



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I772823 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109120680

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 18 日

(51)Int. Cl. : A61K45/00 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

(30)優先權：2019/06/18 美國

62/862,757

(71)申請人：愛爾蘭商健生科學愛爾蘭無限公司 (愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND
UNLIMITED COMPANY (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：荷頓 海倫 HORTON, HELEN (GB)；保韋爾斯 弗雷德里克 PAUWELS,
FREDERIK (BE)；柏克 珍 馬汀 BERKE, JAN-MARTIN (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2015/0274652A1

WO 2016/149581A1

WO 2017/001655A1

WO 2017/181141A2

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：3 共 264 頁

(54)名稱

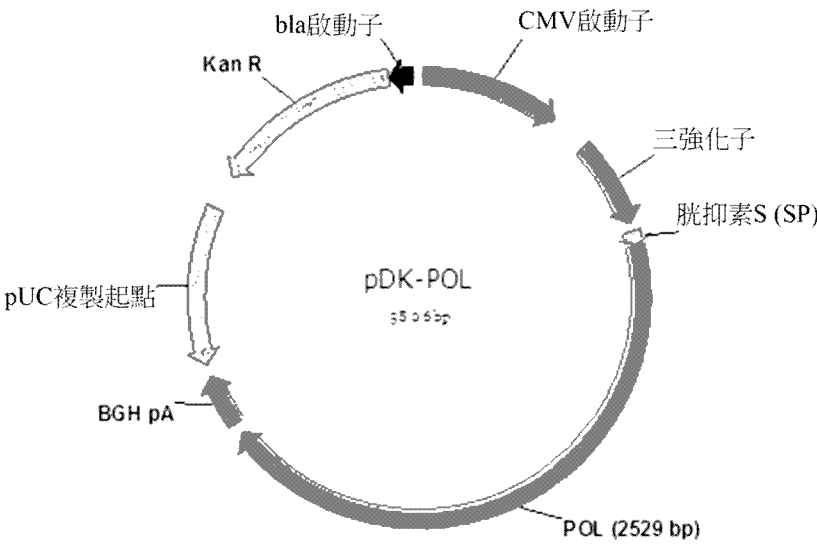
B 型肝炎病毒(HBV)疫苗與蛋白殼組裝調節劑之組合

(57)摘要

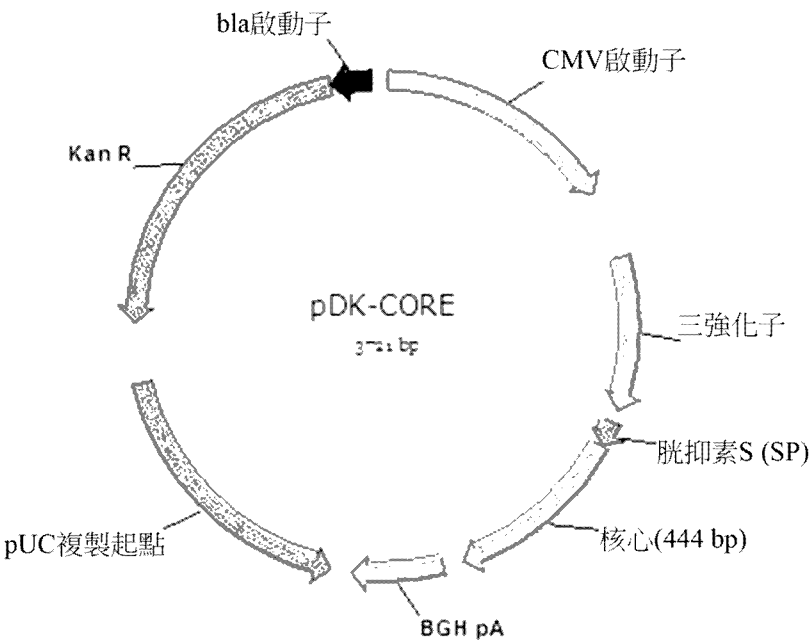
本發明描述 B 型肝炎病毒(HBV)疫苗及蛋白殼組裝調節劑之治療組合。本發明亦描述使用所揭示之治療組合在尤其患有慢性 HBV 感染之個體中誘發針對 HBV 之免疫反應或治療 HBV 誘發之疾病的方法。

Therapeutic combinations of hepatitis B virus (HBV) vaccines and a capsid assembly modulator are described. Methods of inducing an immune response against HBV or treating an HBV-induced disease, particularly in individuals having chronic HBV infection, using the disclosed therapeutic combinations are also described.

指定代表圖：



【圖1A】



【圖1B】



I772823

【發明摘要】

【中文發明名稱】

B型肝炎病毒(HBV)疫苗與蛋白殼組裝調節劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF HEPATITIS B VIRUS (HBV) VACCINES AND
CAPSID ASSEMBLY MODULATORS

【中文】

本發明描述B型肝炎病毒(HBV)疫苗及蛋白殼組裝調節劑之治療組合。本發明亦描述使用所揭示之治療組合在尤其患有慢性HBV感染之個體中誘發針對HBV之免疫反應或治療HBV誘發之疾病的方法。

【英文】

Therapeutic combinations of hepatitis B virus (HBV) vaccines and a capsid assembly modulator are described. Methods of inducing an immune response against HBV or treating an HBV-induced disease, particularly in individuals having chronic HBV infection, using the disclosed therapeutic combinations are also described.

【指定代表圖】

圖1A、圖1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

B型肝炎病毒(HBV)疫苗與蛋白殼組裝調節劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF HEPATITIS B VIRUS (HBV) VACCINES AND
CAPSID ASSEMBLY MODULATORS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】B型肝炎病毒(HBV)係編碼四個開放閱讀框架及七種蛋白質的3.2 kb親肝性小DNA病毒。約2.4億人患有慢性B型肝炎感染(慢性HBV)，其特徵為病毒及亞病毒顆粒持久存在於血液中超過6個月(Cohen等人J. Viral Hepat. (2011) 18(6), 377-83)。持久的HBV感染經由病毒肽及循環抗原長期刺激HBV特異性T細胞受體而導致循環及肝內HBV特異性CD4⁺及CD8⁺ T細胞的T細胞耗盡。因此，T細胞多功能性減弱(亦即，IL-2、腫瘤壞死因子(TNF)- α 、IFN- γ 含量降低，及增殖缺乏)。

【0002】自20世紀80年代以來，已獲得針對HBV感染之安全且有效的預防性疫苗，且其為B型肝炎預防之支柱(World Health Organization, Hepatitis B: Fact sheet第204號[Internet] 2015年3月)。世界衛生組織(World Health Organization)建議所有嬰兒接受疫苗接種，且在存在較低或中等B型肝炎地方性流行的國家中，建議所有兒童及青少年(<18歲)以及處於風險群體類別的某些人接受疫苗接種。由於接受疫苗接種，使得全世界感染率大幅下降。不過，預防性疫苗不能治癒已確定之HBV感染。

【0003】慢性HBV當前係用IFN- α 及核苷或核苷酸類似物進行治

療，但由於在感染之肝細胞中存留有作為病毒RNA之模板且因此新病毒顆粒起重要作用的稱為共價閉合環狀DNA (cccDNA)之細胞內病毒複製中間物而最終無法治癒。普遍認為，誘發病毒特異性T細胞及B細胞反應可有效地除去載有cccDNA之肝細胞。當前靶向HBV聚合酶之療法抑制病毒血症，但對存在於核中之cccDNA及相關之循環抗原產生的作用有限。最嚴格的治癒形式可除去生物體中之HBV cccDNA，此既不為觀察到的自然發生之結果，亦非任何治療性干預之結果。然而，HBV表面抗原(HBsAg)之喪失係臨床上可信的治癒等效結果，因為疾病復發僅在嚴重免疫抑制情況下才會發生，而此可接著藉由預防性治療加以預防。因此，至少自臨床觀點看，HBsAg之喪失與針對HBV之最嚴格的免疫重建形式相關。

【0004】舉例而言，經證實，利用聚乙二醇化干擾素(pegIFN)- α 進行之免疫調節在維持有限治療療程之治療結束後反應方面優於核苷或核苷酸療法。除直接抗病毒作用以外，據報導，IFN- α 對細胞培養物及人類化小鼠的cccDNA起到表觀遺傳抑制作用，其使病毒顆粒產率及轉錄物降低(Belloni等人. J. Clin. Invest. (2012) 122(2), 529-537)。然而，此療法仍伴隨副作用且部分由於IFN- α 對HBV特異性T細胞僅具有較弱的調節作用，總體反應相當低。特定言之，治癒率較低(<10%)且毒性較高。同樣，直接作用於HBV之抗病毒劑，即HBV聚合酶抑制劑恩替卡韋(entecavir)及替諾福韋(tenofovir)，作為單藥療法有效誘導病毒抑制作用且針對耐藥性突變體之出現具有較高基因屏障作用且由此預防肝病之進展。然而，利用此類HBV聚合酶抑制劑很少實現由HBsAg喪失或血清轉化定義的慢性B型肝炎之治癒。因此，該等抗病毒劑理論上需要無限期投與以預防肝病之復發，與針對人類免疫缺陷病毒(HIV)之抗反轉錄病毒療

法類似。

【0005】治療性疫苗接種有可能自長期感染患者消除HBV (Michel 等人. J. Hepatol. (2011) 54(6), 1286-1296)。已經研究許多策略，但迄今為止，尚未證實治療性疫苗接種之成功性。

【發明內容】

【0006】因此，由於具有較高治癒率的良好耐受之治療方法有限，對於B型肝炎病毒(HBV)，特別是慢性HBV治療之醫療需求尚未得到滿足。本發明藉由提供用於誘發針對B型肝炎病毒(HBV)感染之免疫反應的治療組合或組合物及方法來滿足此需求。本發明之免疫原性組合物/組合及方法可用於向個體，諸如患有慢性HBV感染之個體提供治療性免疫。

【0007】在一通用態樣中，本申請案係關於用於治療有需要之個體體內之HBV感染的治療組合或組合物，其包含一或多種HBV抗原，或一或多種編碼HBV抗原之聚核苷酸，及蛋白殼組裝調節劑。

【0008】在一個實施例中，該治療組合包含：

i)以下中之至少一者：

a)由與SEQ ID NO: 2具有至少95%，諸如至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原，

b)包含編碼該截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子；

c)具有與SEQ ID NO: 7至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列的HBV聚合酶抗原，其中該HBV聚合酶抗原不具有逆轉錄酶活性及核糖核酸酶H活性，及

d)包含編碼該HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子；及

ii)蛋白殼組裝調節劑，諸如本文中所描述之彼等者蛋白殼組裝調節劑。

【0009】在一個實施例中，截短HBV核心抗原由SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成，且HBV聚合酶抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。

【0010】在一個實施例中，該治療組合包含HBV聚合酶抗原及截短HBV核心抗原中之至少一者。在某些實施例中，該治療組合包含HBV聚合酶抗原及截短HBV核心抗原。

【0011】在一個實施例中，該治療組合包含含有編碼截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子及包含含有編碼HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子中之至少一者。在某些實施例中，第一非天然存在之核酸分子進一步包含編碼可操作地連接至截短HBV核心抗原之N端的信號序列的聚核苷酸序列，且第二非天然存在之核酸分子進一步包含編碼可操作地連接至HBV聚合酶抗原之N端的信號序列的聚核苷酸序列，較佳地，信號序列獨立地包含SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列，更佳地，信號序列分別由SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14之聚核苷酸序列編碼。

【0012】在某些實施例中，第一聚核苷酸序列包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3具有至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之聚核苷酸序列。

【0013】在某些實施例中，第二聚核苷酸序列包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6具有至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之聚核苷酸序列。

【0014】在某些實施例中，適用於本發明之蛋白殼調節劑以及相關資訊(諸如其結構、產生、生物活性、治療應用等)描述於美國專利申請公開案第2015/0274653號、美國專利申請公開案第2016/0115125號及美國專利申請公開案第2017/0002025號中，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0015】在一個實施例中，治療組合包含：

a)包含編碼截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2至少95%，諸如至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列組成；

b)包含編碼HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子，該HBV聚合酶抗原具有與SEQ ID NO: 7至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列，其中該HBV聚合酶抗原不具有逆轉錄酶活性及核糖核酸酶H活性；及

c)選自由以下組成之群的蛋白殼調節劑：

i.本文所述之式(I)化合物或其鹽、溶劑合物、前藥、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合；

ii.本文所述之式(II)化合物或其鹽、溶劑合物、前藥、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合；

iii.本文所述之式(III)化合物或其鹽、溶劑合物、前藥、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合；及

iv.本文所述之式(IV)蛋白殼調節劑或其鹽、溶劑合物、前藥、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合。

【0016】較佳地，該治療組合包含a)第一非天然存在之核酸分子，其包含編碼由SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列；b)第二非天然存在之核酸分子，其包含編碼具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之HBV聚合酶抗原的第二聚核苷酸序列；及(c)選自由以下組成之群的化合物：本文所述之例示性化合物或其鹽、溶劑合物、前藥、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合。

【0017】較佳地，治療組合包含第一非天然存在之核酸分子，其包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3具有至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之聚核苷酸序列，以及第二非天然存在之核酸分子，其包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6具有至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之聚核苷酸序列。

【0018】更佳地，該治療組合包含a)包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子；b)包含SEQ ID NO: 5或6之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子；及c)選自由以下組成之群的化合物：本文所述之例示性化合物或其鹽、溶劑合物、前藥、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合。

【0019】在一個實施例中，第一及第二非天然存在之核酸分子中之每一者為DNA分子，DNA分子較佳存在於質體或病毒載體上。

【0020】在另一實施例中，第一及第二非天然存在之核酸分子中之每一者為RNA分子，較佳mRNA或自我複製RNA分子。

【0021】在一些實施例中，第一及第二非天然存在之核酸分子中之每一者獨立地與脂質奈米顆粒(LNP)調配。

【0022】在另一通用態樣中，本申請案係關於一種包含本申請案之治療組合的套組。

【0023】本申請案亦關於一種用於誘發針對B型肝炎病毒(HBV)之免疫反應的本申請案之治療組合或套組；及本申請案之治療組合、組合物或套組在製造用於誘發針對B型肝炎病毒(HBV)之免疫反應的藥物中之用途。該用途可進一步包含與另一免疫原性藥劑或治療劑，較佳另一HBV抗原或另一HBV療法之組合。較佳地，該個體患有慢性HBV感染。

【0024】本申請案進一步關於一種用於治療有需要之個體的HBV誘發之疾病的本申請案之治療組合或套組；及本申請案之治療組合或套組的用途，其用於製造用於治療有需要之個體的HBV誘發之疾病的藥物。該用途可進一步包含與另一治療劑，較佳地另一抗HBV抗原之組合。較佳地，個體患有慢性HBV感染，且該HBV誘發之疾病係選自由晚期纖維化、肝硬化及肝細胞癌(HCC)組成之群。

【0025】本申請案亦關於一種誘發針對HBV之免疫反應的方法或一種治療HBV感染或HBV誘發之疾病的方法，其包含向有需要之個體投與根據本申請案之實施例的治療組合。

【0026】自以下揭示內容，包括本發明之詳細說明及其較佳實施例

以及所附申請專利範圍，將易於瞭解本發明之其他態樣、特徵及優勢。

【圖式簡單說明】

【0027】

當結合隨附圖式閱讀時，將更好地理解本申請案之前述發明內容以及較佳實施例之以下詳細描述。然而應理解，本申請案不限於附圖中所示之精確實施例。

圖1A及**圖1B**展示根據本申請案之實施例之DNA質體的示意性表示；**圖1A**展示根據本申請案之一個實施例的編碼HBV核心抗原之DNA質體；**圖1B**展示根據本申請案之一個實施例的編碼HBV聚合酶(pol)抗原之DNA質體；HBV核心及pol抗原係在CMV啟動子控制下表現且在N端帶有胱抑素S信號肽，該信號肽在自細胞分泌時自所表現之抗原裂解；質體之轉錄調控元件包括位於CMV啟動子與編碼HBV抗原之聚核苷酸序列之間的強化子序列及位於編碼HBV抗原之聚核苷酸序列下游的bGH聚腺苷酸化序列；第二表現卡匣以逆向取向包括於質體中，該逆向取向包括在Ampr(bla)啟動子之控制下之康黴素(kanamycin)抗性基因；複製起點(pUC)亦以逆向取向包括在內。

圖2A及**圖2B**展示根據本申請案之實施例的腺病毒載體中之表現卡匣之示意性表示；**圖2A**展示截短HBV核心抗原的表現卡匣，其含有CMV啟動子、內含子(來源於人類ApoAI基因之片段-GenBank寄存編號X01038鹼基對295-523，帶有ApoAI第二內含子)、人類免疫球蛋白分泌信號，隨後為截短HBV核心抗原的編碼序列及SV40聚腺苷酸化信號；**圖2B**展示截短HBV核心抗原可操作地連接至HBV聚合酶抗原之融合蛋白的表現卡匣，除HBV抗原外，其在其他方面與截短HBV核心抗原之表現卡匣相同。

圖3展示如實例3中所述，用表現HBV核心抗原或HBV pol抗原之不同DNA質體免疫接種之Balb/c小鼠的ELISPOT反應；用於刺激自各種經疫苗接種動物組分離之脾細胞的肽池以灰度階指示；反應性T細胞之數目在Y軸上指示，表示為每 10^6 個脾細胞之斑點形成細胞(SFC)。

【實施方式】

【0028】

相關申請之交叉參考

本申請案主張2019年6月18日申請之美國臨時申請案第62/862,757號之優先權，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0029】

對以電子方式提交之序列表之引用

本申請案含有序列表，其經由EFS-Web作為ASCII格式化序列表以電子方式提交，其中檔案名稱為「065814_21TW1 Sequence Listing」，且創建日期為2020年6月4日，且大小為46 kb。此經由EFS-Web提交之序列表係說明書之一部分且以全文引用之方式併入本文中。

【0030】 先前技術及本說明書通篇引用或描述各種出版物、文章及專利；該等參考文獻各自以全文引用之方式併入本文中。本說明書中所包括的文獻、操作、材料、裝置、文章或類似物之論述係出於提供本發明之目的。此類論述並非承認任何或所有此等內容形成關於所揭示或所主張之任何發明之先前技術的一部分。

【0031】 除非另外定義，否則本文所用的所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域的一般技術者通常所理解相同的含義。另外，本文中使用的某些術語具有如本說明書中所述之含義。本文中引用的所有專利、

公開之專利申請案及出版物均以引用的方式併入，就如同在本文中完整闡述一般。

【0032】 必須注意，除非上下文另有明確規定，否則如本文及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數個提及物。

【0033】 除非另外指示，否則在一系列要素之前的術語「至少」應理解為指系列中之每一要素。熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文所描述之本發明特定實施例的許多等效物。本發明意欲涵蓋此類等效物。

【0034】 在整個本說明書及隨後之申請專利範圍中，除非本文另有要求，否則詞語「包含(comprise)」及諸如「包含(comprises)」及「包含(comprising)」之變化形式，應理解為暗示包括所述的一個整數或步驟或一組整數或步驟，但不排除任何另外一個整數或步驟或任何另外一組整數或步驟。當在本文中使用时，術語「包含」可用術語「含有」或「包括」替代，或有時當在本文中使用时，用術語「具有」替代。

【0035】 當在本文中使用时，「由……組成」排除所主張要素中未規定之任何要素、步驟或成分。當在本文中使用时，「基本上由……組成」不排除不會實質上影響技術方案之基本及新穎特徵之材料或步驟。每當本文中在本申請案之態樣或實施例之上下文中使用时，前述術語「包含」、「含有」、「包括」及「具有」中之任一者可用術語「由……組成」或「基本上由……組成」替代以改變本發明之範疇。

【0036】 如本文所用，多個所述要素之間的合取術語「及/或」理解為涵蓋單獨及組合選項。舉例而言，當兩個要素藉由「及/或」連結時，

第一個選擇係指第一要素之適用性，不含第二要素。第二個選擇係指第二要素之適用性，不含第一要素。第三個選擇係指第一要素與第二要素一起之適用性。此等選擇中之任一者應理解為在該含義之範圍內，且因此滿足如本文所使用之術語「及/或」之要求。該等選擇中多於一個之同時適用性亦應理解為在該含義之範圍內，且因此滿足術語「及/或」之要求。

【0037】除非另外規定，否則任何數值，諸如本文所述之濃度或濃度範圍，應理解為在所有情況下以術語「約」修飾。因此，一個數值通常包括所述值之 $\pm 10\%$ 。舉例而言，1 mg/mL濃度包括0.9 mg/mL至1.1 mg/mL。同樣，1 mg/mL至10 mg/mL之濃度範圍包括0.9 mg/mL至11 mg/mL。除非上下文另外明確地指示，否則如本文所用，使用的數字範圍明確地包括所有可能的子範圍、在該範圍內的所有個別數值，包括該等範圍內之整數及該等值之分數。

【0038】片語「序列一致性百分比(%)」或「一致性%」或「與……一致%」當參照胺基酸序列使用時描述兩個或更多個比對之胺基酸序列中匹配(「相配(hit)»)的一致胺基酸之數量與構成該等胺基酸序列之總長度的胺基酸殘基之數量的比較。換言之，當比較兩個或更多個序列且比對達到最大對應性(如使用此項技術中已知之序列比較演算法量測)時，或當手動地比對並目視檢查時，使用比對，可確定該等序列中相同胺基酸殘基之百分含量(例如在胺基酸序列全長內90%、91%、92%、93%、94%、95%、97%、98%、99%或100%一致性)。因此，供比較以確定序列一致性的序列可能因胺基酸之取代、添加或缺失而不同。適合用於比對蛋白質序列之程式係熟習此項技術者已知的。蛋白質序列之序列一致性百分比可用諸如CLUSTALW、Clustal Omega、FASTA或BLAST之程式，例如使

用NCBI BLAST演算法(Altschul SF等人(1997), *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402)確定。

【0039】如本文所用，在向個體投與兩種或更多種療法或組分之情形下，術語及片語「組合」、「與……組合」、「共遞送」及「與……一起投與」係指同時投與或後續投與兩種或更多種療法或組分，諸如兩種載體，例如DNA質體、肽或治療組合及佐劑。「同時投與」可至少在同一天內投與兩種或更多種療法或組分。當兩種組分係「一起投與」或「組合投與」時，其可在較短時段內，諸如在24、20、16、12、8或4小時內或在1小時內以獨立組合物依序投與，或其可以單一組合物形式同時投與。「後續投與」可在同一天或在獨立天數投與兩種或更多種療法或組分。使用術語「與……組合」並不限定向個體投與療法或組分之次序。舉例而言，第一療法或組分(例如編碼HBV抗原之第一DNA質體)可在投與第二療法或組分(例如編碼HBV抗原之第二DNA質體)及/或第三療法或組分(例如蛋白殼組裝調節劑)之前(例如5分鐘至一小時之前)、伴隨其或與其同時或在其之後(例如5分鐘至一小時之後)投與。在一些實施例中，在同一組合物中投與第一療法或組分(例如編碼HBV抗原之第一DNA質體)、第二療法或組分(例如編碼HBV抗原之第二DNA質體)及第三療法或組分(例如蛋白殼組裝調節劑)。在其他實施例中，在獨立組合物，諸如兩種或三種獨立組合物中投與第一療法或組分(例如編碼HBV抗原之第一DNA質體)、第二療法或組分(例如編碼HBV抗原之第二DNA質體)及第三療法或組分(例如蛋白殼組裝調節劑)。

【0040】如本文所用，「非天然存在之」核酸或多肽係指自然界中不存在的核酸或多肽。「非天然存在之」核酸或多肽可經合成、處理、製造

及/或以其他方式在實驗室及/或製造環境中操作。在一些情況下，非天然存在之核酸或多肽可包含經處理、加工或操作而呈現在處理之前天然存在之核酸或多肽中不存在之特性的天然存在之核酸或多肽。如本文所用，「非天然存在之」核酸或多肽可為自發現其之天然來源分離或分開的核酸或多肽，且其與在天然來源中與其相關之序列缺乏共價鍵。「非天然存在之」核酸或多肽可以重組方式或其他方法，諸如化學合成製成。

【0041】如本文所用，「個體」意謂將利用根據本申請案之一個實施例的方法治療或已利用該方法治療的任何動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類。如本文所用，術語「哺乳動物」涵蓋任何哺乳動物。哺乳動物之實例包括但不限於牛、馬、綿羊、豬、貓、狗、小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、非人類靈長類動物(NHP) (諸如猴或猿、人類等)，更佳為人類。

【0042】如本文所用，術語「可操作地連接」係指鍵聯或並接，其中如此描述之組分係呈允許其以其預期方式發揮作用的關係。舉例而言，可操作地連接至所關注核酸序列之調控序列能夠引導該所關注核酸序列之轉錄，或可操作地連接至所關注胺基酸序列之信號序列能夠將該所關注胺基酸序列分泌或轉位至膜上。

【0043】為了幫助本申請案之讀者，說明書分成各種段落或部分，或針對本申請案之各種實施例。該等分離不應認為一個段落或部分或實施例之物質與另一段或部分或實施例之物質無關聯。相反，熟習此項技術者應理解，本說明書具有廣闊應用且涵蓋可涵蓋之各種部分、段落及語句之所有組合。任何實施例之論述僅意欲為例示性的，且並不意欲表明本發明之範疇，包括申請專利範圍，侷限於此等實例。舉例而言，儘管本文所描述的本申請案之HBV載體(例如質體DNA或病毒載體)之實施例可含有按

特定次序佈置之特定組分，包括但不限於某些啟動子序列、強化子或調控序列、信號肽、HBV抗原編碼序列、聚腺苷酸化信號序列等，但一般熟習此項技術者應瞭解，本文所揭示之概念可同等地應用於按可在本申請案之HBV載體中使用的其他次序佈置之其他組分。本申請案涵蓋使用具有可用於本申請案之HBV載體中之任何序列的呈任何組合形式之可應用組分中之任一者，無論是否明確地描述特定組合。本發明大體上係關於一種包含一或多種HBV抗原及至少一種蛋白殼組裝調節劑的治療組合。

【0044】

B型肝炎病毒(HBV)

如本文所用，「B型肝炎病毒」或「HBV」係指肝DNA病毒科之病毒。HBV為編碼四個開放閱讀框架及七種蛋白質的親肝性小(例如3.2 kb)DNA病毒。HBV編碼之七種蛋白質包括小(S)、中等(M)及大(L)表面抗原(HBsAg)或包膜(Env)蛋白質、前核心蛋白、核心蛋白、病毒聚合酶(Pol)及HBx蛋白質。HBV表現三種表面抗原，或包膜蛋白，即L、M及S，其中S最小且L最大。M及L蛋白質中之額外結構域分別命名為前S2及前S1。核心蛋白係病毒核蛋白殼之次單元。Pol係合成病毒DNA (逆轉錄酶、核糖核酸酶H及引子)所需的，其出現在定位於受感染肝細胞之細胞質的核蛋白殼中。前核心蛋白係具有N端信號肽之核心蛋白且在自感染細胞分泌之前，在其N及C端經蛋白水解加工為所謂的B型肝炎抗原(HBeAg)。HBx蛋白質係共價閉合環狀DNA (cccDNA)高效轉錄所需的。HBx並非病毒結構蛋白。除共有mRNA之核心及聚合酶外，HBV之所有病毒蛋白均具有其自身mRNA。除前核心蛋白之外，HBV病毒蛋白均不經歷轉譯後蛋白質水解加工。

【0045】HBV病毒顆粒含有病毒包膜、核蛋白殼，及部分呈雙股DNA基因體的單一複本。核蛋白殼包含120個核心蛋白二聚體且經內嵌有S、M及L病毒包膜或表面抗原蛋白質之蛋白殼膜覆蓋。在進入細胞之後，病毒去殼且與病毒聚合酶共價結合的含蛋白殼之鬆環DNA (rcDNA)遷移至核中。在該過程期間，核心蛋白磷酸化誘發結構變化，暴露出核定位信號，使得蛋白殼能夠與所謂的輸入蛋白(importin)相互作用。該等輸入蛋白介導核心蛋白與核孔複合物之結合，在該結合後，蛋白殼解離且聚合酶/rcDNA複合物釋放至核中。在核內，rcDNA變得去蛋白化(移除聚合酶)且經宿主DNA修復機構轉化成共價閉合環狀DNA (cccDNA)基因體，自該基因體，重疊之轉錄物編碼HBeAg、HBsAg、核心蛋白、病毒聚合酶及HBx蛋白質。核心蛋白、病毒聚合酶及前基因體RNA (pgRNA)在細胞質中締合並自組裝成不成熟的含pgRNA之蛋白殼顆粒，該等蛋白殼顆粒進一步轉化為成熟rcDNA-蛋白殼且充當共同中間物，經包覆且以感染病毒顆粒形式分泌，或轉運回到核中以補充及維持穩定cccDNA池。

【0046】迄今為止，HBV基於包膜蛋白上存在之抗原性抗原決定基而分成四種血清型(adr、adw、ayr、ayw)，且基於病毒基因體之序列而分成八種基因型(A、B、C、D、E、F、G及H)。HBV基因型分佈在不同地理區域上。舉例而言，亞洲最流行基因型為基因型B及C。基因型D主要存在於非洲、中東及印度，而基因型A在北歐、撒哈拉沙漠以南非洲(sub-Saharan Africa)及西非較為普遍。

【0047】

HBV抗原

如本文所用，術語「HBV抗原」、「HBV之抗原性多肽」、「HBV抗原

性多肽」、「HBV抗原蛋白質」、「HBV免疫原性多肽」及「HBV免疫原」皆指能夠在個體中誘發針對HBV之免疫反應，例如體液及/或細胞介導之反應的多肽。HBV抗原可為HBV多肽、其片段或抗原決定基，或多個HBV多肽、其部分或衍生物之組合。HBV抗原能夠在宿主中產生保護性免疫反應，例如誘發針對病毒性疾病或感染之免疫反應，及/或在個體中產生針對病毒性疾病或感染之免疫(亦即，接種疫苗)，由此保護個體免受病毒性疾病或感染影響。舉例而言，HBV抗原可包含來自來源於任何HBV基因型，例如基因型A、B、C、D、E、F、G及/或H之任何HBV蛋白質，諸如HBeAg、前核心蛋白、HBsAg (S、M或L蛋白質)、核心蛋白、病毒聚合酶或HBx蛋白質，或其組合的多肽或其免疫原性片段。

【0048】

(1) HBV核心抗原

如本文所用，術語「HBV核心抗原」、「HBc」及「核心抗原」中之每一者均指能夠在個體中誘發針對HBV核心蛋白之免疫反應，例如體液及/或細胞介導之反應的HBV抗原。術語「核心」、「核心多肽」及「核心蛋白」中之每一者均指HBV病毒核心蛋白。全長核心抗原通常係183個胺基酸長度且包括裝配結構域(胺基酸1至149)及核酸結合結構域(胺基酸150至183)。該34個殘基之核酸結合結構域係前基因體RNA蛋白殼化所需的。此結構域亦用作核輸入信號。其包含17個精胺酸殘基且具有較高鹼性，與其功能相符。HBV核心蛋白在溶液中呈二聚體形式，且該二聚體自組裝成二十面體蛋白殼。每個核心蛋白二聚體具有在任一側上側接一個 α -螺旋結構域的四個 α -螺旋束。缺乏該核酸結合結構域的截短之HBV核心蛋白亦能夠形成蛋白殼。

【0049】在本申請案之一個實施例中，HBV抗原係截短HBV核心抗原。如本文所用，「截短HBV核心抗原」係指不含全長HBV核心蛋白但能夠在個體中誘發針對HBV核心蛋白之免疫反應的HBV抗原。舉例而言，HBV核心抗原可經修飾成使核心抗原中通常含有十七個精胺酸(R)殘基的帶大量正電荷(富含精胺酸)之C端核酸結合結構域的一或多個胺基酸缺失。本申請案之截短HBV核心抗原較佳為不包含HBV核心核輸入信號的C端截短HBV核心蛋白及/或已缺失C端HBV核心核輸入信號的截短之HBV核心蛋白。在一個實施例中，截短HBV核心抗原包含C端核酸結合結構域中之缺失，諸如缺失C端核酸結合結構域之1至34個胺基酸殘基，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33或34個胺基酸殘基，較佳缺失全部34個胺基酸殘基。在較佳實施例中，截短HBV核心抗原包含C端核酸結合結構域中之缺失，較佳缺失全部34個胺基酸殘基。

【0050】本申請案之HBV核心抗原可為來源於多種HBV基因型(例如基因型A、B、C、D、E、F、G及H)之共同序列。如本文所用，「共同序列」意謂基於同源蛋白質之胺基酸序列比對，例如藉由比對(例如使用Clustal Omega)同源蛋白質之胺基酸序列所測定的人工胺基酸序列。其可為基於來自至少100個天然HBV分離株之HBV抗原(例如核心、pol等)之序列計算的在序列比對中各位置處所發現的最常見胺基酸殘基之次序。共同序列可為非天然存在的且不同於天然病毒序列。共同序列可藉由使用多序列比對工具比對來自不同來源之多個HBV抗原序列，且在有變化之比對位置選擇最常見的胺基酸來設計。較佳地，HBV抗原之共同序列係來源

於HBV基因型B、C及D。術語「共同抗原」用以指具有共同序列之抗原。

【0051】根據本申請案的例示性截短HBV核心抗原缺乏核酸結合功能，且能夠在哺乳動物中誘發針對至少兩種HBV基因型之免疫反應。較佳地，截短HBV核心抗原能夠在哺乳動物中誘發針對至少HBV基因型B、C及D之T細胞反應。更佳地，截短HBV核心抗原能夠在人類個體中誘發針對至少HBV基因型A、B、C及D之CD8 T細胞反應。

【0052】較佳地，本申請案之HBV核心抗原係共同抗原，較佳為來源於HBV基因型B、C及D之共同抗原，更佳為來源於HBV基因型B、C及D的截短之共同抗原。根據本申請案之例示性截短HBV核心共同抗原由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列組成。SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 4係來源於HBV基因型B、C及D之核心共同抗原。SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 4各自含有天然核心抗原之帶大量正電荷(富含精胺酸)之核酸結合結構域的34-胺基酸C端缺失。

【0053】在本申請案之一個實施例中，HBV核心抗原係由SEQ ID NO: 2之胺基酸序列組成的截短之HBV抗原。在另一實施例中，HBV核心抗原係由SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成的截短之HBV抗原。在另一實施例中，HBV核心抗原另外含有可操作地連接至成熟HBV核心抗原序列，諸如胺基酸序列SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4之N端的信號序列。

較佳地，信號序列具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。

【0054】

(2) HBV聚合酶抗原

如本文所用，術語「HBV聚合酶抗原」、「HBV Pol抗原」或「HBV pol抗原」係指能夠在個體中誘發針對HBV聚合酶的免疫反應，例如體液及/或細胞介導之反應的HBV抗原。術語「聚合酶」、「聚合酶多肽」、「Pol」及「pol」中之每一者均指HBV病毒DNA聚合酶。HBV病毒DNA聚合酶具有四個結構域，自N端至C端，包括充當負股DNA合成之引子的末端蛋白質(TP)結構域；對於聚合酶功能不重要的間隔子；用於轉錄之逆轉錄酶(RT)結構域；以及核糖核酸酶H結構域。

【0055】 在本申請案之一個實施例中，HBV抗原包含HBV Pol抗原，或其任何免疫原性片段或組合。HBV Pol抗原可含有改善該抗原之免疫原性的其他修飾，諸如藉由將突變引入聚合酶及/或RNA酶結構域之活性位點中以降低或實質上消除某些酶活性。

【0056】 較佳地，本申請案之HBV Pol抗原不具有逆轉錄酶活性及核糖核酸酶H活性，且能夠在哺乳動物中誘發針對至少兩種HBV基因型之免疫反應。較佳地，HBV Pol抗原能夠在哺乳動物中誘發針對至少HBV基因型B、C及D之T細胞反應。更佳地，HBV Pol抗原能夠在人類個體中誘發針對至少HBV基因型A、B、C及D之CD8 T細胞反應。

【0057】 因此，在一些實施例中，HBV Pol抗原係失活之Pol抗原。在一個實施例中，失活之HBV Pol抗原在聚合酶結構域之活性位點中包含一或多個胺基酸突變。在另一個實施例中，失活之HBV Pol抗原在核糖核酸酶H結構域之活性位點中包含一或多個胺基酸突變。在一個較佳實施例

中，失活之HBV pol抗原在聚合酶結構域及核糖核酸酶H結構域兩者之活性位點中包含一或多個胺基酸突變。舉例而言，可例如藉由用天冬醯胺殘基(N)置換一或多個天冬胺酸殘基(D)，消除或降低金屬配位功能，由此降低或實質上消除逆轉錄酶功能來使HBV pol抗原之聚合酶結構域中核苷酸/金屬離子結合所需之「YXDD」基元突變。替代地，或除「YXDD」基元突變之外，可例如藉由用天冬醯胺殘基(N)置換一或多個天冬胺酸殘基(D)及/或用麩醯胺酸(Q)置換麩胺酸殘基(E)，由此降低或實質上消除核糖核酸酶H功能來使HBV pol抗原之核糖核酸酶H結構域中 Mg^{2+} 配位所需之「DEDD」基元突變。在一個特定實施例中，HBV pol抗原係藉由以下方式修飾：(1)使聚合酶結構域之「YXDD」基元中的天冬胺酸殘基(D)突變成天冬醯胺殘基(N)；以及(2)使核糖核酸酶H結構域之「DEDD」基元中的第一個天冬胺酸殘基(D)突變成天冬醯胺殘基(N)及使第一個麩胺酸殘基(E)突變成麩醯胺酸殘基(N)，由此降低或實質上消除pol抗原之逆轉錄酶及核糖核酸酶H功能。

【0058】在本申請案之一個較佳實施例中，HBV pol抗原為共同抗原，較佳為來源於HBV基因型B、C及D之共同抗原，更佳為來源於HBV基因型B、C及D的失活之共同抗原。根據本申請案之例示性HBV pol共同抗原包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 7至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 7至少98%一致，諸如與SEQ ID NO: 7至少98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或

100%一致之胺基酸序列。SEQ ID NO: 7為在聚合酶及核糖核酸酶H結構域之活性位點中包含四個突變的來源於HBV基因型B、C及D之pol共同抗原。特定言之，該四個突變包括聚合酶結構域之「YXDD」基元中的天冬胺酸殘基(D)突變成天冬醯胺殘基(N)；以及核糖核酸酶H結構域之「DEDD」基元中的第一個天冬胺酸殘基(D)突變成天冬醯胺殘基(N)及麩胺酸殘基(E)突變成麩醯胺酸殘基(Q)。

【0059】在本申請案之一個特定實施例中，HBV pol抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。在本申請案之其他實施例中，HBV pol抗原由SEQ ID NO: 7之胺基酸序列組成。在另一實施例中，HBV pol抗原另外含有可操作地連接至成熟HBV核心抗原序列之N端的信號序列，諸如SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。較佳地，信號序列具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。

【0060】

(3) HBV核心抗原與HBV聚合酶抗原之融合

如本文所用，術語「融合蛋白」或「融合物」係指具有至少兩個通常不存在於單一天然多肽中之多肽結構域的單一多肽鏈。

【0061】在本申請案之一個實施例中，HBV抗原包含融合蛋白，該融合蛋白包含較佳經由連接子可操作地連接至HBV Pol抗原之截短HBV核心抗原或可操作地連接至截短HBV核心抗原之HBV Pol抗原。

【0062】舉例而言，在含有第一多肽及第二異源多肽之融合蛋白中，連接子主要用作第一與第二多肽之間の間隔子。在一個實施例中，連接子係由經肽鏈連接在一起的胺基酸構成，較佳由經肽鏈連接的1至20個胺基酸構成，其中胺基酸係選自20種天然存在之胺基酸。在一個實施例

中，該1至20個胺基酸係選自甘胺酸、丙胺酸、脯胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸及離胺酸。較佳地，連接子係由大量無空間位阻之胺基酸，諸如甘胺酸及丙胺酸構成。例示性連接子係聚甘胺酸，尤其是(Gly)₅、(Gly)₈；聚(Gly-Ala)及聚丙胺酸。如以下實例中所示的一種例示性適合連接子係(AlaGly)_n，其中n係2至5之整數。

【0063】較佳地，本申請案之融合蛋白能夠在哺乳動物中誘發針對至少兩種HBV基因型之HBV核心及HBV Pol的免疫反應。較佳地，融合蛋白能夠在哺乳動物中誘發針對至少HBV基因型B、C及D之T細胞反應。更佳地，該融合蛋白能夠在人類個體中誘發針對至少HBV基因型A、B、C及D之CD8 T細胞反應。

【0064】在本申請案之一個實施例中，融合蛋白包含具有與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列的截短HBV核心抗原；連接子；及具有與SEQ ID NO: 7至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列的HBV Pol抗原。

【0065】在本申請案之一個較佳實施例中，融合蛋白包含由SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成之截短HBV核心抗原；包含(AlaGly)_n之連接子，其中n為2至5之整數；及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的HBV Pol抗原。更佳地，根據本申請案之實施例的融合蛋白包含

SEQ ID NO: 16之胺基酸序列。

【0066】在本申請案之一個實施例中，融合蛋白進一步包含可操作地連接至融合蛋白之N端的信號序列。較佳地，信號序列具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。在一個實施例中，融合蛋白包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列。

【0067】可用於本發明之HBV疫苗的額外揭示內容描述於2018年12月18日申請之美國專利申請案第16/223,251號中，本申請案之內容，更佳本申請案之實例以全文引用之方式併入本文中。

【0068】

聚核苷酸及載體

在另一通用態樣中，本申請案提供編碼根據本申請案之實施例適用於本發明之HBV抗原的非天然存在之核酸分子，及包含非天然存在之核酸的載體。第一或第二非天然存在之核酸分子可包含編碼可用於本申請案之HBV抗原的任何聚核苷酸序列，其可根據本揭示內容使用此項技術中已知之方法製成。較佳地，第一或第二聚核苷酸編碼本申請案之截短HBV核心抗原及HBV聚合酶抗原中的至少一者。聚核苷酸可呈藉由重組技術(例如選殖)獲得或以合成方式(例如化學合成)產生之RNA形式或DNA形式。DNA可為單股或雙股的，或可含有雙股及單股序列之部分。DNA可例如包含基因體DNA、cDNA或其組合。聚核苷酸亦可為DNA/RNA雜合體。本申請案之聚核苷酸及載體可用於製造重組蛋白、在宿主細胞中表現蛋白質或製造病毒顆粒。較佳地，聚核苷酸係DNA。

【0069】在本申請案之一個實施例中，第一非天然存在之核酸分子包含編碼截短HBV核心抗原的第一聚核苷酸序列，該截短HBV核心抗原

由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 2至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達98%、99%或100%一致之胺基酸序列組成。在本申請案之一個特定實施例中，第一非天然存在之核酸分子包含編碼截短HBV核心抗原的第一聚核苷酸序列，該截短HBV核心抗原由SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成。

【0070】編碼由胺基酸序列SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4組成之截短HBV核心抗原的本申請案之聚核苷酸序列之實例包括但不限於滿足以下之聚核苷酸序列：與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3達98%、99%或100%一致。編碼截短HBV核心抗原的例示性非天然存在之核酸分子具有SEQ ID NO: 1或3之聚核苷酸序列。

【0071】在另一實施例中，第一非天然存在之核酸分子進一步包含可操作地連接至該HBV核心抗原序列之N端的信號序列之編碼序列。較佳地，信號序列具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。更佳地，信號序列之編碼序列包含SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14之聚核苷酸序列。

【0072】在本申請案之一個實施例中，第二非天然存在之核酸分子

包含編碼HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列，該HBV聚合酶抗原包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 7至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳地與SEQ ID NO: 7達100%一致之胺基酸序列。在本申請案之一個特定實施例中，第二非天然存在之核酸分子包含編碼HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列，該HBV聚合酶抗原由SEQ ID NO: 7之胺基酸序列組成。

【0073】編碼包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致之胺基酸序列的HBV Pol抗原的本申請案之聚核苷酸序列之實例包括但不限於滿足以下之聚核苷酸序列：與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6達98%、99%或100%一致。編碼HBV pol抗原之例示性非天然存在之核酸分子具有SEQ ID NO: 5或6之聚核苷酸序列。

【0074】在另一個實施例中，第二非天然存在之核酸分子進一步包含信號序列之編碼序列，該信號序列可操作地連接至HBV pol抗原序列，諸如SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之N端。較佳地，信號序列具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。更佳地，信號序列之編碼序列包含SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14之聚核苷酸序列。

【0075】在本申請案之另一實施例中，非天然存在之核酸分子編碼

包含可操作地連接至HBV Pol抗原之截短HBV核心抗原，或可操作地連接至截短HBV核心抗原之HBV Pol抗原的HBV抗原融合蛋白。在一個特定實施例中，本申請案之非天然存在之核酸分子編碼由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致，更佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原；連接子；及包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 7至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 7達98%、99%或100%一致之胺基酸序列的HBV聚合酶抗原。在本申請案之一個特定實施例中，非天然存在之核酸分子編碼融合蛋白，該融合蛋白包含由SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原；包含(AlaGly) n 之連接子，其中 n 為2至5之整數；以及包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的HBV Pol抗原。在本申請案之一個特定實施例中，非天然存在之核酸分子編碼包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的HBV抗原融合蛋白。

【0076】編碼HBV抗原融合蛋白的本申請案之聚核苷酸序列之實例包括但不限於滿足以下之聚核苷酸序列：該聚核苷酸序列與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、

97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3達98%、99%或100%一致，其可操作地連接至與SEQ ID NO: 11至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 11至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 11達98%、99%或100%一致之連接子編碼序列，該聚核苷酸序列進一步可操作地連接與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6達98%、99%或100%一致之聚核苷酸序列。在本申請案之特定實施例中，編碼HBV抗原融合蛋白之非天然存在之核酸分子包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3，其可操作地連接至SEQ ID NO: 11，其進一步可操作地連接至SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6。

【0077】在另一實施例中，編碼HBV融合物之非天然存在之核酸分子進一步包含可操作地連接至HBV融合序列，諸如SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之N端的信號序列的編碼序列。較佳地，信號序列具有SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。更佳地，信號序列之編碼序列包含SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14之聚核苷酸序列。在一個實施例中，具有信號序列之經編碼融合蛋白包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列。

【0078】本申請案亦關於一種載體，其包含第一及/或第二非天然存在之核酸分子。如本文所用，「載體」係用於將遺傳物質載運至另一細胞中的核酸分子，在該另一細胞中，其可經複製及/或表現。根據本發明，熟習此項技術者已知之任何載體均可使用。載體之實例包括但不限於質體、病毒載體(噬菌體、動物病毒及植物病毒)、黏質體及人工染色體(例如YAC)。較佳地，載體係DNA質體。載體可為DNA載體或RNA載體。一般熟習此項技術者可根據本發明，經由標準重組技術構築本申請案之載體。

【0079】本申請案之載體可為表現載體。如本文所用，術語「表現載體」係指包含編碼能夠轉錄之RNA之核酸的任何類型之基因構築體。表現載體包括但不限於用於重組蛋白表現之載體，諸如DNA質體或病毒載體；及用於將核酸遞送至個體中以及在該個體之組織中表現的載體，諸如DNA質體或病毒載體。熟習此項技術者應瞭解，表現載體之設計可取決於諸如待轉型宿主細胞之選擇、所需蛋白質之表現量等因素。

【0080】本申請案之載體可含有多種調控序列。如本文所用，術語「調控序列」係指允許、促成或調節核酸分子之功能調節，包括宿主細胞或生物體中核酸或其衍生物之一(亦即，mRNA)之複製、重複、轉錄、剪接、轉譯、穩定性及/或轉運的任何序列。在本發明的上下文中，此術語涵蓋啟動子、強化子及其他表現控制元件(例如聚腺苷酸化信號及影響mRNA穩定性之元件)。

【0081】在本申請案之一些實施例中，載體係非病毒載體。非病毒載體之實例包括但不限於DNA質體、細菌人工染色體、酵母人工染色體、噬菌體等。非病毒載體之實例包括但不限於RNA複製子、mRNA複

製子、經修飾mRNA複製子或自我擴增mRNA、閉合線性去氧核糖核酸，例如線性共價閉合DNA，諸如線性共價閉合雙股DNA分子。較佳地，非病毒載體係DNA質體。「DNA質體」與「DNA質體載體」、「質體DNA」或「質體DNA載體」可互換使用，係指能夠在適合宿主細胞中自主複製的大體上呈環狀的雙股DNA序列。用於表現編碼之聚核苷酸的DNA質體通常包含複製起點、多選殖位點及可選擇標記物，該可選擇標記物例如可為抗生素抗性基因。可使用的適合DNA質體之實例包括但不限於用於熟知表現系統(包括原核及真核系統兩種)中的可商購之表現載體，諸如pSE420 (Invitrogen, San Diego, Calif.)，其可用於在大腸桿菌中產生及/或表現蛋白質；pYES2 (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific)，其可用於在酵母菌株釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中產生及/或表現；MAXBAC[®]完全桿狀病毒表現系統(Thermo Fisher Scientific)，其可用於在昆蟲細胞中產生及/或表現；pcDNA[™]或pcDNA3[™] (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific)，其可用於在哺乳動物細胞中高水準組成性蛋白質表現；以及pVAX或pVAX-1 (Life, Thermo Fisher Scientific)，其可用於在大部分哺乳動物細胞中高水準短暫表現所關注蛋白質。任何可商購之DNA質體的主鏈均可藉由使用常規技術及容易得到的起始物質進行修飾以優化宿主細胞中蛋白質之表現，以便逆轉某些元件(例如複製起點及/或抗生素抗性卡匣)之取向，置換質體內源性啟動子(例如抗生素抗性卡匣中之啟動子)，及/或置換編碼轉錄蛋白質之聚核苷酸序列(例如抗生素抗性基因之編碼序列)。(參見例如，Sambrook等人, *Molecular Cloning a Laboratory Manual*, 第二版 Cold Spring Harbor Press (1989))。

【0082】較佳地，DNA質體係適於在哺乳動物宿主細胞中表現蛋白質的表現載體。適於在哺乳動物宿主細胞中表現蛋白質的表現載體包括但不限於pcDNATM、pcDNA3TM、pVAX、pVAX-1、ADVAX、NTC8454等。較佳地，表現載體係基於pVAX-1，其可進一步經修飾以優化哺乳動物細胞中蛋白質之表現。pVAX-1係DNA疫苗中之常用質體，且含有較強的人即刻早期巨細胞病毒(CMV-IE)啟動子，隨後為牛生長激素(bGH)源性聚腺苷酸化序列(pA)。pVAX-1還含有pUC複製起點及由允許細菌質體繁殖之小原核生物啟動子驅動的康黴素抗性基因。

【0083】本申請案之載體亦可為病毒載體。一般而言，病毒載體係載運經修飾病毒DNA或RNA的經遺傳工程改造之病毒，該病毒DNA或RNA已呈現非感染性，但仍含有病毒啟動子及轉殖基因，由此允許經由病毒啟動子轉譯轉殖基因。由於病毒載體常常缺乏感染性序列，故其需要輔助病毒或包裝株來進行大規模轉染。可使用的病毒載體之實例包括但不限於腺病毒載體、腺相關病毒載體、痘病毒載體、腸病毒載體、委內瑞拉馬腦炎病毒(Venezuelan Equine Encephalitis virus)載體、勝利基森林病毒(Semliki Forest Virus)載體、菸草鑲嵌病毒載體、慢病毒載體等。可使用之病毒載體之實例包括但不限於：沙粒狀病毒載體、複製缺陷型沙粒狀病毒載體或複製勝任型沙粒狀病毒載體、雙區段或三區段沙粒狀病毒、感染性沙粒狀病毒載體；包含沙狀病毒基因體區段之核酸，其中基因體區段之一個開放閱讀框架缺失或在功能上失活(且用如本文所述之編碼HBV抗原之核酸置換)；諸如淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)之沙粒狀病毒，例如純系13病毒株或MP病毒株，及諸如胡寧病毒(Junin virus)之沙粒狀病毒，例如Candid #1病毒株。載體亦可為非病毒載體。

【0084】較佳地，病毒載體係腺病毒載體，例如重組腺病毒載體。重組腺病毒載體可例如來源於人類腺病毒(HAdV或AdHu)，或猴腺病毒，諸如黑猩猩或大猩猩腺病毒(ChAd、AdCh或SAdV)或恆河猴腺病毒(rhAd)。較佳地，腺病毒載體係重組人類腺病毒載體，例如重組人類腺病毒血清型26，或重組人類腺病毒血清型5、4、35、7、48中之任一者等。在其他實施例中，腺病毒載體係rhAd載體，例如rhAd51、rhAd52或rhAd53。可用於本申請案之重組病毒載體可鑒於本發明使用此項技術中已知之方法製備。舉例而言，考慮到遺傳密碼之簡併性，可設計出編碼相同多肽之若干核酸序列。編碼本申請案之HBV抗原的聚核苷酸可視情況經密碼子優化以確保在宿主細胞(例如細菌或哺乳動物細胞)中適當表現。密碼子優化係此項技術中廣泛應用之技術，且根據本發明，用於獲得經密碼子優化之聚核苷酸的方法將為熟習此項技術者所熟知。

【0085】本申請案之載體，例如DNA質體或病毒載體(尤其腺病毒載體)可包含任何調控元件以建立載體習知功能，包括但不限於由載體之聚核苷酸序列編碼的HBV抗原之複製及表現。調控元件包括但不限於啟動子、強化子、聚腺苷酸化信號、轉譯終止密碼子、核糖體結合元件、轉錄終止子、選擇標記物、複製起點等。載體可包含一或多個表現卡匣。「表現卡匣」係載體中引導細胞機構製成RNA及蛋白質的部分。表現卡匣通常包含三種組分：啟動子序列、開放閱讀框架，及視情況包含聚腺苷酸化信號之3'非轉譯區域(UTR)。開放閱讀框架(ORF)係含有所關注蛋白質(例如HBV抗原)的自起始密碼子至終止密碼子之編碼序列的閱讀框架。表現卡匣之調控元件可以可操作地連接至編碼所關注HBV抗原之聚核苷酸序列。如本文所用，術語「可操作地連接」係以最廣泛合理的內容解釋，且

指呈功能關係的聚核苷酸元件之鍵聯。當聚核苷酸放置成與另一聚核苷酸具有功能關係時，其係「可操作地連接」。舉例而言，若啟動子影響編碼序列之轉錄，則其係可操作地連接至該編碼序列。適用於本文所描述之表現卡匣中的任何組件可以任何組合形式且按任何次序使用以製備本申請案之載體。

【0086】載體可包含啟動子序列，較佳地在表現卡匣內包含啟動子序列，用以控制所關注HBV抗原之表現。術語「啟動子」係以習知意義使用，且指起始可操作地連接之核苷酸序列之轉錄的核苷酸序列。啟動子係與其轉錄之核苷酸序列位於相同股上，且鄰近該核苷酸序列。啟動子可為組成性、誘導性或阻遏性的。啟動子可為天然存在的或合成的。啟動子可來源於包括病毒、細菌、真菌、植物、昆蟲及動物之來源。啟動子可為同源啟動子(亦即，來源於與載體相同之基因來源)或異源啟動子(亦即，來源於不同載體或基因來源)。舉例而言，若欲採用之載體係DNA質體，則啟動子可對於質體為內源性的(同源)或來源於其他來源(異源)。較佳地，該啟動子係位於表現卡匣內編碼HBV抗原之聚核苷酸的上游。

【0087】可使用的啟動子之實例包括但不限於來自猴病毒40 (SV40)之啟動子、小鼠乳癌病毒(MMTV)啟動子、人類免疫缺陷病毒(HIV)啟動子諸如牛免疫缺陷病毒(BIV)長末端重複序列(LTR)啟動子、莫洛尼病毒(Moloney virus)啟動子、禽類白血病毒(ALV)啟動子、巨細胞病毒(CMV)啟動子諸如CMV即刻早期啟動子(CMV-IE)、埃-巴二氏病毒(Epstein Barr virus, EBV)啟動子，或勞斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus, RSV)啟動子。啟動子亦可為來自人類基因，諸如人類肌動蛋白、人類肌凝蛋白、人類血紅蛋白、人類肌肉肌酸或人類金屬硫蛋白之啟動

子。啟動子亦可為天然或合成的組織特異性啟動子，諸如肌肉或皮膚特異性啟動子。

【0088】較佳地，啟動子為強真核啟動子，較佳為巨細胞病毒即刻早期(CMV-IE)啟動子。例示性CMV-IE啟動子之核苷酸序列展示於SEQ ID NO: 18或SEQ ID NO: 19中。

【0089】載體可包含使所表現之轉錄物穩定，促進RNA轉錄物之核輸出及/或改善轉錄-轉譯偶聯之額外聚核苷酸序列。此類序列之實例包括聚腺苷酸化信號及強化子序列。聚腺苷酸化信號通常位於載體之表現卡匣內所關注蛋白質(例如HBV抗原)之編碼序列的下游。強化子序列係當經轉錄因子結合時促進相關基因之轉錄的調控性DNA序列。強化子序列較佳在載體之表現卡匣內位於編碼HBV抗原之聚核苷酸序列的上游，但在啟動子序列的下游。

【0090】根據本發明，熟習此項技術者已知之任何聚腺苷酸化信號均可使用。例如，聚腺苷酸化信號可為SV40聚腺苷酸化信號、LTR聚腺苷酸化信號、牛生長激素(bGH)聚腺苷酸化信號、人類生長激素(hGH)聚腺苷酸化信號或人類 β -血球蛋白聚腺苷酸化信號。較佳地，聚腺苷酸化信號係牛生長激素(bGH)聚腺苷酸化信號或SV40聚腺苷酸化信號。例示性bGH聚腺苷酸化信號之核苷酸序列展示於SEQ ID NO: 20中。例示性SV40聚腺苷酸化信號之核苷酸序列展示於SEQ ID NO: 13中。

【0091】根據本發明，熟習此項技術者已知之任何強化子序列均可使用。舉例而言，強化子序列可為人類肌動蛋白、人類肌凝蛋白、人類血紅蛋白、人類肌肉肌酸，或病毒強化子，諸如來自CMV、HA、RSV或EBV之強化子。特定強化子之實例包括但不限於土拔鼠HBV轉錄後調控元件(WPRE)、來源於人類載脂蛋白A1前驅體(ApoA1)之內含子/外顯子序

列、1型人類T細胞白血病毒(HTLV-1)長末端重複序列(LTR)之非轉譯R-U5結構域、剪接強化子、合成兔 β -血球蛋白內含子或其任何組合。較佳地，強化子序列係HTLV-1 LTR之非轉譯R-U5結構域、兔 β -血球蛋白內含子及剪接強化子三個連續元件構成的複合序列，在本文中稱作「三強化子序列」。例示性三強化子序列之核苷酸序列展示於SEQ ID NO: 10中。另一例示性強化子序列為SEQ ID NO: 12中所示之ApoAI基因片段。

【0092】載體可包含編碼信號肽序列之聚核苷酸序列。較佳地，編碼信號肽序列之聚核苷酸序列係位於編碼HBV抗原之聚核苷酸序列的上游。信號肽通常引導蛋白質之定位，促進產生蛋白質之細胞分泌蛋白質，及/或改善抗原表現及交叉呈現至抗原呈現細胞。信號肽當自載體表現時可存在於HBV抗原之N端，但例如在自細胞分泌時，經信號肽酶裂解。信號肽已裂解的所表現之蛋白質通常稱為「成熟蛋白」。根據本發明，此項技術中已知之任何信號肽均可使用。舉例而言，信號肽可為胰抑素S信號肽；免疫球蛋白(Ig)分泌信號，諸如Ig重鏈 γ 信號肽SPIgG或Ig重鏈 ϵ 信號肽SPIgE。

【0093】較佳地，信號肽序列係胰抑素S信號肽。胰抑素S信號肽之例示性核酸及胺基酸序列分別展示於SEQ ID NO: 8及9中。免疫球蛋白分泌信號之例示性核酸及胺基酸序列分別展示於SEQ ID NO: 14及15中。

【0094】載體，諸如DNA質體亦可包括細菌複製起點及用於在細菌細胞，例如大腸桿菌中選擇及維持質體的抗生素抗性表現卡匣。細菌複製起點及抗生素抗性卡匣可與編碼HBV抗原之表現卡匣相同之取向或以相反(逆向)取向定位於載體中。複製起點(ORI)係這樣一種序列，在該序列處，複製起始，使得質體能夠在細胞內複製及存活。適用於本申請案中之ORI的實例包括但不限於ColE1、pMB1、pUC、pSC101、R6K及15A，

較佳為pUC。pUC ORI之例示性核苷酸序列展示於SEQ ID NO: 21中。

【0095】用於在細菌細胞中選擇及維持之表現卡匣通常包括可操作地連接至抗生素抗性基因之啟動子序列。較佳地，可操作地連接至抗生素抗性基因之啟動子序列不同於可操作地連接至編碼所關注蛋白質，例如HBV抗原之聚核苷酸序列的啟動子序列。抗生素抗性基因可經密碼子優化，且抗生素抗性基因之序列組成通常針對細菌，例如大腸桿菌之密碼子使用進行調整。根據本發明，熟習此項技術者已知之任何抗生素抗性基因均可使用，包括但不限於康黴素抗性基因(Kanr)、安比西林(ampicillin)抗性基因(Ampr)及四環素抗性基因(Tetr)，以及賦予對氯黴素(chloramphenicol)、博萊黴素(bleomycin)、大觀黴素(spectinomycin)、卡本西林(carbenicillin)等之抗性的基因。

【0096】較佳地，載體抗生素表現卡匣中之抗生素抗性基因係康黴素抗性基因(Kanr)。Kanr基因之序列展示於SEQ ID NO: 22中。較佳地，Kanr基因經密碼子優化。經密碼子優化之Kanr基因之例示性核酸序列展示於SEQ ID NO: 23中。Kanr可以可操作地連接至其天然啟動子，或Kanr基因可連接至異源啟動子。在一個特定實施例中，Kanr基因可操作地連接至安比西林抗性基因(Ampr)啟動子，稱為bla啟動子。bla啟動子之例示性核苷酸序列展示於SEQ ID NO: 24中。

【0097】在本申請案之一個特定實施例中，載體為DNA質體，其包含包括編碼選自由以下組成之群之至少一個HBV抗原的聚核苷酸的表現卡匣：HBV pol抗原(其包含的胺基酸序列與SEQ ID NO: 7至少90%，諸如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96、97%，較佳地至少98%諸如至少98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致)及截短HBV核心抗原(其由

與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少95%，諸如95%、96%、97%，較佳至少98%，諸如至少98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列組成)；可操作地連接至編碼HBV抗原之聚核苷酸的上游序列(包含來自5'端至3'端的序列)、啟動子序列(較佳為SEQ ID NO: 18之CMV啟動子序列)、強化子序列(較佳為SEQ ID NO: 10之三強化子序列)，及編碼信號肽序列(較佳具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的胱抑素S信號肽)之聚核苷酸序列；及可操作地連接至編碼HBV抗原之聚核苷酸的下游序列，其包含聚腺苷酸化信號，較佳SEQ ID NO: 20之bGH聚腺苷酸化信號。此類載體進一步包含抗生素抗性表現卡匣，該抗生素抗性表現卡匣包括滿足以下條件之聚核苷酸：編碼抗生素抗性基因，較佳Kan^r基因，更佳與SEQ ID NO: 23至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 23至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 23達100%一致的經密碼子優化之Kan^r基因；可操作地連接至SEQ ID NO: 24之Ampr (bla)啟動子，該啟動子在編碼抗生素抗性基因之聚核苷酸的上游且可操作地連接至該聚核苷酸；以及複製起點，較佳為SEQ ID NO: 21之pUC ori。較佳地，抗生素抗性卡匣及複製起點相對於HBV抗原表現卡匣以逆向取向存在於質體中。

【0098】 在本申請案之另一特定實施例中，載體為病毒載體，較佳為腺病毒載體，更佳為Ad26或Ad35載體，其包含包括編碼選自由以下組成之群之至少一個HBV抗原的聚核苷酸的表現卡匣：HBV pol抗原(其包

含的胺基酸序列與SEQ ID NO: 7至少90%，諸如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%，較佳地至少98%諸如至少98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致)及截短HBV核心抗原(其由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少95%，諸如95%、96%、97%，較佳至少98%，諸如至少98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列組成)；可操作地連接至編碼HBV抗原之聚核苷酸的上游序列(包含來自5'端至3'端的序列)、啟動子序列(較佳為SEQ ID NO: 19之CMV啟動子序列)、強化子序列(較佳SEQ ID NO: 12之ApoAI基因片段序列)及編碼信號肽序列之聚核苷酸序列(較佳地具有SEQ ID NO: 15之胺基酸序列的免疫球蛋白分泌信號)；及可操作地連接至編碼HBV抗原之聚核苷酸的下游序列，其包含聚腺苷酸化信號，較佳SEQ ID NO: 13之SV40聚腺苷酸化信號。

【0099】 在本申請案之一個實施例中，載體，諸如質體DNA載體或病毒載體(較佳為腺病毒載體，更佳為Ad26或Ad35載體)編碼具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的HBV Pol抗原。較佳地，該載體包含HBV Pol抗原之編碼序列，其與SEQ ID NO: 5或6之聚核苷酸序列至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 5或6有90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 5或6達100%一致。

【0100】 在本申請案之一個實施例中，載體，諸如質體DNA載體或病毒載體(較佳為腺病毒載體，更佳為Ad26或Ad35載體)編碼由SEQ ID

NO: 2或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原。較佳地，載體包含截短HBV核心抗原之編碼序列，其與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3之聚核苷酸序列至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3有90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3達100%一致。

【0101】在本申請案之又一實施例中，載體，諸如質體DNA載體或病毒載體(較佳為腺病毒載體，更佳為Ad26或Ad35載體)編碼融合蛋白，該融合蛋白包含具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的HBV Pol抗原及由SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原。較佳地，該載體包含融合物之編碼序列，其含有滿足以下的截短HBV核心抗原之編碼序列：與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3達98%、99%或100%一致；更佳SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3，可操作地連接至HBV Pol抗原之編碼序列，其與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 5或SEQ ID

NO: 6達98%、99%或100%一致，更佳SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6。較佳地，截短HBV核心抗原之編碼序列經由連接子之編碼序列可操作地連接至HBV Pol抗原之編碼序列，該連接子之編碼序列與SEQ ID NO: 11至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 11至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致，較佳與SEQ ID NO: 11達98%、99%或100%一致。在本申請案之特定實施例中，載體包含融合物之編碼序列，該融合物之編碼序列具有SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3可操作地連接至SEQ ID NO: 11，其進一步可操作地連接至SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6。

【0102】編碼本申請案之HBV抗原的聚核苷酸及表現載體可根據本發明，利用此項技術中已知之任何方法製成。舉例而言，可使用熟習此項技術者熟知的標準分子生物學技術，例如聚合酶鏈反應(PCR)等將編碼HBV抗原之聚核苷酸引入或「選殖」至表現載體中。

【0103】

細胞、多肽及抗體

本申請案亦提供包含本文所描述之聚核苷酸及載體中之任一者的細胞，較佳為經分離細胞。該等細胞可例如用於產生重組蛋白或用於產生病毒顆粒。

【0104】因此，本申請案之實施例亦關於製成本申請案之HBV抗原的方法。該方法包括用包含可操作地連接至啟動子的編碼本申請案之HBV抗原之聚核苷酸的表現載體轉染宿主細胞，使經轉染之細胞在適於表現HBV抗原之條件下生長，及視情況純化或分離該細胞中表現之HBV

抗原。HBV抗原可藉由此項技術中已知之任何方法，包括親和層析法、尺寸排阻層析法等自細胞分離或收集。根據本發明,用於表現重組蛋白之技術將為一般熟習此項技術者熟知的。亦可在不純化或分離所表現之蛋白質的情況下，例如藉由分析用編碼HBV抗原之表現載體轉染且在適於表現HBV抗原之條件下生長之細胞的上清液來研究所表現之HBV抗原。

【0105】因此，亦提供非天然存在或重組多肽，其包含與SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少90%一致之胺基酸序列。如上下文所描述，編碼該等序列的經分離核酸分子、包含該等序列可操作地連接至啟動子之載體及包含該多肽、聚核苷酸或載體之組合物亦涵蓋在本申請案內。

【0106】在本申請案之一個實施例中，重組多肽包含與SEQ ID NO: 2之胺基酸序列至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 2有90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列。較佳地，非天然存在或重組多肽由SEQ ID NO: 2組成。

【0107】在本申請案之另一實施例中，非天然存在或重組之多肽包含與SEQ ID NO: 4之胺基酸序列至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 4有90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列。較佳地，非天然存在或重組之多肽包含SEQ ID NO: 4。

【0108】在本申請案之另一實施例中，非天然存在或重組多肽包含

與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少90%一致，諸如與SEQ ID NO: 7有90%、91%、92%、93%、94%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列。較佳地，非天然存在或重組多肽由SEQ ID NO: 7組成。

【0109】亦提供特異性結合至本申請案之非天然存在之多肽的抗體或其抗原結合片段。在本申請案之一個實施例中，對本申請案之非天然存在之HBV抗原具有特異性的抗體不特異性結合至另一HBV抗原。舉例而言，特異性結合至具有胺基酸序列SEQ ID NO: 7之HBV Pol抗原的本申請案之抗體將不會特異性結合至不具有胺基酸序列SEQ ID NO: 7之HBV Pol抗原。

【0110】如本文所用，術語「抗體」包括多株抗體、單株抗體、嵌合抗體、人類化抗體、Fv抗體、Fab抗體及F(ab')₂抗體；雙功能雜合體(例如Lanzavecchia等人, Eur. J. Immunol. 17:105, 1987)、單鏈抗體(Huston等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879, 1988; Bird等人, Science 242:423, 1988)；以及具有更改之恆定區的抗體(例如美國專利第5,624,821號)。

【0111】如本文所用，「特異性結合至」抗原之抗體係指以 1×10^{-7} M或更小之KD結合至抗原的抗體。較佳地，「特異性結合至」抗原之抗體以 1×10^{-8} M或更小，更佳 5×10^{-9} M或更小， 1×10^{-9} M或更小， 5×10^{-10} M或更小，或 1×10^{-10} M或更小之KD結合至抗原。術語「KD」係指解離常數，其係由Kd與Ka之比率(亦即，Kd/Ka)得到且以莫耳濃度(M)表示。抗體之KD值可根據本發明，使用此項技術中之方法測定。舉例而言，抗體

之KD可藉由使用表面電漿子共振，諸如藉由使用生物感測器系統，例如Biacore®系統，或藉由使用生物膜層干涉量測術，諸如Octet RED96系統來測定。

【0112】抗體KD值越小，則該抗體結合至目標抗原之親和力越高。

【0113】

蛋白殼組裝調節劑

多個蛋白殼組裝調節劑可用於本發明中。如本文所用，術語「蛋白殼組裝調節劑」係指破壞或加速或抑制或阻礙或延遲或減少或修改正常蛋白殼組裝(例如在成熟期間)或正常蛋白殼拆卸(例如在感染力期間)或干擾蛋白殼穩定性，從而誘發異常蛋白殼形態及功能之化合物。

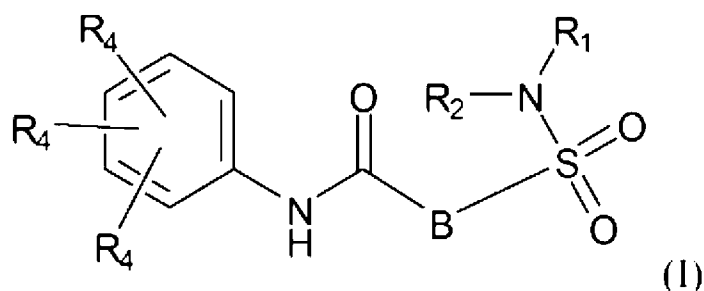
【0114】下文更詳細描述之此等化合物之實例選自(a)特定胺磺醯基芳基醯胺衍生物、(b)特定胺磺醯基吡咯醯胺衍生物及(c)特定環化胺磺醯基芳基醯胺衍生物。此等化合物(包括其製備及生活活性)詳細地描述於國際專利申請公開案WO 2014033176、WO 2014184350及WO 2017001655以及美國專利申請公開案第2015/0274653號、第2016/0115125號及第2017/002025號中，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0115】下文更詳細地描述之化合物之實例亦包括具有式(IV)之化合物。

【0116】

(a) 胺磺醯基芳基醯胺衍生物

在某些實施例中，用於本發明中之胺磺醯基芳基醯胺衍生物為具有式(I)或其鹽、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合之彼等衍生物，如WO 2014033176及US 20150274653中所描述：



其中

B表示單環5員至6員芳環，其視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，該5員至6員芳環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₃烷基、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

R₁表示氫或C₁-C₃烷基；

R₂表示C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆烷基-R₅、C(=O)-R₅、CFH₂、CF₂H、CF₃、視情況經OH取代之二氫茛基或四氫萘基部分、或視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3-7員飽和環，該3-7員飽和環、C₁-C₆烷基-R₅或C₁-C₆烷基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、側氧基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

或R₁及R₂與其所連接之氮一起形成6-10員雙環或橋聯環或5-7員飽和環，該雙環、橋聯或飽和環部分視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的額外雜原子，該5-7員飽和環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、側氧基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

各R₄獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、

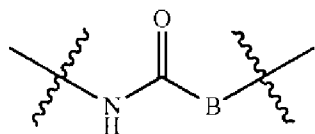
OH、CN、CFH₂、CF₂H、CF₃、HC≡C或視情況含有一或多個各自獨立地選自由O及N組成之群的雜原子的3-5員飽和環，該C₁-C₄烷基視情況經OH取代；

R₅表示C₁-C₆烷基、CFH₂、CF₂H、CF₃、苯基、吡啶基或視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3-7員飽和環，該3-7員飽和環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、側氧基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃。

【0117】具有式(I)之化合物(或其鹽、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合)、其合成、生物活性、用途或其他相關資訊的實例描述於WO 2014033176及US 20150274653中，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0118】在一個實施例中，至少一個R₄表示氟，且另一個R₄係選自由以下組成之群：C₁-C₃烷基、C₁-C₃烯基、CHF₂或環丙基。

【0119】在一個實施例中，一個R₄為氟且另一個R₄為甲基或CHF₂，且其中該氟之位置在對位處且該甲基或CHF₂之位置在相對於

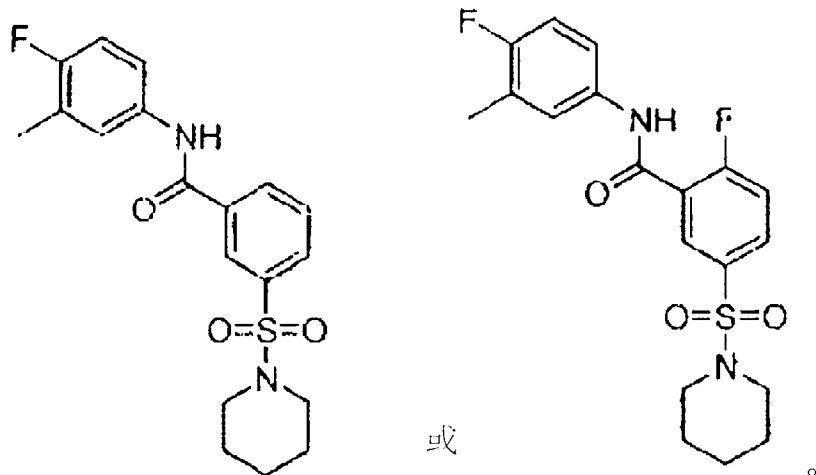


部分以下之間位處。

【0120】在另一實施例中，R₂表示含有碳及一或多個氧原子之4-7員飽和環，該等4-7員飽和環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃。

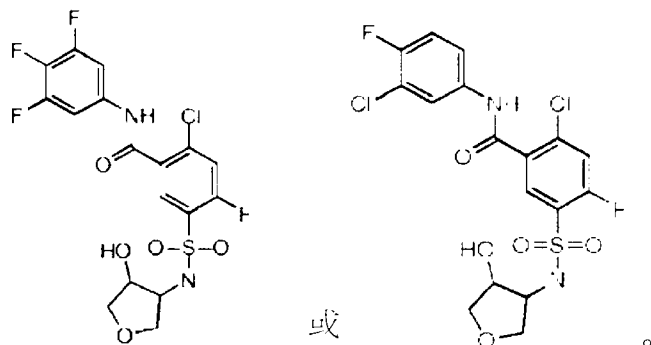
【0121】在又一實施例中，揭示以下化合物，其中在對位上之一個

R₄表示氟，且在間位上之另一個R₄表示甲基，且此類化合物不為



【0122】在另一實施例中，R₂表示含有碳及一或多個氧原子之4-7員飽和環，該4-7員飽和環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃。此類含有碳及一或多個氧原子之4-7員飽和環的較佳取代基為C₁-C₄烷基。在一個子實施例中，飽和環為4、5或6員環。

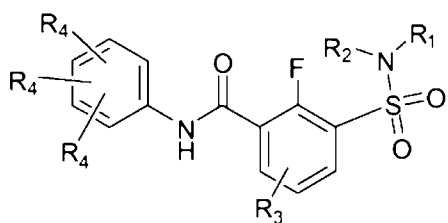
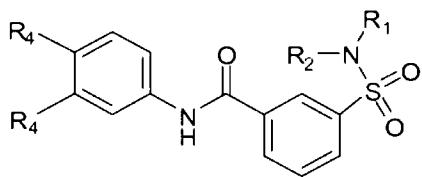
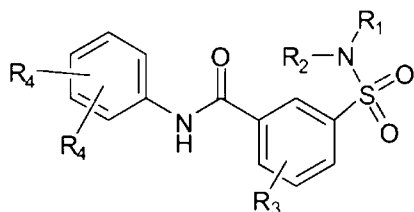
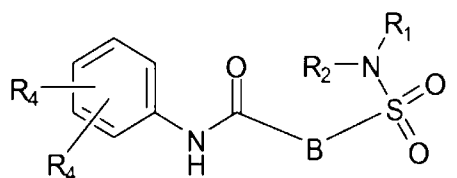
【0123】在本發明之另一實施例中，R₂表示含有碳及一或多個氧原子之4-7員飽和環，該4-7員飽和環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃，其中此類化合物不為



【0124】在另一實施例中，B表示苯基或噻吩，其視情況經一或多個

各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 CN 、 CFH_2 、 CF_2H 及 CF_3 。

【0125】具有式(I)之例示性化合物具有以下結構，其中取代基如先前所描述：



。

【0126】適合用於根據本發明之組合或治療的具有式(I)之特定化合物包括但不限於US 20150274653之表1中所描繪之彼等化合物，其以引用之方式併入本文中。

【0127】具有式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的有效量可藉由常規實驗確定，但可在每公斤體重約0.01至約50 mg或每公斤約0.01至約30 mg範圍內。在一天中以適當時間間隔以兩次、三次、四次或更多次劑量形式投與所需劑量可為適當的。該等次劑量可調配為單位劑型，例

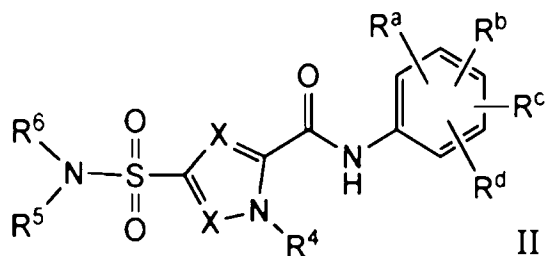
如每單位劑型含有約1至約500 mg、或約1至約300 mg、或約1至約100 mg、或約2至約50 mg活性成分。

【0128】具有式(I)之化合物可藉由此項技術中已知或待發現之任何方法或合成流程合成。舉例而言，化合物可根據如WO2014033176及US20150274653中所描述之流程1至7製備，該等文獻亦包括具有式(I)之化合物之特異性合成的實例。

【0129】

(b) 胺磺醯基吡咯噻胺衍生物

在某些實施例中，用於本發明中之胺磺醯基吡咯噻胺衍生物為具有式(II)或其鹽、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合之彼等衍生物，如WO2014184350及US20160115125中所描述：



其中

各X獨立地表示CR⁷；

R^a、R^b及R^c獨立地選自由以下組成之群：氫、氟、溴、氯、-CHF₂、-CF₂-甲基、-CH₂F、-CF₃、-OCF₃、-CN、C₁-C₃烷基及C₃-C₄環烷基；

R^d為氫或氟；

R⁴為氫、C₁-C₃烷基或C₃-C₄環烷基；

R⁵為氫；

R⁶係選自由以下組成之群：C₂-C₆烷基、視情況經一或多個氟取代之C₁-C₄烷基-R⁸、視情況經一或多個氟取代之C₁-C₄烷基-R⁹及視情況含有一

或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3-7員單環或多環飽和環，該3-7員飽和環或C₂-C₆烷基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、-OH、氟、側氧基、R⁹、R¹⁰及視情況經R¹⁰取代之C₁-C₄烷基；

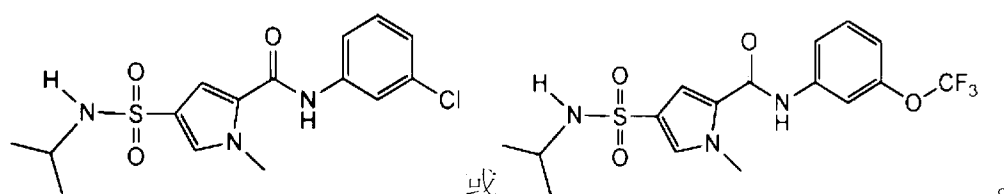
R⁷表示氫、-CN、氟、氯、溴、-CHF₂、-CF₂-甲基、-CH₂F、-CF₃；視情況經甲氧基、C₂-C₃烯基或C₃-C₄環烷基取代之C₁-C₃烷基；

R⁸表示視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3-7員飽和環，該3-7員飽和環視情況經一或多個視情況經R¹⁰取代之C₁-C₄烷基取代；

R⁹表示C₁-C₄烷氧基、-SO₂-甲基、-C(=O)-ORⁿ或-C(=O)-N(Rⁿ)₂；

R¹⁰表示-CN、-OH、氟、-CHF₂、-CH₂F或-CF₃；

R¹¹表示氫或C₁-C₃烷基；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物不為



【0130】具有式(II)之化合物(或其鹽、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合)、其合成、生物活性、用途或其他相關資訊的實例描述於WO 2014184350及US 20160115125中，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0131】在一些實施例中，R⁴為C₁-C₃烷基，較佳為甲基；R⁶係選自由視情況經一或多個氟取代之C₂-C₆烷基組成之群；且R⁷表示氫、氟、氯或C₁-C₃烷基，較佳為氫、氟、氯或甲基。

【0132】在一些實施例中，R^b為氫或氟。

【0133】在一些實施例中， R^a 及 R^c 獨立地選自由以下組成之群：氫、氟、氯、-CN及甲基。

【0134】在一些實施例中， R^b 為氫或氟，且 R^a 及 R^c 獨立地選自由氫、氟、氯及-CN組成之群。

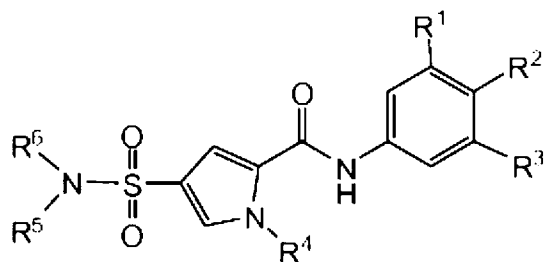
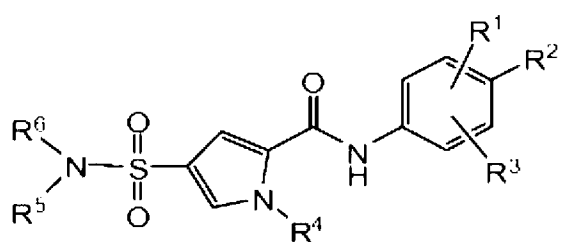
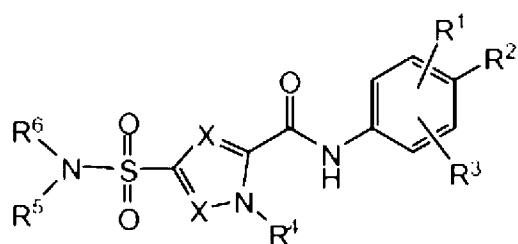
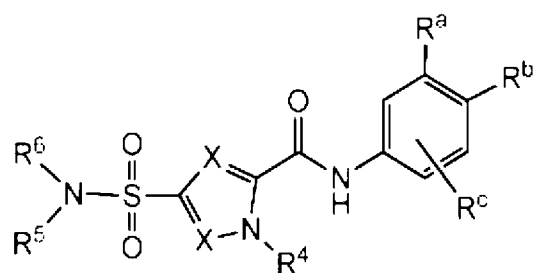
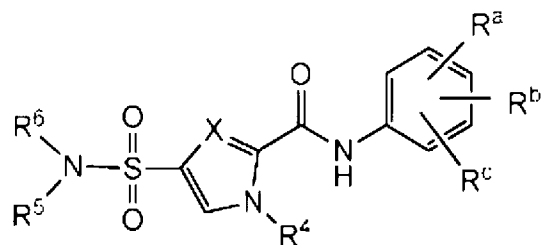
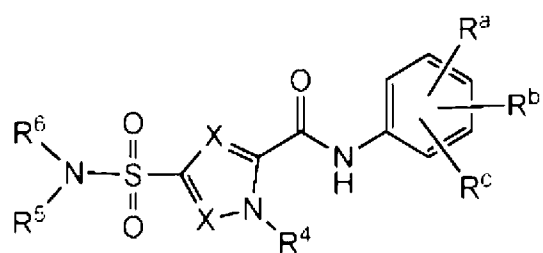
【0135】在一些實施例中， R^6 含有視情況含有一個氧之3-7員飽和環，更特定言之 R^6 為含有一個氧之4員或5員飽和環，該4員或5員飽和環視情況經視情況經 R^{10} 取代的 C_1 - C_4 取代。

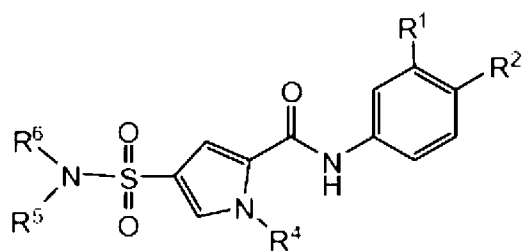
【0136】在一些實施例中， R^6 包含視情況經一或多個氟取代之分支鏈 C_3 - C_6 烷基，或其中 R^6 包含 C_3 - C_6 環烷基，其中該 C_3 - C_6 環烷基經一或多個氟取代或經被一或多個氟取代的 C_1 - C_4 烷基取代，或其中 R^6 包含視情況經一或多個氟取代及/或經視情況被一或多個氟取代之 C_1 - C_4 烷基取代的 C_3 - C_6 環烷基。

【0137】在一些實施例中， R^6 包含視情況經一或多個氟取代之分支鏈 C_3 - C_6 烷基，或 R^6 包含 C_3 - C_6 環烷基，其中該 C_3 - C_6 環烷基經一或多個氟取代或經被一或多個氟取代的 C_1 - C_4 取代。更特定言之， R^6 為經一或多個氟取代之分支鏈 C_3 - C_6 烷基。

【0138】在一些實施例中， R^4 為 C_1 - C_3 烷基，較佳為甲基； R^6 係選自由視情況經一或多個氟取代之 C_2 - C_6 烷基組成之群；且 R^7 表示氫、氟、氯或 C_1 - C_3 烷基，較佳為氫、氟、氯或甲基。

【0139】具有式(II)之例示性化合物具有以下結構，其中取代基如先前所描述：





【0140】適用於根據本發明之組合或治療的具有式(II)之特定化合物包括但不限於US 20160115125之技術方案16中所描述之彼等化合物，其以引用之方式併入本文中。

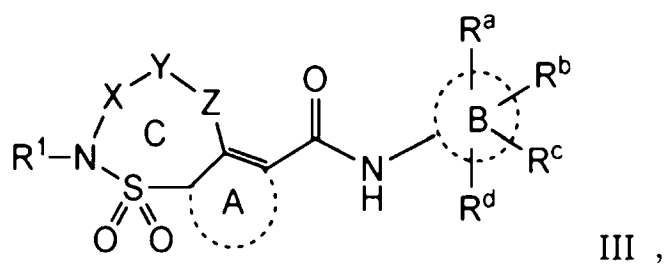
【0141】具有式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的有效量可藉由常規實驗確定，但可在每公斤體重約0.01至約50 mg或每公斤約0.01至約30 mg範圍內。在一天中以適當時間間隔，以兩次、三次、四次或更多次亞劑量形式投與所需劑量可為適當的。該等次劑量可調配為單位劑型，例如每單位劑型含有約1至約500 mg、或約1至約300 mg、或約1至約100 mg、或約2至約50 mg活性成分。

【0142】具有式(II)之化合物可藉由此項技術中已知或待發現之任何方法或合成流程合成。舉例而言，化合物可根據如WO2014184350及US20160115125中所描述之流程1至5a製備，該等文獻亦包括具有式(II)之化合物之特異性合成的實例。

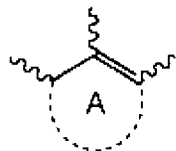
【0143】

(c)環化胺磺醯基芳基醯胺衍生物

在某些實施例中，用於本發明中之環化胺磺醯基芳基醯胺衍生物為具有式(III)或其鹽、溶劑合物、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合之彼等衍生物，如WO 2017001655及US 20170002025中所描述：



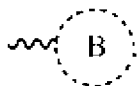
其中



表示視情況含有一或兩個雜原子的單環5員或6員芳基，該

芳基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：

C₁-C₃烷基(尤其甲基)、C₃-C₄環烷基、-CN及鹵素；



表示視情況含有一個氮原子之6員芳基；

X表示-CR²R³-；

Y表示C₁-C₇烷二基或C₂-C₇烷二基，各自視情況經一或多個各自獨立地選自由C₁-C₄烷基、氟及-OH組成之群的取代基取代；

Z表示雜原子，較佳為NH或氧且更佳為氧，或單鍵；

R^a、R^b、R^c及R^d各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、-CHF₂、-CF₂-甲基、-CH₂F、-CF₃、-OCF₃、-CN、C₃-C₄環烷基以及-C₁-C₄烷基；

R¹為氫或C₁-C₁₀烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自由-OH、氟及側氧基組成之群的取代基取代；

R²係選自由以下組成之群：氫；視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C₁-C₁₀烷基：-OH、氟、甲氧基、側氧基及-C(=O)OC₁-C₄烷基；C₁-C₃烷基-R⁷；C₂-C₄炔基；視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3-7員飽和環；及視情況含有一或兩個雜原子之單環芳基；其中該C₁-C₃烷基-R⁷、3-7員飽和環或

該單環芳基各自視情況經一或多個 R^8 取代基取代；

R^3 為氫或視情況經-OH取代之 C_{1-6} 烷基；尤其氫或甲基；

或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子共同形成視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3-7員飽和環，且視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、氟、甲氧基、側氧基、-C(=O)OC₁₋₄烷基、苯甲基及視情況經一或多個各自獨立地選自氟及/或-OH之取代基取代的 C_1-C_4 烷基；

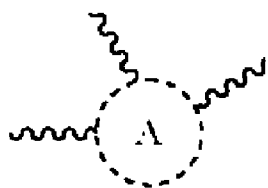
R^7 表示視情況含有一或兩個雜原子且視情況經一或兩個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之單環芳基：鹵基及 C_{1-3} 烷基；視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3-7員飽和環；-NR⁹R¹⁰；及

其中 R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自視情況經一或多個氟取代基取代之氫及 C_1-C_3 烷基；

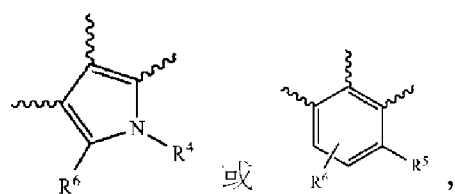
各 R^8 獨立地選自由以下組成之群：-OH、氟、甲氧基、側氧基、-C(=O)OC₁₋₄烷基、 C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_4 烷氧基及視情況經一或多個各自獨立地選自氟及/或-OH之取代基取代的 C_1-C_4 烷基。

【0144】具有式(III)之化合物(或其鹽、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合)、其合成、生物活性、用途或其他相關資訊的實例描述於WO 2017001655及US 20170002025中，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0145】在另一實施例中，

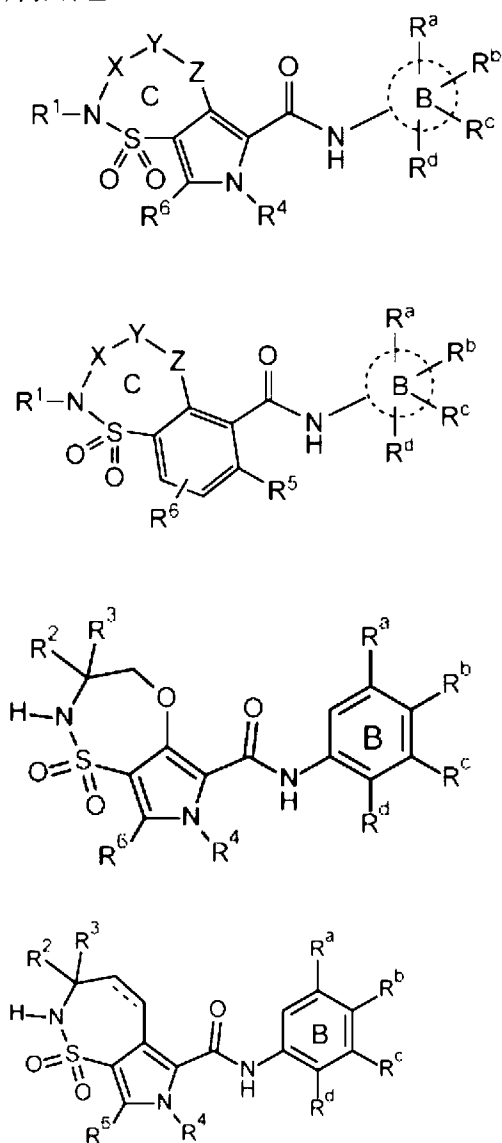


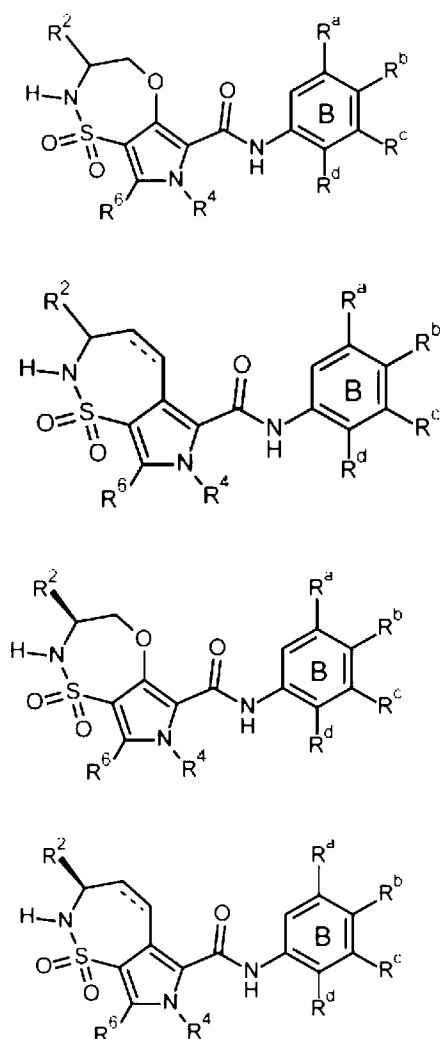
表示



其中 R^4 為氫、 $-C_1-C_3$ 烷基或 C_3-C_4 環烷基；尤其為甲基； R^5 為氫或鹵素，尤其為氟；且其中 R^6 係選自氫、甲基、 $-CN$ 及鹵素；尤其選自氫或甲基；尤其氫或氟，尤其為氫。

【0146】具有式(III)之例示性化合物具有以下結構，其中取代基如先前所描述：





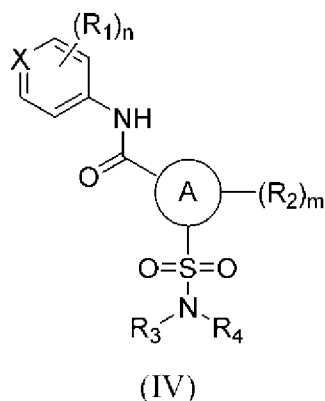
【0147】具有式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的有效量可藉由常規實驗確定，但可在每公斤體重約0.01至約50 mg或每公斤約0.01至約30 mg範圍內。在一天中以適當時間間隔，以兩次、三次、四次或更多次亞劑量形式投與所需劑量可為適當的。該等次劑量可調配為單位劑型，例如每單位劑型含有約1至約500 mg、或約1至約300 mg、或約1至約100 mg、或約2至約50 mg活性成分。

【0148】具有式(III)之化合物可藉由此項技術中已知或待發現之任何方法或合成流程合成。舉例而言，化合物可根據如WO2017001655及US20170002025中所描述之流程1-7製備，該等文獻亦包括具有式(III)之化合物之特異性合成的實例。

【0149】

(d) 式(IV) 化合物

在某些實施例中，用於本發明中之化合物為具有式(IV)之化合物或其鹽、溶劑合物、前藥、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合：



其中

X為C或N；

環A為苯基或吡咯基；

R₁在每次出現時獨立地選自由鹵基及-CN組成之群；

R₂在每次出現時獨立地選自由鹵基及C₁-C₆烷基組成之群；

R₃係選自由以下組成之群：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆二鹵烷基及C₁-C₆三鹵烷基；

R₄係選自由H或C₁-C₂烷基組成之群；

或R₃及R₄與其所連接之原子一起形成4-7員雜環烷基環，其視情況經一或多個R₅基團取代；

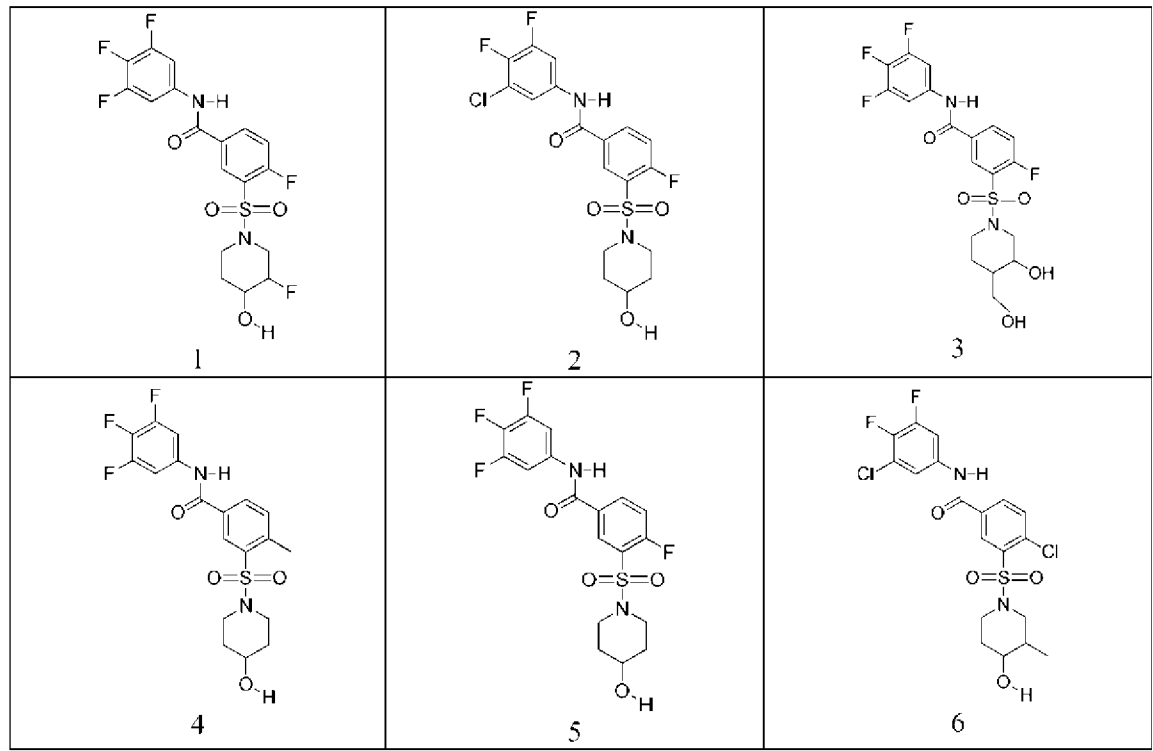
或R₂及R₃與其所連接之原子一起形成6-8員雜環烷基環，其視情況經一或多個R₅基團取代；

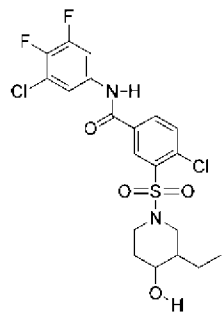
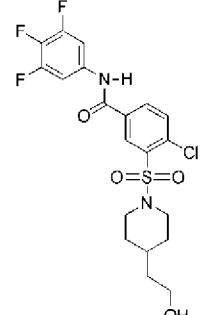
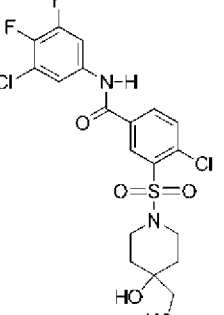
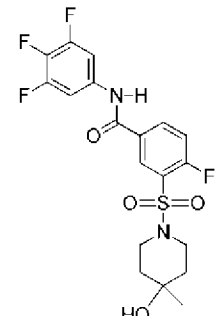
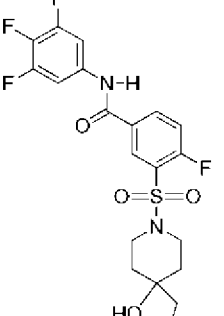
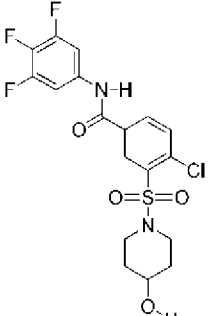
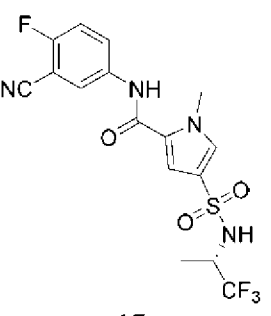
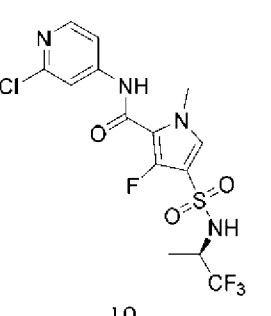
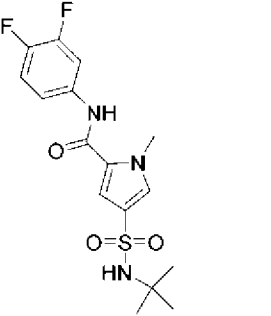
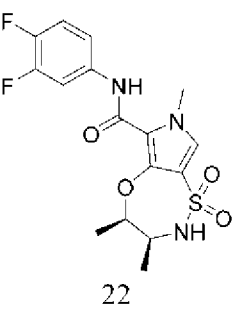
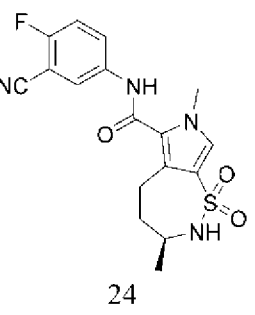
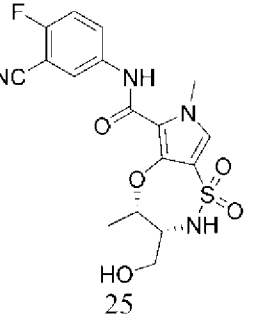
R₅在每次出現時獨立地選自由OH、鹵基、CN、C₁-C₆烷基及C₁-C₆烷基-OH組成之群；

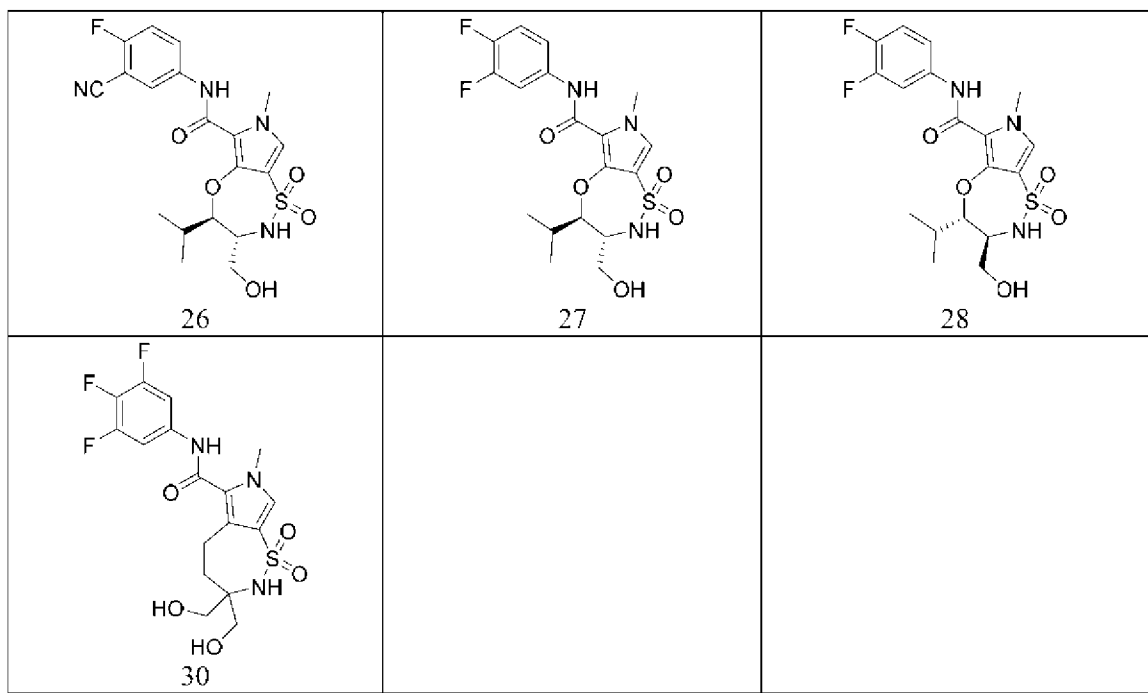
n為0、1、2、3或4；且
m為0、1、2或3。

【0150】具有式(IV)之化合物(或其鹽、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合)、其合成、生物活性、用途或其他相關資訊的實例描述於WO 2013096744、WO 2015118057、WO 2017001655、US 20130251673、US 20160347741及US 20170002025中，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0151】適用於根據本發明之組合或治療的具有式(IV)之特定化合物包括但不限於：



 7	 8	 9
 10	 11	 12
 17	 19	 18
 22	 24	 25



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0152】 具有式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的有效量可藉由常規實驗確定，但可在每日600 mg至每日3000 mg範圍內(包括例如約600、約800、約1000、約1200、約1400、約1600、約1800、約2000 mg)。在一個特定實施例中，式(IV)之CAM以每日約2000 mg之量投與。在另一實施例中，式(IV)之CAM以每日兩次每次約1000 mg之量投與。

【0153】 化合物1-12 (包括其合成)揭示於WO 2013096744及US 20130251673中，其以全文引用之方式併入本文中。化合物17-19 (包括其合成)揭示於WO 2015118057及US 20160347741中，其以全文引用之方式併入本文中。化合物22、24-28及30 (包括其合成)揭示於WO 2017001655及US 20170002025中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0154】

組合物、治療組合及疫苗

本申請案亦關於組合物、治療組合，更特定言之，包含以下之套組

及疫苗：根據本申請案之一或多種HBV抗原、編碼一或多種HBV抗原之聚核苷酸及/或載體。本文所描述之本申請案之HBV抗原、聚核苷酸(包括RNA及DNA)及/或載體中之任一者可用於本申請案之組合物、治療組合或套組及疫苗中。

【0155】 在本申請案之一個實施例中，組合物包含經分離或非天然存在之核酸分子(DNA或RNA)，其包含編碼截短HBV核心抗原的聚核苷酸序列，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致之胺基酸序列組成，或HBV聚合酶抗原，其包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致之胺基酸序列，包含經分離或非天然存在之核酸分子的載體，及/或由經分離或非天然存在之核酸分子編碼之經分離或非天然存在之多肽。

【0156】 在本申請案之一個實施例中，組合物包含一種經分離或非天然存在之核酸分子(DNA或RNA)，其包含編碼HBV Pol抗原之聚核苷酸序列，該HBV Pol抗原包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 7達100%一致之胺基酸序列。

【0157】 在本申請案之一個實施例中，組合物包含編碼截短HBV核心抗原的經分離或非天然存在之核酸分子(DNA或RNA)，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致之胺基酸序列組成。

【0158】 在本申請案之一個實施例中，組合物包含經分離或非天然存在之核酸分子(DNA或RNA)，其包含編碼截短HBV核心抗原的聚核苷酸序列，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致之胺基酸序

列組成；及包含編碼HBV Pol抗原之聚核苷酸序列的經分離或非天然存在之核酸分子(DNA或RNA)，該HBV Pol抗原包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 7達100%一致之胺基酸序列。截短HBV核心抗原及HBV Pol抗原之編碼序列可存在於同一分離或非天然存在之核酸分子(DNA或RNA)中，或兩個不同的經分離或非天然存在之核酸分子(DNA或RNA)中。

【0159】 在本申請案之一個實施例中，組合物包含含有編碼截短HBV核心抗原之聚核苷酸的載體，較佳DNA質體或病毒載體(諸如腺病毒載體)，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致之胺基酸序列組成。

【0160】 在本申請案之一個實施例中，組合物包含含有編碼HBV Pol抗原之聚核苷酸的載體，較佳DNA質體或病毒載體(諸如腺病毒載體)，該HBV Pol抗原包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 7達100%一致之胺基酸序列。

【0161】 在本申請案之一個實施例中，組合物包含含有編碼截短HBV核心抗原之聚核苷酸的載體，較佳DNA質體或病毒載體(諸如腺病毒載體)，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致之胺基酸序列組成；及包含編碼HBV Pol抗原之聚核苷酸的載體，較佳為DNA質體或病毒載體(諸如腺病毒載體)，該HBV Pol抗原包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 7達100%一致之胺基酸序列。包含截短HBV核心抗原之編碼序列的載體及包含HBV Pol抗原之編碼序列的載體可為相同

載體，或兩個不同載體。

【0162】在本申請案之一個實施例中，組合物包含含有編碼融合蛋白之聚核苷酸的載體，較佳為DNA質體或病毒載體(諸如腺病毒載體)，該融合蛋白包含由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原，該載體可操作地連接至包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 7達100%一致之胺基酸序列的HBV Pol抗原，或反之亦然。較佳地，該融合蛋白進一步包含將截短HBV核心抗原可操作地連接至HBV Pol抗原或將HBV Pol抗原可操作地連接至截短HBV核心抗原的连接子。較佳地，該连接子具有胺基酸序列(AlaGly) n ，其中 n 係2至5之整數。

【0163】在本申請案之一個實施例中，組合物包含一種經分離或非天然存在之截短HBV核心抗原，其由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致之胺基酸序列組成。

【0164】在本申請案之一個實施例中，組合物包含一種經分離或非天然存在之HBV Pol抗原，其包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 7達100%一致之胺基酸序列。

【0165】在本申請案之一個實施例中，組合物包含一種經分離或非天然存在之截短HBV核心抗原，其由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致之胺基酸序列組成；及包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 7達100%一致之胺基酸序列的經分離或非天然存在之HBV Pol抗原。

【0166】在本申請案之一個實施例中，組合物包含一種包含含有截短HBV核心抗原的經分離或非天然存在之融合蛋白，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14至少90%一致，較佳與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4達100%一致之胺基酸序列組成，該融合蛋白可操作地連接至HBV Pol抗原，或反之亦然，該HBV Pol抗原包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致之胺基酸序列，較佳與SEQ ID NO: 7達100%一致之胺基酸序列一致。較佳地，該融合蛋白進一步包含將截短HBV核心抗原可操作地連接至HBV Pol抗原或將HBV Pol抗原可操作地連接至截短HBV核心抗原的连接子。較佳地，該连接子具有胺基酸序列(AlaGly) n ，其中 n 係2至5之整數。

【0167】本申請案亦關於一種治療組合或套組，其包含根據本申請案之實施例的表現截短HBV核心抗原及HBV pol抗原之聚核苷酸。編碼本文所描述之本申請案之HBV核心及pol抗原的任何聚核苷酸及/或載體均可用於本申請案之治療組合或套組中。

【0168】根據本申請案之實施例，用於治療有需要之個體體內之HBV感染的治療組合或套組包含：

i)以下中之至少一者：

a)由與SEQ ID NO: 2至少95%一致之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原，及

b)包含編碼該截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子

c)具有與SEQ ID NO: 7至少90%一致之胺基酸序列的HBV聚合酶抗原，其中該HBV聚合酶抗原不具有逆轉錄酶活性及核糖核酸酶H活性，及

d)包含編碼該HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子；及

ii)蛋白殼組裝調節劑。

【0169】在本申請案之一個特定實施例中，治療組合或套組包含：i)包含編碼截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2至少95%一致之胺基酸序列組成；ii)包含編碼HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子，該HBV聚合酶抗原具有與SEQ ID NO: 7至少90%一致之胺基酸序列，其中該HBV聚合酶抗原不具有逆轉錄酶活性及核糖核酸酶H活性；及iii)蛋白殼組裝調節劑。

【0170】根據本申請案之實施例，疫苗組合或套組中之聚核苷酸可連接或分開，由此使自此類聚核苷酸表現之HBV抗原融合在一起或作為獨立蛋白質產生，無論自相同抑或不同聚核苷酸表現。在一個實施例中，第一及第二聚核苷酸係存在於獨立載體，例如DNA質體或病毒載體中，以同一組合物或獨立組合物形式組合使用，由此使所表現之蛋白質亦為獨立蛋白質，但組合使用。在另一個實施例中，由第一及第二聚核苷酸編碼的HBV抗原可由同一載體表現，由此產生HBV核心-pol融合抗原。視情況，核心及pol抗原可藉由短連接子接合或融合在一起。替代地，由第一及第二聚核苷酸編碼的HBV抗原可使用在核心與pol抗原編碼序列之間的核糖體滑移位點(又稱為順式水解酶位點)，獨立地由單一載體表現。此策略產生雙順反子表現載體，其中個別核心及pol抗原係由單一mRNA轉錄物產生。取決於mRNA轉錄物上編碼序列之次序，由此類雙順反子表現載體產生之核心及pol抗原可具有額外N或C端殘基。可用於此目的的核糖體

滑移位點之實例包括但不限於來自口蹄疫病毒(FMDV)之FA2滑移位點。另一種可能係由第一及第二聚核苷酸編碼之HBV抗原可獨立地由兩個獨立載體表現，一個載體編碼HBV核心抗原且一個編碼HBV pol抗原。

【0171】在一個較佳實施例中，第一及第二聚核苷酸係存在於獨立載體，例如DNA質體或病毒載體中。較佳地，該等獨立載體係存在於同一組合物中。

【0172】根據本申請案之較佳實施例，治療組合或套組包含存在於第一載體中之第一聚核苷酸、存在於第二載體中之第二聚核苷酸。第一及第二載體可相同或不同。較佳地，載體為DNA質體。

【0173】在本申請案之一個特定實施例中，第一載體係第一DNA質體，第二載體係第二DNA質體。該第一及第二DNA質體中之每一者包含複製起點，較佳為SEQ ID NO: 21之pUC ORI，及抗生素抗性卡匣，其較佳包含具有與SEQ ID NO: 23至少90%一致之聚核苷酸序列的經密碼子優化之Kan^r基因，該基因較佳處於bla啟動子，例如SEQ ID NO: 24中所示之bla啟動子的控制下。該第一及第二DNA質體各自獨立地進一步包含以下至少一個：啟動子序列、強化子序列，及編碼可操作地連接至第一聚核苷酸序列或第二聚核苷酸序列之信號肽序列的聚核苷酸序列。較佳地，第一及第二DNA質體中之每一者包含可操作地連接至第一聚核苷酸或第二聚核苷酸之上游序列(其中上游序列包含來自5'端至3'端的序列)、SEQ ID NO: 18或19之啟動子序列、強化子序列及編碼具有SEQ ID NO: 9或15之胺基酸序列之信號肽序列的聚核苷酸序列。該第一及第二DNA質體各自亦可包含位於HBV抗原編碼序列下游的聚腺苷酸化信號，諸如SEQ ID NO: 20之bGH聚腺苷酸化信號。

【0174】在本申請案之一個特定實施例中，第一載體為病毒載體且第二載體為病毒載體。較佳地，病毒載體中之每一者係腺病毒載體，更佳係Ad26或Ad35載體，其包含包括編碼本申請案之HBV pol抗原或截短HBV核心抗原之聚核苷酸的表現卡匣；可操作地連接至編碼HBV抗原之聚核苷酸的上游序列(包含來自5'端至3'端的序列)、啟動子序列(較佳為SEQ ID NO: 19之CMV啟動子序列)、強化子序列(較佳SEQ ID NO: 12之ApoAI基因片段序列)及編碼信號肽序列之聚核苷酸序列(較佳地具有SEQ ID NO: 15之胺基酸序列的免疫球蛋白分泌信號)；及可操作地連接至編碼HBV抗原之聚核苷酸的下游序列，其包含聚腺苷酸化信號，較佳SEQ ID NO: 13之SV40聚腺苷酸化信號。

【0175】在另一較佳實施例中，第一及第二聚核苷酸係存在於單一載體，例如DNA質體或病毒載體中。較佳地，單一載體係腺病毒載體，更佳係Ad26載體，其包含表現卡匣，該表現卡匣包括編碼本申請案之HBV pol抗原及截短HBV核心抗原，較佳編碼呈融合蛋白形式的本申請案之HBV pol抗原及截短HBV核心抗原的聚核苷酸；可操作地連接至編碼HBV pol及截短核心抗原之聚核苷酸的上游序列(包含來自5'端至3'端的序列)、啟動子序列(較佳為SEQ ID NO: 19之CMV啟動子序列)、強化子序列(較佳SEQ ID NO: 12之ApoAI基因片段序列)及編碼信號肽序列之聚核苷酸序列(較佳地具有SEQ ID NO: 15之胺基酸序列的免疫球蛋白分泌信號)；及可操作地連接至編碼HBV抗原之聚核苷酸的下游序列，其包含聚腺苷酸化信號，較佳SEQ ID NO: 13之SV40聚腺苷酸化信號。

【0176】當本申請案之治療組合包含第一載體(諸如DNA質體或病毒載體)及第二載體(諸如DNA質體或病毒載體)時，第一及第二載體中之每

一者之量不受特別限制。舉例而言，第一DNA質體及第二DNA質體可以重量計以10:1至1:10，諸如以重量計以10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10之比率存在。較佳地，第一及第二DNA質體按重量計係以1:1之比率存在。本申請案之治療組合可進一步包含編碼適用於治療HBV感染之第三活性劑的第三載體。

【0177】 本申請案之組合物及治療組合可包含編碼額外HBV抗原之額外聚核苷酸或載體及/或額外HBV抗原或其免疫原性片段，諸如HBsAg、HBV L蛋白或HBV包膜蛋白，或編碼其之聚核苷酸序列。然而，在特定實施例中，本申請案之組合物及治療組合不包含某些抗原。

【0178】 在一個特定實施例中，本申請案之組合物或治療組合或套組不包含HBsAg或編碼HBsAg之聚核苷酸序列。

【0179】 在另一特定實施例中，本申請案之組合物或治療組合或套組不包含HBV L蛋白或編碼HBV L蛋白之聚核苷酸序列。

【0180】 在本申請案之又一特定實施例中，本申請案之組合物或治療組合不包含HBV包膜蛋白或編碼HBV包膜蛋白之聚核苷酸序列。

【0181】 本申請案之組合物及治療組合亦可包含醫藥學上可接受之載劑。醫藥學上可接受之載劑係無毒的且不應干擾活性成分之功效。醫藥學上可接受之載劑可包括一或多種賦形劑，諸如黏合劑、崩解劑、膨潤劑、懸浮劑、乳化劑、潤濕劑、潤滑劑、調味劑、甜味劑、防腐劑、染料、增溶劑及包覆劑。醫藥學上可接受之載劑可包括媒劑，諸如脂質奈米顆粒(LNP)。該載劑或其他材料之確切性質可取決於投與途徑，例如肌肉內、皮內、皮下、經口、靜脈內、皮膚、黏膜內(例如腸)、鼻內或腹膜內

途徑。對於液體可注射製劑，例如懸浮液及溶液，適合的載劑及添加劑包括水、乙二醇、油、醇、防腐劑、著色劑及其類似物。對於固體口服製劑，例如散劑、膠囊、囊片、膠囊錠及錠劑，適合的載劑及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物。對於鼻噴霧劑/吸入劑混合物，水溶液/懸浮液可包含水、乙二醇、油、潤滑劑、穩定劑、潤濕劑、防腐劑、芳族化合物、調味劑及其類似物作為適合的載劑及添加劑。

【0182】 本申請案之組合物及治療組合可適合於向個體投與之任何物質形式調配以促進投與及改善功效，包括但不限於經口(經腸)投與及非經腸注射。非經腸注射包括靜脈內注射或輸注、皮下注射、皮內注射及肌肉內注射。本申請案之組合物亦可調配用於其他投與途徑，包括經黏膜、眼、直腸、長效植入、舌下投與(即在舌頭下方，自口腔黏膜投與，繞過門脈循環)、吸入或鼻內投與。

【0183】 在本申請案之一個較佳實施例中，本申請案之組合物及治療組合係調配用於非經腸注射，較佳經皮下、皮內注射或肌肉內注射，更佳肌肉內注射。

【0184】 根據本申請案之實施例，供投與之組合物及治療組合通常將包含於醫藥學上可接受之載劑，例如水性載劑中之緩衝溶液，諸如緩衝生理食鹽水及類似物，例如磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)。視需要，該等組合物及治療組合亦可含有醫藥學上可接受之物質以接近生理條件，諸如pH調節及緩衝劑。舉例而言，包含質體DNA之本申請案之組合物或治療組合可含有磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)作為醫藥學上可接受之載劑。質體DNA之存在濃度可為例如0.5 mg/mL至5 mg/mL，諸如為0.5 mg/mL、

1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL或5 mg/mL，較佳為1 mg/mL。

【0185】本申請案之組合物及治療組合可根據此項技術中熟知之方法調配為疫苗(亦稱為「免疫原性組合物」)。此類組合物可包括用以增強免疫反應之佐劑。根據本發明，調配物中各組分之最佳比率可藉由熟習此項技術者熟知之技術測定。

【0186】在本申請案之一個特定實施例中，組合物或治療組合為DNA疫苗。DNA疫苗通常包含含有處於強真核啟動子控制下的編碼所關注抗原之聚核苷酸的細菌質體。在將質體遞送至宿主之細胞質中之後，即產生並內源性加工編碼之抗原。所得抗原通常誘發體液及細胞介導之免疫反應。DNA疫苗有利至少係由於其提供改良之安全性，具有溫度穩定性，可容易地用於表現抗原變異體且易於製造。可使用本申請案之DNA質體中之任一者製備此類DNA疫苗。

【0187】在本申請案之其他特定實施例中，組合物或治療組合為RNA疫苗。RNA疫苗通常包含至少一個編碼相關抗原，例如根據本申請案之融合蛋白或HBV抗原之單股RNA分子。與DNA疫苗類似，在將RNA遞送至宿主之細胞質中之後，即產生並內源性加工編碼之抗原，誘發體液及細胞介導之免疫反應。RNA序列可經密碼子優化以提高轉譯效率。RNA分子可根據本發明，藉由此項技術中已知之任何方法，諸如藉由添加例如具有至少30個腺苷殘基之聚腺苷酸尾；及/或用經修飾之核糖核苷酸，例如7-甲基鳥苷帽對5端加帽進行修飾以增進穩定性及/或轉譯，該經修飾之核糖核苷酸可在RNA合成期間併入或在RNA轉錄之後以酶進行工程改造。RNA疫苗亦可為由 α 病毒表現載體開發之自我複製RNA疫苗。自

我複製RNA疫苗包含來源於屬於 α 病毒科之病毒的複製酶RNA分子，其具有控制融合蛋白或HBV抗原RNA複製之亞基因體啟動子，隨後為位於該複製酶下游的人工聚腺苷酸尾。

【0188】在某些實施例中，另一佐劑可包括於本申請案之組合物或治療組合中，或與本申請案之組合物或治療組合共投與。另一佐劑之使用係可選的，且當組合物係用於疫苗接種目的時，其可進一步增強免疫反應。適於共投與或包括在根據本申請案之組合物中的其他佐劑應較佳地為可能安全、具有良好耐受性且在人類中有效之佐劑。佐劑可為小分子或抗體，包括但不限於免疫檢查點抑制劑(例如抗PD1、抗TIM-3等)、鐸樣受體促效劑(例如TLR7促效劑及/或TLR8促效劑)、RIG-1促效劑、IL-15超級促效劑(Altor Bioscience)、突變IRF3及IRF7基因佐劑、STING促效劑(Aduro)、FLT3L基因佐劑及IL-7-hyFc。舉例而言，佐劑亦可例如選自在以下中之抗HBV劑：HBV DNA聚合酶抑制劑；免疫調節劑；鐸樣受體7調節劑；鐸樣受體8調節劑；鐸樣受體3調節劑；干擾素 α 受體配位體；玻尿酸酶抑制劑；IL-10調節劑；HBsAg抑制劑；鐸樣受體9調節劑；親環蛋白抑制劑；HBV預防性疫苗；HBV治療性疫苗；HBV病毒進入抑制劑；靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸，更特定言之抗HBV反義寡核苷酸；短干擾RNA (siRNA)，更特定言之抗HBV siRNA；核酸內切酶調節劑；核糖核苷酸還原酶抑制劑；B型肝炎病毒E抗原抑制劑；靶向B型肝炎病毒之表面抗原的HBV抗體；HBV抗體；CCR2趨化因子拮抗劑；胸腺素促效劑；細胞介素，諸如IL12；蛋白殼組裝調節劑、核蛋白抑制劑(HBV核心或蛋白殼蛋白抑制劑)；核酸聚合物(NAP)；視黃酸誘導性基因1之刺激劑；NOD2刺激劑；重組胸腺素 α -1；B型肝炎病毒複製抑制劑；PI3K抑

制劑；cccDNA抑制劑；免疫檢查點抑制劑，諸如PD-L1抑制劑、PD-1抑制劑、TIM-3抑制劑、TIGIT抑制劑、Lag3抑制劑及CTLA-4抑制劑；在免疫細胞(更特定言之T細胞)上表現之共刺激受體，諸如CD27、CD28等的促效劑；BTK抑制劑；用於治療HBV之其他藥物；IDO抑制劑；精胺酸酶抑制劑；以及KDM5抑制劑。

【0189】在某些實施例中，第一及第二非天然存在之核酸分子中之各者獨立地與脂質奈米顆粒(LNP)調配。

【0190】本申請案亦提供製成本申請案之組合物及治療組合的方法。一種產生組合物或治療組合之方法，其包含將編碼本申請案之HBV抗原、載體及/或多肽的經分離聚核苷酸與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合。一般熟習此項技術者將熟悉用於製備此類組合物之習知技術。

【0191】

誘發免疫反應或治療HBV感染之方法

本申請案亦提供在有需要之個體中誘發針對B型肝炎病毒(HBV)之免疫反應的方法，其包含向該個體投與免疫原性有效量的本申請案之組合物或免疫性組合物。本文所描述之本申請案之組合物及治療組合中之任一者可用於本申請案之方法中。

【0192】如本文所用，術語「感染」係指致病物對宿主之侵襲。當致病物能夠侵襲宿主，且在宿主內複製或繁殖時，認為其具有「感染性」。感染物之實例包括病毒，例如HBV及某些物種之腺病毒、朊病毒、細菌、真菌、原蟲及類似物。「HBV感染」特指HBV對宿主生物體，諸如宿主生物體之細胞及組織之侵襲。

【0193】當關於本文所描述之方法使用時，短語「誘發免疫反應」

涵蓋在有需要之個體中引起針對感染，例如HBV感染之所需免疫反應或作用。「誘發免疫反應」亦涵蓋提供針對病原體，例如HBV之治療性免疫以進行治療。如本文所用，術語「治療性免疫」或「治療性免疫反應」意謂經疫苗接種之個體能夠控制該疫苗接種所針對之病原體感染，例如藉由用HBV疫苗進行疫苗接種引起針對HBV感染之免疫。在一個實施例中，「誘發免疫反應」意謂在有需要之個體中產生免疫，例如以提供針對疾病，諸如HBV感染之治療作用。在某些實施例中，「誘發免疫反應」係指引起或改善針對HBV感染之細胞免疫，例如T細胞反應。在某些實施例中，「誘發免疫反應」係指引起或改善針對HBV感染之體液免疫反應。在某些實施例中，「誘發免疫反應」係指引起或改善針對HBV感染之細胞及體液免疫反應。

【0194】如本文所用，術語「保護性免疫」或「保護性免疫反應」意謂經疫苗接種之個體能夠控制該疫苗接種所針對之病原體感染。通常，產生「保護性免疫反應」之個體僅產生輕度至中度臨床症狀或完全無症狀。通常，針對某一病原體具有「保護性免疫反應」或「保護性免疫」之個體將不會死於該病原體感染。

【0195】通常，本申請案之組合物及治療組合的投與將具有治療目的，以在HBV感染或發展HBV感染特有之症狀之後產生針對HBV之免疫反應，例如用於治療性疫苗接種。

【0196】如本文所用，「免疫原性有效量」或「免疫有效量」意謂足以在有需要之個體中誘發所需免疫作用或免疫反應的組合物、聚核苷酸、載體或抗原之量。免疫原性有效量可為足以及在有需要之個體中誘發免疫反應的量。免疫原性有效量可為足以及在有需要之個體中產生免疫性，例如針

對疾病，諸如HBV感染提供治療作用的量。免疫原性有效量可取決於多種因素而變化，諸如個體之身體狀況，年齡、體重、健康狀況等；具體應用，例如提供保護性免疫或治療性免疫；以及免疫需要針對之具體疾病，例如病毒感染。一般熟習此項技術者根據本發明可容易地確定免疫原性有效量。

【0197】在本申請案之具體實施例中，免疫原性有效量係指足以達成以下效果中之至少一個、兩個、三個、四個或更多個之組合物或治療組合之量：(i)降低或改善HBV感染或其相關症狀之嚴重程度；(ii)降低HBV感染或其相關症狀之持續時間；(iii)預防HBV感染或其相關症狀之進展；(iv)使得HBV感染或其相關症狀消退；(v)預防HBV感染或其相關症狀之發展或發作；(vi)預防HBV感染或其相關症狀復發；(vii)減少患有HBV感染之個體住院；(viii)降低患有HBV感染之個體之住院時長；(ix)提高患有HBV感染之個體之存活率；(x)消除個體中之HBV感染；(xi)抑制或降低個體中之HBV複製；及/或(xii)增強或改善另一療法之預防性或治療效果。

【0198】免疫原性有效量亦可為足以減小HBsAg含量以符合臨床血清轉化之發展；利用個體之免疫系統實現持久HBsAg清除以及減少受感染肝細胞；誘導HBV抗原特異性活化之T細胞群；及/或在12個月內實現持久的HBsAg喪失的量。目標指標之實例包括下限HBsAb低於500個複本之HBsAg國際單位(IU)之臨限值及/或較高CD8計數。

【0199】作為通用指導，免疫原性有效量當用於DNA質體時可在約0.1 mg/mL至10 mg/mL總DNA質體範圍內，諸如為0.1 mg/mL、0.25 mg/mL、0.5 mg/mL、0.75 mg/mL、1 mg/mL、1.5 mg/mL、2 mg/mL、

3 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、7 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL或10 mg/mL。較佳地，DNA質體之免疫原性有效量小於8 mg/mL，更佳小於6 mg/mL，甚至更佳為3-4 mg/mL。免疫原性有效量可來自一個載體或質體，或來自多個載體或質體。作為其他通用指導，在參考肽使用時，免疫原性有效量可在每次投與約10 µg至1 mg範圍內，諸如每次投與10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、9000或1000 µg。免疫原性有效量可經單一組合物或經多種組合物，諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10種組合物(例如錠劑、膠囊或可注射劑，或適於皮內遞送，例如適於使用皮內遞送貼片皮內遞送的任何組合物)投與，其中多個膠囊或多次注射液的投與總體向個體提供免疫原性有效量。舉例而言，當使用兩個DNA質體時，免疫原性有效量可為3-4 mg/mL，具有1.5-2 mg/mL各質體。亦可按所謂的初打-加打方案，向個體投與免疫原性有效量，且隨後向該個體投與另一劑免疫原性有效量。此初打-加打方案之一般概念係熟習疫苗領域之技術者熟知的。視需要，可視情況在該方案中添加進一步的加打投與。

【0200】可藉由將兩個DNA質體，例如編碼HBV核心抗原之第一DNA質體及編碼HBV pol抗原之第二DNA質體混合並將混合物遞送至單一解剖部位來將包含該兩個質體的治療組合投與個體。替代地，可進行兩次獨立的免疫接種，分別遞送單一表現質體。在此類實施例中，無論兩個質體係作為混合物以單次免疫接種投與抑或分兩次獨立的免疫接種投與，第一DNA質體及第二DNA質體均可按重量計以10:1至1:10，諸如按重量計以10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10之比率投與。較佳地，第一及第二

DNA質體係以按重量計1:1之比率投與。

【0201】較佳地，根據本申請案之方法的待治療個體係感染HBV之個體，特別是患有慢性HBV感染之個體。急性HBV感染之特徵在於先天免疫系統之高效活化加上隨後的廣泛適應性反應(例如HBV特異性T細胞、中和抗體)，由此通常引起複製之成功抑制或受感染肝細胞之移除。相比之下，此類反應由於高病毒及抗原負荷而減弱或減小，例如HBV包膜蛋白大量產生且可相對於感染性病毒1,000倍過量釋放於亞病毒顆粒中。

【0202】慢性HBV感染係分階段描述的，以病毒負荷、肝酶含量(壞死性發炎活動)、HBeAg或HBsAg負荷，或針對該等抗原之抗體之存在表徵。cccDNA含量保持相對恆定，每個細胞有約10至50個複本，即使病毒血症可能變化極大。cccDNA物種之存留導致慢性。更具體言之，慢性HBV感染各階段包括：(i)免疫耐受期，以高病毒負荷及正常或升高極小之肝酶為特徵；(ii)免疫活化HBeAg陽性期，在此階段觀察到較低或下降水準之病毒複製及明顯升高之肝酶；(iii)非活動性HBsAg攜帶期，該階段係具有較低病毒負荷之低複製狀態且在血清中具有可遵循HBeAg血清轉化之正常肝酶含量；以及(iv)HBeAg陰性期，在該階段中，定期發生病毒複製(再活化)且伴隨肝酶含量之波動，在前核心及/或基礎核心啟動子中之突變係常見的，使得受感染細胞無法產生HBeAg。

【0203】如本文所用，「慢性HBV感染」係指個體中可偵測到HBV存在超過6個月。患有慢性HBV感染之個體可處於慢性HBV感染之任何階段。慢性HBV感染係根據其在該領域中之一般含義理解。慢性HBV感染可例如以急性HBV感染之後HBsAg存留達6個月或更長時間為特徵。舉例

而言，本文所提及的慢性HBV感染遵循疾病控制與預防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)所公開之定義，根據該定義，慢性HBV感染可藉由實驗室標準表徵，諸如：(i)針對B型肝炎核心抗原之IgM抗體呈陰性(IgM抗HBc)及針對B型肝炎表面抗原(HBsAg)、B型肝炎e抗原(HBeAg)或有關B型肝炎病毒DNA之核酸測試呈陽性；或(ii)針對HBsAg或有關HBV DNA之核酸測試呈陽性，或間隔至少6個月兩次針對HBeAg呈陽性。

【0204】較佳地，免疫原性有效量係指足以治療慢性HBV感染的本申請案之組合物或治療組合之量。

【0205】在一些實施例中，患有慢性HBV感染之個體正在經歷核苷類似物(NUC)治療，且受NUC抑制。如本文所用，「受NUC抑制」係指個體具有不可偵測之HBV病毒含量及穩定丙胺酸轉胺酶(ALT)含量達至少六個月。核苷/核苷酸類似物治療之實例包括HBV聚合酶抑制劑，諸如恩替卡韋及替諾福韋。較佳地，患有慢性HBV感染之個體不會患上晚期肝纖維化或肝硬化。此類個體通常會具有小於3分的針對纖維化之METAVIR評分及小於9 kPa之肝纖維化掃描(fibroscan)結果。METAVIR評分係藉由B型肝炎患者之肝切片之組織病理學評定來評估發炎及纖維化程度的一種常用評分系統。該評分系統指定兩個標準化數值：一個反映發炎之程度且一個反映纖維化之程度。

【0206】咸信消除或減輕慢性HBV可允許包括病毒誘發肝硬化及肝細胞癌在內之重度肝病的早期疾病攔截。因此，本申請案之方法亦可用作治療HBV誘發之疾病的療法。HBV誘發疾病之實例包括但不限於肝硬化、癌症(例如肝細胞癌)及纖維化，特別是以針對纖維化之METAVIR分

數係3分或更高為特徵的晚期纖維化。在此類實施例中，免疫原性有效量係足以在12個月內達成HBsAg之持久喪失且明顯減輕臨床疾病(例如肝硬化、肝細胞癌等)的量。

【0207】根據本申請案之實施例的方法進一步包含向有需要之個體投與另一免疫原性藥劑(諸如另一HBV抗原或其他抗原)或另一抗HBV劑(諸如核苷類似物或其他抗HBV劑)與本申請案之組合物的組合。舉例而言，另一抗HBV劑或免疫原性劑可為小分子或抗體，包括但不限於免疫檢查點抑制劑(例如，抗PD1、抗TIM-3等)、鐸樣受體促效劑(例如，TLR7促效劑及/或TLR8促效劑)、RIG -1促效劑、IL-15超級促效劑(Altor Bioscience)、突變IRF3及IRF7基因佐劑、STING促效劑(Aduro)、FLT3L基因佐劑、IL12基因佐劑IL-7-hyFc；與HBV env結合之CAR-T (S-CAR細胞)；蛋白殼組裝調節劑；cccDNA抑制劑、HBV聚合酶抑制劑(例如恩替卡韋及替諾福韋)。一種或其他抗HBV活性劑可為例如小分子、抗體或其抗原結合片段、多肽、蛋白質或核酸。一或其他抗HBV劑可例如選自以下中：HBV DNA聚合酶抑制劑；免疫調節劑；鐸樣受體7調節劑；鐸樣受體8調節劑；鐸樣受體3調節劑；干擾素 α 受體配位體；玻尿酸酶抑制劑；IL-10調節劑；HBsAg抑制劑；鐸樣受體9調節劑；親環蛋白抑制劑；HBV預防性疫苗；HBV治療性疫苗；HBV病毒進入抑制劑；靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸，更特定言之抗HBV反義寡核苷酸；短干擾RNA(siRNA)，更特定言之抗HBV siRNA；核酸內切酶調節劑；核糖核苷酸還原酶抑制劑；B型肝炎病毒E抗原抑制劑；靶向B型肝炎病毒之表面抗原的HBV抗體；HBV抗體；CCR2趨化因子拮抗劑；胸腺素促效劑；細胞介素，諸如IL12；蛋白殼組裝調節劑、核蛋白抑制劑(HBV核心或蛋白殼蛋

白抑制劑)；核酸聚合物(NAP)；視黃酸誘導性基因1之刺激劑；NOD2刺激劑；重組胸腺素 α -1；B型肝炎病毒複製抑制劑；PI3K抑制劑；cccDNA抑制劑；免疫檢查點抑制劑，諸如PD-L1抑制劑、PD-1抑制劑、TIM-3抑制劑、TIGIT抑制劑、Lag3抑制劑及CTLA-4抑制劑；在免疫細胞(更特定言之T細胞)上表現之共刺激受體，諸如CD27、CD28等的促效劑；BTK抑制劑；用於治療HBV之其他藥物；IDO抑制劑；精胺酸酶抑制劑；以及KDM5抑制劑。

【0208】

遞送方法

本申請案之組合物及治療組合可根據本發明，藉由此項技術中已知之任何方法向個體投與，包括但不限於非經腸投與(例如肌肉內、皮下、靜脈內或皮內注射)、經口投與、經皮投與及鼻投與。較佳地，組合物及治療組合係非經腸(例如藉由肌肉內注射或皮內注射)或經皮投與。

【0209】在組合物或治療組合包含一或多個DNA質體之本申請案之一些實施例中，投與可藉由注射穿過皮膚，例如肌肉內或皮內注射，較佳肌肉內注射進行。肌肉內注射可與電穿孔組合，亦即，施加電場以有助於DNA質體遞送至細胞中。如本文所用，術語「電穿孔」係指使用跨膜電場脈衝在生物膜中誘導產生微觀路徑(孔)。在活體內電穿孔期間，向細胞施加適當幅值及持續時間之電場，誘導短暫的細胞膜滲透性增強狀態，由此實現無法獨自跨越細胞膜之分子的細胞吸收。藉由電穿孔產生此類孔有助於諸如質體、寡核苷酸、siRNA、藥物等生物分子穿過細胞膜之一側到達另一側。經展示，利用活體內電穿孔來遞送DNA疫苗使宿主細胞對質體之吸收明顯增加，但亦會在注射部位引起輕度至中度發炎。因此，相較

於習知注射，利用皮內或肌肉內電穿孔使轉染效率及免疫反應顯著改良(例如分別增加1,000倍及100倍)。

【0210】在一個典型實施例中，將電穿孔與肌肉內注射組合。然而，亦可將電穿孔與其他非經腸投與形式，例如皮內注射、皮下注射等組合。

【0211】經由電穿孔投與本申請案之組合物、治療組合或疫苗可使用電穿孔裝置實現，該等電穿孔裝置可經組態以將有效引起細胞膜中形成可逆孔的能量脈衝遞送至所希望的哺乳動物組織。電穿孔裝置可包括電穿孔組件及電極總成或手柄總成。電穿孔組件可包括以下電穿孔裝置組件其中之一或多個：控制器、電流波形產生器、阻抗測試儀、波形記錄器、輸入元件、狀態報告元件、通信端口、記憶體組件、電源及電源開關。電穿孔可使用活體內電穿孔裝置實現。可有助於遞送本申請案之組合物及治療組合之電穿孔裝置及電穿孔方法之實例，尤其是彼等包含DNA質體之電穿孔裝置及電穿孔方法之實例，包括CELLECTRA® (Inovio Pharmaceuticals, Blue Bell, PA)、Elgen 電穿孔器(Inovio Pharmaceuticals, Inc.)、Tri-Grid™遞送系統(Ichor Medical Systems, Inc., San Diego, CA 92121)，及描述於以下文獻中之彼等實例：美國專利第7,664,545號、美國專利第8,209,006號、美國專利第9,452,285號、美國專利第5,273,525號、美國專利第6,110,161號、美國專利第6,261,281號、美國專利第6,958,060號及美國專利第6,939,862號、美國專利第7,328,064號、美國專利第6,041,252號、美國專利第5,873,849號、美國專利第6,278,895號、美國專利第6,319,901號、美國專利第6,912,417號、美國專利第8,187,249號、美國專利第9,364,664號、美國專利第9,802,035

號、美國專利第6,117,660號以及國際專利申請公開案第WO2017172838號中，其皆以全文引用之方式併入本文中。活體內電穿孔裝置之其他實例描述於與本申請案同一天提交的題為「Method and Apparatus for the Delivery of Hepatitis B Virus (HBV) Vaccines」的代理人案號為688097-405WO之國際專利申請案中，其內容以全文引用之方式併入本文中。關於遞送本申請案之組合物及治療組合之申請案亦涵蓋使用脈衝電場，舉例來說，如描述於例如美國專利第6,697,669號中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0212】 在組合物或治療組合包含一或多個DNA質體之本申請案之其他實施例中，投與方法係經皮投與。經皮投與可與表皮磨蝕組合以有助於將DNA質體遞送至細胞。舉例而言，可使用皮膚貼片進行表皮磨蝕。在移除皮膚貼片後，組合物或治療組合可沈積於經磨蝕之皮膚上。

【0213】 遞送方法不限於上述實施例，且用於細胞內遞送之任何手段均可使用。本申請案之方法所涵蓋的其他細胞內遞送方法包括但不限於脂質體囊封、脂質奈米顆粒(LNP)等。

【0214】

佐劑

在本申請案之一些實施例中，誘發針對HBV之免疫反應的方法進一步包含投與佐劑。術語「佐劑」與「免疫刺激劑」在本文中可互換地使用，且定義為刺激免疫系統之一或多種物質。在此情形下，佐劑係用於增強針對本申請案之HBV抗原及抗原性HBV多肽之免疫反應。

【0215】 根據本申請案之實施例，佐劑可存在於本申請案之治療組合或組合物中，或以獨立組合物形式投與。佐劑可為例如小分子或抗體。

適用於本申請案之佐劑之實例包括但不限於免疫檢查點抑制劑(例如抗PD1、抗TIM-3等)、鐸樣受體促效劑(例如TLR7促效劑及/或TLR8促效劑)、RIG-1促效劑、IL-15超級促效劑(Altor Bioscience)、突變IRF3及IRF7基因佐劑、STING促效劑(Aduro)、FLT3L基因佐劑、IL12基因佐劑及IL-7-hyFc。佐劑之實例可例如選自在以下中之抗HBV劑：HBV DNA聚合酶抑制劑；免疫調節劑；鐸樣受體7調節劑；鐸樣受體8調節劑；鐸樣受體3調節劑；干擾素 α 受體配位體；玻尿酸酶抑制劑；IL-10調節劑；HBsAg抑制劑；鐸樣受體9調節劑；親環蛋白抑制劑；HBV預防性疫苗；HBV治療性疫苗；HBV病毒進入抑制劑；靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸，更特定言之抗HBV反義寡核苷酸；短干擾RNA (siRNA)，更特定言之抗HBV siRNA；核酸內切酶調節劑；核糖核苷酸還原酶抑制劑；B型肝炎病毒E抗原抑制劑；靶向B型肝炎病毒之表面抗原的HBV抗體；HBV抗體；CCR2趨化因子拮抗劑；胸腺素促效劑；細胞介素，諸如IL12；蛋白殼組裝調節劑、核蛋白抑制劑(HBV核心或蛋白殼蛋白抑制劑)；核酸聚合物(NAP)；視黃酸誘導性基因1之刺激劑；NOD2刺激劑；重組胸腺素 α -1；B型肝炎病毒複製抑制劑；PI3K抑制劑；cccDNA抑制劑；免疫檢查點抑制劑，諸如PD-L1抑制劑、PD-1抑制劑、TIM-3抑制劑、TIGIT抑制劑、Lag3抑制劑及CTLA-4抑制劑；在免疫細胞(更特定言之T細胞)上表現之共刺激受體，諸如CD27、CD28等的促效劑；BTK抑制劑；用於治療HBV之其他藥物；IDO抑制劑；精胺酸酶抑制劑；以及KDM5抑制劑。

【0216】本申請案之組合物及治療組合亦可與至少一種其他抗HBV劑組合投與。適合用於本申請案的抗HBV劑之實例包括但不限於小分子、抗體，及/或結合HBV env之CAR-T療法(S-CAR細胞)、蛋白殼組裝

調節劑、TLR促效劑(例如TLR7及/或TLR8促效劑)、cccDNA抑制劑、HBV聚合酶抑制劑(例如恩替卡韋及替諾福韋)及/或免疫檢查點抑制劑等。

【0217】至少一種抗HBV劑可例如選自以下中：HBV DNA聚合酶抑制劑；免疫調節劑；鐸樣受體7調節劑；鐸樣受體8調節劑；鐸樣受體3調節劑；干擾素 α 受體配位體；玻尿酸酶抑制劑；IL-10調節劑；HBsAg抑制劑；鐸樣受體9調節劑；親環蛋白抑制劑；HBV預防性疫苗；HBV治療性疫苗；HBV病毒進入抑制劑；靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸，更特定言之抗HBV反義寡核苷酸；短干擾RNA (siRNA)，更特定言之抗HBV siRNA；核酸內切酶調節劑；核糖核苷酸還原酶抑制劑；B型肝炎病毒E抗原抑制劑；靶向B型肝炎病毒之表面抗原的HBV抗體；HBV抗體；CCR2趨化因子拮抗劑；胸腺素促效劑；細胞介素，諸如IL12；蛋白殼組裝調節劑、核蛋白抑制劑(HBV核心或蛋白殼蛋白抑制劑)；核酸聚合物(NAP)；視黃酸誘導性基因1之刺激劑；NOD2刺激劑；重組胸腺素 α -1；B型肝炎病毒複製抑制劑；PI3K抑制劑；cccDNA抑制劑；免疫檢查點抑制劑，諸如PD-L1抑制劑、PD-1抑制劑、TIM-3抑制劑、TIGIT抑制劑、Lag3抑制劑及CTLA-4抑制劑；在免疫細胞(更特定言之T細胞)上表現之共刺激受體，諸如CD27、CD28等的促效劑；BTK抑制劑；用於治療HBV之其他藥物；IDO抑制劑；精胺酸酶抑制劑；以及KDM5抑制劑。此類抗HBV劑可與本申請案之組合物及治療組合同時或依序投與。

【0218】

初打/加打免疫接種方法

本申請案之實施例亦涵蓋在所謂的初打-加打方案中，向個體投與免

疫原性有效量之組合物或治療組合，且隨後向該個體投與另一劑量之免疫原性有效量之組合物或治療組合。因此，在一個實施例中，本申請案之組合物或治療組合係用於引發免疫反應之初打疫苗。在另一個實施例中，本申請案之組合物或治療組合係用於增強免疫反應之加打疫苗。本申請案之初打及加打疫苗可用於本文所描述的本申請案之方法中。此初打-加打方案之一般概念係熟習疫苗領域之技術者熟知的。本文所描述之本申請案之組合物及治療組合中之任一種可用作初打及/或加打疫苗以引發及/或增強針對HBV之免疫反應。

【0219】在本申請案之一些實施例中，本申請案之組合物或治療組合可投與用於初打免疫接種。組合物或治療組合可再投與用於加打免疫接種。視需要，該組合物或疫苗組合之進一步加打投與可視情況添加至該方案中。佐劑可存在於用於加打免疫接種的本申請案之組合物中，存在於欲投與本申請案之組合物或治療組合一起投與以用於加打免疫接種的獨立組合物中，或獨自投與作為加打免疫接種。在該方案中包括佐劑的該等實施例中，佐劑較佳用於加打免疫接種。

【0220】初打-加打方案之說明性且非限制性實例包括向個體投與單次劑量的免疫原性有效量之本申請案之組合物或治療組合以引發免疫反應；且隨後投與另一劑量之免疫原性有效量的本申請案之組合物或治療組合以增強免疫反應，其中該加打免疫接種首次係在初始投與初打免疫接種之後約兩至六週，較佳四週投與。視情況，在初始投與初打免疫接種之後約10至14週，較佳12週，投與組合物或治療組合或其他佐劑之其他加打免疫接種。

【0221】

套組

本文亦提供一種套組，其包含本申請案之治療組合。套組可在一或多個獨立組合物中包含第一聚核苷酸、第二聚核苷酸及至少一種蛋白殼組裝調節劑，或套組可在單一組合物中包含第一聚核苷酸、第二聚核苷酸蛋白殼組裝調節劑。套組可進一步包含一或多種佐劑或免疫刺激劑，及/或其他抗HBV劑。

【0222】 在投與動物或人類生物體中時誘發或刺激抗HBV免疫反應的能力可使用此項技術中之多種標準分析法在活體外或活體內評估。有關可用於評估免疫反應之起始及活化之技術的大體描述，參見例如Coligan等人 (1992及1994, *Current Protocols in Immunology*; 編者J Wiley & Sons Inc, National Institute of Health)。細胞免疫之量測可藉由量測由活化之效應細胞，包括來源於CD4⁺及CD8⁺ T細胞之該等細胞所分泌之細胞介素譜(例如藉由ELISPOT定量產生IL-10或IFN γ 之細胞)、藉由確定免疫效應細胞之活化狀態(例如藉由經典的[³H]胸苷吸收或基於流式細胞測量術進行之T細胞增殖分析)、藉由分析致敏個體中之抗原特異性T淋巴細胞(例如細胞毒性分析中之肽特異性溶解等)進行。

【0223】 刺激細胞及/或體液反應之能力可藉由抗體結合及/或結合之競爭測定(參見例如Harlow, 1989, *Antibodies*, Cold Spring Harbor Press)。舉例而言，可藉由酶聯結免疫吸附分析法(ELISA)量測響應於提供免疫原之組合物之投與而產生之抗體的力價。亦可藉由中和抗體分析法量測免疫反應，其中病毒之中和定義為經由特異性抗體對該病毒之反應/抑制/中和引起之感染性損失。免疫反應亦可藉由抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)分析法量測。

【0224】**實施例**

本發明亦提供以下非限制性實施例。

【0225】 實施例1係一種用於治療有需要之個體之B型肝炎病毒(HBV)感染的治療組合，其包含：

i)以下中之至少一者：

a)由與SEQ ID NO: 2具有至少95%，諸如至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原，

b)包含編碼該截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子

c)具有與SEQ ID NO: 7至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列的HBV聚合酶抗原，其中該HBV聚合酶抗原不具有逆轉錄酶活性及核糖核酸酶H活性，及

d)包含編碼該HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子；及

ii)蛋白殼組裝調節劑，諸如本文中所描述之蛋白殼組裝彼調節劑。

【0226】 實施例2係如實施例1之治療組合，其包含HBV聚合酶抗原及截短HBV核心抗原中之至少一者。

【0227】 實施例3係如實施例2之治療組合，其包含HBV聚合酶抗原及截短HBV核心抗原。

【0228】 實施例4係如實施例1之治療組合，其包含含有編碼截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子及包含

含有編碼HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子中之至少一者。

【0229】實施例5係一種用於治療有需要之個體之B型肝炎病毒(HBV)感染的治療組合，其包含

i)包含編碼截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2至少95%一致之胺基酸序列組成；及

ii)包含編碼HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子，該HBV聚合酶抗原具有與SEQ ID NO: 7至少90%一致之胺基酸序列，其中該HBV聚合酶抗原不具有逆轉錄酶活性及核糖核酸酶H活性；及

iii)蛋白殼組裝調節劑，如本文所描述，其選自(a)胺磺醯基芳基醯胺衍生物，(b)胺磺醯基吡咯醯胺衍生物，(c)環化胺磺醯基芳基醯胺衍生物，及(d)具有式(IV)之化合物。

【0230】實施例6係如實施例4或5之治療組合，其中第一非天然存在之核酸分子進一步包含編碼可操作地連接至截短HBV核心抗原之N端之信號序列的聚核苷酸序列。

【0231】實施例6a係如實施例4至6中任一項之治療組合，其中第二非天然存在之核酸分子進一步包含編碼可操作地連接至HBV聚合酶抗原之N端之信號序列的聚核苷酸序列。

【0232】實施例6b係如實施例6或6a之治療組合，其中信號序列獨立地包含SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。

【0233】實施例6c係如實施例6或6a之治療組合，其中信號序列獨立

地由SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14之聚核苷酸序列編碼。

【0234】實施例7係如實施例1至6c中任一項之治療組合，其中HBV聚合酶抗原包含與SEQ ID NO: 7至少98%，諸如至少98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列。

【0235】實施例7a係如實施例7之治療組合，其中HBV聚合酶抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。

【0236】實施例7b為如實施例1至7a中任一項之治療組合，其中截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2至少98%，諸如至少98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%一致之胺基酸序列組成。

【0237】實施例7c係如實施例7b之治療組合，其中截短之HBV抗原由SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成。

【0238】實施例8係如實施例1至7c中任一項之治療組合，其中第一及第二非天然存在之核酸分子中之每一者為DNA分子。

【0239】實施例8a係如實施例8之治療組合，其中DNA分子存在於DNA載體上。

【0240】實施例8b係如實施例8a之治療組合，其中DNA載體係選自由DNA質體、細菌人工染色體、酵母人工染色體及閉合線性去氧核糖核酸組成之群。

【0241】實施例8c係如實施例8之治療組合，其中DNA分子存在於病毒載體上。

【0242】實施例8d係如實施例8c之治療組合，其中病毒載體係選自

由噬菌體、動物病毒及植物病毒組成之群。

【0243】實施例8e係如實施例1至7c中任一項之治療組合，其中第一及第二非天然存在之核酸分子中之每一者為RNA分子。

【0244】實施例8f係如實施例8e之治療組合，其中RNA分子係RNA複製子，較佳自我複製RNA複製子、mRNA複製子、經修飾之mRNA複製子或自我擴增mRNA。

【0245】實施例8g係如實施例1至8f中之任一項之治療組合，其中第一及第二非天然存在之核酸分子中之每一者獨立地與脂質組合物、較佳脂質奈米顆粒(LNP)調配。

【0246】實施例9係如實施例4至8g中任一個之治療組合，其包含相同非天然存在之核酸分子中的第一非天然存在之核酸分子及第二非天然存在之核酸分子。

【0247】實施例10係如實施例4至8g中任一項之治療組合，其包含兩個不同的非天然存在之核酸分子中的第一非天然存在之核酸分子及第二非天然存在之核酸分子。

【0248】實施例11係如實施例4至10中任一項之治療組合，其中第一聚核苷酸序列包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3具有至少90%、諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之聚核苷酸序列。

【0249】實施例11a係如實施例11之治療組合，其中第一聚核苷酸序列包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3具有至少98%，諸如至少98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%序列一致性之聚核苷酸序列。

【0250】實施例12係如實施例11a之治療組合，其中第一聚核苷酸序列包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3之聚核苷酸序列。

【0251】實施例13係如實施例4至12中任一項之治療組合，其中第二聚核苷酸序列包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6具有至少90%，諸如至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之聚核苷酸序列。

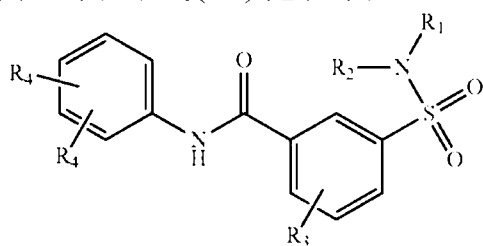
【0252】實施例13a係如實施例13之治療組合，其中第二聚核苷酸序列包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6具有至少98%，諸如至少98%、98.5%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%序列一致性之聚核苷酸序列。

【0253】實施例14係如實施例13a之治療組合，其中第二聚核苷酸序列包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6之聚核苷酸序列。

【0254】實施例15係如實施例1至14中任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑係選自(a)胺磺醯基芳基醯胺衍生物、(b)胺磺醯基吡咯醯胺衍生物及(c)環化胺磺醯基芳基醯胺衍生物，如本文所描述。

【0255】實施例15a係如實施例1至15中任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為具有如本文中所描述之式(I)的胺磺醯基芳基醯胺衍生物。

【0256】實施例15a1係如實施例15a之治療組合，其中胺磺醯基芳基醯胺衍生物為式(Ib)化合物：

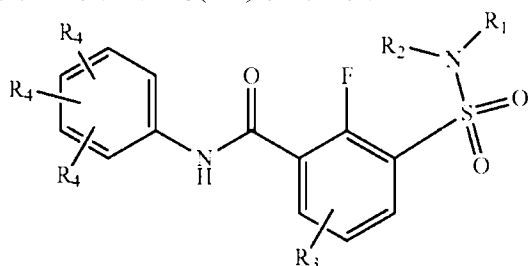


(Ib)，其中R₃係選自由以下組成之群：

氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基、CN、 CFH_2 、 CF_2H 及 CF_3 。

【0257】實施例15a2係如實施例15a1之治療組合，其中 R_3 為氫。

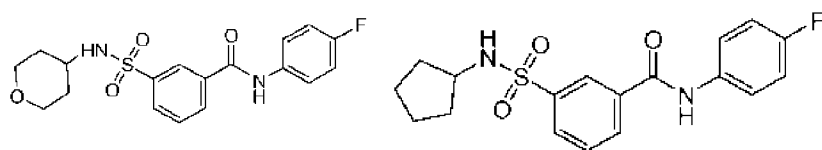
【0258】實施例15a3係如實施例15a之治療組合，其中胺磺醯基芳基
醯胺衍生物為式(Id)化合物：

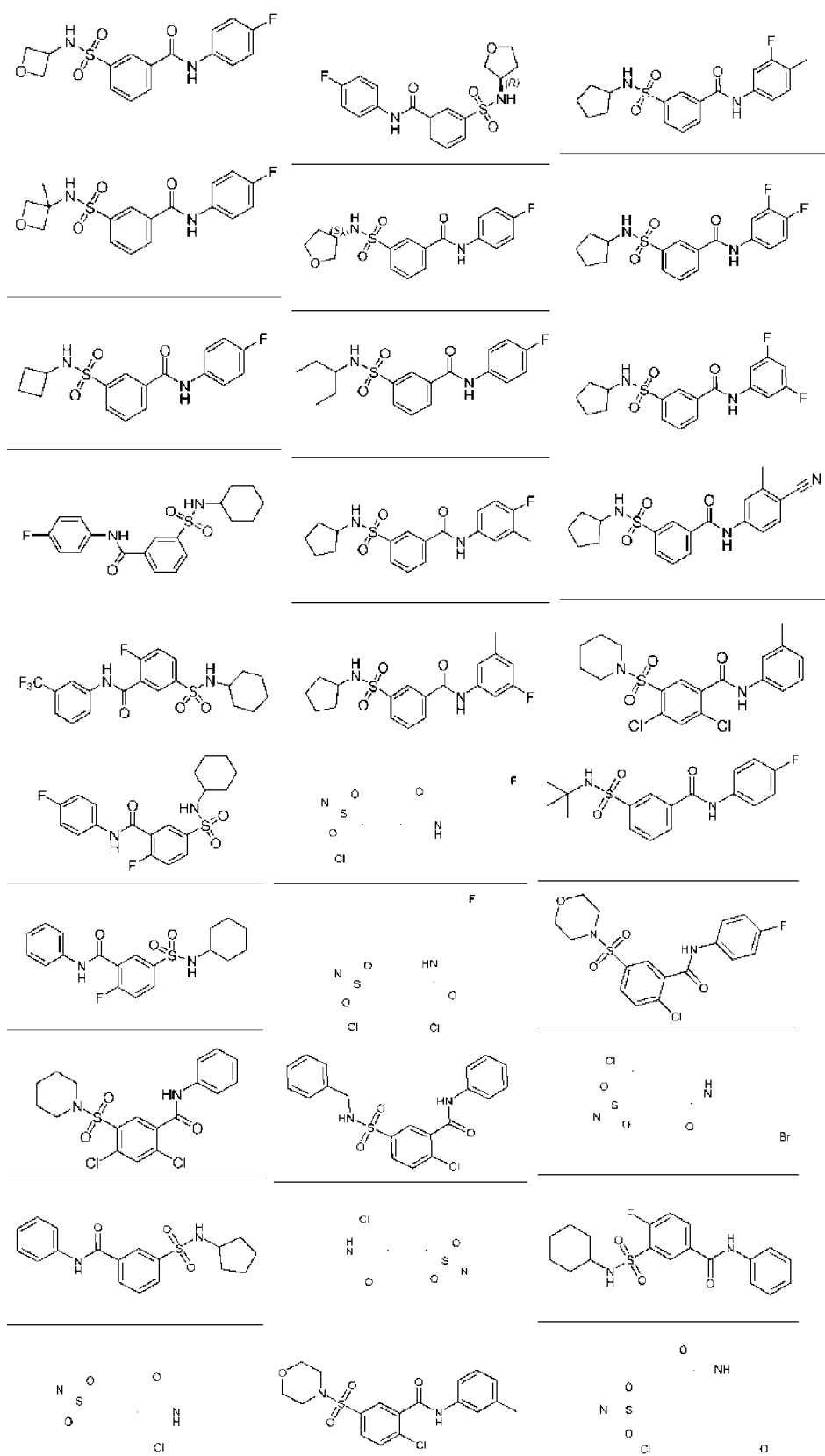


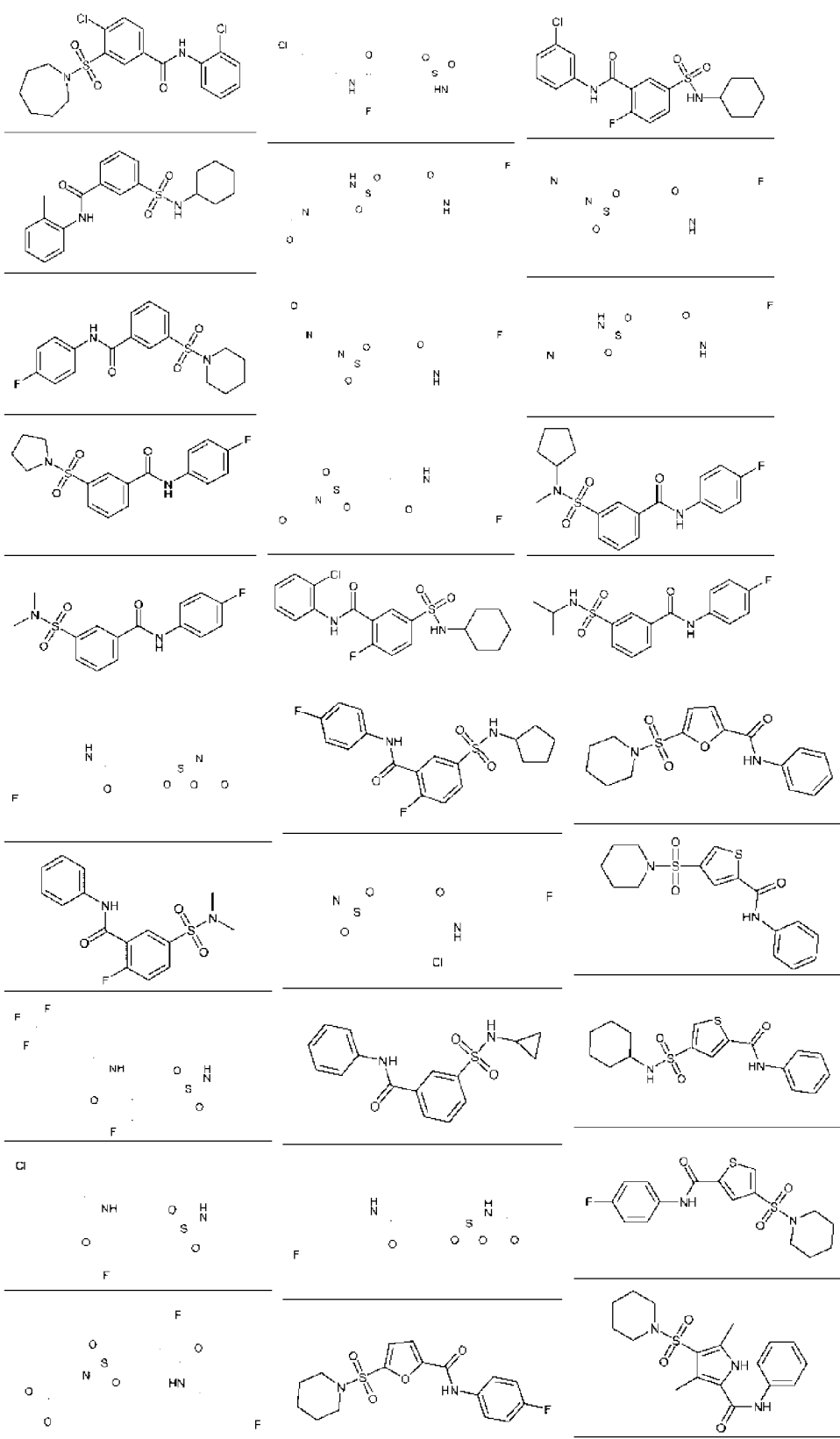
(Id)，其中 R_3 係選自由以下組成之

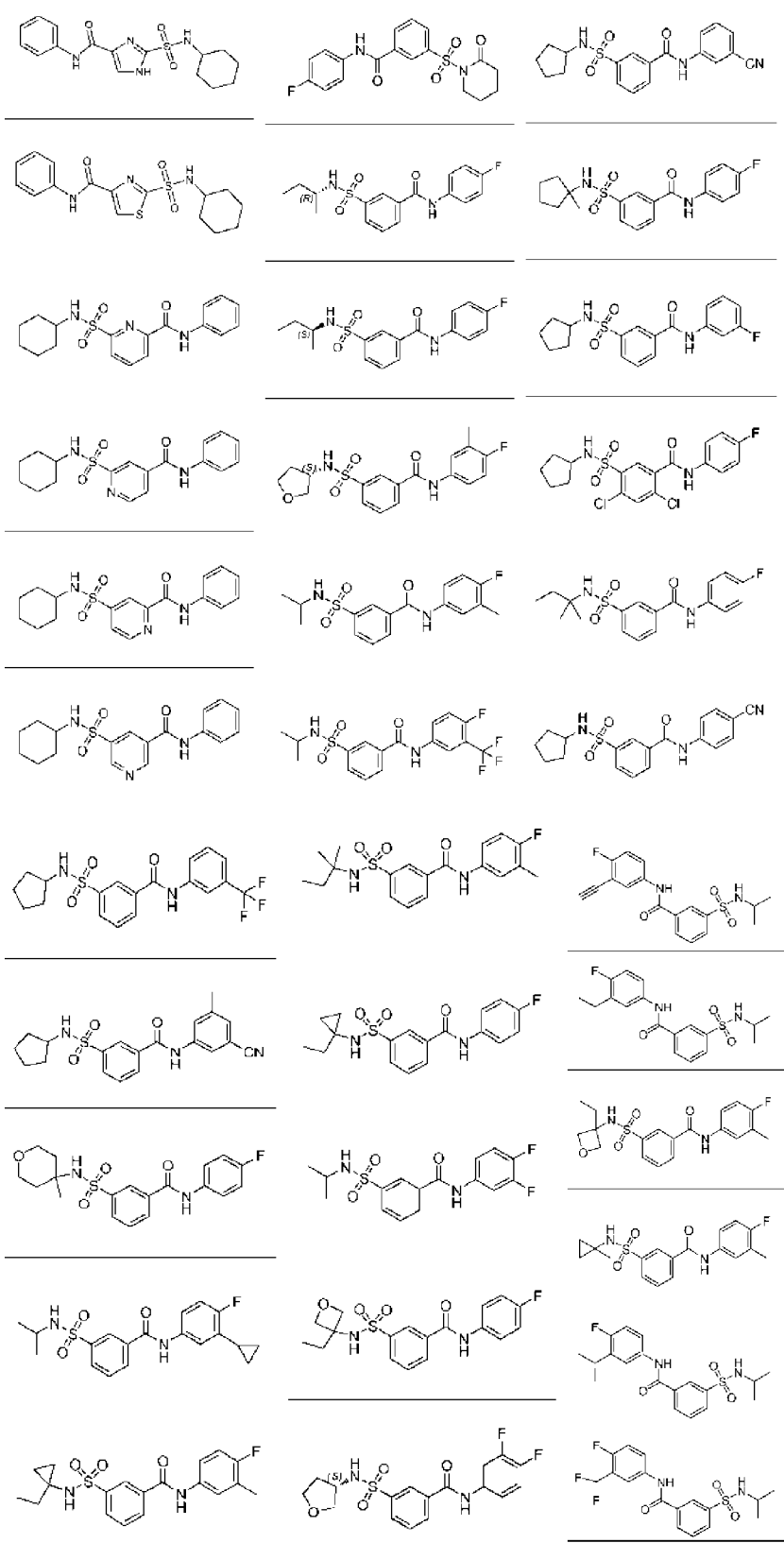
群：氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基、CN、 CFH_2 、 CF_2H 及 CF_3 。

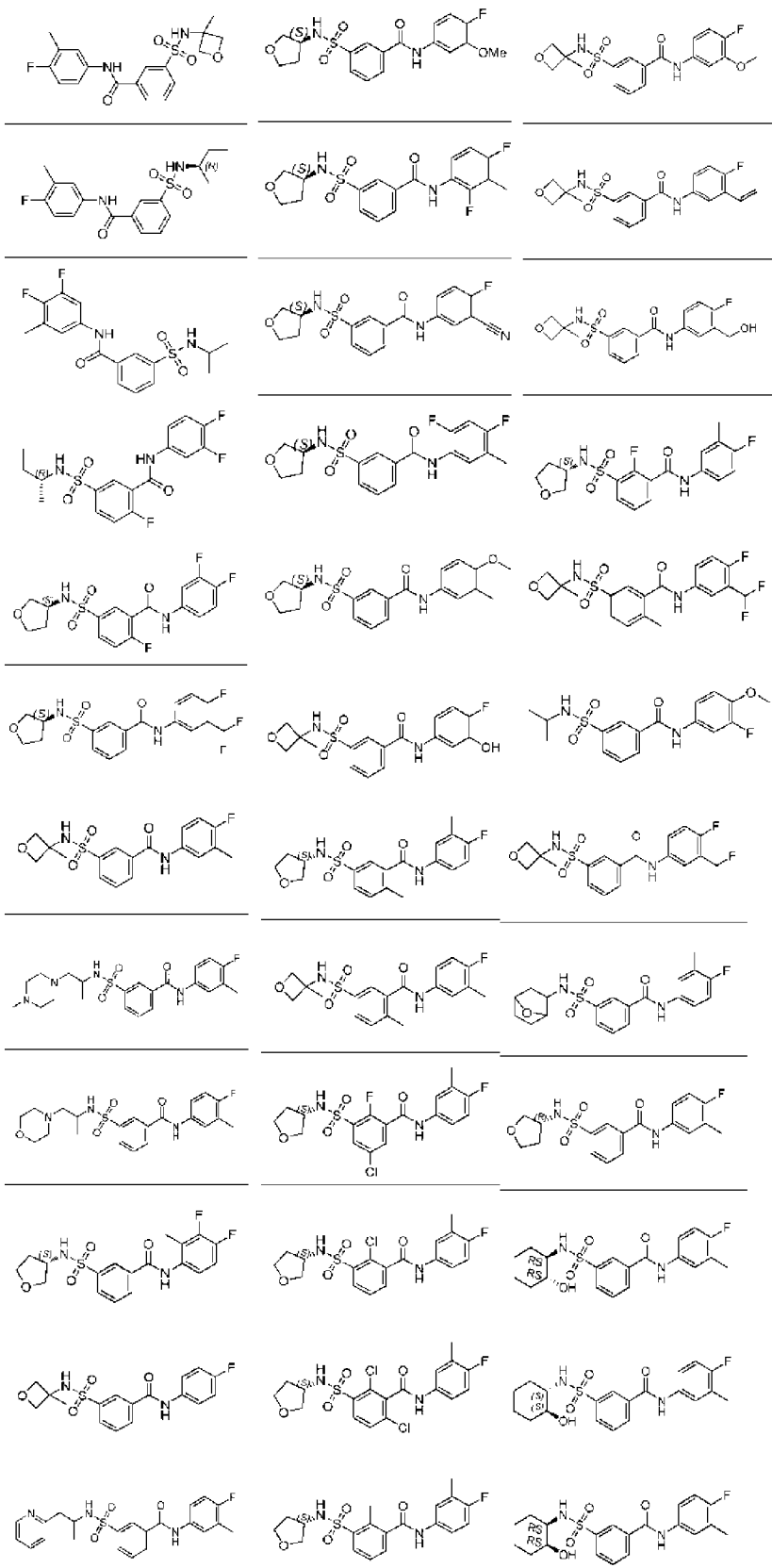
【0259】實施例15a4係如實施例15a之治療組合，其中胺磺醯基芳基
醯胺衍生物為選自US 20150274653之表1中所描繪之彼等化合物(其以引
用之方式併入本文中)的衍生物，諸如選自以下之化合物：

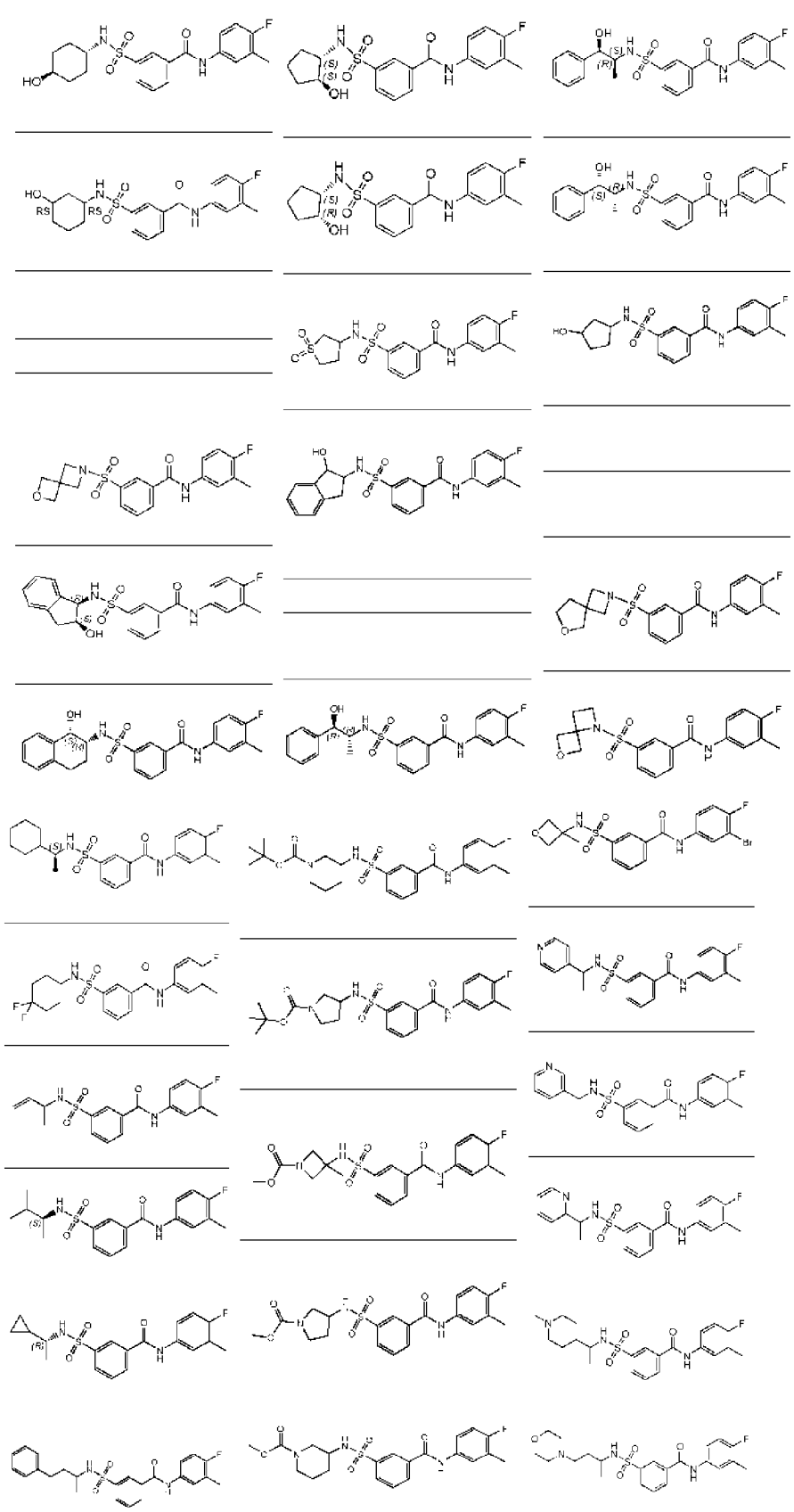


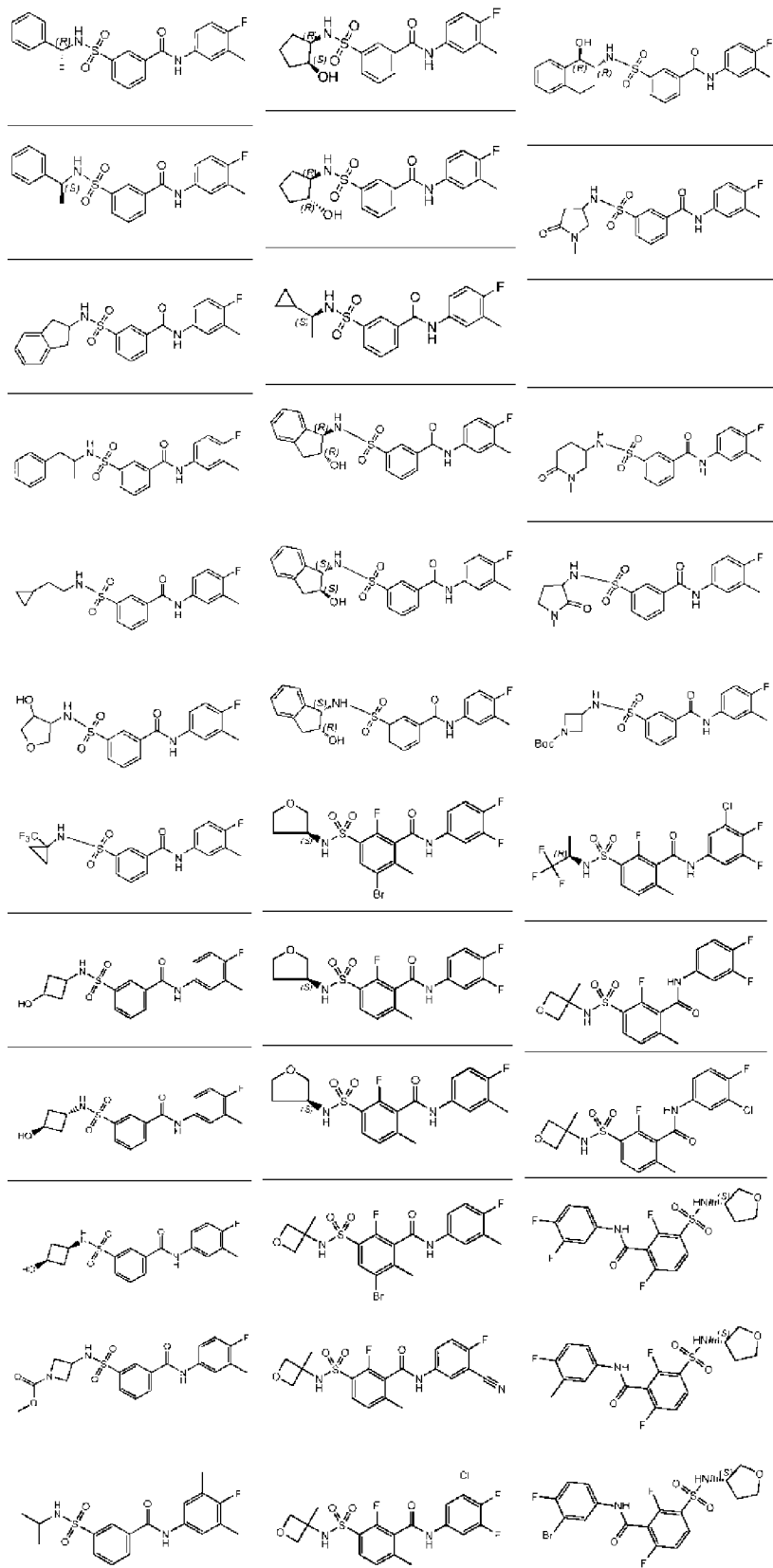


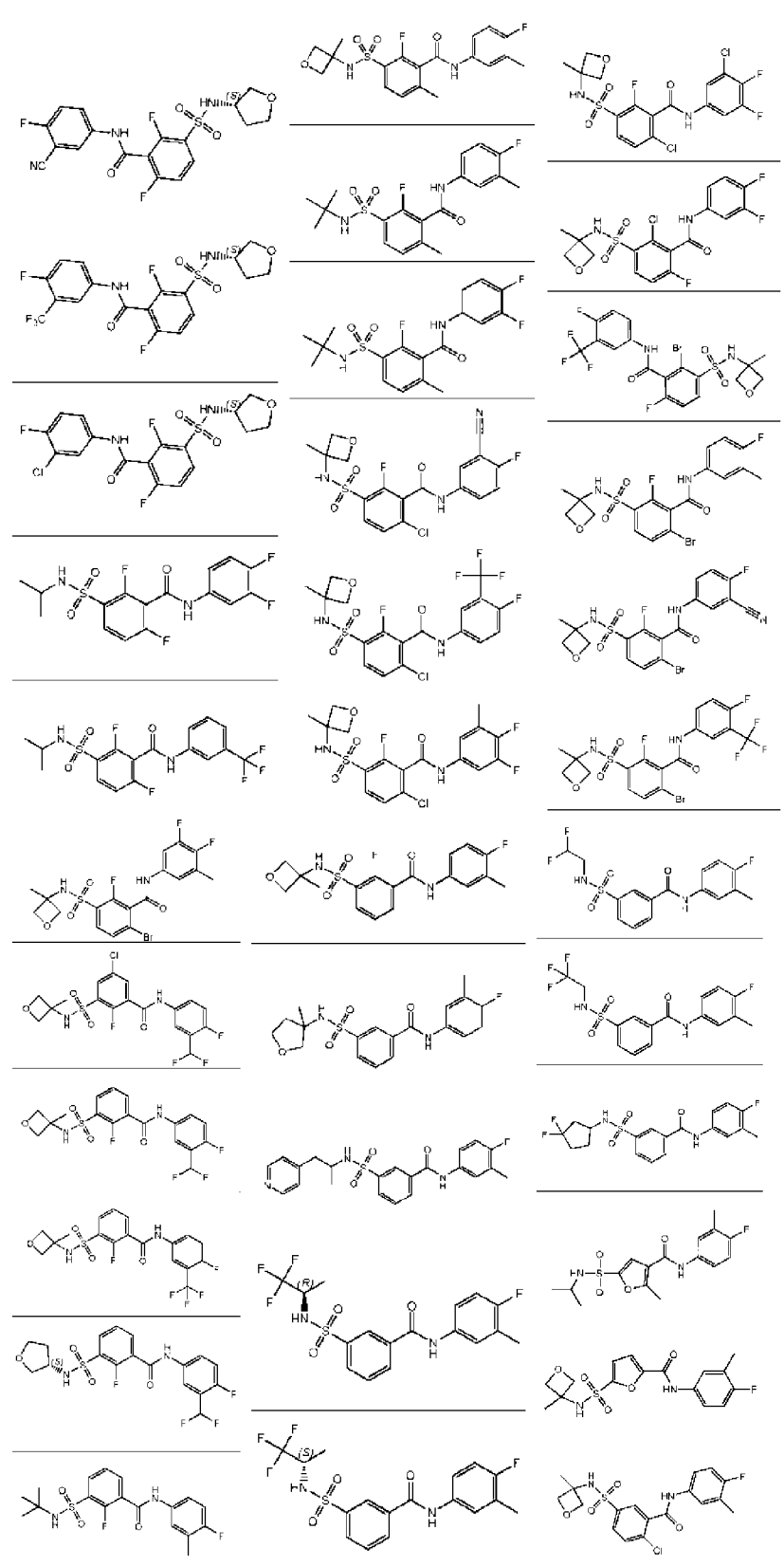


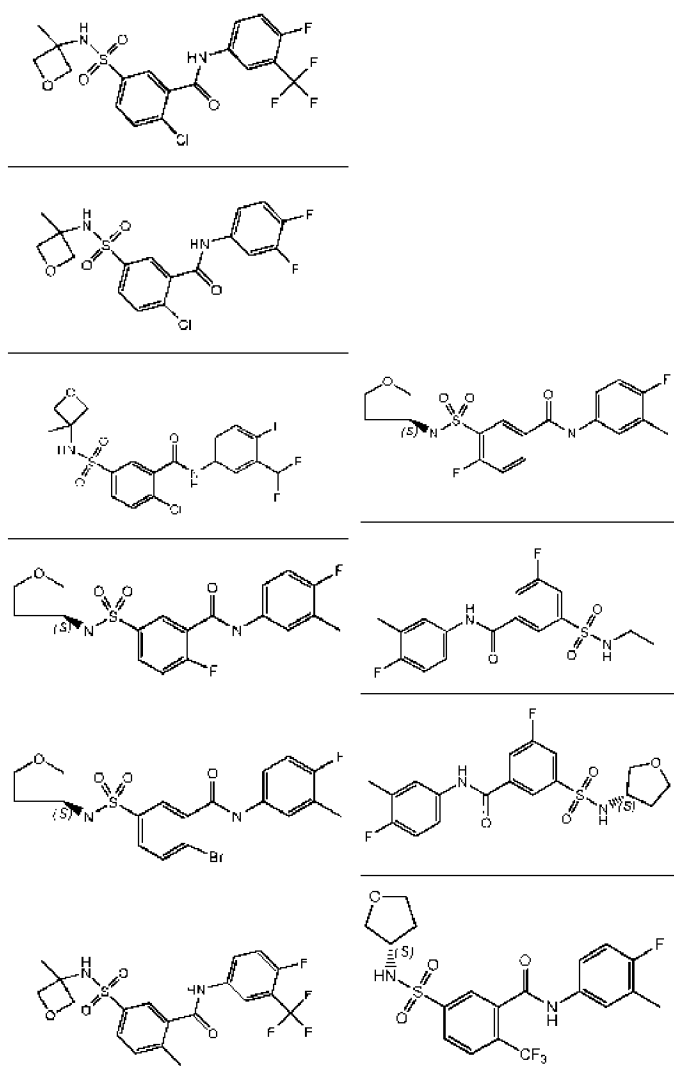






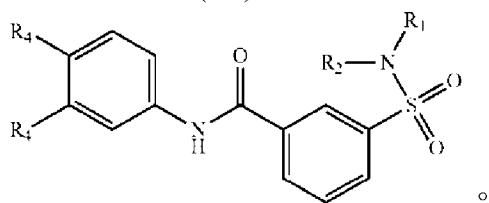






，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0260】實施例15a5係如實施例15a之治療組合，其中胺磺醯基芳基醯胺衍生物為式(Ic)化合物：



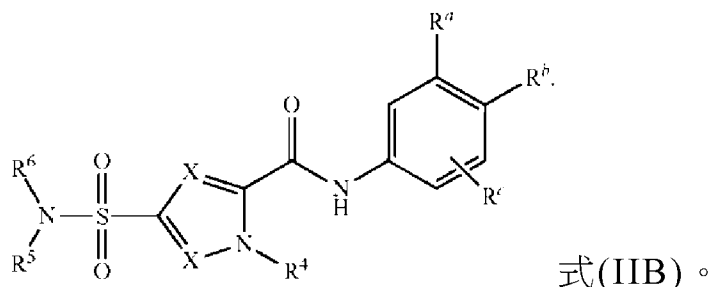
【0261】實施例15b係如實施例1至15中之任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為選自具有如本文中或WO 2014033176及US 20150274653中所描述之式(I)之例示化合物的胺磺醯基芳基醯胺衍生物，該等文獻內容以引用之方式併入本文中。

【0262】實施例15c係如實施例1至15中任一項之治療組合，其中蛋

白殼組裝調節劑為具有如本文中所描述之式(II)之胺磺醯基吡咯醯胺衍生物。

【0263】實施例15d係如實施例1至15中任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為選自具有如本文中或WO2014184350及US20160115125中所描述之式(II)之例示性化合物的胺磺醯基吡咯醯胺衍生物，該等文獻以引用之方式併入。

【0264】實施例15d1係如實施例15c之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為具有式(IIB)之化合物：



【0265】實施例15d2係如實施例15c之治療組合，其中R⁴為甲基。

【0266】實施例15d3係如實施例15c之治療組合，其中R⁶含有3-7員飽和環，該飽和環視情況含有一個氧。

【0267】實施例15d4係如實施例15d3之治療組合，其中R⁶為含有一個氧之4員或5員飽和環，其中該4員或5員飽和環視情況經視情況經R¹⁰取代的C₁-C₄烷基取代。

【0268】實施例15d5係如實施例15c之治療組合，其中R⁶係選自由以下組成之群：視情況經一或多個氟取代之分支鏈C₃-C₆烷基；C₃-C₆環烷基，其中該C₃-C₆環烷基經一或多個氟取代或經被一或多個氟取代之C₁-C₄烷基取代；及視情況經一或多個選自由氟及視情況經一或多個氟取代之C₁-C₄烷基組成之群的取代基取代的C₃-C₆環烷基。

【0269】實施例15d6係如實施例15d5之治療組合，其中R⁶為經一或

多個氟取代之分支鏈C₃-C₆烷基。

【0270】實施例15d7係如實施例15c之治療組合，其中R^b為氫或氟。

【0271】實施例15d8係如實施例15c之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為選自由以下組成之群之化合物：

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[3-(羥基甲基)氧雜環丁烷-3-基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基四氫呋喃-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[1-(羥基甲基)環丙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基-5-側氧基-吡咯啉-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[3-(2-羥基乙基)氧雜環丁烷-3-基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[(3-羥基環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺
4-[[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-[[1-(氰基甲基)環丙基]胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-4-[[[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]胺磺酰基]-1-甲基-吡咯-2-甲酰胺；

N-(3,4-二氟苯基)-4-[(3-羟基环丁基)胺磺酰基]-1-甲基-吡咯-2-甲酰胺；

1-甲基-4-[[[(3S)-四氢呋喃-3-基]胺磺酰基]-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯-2-甲酰胺；

1-甲基-4-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)胺磺酰基]-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯-2-甲酰胺；

1-甲基-4-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)胺磺酰基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯-2-甲酰胺；

1-乙基-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-(异丙基胺磺酰基)吡咯-2-甲酰胺；

1-乙基-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[[(3S)-四氢呋喃-3-基]胺磺酰基]吡咯-2-甲酰胺；

N-(4-氟-3,5-二甲基-苯基)-1-甲基-4-[[[(3S)-四氢呋喃-3-基]胺磺酰基]吡咯-2-甲酰胺；

N-(3-氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[[(3S)-四氢呋喃-3-基]胺磺酰基]吡咯-2-甲酰胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-4-(异丙基胺磺酰基)-1-甲基-吡咯-2-甲酰胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺酰基]吡咯-2-甲酰胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)胺磺酰基]吡咯-2-甲酰胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-4-[[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺]；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺]；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-4-[[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺]；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-4-[[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺]；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺]；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯

-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

2-[[5-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺甲醯基]-1-甲基-吡咯-3-基]磺醯基胺基]-2-甲基-丙酸甲酯；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4,5-二氟-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基-5-氟-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-5-氟-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,6-二氬-4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

2-[[5-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺甲醯基]-1-甲基-吡咯-3-基]磺醯基胺基]-2-甲基-丙酸；

4-[[1,1-二甲基-2-(甲基胺基)-2-側氧基-乙基]胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-[[2-(二甲基胺基)-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-[(2-胺基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-4-[(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-4-(1,1-二甲基丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(2,6-二氟-4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-1-甲基-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-44 [[2,2,2-三氟-1,1-雙(三氟甲基)乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,6-二氟-4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[2,2,2-三氟-1,1-雙(三氟甲基)乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(2,6-二氘-3,4,5-三氟-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[1-(三氟甲基)-環丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[2,2,2-三氟-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氯-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-N-[3-甲基-5-(三氟甲

基)苯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氰基-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-5-氰基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基苯基)-1,3,5-三甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基苯基)-1,5-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基四氫呋喃-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(1R)-1-甲基-2-(甲基-磺醯基)乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基苯基)-1-甲基-4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}

基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

4-[(1-胺甲醯基環丙基)胺磺醯基]-N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-{{1-(甲基胺甲醯基)環丙基}胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-{{(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基}胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

1-甲基-4-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-

甲醯胺；

4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1,5-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]

胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-N-(2,3,4-三氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-4-[(3,3-二氟環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[1-甲基-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-4-[(3,3-二氟環戊基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(二環[1.1.1]戊-1-基胺磺醯基)-N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3,3,3-三氟-1-甲基丙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲

醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-

甲醯胺；

N-(3-氰基-2-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-

甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯

胺；

N-(3-氰基-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡

咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)

胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺

醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基

乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]

胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-N-(2,3,4-

三氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙

基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙

基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-[(3,3-二氟-1-甲基環丁基)胺磺醯基]-3-氟-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-{[2,2-二氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-2-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-4-[(2-氟-1,1-二甲基-乙基)胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]

胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]

胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氟-1-甲基-N-(2,3,4-三氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氰基-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟-甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氯-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氯-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-

2-甲醯胺；

3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-N-(2,3,4-三氟苯基)-1H-吡咯

-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-

吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-

2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-4-{[2,2-二氟環戊基]胺磺醯基}-1-甲基-1H-

吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯

基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3,3,3-三氟-1-甲基丙基)胺磺醯基]-

1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-

1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-

1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基}-

1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-{[2-氟-1-(氟甲基)乙基]胺磺醯基}-1-甲基-

1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺

醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-甲基-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-{[4-(三氟甲基)四氫吡喃-4-基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-{[1-乙基-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[(2-氟-1,1-二甲基-乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴苯基)-3-氯-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-[(2,2-二氟-1-甲基-乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)胺

磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-[(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-甲基-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[4-(三氟甲基)四氫吡喃-4-基]胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-[[1-乙基-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(3,3,3-三氟-1-甲基丙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-[(2-氟-1,1-二甲基-乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-{[2-氟-1-(氟甲基)乙基]胺磺醯基}-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}

基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟-甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟-甲基)環丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(2-氰基-4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(2-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(2-氟-6-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-

乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-[3-(二氟甲基)-2,4-二氟-苯基]-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[1-(三氟-甲基)環戊基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1,5-二甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-5-甲基-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1S)-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氟-N-(4-氟苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-

1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1S)-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-異丙基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-溴-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氰基-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[(3-羥基-1,1-二甲基-丙基)胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[[[1S)-2,2-二氟-1-甲基-丙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[[[(1R)-2,2-二氟-1-甲基-丙基]胺磺醯基]-1-

甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1,5-二甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-溴-3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-溴-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-5-環丙基-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-異丙基-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-5-環丙基-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-環丙基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-(環戊基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

3-溴-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-5-(甲氧基甲基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-

三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-氰基-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-5-乙炔基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-5-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-氯-N-(3-氰基-2,4-二氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-溴-N-(3-氰基-2,4-二氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氰基-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1,5-二甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

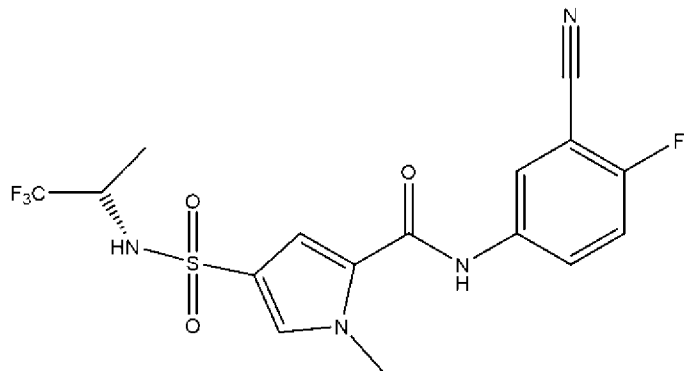
N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[[[(1R)-2,2-二氟-1-甲基-丙基]胺磺醯基]-3-氟-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[[[1S]-2,2-二氟-1-甲基-丙基]胺磺醯基]-3-氟-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；及

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0272】 實施例15d9係如實施例15c之治療組合，其中蛋白殼組裝調

節劑為(S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)胺磺基]-1H-吡咯-2-甲醯胺：

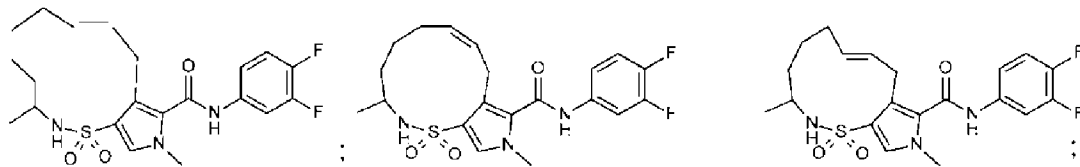


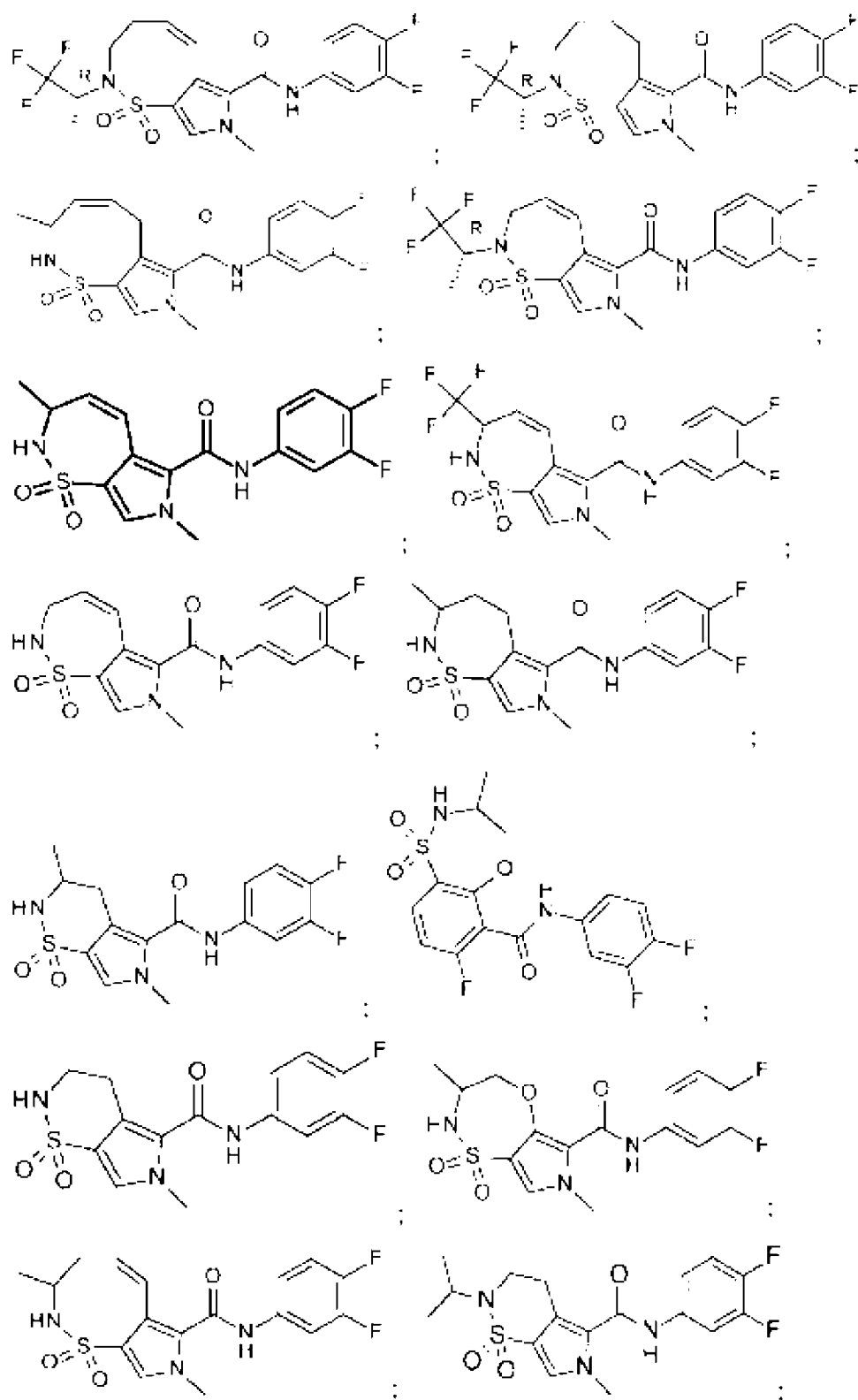
，或其醫藥學上可接受之鹽。

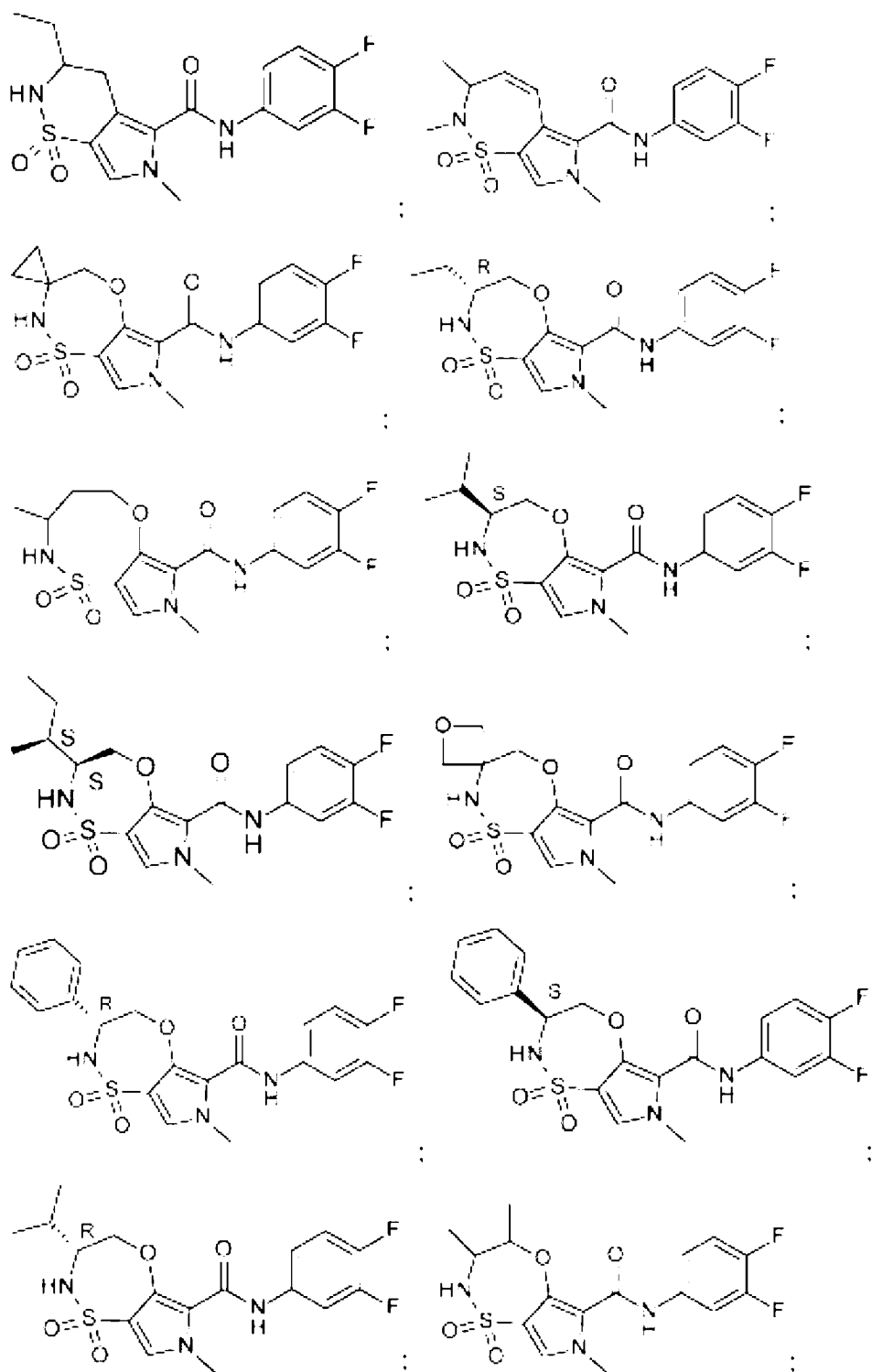
【0273】實施例15e係如實施例1至15中任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為具有如本文中所描述之式(III)的環化胺磺基芳基醯胺衍生物。

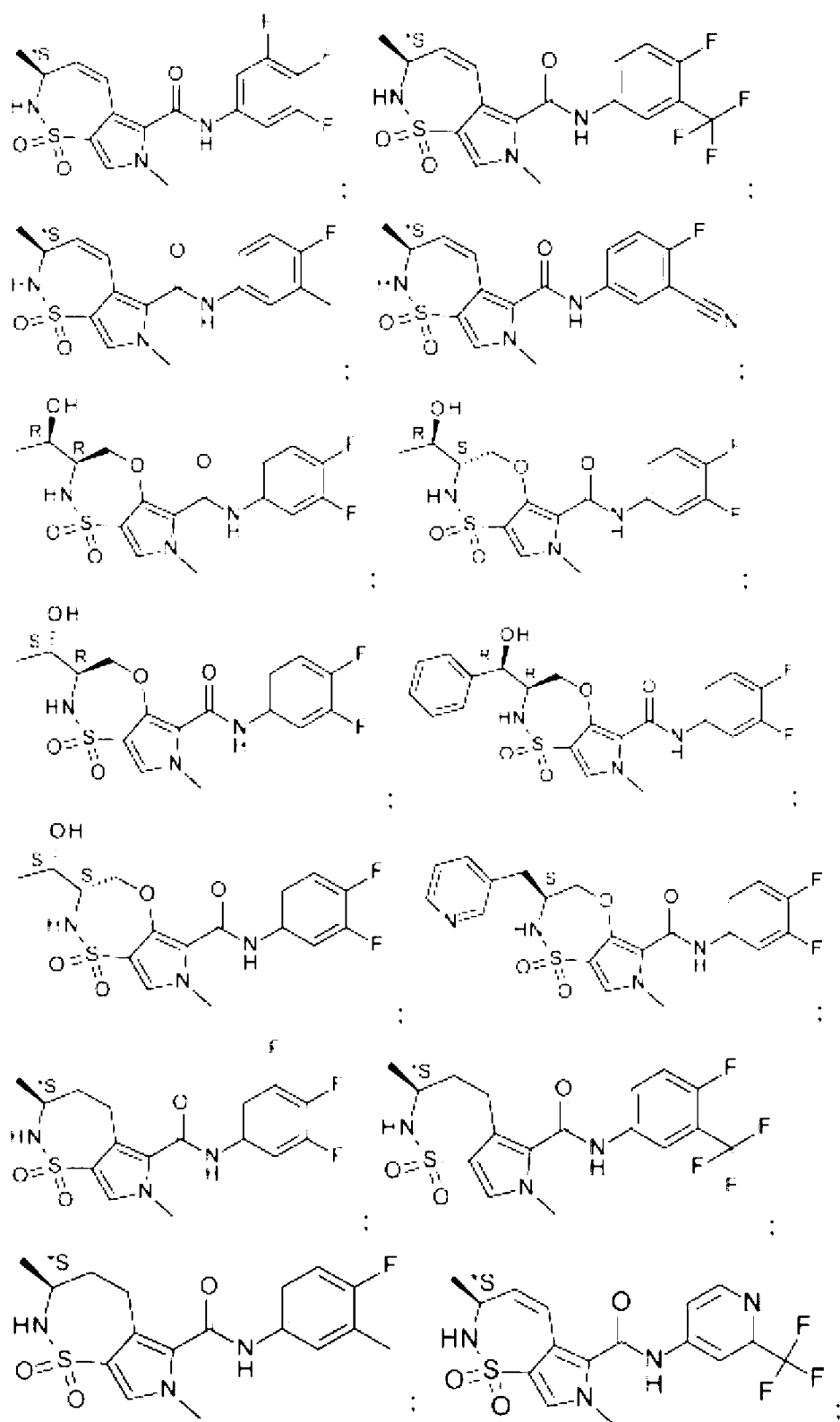
【0274】實施例15f係如實施例1至15中任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為選自具有如本文中或WO 2017001655及US 20170002025中所描述之式(III)之例示性化合物的環化胺磺基芳基醯胺衍生物，該等文獻以引用之方式併入。

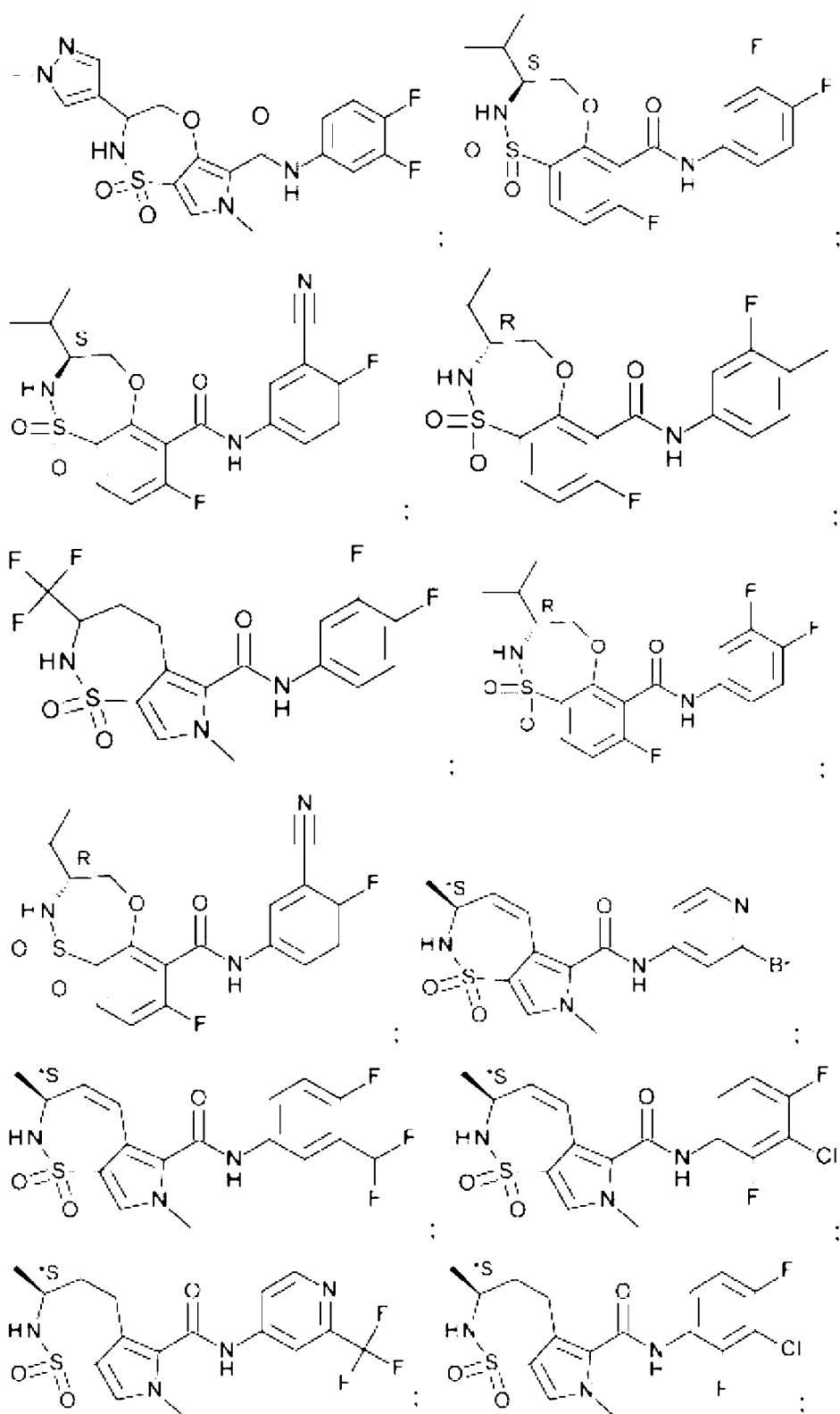
【0275】實施例15f1係如實施例1至15中之任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為選自由以下組成之群的化合物：

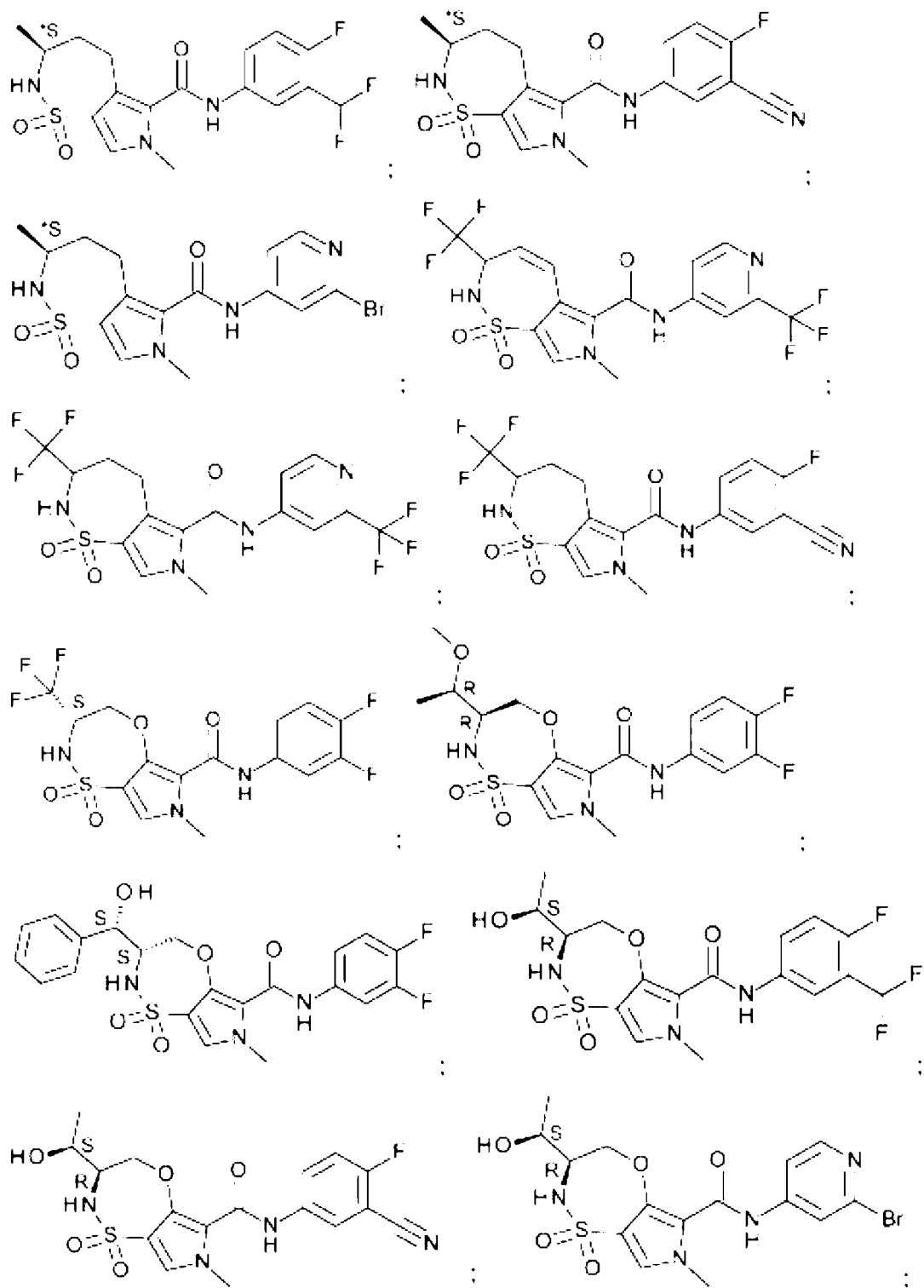


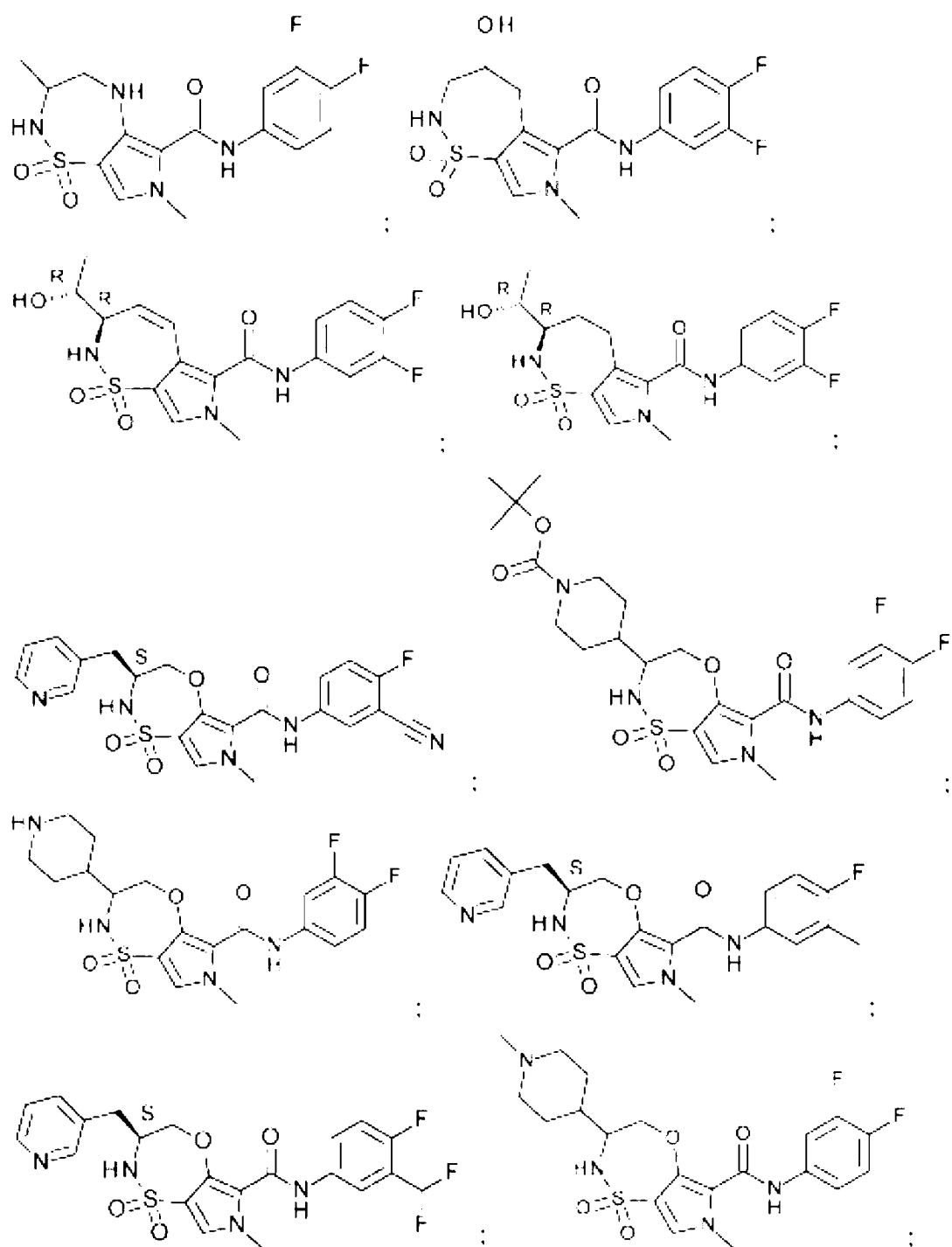


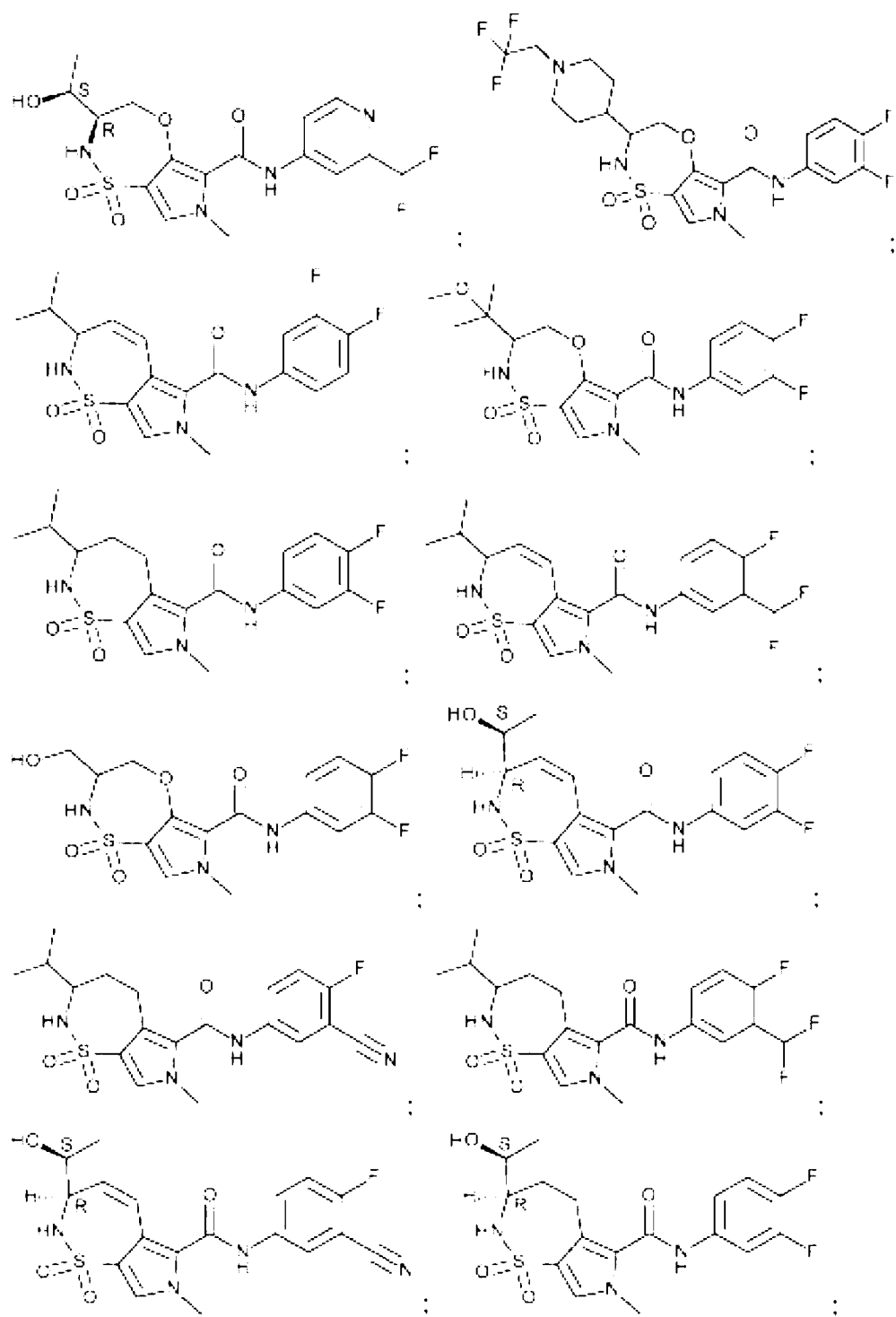


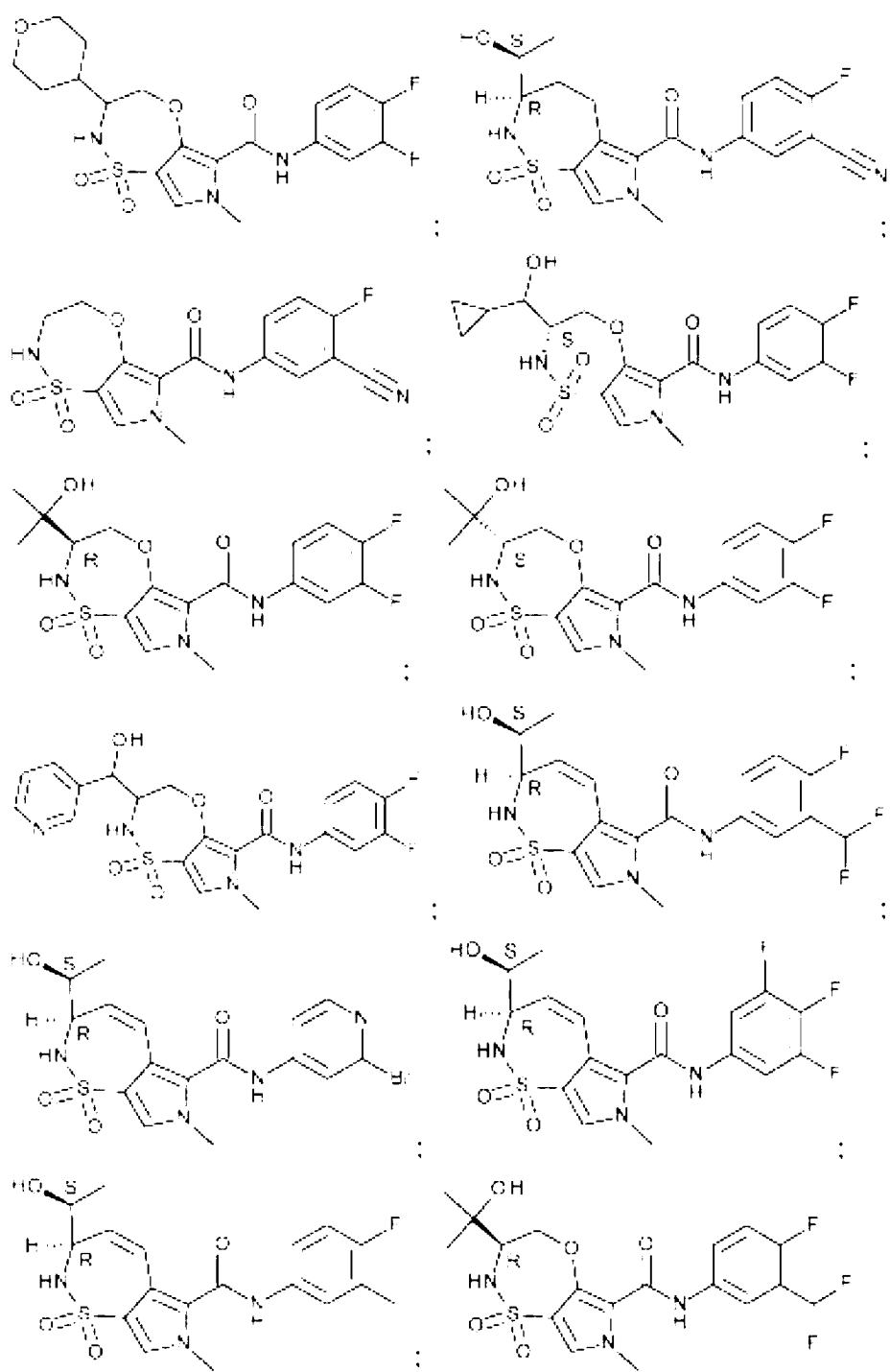


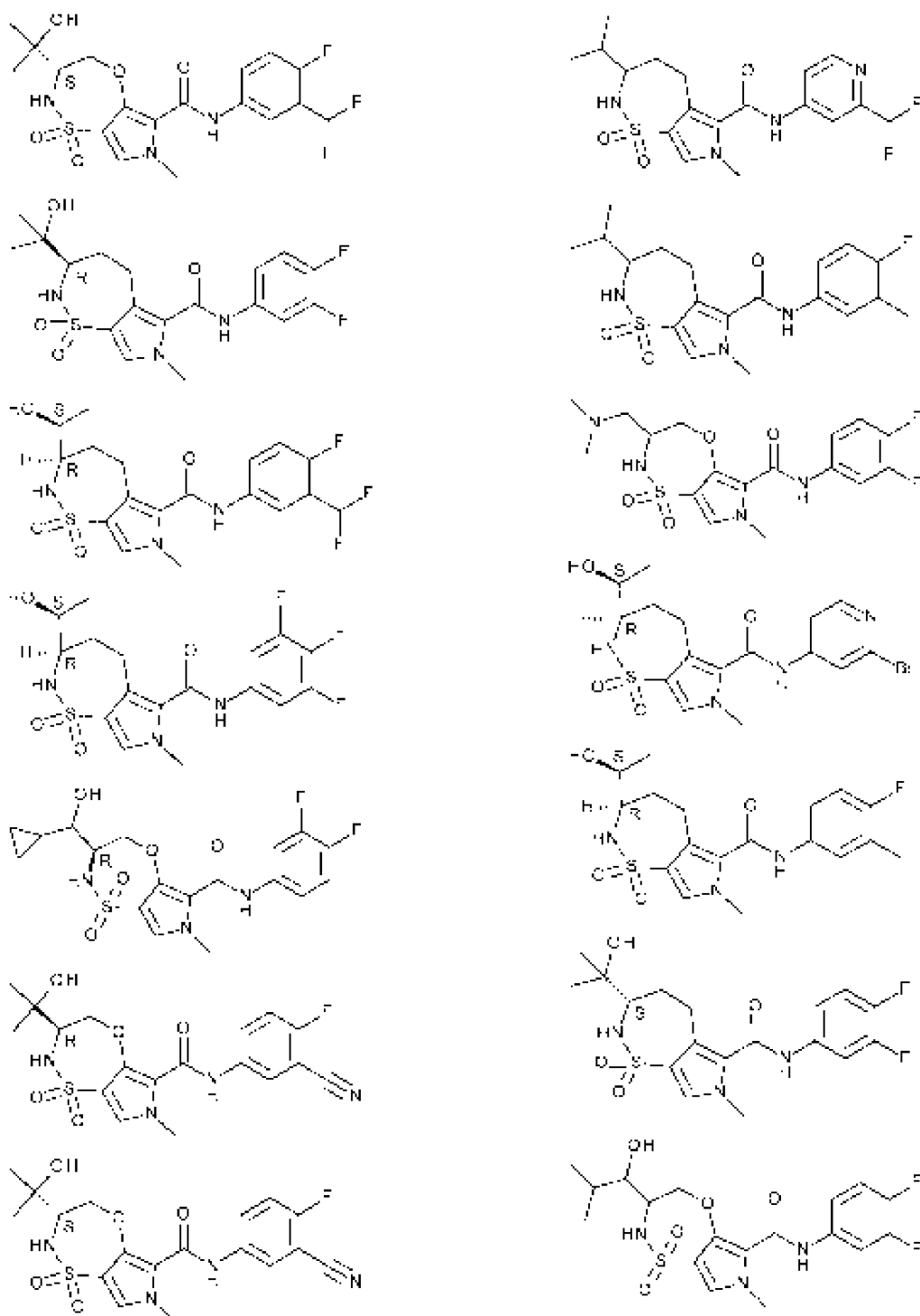


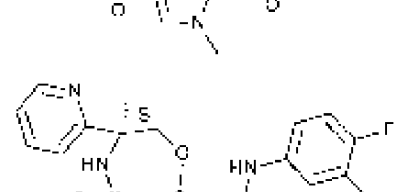
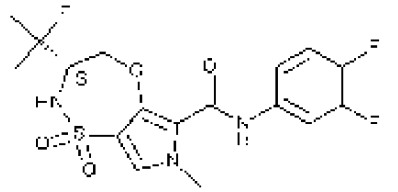
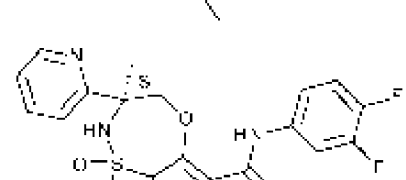
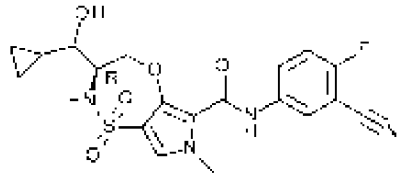
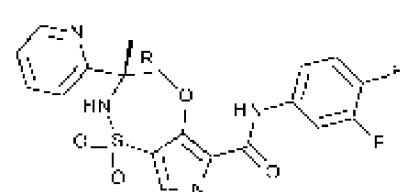
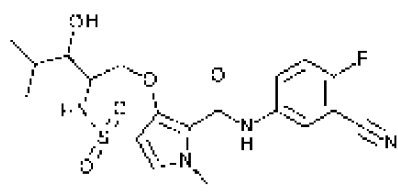
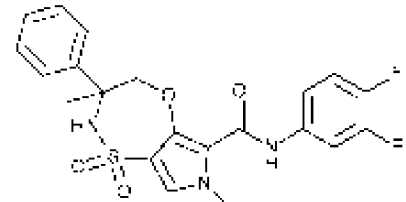
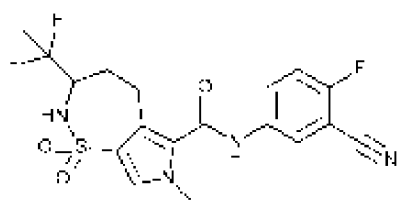
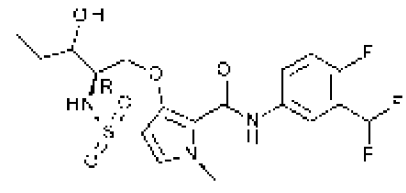
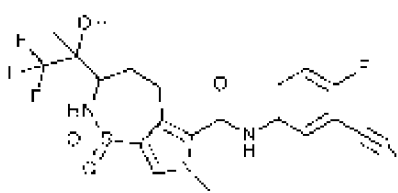
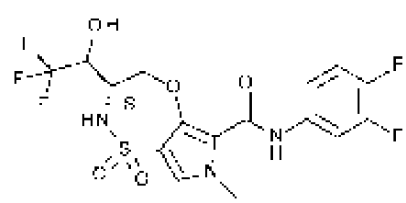
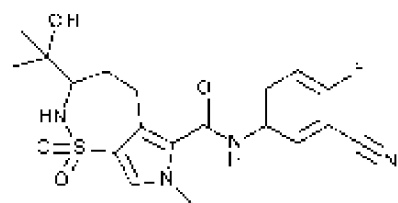
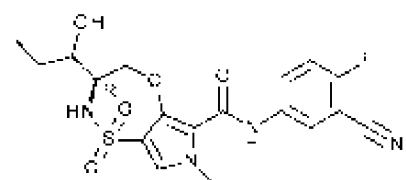
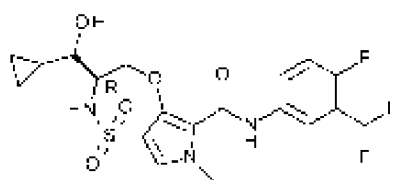


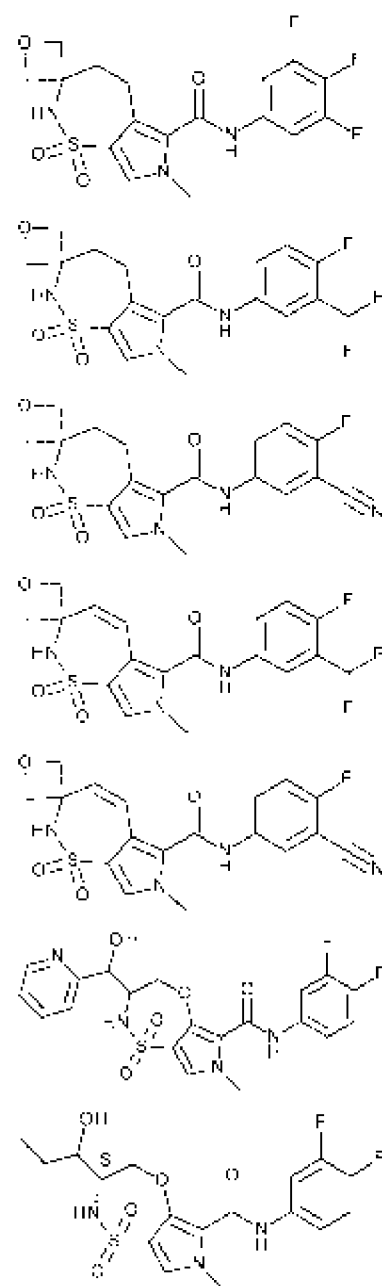
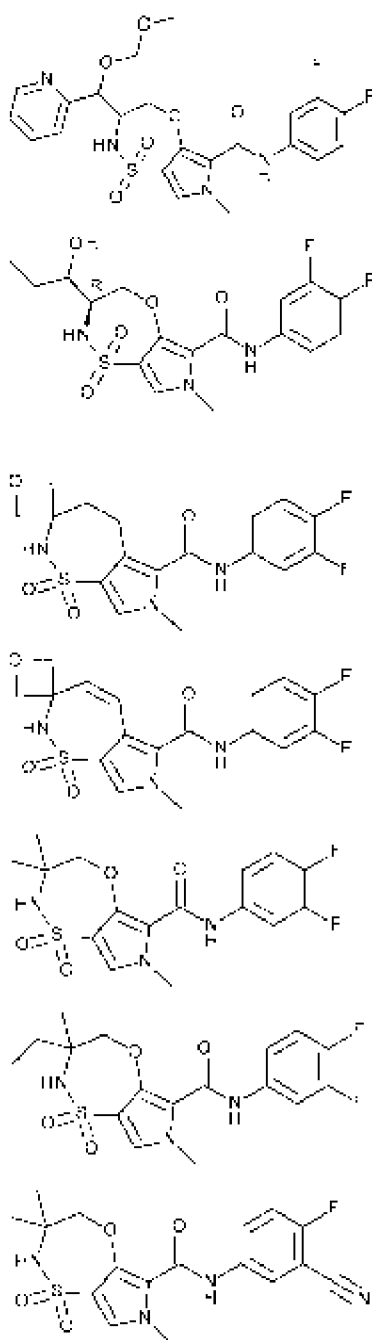


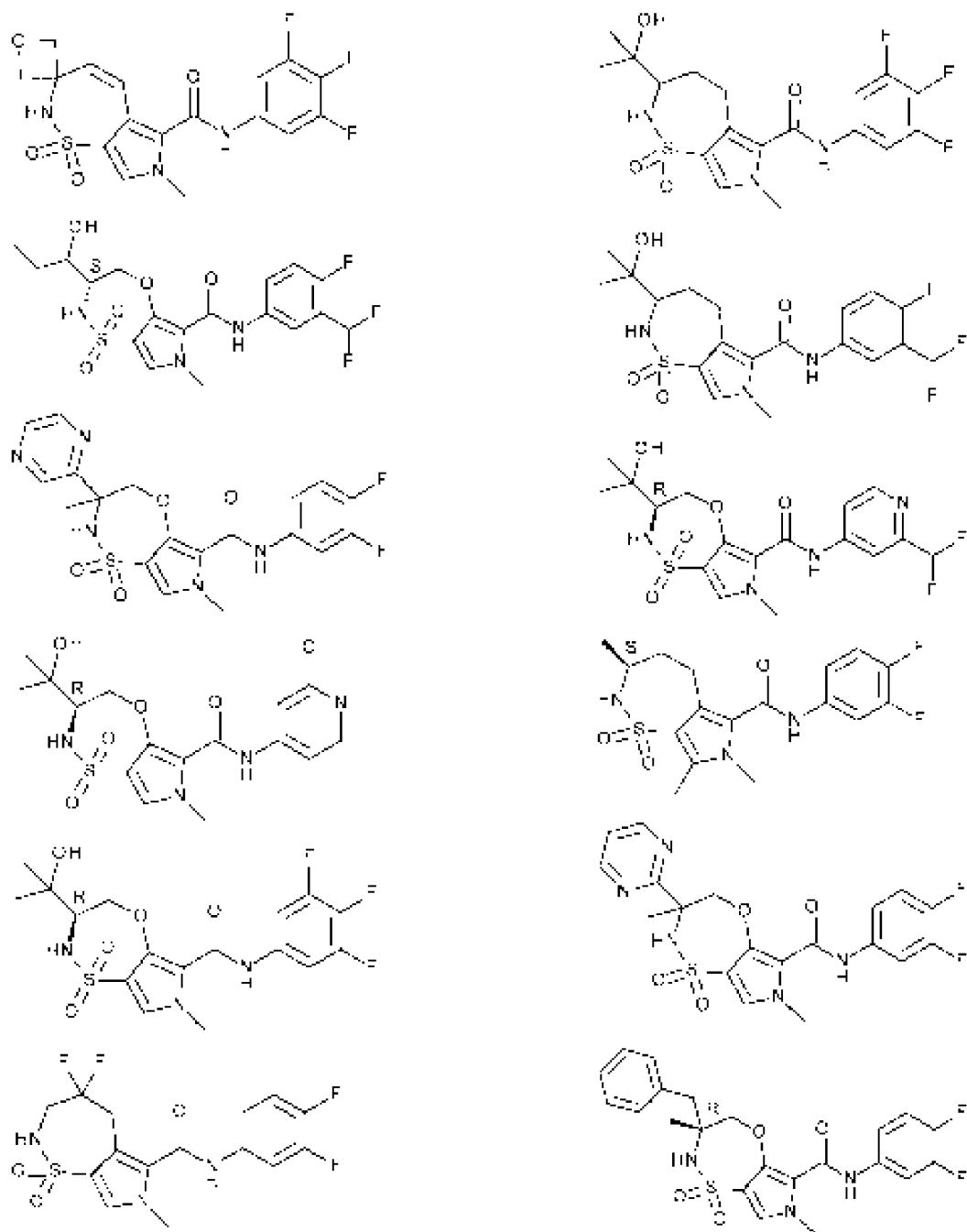


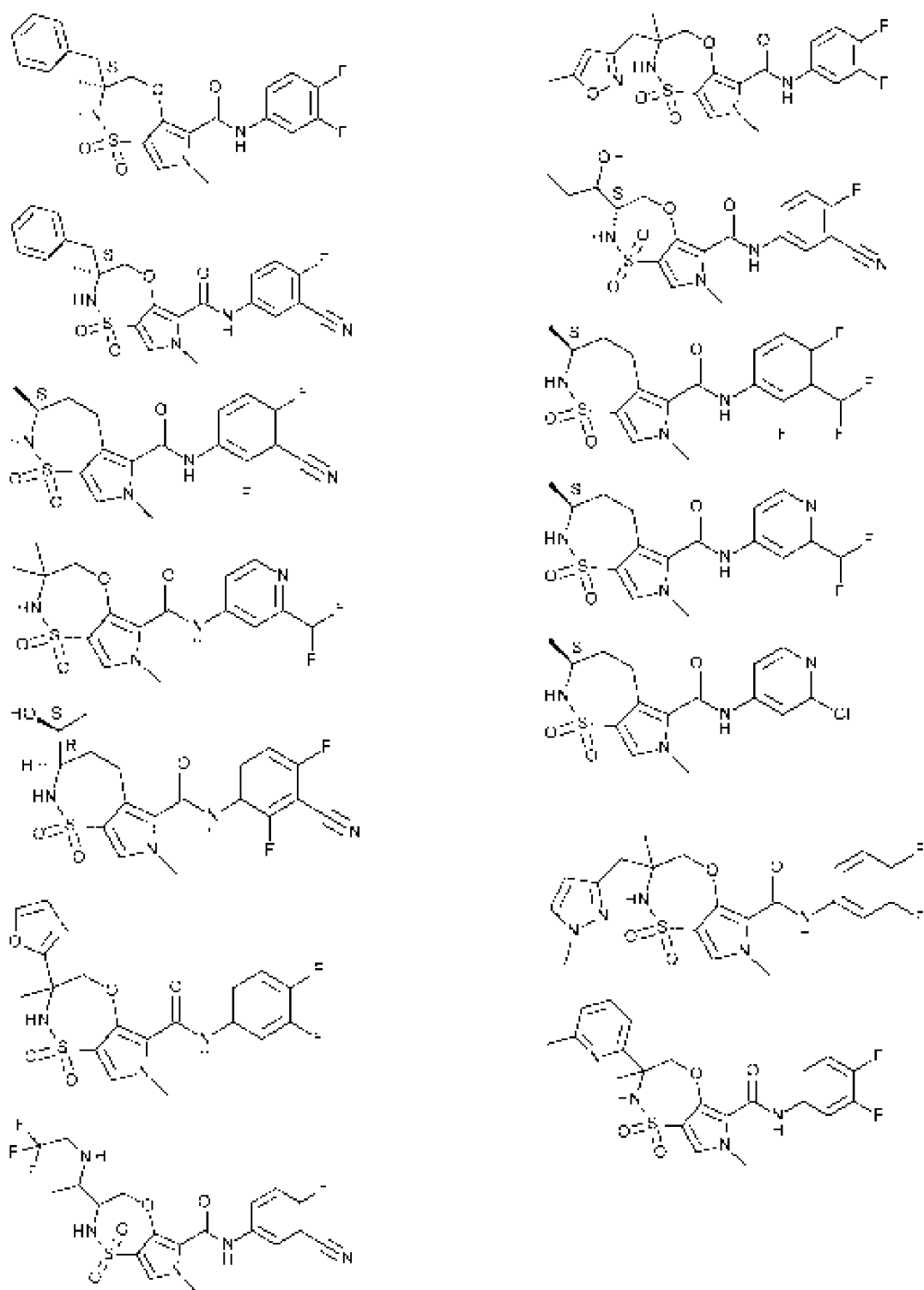


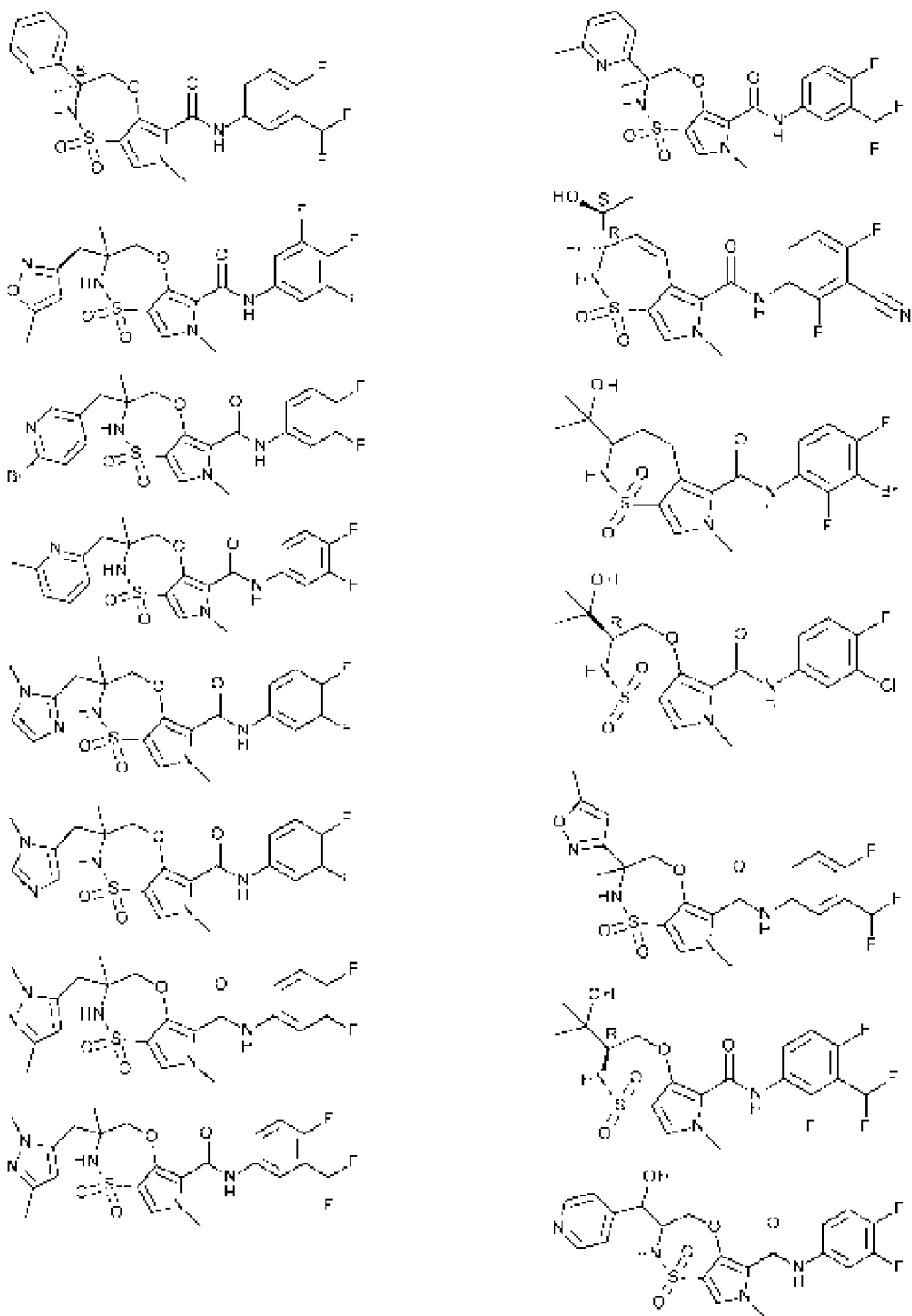


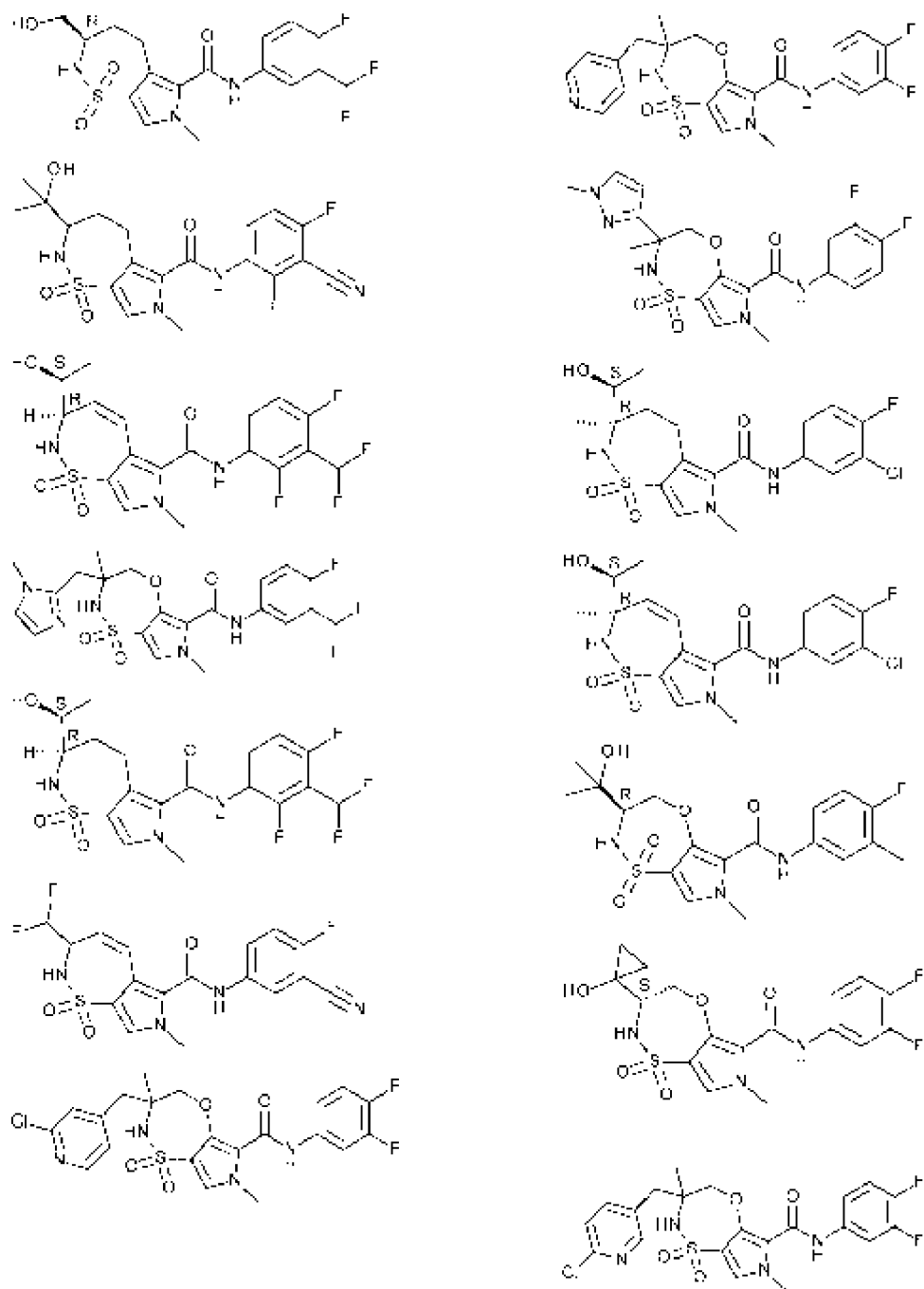


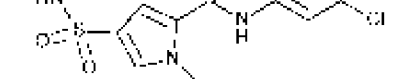
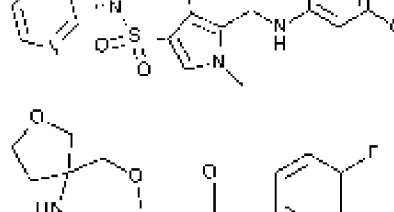
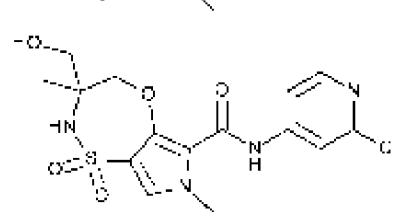
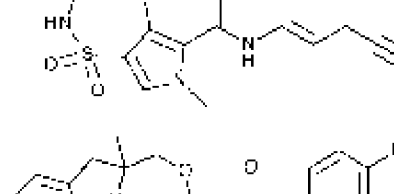
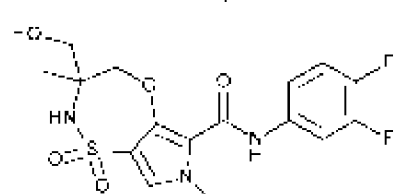
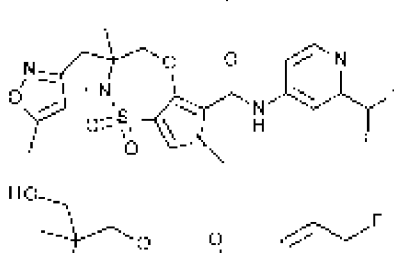
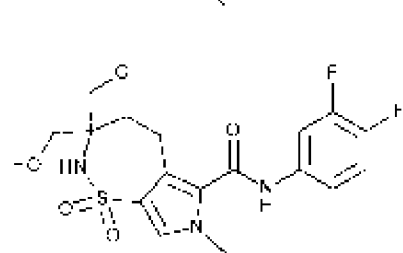
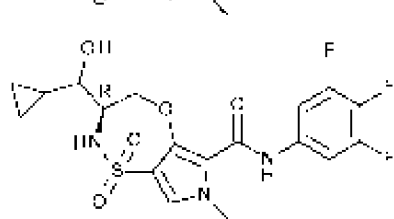
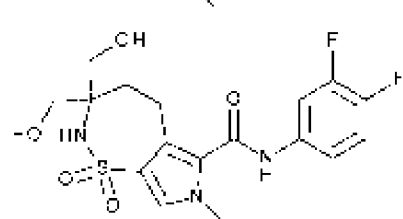
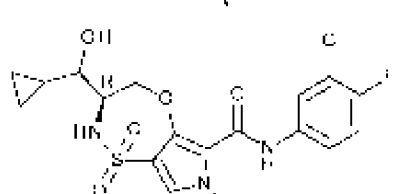
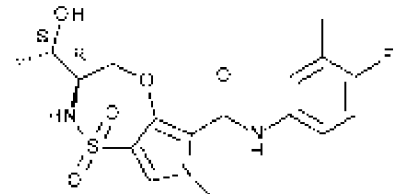
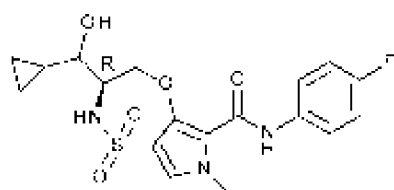
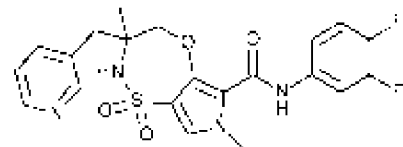
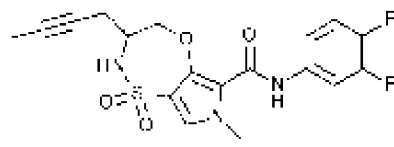
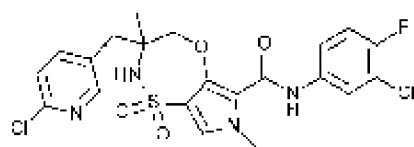


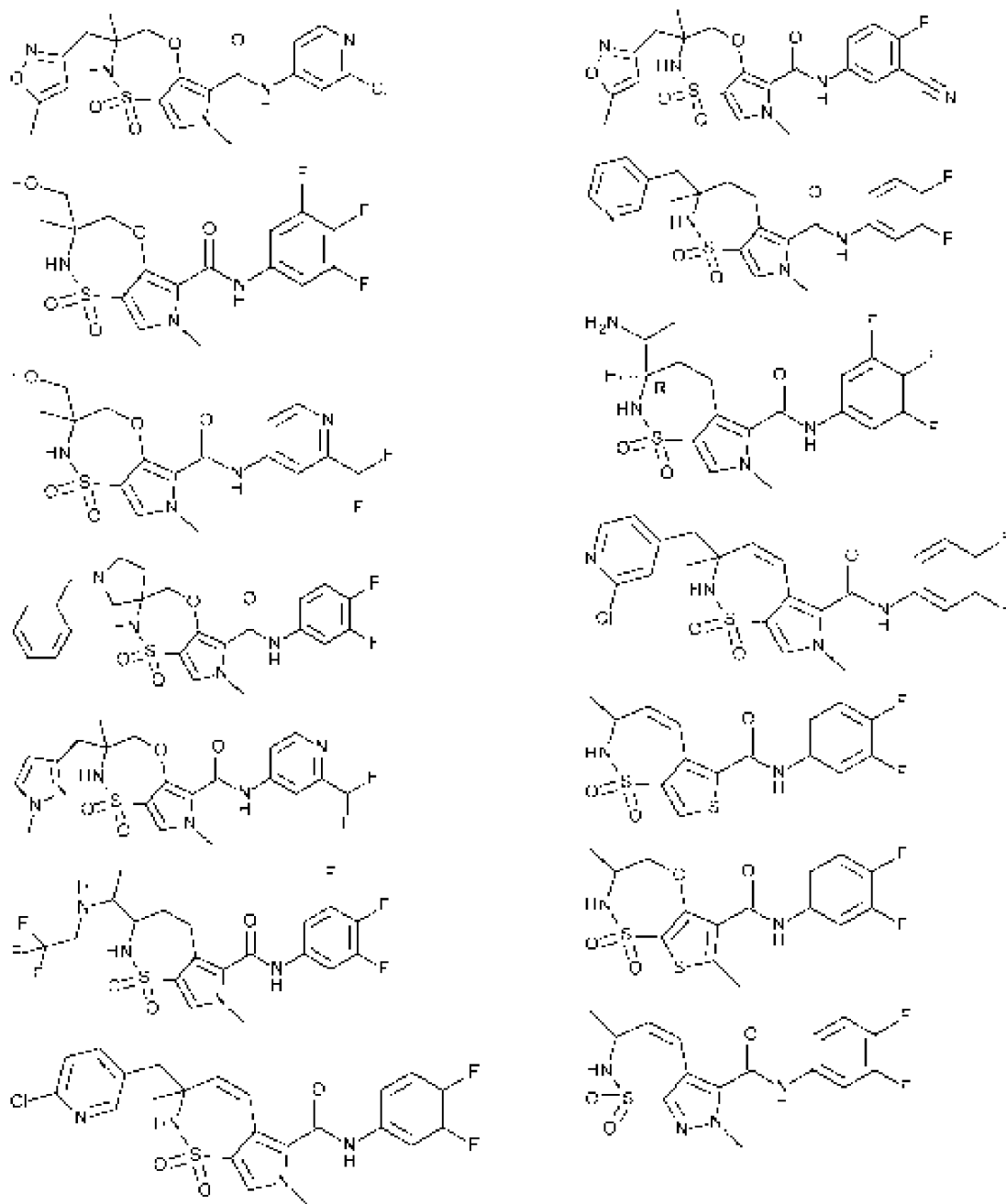


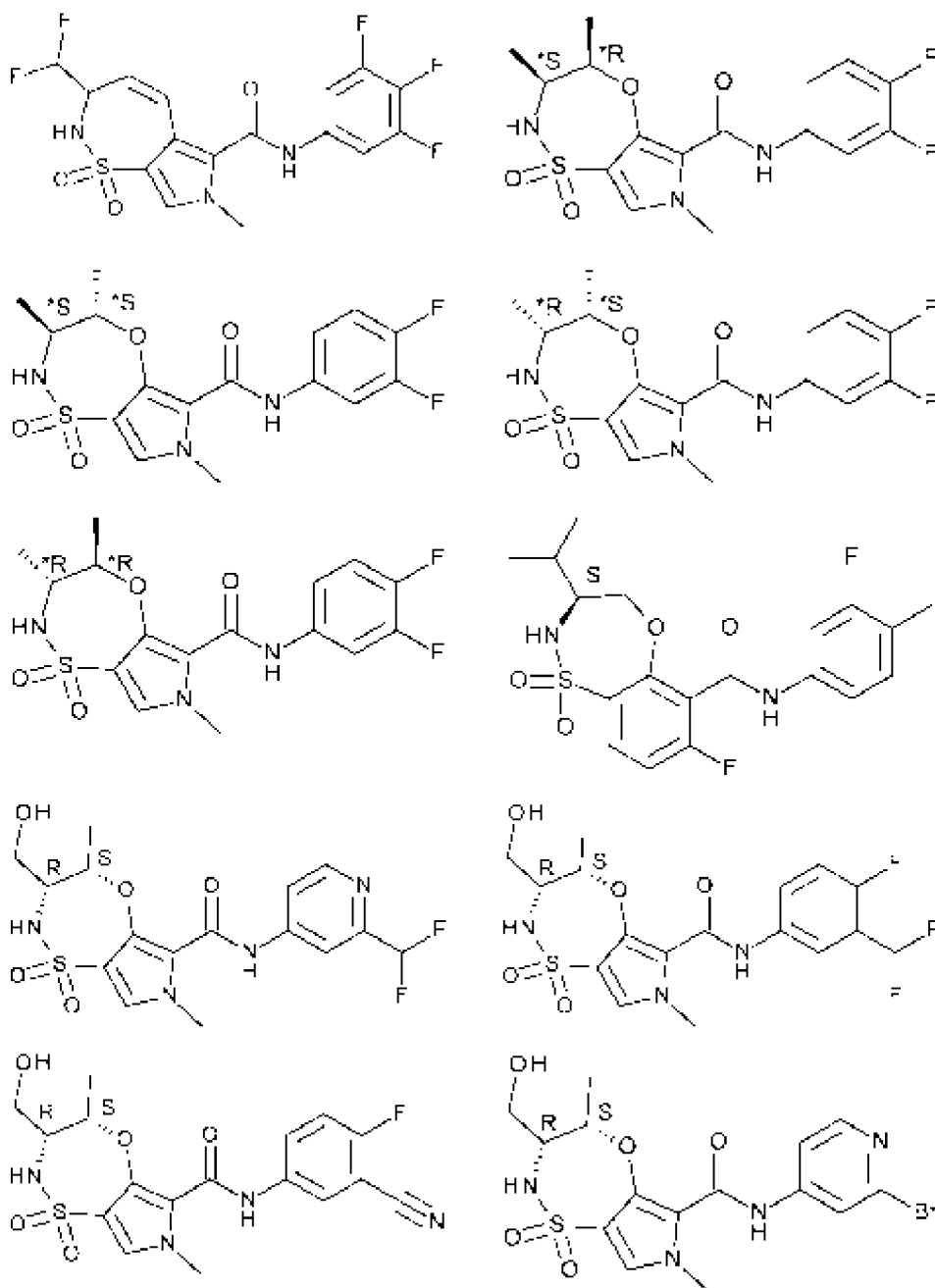


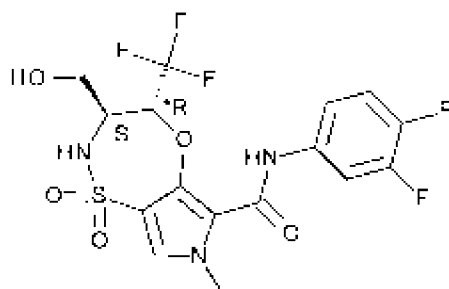
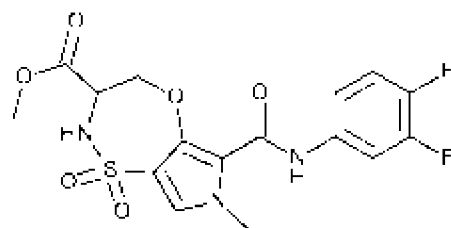
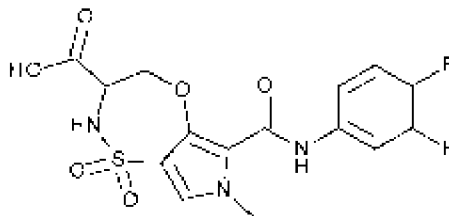
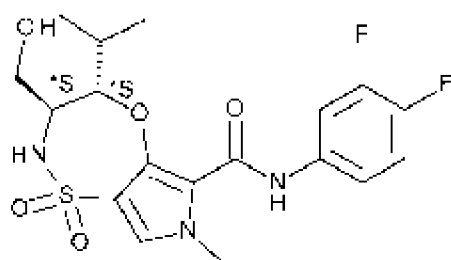
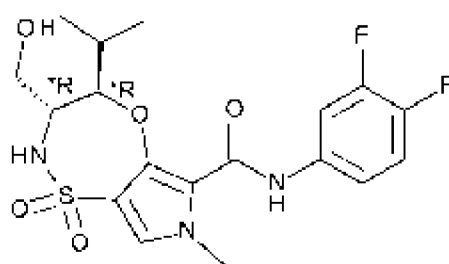
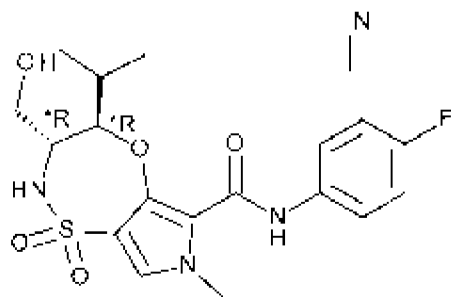
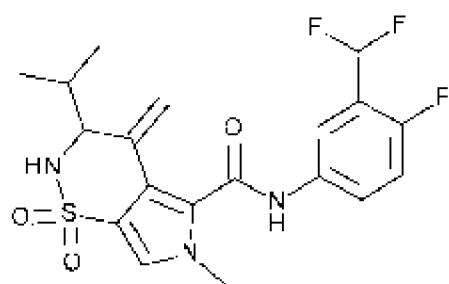
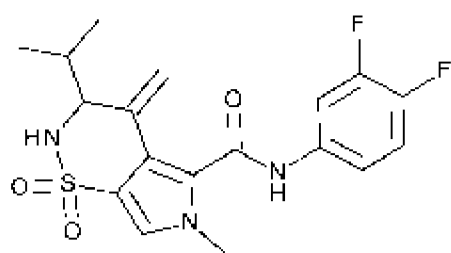


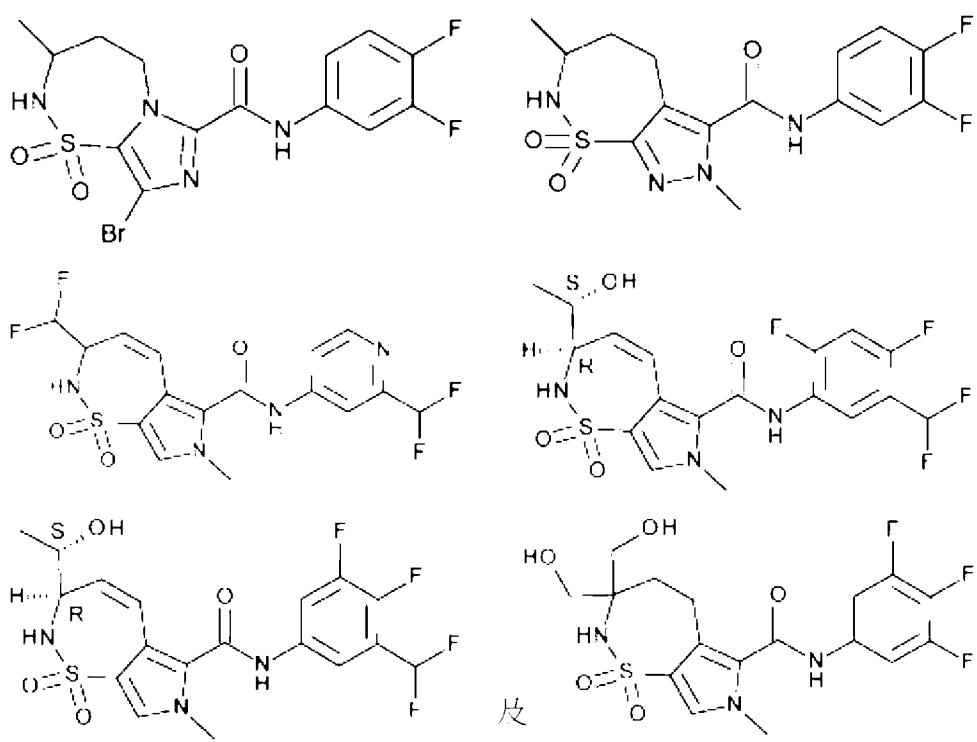






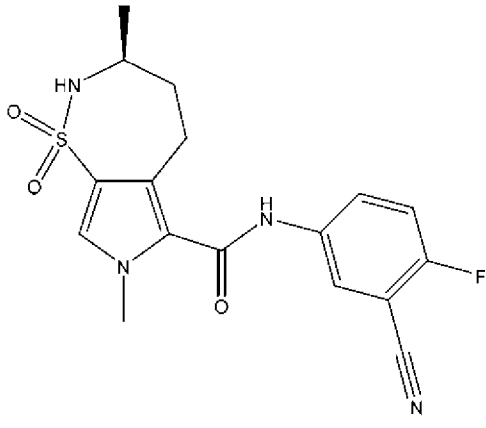






及，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0276】實施例15f2係如實施例15f1之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為



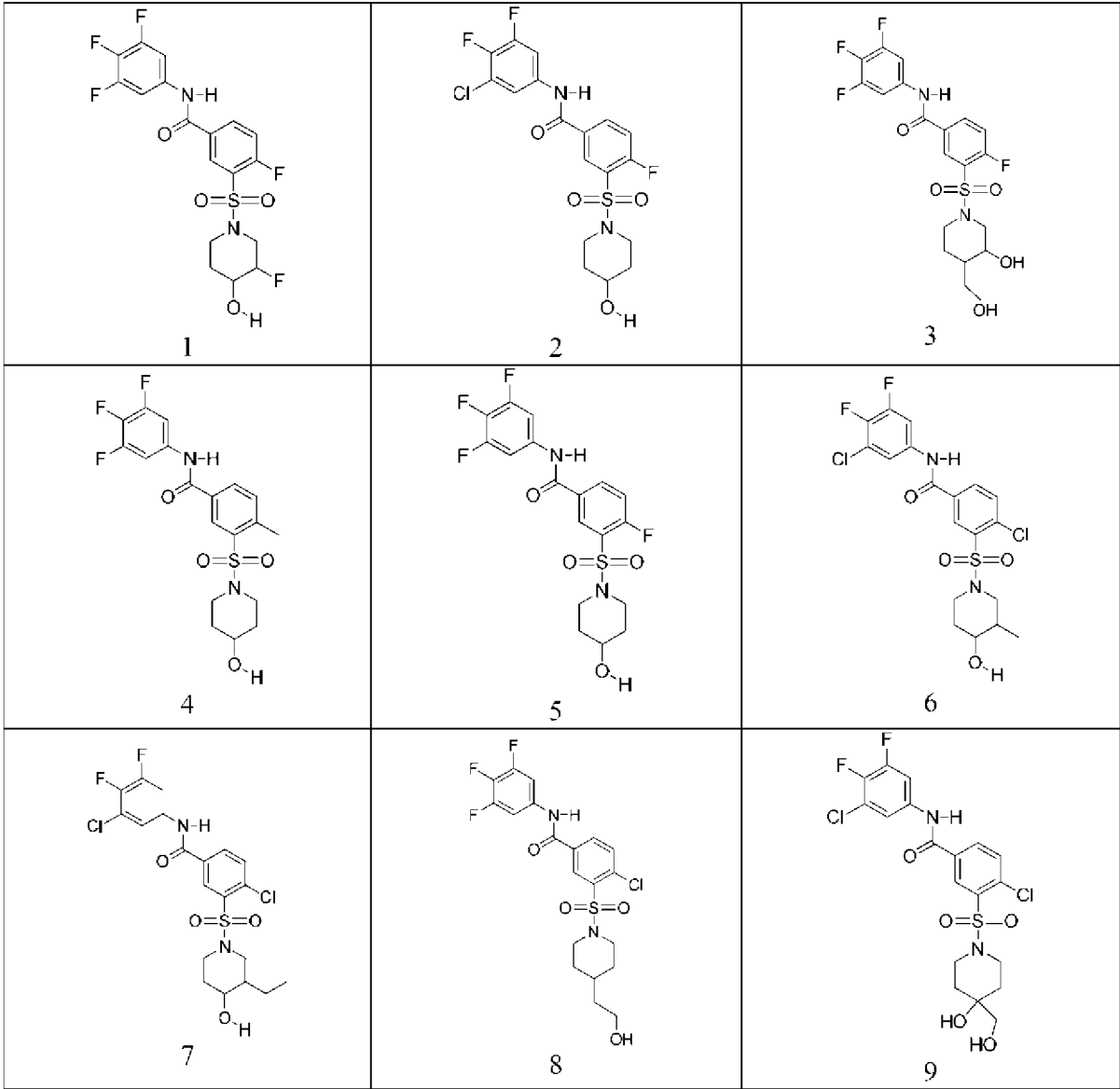
，或其醫藥學上可接受之鹽。

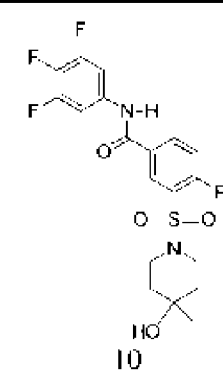
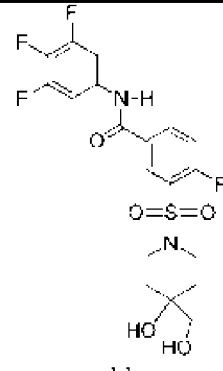
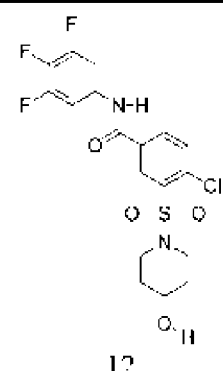
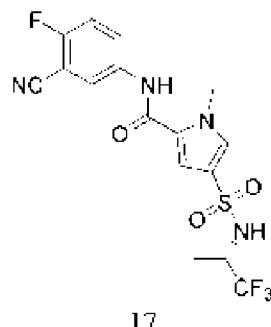
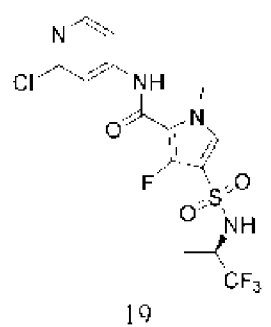
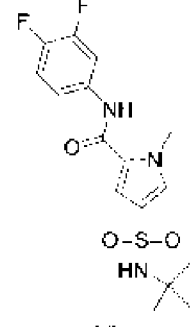
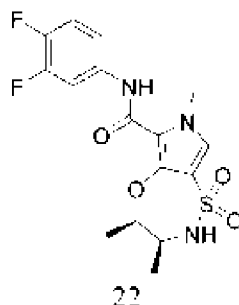
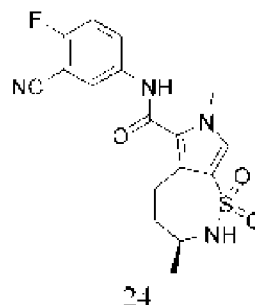
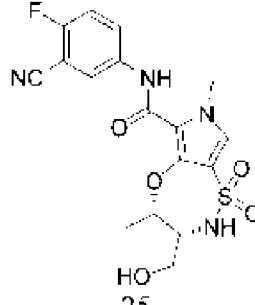
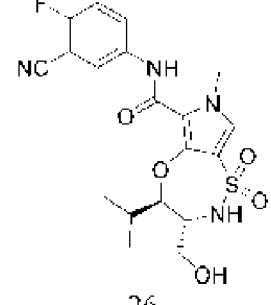
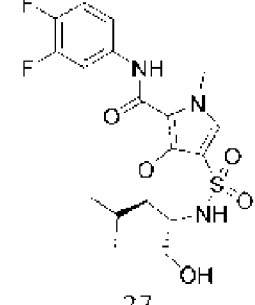
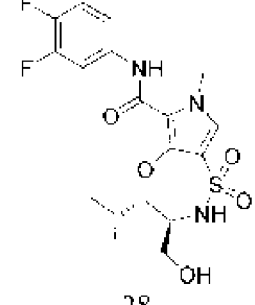
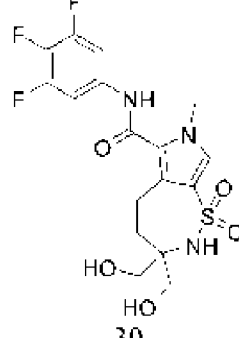
【0277】實施例15g係如實施例1至15中任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為具有如本文中所描述之式(IV)之化合物。

【0278】實施例15g1係如實施例1至15中之任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為選自具有如本文所述或如WO 2013096744、WO 2015118057、WO 2017001655、US 20130251673、US 20160347741及US 20170002025中所描述之例示性化合物的化合物，該等文獻以引用之

方式併入。

【0279】實施例15h係如實施例1至15中任一項之治療組合，其中蛋白殼組裝調節劑為選自由以下組成之群的化合物：



 10	 11	 12
 17	 19	 18
 22	 24	 25
 26	 27	 28
 30		

，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0280】實施例16係一種套組，其包含如實施例1至15h中任一項之治療組合及在有需要之個體中使用該治療組合治療B型肝炎病毒(HBV)感染之說明書。

【0281】實施例17係一種治療有需要之個體的B型肝炎病毒(HBV)感染之方法，其包含向個體投與如實施例1至15h中任一項之治療組合。

【0282】實施例17a係如實施例17之方法，其中該治療誘發有需要之個體中針對B型肝炎病毒之免疫反應，較佳地，該個體患有慢性HBV感染。

【0283】實施例17b係如實施例17或17a之方法，其中個體患有慢性HBV感染。

【0284】實施例17c係如實施例17至17b中任一項之方法，其中個體需要治療選自由晚期纖維化、肝硬化及肝細胞癌(HCC)組成之群的HBV誘發之疾病。

【0285】實施例18係如實施例17c至17c中任一個之方法，其中治療組合係藉由經皮膚注射來投與，例如肌肉內或皮內注射，較佳肌肉內注射。

【0286】實施例19係如實施例18之方法，其中治療組合包含第一及第二非天然存在之核酸分子中之至少一者。

【0287】實施例19a係如實施例19之方法，其中治療組合包含第一及第二非天然存在之核酸分子。

【0288】實施例20係如實施例19或19a之方法，其中非天然存在之核酸分子係藉由肌肉內注射以及電穿孔而投與個體。

【0289】實施例21係如實施例19或19a之方法，其中非天然存在之核酸分子藉由脂質組合物、較佳藉由脂質奈米顆粒投與個體。

【0290】

實例

熟習此項技術者應瞭解，在不脫離本發明之較寬廣發明理念之情況下，可對上述實施例作出改變。因此，應理解，本發明不限於所揭示之特定實施例，而是意圖涵蓋在本發明說明所限定的本發明精神及範疇內之修改。

【0291】

實例1. HBV核心質體及HBV pol質體

pDK-pol及pDK-核心載體之示意性表示分別展示於圖1A及1B中。使用標準分子生物學技術將含有CMV啟動子(SEQ ID NO: 18)、剪接強化子(參複合序列)(SEQ ID NO: 10)、胱抑素S前驅體信號肽SPCS(NP_0018901.1)(SEQ ID NO: 9)及pol (SEQ ID NO: 5)或核心(SEQ ID NO: 2)基因之HBV核心或pol抗原最佳化之表現卡匣引入至pDK質體主鏈中。

【0292】藉由西方墨點分析，使用核心及pol特異性抗體，針對核心及pol抗原表現在活體外測試該等質體，且展示其以提供針對細胞及所分泌之核心及pol抗原的一致表現圖譜(資料未展示)。

【0293】

實例2：表現截短HBV核心抗原與HBV Pol抗原之融合物的腺病毒載體之產生

產生一種經設計為自單一開放閱讀框架表現融合蛋白的腺病毒載

體。亦可設想例如使用兩個獨立表現卡匣，或使用2A樣序列分開該兩個序列以表現兩種蛋白質之額外組態。

【0294】

有關腺病毒載體之表現卡匣的設計

表現卡匣(圖解於圖2A及圖2B中)包含CMV啟動子(SEQ ID NO: 19)、內含子(SEQ ID NO: 12)(來源於人類ApoAI基因之片段-Genbank寄存號X01038鹼基對295-523，帶有ApoAI第二內含子)，隨後為在人類免疫球蛋白分泌信號編碼序列(SEQ ID NO: 14)之後的經優化編碼序列，即單獨核心或核心與聚合酶融合蛋白，且隨後為SV40聚腺苷酸化信號(SEQ ID NO: 13)。

【0295】包括分泌信號係歸因於過去一些含有分泌型轉殖基因的腺病毒載體展示可製造性之改良，同時不影響所引發之T細胞反應的經驗(小鼠實驗)。

【0296】核心蛋白的最後兩個殘基(VV)及聚合酶蛋白質之前兩個殘基(MP)若融合，則產生接合序列(VVMP)，其存在於人類多巴胺受體蛋白(D3同功異型物)以及側接同源序列上。

【0297】核心與聚合酶序列之間AGAG連接子之插入消除此同源序列且恢復成在人類蛋白質組之Blast中無其他匹配(hit)。

【0298】

實例3.小鼠中之DNA疫苗之活體內免疫原性研究

在小鼠中測試含有編碼HBV核心抗原或HBV聚合酶抗原之DNA質體的免疫治療性DNA疫苗。本研究之目的係設計用於偵測該疫苗在經由電穿孔肌肉內遞送至BALB/c小鼠中之後誘發的T細胞反應。初始免疫原性

研究集中在確定由引入之HBV抗原引發的細胞免疫反應。

【0299】特定言之，測試質體包括pDK-Pol質體及pDK-核心質體，分別如圖1A及圖1B中所示且如上文在實例1中所描述。pDK-Pol質體編碼具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的聚合酶抗原，且pDK-核心質體編碼具有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的核心抗原。首先，個別地測試由各質體誘發之T細胞反應。使用適合用於小鼠模型中之脛前肌中的可商購之TriGrid™遞送系統-肌肉內(TDS-IM)，將DNA質體(pDNA)疫苗經由電穿孔肌肉內遞送至Balb/c小鼠中。有關藉由電穿孔將DNA肌肉內遞送至小鼠之方法及裝置的其他描述，參見國際專利申請公開案WO2017172838，及2017年12月19日申請之標題為「Method and Apparatus for the Delivery of Hepatitis B Virus (HBV) Vaccines」的美國專利申請案第62/607,430號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。特定言之，將具有電極之間之距離為2.5 mm及電極直徑為0.030吋之電極陣列的TDS-IM v1.0裝置之TDS-IM陣列經皮插入選定之肌肉中，其中導電長度為3.2 mm及有效穿透深度為3.2 mm，且其中電極之菱形組態的長軸平行於肌纖維取向。在電極插入之後，起始注射以將DNA (例如0.020 ml)分配於肌肉中。在完成IM注射之後，在約400 ms之總持續時間內，以10%工作循環(亦即，在約400 ms持續時間內，有效地施加電壓總計約40 ms)局部施加250 V/cm電場(施加之電壓為59.4-65.6 V，施加電流之限值小於4 A，0/16 A/sec)，總計6次脈衝。在完成電穿孔程序之後，移除TriGrid™陣列且使動物恢復。如表1中所概述，向BALB/c小鼠投與高劑量(20 µg)。向六隻小鼠投與編碼HBV核心抗原之質體DNA (pDK-核心；第1組)，向六隻小鼠投與編碼HBV Pol抗原之質體DNA (pDK-pol；第2組)，且兩隻

小鼠接受空載體作為陰性對照。動物間隔兩週接受兩次DNA免疫接種且在最後一次免疫接種之後一週收集脾細胞。

表1：預備試驗之小鼠免疫接種實驗設計.

群組	N	pDNA	單側投與部位 (每側交替投與)	劑量	體積	投與天數	終點(收集脾)日
1	6	核心	CT + EP	20 µg	20 µL	0, 14	21
2	6	Pol	CT + EP	20 µg	20 µL	0, 14	21
3	2	空載體(陰性對照)	CT + EP	20 µg	20 µL	0, 14	21

CT，脛前肌；EP，電穿孔。

【0300】藉由IFN- γ 酶聯免疫斑點(ELISPOT)分析及定量抗原特異性反應。在此分析法中，將自經免疫接種之動物分離的脾細胞與包含核心蛋白、Pol蛋白質或小肽前導序列及接合序列(每種肽2 µg/ml)的肽池一起培育隔夜。該等池由重疊11個殘基之15聚體肽組成，該等殘基匹配核心及Pol疫苗載體之基因型BCD共同序列。將較大的94 kDa HBV Pol蛋白質自中間分裂至兩個肽池中。用同源肽池刺激抗原特異性T細胞且使用ELISPOT分析法評定IFN- γ 陽性T細胞。利用適當抗體且隨後顯色偵測來觀測在微量盤上呈有色斑點(稱為斑點形成細胞(SFC))形式的單一抗原特異性T細胞釋放之IFN- γ 。

【0301】在用DNA疫苗質體pDK-核心(第1組)免疫接種之小鼠中獲得針對HBV核心之顯著T細胞反應，達到每10⁶個細胞1,000個SFC (圖3)。針對Pol 1肽池的Pol T細胞反應較強(每10⁶個細胞約1,000個SFC)。針對Pol-2之抗Pol細胞反應較弱可能歸因於小鼠中有限之MHC多樣性，此現象稱為T細胞免疫顯性，定義為一種抗原中之不同抗原決定基的不等識別。進行確證研究以確證本研究中獲得的結果(資料未展示)。

【0302】以上結果展示，用編碼HBV抗原之DNA質體疫苗進行疫苗

接種誘發針對在小鼠中投與之HBV抗原的細胞免疫反應。亦用非人類靈長類動物獲得類似結果(資料未展示)。

【0303】應理解，本文所描述之實例及實施例僅出於說明之目的，且在不背離其廣義發明概念情況下，可對以上描述之實施例作出改變。因此，應理解，本發明不限於所揭示之特定實施例，而是意圖涵蓋在所附申請專利範圍所限定之本發明精神及範疇內之修改。

【序列表】

<110> 愛爾蘭喬健生科學愛爾蘭無限公司(Janssen Sciences Ireland Unlimited Company)

<120> B型肝炎病毒(HBV)疫苗與蛋白殼組裝調節劑之組合

<140> TW109120680

<141> 2020-06-18

<150> US 62/862,757

<151> 2019-06-18

<160> 24

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 444

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HBV截短核心抗原基因

<400> 1

gacatcgacc cttacaagga gttcggcgcc agcgtggaac tgctgtcttt tctgcccagt	60
gatttctttc cttccattcg agacctgctg gataccgcct ctgctctgta tcgggaagcc	120
ctggagagcc cagaacactg ctccccacac cataccgctc tgcgacaggc aatcctgtgc	180
tgggggggagc tgatgaacct ggccacatgg gtgggatcga atctggagga ccccgcttca	240
cgggaactgg tggtcagcta cgtgaacgtc aatatgggcc tgaaaatccg ccagctgctg	300
tggttccata ttagctgcct gacttttggg cgagagaccg tgctggaata cctggtgtcc	360
ttcggcgtct ggattcgcac tccccctgct tatcgaccac ccaacgcacc aattctgtcc	420
accctgcccc agaccacagt ggtc	444

<210> 2

<211> 148

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HBV截短核心抗原

<400> 2

Asp Ile Asp Pro Tyr Lys Glu Phe Gly Ala Ser Val Glu Leu Leu Ser
1 5 10 15

Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Ile Arg Asp Leu Leu Asp Thr
20 25 30

Ala Ser Ala Leu Tyr Arg Glu Ala Leu Glu Ser Pro Glu His Cys Ser
35 40 45

Pro His His Thr Ala Leu Arg Gln Ala Ile Leu Cys Trp Gly Glu Leu
50 55 60

Met Asn Leu Ala Thr Trp Val Gly Ser Asn Leu Glu Asp Pro Ala Ser
65 70 75 80

Arg Glu Leu Val Val Ser Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu Lys Ile
85 90 95

Arg Gln Leu Leu Trp Phe His Ile Ser Cys Leu Thr Phe Gly Arg Glu
100 105 110

Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp Ile Arg Thr Pro
115 120 125

Pro Ala Tyr Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ser Thr Leu Pro Glu
130 135 140

Thr Thr Val Val
145

<210> 3

<211> 447

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HBV截短核心抗原基因

<400> 3
atggacatcg acccttaca ggagttcggc gccagcgtgg aactgctgtc tttctgccc 60

agtgatttct ttccttccat tcgagacctg ctggataccg cctctgctct gtatcgggaa 120

gccctggaga gcccagaaca ctgctcccca caccataccg ctctgcgaca ggcaatcctg 180

tgctgggggg agctgatgaa cctggccaca tgggtgggat ccaatctgga ggaccccgct 240

tcacgggaac tgggtggtcag ctacgtgaac gtcaatatgg gcctgaaaat ccgccagctg 300

ctgtggttcc atattagctg cctgactttt ggacgagaga ccgtgctgga atacctgggtg 360

tccttcggcg tctggatccg cactccccct gcttatcgac cacccaacgc accaattctg 420

tccaccctgc ccgagaccac agtggtc 447

<210> 4
<211> 149
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV截短核心抗原

<400> 4

Met Asp Ile Asp Pro Tyr Lys Glu Phe Gly Ala Ser Val Glu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Ile Arg Asp Leu Leu Asp
20 25 30

Thr Ala Ser Ala Leu Tyr Arg Glu Ala Leu Glu Ser Pro Glu His Cys
35 40 45

Ser Pro His His Thr Ala Leu Arg Gln Ala Ile Leu Cys Trp Gly Glu
50 55 60

Leu Met Asn Leu Ala Thr Trp Val Gly Ser Asn Leu Glu Asp Pro Ala
65 70 75 80

Ser Arg Glu Leu Val Val Ser Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu Lys

859095

Ile Arg Gln Leu Leu Trp Phe His Ile Ser Cys Leu Thr Phe Gly Arg
100105110

Glu Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp Ile Arg Thr
115120125

Pro Pro Ala Tyr Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ser Thr Leu Pro
130135140

Glu Thr Thr Val Val
145

<210> 5
<211> 2529
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV pol抗原基因

<400> 5
atgccccgtg cttaccagca ctttagaaag ctctctgctgc tggacgatga agccgggcct 60

ctggaggaag agctgccaag gctggcagac gaggggctga accggagagt ggccgaagat 120

ctgaatctgg gaaacctgaa cgtgagcatc ccttggaclc ataaagtcgg caacttcacc 180

gggctgtaca gctccacagt gcctgtcttc aatccagagt ggcagacacc atcctttccc 240

aacattcacc tgcaggagga catcattaat agatgcgaac agttcgtggg acctctgaca 300

gtcaacgaaa agaggcgcct gaaactgata atgcctgccg ggttttaccg aaatgtgact 360

aagtatctgc cactggataa gggcatcaag ccttactatc cagagcacct ggtgaacct 420

tacttccaga ctagacacta tctgcatacc ctgtggaagg ccggaatcct gtacaaacga 480

gaaactaccc ggagtgtctc attttgtggc tccccatatt cttgggaaca ggagctgcag 540

catggcaggc tggtgttcca gaccagcaca cgccacgggg atgagtcctt ttgccagcag 600

tctagtggca tcctgagcag atccccctg gggccttgtc tgcagtctca gctgcggaag 660

agtagactgg gactgcagcc acagcaggga cacctggcac gacggcagca ggaaggtct	720
ggcagtatcc gggctagagt gcatcccaca actagaaggc ctttcggcgt cgagccatca	780
ggaagcggcc acaccacaaa caccgcatca agctcctcta gttgcctgca tcagtcagcc	840
gtgagaaagg ccgcttacag ccacctgtcc acatctaaaa ggcactcaag ctccgggcat	900
gctgtggagc tgcacaacat ccttccaaat tctgcacgca gtcagtcaga aggacccgtg	960
ttcagctgct ggtggctgca gtttcggaac tcaaagccct gcagcgacta ttgtctgagc	1020
catattgtga atctgctgga ggattggggc ccttgtaccg agcacgggga acaccatctc	1080
aggattccac gaacaccagc acgagtgact ggaggggtgt tcctgggtga caagaacccc	1140
cacaatacta ccgagagccg gctgggtggc gatttcagtc agttttcaag aggcaacaca	1200
agggtgtcat ggcccaaatt cgcctccct aatctgcaga gtctgactaa cctgctgtct	1260
agtaatctga gctggctgtc cctggacgtg tccgcagcct ttaccacct gcctctgcat	1320
ccagctgcaa tgccccatct gctgggtggg tcaagcggac tgagtcgcta cgtcggccga	1380
ctgtcctcta actcacgcat cattaatcac cagcatggca ccatgcagaa cctgcacgat	1440
agctgttccc ggaatctgta cgtgtctctg ctgctgctgt ataagacatt cggcagaaaa	1500
ctgcacctgt acagccatcc tatattctg gggtttagga agatcccaat gggagtggga	1560
ctgagccct tctgtctggc acagtttacc tccgccattt gctctgttgt ccgccgagcc	1620
ttcccacact gtctggcttt ttcctatatg aacaatgtgg tcctgggcgc caaatccgtg	1680
cagcatctgg agtctctgtt cacagctgtc actaactttc tgctgagcct ggggatccac	1740
ctgaacccaa ataagactaa acgctggggg tacagcctga atttcatggg atatgtgatt	1800
ggatcctggg ggacctgcc acaggagcac atcgtgcaga agatcaagga atgctttcgg	1860
aagctgccc tcaacagacc tatcgactgg aaagtgtgcc agcggattgt cggactgctg	1920
ggcttcgcc ctccctttac ccagtgcggg taccagcac tgatgccct gtatgcctgt	1980
atccagtcta agcaggcttt cacctttagt cctacataca aggattcct gtgcaaacag	2040
tacctgaacc tgtatccagt ggcaaggcag cgacctggac tgtccaggt ctttgcaaat	2100
gccactccta ccggtcgggg gctggctatc ggacatcagc gaatgcgggg cacattcgtg	2160

gccccctgc ctattcacac tgctcagctg ctggcagcct gctttgctag atctaggagt	2220
ggagcaaagc tgatcggcac cgacaatagt gtggtcctgt caagaaaata cacatccttc	2280
ccatggctgc tgggatgtgc tgcaaaactgg attctgaggg gcaccagctt cgtgtacgtc	2340
ccctcagccc tgaatcctgc tgacgatcca tcccgcgggc gactgggact gtaccgacct	2400
ctgctgagac tgcccttcag gcctacaact ggccggacat ctctgtatgc cgattcacca	2460
agcgtgccct cacacctgcc tgacagagtc cactttgctt caccctgca cgtcgtttgg	2520
cggcctcca	2529

<210> 6
<211> 2529
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV pol抗原基因

<400> 6 atgccccgtg cttaccagca ctttagaaag ctgctgctgc tggacgatga agccgggcct	60
ctggaggaag agctgccaag gctggcagac gaggggctga accggagagt ggccgaagat	120
ctgaatctgg gaaacctgaa cgtgagcadc ccttggaclc ataaagtcgg caacttcacc	180
gggctgtaca gtcccacagt gcctgtcttc aatccagagt ggcagacacc atcctttccc	240
aacattcacc tgcaggagga catcattaat agatgcgaac agttcgtggg acctctgaca	300
gtcaacgaaa agaggcgcct gaaactgadc atgcctgcca ggttttacc aaatgtgact	360
aagtatctgc cactggataa gggcatcaag ccttactadc cagagcacct ggtgaacct	420
tacttcaga ctagacacta tctgcatacc ctgtggaagg ccggaatcct gtacaaacga	480
gaaactaccc ggagtgttc attttgtggc tccccatatt cttgggaaca ggagctgcag	540
catggcaggc tgggtgtcca gaccagcaca cggcacgggg atgagtcctt ttgccagcag	600
tctagtggca tcctgagcag atccccctg gggccttgtc tgcagtctca gctgcggaag	660
agtagactgg gactgcagcc acagcaggga cacctggcac gacggcagca gggaaggctt	720
ggcagtatcc gggctagagt gcatcccaca actagaaggc ctttcggcgt cgagccatca	780

ggaagcggcc acaccacaaa caccgcatca agctcctcta gttgcctgca tcagtcagcc	840
gtgagaaagg ccgcttacag ccacctgtcc acatctaaaa ggcactcaag ctccgggcat	900
gctgtggagc tgcacaacat ccttccaaat tctgcacgca gtcagtcaga aggacccgtg	960
ttcagctgct ggtggctgca gtttcggaac tcaaagccct gcagcgacta ttgtctgagc	1020
catattgtga atctgtctgga ggattggggc ccttgtaccg agcacgggga acaccatatc	1080
aggattccac gaacaccagc acgagtgact ggaggggtgt tcctggtgga caagaacccc	1140
cacaatacta ccgagagccg gctggtggtc gatttcagtc agttttcaag aggcaacaca	1200
agggtgtcat ggcccaaatt cgcctccct aatctgcaga gtctgactaa cctgtgtct	1260
agtaatctga gctggctgtc cctggacgtg tccgcagcct tttaccacct gcctctgcat	1320
ccagctgcaa tgccccatct gctggtgggg tcaagcggac tgagtcgcta cgtcgccga	1380
ctgtcctcta actcacgcat cattaatcac cagcatggca ccatgcagaa cctgcacgat	1440
agctgttccc ggaatctgta cgtgtctctg ctgctgctgt ataagacatt cggcagaaaa	1500
ctgcacctgt acagccatcc tatcattctg gggtttagga agatcccaat gggagtggga	1560
ctgagccct tctgtctggc acagtttacc tccgccattt gctctgtggt ccgccgagcc	1620
ttcccacact gtctggcttt ttctatatg aacaatgtgg tcctgggcgc caaatccgtg	1680
cagcatctgg agtctctgtt cacagctgtc actaactttc tgctgagcct ggggatccac	1740
ctgaacccaa ataagactaa acgctggggg tacagcctga atttcatggg atatgtgatt	1800
ggatcctggg ggacctgcc acaggagcac atcgtgcaga agatcaagga atgctttcgg	1860
aagctgccc tcaacagacc tatcgactgg aaagtgtgcc agcggattgt cggactgctg	1920
ggcttcgcc ctccctttac ccagtgcggg taccagcac tgatgccct gtatgcctgt	1980
atccagtcta agcaggcttt cacctttagt cctacataca aggcattcct gtgcaaacag	2040
tacctgaacc tgtatccagt ggcaaggcag cgacctggac tgtgccaggt ctttgcaaat	2100
gccactccta ccggtcgggg gctggctatc ggacatcagc gaatgcgggg cacattcgtg	2160
gccccctgc ctattcacac tgctcagctg ctggcagcct gctttgctag atctaggagt	2220
ggagcaaagc tgatcggcac cgacaatagt gtggtcctgt caagaaaata cacatccttc	2280

ccatggctgc tgggatgtgc tgcaaaactgg attctgaggg gcaccagctt cgtgtacgtc2340

ccctcagccc tgaatcctgc tgacgatcca tcccgcgggc gactgggact gtaccgacct2400

ctgctgagac tgcccttcag gcctacaact ggccggacat ctctgtatgc cgattcacca2460

agcgtgccct cacacctgcc tgacagagtc cactttgctt caccctgca cgtcgtttgg2520

cggcctcca2529

<210> 7
<211> 843
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV pol抗原

<400> 7

Met Pro Leu Ser Tyr Gln His Phe Arg Lys Leu Leu Leu Leu Asp Asp

151015

Glu Ala Gly Pro Leu Glu Glu Glu Leu Pro Arg Leu Ala Asp Glu Gly

202530

Leu Asn Arg Arg Val Ala Glu Asp Leu Asn Leu Gly Asn Leu Asn Val

354045

Ser Ile Pro Trp Thr His Lys Val Gly Asn Phe Thr Gly Leu Tyr Ser

505560

Ser Thr Val Pro Val Phe Asn Pro Glu Trp Gln Thr Pro Ser Phe Pro

65707580

Asn Ile His Leu Gln Glu Asp Ile Ile Asn Arg Cys Glu Gln Phe Val

859095

Gly Pro Leu Thr Val Asn Glu Lys Arg Arg Leu Lys Leu Ile Met Pro

100105110

Ala Arg Phe Tyr Pro Asn Val Thr Lys Tyr Leu Pro Leu Asp Lys Gly

115

120

125

Ile Lys Pro Tyr Tyr Pro Glu His Leu Val Asn His Tyr Phe Gln Thr
130 135 140

Arg His Tyr Leu His Thr Leu Trp Lys Ala Gly Ile Leu Tyr Lys Arg
145 150 155 160

Glu Thr Thr Arg Ser Ala Ser Phe Cys Gly Ser Pro Tyr Ser Trp Glu
165 170 175

Gln Glu Leu Gln His Gly Arg Leu Val Phe Gln Thr Ser Thr Arg His
180 185 190

Gly Asp Glu Ser Phe Cys Gln Gln Ser Ser Gly Ile Leu Ser Arg Ser
195 200 205

Pro Val Gly Pro Cys Leu Gln Ser Gln Leu Arg Lys Ser Arg Leu Gly
210 215 220

Leu Gln Pro Gln Gln Gly His Leu Ala Arg Arg Gln Gln Gly Arg Ser
225 230 235 240

Gly Ser Ile Arg Ala Arg Val His Pro Thr Thr Arg Arg Pro Phe Gly
245 250 255

Val Glu Pro Ser Gly Ser Gly His Thr Thr Asn Thr Ala Ser Ser Ser
260 265 270

Ser Ser Cys Leu His Gln Ser Ala Val Arg Lys Ala Ala Tyr Ser His
275 280 285

Leu Ser Thr Ser Lys Arg His Ser Ser Ser Gly His Ala Val Glu Leu
290 295 300

His Asn Ile Pro Pro Asn Ser Ala Arg Ser Gln Ser Glu Gly Pro Val
305 310 315 320

Phe	Ser	Cys	Trp	Trp	Leu	Gln	Phe	Arg	Asn	Ser	Lys	Pro	Cys	Ser	Asp
325				330				335							
Tyr	Cys	Leu	Ser	His	Ile	Val	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp	Trp	Gly	Pro	Cys
340				345				350							
Thr	Glu	His	Gly	Glu	His	His	Ile	Arg	Ile	Pro	Arg	Thr	Pro	Ala	Arg
355				360				365							
Val	Thr	Gly	Gly	Val	Phe	Leu	Val	Asp	Lys	Asn	Pro	His	Asn	Thr	Thr
370				375				380							
Glu	Ser	Arg	Leu	Val	Val	Asp	Phe	Ser	Gln	Phe	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr
385				390				395				400			
Arg	Val	Ser	Trp	Pro	Lys	Phe	Ala	Val	Pro	Asn	Leu	Gln	Ser	Leu	Thr
405				410				415							
Asn	Leu	Leu	Ser	Ser	Asn	Leu	Ser	Trp	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Ser	Ala
420				425				430							
Ala	Phe	Tyr	His	Leu	Pro	Leu	His	Pro	Ala	Ala	Met	Pro	His	Leu	Leu
435				440				445							
Val	Gly	Ser	Ser	Gly	Leu	Ser	Arg	Tyr	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Ser	Asn
450				455				460							
Ser	Arg	Ile	Ile	Asn	His	Gln	His	Gly	Thr	Met	Gln	Asn	Leu	His	Asp
465				470				475				480			
Ser	Cys	Ser	Arg	Asn	Leu	Tyr	Val	Ser	Leu	Leu	Leu	Leu	Tyr	Lys	Thr
485				490				495							
Phe	Gly	Arg	Lys	Leu	His	Leu	Tyr	Ser	His	Pro	Ile	Ile	Leu	Gly	Phe
500				505				510							
Arg	Lys	Ile	Pro	Met	Gly	Val	Gly	Leu	Ser	Pro	Phe	Leu	Leu	Ala	Gln

515 520 525

Phe Thr Ser Ala Ile Cys Ser Val Val Arg Arg Ala Phe Pro His Cys
530 535 540

Leu Ala Phe Ser Tyr Met Asn Asn Val Val Leu Gly Ala Lys Ser Val
545 550 555 560

Gln His Leu Glu Ser Leu Phe Thr Ala Val Thr Asn Phe Leu Leu Ser
565 570 575

Leu Gly Ile His Leu Asn Pro Asn Lys Thr Lys Arg Trp Gly Tyr Ser
580 585 590

Leu Asn Phe Met Gly Tyr Val Ile Gly Ser Trp Gly Thr Leu Pro Gln
595 600 605

Glu His Ile Val Gln Lys Ile Lys Glu Cys Phe Arg Lys Leu Pro Val
610 615 620

Asn Arg Pro Ile Asp Trp Lys Val Cys Gln Arg Ile Val Gly Leu Leu
625 630 635 640

Gly Phe Ala Ala Pro Phe Thr Gln Cys Gly Tyr Pro Ala Leu Met Pro
645 650 655

Leu Tyr Ala Cys Ile Gln Ser Lys Gln Ala Phe Thr Phe Ser Pro Thr
660 665 670

Tyr Lys Ala Phe Leu Cys Lys Gln Tyr Leu Asn Leu Tyr Pro Val Ala
675 680 685

Arg Gln Arg Pro Gly Leu Cys Gln Val Phe Ala Asn Ala Thr Pro Thr
690 695 700

Gly Trp Gly Leu Ala Ile Gly His Gln Arg Met Arg Gly Thr Phe Val
705 710 715 720

Ala Pro Leu Pro Ile His Thr Ala Gln Leu Leu Ala Ala Cys Phe Ala
725 730 735

Arg Ser Arg Ser Gly Ala Lys Leu Ile Gly Thr Asp Asn Ser Val Val
740 745 750

Leu Ser Arg Lys Tyr Thr Ser Phe Pro Trp Leu Leu Gly Cys Ala Ala
755 760 765

Asn Trp Ile Leu Arg Gly Thr Ser Phe Val Tyr Val Pro Ser Ala Leu
770 775 780

Asn Pro Ala Asp Asp Pro Ser Arg Gly Arg Leu Gly Leu Tyr Arg Pro
785 790 795 800

Leu Leu Arg Leu Pro Phe Arg Pro Thr Thr Gly Arg Thr Ser Leu Tyr
805 810 815

Ala Asp Ser Pro Ser Val Pro Ser His Leu Pro Asp Arg Val His Phe
820 825 830

Ala Ser Pro Leu His Val Ala Trp Arg Pro Pro
835 840

<210> 8
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰抑素S信號肽編碼序列

<400> 8
atggctcgac ctctgtgtac cctgctactc ctgatggcta ccctggctgg agctctggcc 60

agc 63

<210> 9
<211> 21
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 胰抑素S信號肽序列

<400> 9

Met Ala Arg Pro Leu Cys Thr Leu Leu Leu Leu Met Ala Thr Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Leu Ala Ser
20

<210> 10

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 三強化子調控序列

<400> 10
ggctcgcatc tctccttcac gcgccccccg ccctacctga ggccgccatc cacgccggtt 60

gagtcgcgtt ctgccgcctc ccgcctgtgg tgccctctga actgcgtccg ccgtctaggt 120

aagtttaag ctcaggtcga gaccgggcct ttgtccggcg ctcccttgga gcctacctag 180

actcagccgg ctctccacgc ttgacctgac cctgcttgct caactctagt tctctcgta 240

acttaatgag acagatagaa actggtcttg tagaaacaga gtagtcgcct gcttttctgc 300

cagggtgctga cttctctccc ctgggctttt ttctttttct caggttgaaa agaagaagac 360

gaagaagacg aagaagac 378

<210> 11

<211> 12

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接子編碼序列

<400> 11
gccggagctg gc 12

<210> 12
<211> 248
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ApoAI基因片段

<400> 12
ttggccgtgc tcttcctgac gggtaggtgt cccctaacct agggagccaa ccatcggggg 60

gccttctccc taaatccccg tggcccaccc tcttgggcag aggcagcagg tttctcactg 120

gccccctctc cccacctcc aagcttggcc ttctggctca gatctcagcc cacagctggc 180

ctgatctggg tctccccctc caccctcagg gagccaggct cggcatttcg tcgacaagct 240

tagccacc 248

<210> 13
<211> 130
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> SV40聚腺苷酸化信號序列

<400> 13
aacttgttta ttgcagctta taatggttac aaataaagca atagcatcac aaatttcaca 60

aataaagcat ttttttcact gcattctagt tgtggtttgt ccaaactcat caatgtatct 120

tatcatgtct 130

<210> 14
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 免疫球蛋白分泌信號編碼序列

<400> 14
atggagttcg gcctgtcttg ggtctttctg gtggcaatcc tgaagggcgt gcagtgtgaa 60

gtgcagctgc tggagtctgg a 81

<210> 15
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 免疫球蛋白分泌信號序列

<400> 15

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
20 25

<210> 16
<211> 996
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HBV核心-pol融合抗原序列

<400> 16

Met Asp Ile Asp Pro Tyr Lys Glu Phe Gly Ala Ser Val Glu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Ile Arg Asp Leu Leu Asp
20 25 30

Thr Ala Ser Ala Leu Tyr Arg Glu Ala Leu Glu Ser Pro Glu His Cys
35 40 45

Ser Pro His His Thr Ala Leu Arg Gln Ala Ile Leu Cys Trp Gly Glu
50 55 60

Leu Met Asn Leu Ala Thr Trp Val Gly Ser Asn Leu Glu Asp Pro Ala
65 70 75 80

Ser Arg Glu Leu Val Val Ser Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu Lys

85 90 95

Ile Arg Gln Leu Leu Trp Phe His Ile Ser Cys Leu Thr Phe Gly Arg
100 105 110

Glu Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp Ile Arg Thr
115 120 125

Pro Pro Ala Tyr Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ser Thr Leu Pro
130 135 140

Glu Thr Thr Val Val Ala Gly Ala Gly Met Pro Leu Ser Tyr Gln His
145 150 155 160

Phe Arg Lys Leu Leu Leu Leu Asp Asp Glu Ala Gly Pro Leu Glu Glu
165 170 175

Glu Leu Pro Arg Leu Ala Asp Glu Gly Leu Asn Arg Arg Val Ala Glu
180 185 190

Asp Leu Asn Leu Gly Asn Leu Asn Val Ser Ile Pro Trp Thr His Lys
195 200 205

Val Gly Asn Phe Thr Gly Leu Tyr Ser Ser Thr Val Pro Val Phe Asn
210 215 220

Pro Glu Trp Gln Thr Pro Ser Phe Pro Asn Ile His Leu Gln Glu Asp
225 230 235 240

Ile Ile Asn Arg Cys Glu Gln Phe Val Gly Pro Leu Thr Val Asn Glu
245 250 255

Lys Arg Arg Leu Lys Leu Ile Met Pro Ala Arg Phe Tyr Pro Asn Val
260 265 270

Thr Lys Tyr Leu Pro Leu Asp Lys Gly Ile Lys Pro Tyr Tyr Pro Glu
275 280 285

His	Leu	Val	Asn	His	Tyr	Phe	Gln	Thr	Arg	His	Tyr	Leu	His	Thr	Leu
290			295			300									
Trp	Lys	Ala	Gly	Ile	Leu	Tyr	Lys	Arg	Glu	Thr	Thr	Arg	Ser	Ala	Ser
305			310			315			320						
Phe	Cys	Gly	Ser	Pro	Tyr	Ser	Trp	Glu	Gln	Glu	Leu	Gln	His	Gly	Arg
			325			330			335						
Leu	Val	Phe	Gln	Thr	Ser	Thr	Arg	His	Gly	Asp	Glu	Ser	Phe	Cys	Gln
			340			345			350						
Gln	Ser	Ser	Gly	Ile	Leu	Ser	Arg	Ser	Pro	Val	Gly	Pro	Cys	Leu	Gln
355						360			365						
Ser	Gln	Leu	Arg	Lys	Ser	Arg	Leu	Gly	Leu	Gln	Pro	Gln	Gln	Gly	His
370						375			380						
Leu	Ala	Arg	Arg	Gln	Gln	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Ile	Arg	Ala	Arg	Val
385			390			395			400						
His	Pro	Thr	Thr	Arg	Arg	Pro	Phe	Gly	Val	Glu	Pro	Ser	Gly	Ser	Gly
			405			410			415						
His	Thr	Thr	Asn	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Cys	Leu	His	Gln	Ser
			420			425			430						
Ala	Val	Arg	Lys	Ala	Ala	Tyr	Ser	His	Leu	Ser	Thr	Ser	Lys	Arg	His
435						440			445						
Ser	Ser	Ser	Gly	His	Ala	Val	Glu	Leu	His	Asn	Ile	Pro	Pro	Asn	Ser
450						455			460						
Ala	Arg	Ser	Gln	Ser	Glu	Gly	Pro	Val	Phe	Ser	Cys	Trp	Trp	Leu	Gln
465			470			475			480						
Phe	Arg	Asn	Ser	Lys	Pro	Cys	Ser	Asp	Tyr	Cys	Leu	Ser	His	Ile	Val

485 490 495

Asn Leu Leu Glu Asp Trp Gly Pro Cys Thr Glu His Gly Glu His His
500 505 510

Ile Arg Ile Pro Arg Thr Pro Ala Arg Val Thr Gly Gly Val Phe Leu
515 520 525

Val Asp Lys Asn Pro His Asn Thr Thr Glu Ser Arg Leu Val Val Asp
530 535 540

Phe Ser Gln Phe Ser Arg Gly Asn Thr Arg Val Ser Trp Pro Lys Phe
545 550 555 560

Ala Val Pro Asn Leu Gln Ser Leu Thr Asn Leu Leu Ser Ser Asn Leu
565 570 575

Ser Trp Leu Ser Leu Asp Val Ser Ala Ala Phe Tyr His Leu Pro Leu
580 585 590

His Pro Ala Ala Met Pro His Leu Leu Val Gly Ser Ser Gly Leu Ser
595 600 605

Arg Tyr Val Ala Arg Leu Ser Ser Asn Ser Arg Ile Ile Asn His Gln
610 615 620

His Gly Thr Met Gln Asn Leu His Asp Ser Cys Ser Arg Asn Leu Tyr
625 630 635 640

Val Ser Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Thr Phe Gly Arg Lys Leu His Leu
645 650 655

Tyr Ser His Pro Ile Ile Leu Gly Phe Arg Lys Ile Pro Met Gly Val
660 665 670

Gly Leu Ser Pro Phe Leu Leu Ala Gln Phe Thr Ser Ala Ile Cys Ser
675 680 685

Val	Val	Arg	Arg	Ala	Phe	Pro	His	Cys	Leu	Ala	Phe	Ser	Tyr	Met	Asn	
	690					695					700					
Asn	Val	Val	Leu	Gly	Ala	Lys	Ser	Val	Gln	His	Leu	Glu	Ser	Leu	Phe	
705					710					715					720	
Thr	Ala	Val	Thr	Asn	Phe	Leu	Leu	Ser	Leu	Gly	Ile	His	Leu	Asn	Pro	
				725						730					735	
Asn	Lys	Thr	Lys	Arg	Trp	Gly	Tyr	Ser	Leu	Asn	Phe	Met	Gly	Tyr	Val	
			740					745						750		
Ile	Gly	Ser	Trp	Gly	Thr	Leu	Pro	Gln	Glu	His	Ile	Val	Gln	Lys	Ile	
		755					760						765			
Lys	Glu	Cys	Phe	Arg	Lys	Leu	Pro	Val	Asn	Arg	Pro	Ile	Asp	Trp	Lys	
	770					775						780				
Val	Cys	Gln	Arg	Ile	Val	Gly	Leu	Leu	Gly	Phe	Ala	Ala	Pro	Phe	Thr	
785					790					795					800	
Gln	Cys	Gly	Tyr	Pro	Ala	Leu	Met	Pro	Leu	Tyr	Ala	Cys	Ile	Gln	Ser	
				805						810					815	
Lys	Gln	Ala	Phe	Thr	Phe	Ser	Pro	Thr	Tyr	Lys	Ala	Phe	Leu	Cys	Lys	
			820						825					830		
Gln	Tyr	Leu	Asn	Leu	Tyr	Pro	Val	Ala	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Leu	Cys	
		835					840						845			
Gln	Val	Phe	Ala	Asn	Ala	Thr	Pro	Thr	Gly	Trp	Gly	Leu	Ala	Ile	Gly	
	850					855						860				
His	Gln	Arg	Met	Arg	Gly	Thr	Phe	Val	Ala	Pro	Leu	Pro	Ile	His	Thr	
865					870					875					880	
Ala	Gln	Leu	Leu	Ala	Ala	Cys	Phe	Ala	Arg	Ser	Arg	Ser	Gly	Ala	Lys	

885 890 895

Leu Ile Gly Thr Asp Asn Ser Val Val Leu Ser Arg Lys Tyr Thr Ser
900 905 910

Phe Pro Trp Leu Leu Gly Cys Ala Ala Asn Trp Ile Leu Arg Gly Thr
915 920 925

Ser Phe Val Tyr Val Pro Ser Ala Leu Asn Pro Ala Asp Asp Pro Ser
930 935 940

Arg Gly Arg Leu Gly Leu Tyr Arg Pro Leu Leu Arg Leu Pro Phe Arg
945 950 955 960

Pro Thr Thr Gly Arg Thr Ser Leu Tyr Ala Asp Ser Pro Ser Val Pro
965 970 975

Ser His Leu Pro Asp Arg Val His Phe Ala Ser Pro Leu His Val Ala
980 985 990

Trp Arg Pro Pro
995

<210> 17
<211> 1023
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有Ig信號序列之HBV核心-pol融合抗原序列

<400> 17

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Met Asp Ile Asp Pro
20 25 30

Tyr Lys Glu Phe Gly Ala Ser Val Glu Leu Leu Ser Phe Leu Pro Ser

35 40 45

Asp Phe Phe Pro Ser Ile Arg Asp Leu Leu Asp Thr Ala Ser Ala Leu
50 55 60

Tyr Arg Glu Ala Leu Glu Ser Pro Glu His Cys Ser Pro His His Thr
65 70 75 80

Ala Leu Arg Gln Ala Ile Leu Cys Trp Gly Glu Leu Met Asn Leu Ala
85 90 95

Thr Trp Val Gly Ser Asn Leu Glu Asp Pro Ala Ser Arg Glu Leu Val
100 105 110

Val Ser Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu Lys Ile Arg Gln Leu Leu
115 120 125

Trp Phe His Ile Ser Cys Leu Thr Phe Gly Arg Glu Thr Val Leu Glu
130 135 140

Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp Ile Arg Thr Pro Pro Ala Tyr Arg
145 150 155 160

Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ser Thr Leu Pro Glu Thr Thr Val Val
165 170 175

Ala Gly Ala Gly Met Pro Leu Ser Tyr Gln His Phe Arg Lys Leu Leu
180 185 190

Leu Leu Asp Asp Glu Ala Gly Pro Leu Glu Glu Glu Leu Pro Arg Leu
195 200 205

Ala Asp Glu Gly Leu Asn Arg Arg Val Ala Glu Asp Leu Asn Leu Gly
210 215 220

Asn Leu Asn Val Ser Ile Pro Trp Thr His Lys Val Gly Asn Phe Thr
225 230 235 240

Gly	Leu	Tyr	Ser	Ser	Thr	Val	Pro	Val	Phe	Asn	Pro	Glu	Trp	Gln	Thr	
			245						250					255		
Pro	Ser	Phe	Pro	Asn	Ile	His	Leu	Gln	Glu	Asp	Ile	Ile	Asn	Arg	Cys	
			260					265					270			
Glu	Gln	Phe	Val	Gly	Pro	Leu	Thr	Val	Asn	Glu	Lys	Arg	Arg	Leu	Lys	
		275					280						285			
Leu	Ile	Met	Pro	Ala	Arg	Phe	Tyr	Pro	Asn	Val	Thr	Lys	Tyr	Leu	Pro	
	290						295					300				
Leu	Asp	Lys	Gly	Ile	Lys	Pro	Tyr	Tyr	Pro	Glu	His	Leu	Val	Asn	His	
305					310					315					320	
Tyr	Phe	Gln	Thr	Arg	His	Tyr	Leu	His	Thr	Leu	Trp	Lys	Ala	Gly	Ile	
				325					330					335		
Leu	Tyr	Lys	Arg	Glu	Thr	Thr	Arg	Ser	Ala	Ser	Phe	Cys	Gly	Ser	Pro	
			340					345					350			
Tyr	Ser	Trp	Glu	Gln	Glu	Leu	Gln	His	Gly	Arg	Leu	Val	Phe	Gln	Thr	
		355					360					365				
Ser	Thr	Arg	His	Gly	Asp	Glu	Ser	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser	Ser	Gly	Ile	
	370					375					380					
Leu	Ser	Arg	Ser	Pro	Val	Gly	Pro	Cys	Leu	Gln	Ser	Gln	Leu	Arg	Lys	
385					390					395					400	
Ser	Arg	Leu	Gly	Leu	Gln	Pro	Gln	Gln	Gly	His	Leu	Ala	Arg	Arg	Gln	
			405						410					415		
Gln	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Ile	Arg	Ala	Arg	Val	His	Pro	Thr	Thr	Arg	
		420						425					430			
Arg	Pro	Phe	Gly	Val	Glu	Pro	Ser	Gly	Ser	Gly	His	Thr	Thr	Asn	Thr	

435

440

445

Ala Ser Ser Ser Ser Ser Cys Leu His Gln Ser Ala Val Arg Lys Ala
450 455 460

Ala Tyr Ser His Leu Ser Thr Ser Lys Arg His Ser Ser Ser Gly His
465 470 475 480

Ala Val Glu Leu His Asn Ile Pro Pro Asn Ser Ala Arg Ser Gln Ser
485 490 495

Glu Gly Pro Val Phe Ser Cys Trp Trp Leu Gln Phe Arg Asn Ser Lys
500 505 510

Pro Cys Ser Asp Tyr Cys Leu Ser His Ile Val Asn Leu Leu Glu Asp
515 520 525

Trp Gly Pro Cys Thr Glu His Gly Glu His His Ile Arg Ile Pro Arg
530 535 540

Thr Pro Ala Arg Val Thr Gly Gly Val Phe Leu Val Asp Lys Asn Pro
545 550 555 560

His Asn Thr Thr Glu Ser Arg Leu Val Val Asp Phe Ser Gln Phe Ser
565 570 575

Arg Gly Asn Thr Arg Val Ser Trp Pro Lys Phe Ala Val Pro Asn Leu
580 585 590

Gln Ser Leu Thr Asn Leu Leu Ser Ser Asn Leu Ser Trp Leu Ser Leu
595 600 605

Asp Val Ser Ala Ala Phe Tyr His Leu Pro Leu His Pro Ala Ala Met
610 615 620

Pro His Leu Leu Val Gly Ser Ser Gly Leu Ser Arg Tyr Val Ala Arg
625 630 635 640

Leu	Ser	Ser	Asn	Ser	Arg	Ile	Ile	Asn	His	Gln	His	Gly	Thr	Met	Gln	
			645					650						655		
Asn	Leu	His	Asp	Ser	Cys	Ser	Arg	Asn	Leu	Tyr	Val	Ser	Leu	Leu	Leu	
		660						665					670			
Leu	Tyr	Lys	Thr	Phe	Gly	Arg	Lys	Leu	His	Leu	Tyr	Ser	His	Pro	Ile	
		675					680					685				
Ile	Leu	Gly	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Met	Gly	Val	Gly	Leu	Ser	Pro	Phe	
		690				695					700					
Leu	Leu	Ala	Gln	Phe	Thr	Ser	Ala	Ile	Cys	Ser	Val	Val	Arg	Arg	Ala	
705					710					715					720	
Phe	Pro	His	Cys	Leu	Ala	Phe	Ser	Tyr	Met	Asn	Asn	Val	Val	Leu	Gly	
			725						730					735		
Ala	Lys	Ser	Val	Gln	His	Leu	Glu	Ser	Leu	Phe	Thr	Ala	Val	Thr	Asn	
		740						745						750		
Phe	Leu	Leu	Ser	Leu	Gly	Ile	His	Leu	Asn	Pro	Asn	Lys	Thr	Lys	Arg	
		755					760					765				
Trp	Gly	Tyr	Ser	Leu	Asn	Phe	Met	Gly	Tyr	Val	Ile	Gly	Ser	Trp	Gly	
	770					775					780					
Thr	Leu	Pro	Gln	Glu	His	Ile	Val	Gln	Lys	Ile	Lys	Glu	Cys	Phe	Arg	
785					790					795					800	
Lys	Leu	Pro	Val	Asn	Arg	Pro	Ile	Asp	Trp	Lys	Val	Cys	Gln	Arg	Ile	
			805						810					815		
Val	Gly	Leu	Leu	Gly	Phe	Ala	Ala	Pro	Phe	Thr	Gln	Cys	Gly	Tyr	Pro	
		820						825					830			
Ala	Leu	Met	Pro	Leu	Tyr	Ala	Cys	Ile	Gln	Ser	Lys	Gln	Ala	Phe	Thr	

835

840

845

Phe Ser Pro Thr Tyr Lys Ala Phe Leu Cys Lys Gln Tyr Leu Asn Leu
850 855 860

Tyr Pro Val Ala Arg Gln Arg Pro Gly Leu Cys Gln Val Phe Ala Asn
865 870 875 880

Ala Thr Pro Thr Gly Trp Gly Leu Ala Ile Gly His Gln Arg Met Arg
885 890 895

Gly Thr Phe Val Ala Pro Leu Pro Ile His Thr Ala Gln Leu Leu Ala
900 905 910

Ala Cys Phe Ala Arg Ser Arg Ser Gly Ala Lys Leu Ile Gly Thr Asp
915 920 925

Asn Ser Val Val Leu Ser Arg Lys Tyr Thr Ser Phe Pro Trp Leu Leu
930 935 940

Gly Cys Ala Ala Asn Trp Ile Leu Arg Gly Thr Ser Phe Val Tyr Val
945 950 955 960

Pro Ser Ala Leu Asn Pro Ala Asp Asp Pro Ser Arg Gly Arg Leu Gly
965 970 975

Leu Tyr Arg Pro Leu Leu Arg Leu Pro Phe Arg Pro Thr Thr Gly Arg
980 985 990

Thr Ser Leu Tyr Ala Asp Ser Pro Ser Val Pro Ser His Leu Pro Asp
995 1000 1005

Arg Val His Phe Ala Ser Pro Leu His Val Ala Trp Arg Pro Pro
1010 1015 1020

<210> 18
<211> 584
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> hCMV啟動子

<400> 18

tgacattgat tattgactag ttattaatag taatcaatta cggggtcatt agttcatagc	60
ccatatatgg agttccgcgt tacataactt acggtaaattg gcccgcctgg ctgaccgccc	120
aacgaccccc gcccatlgac gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg	180
actttccatt gacgtcaatg ggtggactat ttacggtaaa ctgcccactt ggcagtacat	240
caagtgtatc atatgccaag tacgccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc	300
tggcattatg ccagttacat gaccttatgg gactttccta cttggcagta catctacgta	360
ttagtcatcg ctattaccat ggtgatgcgg ttttggcagt acatcaatgg gcgtggatag	420
cggtttgact cacggggatt tccaagtctc caccctattg acgtcaatgg gagtttgttt	480
tggcaccaaa atcaacggga ctttccaaaa tgcgtaaca actccgcccc attgacgcaa	540
atgggcggta ggcgtgtacg gtgggaggtc tatataagca gagg	584

<210> 19

<211> 684

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> hCMV啟動子序列

<400> 19

accgccatgt tgacattgat tattgactag ttattaatag taatcaatta cggggtcatt	60
agttcatagc ccatatatgg agttccgcgt tacataactt acggtaaattg gcccgcctgg	120
ctgaccgccc aacgaccccc gcccatlgac gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac	180
gccaataggg actttccatt gacgtcaatg ggtggagtat ttacggtaaa ctgcccactt	240
ggcagtacat caagtgtatc atatgccaag tacgccccct attgacgtca atgacggtaa	300
atggcccgcc tggcattatg ccagttacat gaccttatgg gactttccta cttggcagta	360
catctacgta ttagtcatcg ctattaccat ggtgatgcgg ttttggcagt acatcaatgg	420

gcgtggatag cggtttgact cacggggatt tccaagtctc caccgccattg acgtcaatgg	480
gagtttgttt tggcaccaaa atcaacggga ctttccaaaa tgtcgtaca actccgcccc	540
attgacgcaa atgggcggta ggcggtgacg gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt	600
agtgaaccgt cagatcgctt ggagacgcca tccacgctgt tttagacctc atagaagaca	660
ccgggaccga tccagacctc gcgg	684

<210> 20
<211> 225
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> bGH聚腺苷酸信號

<400> 20	
ctgtgccttc tagttgccag ccattctgtt tttgccctc ccccgctgct tccttgacct	60
tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc	120
tgagtaggtg tcattctatt ctggggggtg gggtagggca ggacagcaag ggggaggatt	180
gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cggtagggctc tatgg	225

<210> 21
<211> 671
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pUC ORI

<400> 21	
cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgct aatctgctgc	60
ttgcaaaca aaaaaccgct accagcggtg gttgtttgc cggatcaaga gctaccaact	120
ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt tcttctagt	180
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgtctg	240
ctaatectgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac	300
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca	360

cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 420

gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 480

ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 540

gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatTTTTgt gatgctcgtc aggggggcgg 600

agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 660

tttgtcaca t 671

<210> 22

<211> 795

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> KanR編碼序列

<400> 22

atgattgagc aagatgggtct tcacgctggc tcgccagctg cgtgggtgga acgcctgttt 60

ggttatgatt gggcgcagca gactattgga tgttccgacg cggctgtatt tcggctgtct 120

gctcagggtc gccccgtgct gtttgtgaag acggatttgt ctggcgcatl aaatgagtta 180

caggacgagg cggctcgtct gagttggttg gccaccaccg gcgtgccctg cggcgcagtg 240

ctggatgtcg tgacagaagc aggccgcgat tggctccttc tcggcgaagt gccgggccag 300

gacctgtca gcagccactt ggcaccggca gaaaaagttt ctatcatggc cgacgccatg 360

cgtcgtcttc acactctcga tccggccacg tgcccccttg accaccaggc caagcatcgt 420

attgaacgtg cgcgtactcg gatggaagca ggtttagtag accaggacga tttggatgag 480

gaacatcaag gcctggcccc ggctgaactg tttgcgcgt taaaagcgtc gatgccagat 540

ggcgaagatt tggtagtcac ccatggagat gcgtgtttgc caaacatcat ggttgaaaat 600

ggccgcttct caggctttat tgactgtggg cgcttgggtg ttgccgaccg ctatcaagat 660

attgcgctcg caactcgtga catcgtgaa gagctgggcg gagaatgggc tgaccgtttc 720

ctggtactgt atggcattgc agcggccgat tccaacgca tcgcatttta tcgtctgctg 780

gatgagtttt tctaa 795

<210> 23
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 經密碼子優化之Kanr

<400> 23

Met Ile Glu Gln Asp Gly Leu His Ala Gly Ser Pro Ala Ala Trp Val
1 5 10 15

Glu Arg Leu Phe Gly Tyr Asp Trp Ala Gln Gln Thr Ile Gly Cys Ser
20 25 30

Asp Ala Ala Val Phe Arg Leu Ser Ala Gln Gly Arg Pro Val Leu Phe
35 40 45

Val Lys Thr Asp Leu Ser Gly Ala Leu Asn Glu Leu Gln Asp Glu Ala
50 55 60

Ala Arg Leu Ser Trp Leu Ala Thr Thr Gly Val Pro Cys Ala Ala Val
65 70 75 80

Leu Asp Val Val Thr Glu Ala Gly Arg Asp Trp Leu Leu Leu Gly Glu
85 90 95

Val Pro Gly Gln Asp Leu Leu Ser Ser His Leu Ala Pro Ala Glu Lys
100 105 110

Val Ser Ile Met Ala Asp Ala Met Arg Arg Leu His Thr Leu Asp Pro
115 120 125

Ala Thr Cys Pro Phe Asp His Gln Ala Lys His Arg Ile Glu Arg Ala
130 135 140

Arg Thr Arg Met Glu Ala Gly Leu Val Asp Gln Asp Asp Leu Asp Glu
145 150 155 160

Glu His Gln Gly Leu Ala Pro Ala Glu Leu Phe Ala Arg Leu Lys Ala
165 170 175

Ser Met Pro Asp Gly Glu Asp Leu Val Val Thr His Gly Asp Ala Cys
180 185 190

Leu Pro Asn Ile Met Val Glu Asn Gly Arg Phe Ser Gly Phe Ile Asp
195 200 205

Cys Gly Arg Leu Gly Val Ala Asp Arg Tyr Gln Asp Ile Ala Leu Ala
210 215 220

Thr Arg Asp Ile Ala Glu Glu Leu Gly Gly Glu Trp Ala Asp Arg Phe
225 230 235 240

Leu Val Leu Tyr Gly Ile Ala Ala Pro Asp Ser Gln Arg Ile Ala Phe
245 250 255

Tyr Arg Leu Leu Asp Glu Phe Phe
260

<210> 24
<211> 99
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> bla啓動子

<400> 24
accctatatt gtttatTTTT ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa 60

ccctgataaa tgcttcaata atattgaaaa aggaagagt 99

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療有需要個體中B型肝炎病毒(HBV)感染之治療組合，其包含：

i)以下中之至少一者：

a)由與SEQ ID NO: 2至少95%一致之胺基酸序列組成的截短HBV核心抗原，及

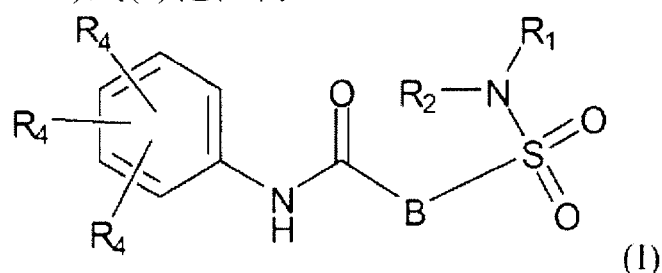
b)包含編碼該截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子，

c)具有與SEQ ID NO: 7至少90%一致之胺基酸序列的HBV聚合酶抗原，其中該HBV聚合酶抗原不具有逆轉錄酶活性及核糖核酸酶H活性，及

d)包含編碼該HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子；及

ii)選自由以下組成之群的蛋白殼組裝調節劑：

a)式(I)化合物：



其中

B表示單環5員至6員芳環，其視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，該5員至6員芳環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₃

烷基、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

R₁表示氫或C₁-C₃烷基；

R₂表示C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆烷基-R₅、C(=O)-R₅、CFH₂、CF₂H、CF₃、視情況經OH取代之二氫茛基或四氫萘基部分、或視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環，該3至7員飽和環、C₁-C₆烷基-R₅或C₁-C₆烷基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、側氧基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

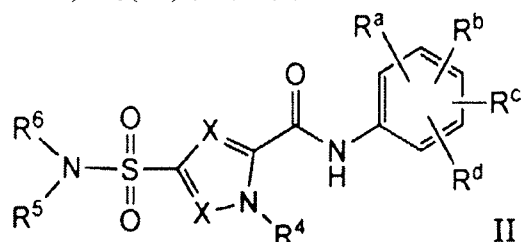
或R₁及R₂與其所連接之氮一起形成6-10員雙環或橋聯環或5至7員飽和環，該雙環、橋聯或飽和環部分視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的額外雜原子，該5至7員飽和環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、側氧基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

各R₄獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、OH、CN、CFH₂、CF₂H、CF₃、HC≡C或視情況含有一或多個各自獨立地選自由O及N組成之群的雜原子的3至5員飽和環，該C₁-C₄烷基視情況經OH取代；

R₅表示C₁-C₆烷基、CFH₂、CF₂H、CF₃、苯基、吡啶基或視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環，該3至7員飽和環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰

基、側氧基、 $C(=O)-C_1-C_3$ 烷基、 C_1-C_4 烷基、OH、CN、 CFH_2 、 CF_2H 及 CF_3 ；

b)式(II)化合物：



其中

各X獨立地表示 CR^7 ；

R^a 、 R^b 及 R^c 獨立地選自由以下組成之群：氫、氟、溴、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2$ -甲基、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_3 烷基及 C_3-C_4 環烷基；

R^d 為氫或氟；

R^4 為氫、 C_1-C_3 烷基或 C_3-C_4 環烷基；

R^5 為氫；

R^6 係選自由以下組成之群： C_2-C_6 烷基、視情況經一或多個氟取代之 C_1-C_4 烷基- R^8 、視情況經一或多個氟取代之 C_1-C_4 烷基- R^9 及視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員單環或多環飽和環，該3至7員飽和環或 C_2-C_6 烷基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、 $-OH$ 、氟、側氧基、 R^9 、 R^{10} 及視情況經 R^{10} 取代之 C_1-C_4 烷基；

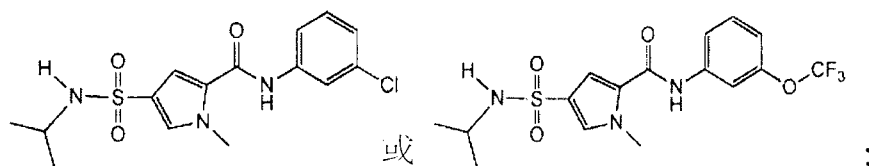
R^7 表示氫、 $-CN$ 、氟、氯、溴、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2$ -甲基、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ ；視情況經甲氧基、 C_2-C_3 烯基或 C_3-C_4 環烷基取代之 C_1-C_3 烷基；

R^8 表示視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環，該3至7員飽和環視情況經一或多個視情況經 R^{10} 取代之 C_1 - C_4 烷基取代；

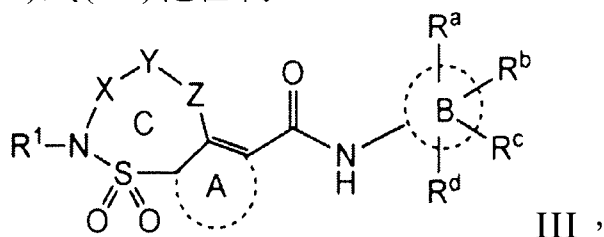
R^9 表示 C_1 - C_4 烷氧基、 $-SO_2$ -甲基、 $-C(=O)-OR^n$ 或 $-C(=O)-N(R^n)_2$ ；

R^{10} 表示 $-CN$ 、 $-OH$ 、氟、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $-CF_3$ ；

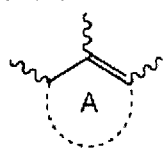
R^{11} 表示氫或 C_1 - C_3 烷基；或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物不為



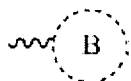
c)式(III)化合物：



其中



表示視情況含有一或兩個雜原子的單環5員或6員芳基，該芳基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_4 環烷基、 $-CN$ 及鹵素；



表示視情況含有一個氮原子之6員芳基；

X表示 $-CR^2R^3-$ ；

Y表示 C_1 - C_7 烷二基或 C_2 - C_7 烷二基，各自視情況經一或多個各自獨立地選自由 C_1 - C_4 烷基、氟及 $-OH$ 組成之群的取代基取代；

Z表示雜原子或單鍵；

R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、-CHF₂、-CF₂-甲基、-CH₂F、-CF₃、-OCF₃、-CN、C₃-C₄環烷基以及-C₁-C₄烷基；

R^1 為氫或C₁-C₁₀烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自由-OH、氟及側氧基組成之群的取代基取代；

R^2 係選自由以下組成之群：氫；視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C₁-C₁₀烷基：-OH、氟、甲氧基、側氧基及-C(=O)OC₁-C₄烷基；C₁-C₃烷基- R^7 ；C₂-C₄炔基；視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環；及視情況含有一或兩個雜原子之單環芳基；其中該C₁-C₃烷基- R^7 、3至7員飽和環或該單環芳基各自視情況經一或多個 R^8 取代基取代；

R^3 為氫或視情況經-OH取代之C₁₋₆烷基；

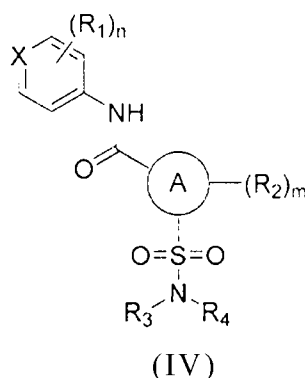
或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子共同形成視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環，且視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、氟、甲氧基、側氧基、-C(=O)OC₁-C₄烷基、苯甲基及視情況經一或多個各自獨立地選自氟及/或-OH之取代基取代的C₁-C₄烷基；

R^7 表示視情況含有一或兩個雜原子且視情況經一或兩個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之單環芳基：鹵基及C₁₋₃烷基；視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環；或-NR⁹R¹⁰；及

其中 R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自視情況經一或多個氟取代基取代之氫及 C_1 - C_3 烷基；

各 R^8 獨立地選自由以下組成之群： $-OH$ 、氟、甲氧基、側氧基、 $-C(=O)OC_1$ - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基及視情況經一或多個各自獨立地選自氟及/或 $-OH$ 之取代基取代的 C_1 - C_4 烷基；及

d)式(IV)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

X為C或N；

環A為苯基或吡咯基；

R_1 在每次出現時獨立地選自由鹵基及 $-CN$ 組成之群；

R_2 在每次出現時獨立地選自由鹵基及 C_1 - C_6 烷基組成之群；

R_3 係選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基- $-OH$ 、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 二鹵烷基及 C_1 - C_6 三鹵烷基；

R_4 係選自由H或 C_1 - C_2 烷基組成之群；

或 R_3 及 R_4 與其所連接之原子一起形成4至7員雜環烷基環，其視情況經一或多個 R_5 基團取代；

或 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成6至8員雜環烷基環，其視情

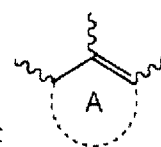
況經一或多個 R_5 基團取代；

R_5 在每次出現時獨立地選自由OH、鹵基、CN、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 烷基-OH組成之群；

n 為0、1、2、3或4；且

m 為0、1、2或3。

【請求項2】



如請求項1之治療組合，其中該式(III)化合物中之該基團表示視情況含有一或兩個雜原子的單環5員或6員芳基，該芳基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：甲基、 C_3 - C_4 環烷基、-CN及鹵素。

【請求項3】

如請求項1之治療組合，其中該式(III)化合物中之 Z 表示NH、氧或單鍵。

【請求項4】

如請求項3之治療組合，其中該式(III)化合物中之 Z 表示氧或單鍵。

【請求項5】

如請求項1之治療組合，其中該式(III)化合物中之 R^3 為氫或甲基。

【請求項6】

如請求項1之治療組合，其包含該HBV聚合酶抗原及該截短HBV核心抗原中之至少一者。

【請求項7】

如請求項6之治療組合，其包含該HBV聚合酶抗原及該截短HBV核心抗原。

【請求項8】

如請求項1之治療組合，其包含以下中至少一者：含有編碼該截短HBV核心抗原之該第一聚核苷酸序列的該第一非天然存在之核酸分子及含有編碼該HBV聚合酶抗原之該第二聚核苷酸序列的該第二非天然存在之核酸分子。

【請求項9】

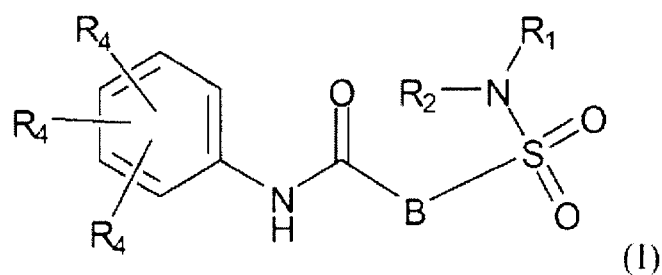
一種用於治療有需要個體中B型肝炎病毒(HBV)感染之治療組合，其包含

i)包含編碼截短HBV核心抗原之第一聚核苷酸序列的第一非天然存在之核酸分子，該截短HBV核心抗原由與SEQ ID NO: 2至少95%一致之胺基酸序列組成；及

ii)包含編碼HBV聚合酶抗原之第二聚核苷酸序列的第二非天然存在之核酸分子，該HBV聚合酶抗原具有與SEQ ID NO: 7至少90%一致之胺基酸序列，其中該HBV聚合酶抗原不具有逆轉錄酶活性及核糖核酸酶H活性；及

iii)選自由以下組成之群的蛋白殼調節劑：

a.式(I)化合物或鹽、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合，



其中

B表示單環5員至6員芳環，其視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，該5員至6員芳環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₃烷基、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

R₁表示氫或C₁-C₃烷基；

R₂表示C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆烷基-R₅、C(=O)-R₅、CFH₂、CF₂H、CF₃、視情況經OH取代之二氫茚基或四氫萘基部分、或視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環，該3至7員飽和環、C₁-C₆烷基-R₅或C₁-C₆烷基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、側氧基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

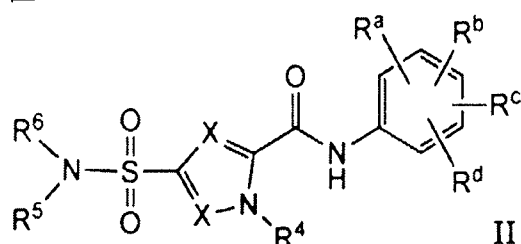
或R₁及R₂與其所連接之氮一起形成6-10員雙環或橋聯環或5至7員飽和環，該雙環、橋聯或飽和環部分視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的額外雜原子，該5至7員飽和環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、側氧基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

各R₄獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯

基、OH、CN、CFH₂、CF₂H、CF₃、HC≡C或視情況含有一或多個各自獨立地選自由O及N組成之群的雜原子的3至5員飽和環，該C₁-C₄烷基視情況經OH取代；

R₅表示C₁-C₆烷基、CFH₂、CF₂H、CF₃、苯基、吡啶基或視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環，該3至7員飽和環視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、側氧基、C(=O)-C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基、OH、CN、CFH₂、CF₂H及CF₃；

b. 式(II)化合物或其鹽、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合，



其中

各X獨立地表示CR⁷；

R^a、R^b及R^c獨立地選自由以下組成之群：氫、氟、溴、氯、-CHF₂、-CF₂-甲基、-CH₂F、-CF₃、-OCF₃、-CN、C₁-C₃烷基及C₃-C₄環烷基；

R^d為氫或氟；

R⁴為氫、C₁-C₃烷基或C₃-C₄環烷基；

R⁵為氫；

R⁶係選自由以下組成之群：C₂-C₆烷基、視情況經一或多個氟取代

之 C_1 - C_4 烷基- R^8 、視情況經一或多個氟取代之 C_1 - C_4 烷基- R^9 及視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員單環或多環飽和環，該3至7員飽和環或 C_2 - C_6 烷基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氫、-OH、氟、側氧基、 R^9 、 R^{10} 及視情況經 R^{10} 取代之 C_1 - C_4 烷基；

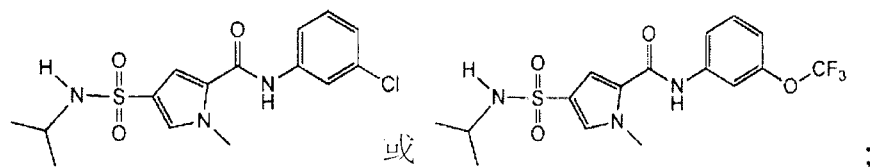
R^7 表示氫、-CN、氟、氯、溴、-CHF₂、-CF₂-甲基、-CH₂F、-CF₃；視情況經甲氧基、 C_2 - C_3 烯基或 C_3 - C_4 環烷基取代之 C_1 - C_3 烷基；

R^8 表示視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環，該3至7員飽和環視情況經一或多個視情況經 R^{10} 取代之 C_1 - C_4 烷基取代；

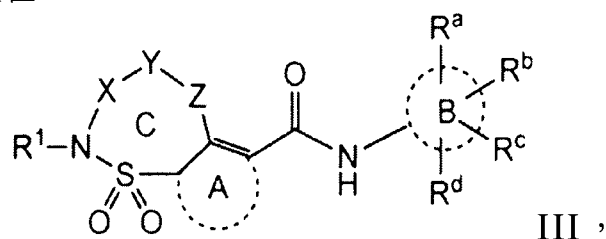
R^9 表示 C_1 - C_4 烷氧基、-SO₂-甲基、-C(=O)-ORⁿ或-C(=O)-N(Rⁿ)₂；

R^{10} 表示-CN、-OH、氟、-CHF₂、-CH₂F或-CF₃；

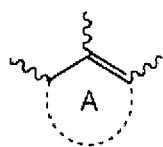
R^{11} 表示氫或 C_1 - C_3 烷基；其中該化合物不為



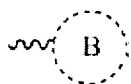
c.式(III)化合物或其鹽、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合，



其中



表示視情況含有一或兩個雜原子的單環5員或6員芳基，該芳基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_4 環烷基、-CN及鹵素；



表示視情況含有一個氮原子之6員芳基；

X表示 $-CR^2R^3-$ ；

Y表示 C_1 - C_7 烷二基或 C_2 - C_7 烷二基，各自視情況經一或多個各自獨立地選自由 C_1 - C_4 烷基、氟及-OH組成之群的取代基取代；

Z表示雜原子或單鍵；

R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、-CHF₂、-CF₂-甲基、-CH₂F、-CF₃、-OCF₃、-CN、 C_3 - C_4 環烷基以及- C_1 - C_4 烷基；

R^1 為氫或 C_1 - C_{10} 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自由-OH、氟及側氧基組成之群的取代基取代；

R^2 係選自由以下組成之群：氫；視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_1 - C_{10} 烷基：-OH、氟、甲氧基、側氧基及-C(=O)OC₁- C_4 烷基； C_1 - C_3 烷基- R^7 ； C_2 - C_4 炔基；視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環；及視情況含有一或兩個雜原子之單環芳基；其中該 C_1 - C_3 烷基- R^7 、3至7員飽和環或該單環芳基各自視情況經一或多個 R^8 取代基取代；

R^3 為氫或視情況經-OH取代之 C_{1-6} 烷基；

或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子共同形成視情況含有一或多個各自

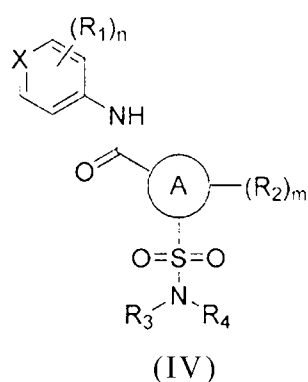
獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環，且視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、氟、甲氧基、側氧基、-C(=O)OC₁-C₄烷基、苯甲基及視情況經一或多個各自獨立地選自氟及/或-OH之取代基取代的C₁-C₄烷基；

R⁷表示視情況含有一或兩個雜原子且視情況經一或兩個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之單環芳基：鹵基及C₁₋₃烷基；視情況含有一或多個各自獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子的3至7員飽和環；或-NR⁹R¹⁰；及

其中R⁹及R¹⁰各自獨立地選自視情況經一或多個氟取代基取代之氫及C₁-C₃烷基；

各R⁸獨立地選自由以下組成之群：-OH、氟、甲氧基、側氧基、-C(=O)OC₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基C₁-C₄烷氧基及視情況經一或多個各自獨立地選自氟及/或-OH之取代基取代的C₁-C₄烷基；及

d.式(IV)化合物或其鹽、立體異構體、互變異構體及/或混合物及組合，



其中

X為C或N；

環A為苯基或吡咯基；

R_1 在每次出現時獨立地選自由鹵基及-CN組成之群；

R_2 在每次出現時獨立地選自由鹵基及 C_1 - C_6 烷基組成之群；

R_3 係選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 二鹵烷基及 C_1 - C_6 三鹵烷基；

R_4 係選自由H或 C_1 - C_2 烷基組成之群；

或 R_3 及 R_4 與其所連接之原子一起形成4至7員雜環烷基環，其視情況經一或多個 R_5 基團取代；

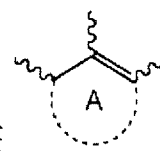
或 R_2 及 R_3 與其所連接之原子一起形成6至8員雜環烷基環，其視情況經一或多個 R_5 基團取代；

R_5 在每次出現時獨立地選自由OH、鹵基、CN、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 烷基-OH組成之群；

n 為0、1、2、3或4；且

m 為0、1、2或3。

【請求項10】



如請求項9之治療組合，其中該式(III)化合物中之該基團表示視情況含有一或兩個雜原子的單環5員或6員芳基，該芳基視情況經一或多個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：甲基、 C_3 - C_4 環烷基、-CN及鹵素。

【請求項11】

如請求項9之治療組合，其中該式(III)化合物中之Z表示NH、氧或單鍵。

【請求項12】

如請求項11之治療組合，其中該式(III)化合物中之Z表示氧或單鍵。

【請求項13】

如請求項9之治療組合，其中該式(III)化合物中之R³為氫或甲基。

【請求項14】

如請求項8或9之治療組合，其中該第一非天然存在之核酸分子進一步包含編碼可操作地連接至該截短HBV核心抗原之N端的信號序列的聚核苷酸序列，且該第二非天然存在之核酸分子進一步包含編碼可操作地連接至該HBV聚合酶抗原之N端的信號序列的聚核苷酸序列。

【請求項15】

如請求項14之治療組合，其中該信號序列獨立地包含SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列，或該信號序列獨立地由SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 14之聚核苷酸序列編碼。

【請求項16】

如請求項1至9中任一項之治療組合，其中

a)該截短HBV核心抗原由SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成；且

b)該HBV聚合酶抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。

【請求項17】

如請求項1至9中任一項之治療組合，其中該第一及第二非天然存在之核酸分子中之每一者為DNA分子。

【請求項18】

如請求項17之治療組合，其中該DNA分子係存在於質體或病毒載體上。

【請求項19】

如請求項8或9之治療組合，其在同一非天然核酸分子中包含該第一非天然存在之核酸分子及該第二非天然存在之核酸分子。

【請求項20】

如請求項8或9之治療組合，其在兩個不同的非天然存在之核酸分子中包含該第一非天然存在之核酸分子及該第二非天然存在之核酸分子。

【請求項21】

如請求項8或9之治療組合，其中該第一聚核苷酸序列包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3具有至少90%序列一致性之聚核苷酸序列。

【請求項22】

如請求項21之治療組合，其中該第一聚核苷酸序列包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 3之聚核苷酸序列。

【請求項23】

如請求項8或9之治療組合，其中該第二聚核苷酸序列包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6具有至少90%序列一致性之聚核苷酸序列。

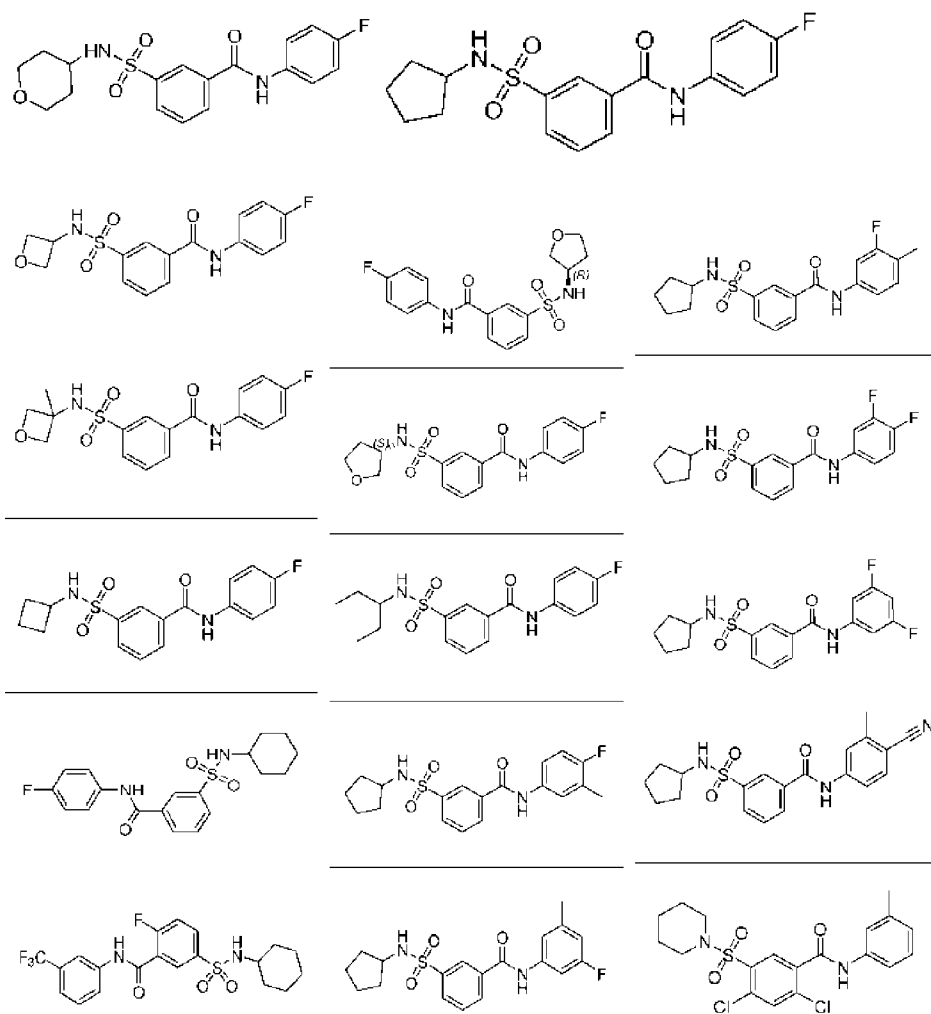
【請求項24】

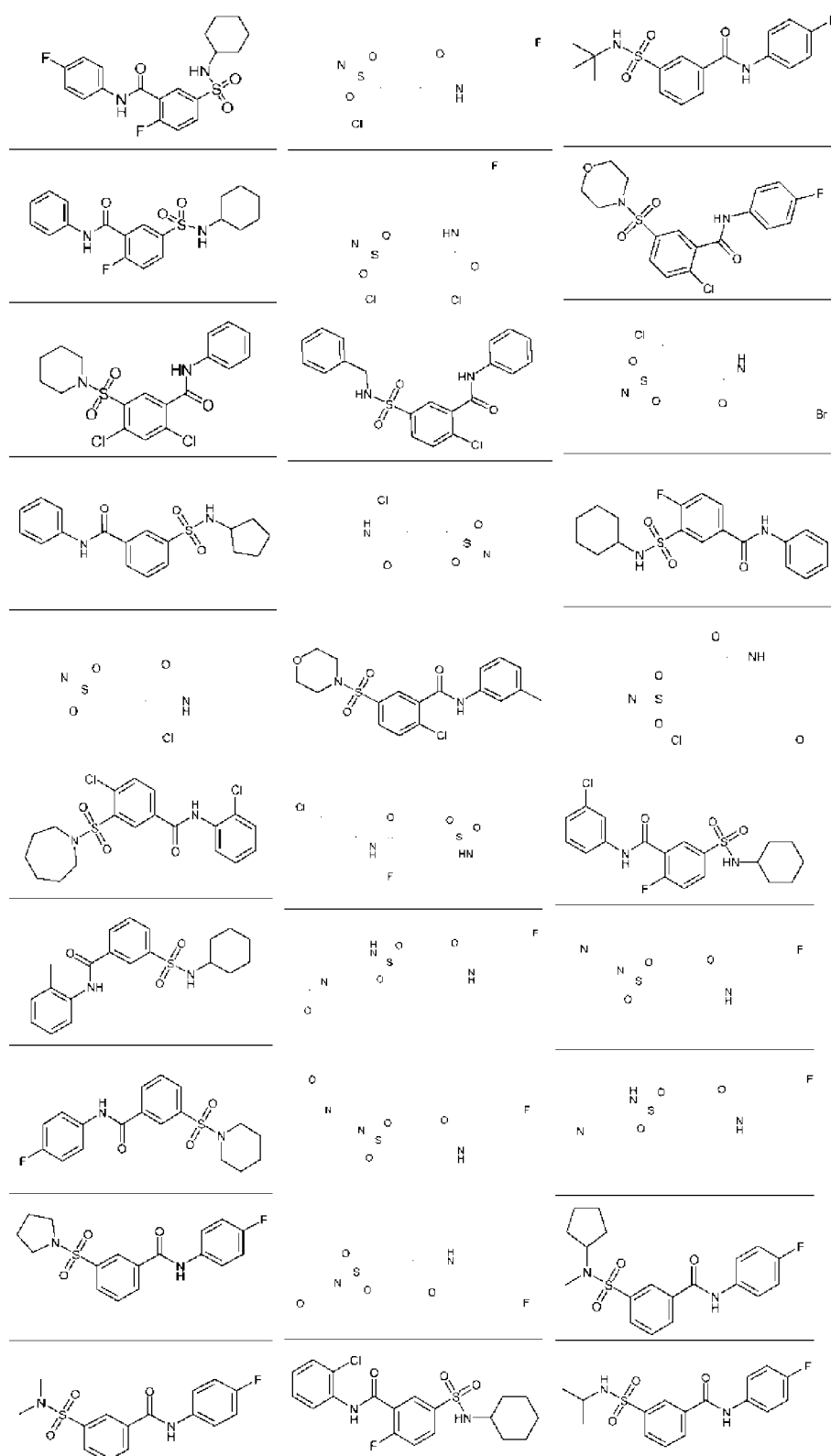
如請求項23之治療組合，其中該第二聚核苷酸序列包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 6之聚核苷酸序列。

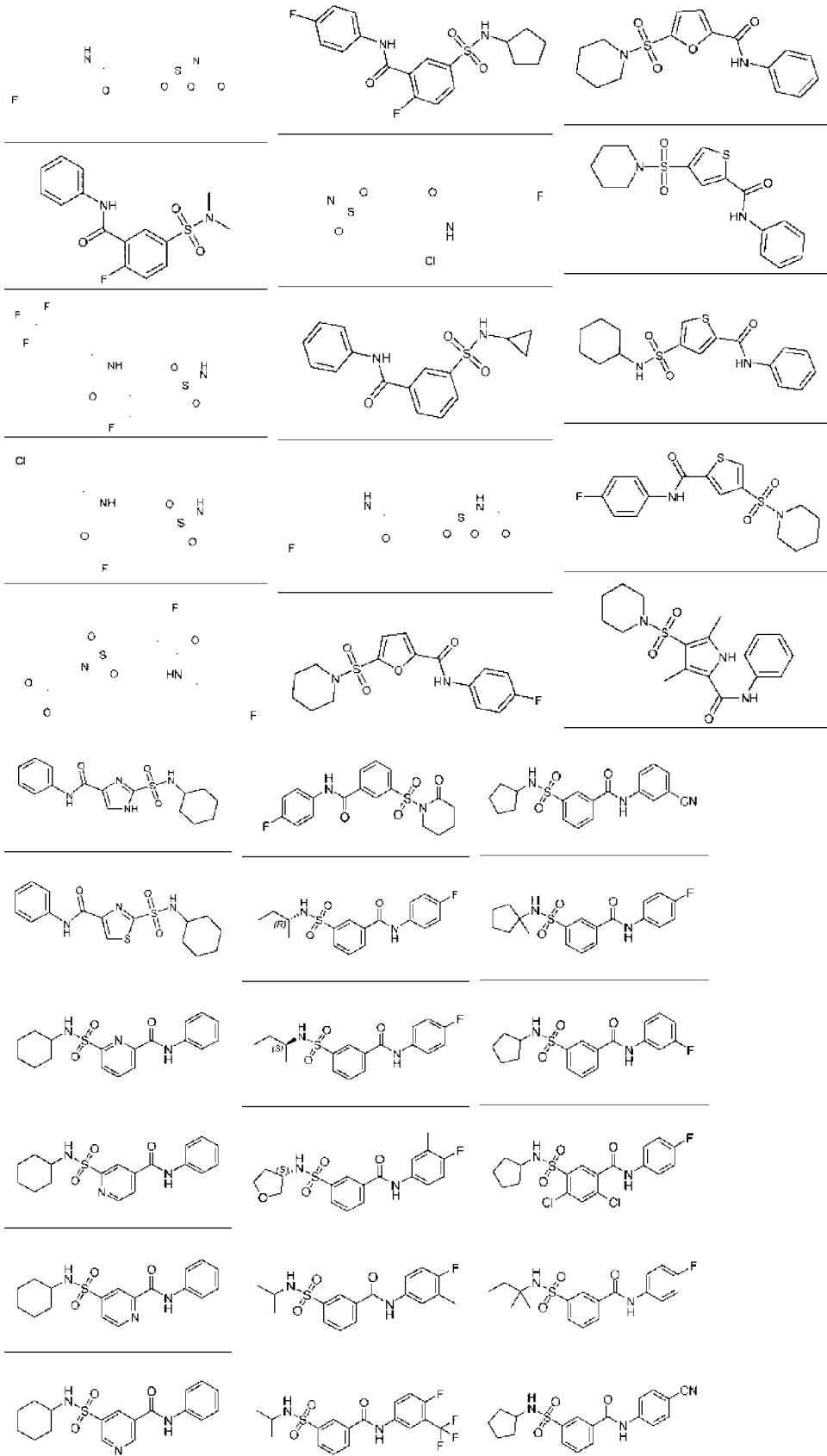
【請求項25】

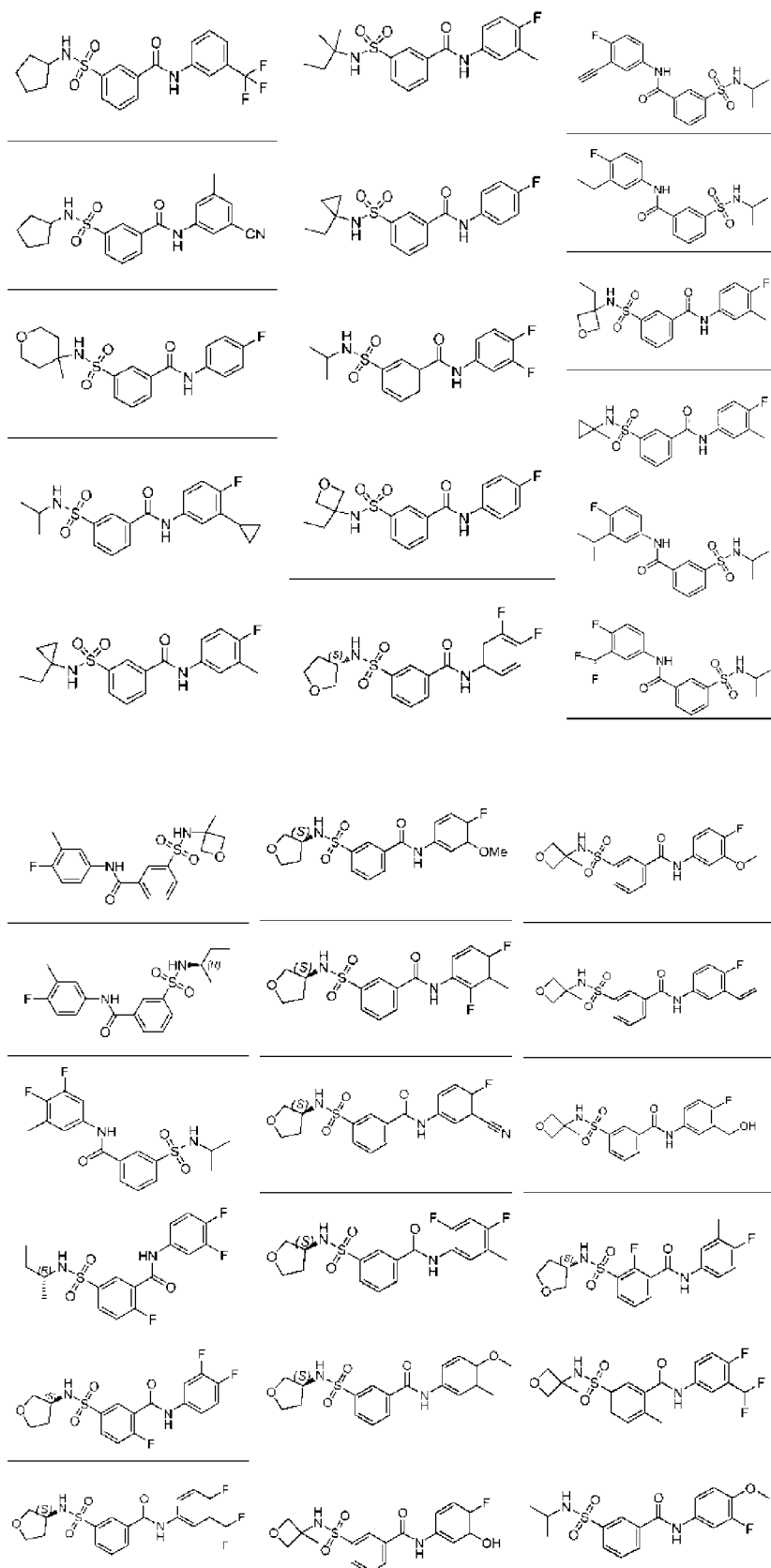
如請求項1至9中任一項之治療組合，其中式(I)之該蛋白殼組裝調節

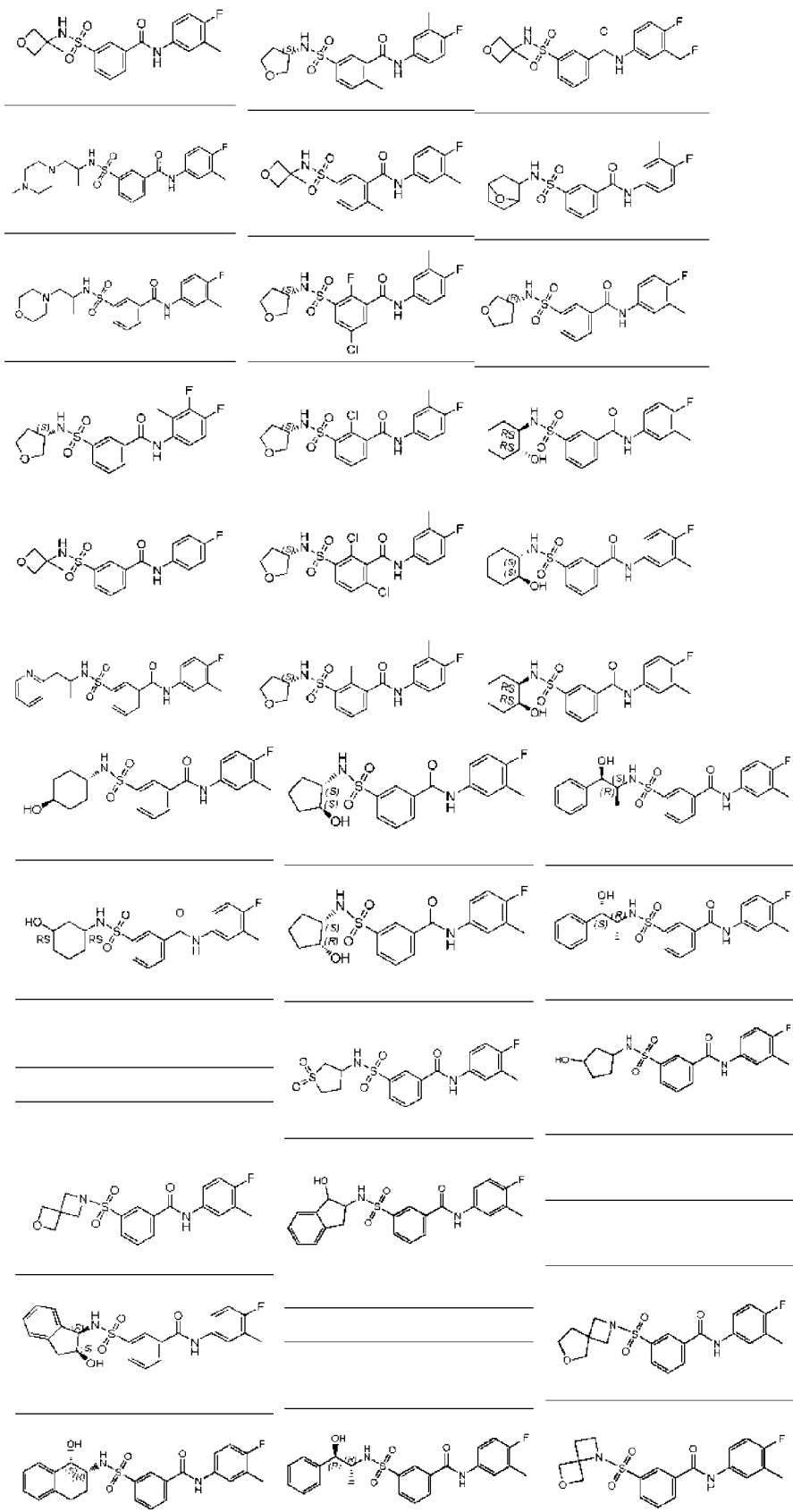
劑為選自由以下組成之群的化合物：

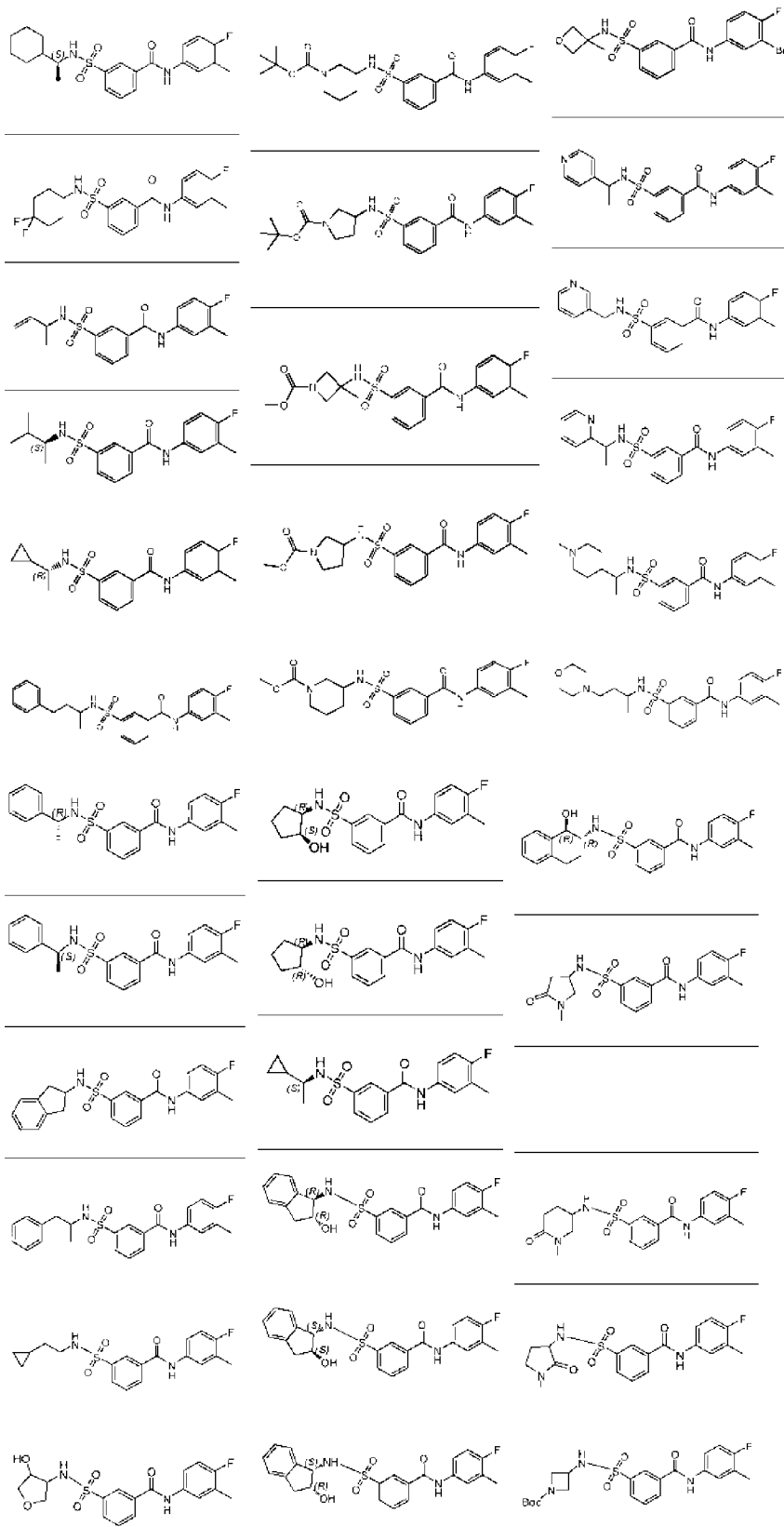


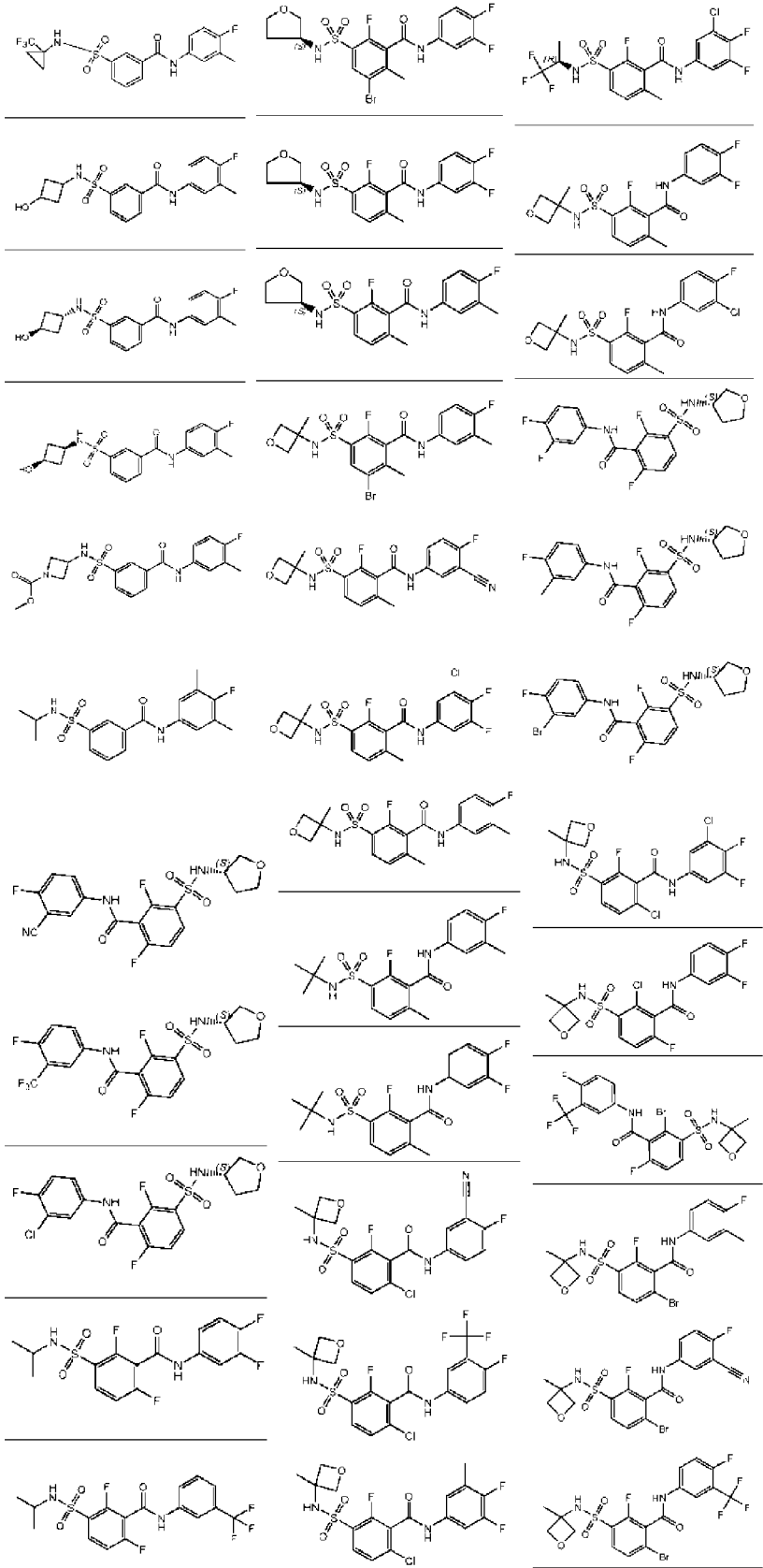


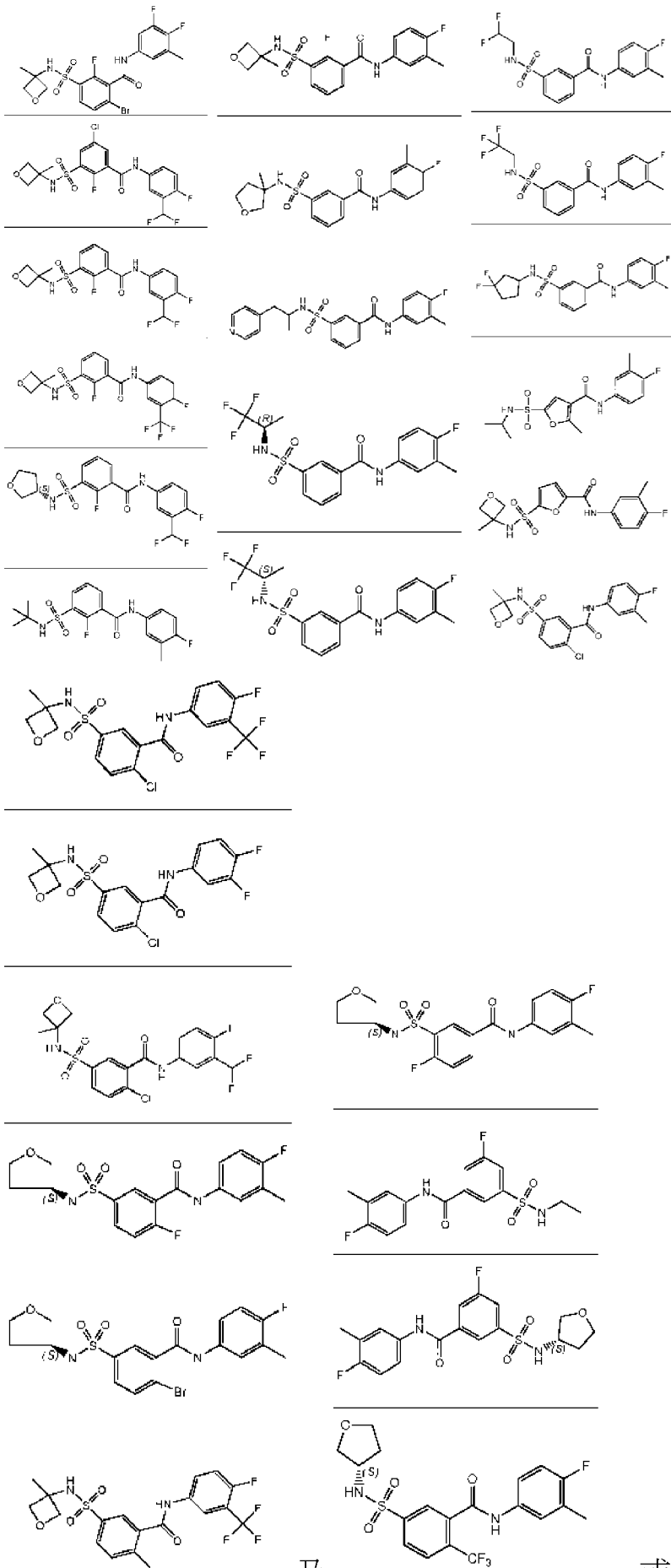












及，或其醫藥學上可接受之

鹽。

【請求項26】

如請求項1至9中任一項之治療組合，其中該蛋白殼組裝調節劑為選自由以下組成之群的化合物：

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[3-(羥基甲基)氧雜環丁烷-3-基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基四氫呋喃-3-基)胺磺醯基]吡

咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[1-(羥基甲基)環丙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡

咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基-5-側氧基-吡咯啉-3-基)胺

磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[3-(2-羥基乙基)氧雜環丁烷-3-基]胺磺醯

基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[(3-羥基環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-

甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺

4-[[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲
基-吡咯-2-甲醯胺；

4-[[1-(氰基甲基)環丙基]胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡

咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡

咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-

甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲

醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-4-[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-1-甲基-

吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-4-[(3-羥基環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

1-甲基-4-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯-2-甲醯胺；

1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯-2-甲醯胺；

1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯-2-甲醯胺；

1-乙基-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)吡咯-2-甲醯胺；

1-乙基-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3,5-二甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-4-[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-

1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-4-[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-4-[[(1R)-2-羥基-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

2-[[5-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺甲醯基]-1-甲基-吡咯-3-基]磺醯基胺基]-2-甲基-丙酸甲酯；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4,5-二氟-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基-5-氟-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-5-氟-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,6-二氘-4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-4-(異丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]

基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

2-[[[5-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺甲磺醯基]-1-甲基-吡咯-3-基]磺醯基胺基]-2-甲基-丙酸；

4-[[[1,1-二甲基-2-(甲基胺基)-2-側氧基-乙基]胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-[[[2-(二甲基胺基)-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-[[[2-胺基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]胺磺醯基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-4-[(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-4-(1,1-二甲基丙基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(2,6-二氘-4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-1-甲基-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-44 [[2,2,2-三氘-1,1-雙(三氘甲基)乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,6-二氘-4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[2,2,2-三氘-1,1-雙(三氘甲基)乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(2,6-二氘-3,4,5-三氟-苯基)-1-甲基-吡咯-

2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[1-(三氟甲基)-環丙基]胺磺醯基]

吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[2,2,2-三氟-1-(甲氧基甲基)-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氯-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-N-[3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氰基-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-5-氰基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基苯基)-1,3,5-三甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基苯基)-1,5-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基四氫呋喃-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氟-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺

醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-1-甲基-2-(甲基-磺醯基)乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟-5-甲基苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

4-[(1-胺甲醯基環丙基)胺磺醯基]-N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(甲基胺甲醯基)環丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丙基]胺磺醯基}

基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟-3-甲基苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

1-甲基-4-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-4-[(2,2-二氟乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1,5-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]

胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,5-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-N-(2,3,4-三氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺

醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-4-[(3,3-二氟環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[1-甲基-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-4-[(3,3-二氟環戊基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(二環[1.1.1]戊-1-基胺磺醯基)-N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-[(3,3,3-三氟-1-甲基丙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-N-(2,3,4-三氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基}-

1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-[(3,3-二氟-1-甲基環丁基)胺磺醯基]-3-氟-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺

醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-{[2,2-二氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-2-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-4-[(2-氟-1,1-二甲基-乙基)胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氟-1-甲基-N-(2,3,4-三氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氰基-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟-甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟-甲基)環丁基]胺磺醯基}

基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺
磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氯-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲
醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氯-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯
-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]
胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

4-(第三丁基胺磺醯基)-3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-
2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丙基]胺磺醯基}-
1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基]胺磺
醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺
磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-
2-甲醯胺；

N-(3-氰基-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-
1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-
2-甲醯胺；

3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-N-(2,3,4-三氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-4-{[2,2-二氟環戊基]胺磺醯基}-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(3,3,3-三氟-1-甲基丙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-{[2-氟-1-(氟甲基)乙基]胺磺醯基}-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]吡咯-2-甲

醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-甲基-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-{[4-(三氟甲基)四氫吡喃-4-基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-{[1-乙基-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[(2-氟-1,1-二甲基-乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴苯基)-3-氯-1-甲基-4-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴苯基)-3-氟-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-[(2,2-二氟-1-甲基-乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-[(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-甲基-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[4-(三氟甲基)四氫吡喃-4-基]胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-[[1-乙基-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[(3,3,3-三氟-1-甲基丙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-[(2-氟-1,1-二甲基-乙基)胺磺醯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[(1S)-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-4-{[2-氟-1-(氟甲基)乙基]胺磺醯基}-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[(1R)-1-(三氟甲基)丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-{[3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基}-

1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟-甲基)環丁基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氟基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(1-甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氟基-4-氟苯基)-1-甲基-4-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)胺磺醯基]-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氟基-4-氟苯基)-1-甲基-4-{[1-(三氟-甲基)環丙基]胺磺醯基}-1H-吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(2-氟基-4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(2-氟基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(2-氟-6-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氟基-2,4-二氟-苯基)-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-[3-(二氟甲基)-2,4-二氟-苯基]-1-甲基-4-[[1-(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-溴苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[1-(三氟-甲基)環戊基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1,5-二甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-5-甲基-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[(1S)-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氟-N-(4-氟苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-[3-(二氟甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[(1R)-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[(1S)-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-1-(三氟-甲基)丙基]胺磺

醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-異丙基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-溴-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氰基-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-1-甲基丙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[(3-羥基-1,1-二甲基-丙基)胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[[(1S)-2,2-二氟-1-甲基-丙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[[(1R)-2,2-二氟-1-甲基-丙基]胺磺醯基]-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1,5-二甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-溴-3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-溴-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-5-環丙基-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-異丙基-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-5-環丙基-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-環丙基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氯-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-(環戊基胺磺醯基)-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

3-溴-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-5-(甲氧基甲基)-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-氰基-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]-5-乙烯基-吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯-5-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基

-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-氯-N-(3-氰基-2,4-二氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

5-溴-N-(3-氰基-2,4-二氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

3-氰基-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1,5-二甲基-4-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺；

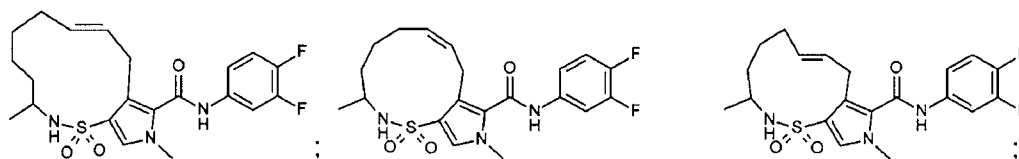
N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[[[(1R)-2,2-二氟-1-甲基-丙基]胺磺醯基]-3-氟-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；

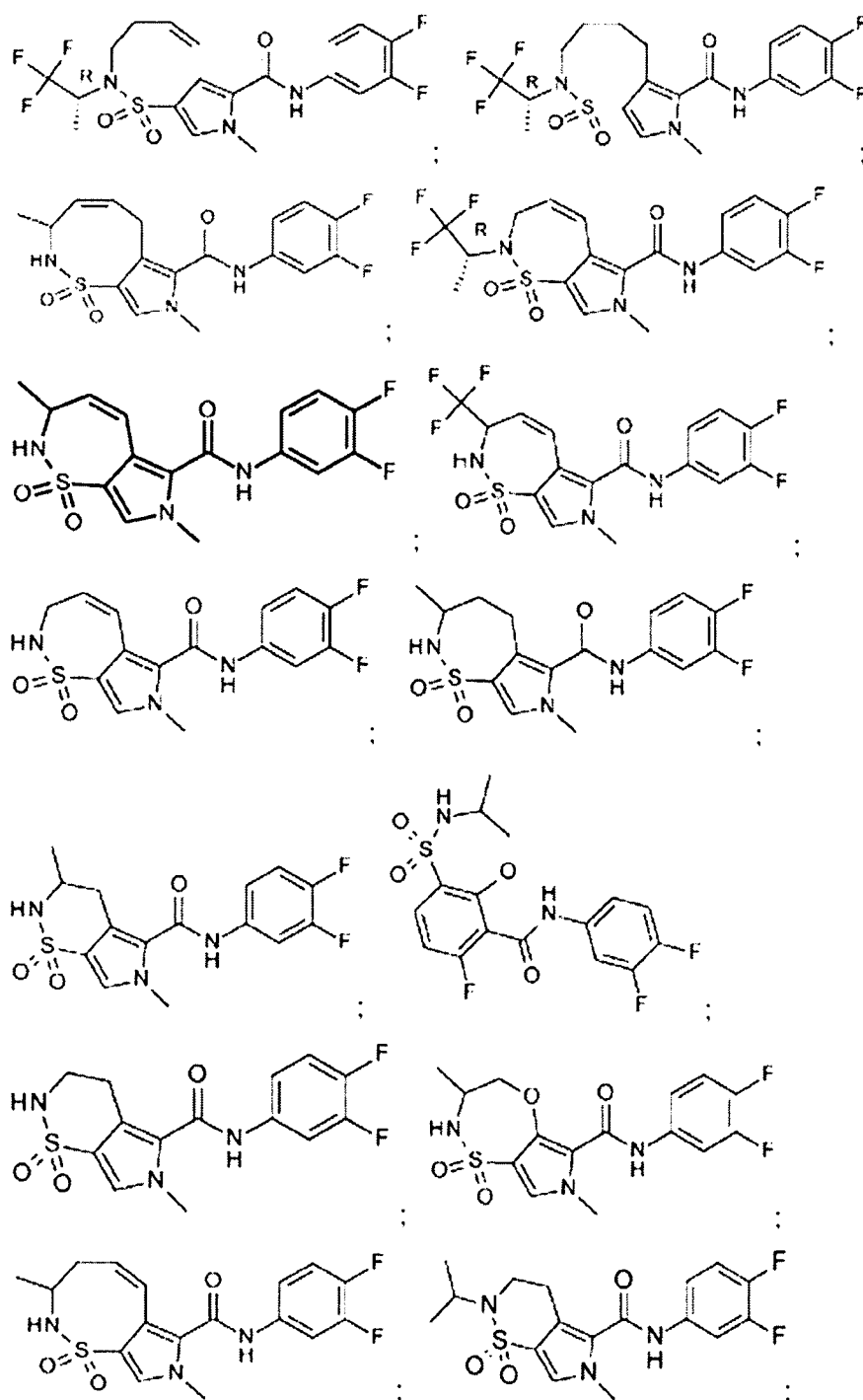
N-(3-氰基-4-氟-苯基)-4-[[[1S)-2,2-二氟-1-甲基-丙基]胺磺醯基]-3-氟-1-甲基-吡咯-2-甲醯胺；及

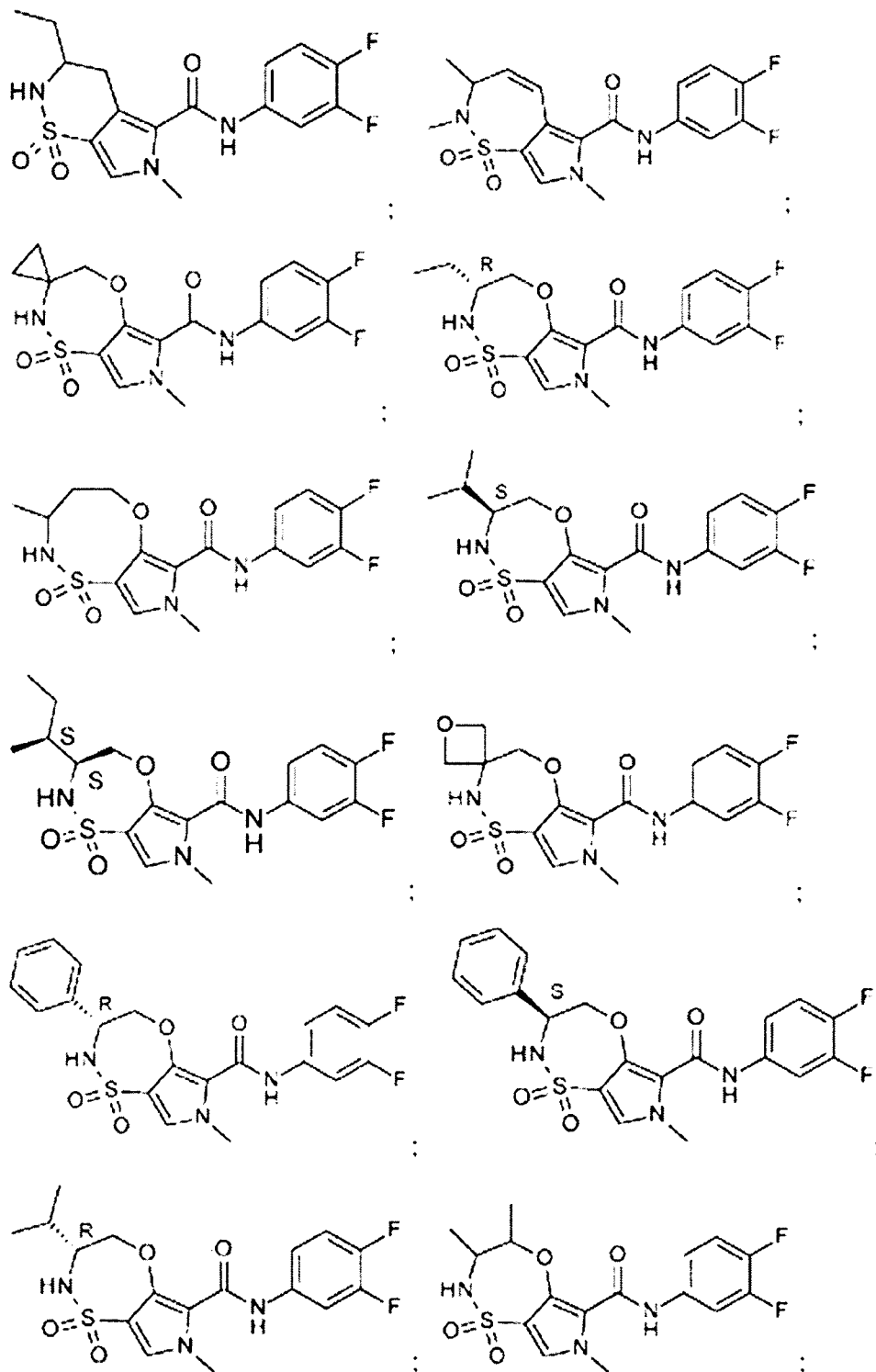
N-(3-氰基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[[1-(三氟甲基)環丁基]胺磺醯基]吡咯-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

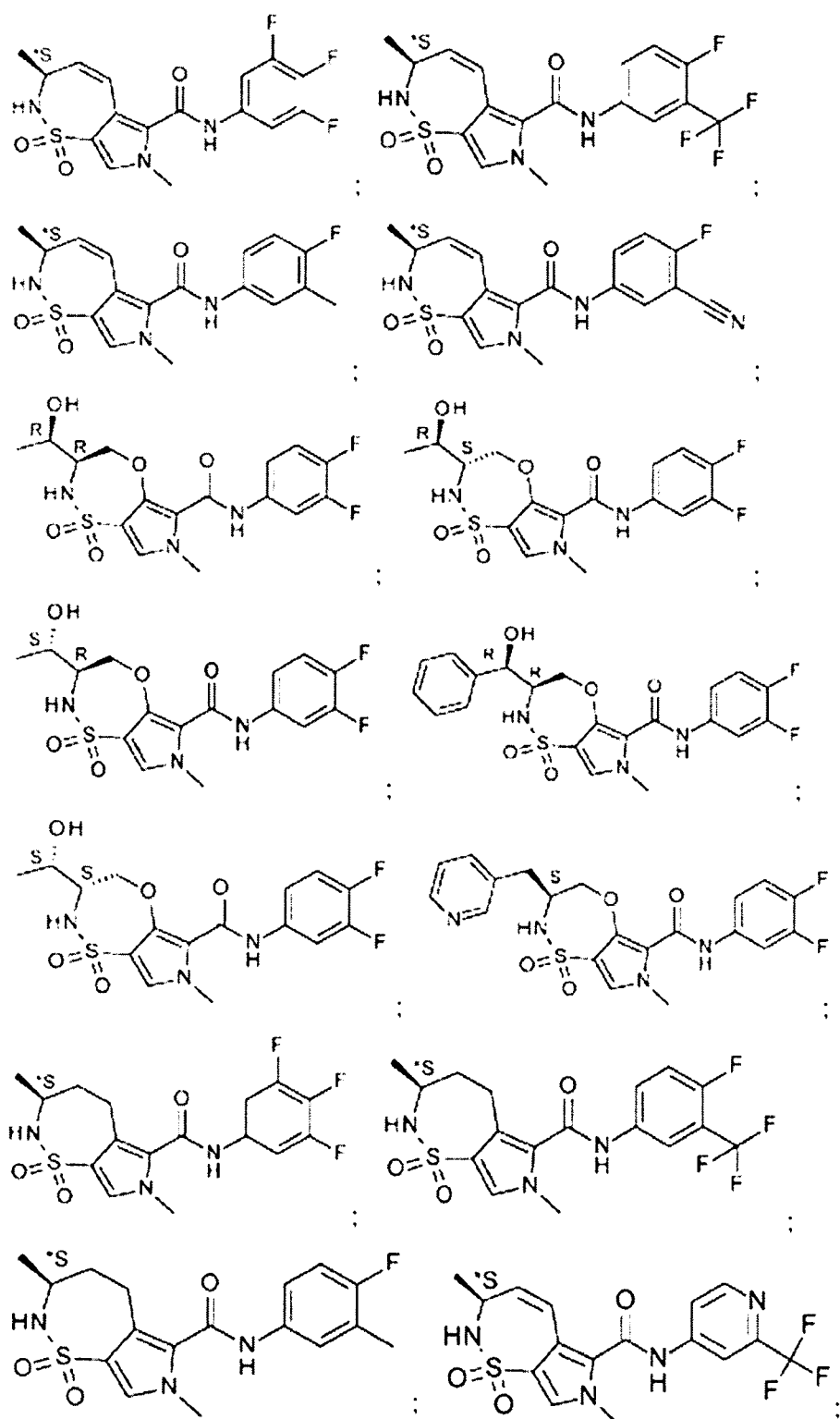
【請求項27】

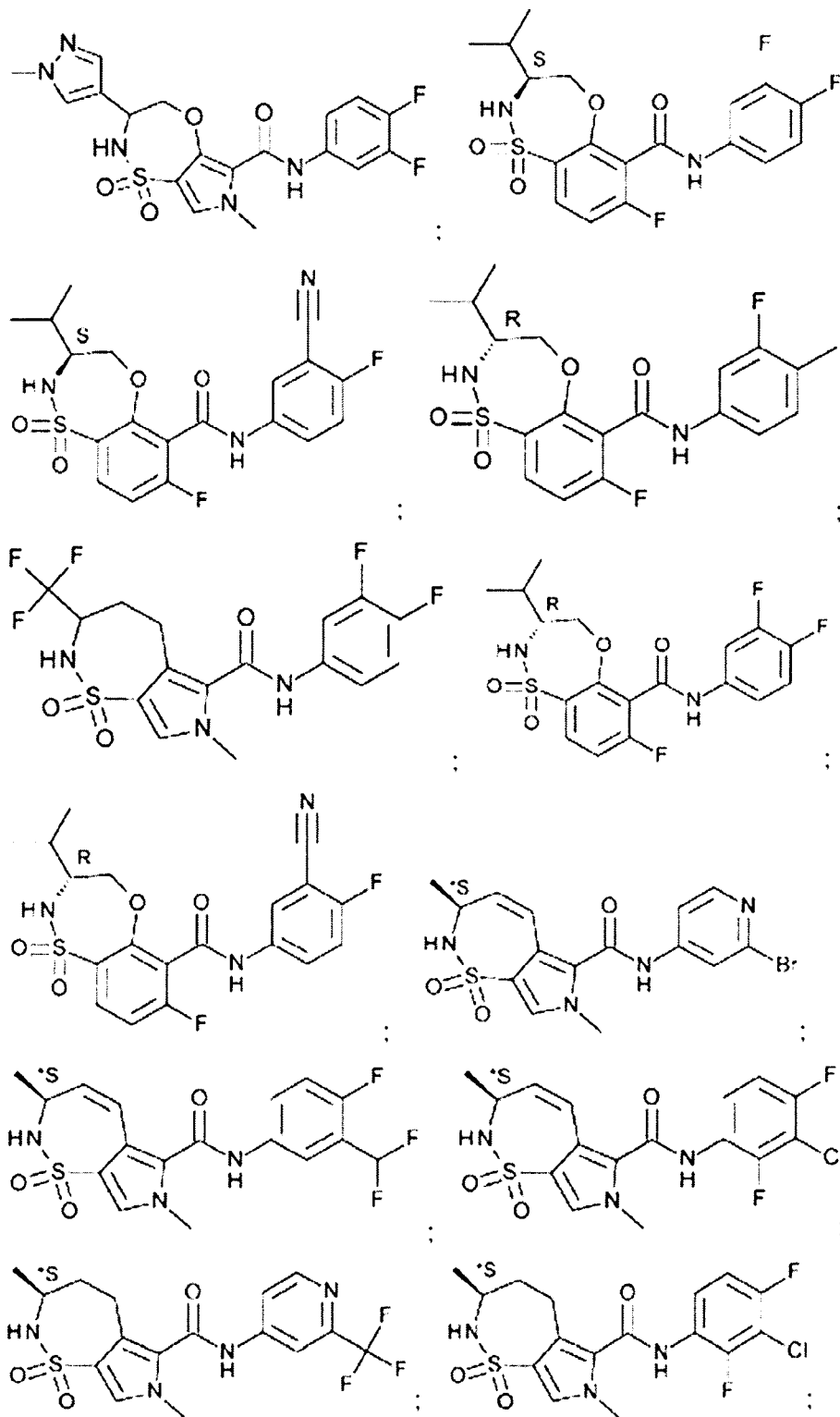
如請求項1至9中任一項之治療組合，其中該蛋白殼組裝調節劑為選自由以下組成之群的化合物：

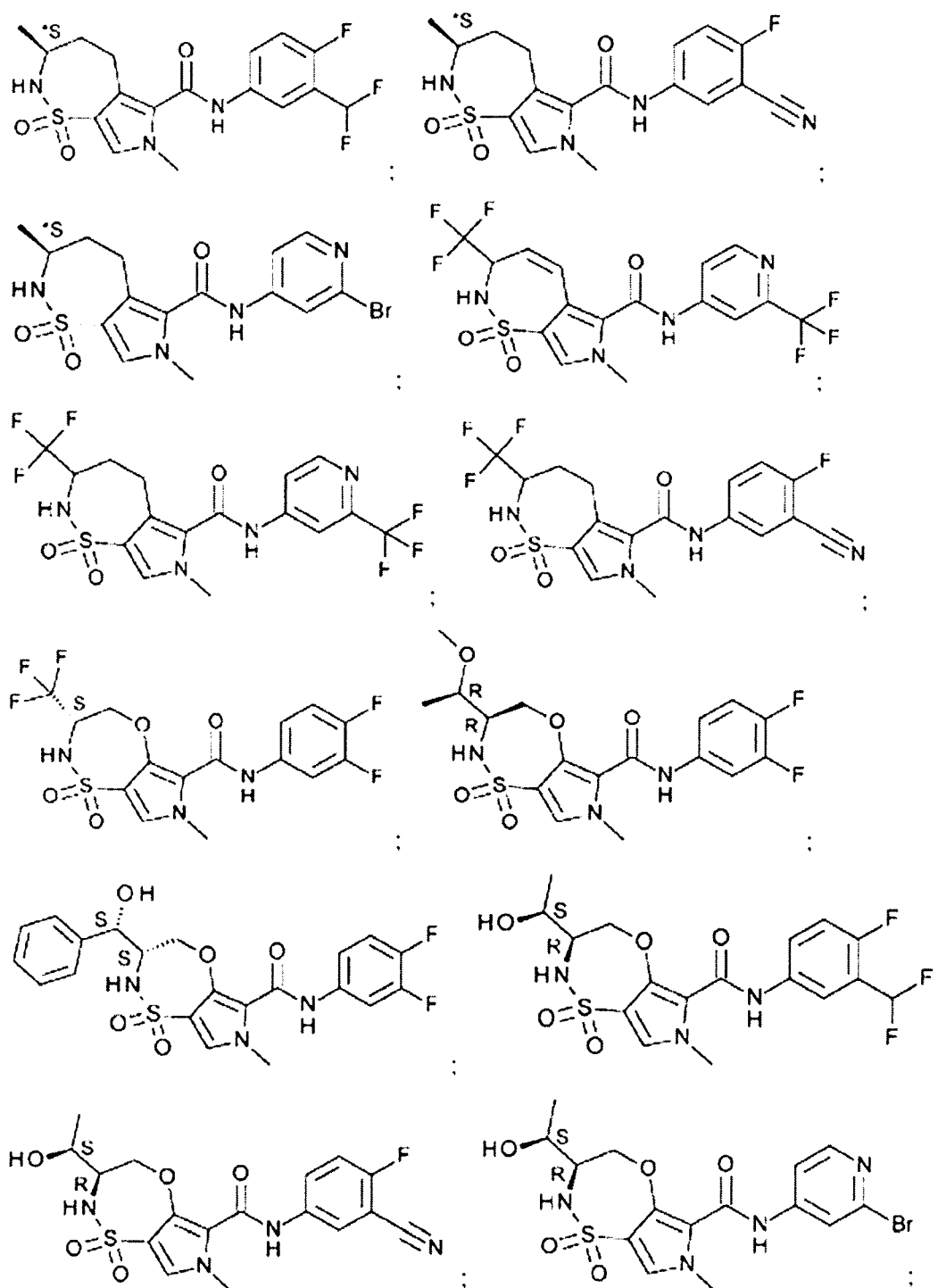


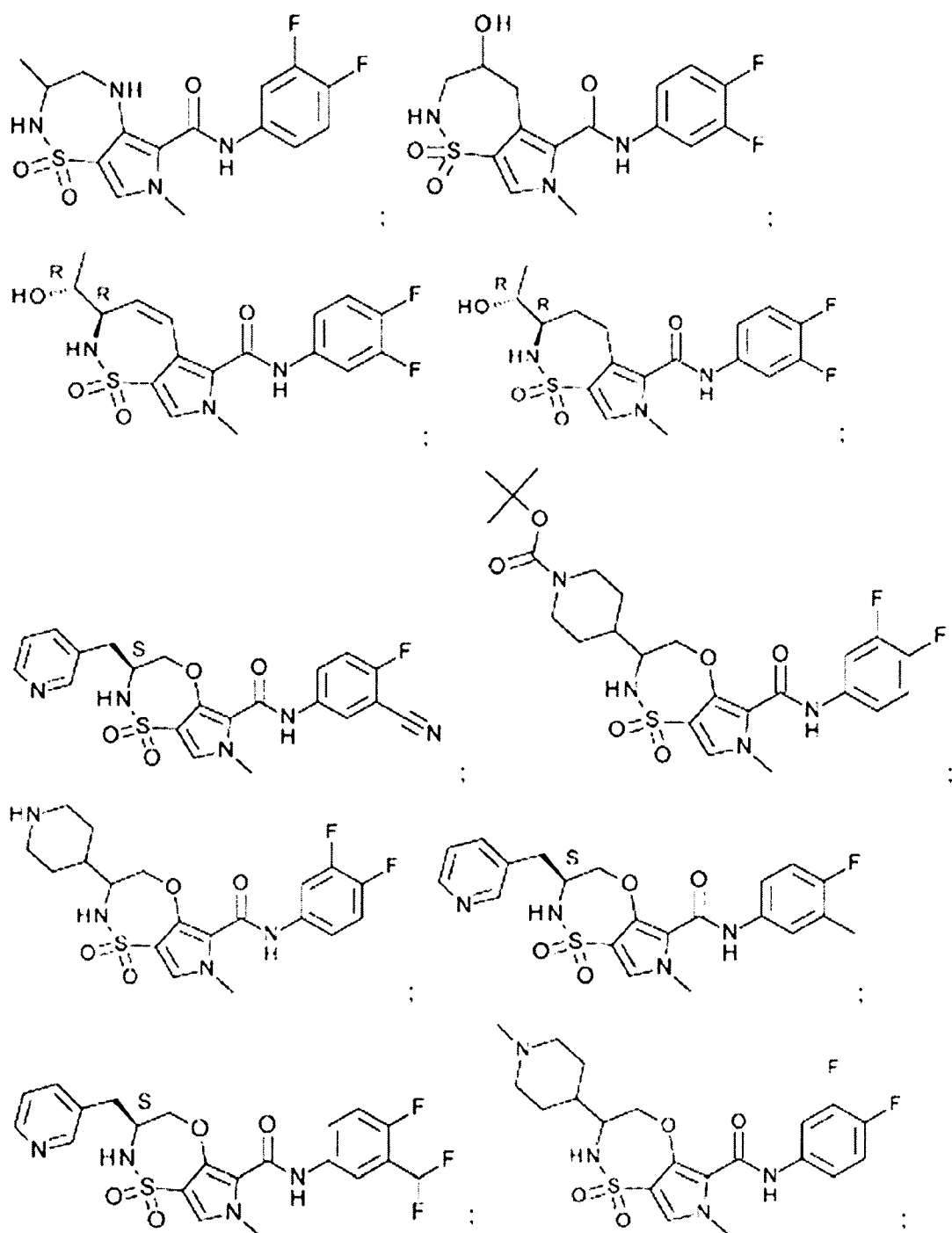


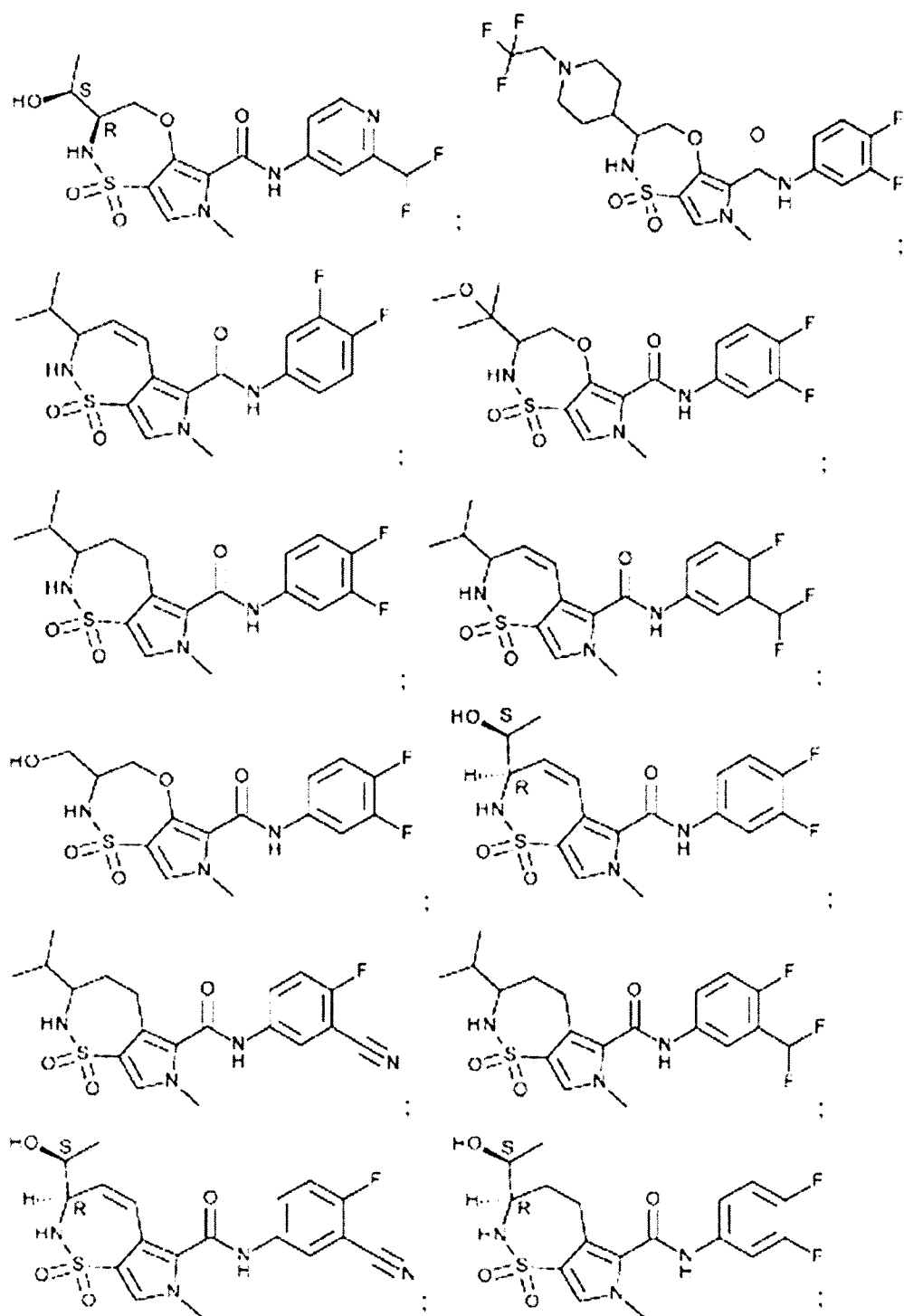


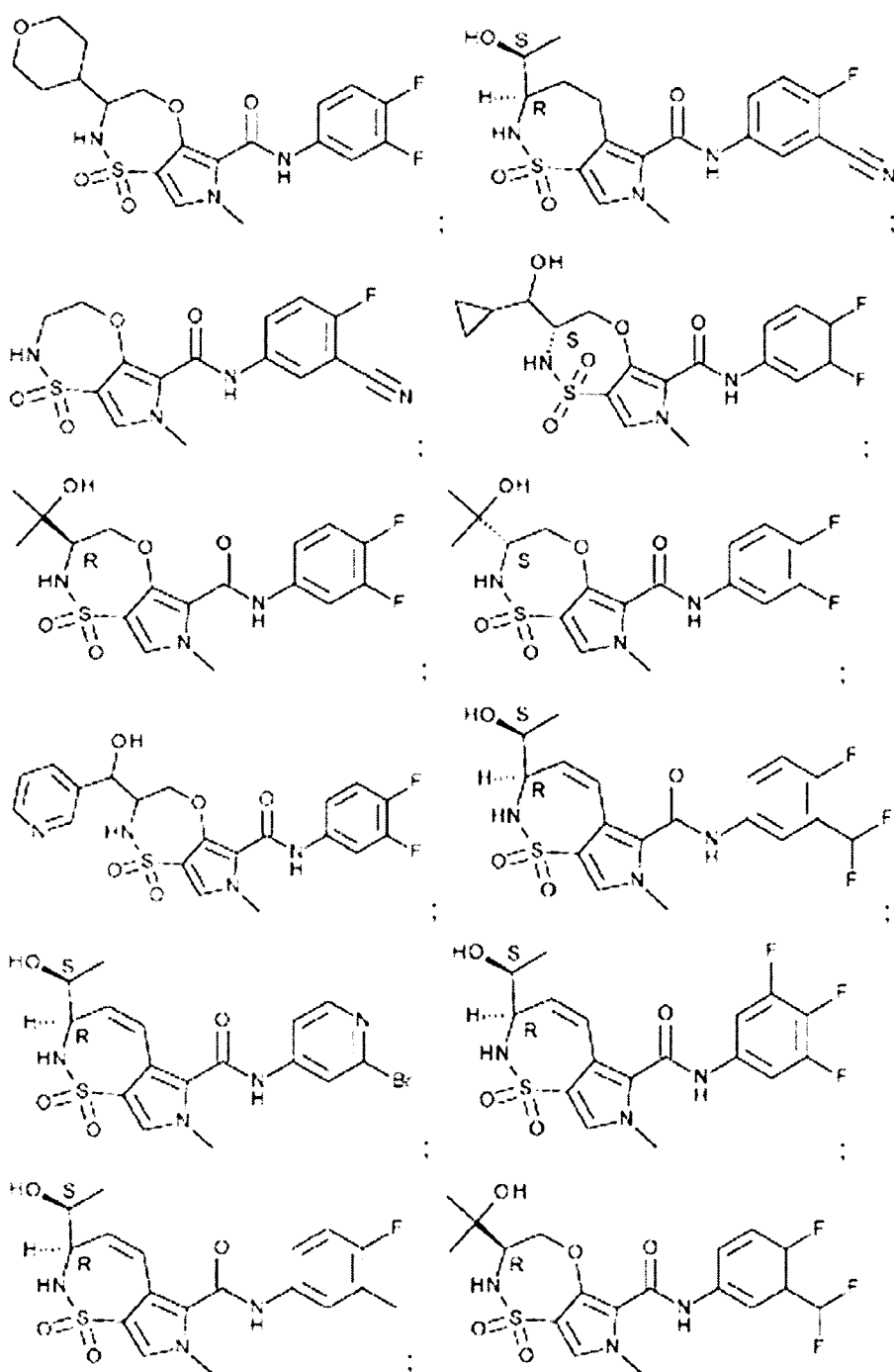


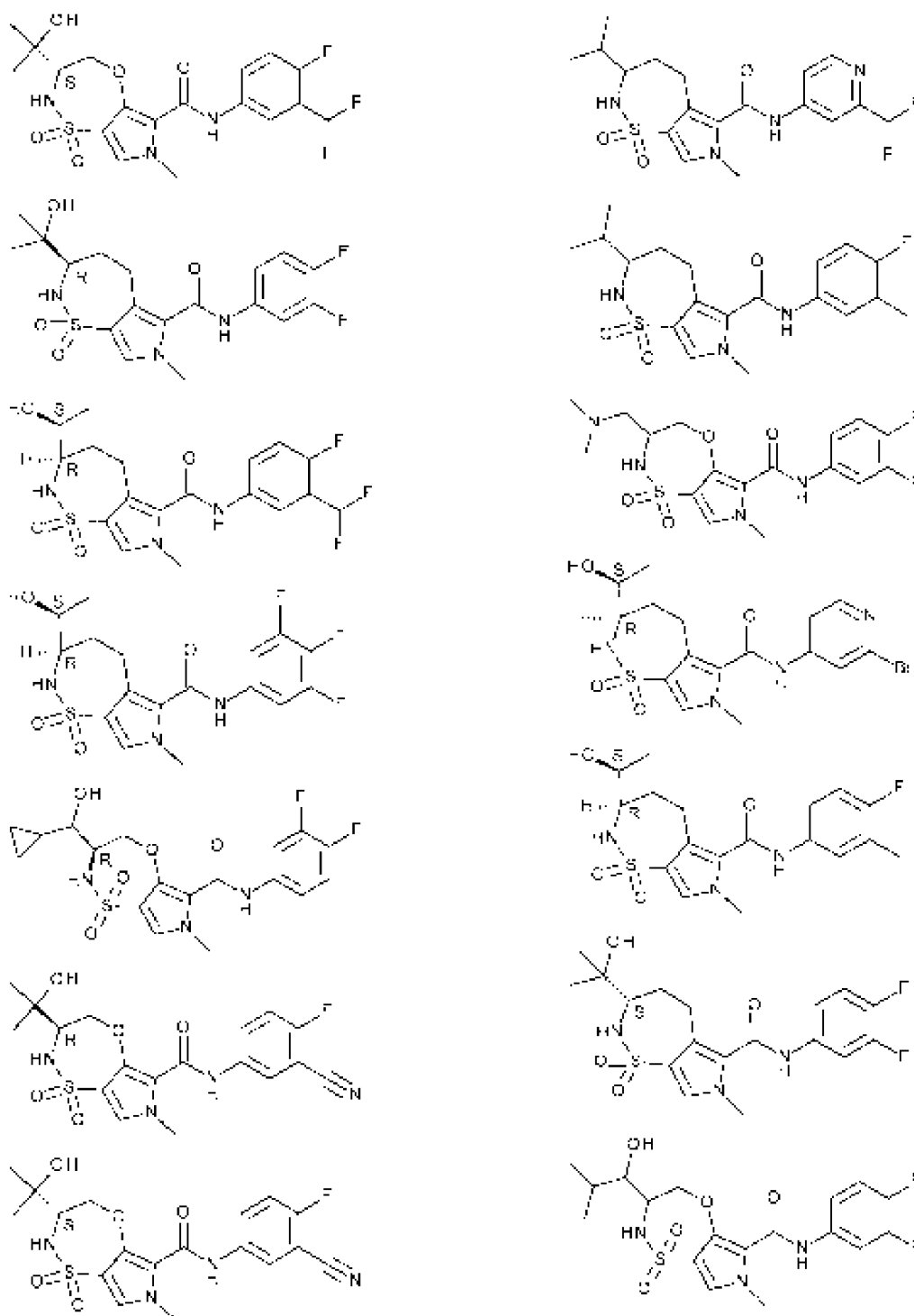


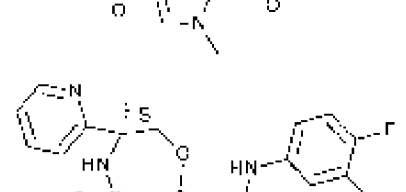
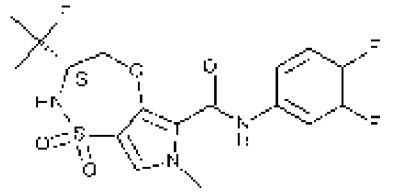
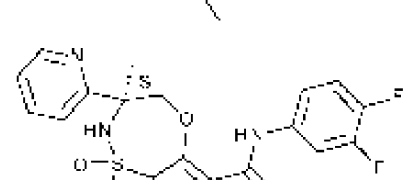
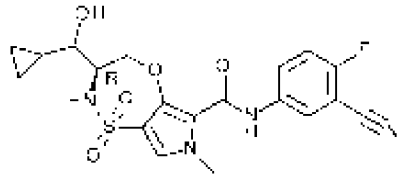
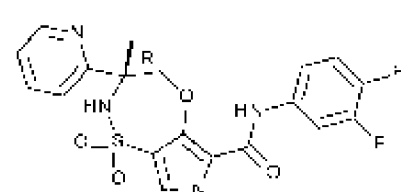
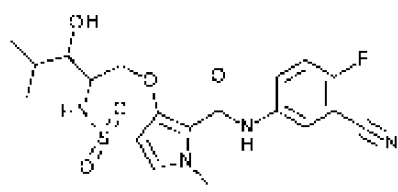
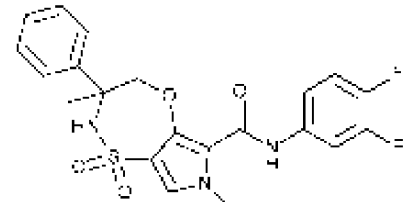
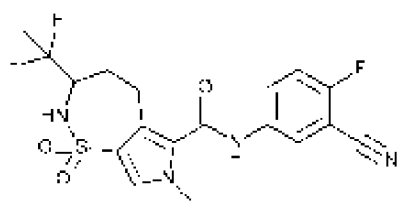
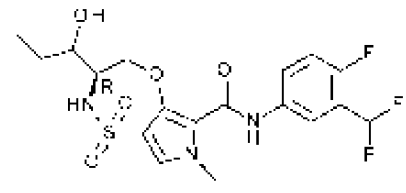
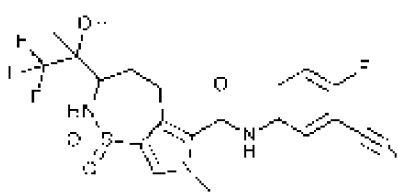
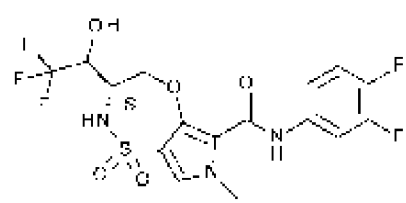
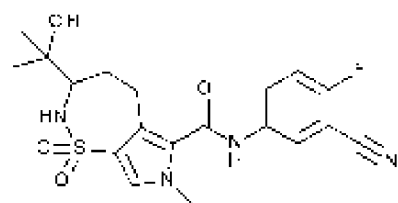
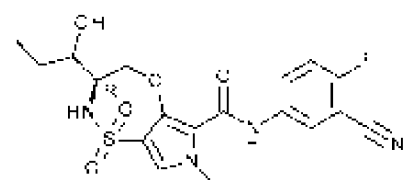
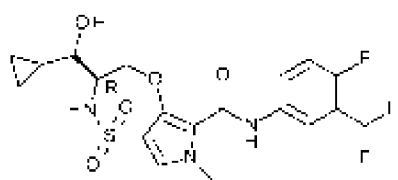


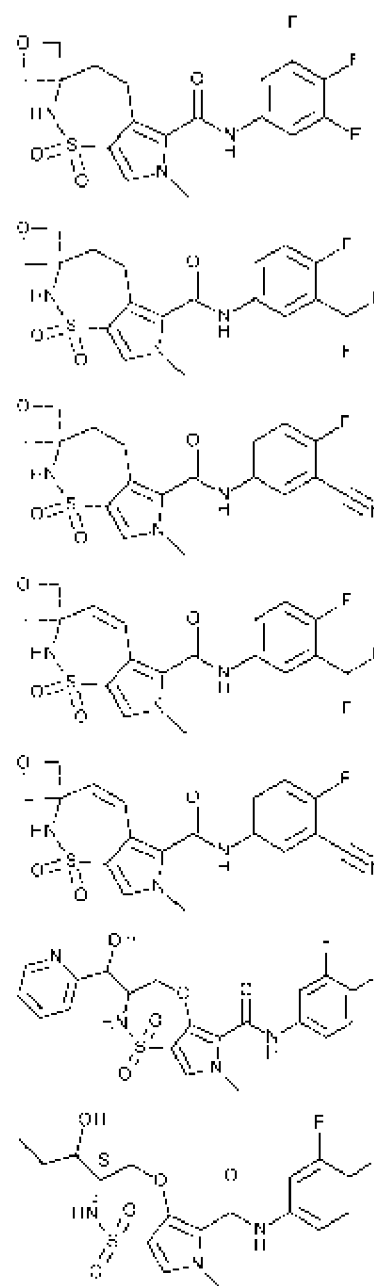
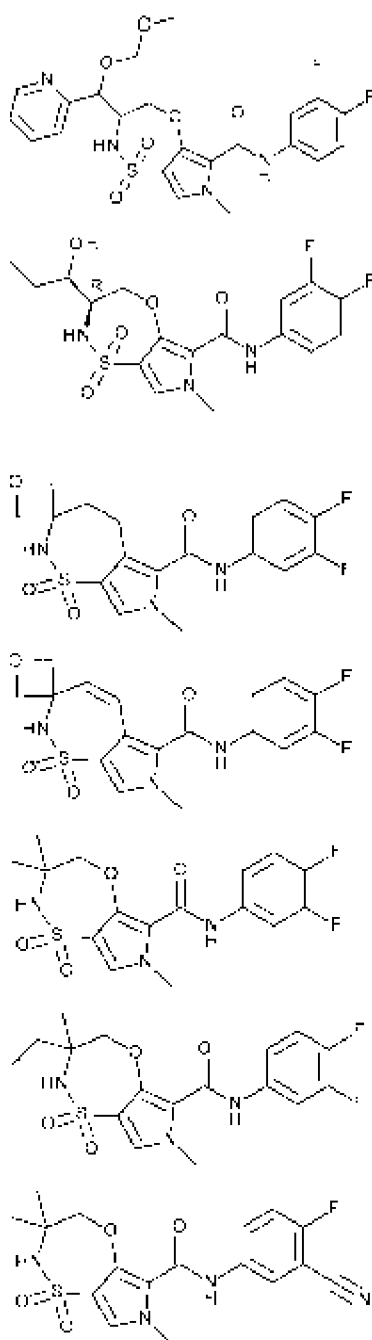


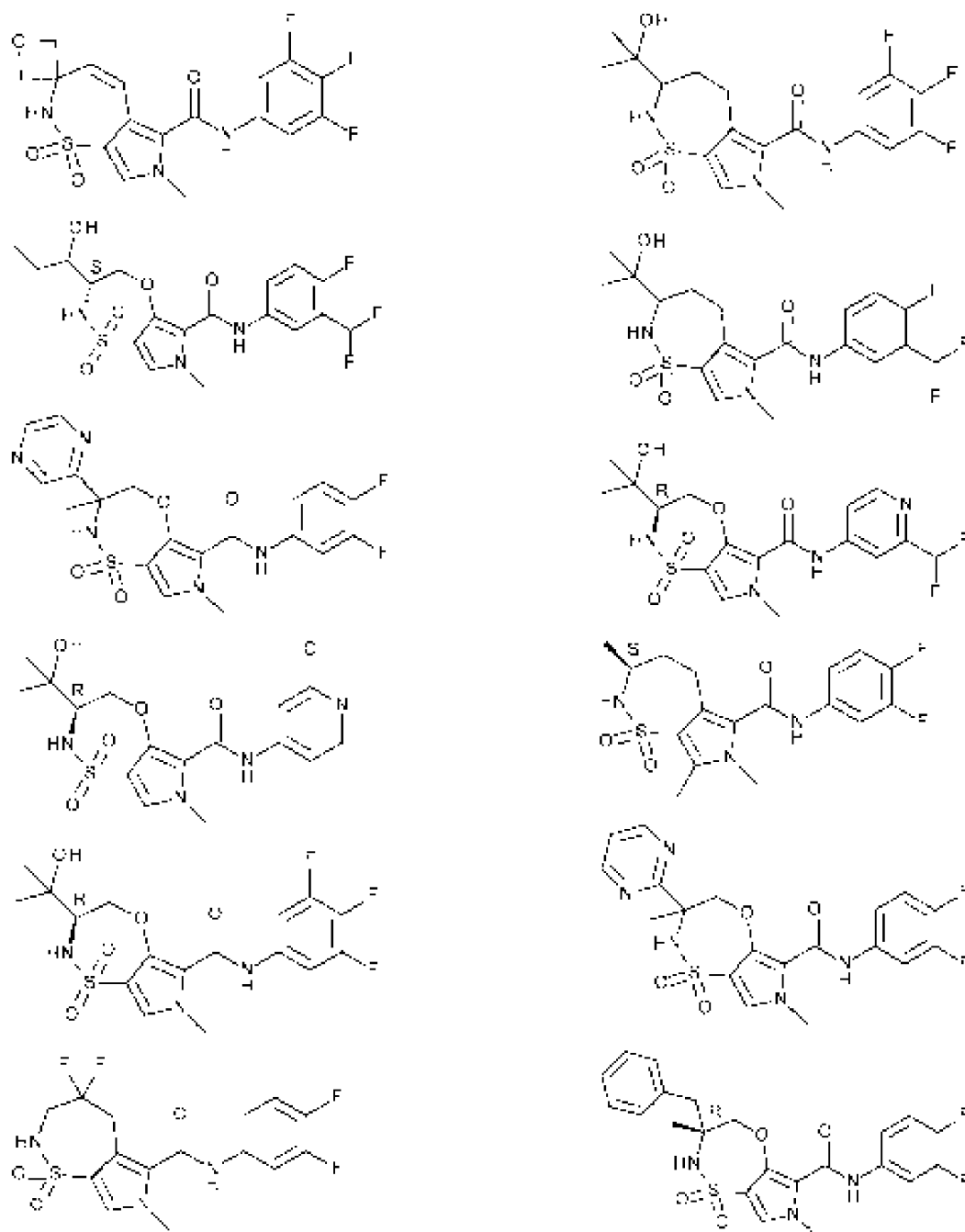


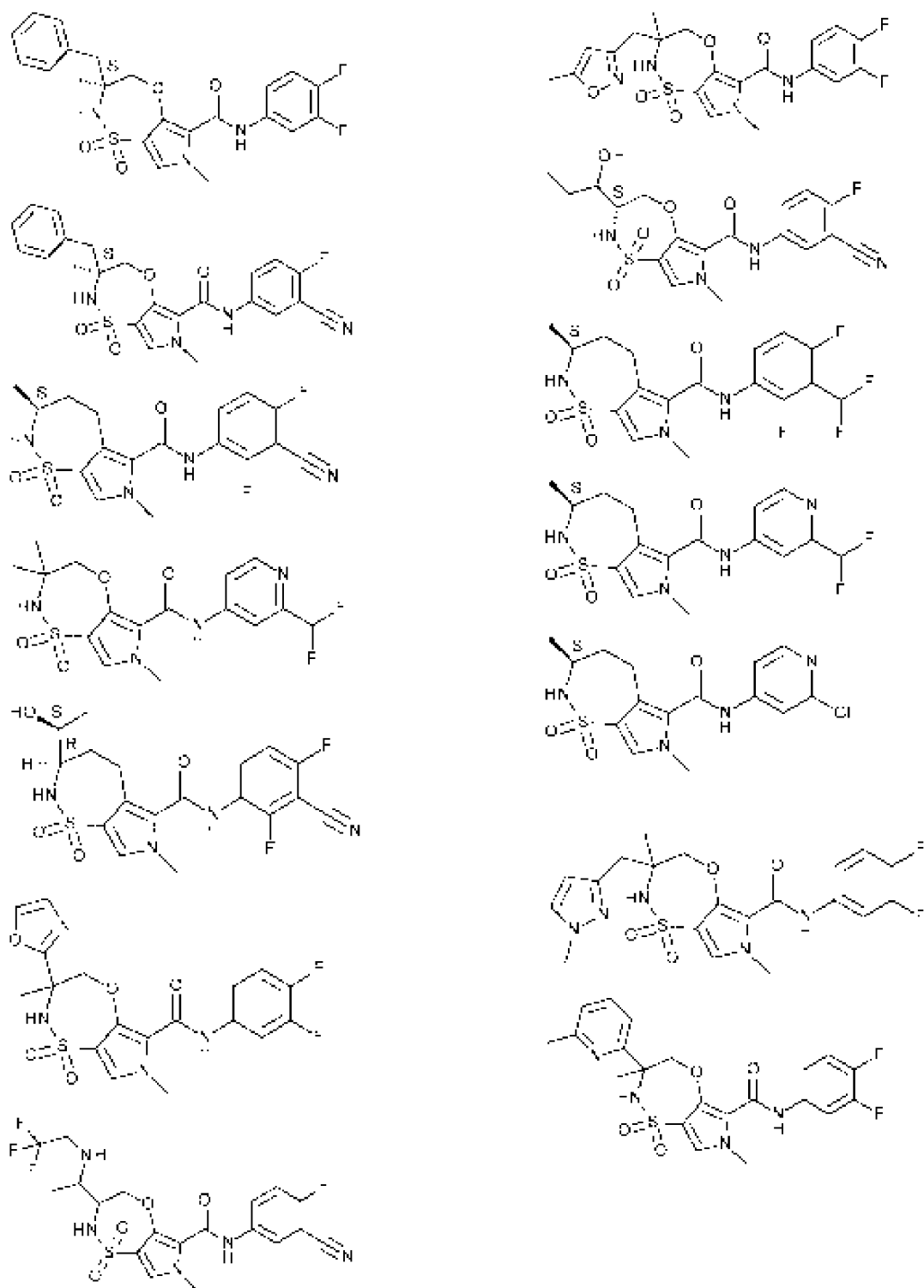


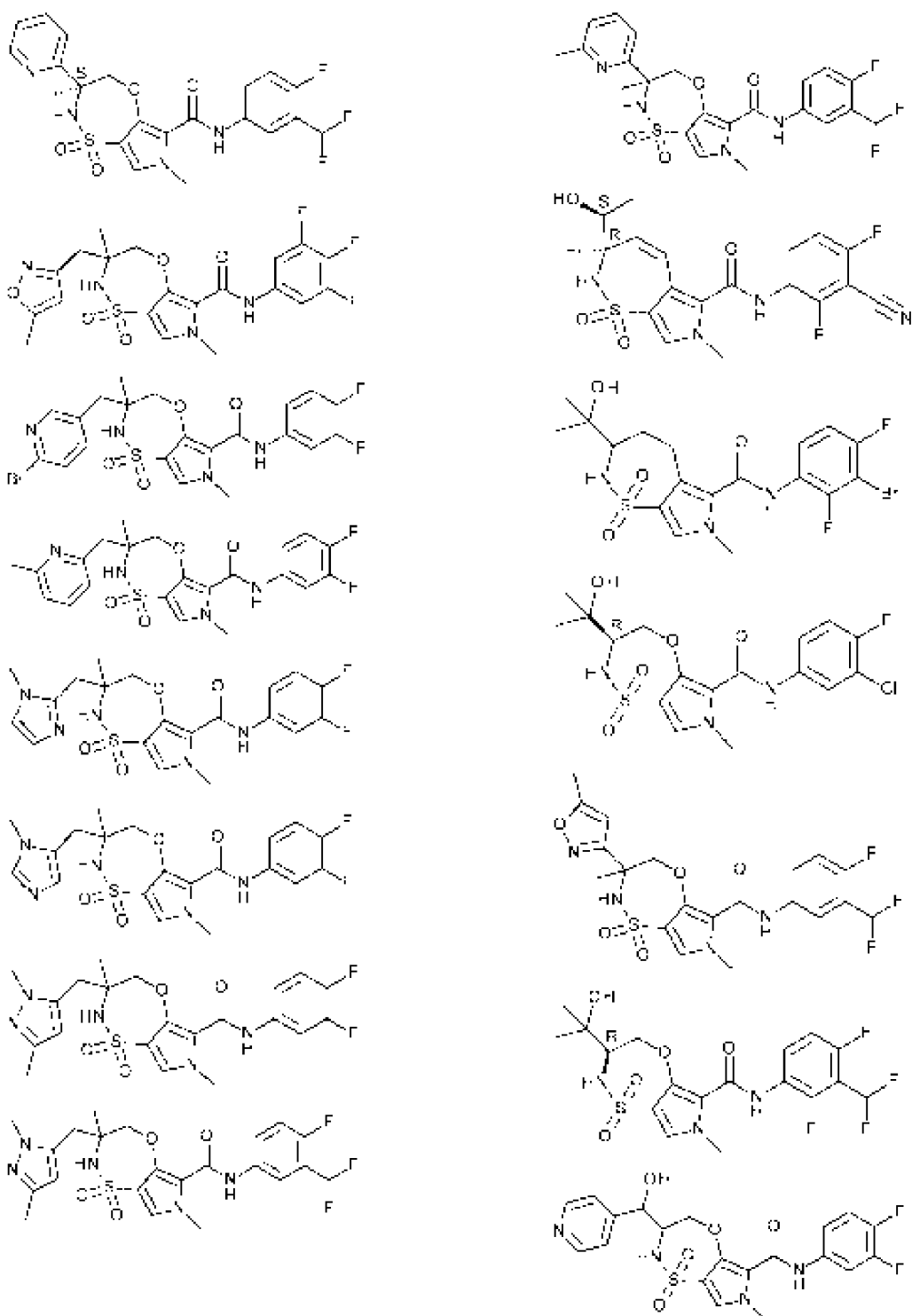


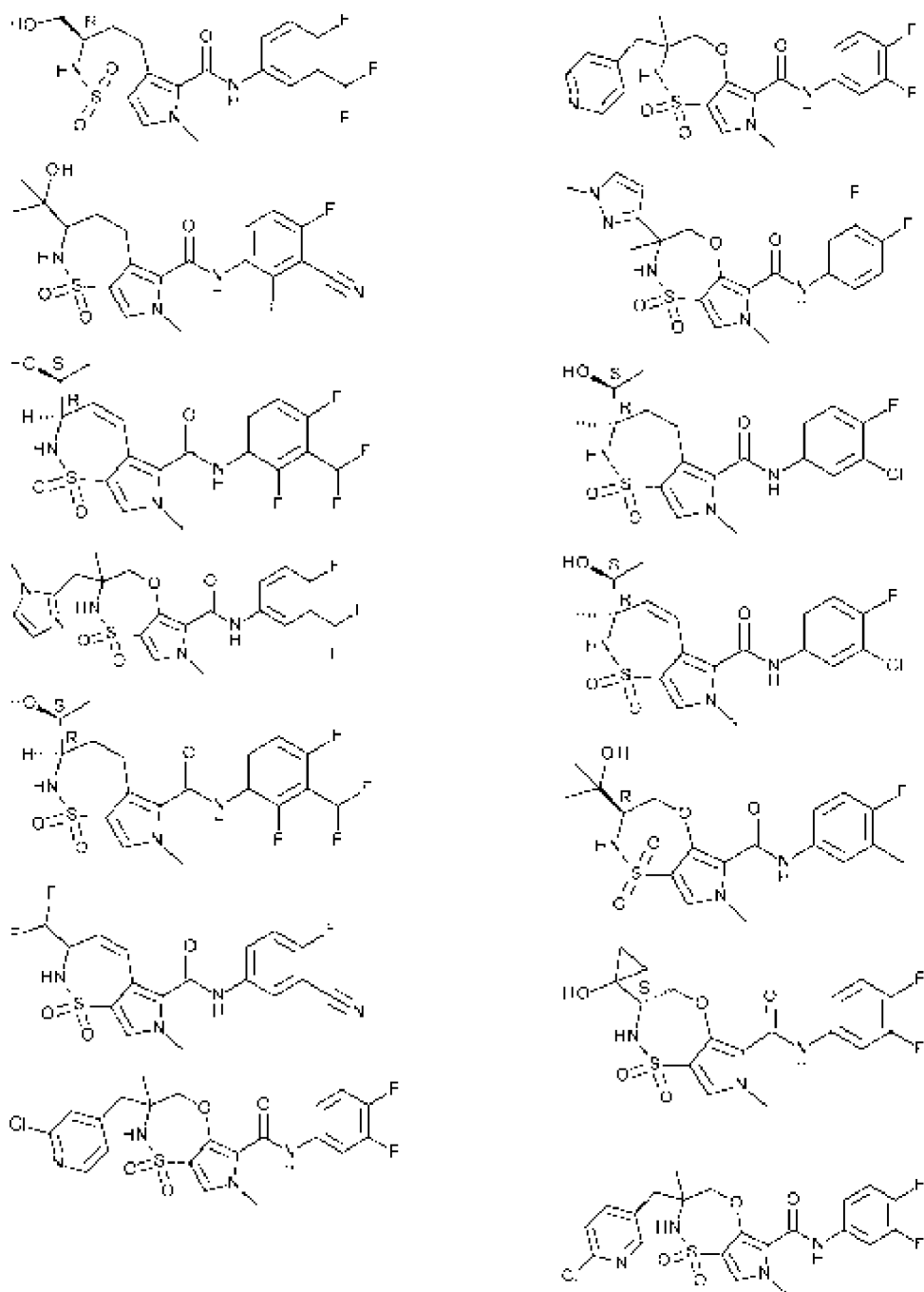


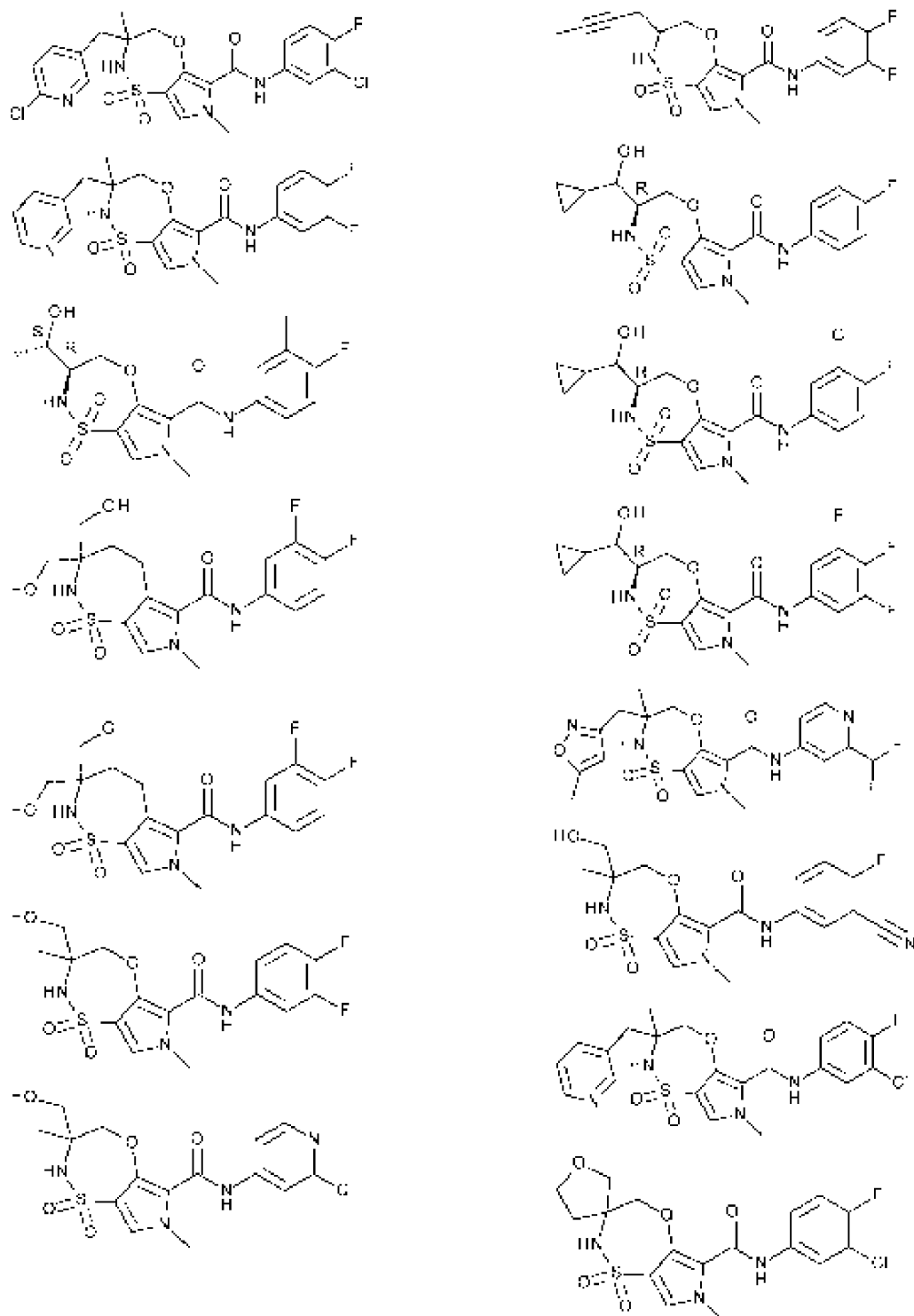


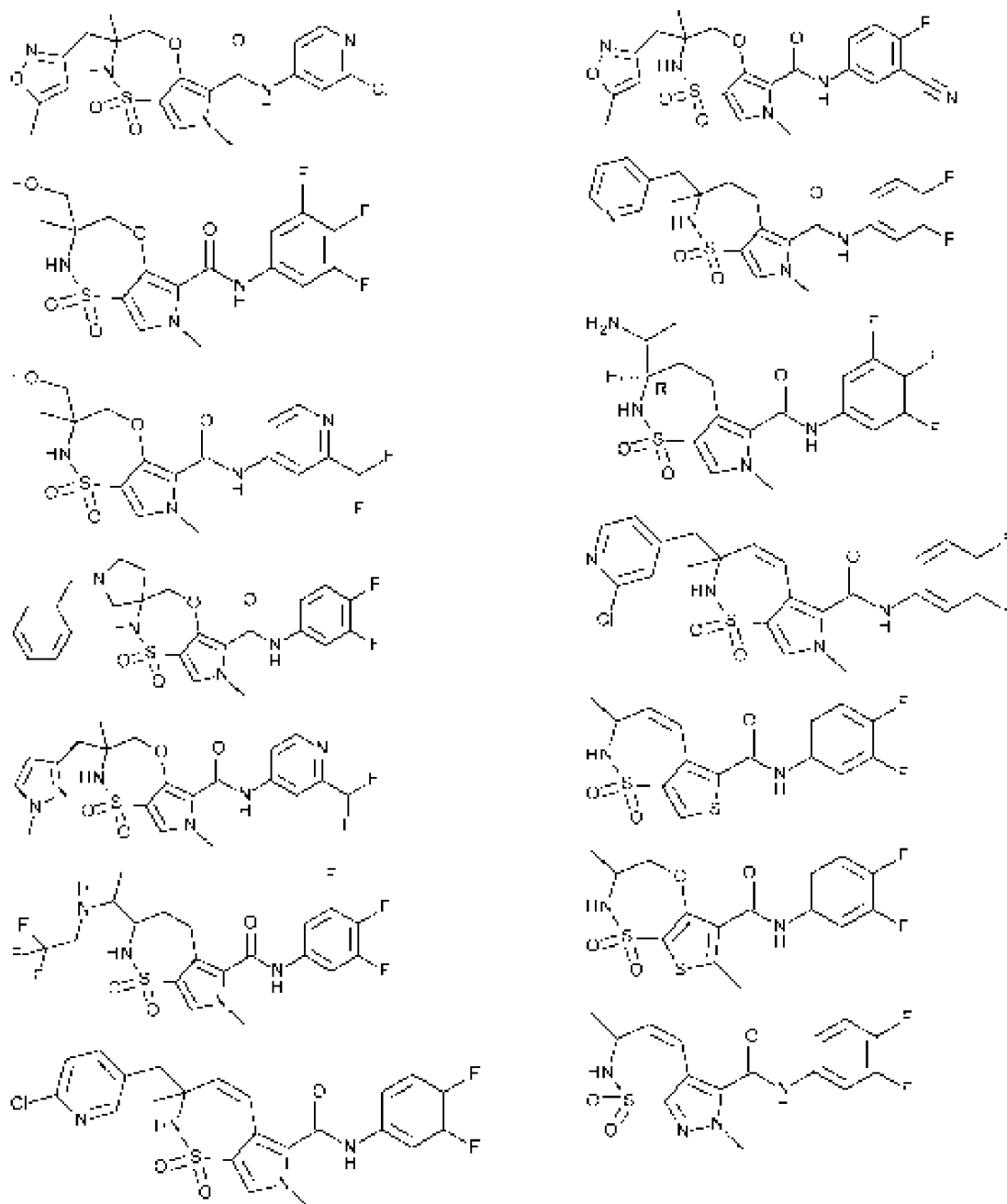


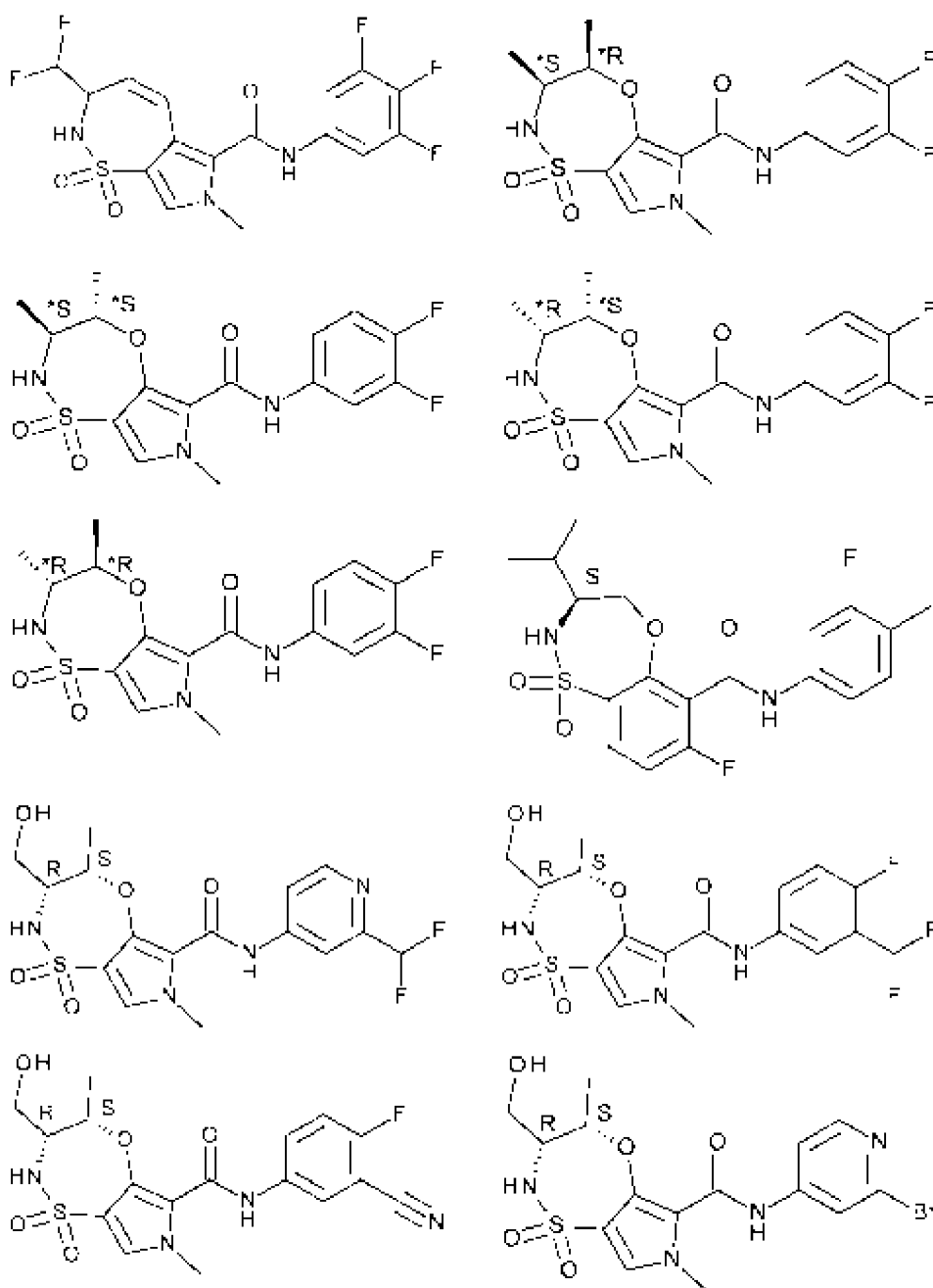


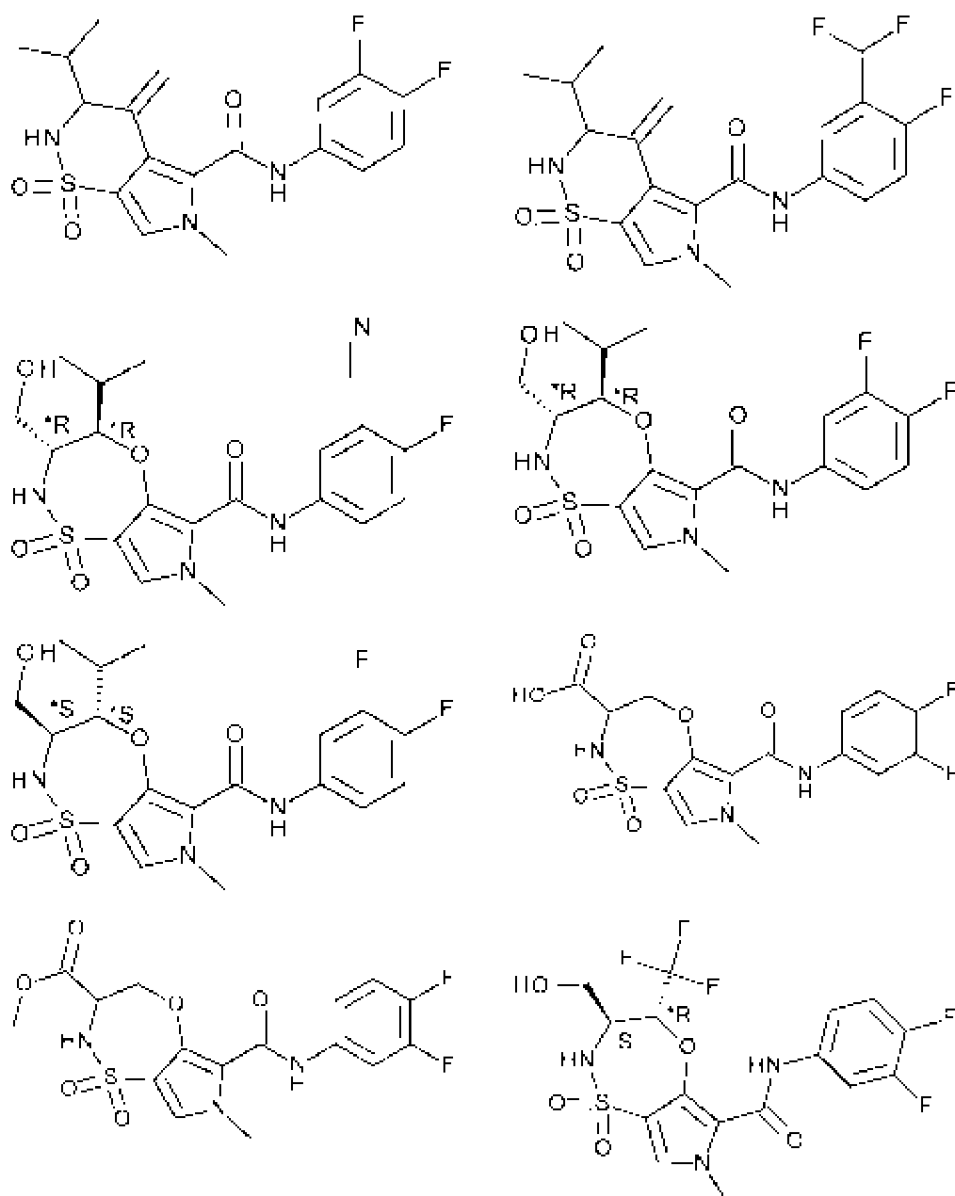


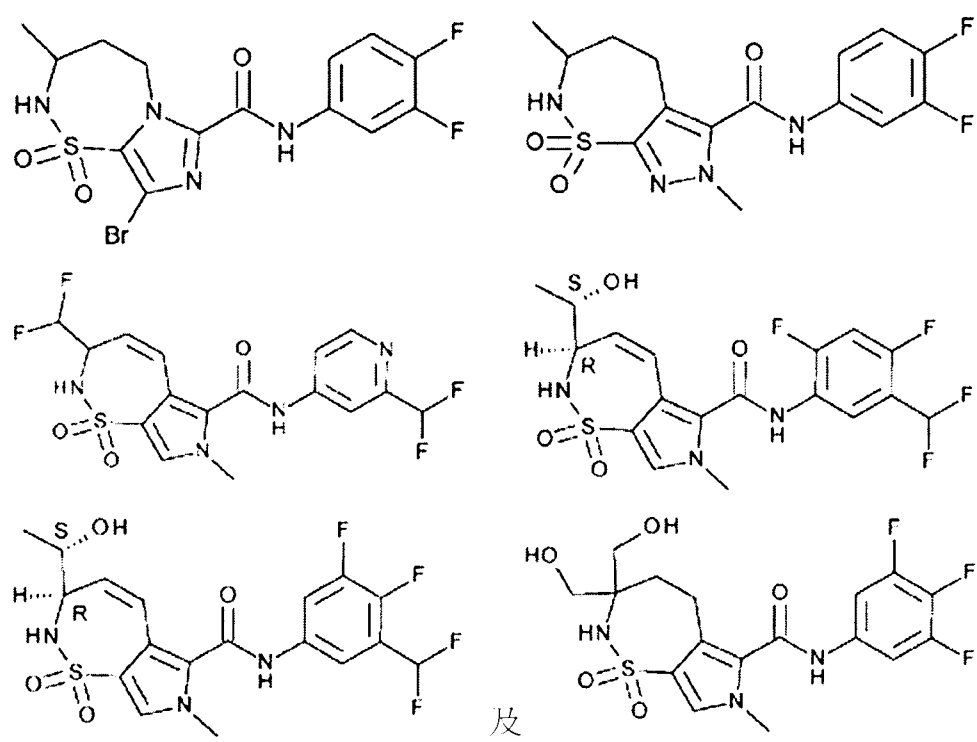








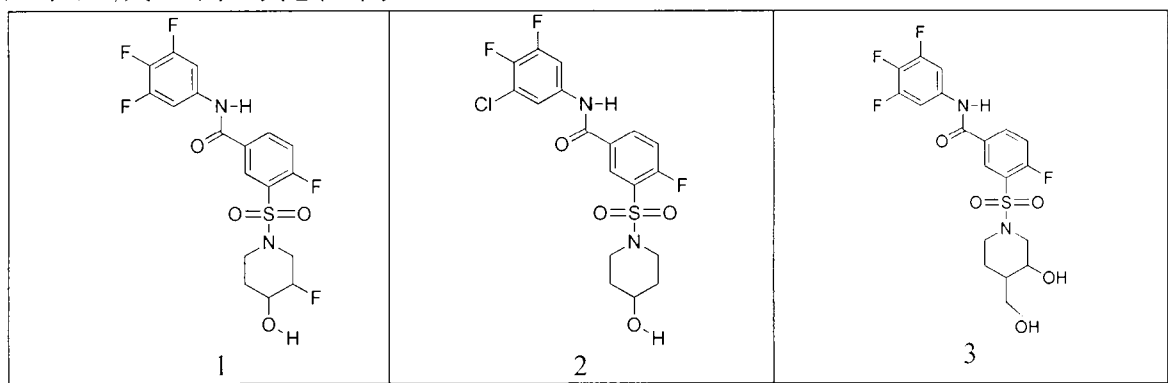


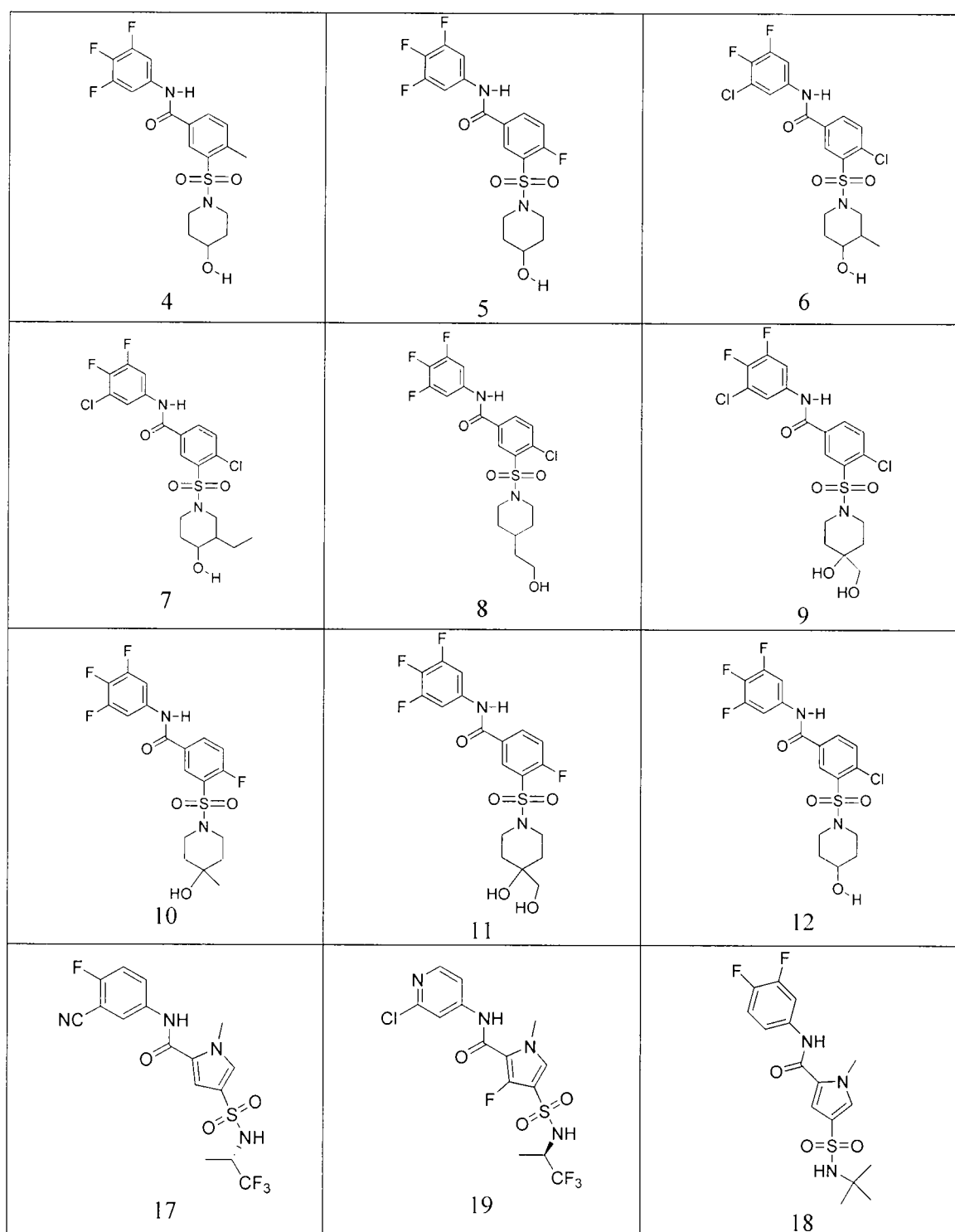


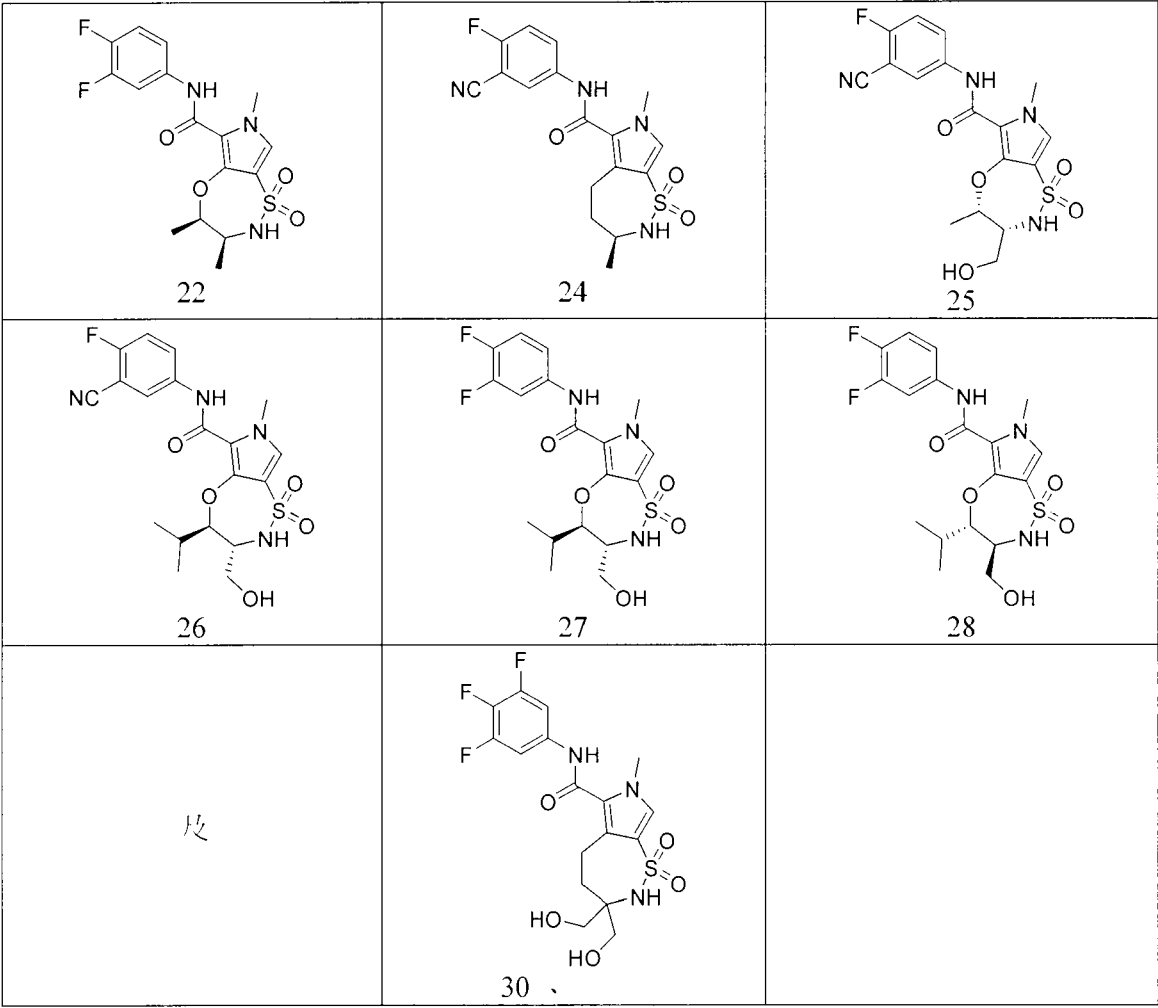
學上可接受之鹽。

【請求項28】

如請求項1至9中任一項之治療組合，其中該蛋白殼組裝調節劑為選自由以下組成之群的化合物：







或其醫藥學上可接受之鹽。

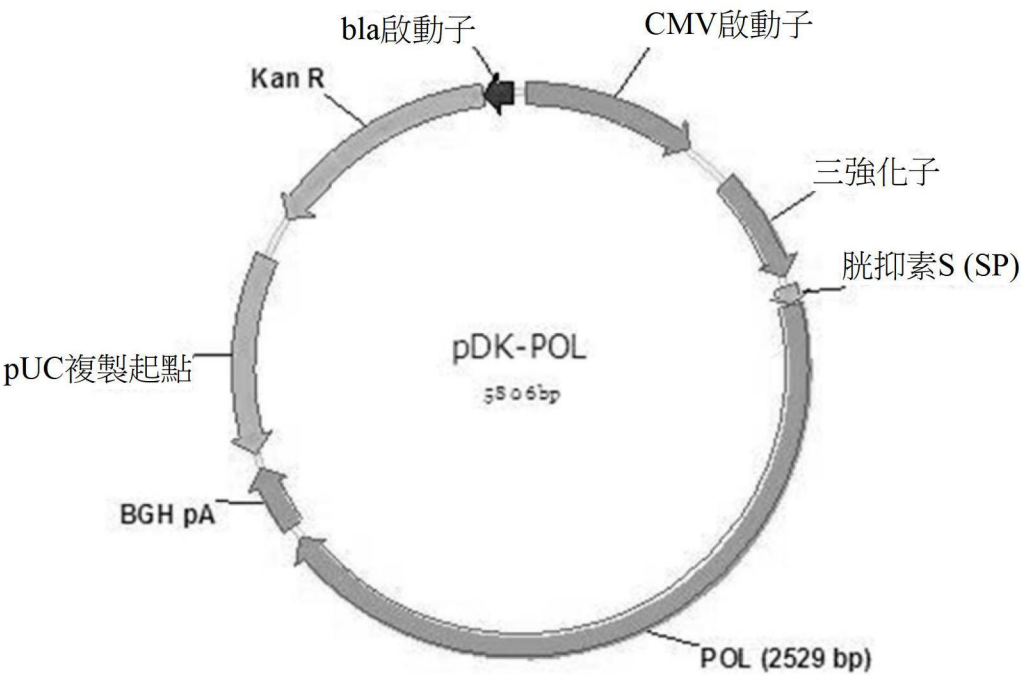
【請求項29】

一種套組，其包含如請求項1至28中任一項之治療組合及使用該治療組合治療有需要個體中B型肝炎病毒(HBV)感染之說明書。

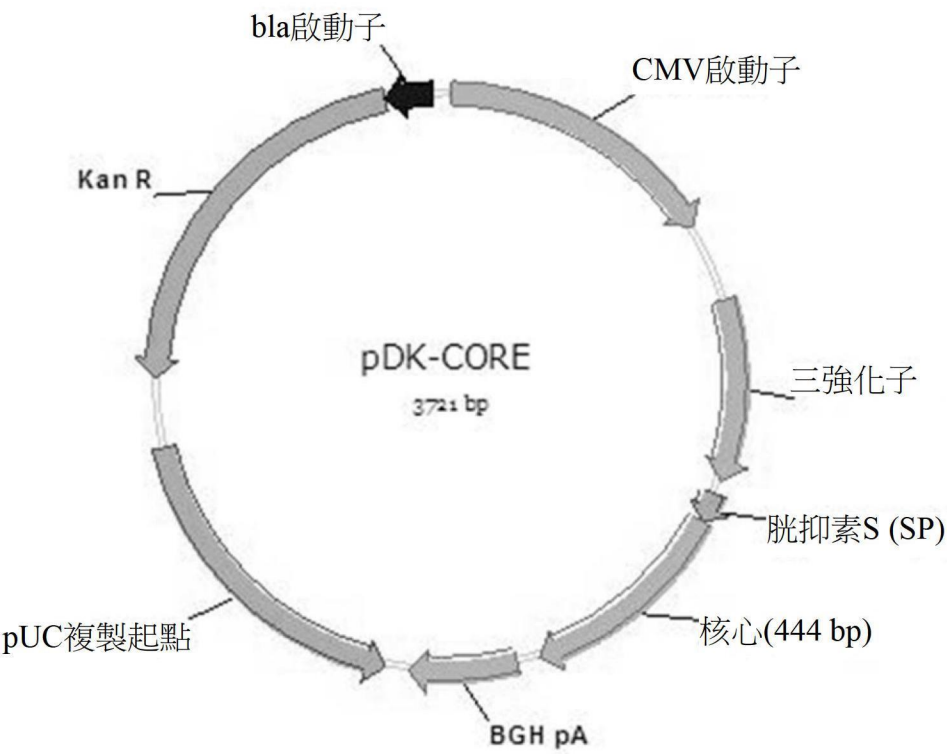
【請求項30】

一種如請求項1至28中任一項之治療組合之用途，其用於製造用以治療有需要個體中B型肝炎病毒(HBV)感染的藥物。

【發明圖式】



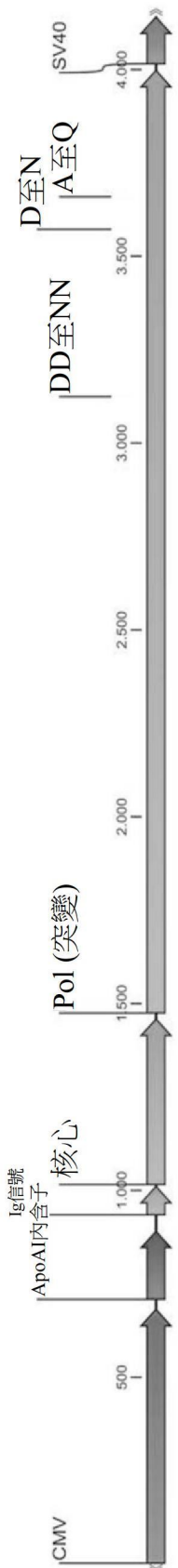
【圖1A】



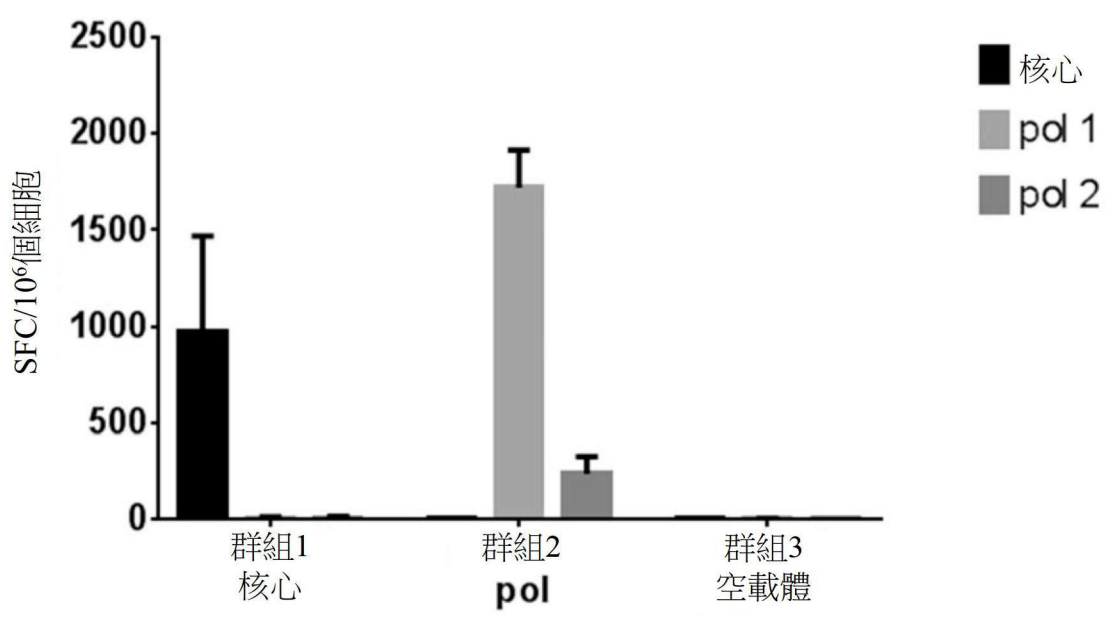
【圖1B】



【圖2A】



【圖2B】



【圖3】