



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115103674 A

(43) 申请公布日 2022.09.23

---

(21) 申请号 202080089703.X	(51) Int.Cl.
(22) 申请日 2020.12.22	A61K 31/4375 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61K 31/506 (2006.01)
PCT/CN2019/127972 2019.12.24 CN	A61K 31/519 (2006.01)
PCT/CN2020/112137 2020.08.28 CN	A61K 31/5377 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A61K 31/554 (2006.01)
2022.06.23	A61K 38/21 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A61K 39/395 (2006.01)
PCT/EP2020/087561 2020.12.22	A61K 45/06 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	A61P 31/12 (2006.01)
W02021/130195 EN 2021.07.01	A61K 31/7064 (2006.01)
(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司	A61K 31/712 (2006.01)
地址 瑞士巴塞尔	A61P 31/20 (2006.01)
(72) 发明人 卜擎燕 金玉燕 G·蒂亚吉	A61K 39/00 (2006.01)
朱永红	A61K 31/522 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所	A61K 31/675 (2006.01)
11247	A61K 31/683 (2006.01)
专利代理师 胡晨曦 黄革生	

---

权利要求书3页 说明书18页 附图2页

(54) 发明名称

使用TLR7激动剂治疗病毒感染的方法

(57) 摘要

本发明涉及治疗人类患者的HBV、COVID-19或SARS-CoV-2感染的方法,其中所述方法包括施用治疗有效量的TLR7激动剂,或其药用盐。

1. 一种治疗人类患者的HBV感染的方法,其包括以50mg至200mg QOD或QW或Q2W的量向所述患者施用含有化合物(I)的活性成分的药物组合物,有或没有其他抗HBV药物;其中化合物(I)为(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢咪喃-2-基]丙基]乙酸酯或药用盐;其中整个治疗过程包括两个或三个化合物(I)治疗期(“用药期”),并且每相邻的两个用药期被一个“停药期”隔开,在“停药期”期间未用化合物(I)进行治疗。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述整个治疗过程从准备期开始;其中所述准备期为0-24周,特别是0周、4周、8周、12周、16周、20周或24周。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述用药期为6-24周;停药期为12-48周;并且所述整个治疗过程为24-120周,特别是24周、36周、48周、60周、72周、84周、96周、108周或120周。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中化合物(I)以50mg QOD、100mg QOD、150mg QOD或200mg QOD的剂量施用,没有其他抗HBV药物;其中所述整个治疗过程为48周,准备期为0周,第一个用药期为8-16周,第一个停药期为16-32周,第二个用药期为8-16周。

5. 根据权利要求3所述的方法,其中化合物(I)以50mg QOD、100mg QOD、150mg QOD或200mg QOD的剂量施用,没有其他抗HBV药物;其中所述整个治疗过程为36周,准备期为0周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。

6. 根据权利要求3所述的方法,其中化合物(I)以50mg QOD、100mg QOD、150mg QOD或200mg QOD的剂量施用,有其他抗HBV药物,所述其他抗HBV药物在所述整个治疗过程的第一天施用于所述患者。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述其他抗HBV药物为一种或两种独立地选自抗HBV核苷(酸)类似物、免疫检查点抑制剂、免疫活化剂、HBV CpAM、HBV衣壳抑制剂、RIG-I激动剂、Sting激动剂、HBV治疗性疫苗、HBV LNA、HBV进入抑制剂、cccDNA去稳定剂、siRNA和HBsAg抑制剂的药剂。

8. 根据权利要求6所述的方法,其中所述其他抗HBV药物为一种或两种独立地选自ETV、TDF、TAF、拉米夫定、替比夫定、克拉夫定、纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、阿维单抗、德瓦鲁单抗、伊匹木单抗、曲美木单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、ASC22、HLX10、CA-170、GLS4、QL-007、KL060332、化合物(II)、ABI-H0731、ABI-H2158、AB-506、JNJ-6379、JNJ-0440、Inarigivir、MK-1454、ADU-S100、ABX203、INO-1800、HB-110、TG1050、HepTcell、化合物(III)、Myrcludex B、AB-452、ARB-1467、ARO-HBV、AB-729、DCR-HBVS、Vir-2218、BB-103、Lunar-HBV、REP 2139和REP 2165的药剂。

9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述其他抗HBV药物为HBV CpAM。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述HBV CpAM为化合物(II),3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-乙氧基羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基]-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-氧代-5,6,8,8a-四氢-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-15 2,2-二甲基-丙酸,其以200-1000mg QD,特别是200mg QD、400mg QD、600mg QD、800mg QD或1000mg QD进行给药。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述整个治疗过程为48周,所述准备期为12周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述整个治疗过程为48周,所述准备期为0-8周,第一个用药期为8-16周,第一个停药期为12-24周,第二个用药期为8-16周。

13. 根据权利要求7所述的方法,其中所述其他抗HBV药物为HBV CpAM和NUC。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述HBV CpAM为化合物(II),其剂量为200-1000mg QD,特别是200mg QD、400mg QD、600mg QD、800mg QD或1000mg QD;其中NUC为ETV、TDF或TAF,其根据其国家/地区特定的标签进行给药。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述整个治疗过程为48周,所述准备期为12周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。
16. 根据权利要求14所述的方法,其中所述整个治疗过程为48周,所述准备期为0-8周,第一个用药期为8-16周,第一个停药期为12-24周,第二个用药期为8-16周。
17. 根据权利要求10-12和14-16中任一项所述的方法,其中化合物(II)以600mg QD的剂量施用。
18. 根据权利要求7所述的方法,其中所述其他抗HBV药物为免疫检查点抑制剂。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂为靶向PD-1/PD-L1、CTLA4或VISTA通路的抗体、大环肽或小分子。
20. 根据权利要求18或19所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、阿维单抗、德瓦鲁单抗、伊匹木单抗、曲美木单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、ASC22、HLX10和CA-170;特别地,所述免疫检查点抑制剂为纳武单抗。
21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述整个治疗过程为48周,所述准备期为12周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。
22. 根据权利要求20所述的方法,其中所述整个治疗过程为36周,所述准备期为0周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。
23. 根据权利要求20-22中任一项所述的方法,其中所述纳武单抗以0.3-5mg/kg Q2W、Q3W或Q4W的剂量施用。
24. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中化合物(I)以150mg QOD的剂量施用。
25. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中化合物(I)以100mg QOD的剂量施用。
26. 根据权利要求1所述的方法,其中化合物(I)以150mg QOD或200mg QOD的高剂量施用,其转换为50mg QOD或100mg QOD的低剂量,然后仍然可以选择转换为50mg QW或100QW,其中剂量变化发生在所述治疗期的任何时间。
27. 根据权利要求1所述的方法,其中化合物(I)以50mg QW或100mg QW的低剂量施用,其转换为50mg QOD或100mg QOD,然后仍然可以选择转换为150mg QOD或200mg QOD;或者最初地化合物(I)以50mg QOD或100mg QOD的低剂量施用,但转换为150mg QOD或200mg QOD;其中剂量变化发生在所述治疗期的任何时间。
28. 一种治疗人类患者的COVID-19或SARS-CoV-2感染或治疗受试者以预防SARS-CoV-2或COVID-19的方法,其包括以50mg至200mg QOD或QW或Q2W的量向所述患者或受试者施用含有化合物(I)的活性成分的药物组合物,有或没有一种或多种其他抗COVID-19或抗SARS-CoV-2药物;其中化合物(I)为(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢咪喃-2-基]丙基]乙酸酯或药用盐;其中化合物(I)用于1-12周的治疗期。
29. 根据权利要求28所述的方法,其中化合物(I)以50mg QOD或QW或Q2W、100mg QOD或

QW或Q2W、150mg QOD或QW或Q2W、或200mg QOD或QW或Q2W施用。

30. 根据权利要求28或29所述的方法,其中所述抗COVID-19或抗SARS-CoV-2药物独立地选自直效抗SARS-CoV-2药剂、免疫调节剂和疫苗。

31. 根据权利要求28至30所述的方法,其中所述抗COVID-19或抗SARS-CoV-2药物独立地选自瑞德西韦、REGN-COV2、LY-CoV555、MK-4482/EIDD-2801、CD24Fc、T-COVID<sup>TM</sup>、伊妥珠单抗、AdCOVID<sup>TM</sup>、BNT162b1/2、mRNA-1273、AZD1222/ChAdOx1、Ad5-载体COVID-19疫苗、CoronaVac和NVX-CoV2373。

32. 根据权利要求28-31所述的方法,其中化合物(I)以150mg QOD或200mg QOD的高剂量施用,其转换为50mg QOD或100mg QOD的低剂量,然后仍然可以选择转换为50mg QW或100QW,其中剂量变化发生在所述治疗期的任何时间。

33. 根据权利要求28-32所述的方法,其中化合物(I)以50mg QW或100mg QW的低剂量施用,其转换为50mg QOD或100mg QOD,然后仍然可以选择转换为150mg QOD或200mg QOD;或者最初地化合物(I)以50mg QOD或100mg QOD的低剂量施用,但转换为150mg QOD或200mg QOD;其中剂量变化发生在所述治疗期的任何时间。

34. 根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中化合物(I)以50mg至200mg的剂量施用,每周两次,给药间隔介于1-4天之间,或每周三次,给药间隔介于1-2天之间;其中所述剂量首先从50mgQOD或100mg QOD开始,然后可以选择转换为150mg或200mg每周两次或三次;或者最初地化合物(I)首先以150mg或200mg的高剂量每周两次或三次施用,但之后转换为50mg或100mg每周两次或三次;其中剂量变化发生在所述治疗期的任何时间。

## 使用TLR7激动剂治疗病毒感染的方法

[0001] 本发明涉及治疗人类患者的HBV感染和/或由HBV感染引起的病毒性肝炎或COVID-19或SARS-CoV-2感染的方法,其中该方法包括施用治疗有效量的TLR7激动剂、或其药用盐。

### 技术领域

[0002] 乙型肝炎病毒 (HBV) 感染是世界范围内的主要公共卫生问题,大约30%的世界人口显示出当前或过去感染的血清学证据。尽管在1980年代初期引入了针对该病毒的安全有效的预防性疫苗,但据估计全球仍有超过2.4亿慢性HBV携带者,其中很大一部分最终会发展为肝硬化或肝细胞癌 (HCC) (WHO乙型肝炎情况说明书N°204)。在2010年全球疾病负担研究 (R Lozano, 等人, Lancet, 380 (2012), 2095-2128) 中,HBV感染位居世界卫生优先事项之列,是第十大死亡原因 (每年780,000人死亡)。最近的研究表明,慢性HBV感染患者进展为肝硬化和HCC与循环HBV DNA水平显著相关。因此,针对HBV的抗病毒治疗对于防止进展为肝硬化或发展HCC至关重要。

[0003] 目前,有两种治疗类别可用于CHB的治疗:皮下施用干扰素 (IFN) 制剂 (常规或聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  [PEG IFN- $\alpha$ ] 和口服施用的核苷 (酸) (NUC; 替诺福韦 (TFV) (包括富马酸替诺福韦酯) (TDF)、替诺福韦的酯前药和替诺福韦艾拉酚胺 (TAF)、TFV的磷酸酯前药、恩替卡韦 (ETV)、阿德福韦 (ADV)、替比夫定 (LDT)、克拉夫定 (L-FMAU) 和拉米夫定 (LAM或3TC)。治疗1年后,两种治疗类型均可抑制循环HBV DNA水平 (病毒学反应,7% -94%),使血清肝转氨酶正常化 (生化反应,32% -83%),并诱导HBeAg阳性患者的HBeAg血清转化 (血清学反应,10% -32%)。尽管这些治疗降低了CHB后遗症的风险,但他们的功能治愈率非常低 (治疗一年后HBsAg丢失率不超过3%) (EASL 2017)。此外,现有的护理标准疗法具有严重的局限性。例如,治疗中断后的病毒学复发是目前批准的疗法的主要局限,目前批准的疗法很少导致功能治愈。基于IFN的疗法具有常见的流感样症状不良事件,并且可能与限制治疗的不良反应相关 (例如,中性粒细胞减少症、血小板减少症),而NUC需要对大多数接受治疗的患者进行长期甚至可能终身的治疗。鉴于这些限制,对产生更高功能治愈率的有限持续时间的新疗法的需求未得到满足 (Liu等人2017;Durantel和Zoulim 2016;Lok等人2017;Wang和Chen 2014)。

[0004] Toll样受体 (TLR) 检测多种保守的病原体相关分子模式 (PAMP)。它们在感知入侵病原体和随后启动先天免疫反应方面发挥重要作用。人类TLR家族有10个已知成员,它们是I型跨膜蛋白,特征是具有细胞外富含亮氨酸的结构域和包含保守Toll/白细胞介素 (IL) -1受体 (TIR) 结构域的细胞质尾部。在该家族内,TLR7主要在浆细胞样细胞和B细胞上表达。免疫细胞反应性的改变可能导致慢性病毒感染期间先天免疫反应的降低。因此,激动剂诱导的TLR7的活化可能代表了一种治疗慢性病毒感染的新方法。(D.J Connolly和L.AJ O'Neill,Current Opinion in Pharmacology 2012,12:510-518,P.A.Roethle等人, J.Med.Chem.2013,56,7324-7333)。

[0005] 随着TLR7激动剂在治疗CHB中的应用正在开发,无论是作为单一治疗药剂还是在联合治疗环境中都应仔细评估在不引起人体安全问题的情况下将TLR激动剂的免疫刺激作

用最大化。目前对于治疗CHB的TLR7的给药方案没有最佳的药水瓶选择。例如,Vesatolimod (GS-9620),一种TLR7激动剂,在病毒抑制的慢性乙型肝炎患者中每周给药持续4、8、12周进行测试,并没有显示HBsAg下降(Jassen HLA.J Hepatology 2018)。此外,在目前未接受口服抗病毒治疗的病毒性慢性乙型肝炎(CHB)患者中,还联合富马酸替诺福韦酯测试了这种化合物(每周给药,持续12周),治疗后未显示出HBsAg任何有意义的变化(Agarwal K.J Viral Hepat 2018)。显然,与或不与其他一种或多种抗HBV药物联合的TLR7激动剂的最佳给药方案仍不清楚。鉴于免疫无反应状态无法帮助CHB患者清除病毒或病毒抗原,因此,应考虑采用含TLR7激动剂方案的新型治疗方法,努力使其免疫调节作用最大化,同时最大限度地减少快速耐受或免疫耐受现象。

[0006] 2019年冠状病毒病(COVID-19)由严重急性呼吸道综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)的感染导致大流行,到2020年8月初,全球有超过1800万病例和70万死亡。COVID-19的临床表型各不相同,从大多数病例的无症状疾病或轻微的上呼吸道症状,到高达5%的病毒检测阳性患者的潜在致命性严重肺炎伴随急性呼吸窘迫综合症(ARDS)(Richardson S等人 JAMA.2020)。目前,只有瑞德西韦在紧急使用授权下被卫生当局有条件地批准用于重症COVID-19,其效果似乎平平。迫切需要开发预防性药物(例如,疫苗、恢复期血清抗体)和治疗性药物。COVID-19的发病机制尚不完全清楚。然而,作为模式识别受体家族的成员,内体TLR7与感知病毒感染诸如SARS-CoV-2有关。SARS-CoV-2属于被称为冠状病毒的广泛病毒家族。它是一种正义单链RNA(+ssRNA)病毒,具有单一线性RNA片段。TLR7识别病毒的单链RNA(ssRNA),导致TLR7下游信号级联的活化,引发细胞因子的分泌,其中I/III型干扰素(IFN)被认为对抗病毒防御至关重要。此外,TLR活化通过上调树突细胞(DC)上诸如CD80和CD86的共刺激分子的表达水平,使DC更有效地活化T细胞(Tsuji S等人,Infect Immun 2000和 Michelsen KS等人,J Biol Chem 2001),促进并指导适应性免疫反应的发展。此外,经由TLR7活化释放的特定细胞因子可以指导T细胞分化为Th1或Th2亚群,从而指导对病原体的适应性反应模式。综上所述,TLR7在靶细胞中进行抗病毒防御并增强适应性免疫反应。如果早期出现并适当定位,I型IFN可以有效限制CoV感染(Channappanavar R等人,Cell Host Microbe 2016,J Clin Invest.2019)。2020年7月,一项研究表明,TLR7基因的缺陷导致4名年轻男性COVID-19患者在被SARS-CoV-2感染后出现重病(van der Made CI等人,JAMA.2020)。这表明TLR7在触发COVID-19患者的免疫反应中起关键作用。

## 发明内容

[0007] 在本发明中,开发了包括化合物(I)单药治疗或化合物(I)与其他一种或多种抗HBV药剂联合治疗24-120周的整体治疗方法。化合物(I)在慢性乙型肝炎患者中安全且耐受性良好。与目前的NUC治疗相比,本发明现有的有限治疗方法不仅将耐药性风险降至最低,降低了NUC治疗的不良反应(例如,肾损伤、骨密度损失和肌酸激酶升高等的风险),而且提供更好的临床结果:在接受治疗的患者中,持续的HBV表面抗原(HBsAg)丢失的比例明显更大。

[0008] 在本发明中,治疗方法在患者中表现出HBV DNA和HBV RNA明显的下降。此外,化合物(I)与其他抗HBV药物联合的治疗方法导致乙型肝炎表面抗原(HBsAg)显著下降或丢失。此外,目前还没有针对免疫耐受患者(定义为具有高复制性(HBV DNA水平升高)和低炎症

(ALT水平正常或肝活检无明显炎症或纤维化迹象)的患者)和HBeAg阴性慢性HBV感染患者的有效抗病毒治疗,该HBeAg阴性慢性HBV感染患者以前被称为“非活动携带者”,其特征是存在HBeAg血清抗体(抗HBe),检测不到的或较低( $<2,000\text{IU/ml}$ )的HBV DNA水平和正常的血清转氨酶。然而,本发明用化合物(I)治疗的方法也可以在这些患者中诱导强烈的HBV DNA和HBV RNA下降。

[0009] 此外,在本发明中,精心设计了在用药期之间具有停药期的治疗(例如,“用药-停药-用药”),最大限度地提高治疗期的免疫调节作用,同时留出足够的微调期,使患者能够通过TLR7激动剂的后续疗程重新致敏,以避免因TLR7激动剂等免疫调节剂的重复刺激而引发的快速耐受或免疫疲劳。

[0010] 此外,开发了包括化合物(I)单药治疗或化合物(I)与其他一种或多种抗COVID-19或抗SARS-CoV-2药物联合治疗1-12周的整体治疗方法。

[0011] 最后,开发了适应性治疗(在一个疗程中的多种剂量强度和/或剂量方案)的给药修改(滴加或滴减)方法,包括化合物(I)单药治疗或化合物(I)与其他一种或多种抗HBV药物联合治疗24-120周或一种或多种抗COVID-19/抗SARS-CoV-2药物联合治疗1-12周。

## 附图说明

[0012] 图1-A是指在TLR7激动剂化合物(I)与早于化合物(I)治疗开始的其他抗HBV治疗联合使用的条件下的方案。这被称为“用药-停药-用药”方案,其保证应用至少2个周期的化合物(I)治疗。“用药-停药-用药”治疗方案的全部疗程为24-96周(不包括图1-A中0-24周的“准备期”)。当患者有资格接受治疗时,它从“准备期”开始,该“准备期”定义为可以提前应用其他抗HBV药物治疗的任选治疗期。这个时期为0-24周。“准备期”的“零”周表示在“用药期”之前不适用其他抗HBV药物治疗。“用药期”为6-24周。在第1个“用药期”结束后,第一个“停药期”开始,持续12-48周,在没有化合物(I)的情况下只进行其他抗HBV药物治疗。在第1个“停药期”之后,可以在其他抗HBV药物治疗时使用化合物(I)治疗来重复6-24周的另一个“用药期”。在第2个“用药期”之后,可以应用“停药期”随后进行“用药期”的重复循环。替代性地,在第2个“用药期”之后,可以停止所有治疗(包括其他抗HBV药物治疗)(作为“选项1”)或仅进行其他抗HBV药物治疗,直到整个治疗过程结束(作为“选项2”)。

[0013] 图1-B是指在没有其他抗HBV药物治疗的情况下,TLR7激动剂化合物(I)用作单药治疗的方案。整个治疗周期为24-108周。第1个“用药期”为6-24周的化合物(I)的治疗期。第一个“停药期”是指不含抗HBV药物且在第一个“用药期”之后持续12-48周的时期。下一个“用药期”是指化合物(I)治疗的重复周期,为6-24周。在第2个“用药期”周期之后,可以给予患者额外的“用药期”和“停药期”的交替循环,直到整个治疗过程结束。

## 具体实施方式

[0014] 定义

[0015] 术语“NUC”表示用作HBV疗法的核苷(酸)类似物,包括但不限于拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦(ETV)、替比夫定、克拉夫定、富马酸替诺福韦酯(TDF)和艾拉酚胺替诺福韦(TAF)。

[0016] 术语“免疫检查点抑制剂”是指靶向PD-1/PD-L1、CTLA4或VISTA通路的抗体、大环

肽或小分子。免疫检查点抑制剂包括但不限于：纳武单抗 (BMS)、派姆单抗 (Merck)、阿特珠单抗 (Roche/Genentech)、阿维单抗 (Merck KGaA/Pfizer)、德瓦鲁单抗 (AstraZeneca)、伊匹木单抗 (BMS)、曲美木单抗 (AstraZeneca)、特瑞普利单抗 (或JS001, Junshi Biosciences)、信迪利单抗 (或IBI308, Innovent Biologics)、卡瑞利珠单抗 (或SHR-1210, Henrui Medicine)、替雷利珠单抗 (或BGB-A317, Beigene)、ASC22 (或KN035, Alphamab/3D Medicines/Ascleptis Pharma)、HLX10 (Shanghai Henlius Biotech Inc) 和CA-170 (Curis)。

[0017] 术语“CpAM”具体表示诱导异常衣壳随后降解的HBV核心蛋白质变构调节剂的I类化合物,包括但不限于GLS4 (阳光药业)、QL-007 (齐鲁)、KL060332 (四川科伦药业) 和W02015132276中公开的化合物(II)。

[0018] 术语“HBsAg丢失”表示定量HBsAg低于由Elecsys<sup>®</sup> HBsAg II (Roche) 或其他替代性的HBsAg测定测得的定量限 (<0.05IU/mL), 诸如Abbott实验室 (Abbott, Chicago, IL, USA) 的Architect HBsAg QT测定、DiaSorin (DiaSorin, Turin, Italy) 的ETI-MAK-4测定、Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA, USA) 的Monolisa HBs Ag ULTRA测定。

[0019] 术语“IFN- $\alpha$ ”表示常规干扰素- $\alpha$ 或聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ )。IFN- $\alpha$ 的实例包括但不限于Pegasys<sup>®</sup> (Roche)、PEG-Intron<sup>®</sup> (Merck&Co., Inc.) 和Y-聚乙二醇化的重组干扰素 $\alpha$ -2a (YPEG-IFN $\alpha$ -2a, Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd)。

[0020] 术语“视黄酸诱导基因I”或“RIG-I”表示启动针对许多RNA病毒的免疫反应的胞质病原体识别受体。RIG-I调节剂表示可以通过视黄酸诱导基因-I (RIG-I) 介导的HBV前基因组RNA 5'- $\epsilon$ 区的感应来诱导III型和I型干扰素的分子。RIG-I调节剂的实例包括但不限于来自斯布林邦克药物 (Spring Bank Pharmaceuticals) 的Inarigivir (SB9200)。(Sato S, Li K, Kameyama T等人, RNA传感器RIG-I具有先天传感器和直接抗乙型肝炎病毒因子的双重功能(The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus)。免疫2015;42:123-32)。

[0021] 术语“Sting激动剂”表示干扰素基因 (STING) 刺激剂的激动剂, 干扰素基因 (STING) 刺激剂是一种在受到病原体DNA刺激时触发免疫反应的受体。Sting激动剂的实例包括但不限于MK-1454 (Merck&Co., Inc.) 和ADU-S100 (MIW815) (Aduro Biotech/Novartis)。

[0022] 术语“小干扰RNA”或“siRNA”表示小干扰核糖核酸, 它是一类双链RNA分子。siRNA靶向任何病毒转录物并通过RISC/Ago2复合物诱导其降解, 从而导致基因沉默。siRNA的实例包括但不限于ARB-1467 (Arbutus Biopharma)、ARO-HBV (Arrowhead Pharma)、AB-729 (Arbutus Biopharma)、DCR-HBVS (Dicerna)、Vir-2218 (Alnylam和Vir Biotech)、BB-103 (Benitec) 和Lunar-HBV (Arcturus, USA with Janssen)。

[0023] 术语“HBV LNA”表示一种分子, 该分子是一种含N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 靶向锁定核酸 (LNA) 的单链寡脱氧核糖核苷酸, 与乙型肝炎病毒 (HBV) 基因组衍生的mRNA种类互补, 旨在用于治疗CHB感染。HBV LNA的实例包括但不限于在W02015/173208或W02014/179627中公开的任一种化合物中的化合物(III)。

[0024] 术语“HBV衣壳抑制剂”具体表示诱导具有正常几何形状和大小的空衣壳的HBV核

心蛋白质变构调节剂的II类化合物。HBV衣壳抑制剂的实例是但不限于ABI-H0731 (Assembly Biosciences)、ABI-H2158 (Assembly Biosciences)、AB-506 (Arbutus Biopharma)、JNJ-6379 (Janssen)、JNJ-0440 (Janssen)。

[0025] 术语“HBV进入抑制剂”表示破坏Na<sup>+</sup>-牛磺胆酸盐协同转运多肽 (NTCP) (HBV进入受体) 与HBV颗粒/HBV表面蛋白之间的相互作用的化合物或抗体。HBV进入抑制剂的实例包括但不限于Myrcludex B (MYR Pharma)。

[0026] 术语“免疫调节剂/活化剂”是指可以通过TLR7、TLR8、RIG-I等途径上调人类先天和/或适应性免疫的分子。

[0027] 术语“HBV治疗性疫苗”或“HBV疫苗”表示可以刺激或增强宿主免疫反应以恢复免疫控制,从而持续抑制HBV复制并最终导致HBsAg消失的分子。HBV疫苗的实例包括但不限于ABX203 (Center for Genetic Engineering and Biotechnology)、INO-1800 (Inovio)、HB-110 (Ichor Medical Systems with Janssen)、TG1050 (Transgene) 和HepTcell (Altimune)。

[0028] 术语“HBsAg抑制剂”表示可以干扰HBsAg的组装/释放、产生或进入的分子。HBsAg抑制剂的实例包括但不限于REP 2139 (Replicor)、REP2165 (Replicor)。

[0029] 术语“DAA”表示“直接作用的抗病毒”药物,它们可以是任何直接作用的抗HBV药剂,诸如HBV衣壳抑制剂、HBV CpAM、HBV进入抑制剂(例如,Myrcludex B),在RNA水平靶向HBV转录物的小干扰RNA (siRNA)、HBsAg抑制剂(例如,REP 2139 (Replicor) 和REP 2165 (Replicor))。

[0030] 术语“cccDNA去稳定剂”表示破坏受感染的肝细胞中cccDNA存在的化合物。cccDNA去稳定剂包括但不限于AB-452 (Arbutus)。

[0031] 术语“药物活性代谢物”表示通过特定化合物或其盐在体内的代谢产生的药理活性产物。进入人体后,大多数药物均是化学反应的底物,可能改变其物理性质和生物学效应。这些通常影响本发明化合物极性的代谢转化改变了药物在体内分布和从体内排泄的方式。然而,在某些情况下,药物代谢是治疗效果所必需的。

[0032] 术语“抗COVID-19”或“抗SARS-CoV-2”药物是指用于治疗 and/或预防可疑/确诊COVID-19病况或SARS-CoV-2感染的药物,它们可以是任何直接作用的抗SARS-CoV-2药物,包括但不限于瑞德西韦 (Gilead)、REGN-COV2 (Regeneron)、LY-CoV555 (Lilly)、MK-4482/EIDD-2801 (Merck/Ridgeback Bio);或免疫调节剂,包括但不限于CD24Fc (Oncoimmune)、T-COVID™ (Altimune)、伊妥珠单抗 (Equillium Inc);或疫苗,包括但不限于AdCOVID™ (Altimune)、BNT162b1/2 (Pfizer/BioNTech)、mRNA-1273 (Moderna)、AZD1222/ChAdOx1 (AstraZeneca/Oxford Univ)、Ad5-载体COVID-19疫苗 (CanSino Biologics)、CoronaVac (Sinovac)、NVX-CoV2373 (Novavax)。

[0033] 术语“治疗有效量”是表示本发明的化合物或分子的量,当将其施用于受试者时,(i) 治疗或预防特定疾病、病症或疾患,(ii) 减弱、改善或消除特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状,或(iii) 预防或延迟本文所述的特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发作。治疗有效量取决于化合物,所治疗的疾病状态,所治疗疾病的严重程度,受试者的年龄和相对健康状况,给药途径和形式,主治医学或兽医的判断和其他因素。

[0034] 术语“药物组合物”表示包含治疗有效量的活性药物成分和一起施用于有此需要

的哺乳动物(例如人)的药用赋形剂的混合物或溶液。

[0035] 治疗方法

[0036] 本发明涉及(i)治疗人类患者的HBV感染的方法,其包括以50mg至200mg QOD或QW或Q2W的量向所述患者施用含有化合物(I)的活性成分的药物组合物,有或没有其他抗HBV药物;其中化合物(I)为(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]乙酸酯或药用盐;其中整个治疗过程包括两个或三个化合物(I)治疗期(“用药期”),并且每相邻的用药期被一个“停药期”隔开,在“停药期”期间未用化合物(I)进行治疗。

[0037] 本发明的另一个实施方案是(ii)根据(i)的方法,其中整个治疗过程从准备期开始;其中准备期为0-24周;特别是0周、4周、8周、12周、16周、20周或24周。

[0038] 本发明的另一个实施方案是(iii)根据(i)或(ii)的方法,其中用药期为6-24周;停药期为12-48周;并且整个治疗过程为24-120周,特别是24周、36周、48周、60周、72周、84周、96周、108周或120周。

[0039] 本发明的另一个实施方案是(iv)根据(i)至(iii)中任一项的方法,其中化合物(I)以50mg QOD、100mg QOD、150mg QOD或200mg QOD的剂量施用,没有其他抗HBV药物;其中整个治疗过程为48周,准备期为0周,第一个用药期为8-16周,第一个停药期为16-32周,第二个用药期为8-16周。

[0040] 本发明的另一个实施方案是(v)根据(i)至(iv)中任一项的方法,其中化合物(I)以50mg QOD、100mg QOD、150mg QOD或200mg QOD的剂量施用,没有其他抗HBV药物;其中整个治疗过程为36周,准备期为0周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。

[0041] 本发明的另一个实施方案是(vi)根据(i)至(v)中任一项的方法,其中化合物(I)以50mg QOD、100mg QOD、150mg QOD或200mg QOD的剂量施用,有其他抗HBV药物,该其他抗HBV药物在整个治疗过程的第一天施用于患者。

[0042] 本发明的另一个实施方案是(vii)根据(i)至(vi)中任一项的方法,其中其他抗HBV药物为一种或两种独立地选自抗HBV核苷(酸)类似物、免疫检查点抑制剂、免疫活化剂、HBV CpAM、HBV衣壳抑制剂、RIG-I激动剂、Sting激动剂、HBV治疗性疫苗、HBV LNA、HBV进入抑制剂、cccDNA去稳定剂、siRNA和HBsAg抑制剂的药剂。

[0043] 本发明的另一个实施方案是(viii)根据(i)至(vi)中任一项的方法,其中其他抗HBV药物为一种或两种独立地选自ETV、TDF、TAF、拉米夫定、替比夫定、克拉夫定、纳武单抗、派姆单抗、阿特殊单抗、阿维单抗、德瓦鲁单抗、伊匹木单抗、曲美木单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、ASC22、HLX10、CA-170、GLS4、QL-007、KL060332、化合物(II)、ABI-H0731、ABI-H2158、AB-506、JNJ-6379、JNJ-0440、Inarigivir、MK-1454、ADU-S100、ABX203、INO-1800、HB-110、TG1050、HepTcell、化合物(III)、Myrcludex B、AB-452、ARB-1467、ARO-HBV、AB-729、DCR-HBVS、Vir-2218、BB-103、Lunar-HBV、REP 2139和REP 2165的药剂。

[0044] 本发明的另一个实施方案是(ix)根据(i)至(vii)中任一项的方法,其中其他抗HBV药物为HBV CpAM。

[0045] 本发明的另一个实施方案是(x)根据(i)至(ix)中任一项的方法,其中HBV CpAM为

化合物(II), 3-[(8aS)-7-[[ (4S)-5-乙氧羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-氧代-5,6,8,8a-四氢-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-15 2,2-二甲基丙酸,其以200-1000mg QD,特别是200mg QD、400mg QD、600mg QD、800mg QD或1000mg QD进行给药。

[0046] 本发明的另一个实施方案是(xi)根据(i)至(x)中任一项的方法,其中整个治疗过程为48周,准备期为12周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。

[0047] 本发明的另一个实施方案是(xii)根据(i)至(xi)中任一项的方法,其中整个治疗过程为48周,准备期为0-8周,第一个用药期为8-16周,第一个停药期为12-24周,第二个用药期为8-16周。

[0048] 本发明的另一个实施方案是(xii)根据(i)至(xii)中任一项的方法,其中其他抗HBV药物为HBV CpAM和NUC。

[0049] 本发明的另一个实施方案是(xiv)根据(i)至(xiii)中任一项的方法,其中HBV CpAM为化合物(II),其剂量为200-1000mg QD,特别是200mg QD、400mg QD、600mg QD、800mg QD或1000mg QD;其中NUC为ETV、TDF或TAF,其根据其国家/地区特定的标签进行给药。

[0050] 本发明的另一个实施方案是(xv)根据(i)至(xiv)中任一项的方法,其中整个治疗过程为48周,准备期为12周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。

[0051] 本发明的另一个实施方案是(xvi)根据(i)至(xv)中任一项的方法,其中整个治疗过程为48周,准备期为0-8周,第一个用药期为8-16周,第一个停药期为12-24周,第二个用药期为8-16周。

[0052] 本发明的另一个实施方案是(xvii)根据(i)至(xvi)中任一项的方法,其中化合物(II)以600mg QD的剂量施用。

[0053] 本发明的另一个实施方案是(xviii)根据(i)至(xvii)中任一项的方法,其中其他抗HBV药物为免疫检查点抑制剂。

[0054] 本发明的另一个实施方案是(xix)根据(i)至(xviii)中任一项的方法,其中免疫检查点抑制剂为靶向PD-1/PD-L1、CTLA4或VISTA通路的抗体、大环肽或小分子。

[0055] 本发明的另一个实施方案是(xx)根据(i)至(xix)中任一项的方法,其中免疫检查点抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维单抗、德瓦鲁单抗、伊匹木单抗、曲美木单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、ASC22、HLX10和CA-170;特别地,免疫检查点抑制剂为纳武单抗。

[0056] 本发明的另一个实施方案是(xxi)根据(i)至(xx)中任一项的方法,其中整个治疗过程为48周,准备期为12周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。

[0057] 本发明的另一个实施方案是(xxii)根据(i)至(xxi)中任一项的方法,其中整个治疗过程为36周,准备期为0周,第一个用药期为12周,第一个停药期为12周,第二个用药期为12周。

[0058] 本发明的另一个实施方案是(xxiii)根据(i)至(xxii)中任一项的方法,其中纳武单抗以0.3-5mg/kg Q2W、Q3W或Q4W的剂量施用。

[0059] 本发明的另一个实施方案是 (xxiv) 根据 (i) 至 (xxiii) 中任一项的方法, 其中化合物 (I) 以 150mg QOD 的剂量施用。

[0060] 本发明的另一个实施方案是 (xxv) 根据 (i) 至 (xxiv) 中任一项的方法, 其中化合物 (I) 以 100mg QOD 的剂量施用。

[0061] 本发明的另一个实施方案是 (xxvi) 根据 (i) 至 (xxv) 中任一项的方法, 其中化合物 (I) 以 150mg QOD 或 200mg QOD 的高剂量施用, 其转换为 50mg QOD 或 100mg QOD 的低剂量, 然后仍然选择转换到 50mg QW 或 100mg QW, 其中剂量变化发生在治疗期的任何时间。

[0062] 本发明的另一个实施方案是 (xxvii) 根据 (i) 至 (xxvi) 中任一项的方法, 其中化合物 (I) 以 50mg QW 或 100mg QW 的低剂量施用, 其转换为 50mg QOD 或 100mg QOD, 然后仍然选择转换到 150mg QOD 或 200mg QOD; 或最初地化合物 (I) 以 50mg QOD 或 100mg QOD 的低剂量施用, 但转换为 150mg QOD 或 200mg QOD; 其中剂量变化发生在治疗期的任何时间。

[0063] 本发明的另一个实施方案是 (xxviii) 一种治疗人类患者的 COVID-19 或 SARS-CoV-2 感染或治疗受试者以预防 SARS-CoV-2 或 COVID-19 的方法, 其包括向所述患者或受试者施用量为 50mg 至 200mg QOD 或 QW 或 Q2W 的含有化合物 (I) 的活性成分的药物组合物, 有或没有一种或多种其他抗 COVID-19 或抗 SARS-CoV-2 药物; 其中化合物 (I) 为 (1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢咪喃-2-基]丙基]乙酸酯或药用盐; 其中化合物 (I) 用于 1-12 周的治疗期。

[0064] 本发明的另一个实施方案是 (xxix) 根据 (xxviii) 的方法, 其中化合物 (I) 以 50mg QOD 或 QW 或 Q2W、100mg QOD 或 QW 或 Q2W、150mg QOD 或 QW 或 Q2W、或 200mg QOD 或 QW 或 Q2W 施用。

[0065] 本发明的另一个实施方案是 (xxx) 根据 (xxviii) 至 (xxix) 中任一项的方法, 其中抗 COVID-19 或抗 SARS-CoV-2 药物独立地选自直接作用的抗 SARS-CoV-2 药剂、免疫调节剂和疫苗。

[0066] 本发明的另一个实施方案是 (xxxi) 根据 (xxviii) 至 (xxx) 中任一项的方法, 其中抗 COVID-19 或抗 SARS-CoV-2 药物独立地选自瑞德西韦、REGN-COV2、LY-CoV555、MK-4482/EIDD-2801、CD24Fc、T-COVID™、伊妥珠单抗、AdCOVID™、BNT162b1/2、mRNA-1273、AZD1222/ChAdOx1、Ad5-载体 COVID-19 疫苗、CoronaVac 和 NVX-CoV2373。

[0067] 本发明的另一个实施方案是 (xxxii) 根据 (xxviii) 至 (xxxi) 中任一项的方法, 其中化合物 (I) 以 150mg QOD 或 200mg QOD 的高剂量施用, 其转换为 50mg QOD 或 100mg QOD 的低剂量, 然后仍然选择转换到 50mg QW 或 100mg QW, 其中剂量变化发生在治疗期的任何时间。

[0068] 本发明的另一个实施方案是 (xxxiii) 根据 (xxviii) 至 (xxxii) 中任一项的方法, 其中化合物 (I) 以 50mg QW 或 100mg QW 的低剂量施用, 其转换为 50mg QOD 或 100mg QOD, 然后仍然选择转换到 150mg QOD 或 200mg QOD; 或最初地化合物 (I) 以 50mg QOD 或 100mg QOD 的低剂量施用, 但转换为 150mg QOD 或 200mg QOD; 其中剂量变化发生在治疗期的任何时间。

[0069] 本发明的另一个实施方案是 (xxxiv) 根据 (i) 至 (xxxiii) 中任一项的方法, 其中化合物 (I) 以 50mg 至 200mg 的剂量施用, 每周两次, 给药间隔为介于 1-4 天之间 (例如, 周一/周三给药、周一/周四给药、周一/周五给药、周一/周六给药、周二/周四给药、周二/周五给药、周二/周六给药、周二/周日给药), 或每周三次, 给药间隔介于 1-2 天之间 (例如, 周一/周三/周五、周一/周三/周六、周一/周四/周六、周二/周四/周六、周二/周四/周日、周二/周五/周日)。剂量也可以从最初地 50mg QOD 或 100mg QOD 开始 (每周两次/三次), 然后选择转换为

150mg或200mg (每周两次/三次);或初始化合物(I)首先以150mg或200mg的高剂量施用(每周两次/三次),但之后转换为50mg或100mg(每周两次/三次);其中剂量变化发生在治疗期的任何时间。

#### [0070] 适应症和治疗方法

[0071] 另一个实施方案提供含有本发明化合物和治疗惰性载体,稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物制备此类组合物和药物的方法。在一个实例中,化合物(I)可通过在环境温度下适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。制剂的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但是优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将化合物(I)在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施方案中,化合物(I)是无菌的。该化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0072] 组合物以符合良好医疗实践的方式配制、给药和施用。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。待施用的化合物的“有效量”将由这些考虑因素决定,并且是有效作为CpAM所需的最小量,其可用于但不限于治疗或预防乙型肝炎病毒感染的患者。

[0073] 本发明的化合物可通过任何合适的方式施用,包括口服、局部(包括含服和舌下)、直肠、阴道、透皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外以及鼻内,并且如果需要局部治疗,则为病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0074] 本发明化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0075] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的制剂。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel、Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。该制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供药物(例如,本发明的化合物或其药物组合物)的美观展示或有助于药物产品(例如,药物)的制造。

#### [0076] 实例

[0077] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。但是,它们不应被解释为限制本发明的范围。

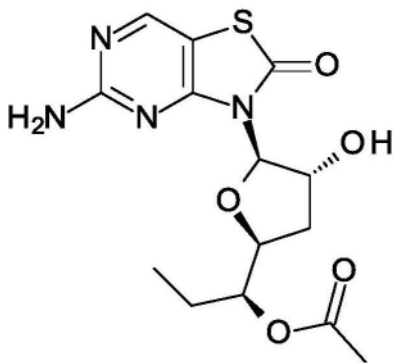
#### [0078] 缩写

[0079] 本文使用的缩写如下:

[0080] AASLD:美国肝脏研究协会

[0081] APASL:亚太肝脏研究协会

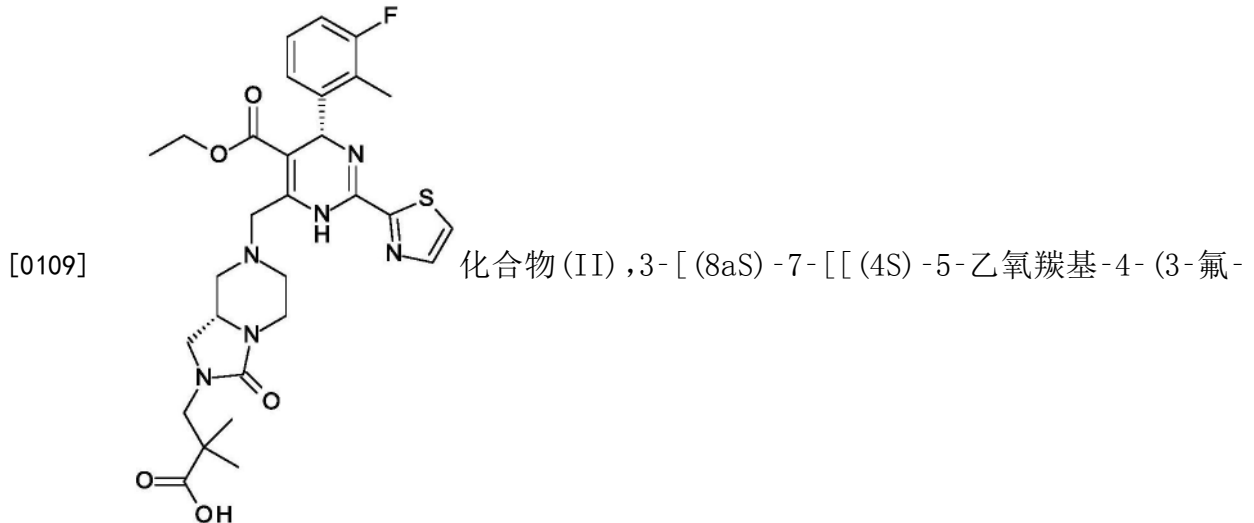
- [0082] BID:一天两次  
 [0083] CHB:慢性乙型肝炎  
 [0084] DAA:直接作用的抗病毒药物  
 [0085] EASL:欧洲肝脏研究协会  
 [0086] ETV:恩替卡韦  
 [0087] Ex.:实例  
 [0088] NUC:核苷(酸)类似物  
 [0089] HBeAg:乙型肝炎e抗原  
 [0090] HBsAg:乙型肝炎表面抗原  
 [0091] HBV:乙型肝炎病毒  
 [0092] HCC:肝细胞性肝癌  
 [0093] HLM人肝微粒体  
 [0094] PEG-IFN:聚乙二醇化干扰素  
 [0095] QD:一天一次  
 [0096] QOD:每隔一天  
 [0097] QW:每周一次  
 [0098] Q2W:每两周一次  
 [0099] Q3W:每三周一次  
 [0100] Q4W:每四周一次  
 [0101] TAF:替诺福韦艾拉酚胺。  
 [0102] TDF:富马酸替诺福韦酯  
 [0103] WHO:世界卫生组织  
 [0104] 材料和方法  
 [0105] 化合物:  
 [0106] 化合物(I):具有公开于W02016091698的如下结构的TLR7激动剂。



- [0107] 化合物(I), [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧

代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]乙酸酯。

- [0108] 化合物(II):具有公开于W02015132276的如下结构的HBV CpAM。



[0110] 化合物(III):HBV LNA寡核苷酸,其为W02015/173208或W02014/179627中公开的化合物中的任一种。

[0111] 研究受试者:

[0112] 经医疗保健专业人员或实验室检测判断为确认或怀疑有以下任何一种或多种情况的慢性HBV感染或慢性乙型肝炎的患者:

[0113] 1) HBsAg阳性和/或可量化;

[0114] 2) 通过HBV DNA测量可检测和/或可量化的HBV DNA;

[0115] 3) HBeAg阳性;

[0116] 4) 抗HBcAg阳性;

[0117] 5) 通过以下任一项治疗指南:AASLD慢性乙型肝炎治疗指南(2018)、EASL HBV指南2017、APASL HBV指南2015、以及任何其他针对国家和/或适用于医生的适用指南,被诊断为具有以下疾病之一: HBeAg阳性慢性HBV感染(免疫耐受)、HBeAg阳性CHB(免疫反应性)、HBeAg阴性CHB、HBeAg阴性慢性HBV感染(非活动性携带者)。

[0118] 通用方法

[0119] 在被医生检测为HBV感染阳性并适合临床护理后,一些患者将开始并持续给予标准的抗病毒治疗方案,包括但不限于核苷(酸)类似物治疗。这些患者通常被归类为NUC抑制和/或治疗中的患者(包括NUC以外的治疗)。另一组从未接受过治疗或在初始治疗后停止治疗(仍有持续的HBV感染)的患者通常被归类为初始治疗和/或未接受治疗的患者。

[0120] 在一个实施方案中,治疗中的CHB患者(例如,NUC抑制患者)最初地用其他一种或多种抗HBV药物治疗,一旦医生决定在现有治疗的基础上添加化合物(I)(TLR7激动剂),在给药化合物(I)(TLR7激动剂)之前创建了0-24周的“准备期”,而患者仍处于最初治疗中。当化合物(I)(TLR7激动剂)治疗开始时,可以采用6-24周的一个、两个或三个化合物(I)(TLR7激动剂)治疗期(以下简称“用药期”)。如果采用两个或三个用药期,则强制要求每个“用药期”应间隔一个12-48周的无TLR7药物组合物的间隔(以下简称“停药期”)。然而,在“停药期”内仍应采用原来的现有治疗方法(例如,NUC)。

[0121] 在另一个实施方案中,对初始治疗和/或未接受治疗的患者,一旦医生决定开始使

用含有化合物(I) (TLR7激动剂) 的方案,就可以采用6-24周的一个、两个或三个“用药期”。含有化合物(I) (TLR7激动剂) 的方案是指化合物(I) (TLR7激动剂) 单药治疗或化合物(I) (TLR7激动剂) 与其他一种或多种抗HBV药物联合治疗。如果要采用两个或三个用药期,则强制要求每个“用药期”应间隔一个12-48周的“停药期”。然而,如果使用化合物(I) (TLR7激动剂) 联合治疗方案(化合物(I) 加上其他一种或多种抗HBV药物),则仍应在“停药期”内采用其他一种或多种抗HBV药物。

[0122] 在“双击”免疫刺激方案的另一个实施方案中,对于初始治疗和/或未接受治疗的患者,一旦医生决定在原来使用非TLR7激动剂的免疫检查点抑制剂治疗的基础上加入含有TLR7激动剂的方案,就可以采用6-24周的一个、两个或三个或更多个用药期。双重免疫刺激方案是指TLR7激动剂与另一种免疫检查点抑制剂联合使用,包括但不限于抗PD1或抗PD-L1抗体(例如,纳武单抗、ASC22)。如果要采用两个或三个或更多个TLR7激动剂治疗期/周期,则强制要求每个“用药期”应间隔一个12-24周的“停药期”。然而,在停药期仍应采用原来的非TLR7激动剂免疫检查点抑制剂。

[0123] 具有不同的“停药期”或“用药期”的治疗可以称为,例如,“用药-停药-用药”、“用药-停药-用药-停药”、“用药-停药-用药-停药-用药”、“停药-用药”、“停药-用药-停药-用药”、“停药-用药-停药-用药-停药-用药”等方法。为了将“停药期”之前的治疗期的免疫调节作用最大化,同时留出足够的微调期,使患者能够通过TLR7激动剂的后续疗程重新致敏,以避免因TLR7激动剂等免疫调节剂的重复刺激而引发的快速耐受或免疫疲劳,停药期是必不可少的。

[0124] 整个治疗过程至少为24周,特别是24周、48周、60周、72周、84周、96周、108周或120周。

[0125] 上述方法可以作为初始抗HBV治疗应用于患者,或作为任何其他抗HBV治疗后的附加治疗,或简单地加在任何患者正在进行的抗HBV治疗的基础上。

[0126] 在另一个实施方案中,上述整个治疗方法过程中使用的其他一种或多种抗HBV药物包括但不限于抗HBV核苷(酸)类似物、免疫检查点抑制剂(例如,抗Pd-1、抗PD-L1、抗CTLA4)、免疫活化剂(例如,RIG-I激动剂、Sting激动剂、HBV治疗性疫苗)、HBV衣壳抑制剂、HBV CpAM(例如,GLS4、QL-007、KL060332和化合物(II))、HBV RNA敲除剂(例如,HBV LNA)、HBV进入抑制剂、cccDNA去稳定剂、小干扰RNA(siRNA)、HBsAg抑制剂。在另一个实施方案中,其他抗病毒药物的治疗可以是连续给药或根据其特定的标签给药,然而在上述治疗方法中,以50-200mg QOD或QW或Q2W的剂量口服施用TLR7激动剂。

[0127] 测试实例

[0128] 以下实例旨在说明本发明的含义,但绝不代表对本发明含义的限制:实例(I) HBV感染的治疗

[0129] 以下实例遵循上文通用方法描述的方案,具体的参数公开于下表1中:

[0130] 表1. 剂量方案的实例

[0131]

实例	其他一种或多种抗 HBV 药物和施用	化合物 (I) 的剂量和施用频率	整个治疗过程	准备期	第一个“用药期”	第一个“停药期”	第二个“用药期”
1	化合物 (II): 200 mg、400 mg、600 mg、800 mg 或 1000 mg; 或 QD	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周
2	化合物 (II): 200 mg QD、 400 mg QD、 600 mg QD、 800 mg QD 或 1000 mg QD; 和 NUC ( ETV 或 TDF 或 TAF ) : 按照 国家/地区特 定的标签	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周
3	化合物 (II): 600 mg; QD	150 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周
4	化合物 (II): 600 mg QD; 和 ETV: 按照 国家/地区特 定的标签	150 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周
5	化合物 (II): 600 mg QD; 和 TDF: 按照 国家/地区特 定的标签	150 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周

[0132]

6	化合物 (II): 600 mg QD; 和 TAF: 按照 国家/地区特 定的标签	150 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周
7	DAA: 按照国 家/地区特定 的标签	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周
8	DAA 和 NUC: 按照国 家/地区特定 的标签	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周
9	化合物 (II): 200 mg QD- 1000 mg QD	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	0-8 周	8-16 周	12-24 周	8-16 周
10	化合物 (II): 200 mg QD- 1000 mg QD; 和 NUC ( ETV 或 TDF 或 TAF ): 按照 国家/地区特 定的标签	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	0-8 周	8-16 周	12-24 周	8-16 周
11	DAA: 按照国 家/地区特定 的标签	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	0 周	8-16 周	16-32 周	8-16 周
12	DAA 和 NUC: 按照国 家/地区特定 的标签	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	0 周	8-16 周	16-32 周	8-16 周
13	无	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	0 周	8-16 周	16-32 周	8-16 周

[0133]

14	无	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	36 周	0 周	12 周	12 周	12 周
15	无	150 mg; QOD	48 周	0 周	8-16 周	16-32 周	8-16 周
16	无	150 mg; QOD	36 周	0 周	12 周	12 周	12 周
17	纳武单抗0.3 mg/kg-5 mg/kg; Q2W、Q3W 或 Q4W	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周
18	纳武单抗0.3 mg/kg-5 mg/kg; Q2W、Q3W 或 Q4W	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	36 周	0 周	12 周	12 周	12 周
19	纳武单抗0.3 mg/kg-5 mg/kg; Q2W、Q3W 或 Q4W	150 mg; QOD	48 周	12 周	12 周	12 周	12 周
20	纳武单抗0.3 mg/kg-5 mg/kg; Q2W、Q3W 或 Q4W	150 mg; QOD	36 周	0 周	12 周	12 周	12 周
21	DAA: 按照国 家/地区特定 的标签	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48-120 周	24 周	6-24 周	12-48 周	6-24 周
22	DAA 和 NUC: 按照国 家/地区特定 的标签	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	48-120 周	24 周	6-24 周	12-48 周	6-24 周

	23	化合物 (II): 200 mg QD、 400 mg QD、 600 mg QD、 800 mg QD 或 1000 mg QD	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	24-120 周	0-24 周	6-24 周	12-48 周	6-24 周
[0134]	24	化合物 (II): 200 mg QD、 400 mg QD、 600 mg QD、 800 mg QD 或 1000 mg QD; 和 NUC (ETV 或 TDF 或 TAF): 按照 国家/地区特 定的标签	50 mg、 100 mg、 150 mg 或 200 mg; QOD	24-120 周	0-24 周	6-24 周	12-48 周	6-24 周

[0135] 对于上述联合治疗的患者,他们可以是以前接受过初始治疗的,也可以是刚开始治疗的。

[0136] 此外,化合物 (I) 可以以50mg至200mg的剂量施用,每周两次,给药间隔介于1-4天之间(例如,周一/周三给药、周一/周四给药、周一/周五给药、周一/周六给药、周二/周四给药、周二/周五给药、周二/周六给药、周二/周日给药),或每周三次,给药间隔介于1-2天之间(例如,周一/周三/周五、周一/周三/周六、周一/周四/周六、周二/周四/周六、周二/周四/周日、周二/周五/周日)。剂量也可以从最初地50mg QOD或100mg QOD开始(每周两次/三次),然后选择转换为150mg或200mg(每周两次/三次);或初始化合物 (I) 首先以150mg或200mg的高剂量施用(每周两次/三次),但之后转换为50mg或100mg(每周两次/三次);其中剂量变化发生在治疗期的任何时间。

[0137] 实例 (II) 对HBV感染耐受性差的患者的治疗

[0138] 化合物 (I) 最初地以150mg QOD或200mg QOD的高剂量施用,其转换为50mg QOD或100mg QOD的低剂量,然后根据药效学反应(例如,IP-10、血细胞减少)和/或流感样症状(例如,发热、恶心、头痛、肌痛)和/或患者对化合物 (I) 的耐受性仍然选择转换为50mg QW或100QW。剂量转换可以发生在治疗期的任何时间。

[0139] 化合物 (I) 最初地以50mg QW或100mg QW的低剂量施用,其转换为50mg QOD或100mg QOD,然后仍然选择转换为150mg QOD或200mg QOD;或初始化合物 (I) 以50mg QOD或100mg QOD的低剂量施用,但根据药效学反应(例如,IP-10、血细胞减少)和/或流感样症状(例如,发热、恶心、头痛、肌痛)和/或患者对化合物 (I) 的耐受性转换为150mg QOD或200mg QOD。剂量转换可以发生在治疗期的任何时间。

[0140] 实例 (III) 对COVID-19或SARS-CoV-2感染的治疗或预防

[0141] 在被医生检测或怀疑为SARS-CoV-2感染或COVID-19阳性并适合于化合物 (I) 临床护理后,一些患者将最初地和/或持续给予标准抗SARS-CoV-2和/或抗COVID-19治疗方案,而有些患者不给予。

[0142] 一旦医生决定在现有治疗基础上添加化合物(I) (TLR7激动剂) 或作为唯一的抗SARS-CoV-2/抗COVID-19治疗,化合物(I) (TLR7激动剂) 将给予一个1-12周的治疗期。

[0143] 上述方法可以作为初始抗SARS-CoV-2或抗COVID-19治疗应用于患者,或作为任何其他抗SARS-CoV-2或抗COVID-19治疗后的附加治疗,或简单地加在任何患者正在进行的治療的基础上,或首先进行初始化合物(I) 治疗,然后简单地添加在额外的抗SARS-CoV-2或抗COVID-19治疗上。

[0144] 一旦医生决定使用化合物(I) (TLR7激动剂) 来治疗患者,可以采用包括化合物(I) 单药治疗或化合物(I) 与其他抗COVID-19或抗SARS-CoV-2药物联合治疗的适应性治疗(在一个疗程中的多种剂量强度和/或剂量方案) 的给药修饰方法(滴加或滴减),其中化合物(I) 最初地以150mg QOD或200mg QOD的高剂量施用,但转换到50mg QOD或100mg QOD的低剂量,然后根据药效学反应(例如,IP-10、IFN $\alpha$ 、血细胞减少) 和/或流感样症状(例如,发热、恶心、头痛、肌痛) 和/或患者对化合物(I) 的耐受性和/或医生的评估仍然选择转换到50mg QW或100QW。剂量改变可以发生在治疗期的任何时间。

[0145] 替代性地,化合物(I) 可以最初地以50mg QW或100mg QW的低剂量施用,但转换为50mg QOD或100mg QOD,然后可以选择转换为150mg QOD或200mg QOD;或最初地以50mg QOD或100mg QOD的低剂量施用,但根据药效学反应(例如,IP-10、IFN $\alpha$ 、血细胞减少) 和/或流感样症状(例如,发热、恶心、头痛、肌痛) 和/或患者对化合物(I) 的耐受性和/或医生的评估转换为150mg QOD或200mg QOD。剂量改变可以发生在治疗期的任何时间。

[0146] 当医生决定将化合物(I) 给予未感染SARS-CoV-2或COVID-19的受试者进行预防性使用时,化合物(I) 以50mg QOD或QW、100mg QOD或QW、150mg QOD或QW、或200mg QOD或QW的完整疗程服用1-12周可用于预防目的,无论是否使用COVID-19/SARS-CoV-2疫苗或恢复期血清。

[0147] 一旦医生决定使用化合物(I) (TLR7激动剂) 来治疗没有感染COVID-19/SARS-CoV-2的受试者,可以采用包括化合物(I) 单药治疗或化合物(I) 与疫苗或恢复期血清联合治疗的适应性治疗(在一个疗程中的多种剂量强度和/或剂量方案) 的给药修饰方法(滴加或滴减),其中化合物(I) 最初地以150mg QOD或200mg QOD的高剂量施用,但转换到50mg QOD或100mg QOD的低剂量,然后根据药效学反应(例如,IP-10、IFN $\alpha$ 、血细胞减少) 和/或流感样症状(例如,发热、恶心、头痛、肌痛) 和/或患者对化合物(I) 的耐受性和/或医生的评估仍然选择转换到50mg QW或100QW。

[0148] 替代性地,化合物(I) 可以最初地以50mg QW或100mg QW的低剂量施用,但转换为50mg QOD或100mg QOD,然后可以选择转换为150mg QOD或200mg QOD;或最初地以50mg QOD或100mg QOD的低剂量施用,但根据药效学反应(例如,IP-10、IFN $\alpha$ 、血细胞减少) 和/或流感样症状(例如发热、恶心、头痛、肌痛) 和/或受试者对化合物(I) 的耐受性和/或医生的评估转换为150mg QOD或200mg QOD。

[0149] 此外,化合物(I) 可以以50mg至200mg的剂量施用,每周两次,给药间隔介于1-4天之间(例如,周一/周三给药、周一/周四给药、周一/周五给药、周一/周六给药、周二/周四给药、周二/周五给药、周二/周六给药、周二/周日给药),或每周三次,给药间隔介于1-2天之间(例如,周一/周三/周五、周一/周三/周六、周一/周四/周六、周二/周四/周六、周二/周四/周日、周二/周五/周日)。剂量也可以从最初地50mg QOD或100mg QOD开始(每周两次/三

次),然后选择转换为150mg或200mg(每周两次/三次);或初始化合物(I)首先以150mg或200mg的高剂量施用(每周两次/三次),但之后转换为50mg或100mg(每周两次/三次);其中剂量变化发生在治疗期的任何时间。

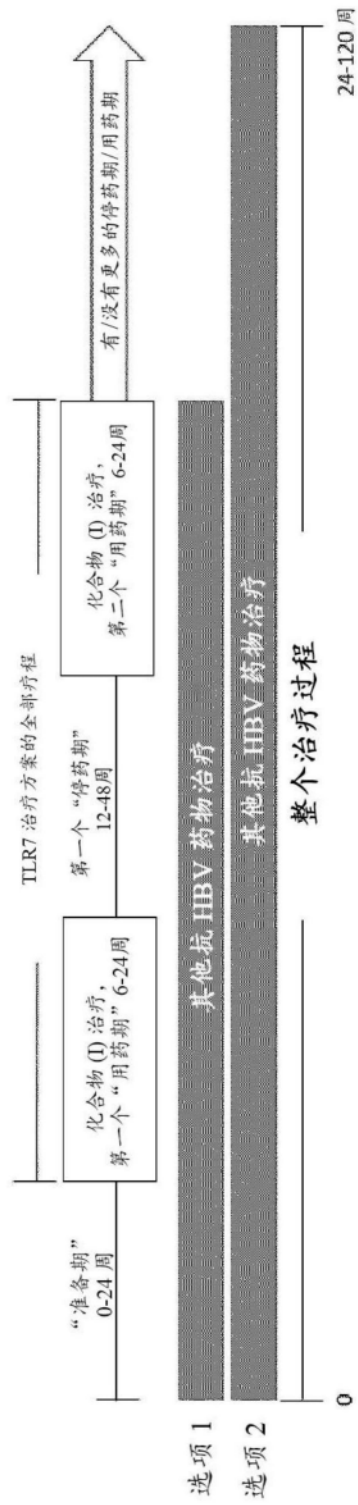


图1-A

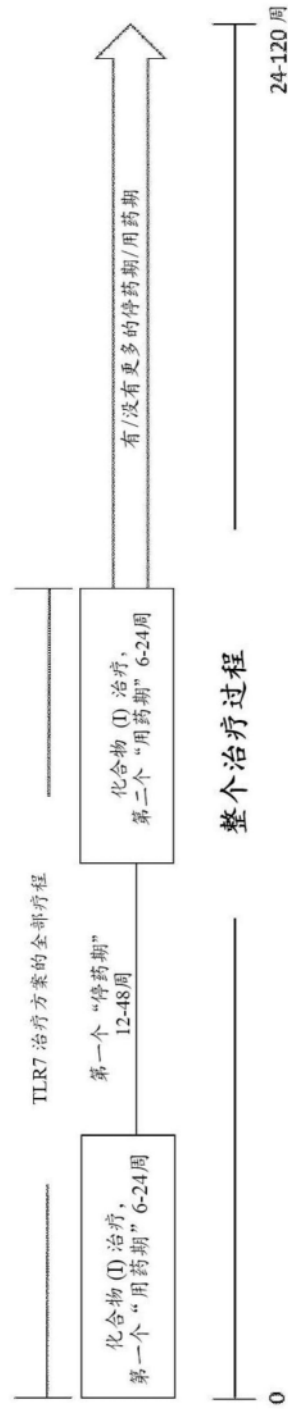


图1-B