶液、甜漿劑、乳液、飲料、酏劑或糖漿。
109. 如申請專利範圍第 108 項之組成物，其中該固體劑型包含膠囊、錠劑、糖衣丸或散劑。

110. 如申請專利範圍第 103 項至第 109 項中任一項之組成物，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 5 mg/kg 至約 100 mg/kg。
111. 如申請專利範圍第 103 項至第 110 項中任一項之組成物，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg。
112. 如申請專利範圍第 103 項及第 105 項至第 111 項中任一項之組成物，其中恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg 至約 5 mg。
113. 如申請專利範圍第 104 項至第 111 項中任一項之組成物，其中替諾福韋之劑量為約 0.1 mg 至約 20 mg。
114. 如申請專利範圍第 103 項至第 113 項中任一項之組成物，其中該組成物包含式 (I) (例如式 (Ib) 及式 (Ic)) 化合物之混合物。
115. 如申請專利範圍第 103 項至第 114 項中任一項之組成物，其中該組成物包含式 (II) (例如式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。

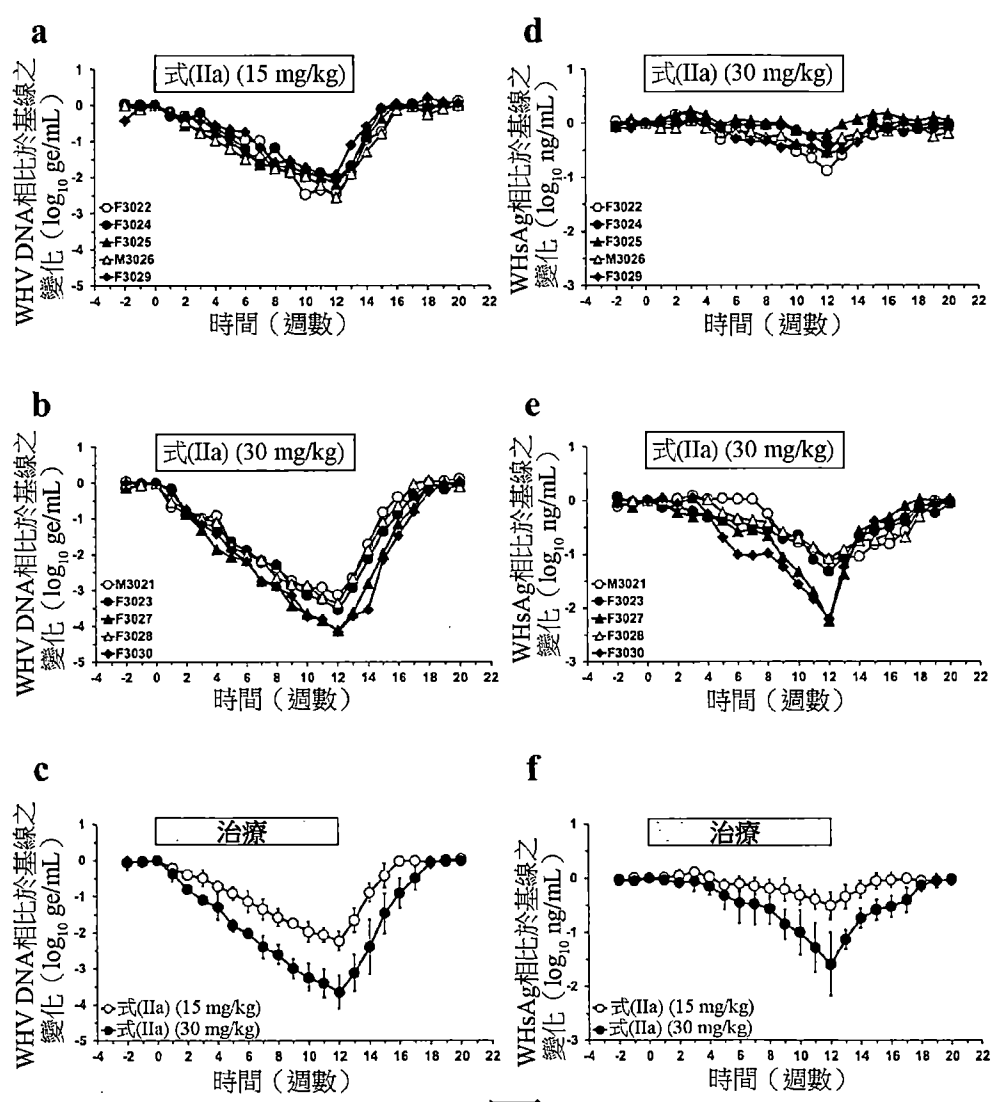


圖2

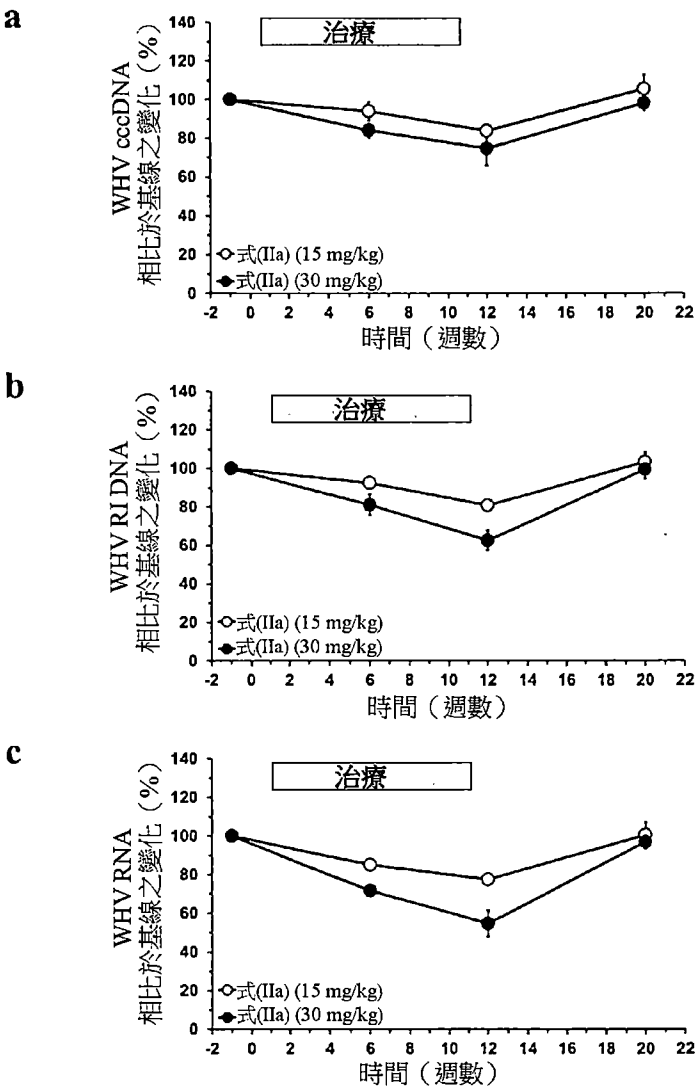


圖3

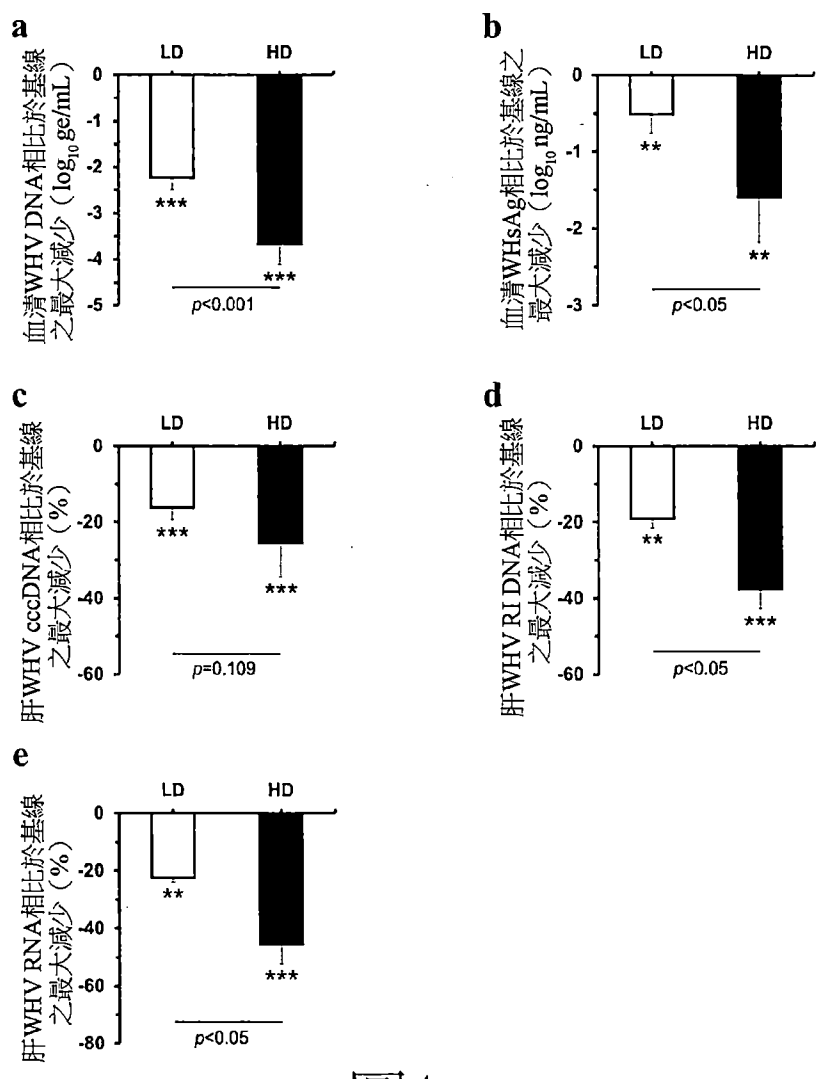


圖4

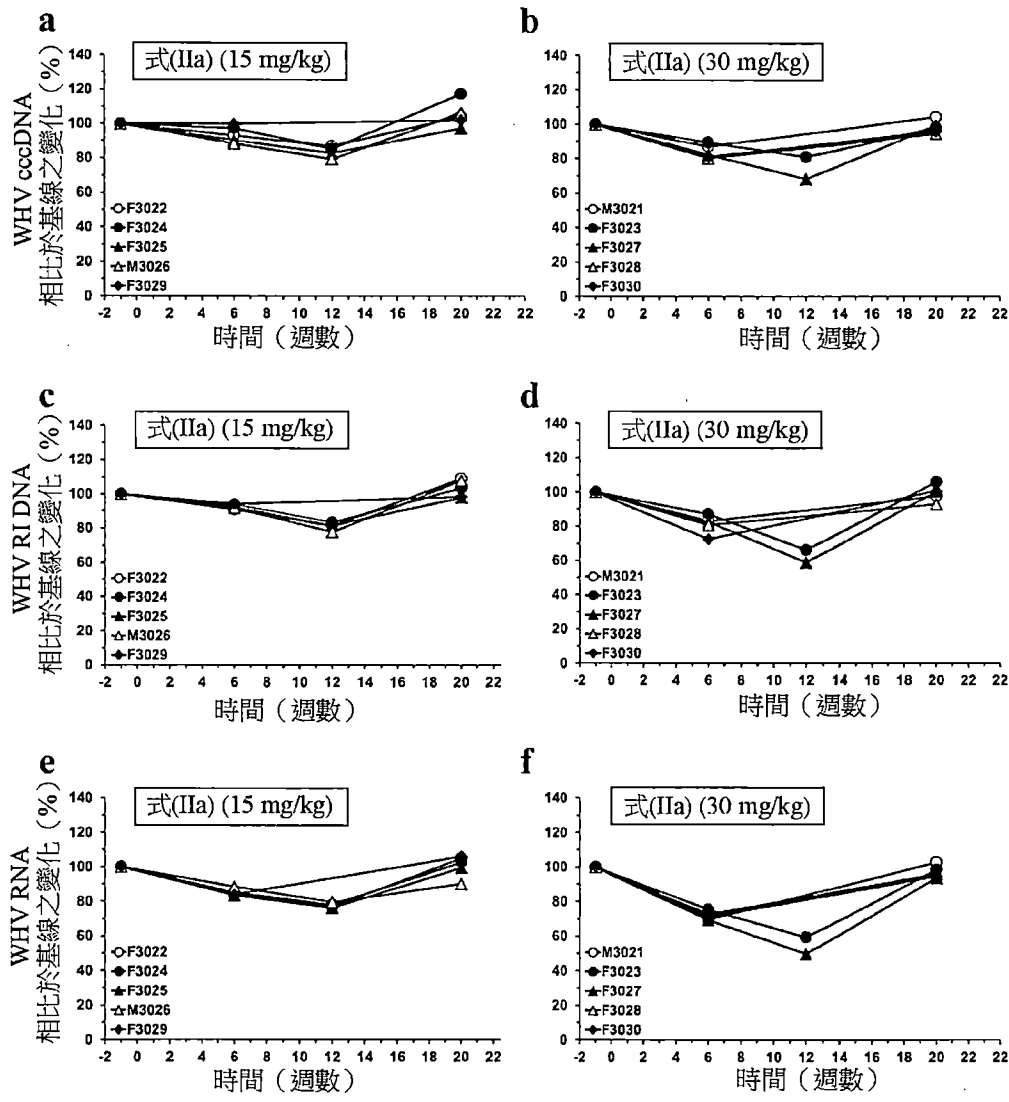


圖13

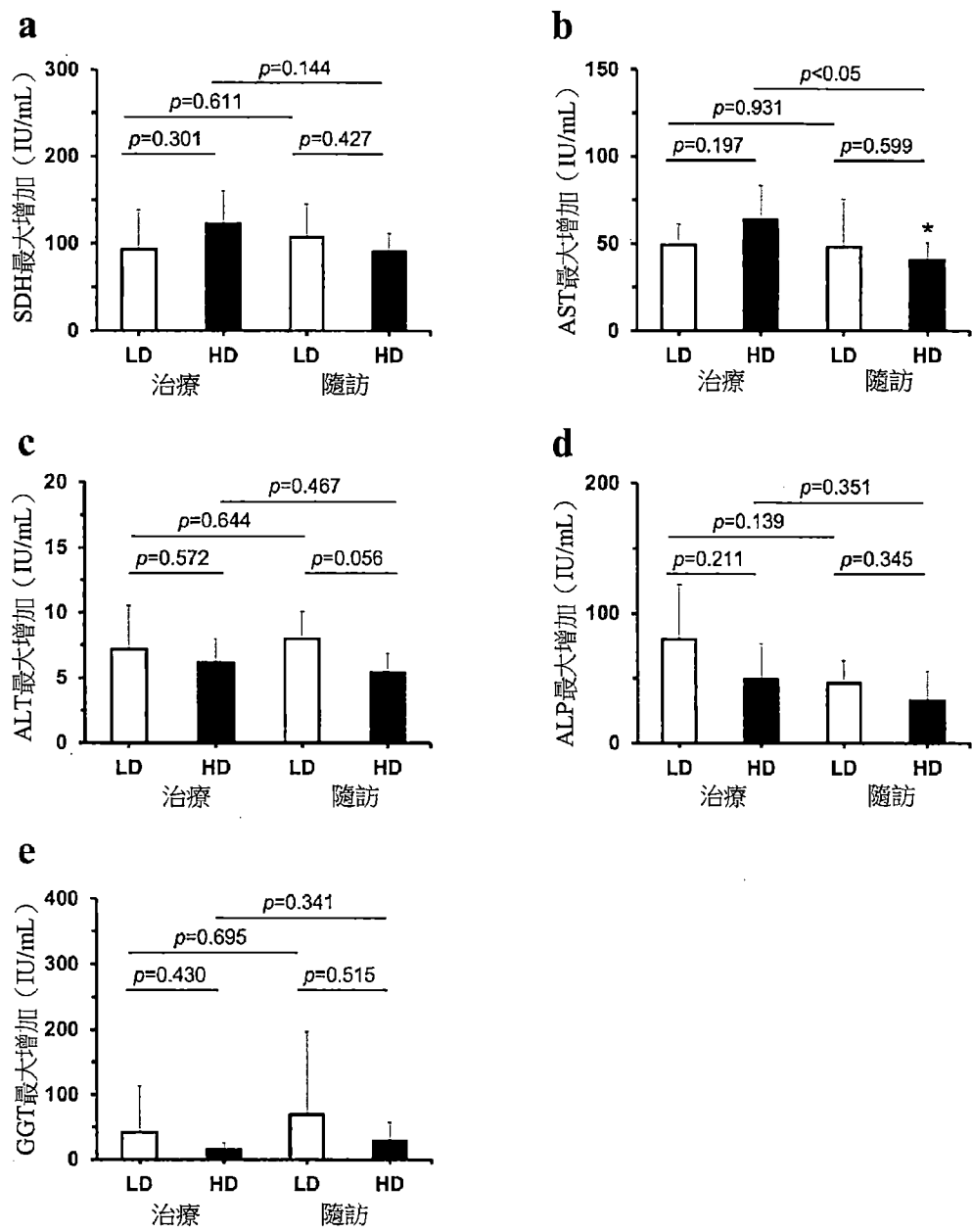


圖16

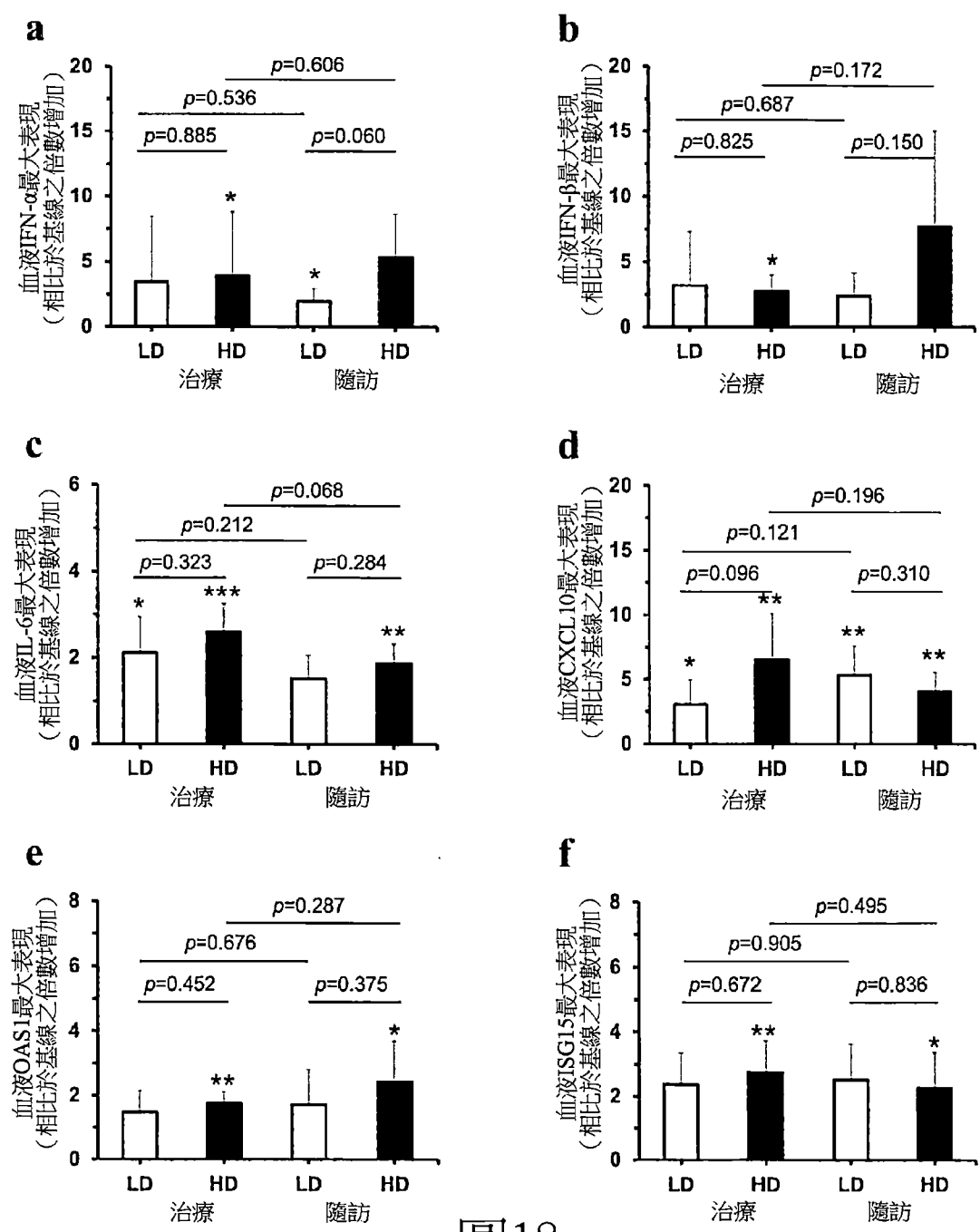


圖18

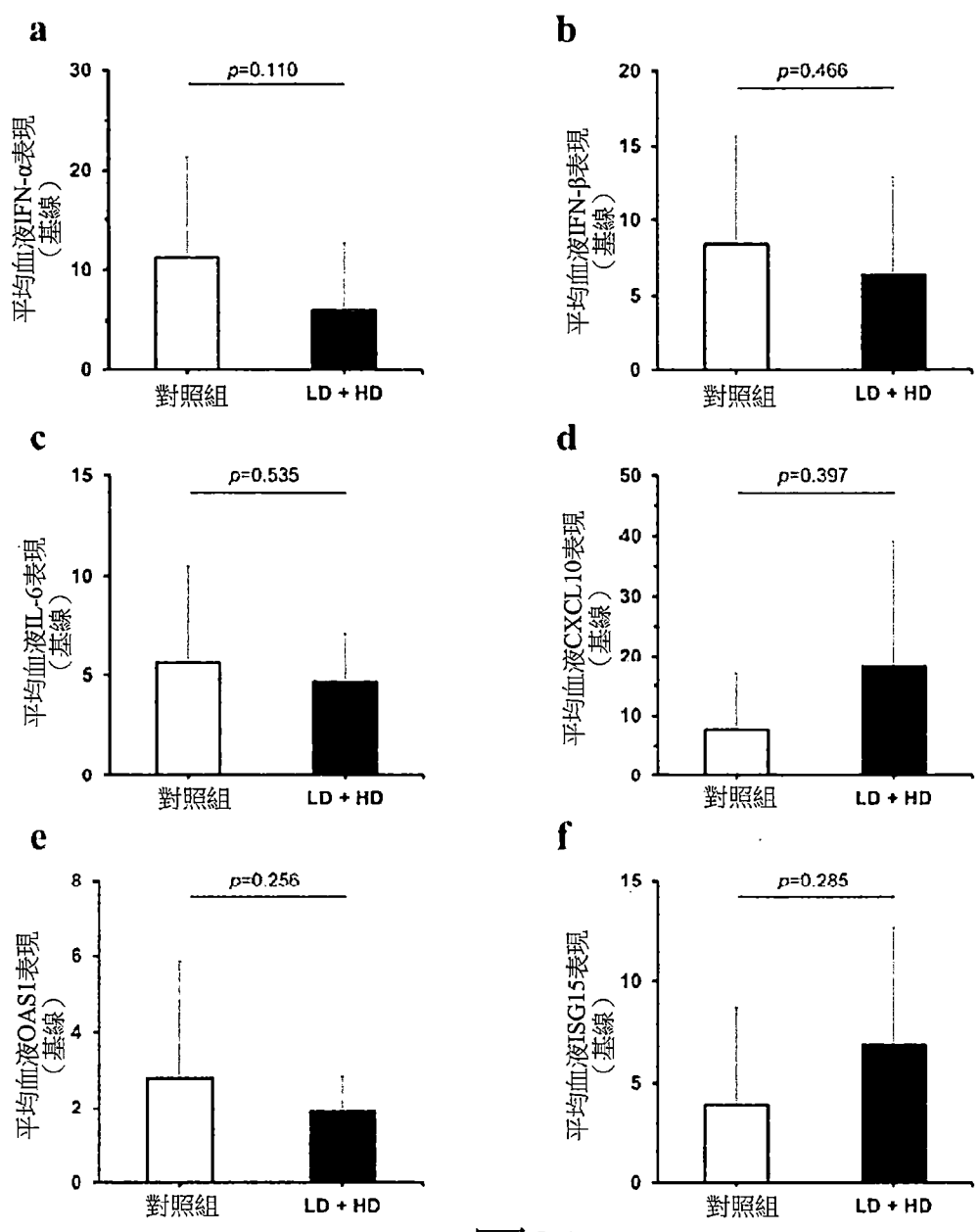


圖21

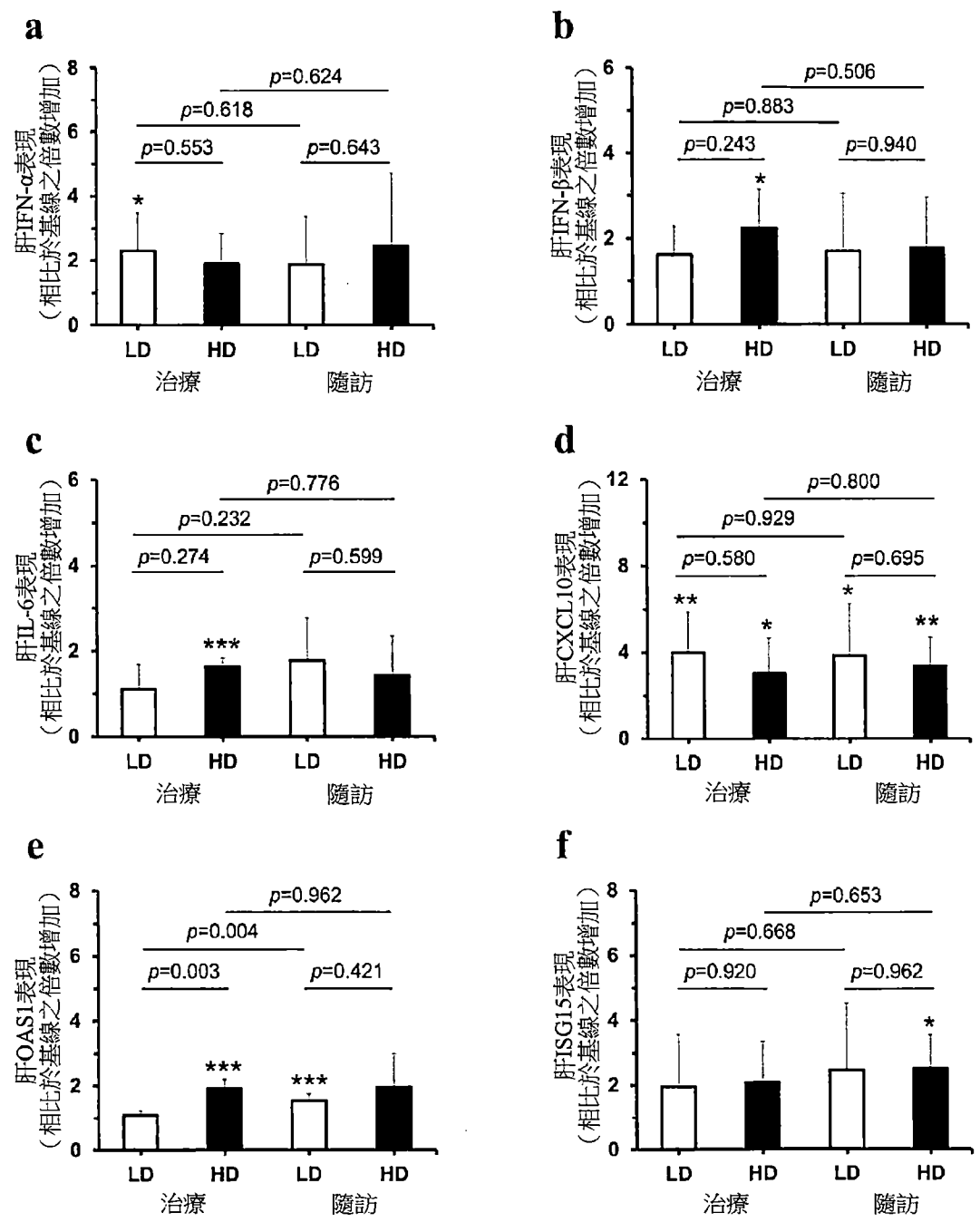


圖22

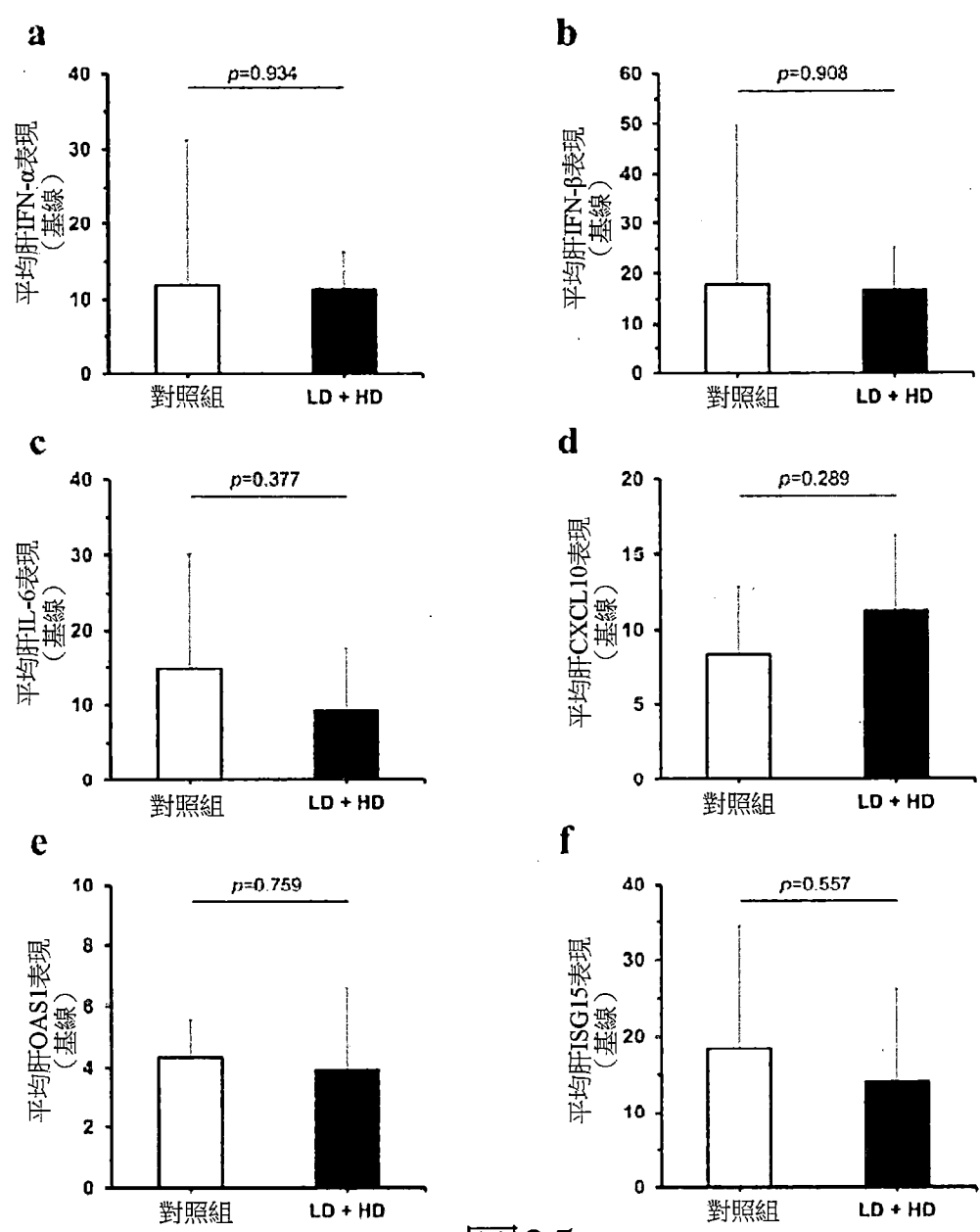
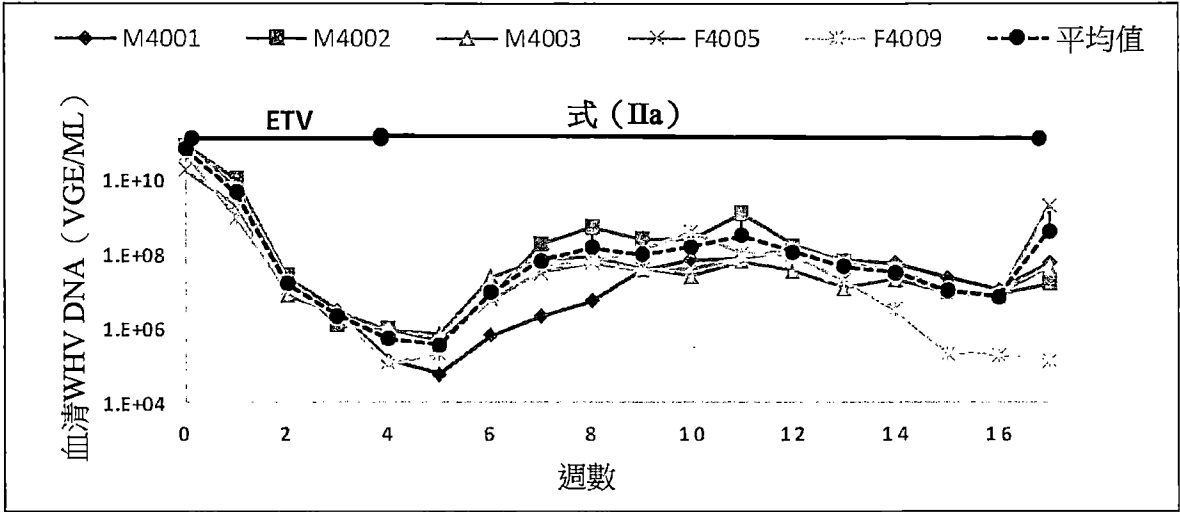


圖25

基因	引子及探針	序列
IFN- α	F	5'-CTCAAGCTGTTGCTGTCCTC-3'
	R	5'-CTTCTGGGTGCTGAAGAGGT-3'
	P	5'-CCAGATGACCCAGCAGATCCTCA-3'
IFN- β	F	5'-GAATGAAAGGCCTGCAGAGT-3'
	R	5'-GGATGTTTGATCTCCTTGGG-3'
	P	5'-CTTGAAGTCCATCCTGTCACTGAGGC-3'
CXCL10	F	5'-AAAAAGAGCGGGGAGAAGAG-3'
	R	5'-GGAGCCCTTTTAGACCTTTCAT-3'
	P	5'-TCCAGAATCTAAAGCCATCAAGA-3'
IL-6	F	5'-CCATGCAACTCATCTTGAGC-3'
	R	5'-ATGCCCATGAACCAATAAGC-3'
	P	5'-ATTCCTGCAGTTCACCC-3'
ISG15	F	5'-CTGTTCTGGCTGAGCTTCG-3'
	R	5'-GCAGG TTCAGAAACACAGTGC-3'
	P	5'-GGGAGTATGGACTCACCCT-3'
OAS1	F	5'-AGTTCACGATGGTCCAATCC-3'
	R	5'-GTGCCAGGGCATCAAAAG-3'
	P	5'-GCTTCGTGCTGAGTTCCTCT-3'

圖26

A)



B)

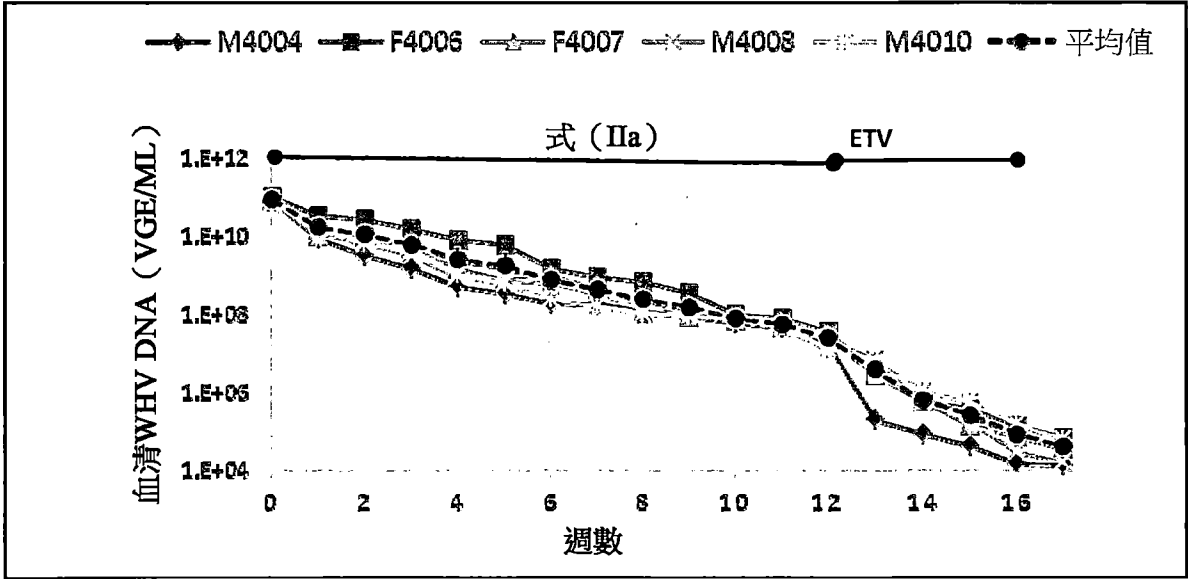
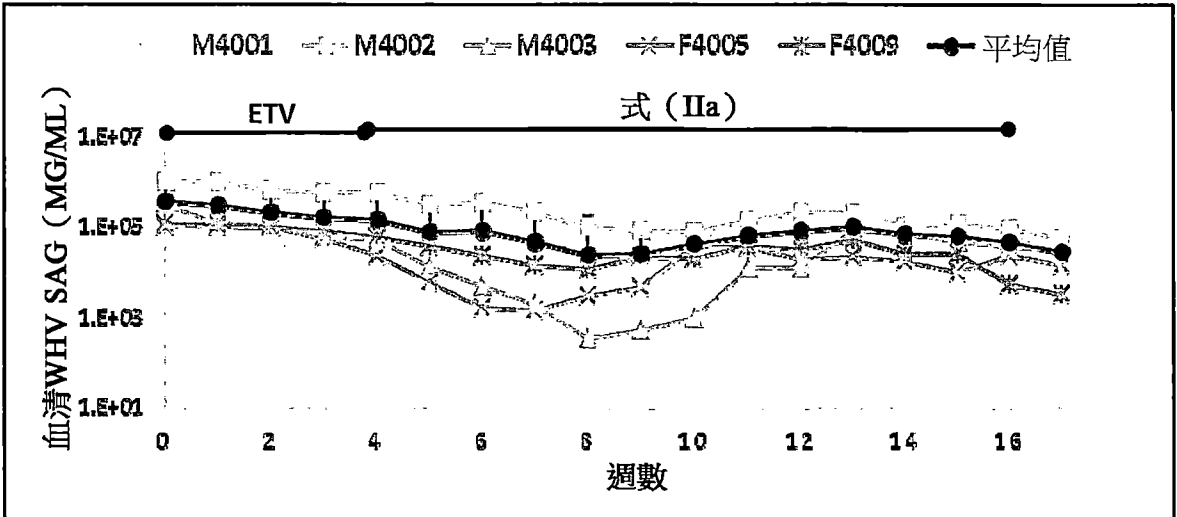


圖27

A)



B)

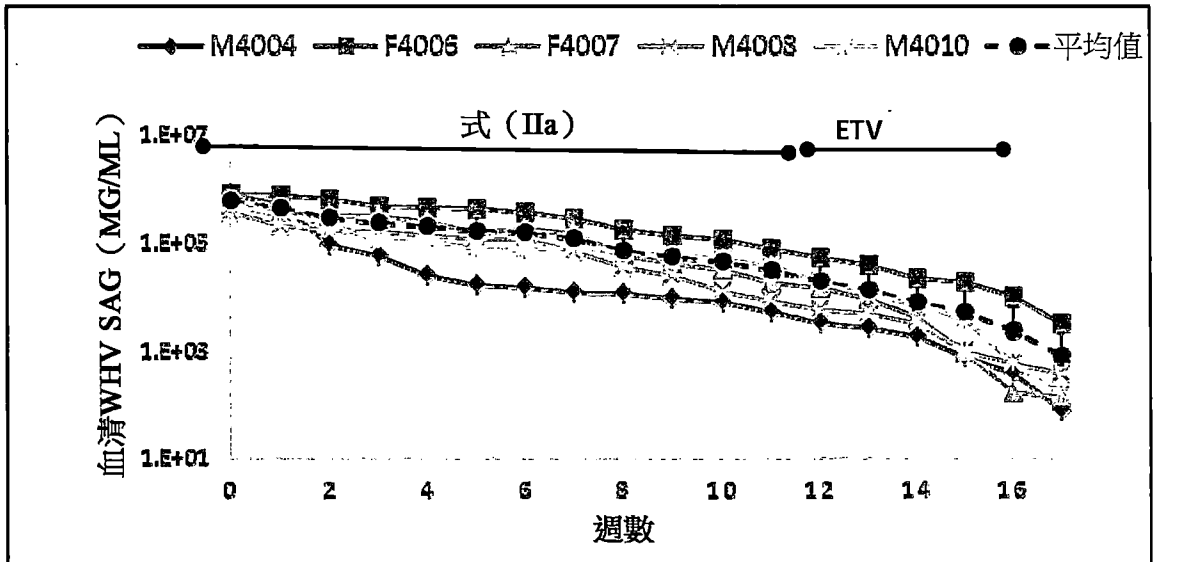


圖28

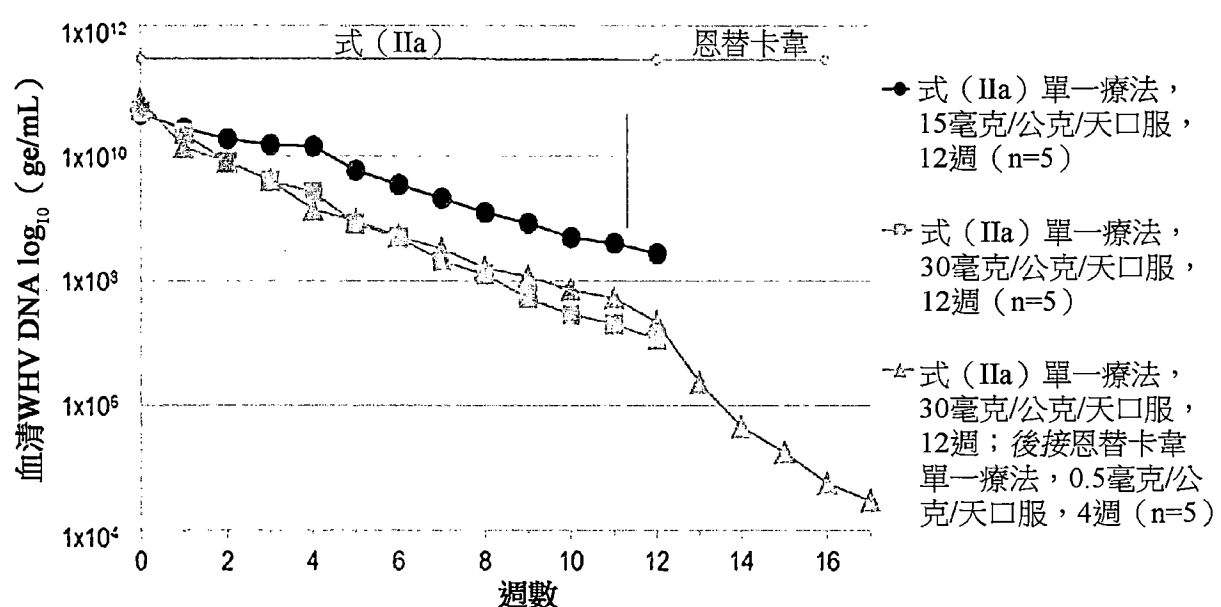


圖29

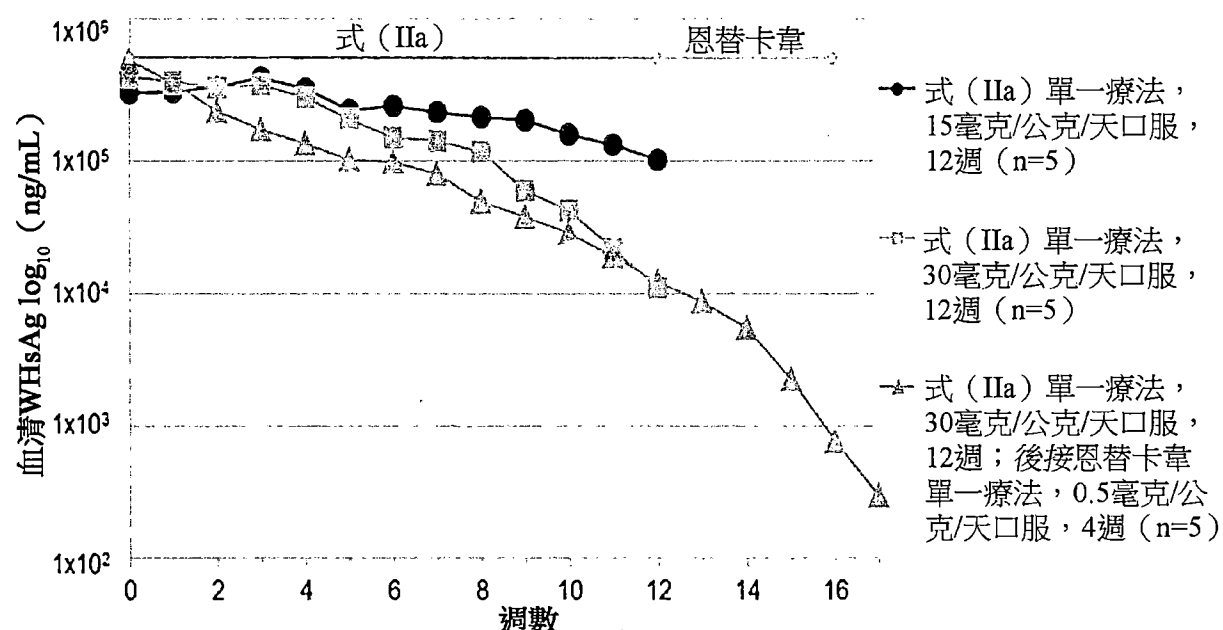


圖30

HBV病毒株	式 (IIa) (EC ₅₀ , μM)	拉米夫定 (EC ₅₀ , μM)	阿德福韋酯 (EC ₅₀ , μM)
野生型	2.5	0.2	1.5
M204V	2.3	> 100	1.8
M204I	3.0	> 100	2.0
L180M	2.1	5.3	2.1
L180M/M204V	3.1	> 100	2.2
N236T	2.8	0.2	7.5

圖31

105111010
修正
年 月 日
5 9 21

補充序列表

<110> 春季銀行製藥公司
<120> 用於治療HBV感染的組成物及方法
<130> S2193-7012TW
<140> 105111010
<141> 2016-04-07
<150> 62/279,382
<151> 2016-01-15
<150> 62/220,406
<151> 2015-09-18
<150> 62/144,300
<151> 2015-04-07
<160> 19
<170> PatentIn 3.5版
<210> 1
<211> 4
<212> PRT
<213> 未知
<220> 未知之描述：
「DEAD」家族胜肽模體序列
<400> 1
Asp Glu Ala Asp
1

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子
<400> 2
ctcaagctgt tgctgtcctc
20

<210> 3
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子
<400> 3
cttctgggtg ctgaagaggt
20

<210> 4
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列之描述：合成探針
<400> 4
ccagatgacc cagcagatcc tca
23

<210> 5
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 5	
gaatgaaagg cctgcagagt	20
<210> 6	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 6	
ggatgtttga tctccttggg	20
<210> 7	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成探針	
<400> 7	
cttgaagtcc atcctgtcac tgaggc	26
<210> 8	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 8	
aaaaagagcg gggagaagag	20
<210> 9	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 9	
ggagcccttt tagaccttc at	22
<210> 10	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成探針	
<400> 10	
tccagaatct aaagccatca aga	23
<210> 11	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成引子	



<400> 11 ccatgcaact catcttgagc	20
<210> 12 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 12 atgcccatga accaataagc	20
<210> 13 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列之描述：合成探針	
<400> 13 tttcctgca gttcaccc	18
<210> 14 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 14 cigtcttggc tgagcttcg	19
<210> 15 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 15 gcagggttcag aaacacagtg c	21
<210> 16 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列之描述：合成探針	
<400> 16 gggagtatgg actcaccct	20
<210> 17 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列之描述：合成引子	
<400> 17 agttcacgat ggtccaatcc	20

<210> 18
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成引子

<400> 18
gtgccagggc atcaaaag 18

<210> 19
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

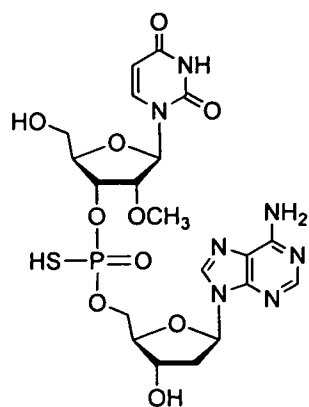
<220>
<223> 人工序列之描述：合成探針

<400> 19
gcttcgtgct gagttcctct 20

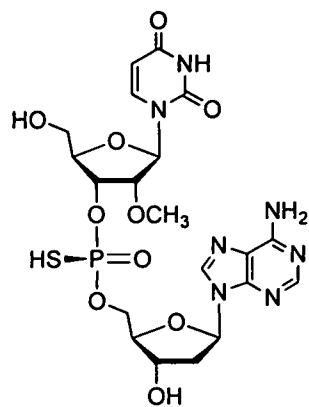


申請專利範圍

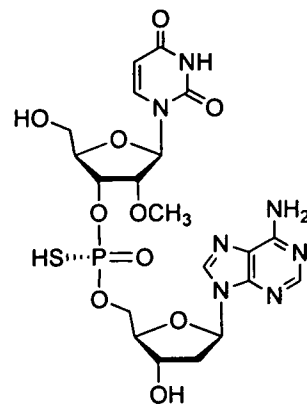
1. 一種式 (I) 化合物之用途，其係用於製造用於治療感染有 B 型肝炎病毒之個體的醫藥品，其中該醫藥品包含劑量為約 0.5 mg/kg 至約 100 mg/kg 之式 (I) 化合物，其中該化合物選自：



式 (Ia)



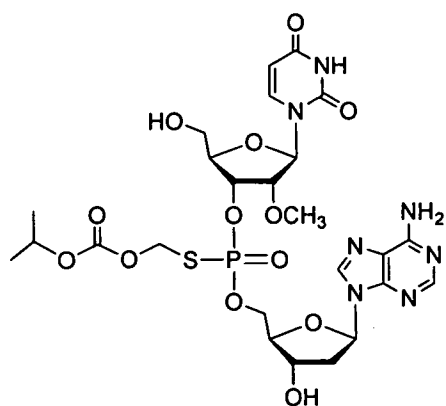
式 (Ib)



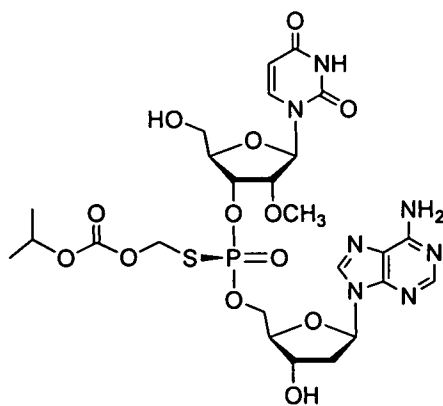
式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽。

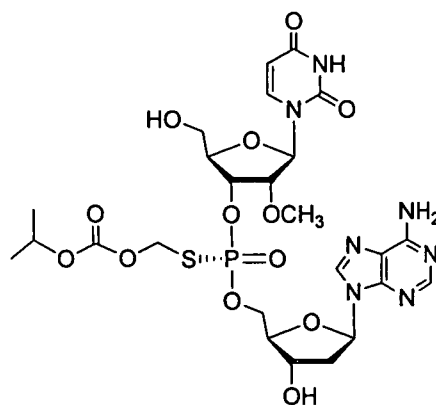
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：



式 (IIa)



式 (IIb)

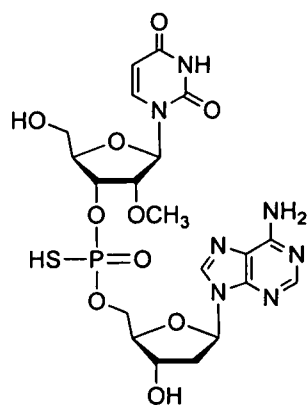


式 (IIc)

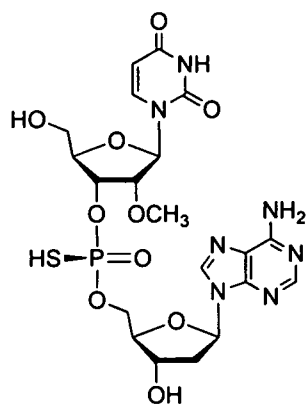
或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品包含式 (I) (例如式 (Ib) 及式 (Ic)) 化合物之混合物。
4. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該醫藥品包含式 (II) (例如式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之用途，其中該醫藥品係經口投予。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之用途，其中該醫藥品係非經腸投予。
7. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該個體為人類。
8. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該劑量係用於每日投予。
9. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該劑量包含約 0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg。
10. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該劑量包含液體或固體劑型。
11. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係與額外藥劑組合使用。
12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該額外藥劑為抗病毒劑或抗癌劑。

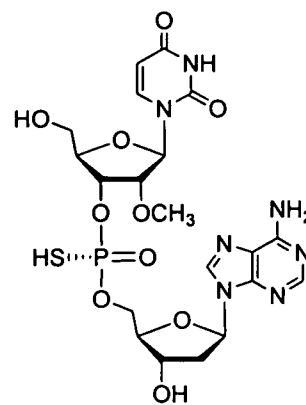
13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該抗病毒劑包含干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑或非干擾素免疫增強劑。
14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素(peginterferon) α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。
15. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該抗病毒劑為恩替卡韋（entecavir）。
16. 一種式 (I) 化合物之用途，其係用於製造用於治療個體中 B 型肝炎病毒之醫藥品，其中該化合物選自：



式 (Ia)



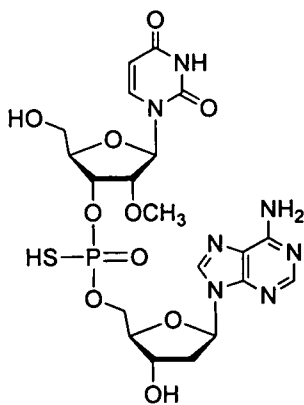
式 (Ib)



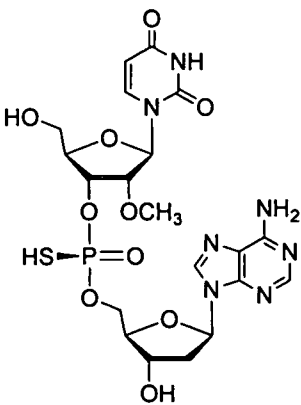
式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，且其中該醫藥品係與恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽組合使用。

17. 一種恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療 B 型肝炎病毒之醫藥品，其中向先前已用式 (I) 化合物的療程治療的個體投予該醫藥品之療程，其中該化合物選自：

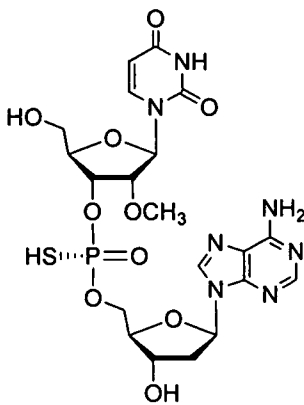


式 (Ia)



式 (Ib)

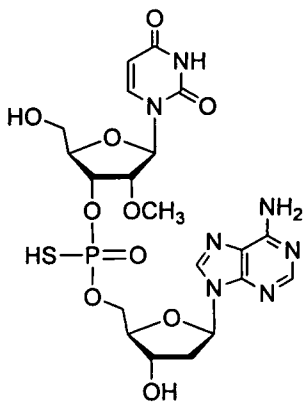
及



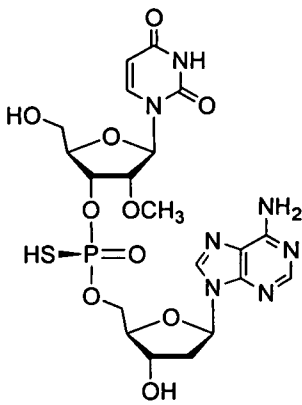
式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽。

18. 一種式 (I) 化合物之用途，其係用於製造用於治療 B 型肝炎病毒之醫藥藥品，其中向先前已用恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程治療的個體投予該醫藥藥品的療程，其中該化合物選自：

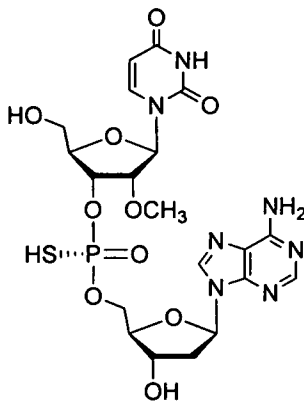


式 (Ia)



式 (Ib)

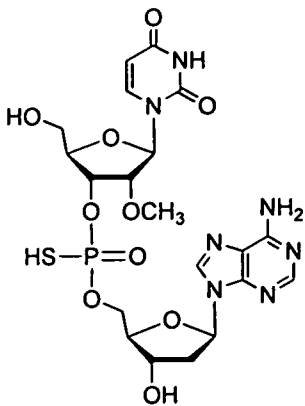
及



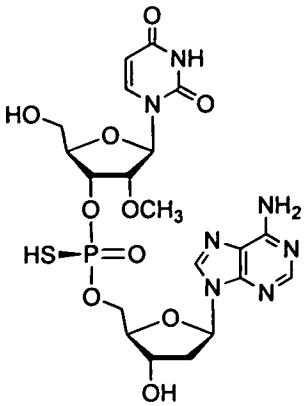
式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽。

19. 一種恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療個體中 B 型肝炎病毒之醫藥藥品，其中首先向該個體投予該醫藥藥品的療程，且隨後向該個體投予式 (I) 化合物的療程，其中該化合物選自：

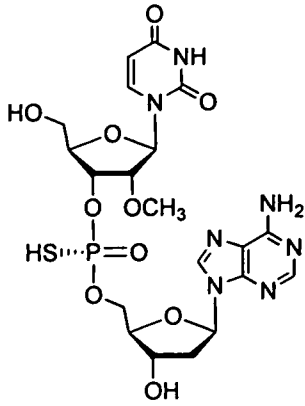


式 (Ia)



式 (Ib)

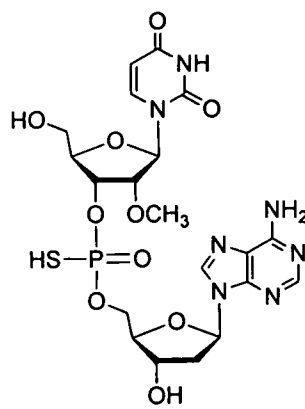
及



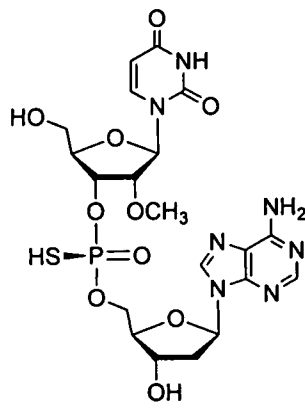
式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽。

20. 一種式 (I) 化合物之用途，其係用於製造用於治療個體中 B 型肝炎病毒之醫藥品，其中該化合物選自：

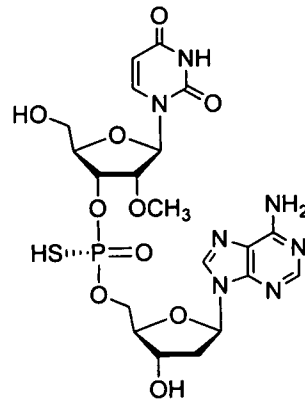


式 (Ia)



式 (Ib)

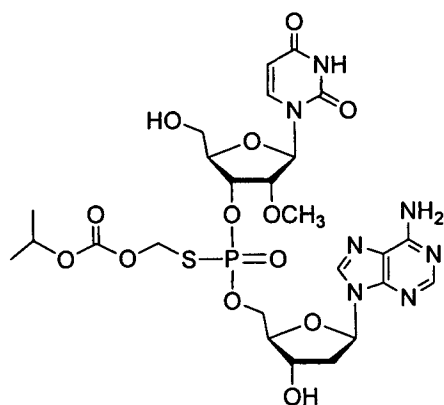
及



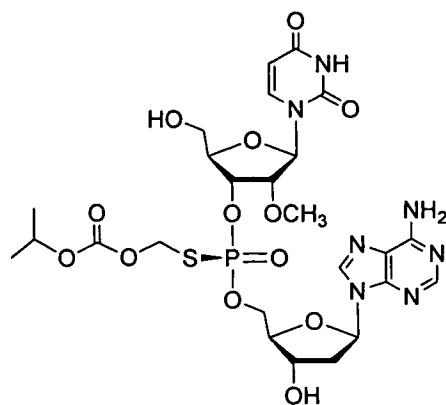
式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，且其中首先向該個體投予該醫藥品的療程，且隨後向該個體投予恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽的療程。

21. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項中任一項之用途，其中該式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：

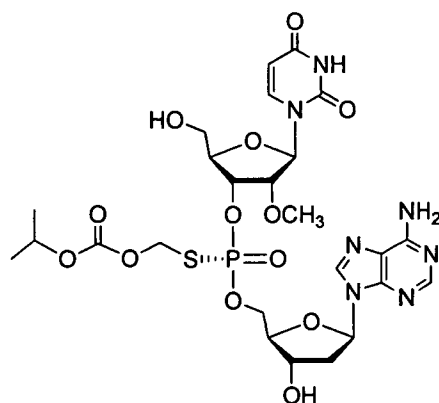


式 (IIa)



式 (IIb)

及



式 (IIc)

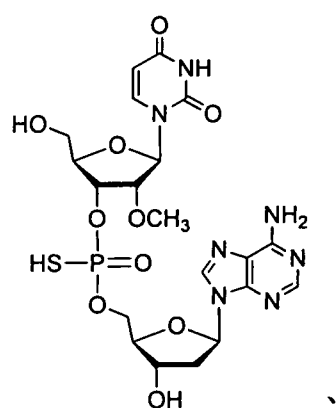
或其醫藥學上可接受之鹽。

22. 如申請專利範圍第 17 項至第 20 項中任一項之用途，其中式 (I) 或式 (II) 化合物之療程為約 1 天至約 24 週。
23. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項中任一項之用途，其中恩替卡韋之療程為約 1 天至約 12 週。
24. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項中任一項之用途，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 5 mg/kg 至約 100 mg/kg。
25. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項中任一項之用途，其中恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg。
26. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項中任一項之用途，其中該式 (I) 或

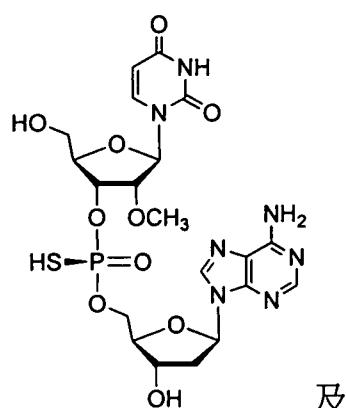
式 (II) 化合物或恩替卡韋係經口投予 (例如, 該式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予, 或恩替卡韋係經口投予, 或該式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋均經口投予)。

27. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項中任一項之用途, 其中式 (I) 或式 (II) 化合物及恩替卡韋之投予具有協同或累加效應。

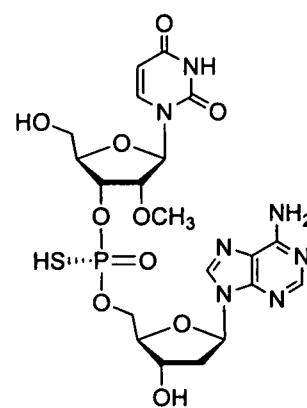
28. 一種式 (I) 化合物之用途, 其係用於製造用於治療個體中 B 型肝炎病毒之醫藥品, 其中該化合物選自:



式 (Ia)



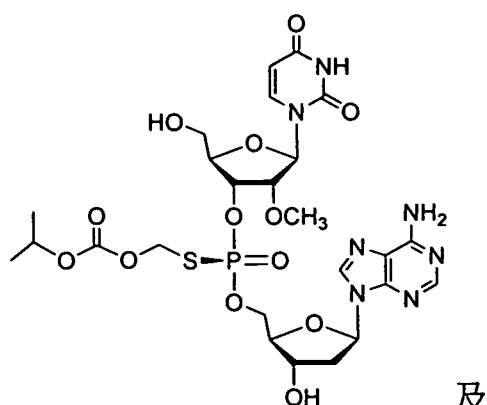
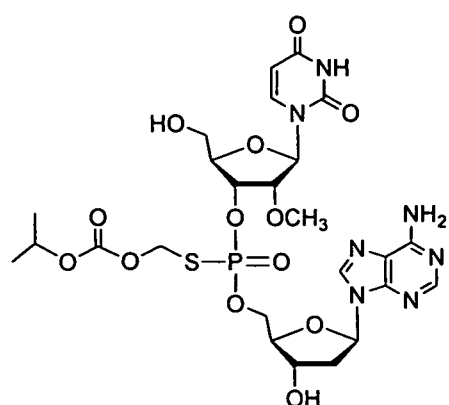
式 (Ib)



式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽, 且其中該醫藥品係與替諾福韋 (tenofovir) 或其醫藥學上可接受之鹽組合使用。

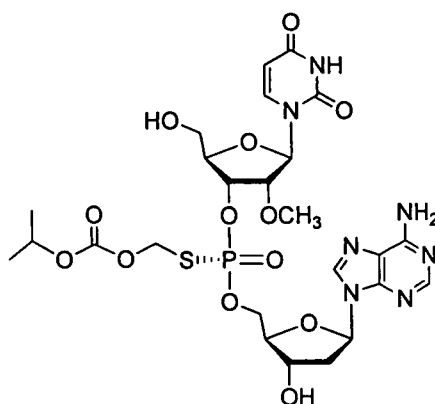
29. 如申請專利範圍第 28 項之用途, 其中該式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物, 其中該化合物選自:



及

式 (IIa)

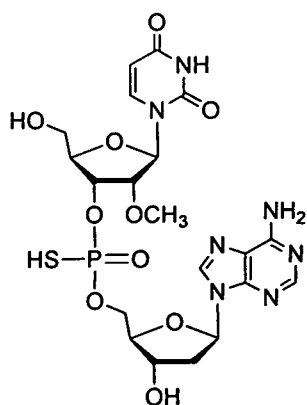
式 (IIb)



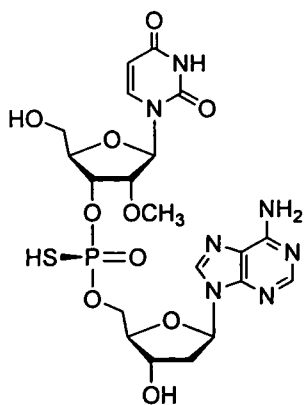
式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。

30. 如申請專利範圍第 28 項至第 29 項中任一項之用途，其中替諾福韋包含替諾福韋酯 (tenofovir dipivoxil) 或替諾福韋艾拉酚胺 (tenofovir alafenamide)。
31. 如申請專利範圍第 28 項至第 29 項中任一項之用途，其中該個體罹患與 D 型肝炎病毒 (HDV) 之共感染。
32. 一種式 (I) 化合物之用途，其係用於製造用於治療感染有耐藥性 B 型肝炎病毒 (HBV) 病毒株的個體之醫藥品，其中該化合物選自：

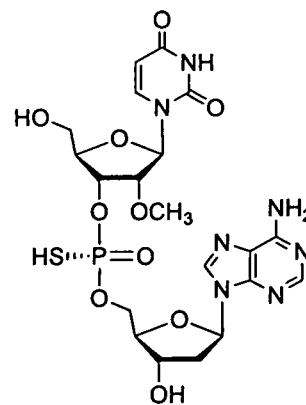


式 (Ia)



式 (Ib)

及

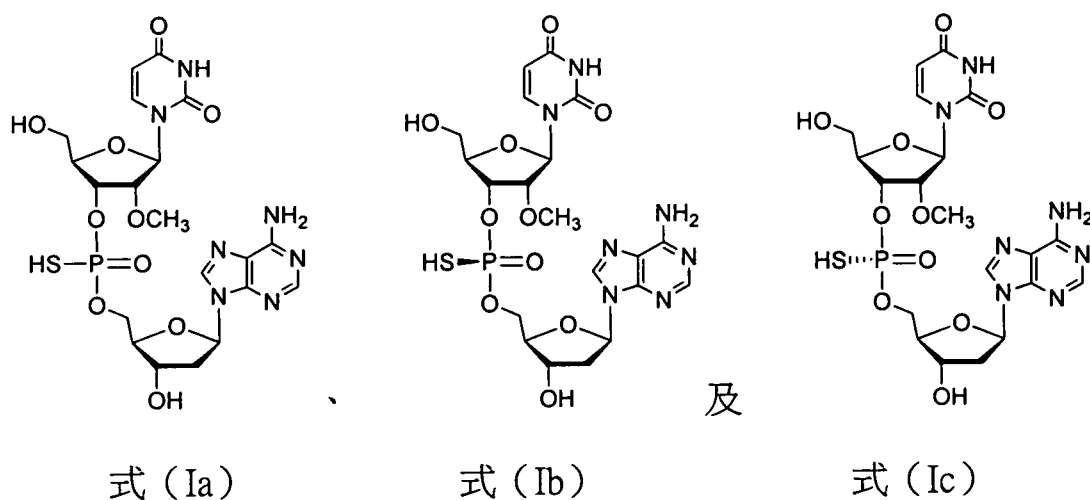


式 (Ic)

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，且其中在投予除式 (I) 化合物以外

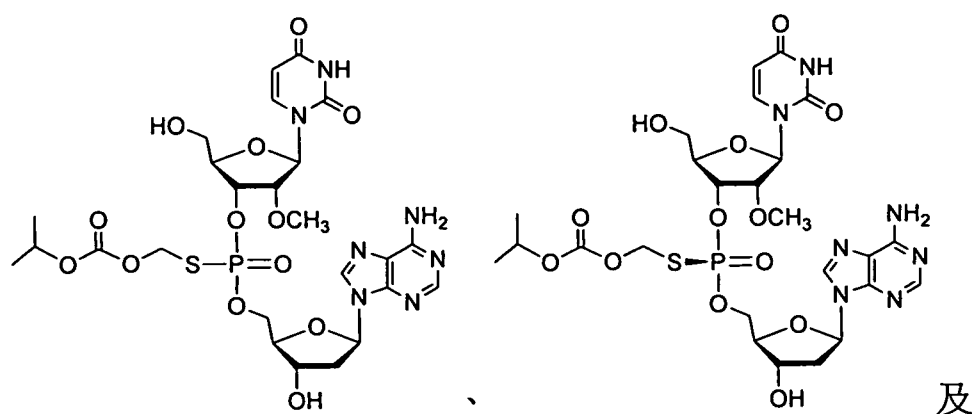
的抗 HBV 劑之後，該個體中 HBV 生物標記之含量實質上未減少。

33. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中該 HBV 生物標記包含病毒負荷、HBsAg 含量、HBeAg 含量或 cccDNA 含量。
34. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中該耐藥性 HBV 病毒株對除式 (I) 或式 (II) 化合物以外的抗 HBV 劑具有抗性。
35. 一種式 (I) 化合物的用途，其係用於製造用於治療感染有耐藥性 B 型肝炎病毒 (HBV) 病毒株的個體之醫藥品，其中該化合物選自：



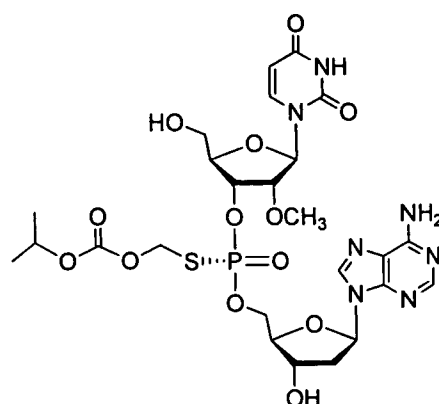
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，且其中該耐藥性 HBV 病毒株對除式 (I) 化合物以外的抗 HBV 劑具有抗性。

36. 如申請專利範圍第 32 項及第 35 項中任一項之用途，其中該式 (I) 之前藥為式 (II) 化合物，其中該化合物選自：



式 (IIa)

式 (IIb)



式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。

37. 如申請專利範圍第 36 項之用途，其中該抗 HBV 劑為干擾素、核苷類似物、非核苷抗病毒劑、免疫增強劑或直接作用之抗病毒劑。
38. 如申請專利範圍第 37 項之用途，其中該干擾素包含干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -n1、干擾素 alfacon-1 或聚乙二醇化干擾素（例如，聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b）。
39. 如申請專利範圍第 36 項之用途，其中該耐藥性 HBV 病毒株為 HBV 變異病毒株或 HBV 突變病毒株。
40. 如申請專利範圍第 39 項之用途，其中該耐藥性 HBV 病毒株包含 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之變異或突變形式。
41. 如申請專利範圍第 39 項之用途，其中該耐藥性 HBV 變異包含該等 HBsAg、HBcAg、HBeAg、L、M、P 或 X 蛋白之序列中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、添加或缺失），例如與參考序列相比。
42. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體被投予式 (I)（例如式 (Ib) 及式 (Ic)）化合

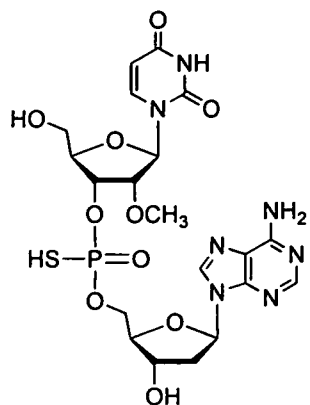
物之混合物。

43. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體被投予式 (II) (例如式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。
44. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物係經口投予 (例如，該式 (II) 化合物係經口投予)、非經腸投予 (例如，該式 (I) 化合物係非經腸投予) 或經靜脈內投予 (例如，該式 (I) 化合物係經靜脈內投予)。
45. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體為人類。
46. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該劑量包含液體或固體劑型。
47. 如申請專利範圍第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該化合物係以約 0.5 mg/kg 與 1000 mg/kg 之間的劑量投予。
48. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體感染有 HBV 基因型 A (例如，HBV-A1-7)、HBV 基因型 B (例如，HBV-B2-5)、HBV 基因型 C (例如，HBV-C1-16)、HBV 基因型 D (例如，HBV-D1-7)、HBV 基因型 E、HBV 基因型 F (例如，HBV-F1-4)、HBV 基因型 G、HBV 基因型 H、HBV 基因型 I 或 HBV 基因型 J。

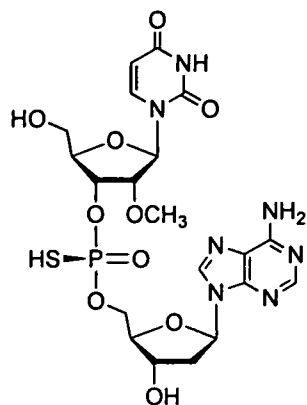
49. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中式 (I) 或式 (II) 化合物具有泛基因型活性。
50. 如申請專利範圍第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體係初次經治療 (treatment naïve)。
51. 如申請專利範圍第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體先前已針對 HBV 感染進行治療。
52. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體已診斷出患有肝硬化。
53. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體已診斷出患有肝細胞癌。
54. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體正在等待肝移植。
55. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體為非肝硬化或尚未診斷出患有肝細胞癌。
56. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中該個體已進一步診斷出患有 HIV。
57. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項、第 16 項至第 20 項、第 28 項、第 32 項或第 35 項中任一項之用途，其中式 (I) 或式 (II) 化合物係調配為醫藥組成物。
58. 如申請專利範圍第 57 項之用途，其中該醫藥組成物進一步包含醫藥載

劑或賦形劑。

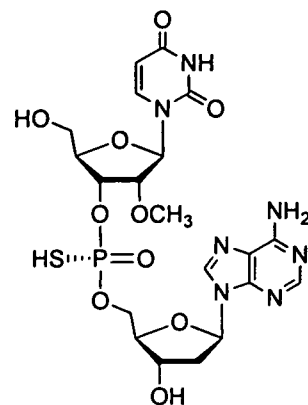
59. 一種包含式 (I) 化合物之醫藥組成物，其中該化合物選自：



式 (Ia)



式 (Ib)

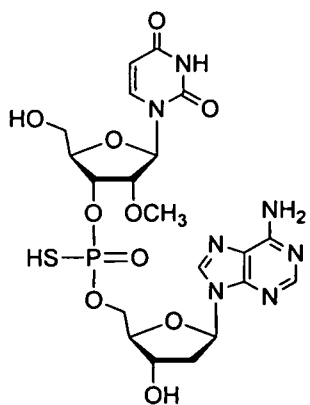


式 (Ic)

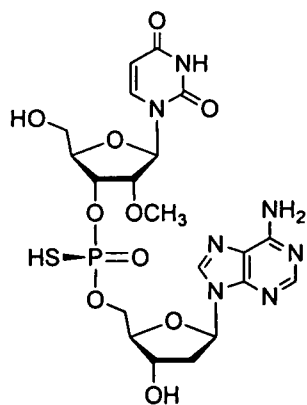
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，及恩替卡韋或其醫藥學上可接受之鹽。

60. 如申請專利範圍第 59 項之組成物，其中恩替卡韋之劑量為約 0.1 mg 至約 5 mg。

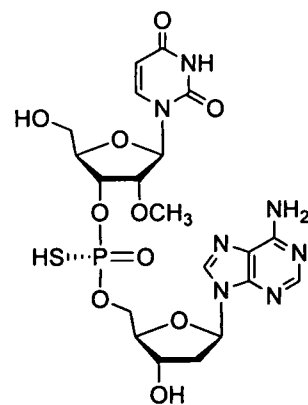
61. 一種包含式 (I) 化合物之醫藥組成物，其中該化合物選自：



式 (Ia)



式 (Ib)

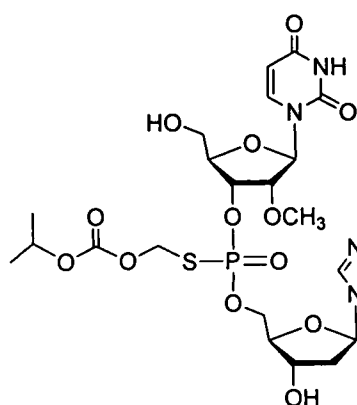


式 (Ic)

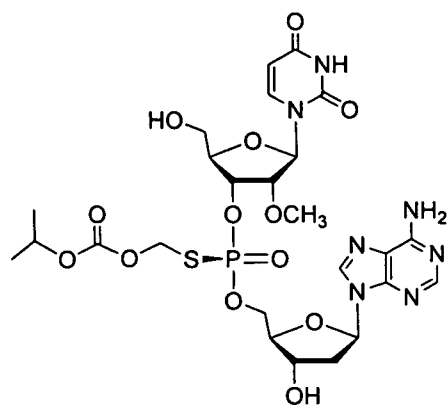
或其前藥或醫藥學上可接受之鹽，及替諾福韋（例如，替諾福韋酯或替諾福韋艾拉酚胺）或其醫藥學上可接受之鹽。

62. 如申請專利範圍第 59 項及第 61 項中任一項之組成物，其中該式 (I)

之前藥為式 (II) 化合物，且該化合物選自：

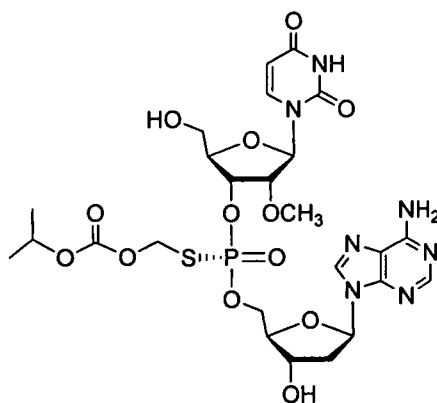


式 (IIa)



式 (IIb)

及



式 (IIc)

或其醫藥學上可接受之鹽。

63. 如申請專利範圍第 62 項之組成物，其中該醫藥組成物包含口服劑型。
64. 如申請專利範圍第 63 項之組成物，其中該口服劑型為液體劑型或固體劑型。
65. 如申請專利範圍第 59 項及第 61 項中任一項之組成物，其中該式 (I) 或式 (II) 化合物之劑量為約 5 mg/kg 至約 100 mg/kg。
66. 如申請專利範圍第 61 項之組成物，其中替諾福韋之劑量為約 0.1 mg 至約 20 mg。
67. 如申請專利範圍第 59 項及第 61 項中任一項之組成物，其中該組成物包

含式 (I) (例如式 (Ib) 及式 (Ic)) 化合物之混合物。

68. 如申請專利範圍第 62 項組成物，其中該組成物包含式 (II) (例如式 (IIb) 及式 (IIc)) 化合物之混合物。