



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202402280 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 16 日

(21) 申請案號：112124460

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 30 日

(51) Int. Cl. : A61K31/41 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30) 優先權：2022/07/01

美國

63/357,859

(71) 申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72) 發明人：孟 利平 MENG, LIPING (US)；蘇布蘭馬尼安 拉朱 SUBRAMANIAN, RAJU

(US)；沃肯豪爾 史考特 A WOLCKENHAUER, SCOTT A. (US)

(74) 代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 123 頁

(54) 名稱

可用於 HIV 病毒感染之疾病預防性或治療性治療的治療性化合物

(57) 摘要

本揭露提供可用於預防及/或治療 HIV 之化合物及其鹽、及組成物。

The present disclosure provides compounds and salts thereof, and compositions, which are useful in the prevention and/or treatment of HIV.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 可用於HIV病毒感染之疾病預防性或治療性治療的治療性化合物

【英文發明名稱】 THERAPEUTIC COMPOUNDS USEFUL FOR THE PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC TREATMENT OF AN HIV VIRUS INFECTION

【中文】

本揭露提供可用於預防及/或治療HIV之化合物及其鹽、及組成物。

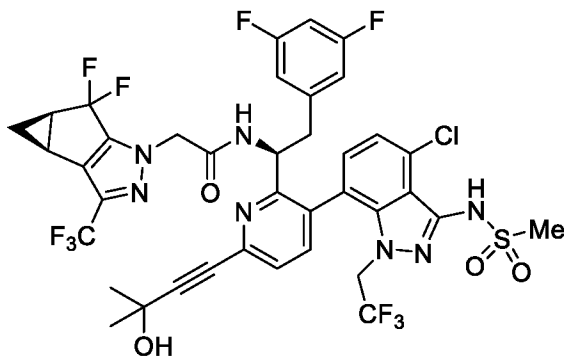
【英文】

The present disclosure provides compounds and salts thereof, and compositions, which are useful in the prevention and/or treatment of HIV.

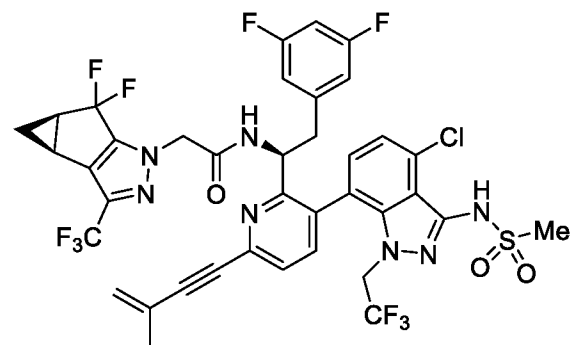
【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

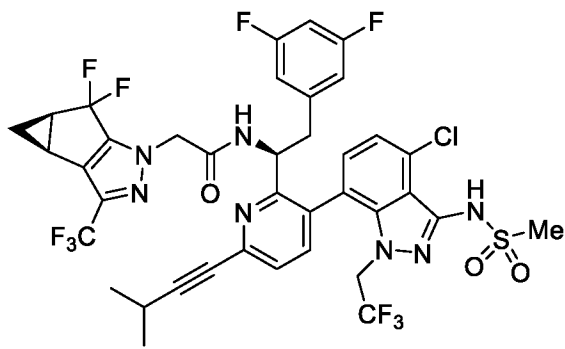
【特徵化學式】



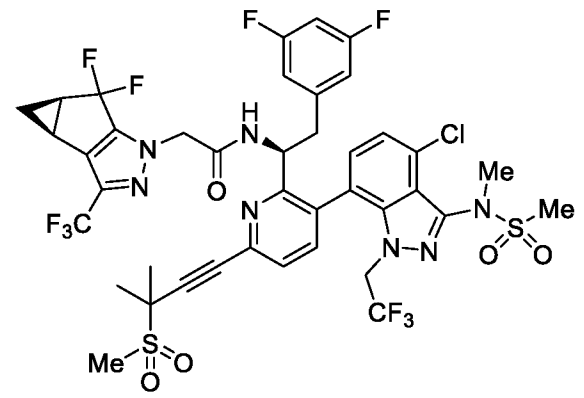
式I、



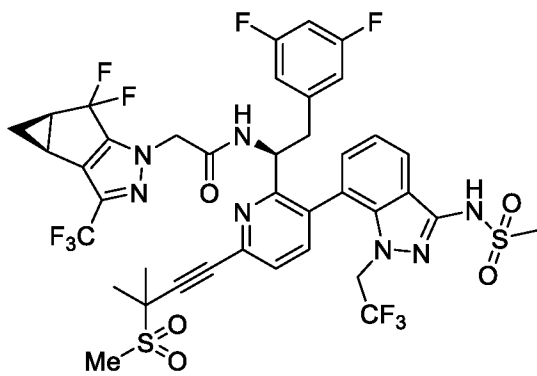
式II、



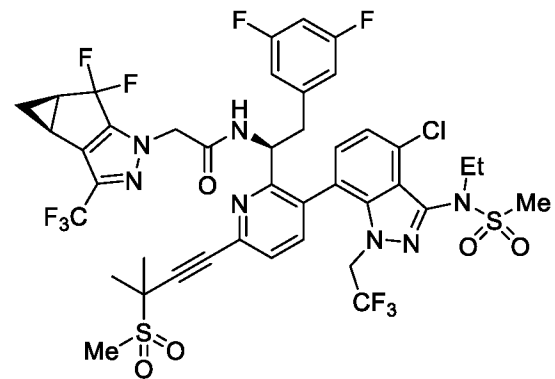
式III、



式IV、



式V、



式VI。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 可用於HIV病毒感染之疾病預防性或治療性治療的治療性化合物

【英文發明名稱】 THERAPEUTIC COMPOUNDS USEFUL FOR THE PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC TREATMENT OF AN HIV VIRUS INFECTION

【技術領域】

【0001】 本揭露提供可用於預防及/或治療HIV之化合物及其鹽、及組成物。

【先前技術】

【0002】 HIV/AIDS大流行已奪去數百萬人的生命，且目前亦有數百萬人受到感染。抗反轉錄病毒療法已將HIV感染轉變成慢性、可控的疾病；然而，尚無治癒HIV之方法。患者必須終生接受療法，使得抗藥性成為一個持續存在的問題。另外，隨著患者年齡增長，其他疾病及病況之併用治療變得更普遍，此增加與HIV抗病毒治療之藥物-藥物交互作用的可能性。因此，繼續開發新的抗病毒藥物及組合療法係HIV治療領域之優先事項。

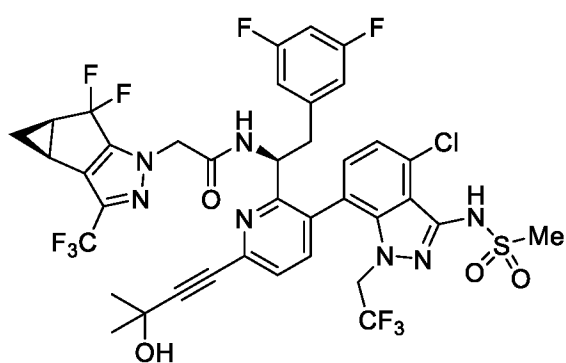
【0003】 包含反轉錄病毒科之正單股RNA病毒包括引起許多人類及動物疾病的正反轉錄病毒亞科(*Orthoretrovirinae*)及 α 反轉錄病毒屬(*Alpharetrovirus*)、 β 反轉錄病毒屬(*Betaretrovirus*)、 γ 反轉錄病毒屬(*Gammaretrovirus*)、 δ 反轉錄病毒屬(*Deltaretrovirus*)、 ϵ 反轉錄病毒屬(*Epsilonretrovirus*)、慢病毒屬(*Lentivirus*)、及泡沫病毒屬(*Spumavirus*)之病

毒。在慢病毒屬中，人類HIV-1感染導致輔助T細胞除盡及免疫功能失調，其產生免疫缺乏及易受到伺機性感染。使用高效抗反轉錄病毒療法(HAART)治療HIV-1感染已證明在減少病毒負荷及顯著延遲疾病進展方面有效(Hammer, S.M., et al.; *JAMA* 2008, 300: 555-570)。然而，此等治療可能導致對目前療法具有抗性之HIV株的出現(Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:552-559; Smith, R. J., et al., *Science* 2010, 327:697-701)。因此，迫切需要發現對新出現的抗藥性HIV變體具有活性之新抗反轉錄病毒藥劑。

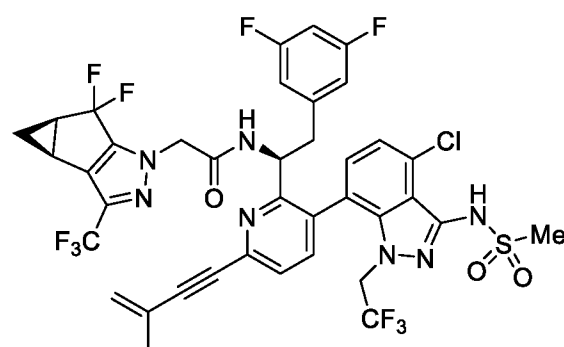
【0004】 鑑於廣泛的HIV感染及克服抗藥性及藥物-藥物交互作用之挑戰，持續需要新且改進的抗病毒劑。本文所揭示之化合物以及其組成物、及本文所述之使用方法旨在滿足此需求。

【發明內容】

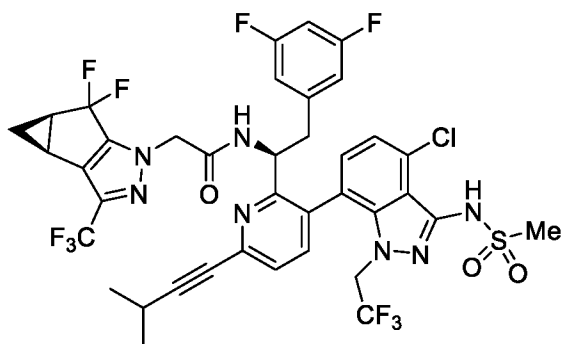
【0005】 本揭露提供一種化合物，其係選自式I之化合物、式II之化合物、式III之化合物、式IV之化合物、式V之化合物、及式VI之化合物：



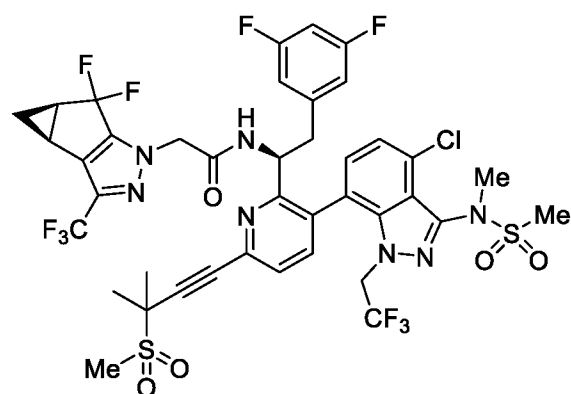
式 I



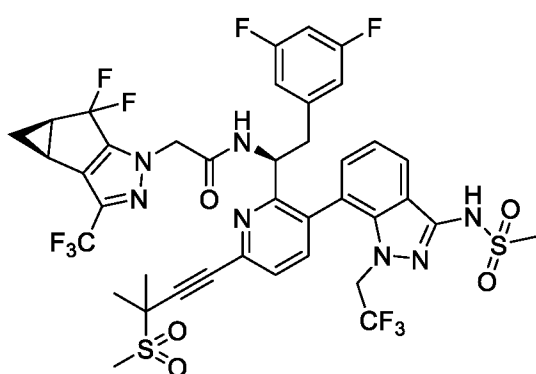
式 II



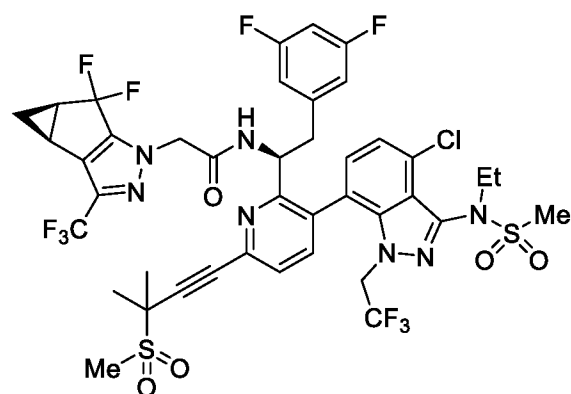
式 III



式 IV



式 V



式 VI

或其醫藥上可接受之鹽。

【0006】 本揭露進一步提供組成物，其包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及至少一種醫藥上可接受之載劑。

【0007】 本揭露進一步提供製劑，其包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0008】 本揭露進一步提供預防或治療人類之HIV感染的方法，其藉由向人類投予治療有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

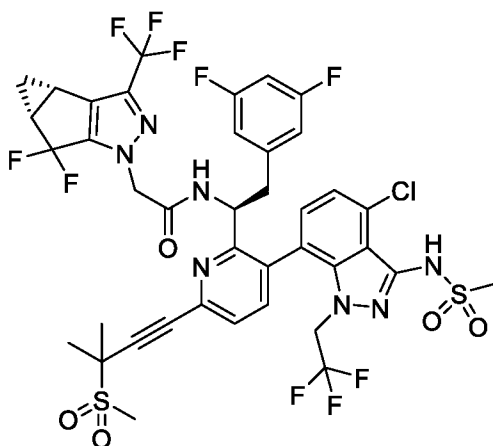
相關申請案之交互參照

【0009】 本申請案主張2022年7月1日申請之美國臨時專利申請案第63/357,859號之優先權，其全部內容特此以引用方式全文併入本文中。

I. 化合物

【0010】 本揭露係關於某些化合物及其用途。

【0011】 如本文中所使用，用語「利那卡帕韋(lenacapavir)」係指化合物N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺，其具有以下結構：

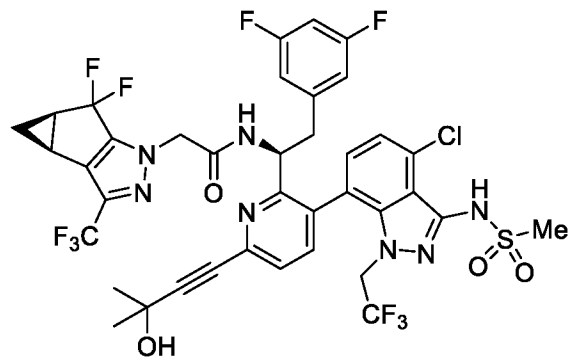


利那卡帕韋。

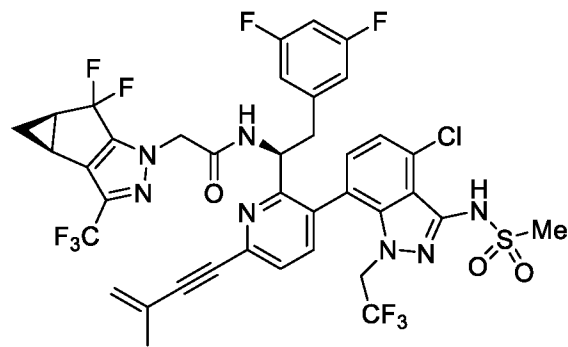
【0012】 在一些實施例中，本揭露之化合物係選自式I之化合物、式II之化合物、式III之化合物、式IV之化合物、式V之化合物、及式VI之化合物：

C257182A.docx

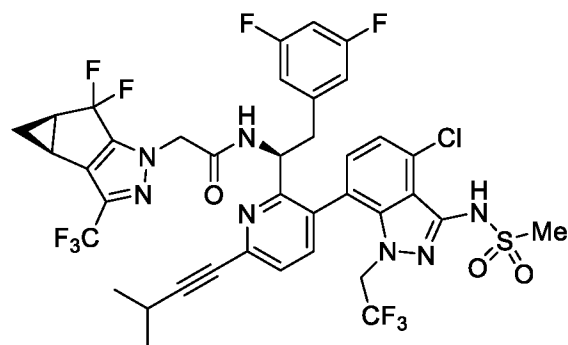
第 4 頁，共 107 頁(發明說明書)



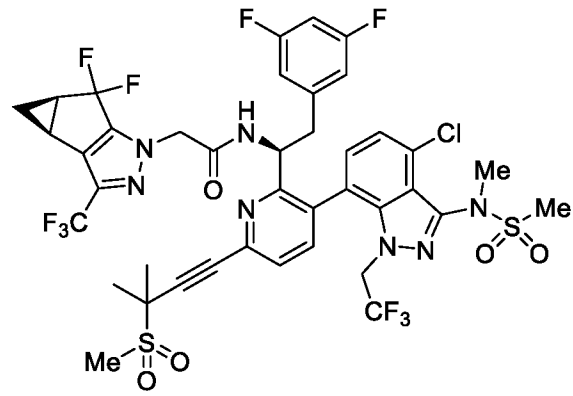
式I、



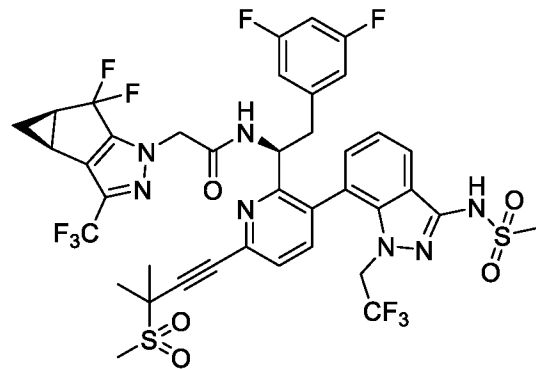
式II、



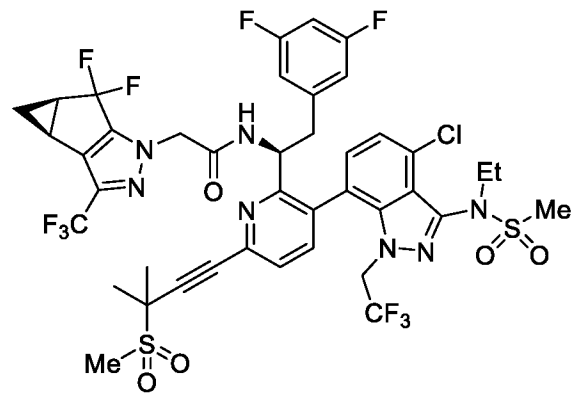
式III、



式IV、



式V、



式VI、

或其醫藥上可接受之鹽。

【0013】 在一些實施例中，化合物係式I之化合物或其鹽。在一些實施

例中，化合物係式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0014】 在一些實施例中，化合物係式II之化合物或其鹽。在一些實施例中，化合物係式II之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0015】 在一些實施例中，化合物係式III之化合物或其鹽。在一些實施例中，化合物係式III之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0016】 在一些實施例中，化合物係式IV之化合物或其鹽。在一些實施例中，化合物係式IV之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0017】 在一些實施例中，化合物係式V之化合物或其鹽。在一些實施例中，化合物係式V之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0018】 在一些實施例中，化合物係式VI之化合物或其鹽。在一些實施例中，化合物係式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0019】 本揭露進一步包括本揭露之化合物之鹽，諸如醫藥上可接受之鹽。鹽通常係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係藉由將現有酸或鹼部份轉化為其鹽形式來修飾。醫藥上可接受之鹽係在合理的醫療判斷範圍內適合用於與人類及動物之組織接觸與合理的效益/風險比相符而不具有過量毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症之鹽。醫藥上可接受之鹽之實例包括但不限於鹼性殘基（諸如胺）之礦物或有機酸鹽；酸性殘基（諸如羧酸）之鹼鹽或有機鹽；及類似者。本揭露之醫藥上可接受之鹽包括例如由無毒無機或有機酸形成之母體化合物之習知非毒性鹽。本揭露之醫藥上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部份之母體化合物合成。通常而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量的適當鹼或酸反應來製備。合適的鹽之列表係見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack

Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p.1418及*Journal of Pharmaceutical*

Science, 66, 2 (1977)中，其等各者之全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，醫藥上可接受之鹽係鈉鹽。

【0020】 在一些實施例中，式I至式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽係實質上單離的。「實質上單離(substantially isolated)」意指化合物或其鹽係至少部分地或實質上與形成其或偵測到其之環境分離。部分分離可包括例如富含本揭露之化合物的組成物。實質分離可包括含有至少約50重量%、至少約60重量%、至少約70重量%、至少約80重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約97重量%、或至少約99重量%的化合物或其醫藥上可接受之鹽的組成物。在一些實施例中，式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽係實質上單離的。在一些實施例中，式II之化合物或其醫藥上可接受之鹽係實質上單離的。在一些實施例中，式III之化合物或其醫藥上可接受之鹽係實質上單離的。在一些實施例中，式IV之化合物或其醫藥上可接受之鹽係實質上單離的。在一些實施例中，式V之化合物或其醫藥上可接受之鹽係實質上單離的。在一些實施例中，式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽係實質上單離的。

【0021】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽可存在於組成物中，其中組成物包括本揭露之化合物（亦即式I至式VI之化合物）以外的至少一種化合物。在一些實施例中，組成物包括多於一種本揭露之化合物。在一些實施例中，組成物包含一或多種本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及利那卡帕韋或其醫藥上可接受之鹽。組成物可係含有本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一或多種溶劑、受質、載劑等之混合物。在一些實施例中，組成物包含大於約25重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含大於約50重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之

鹽。在一些實施例中，組成物包含大於約75重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含大於約80重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含大於約85重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含大於約90重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含大於約95重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0022】 在一些實施例中，組成物包含小於約25重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含小於約20重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含小於約15重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含小於約10重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含小於約5重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含小於約1重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含小於約0.5重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含小於約0.1重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含小於約0.05重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，組成物包含小於約0.01重量%之量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0023】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽的製劑可藉由化學合成或藉由將化合物自生物樣本單離來製備。製劑可具有大於約50%、大於約60%、

大於約70%、大於約80%、大於約90%、或大於約95%之純度。純度可藉由任何習知手段測量，諸如藉由層析方法或如NMR、MS、LC-MS等之光譜法。

【0024】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽的製劑具有大於約50%之純度。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽的製劑具有大於約60%之純度。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽的製劑具有大於約70%之純度。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽的製劑具有大於約80%之純度。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽的製劑具有大於約90%之純度。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽的製劑具有大於約95%之純度。

【0025】 本揭露之化合物係不對稱的（例如，具有一或多個立體中心）。除非另有指示，否則所有立體異構物（諸如鏡像異構物及非鏡像異構物）皆係預期的。如何自光學活性起始材料製備光學活性形式之方法係所屬技術領域中已知的，諸如藉由外消旋混合物之解析或藉由立體選擇性合成。

【0026】 本揭露之化合物亦包括化合物中存在之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子數但不同質量數之原子。例如，氫之同位素包括氕及氘。在一些實施例中，化合物包括至少一個氕。所屬技術領域中具有通常知識者應理解，本揭露亦包括任何所請求保護之化合物，其可以高於天然存在之同位素比率在任何或所有原子處富集一或多種同位素，諸如但不限於氕（ ^2H 或D）。作為一非限制性實例，在某些實施例中， $-\text{CH}_3$ 基團經 $-\text{CD}_3$ 置換。

【0027】 如本文中所使用，用語「化合物(compound)」意指包括所描繪之結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物、及同位素。

II. 組成物

【0028】 本揭露進一步包括一種醫藥組成物，其包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及至少一種醫藥上可接受之載劑。如本文中所未使用，「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」意欲係指任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增味劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑、或乳化劑，其已經美國食品藥物管理局(United States Food and Drug Administration)核准可用於人類或馴養動物。

【0029】 在一些實施例中，包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物進一步包含一、二、三、或四種額外治療劑。

【0030】 在一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體(antibody-like)」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋

白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

【0031】 在一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【0032】 在一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋(dolutegravir)、卡博特韋(cabotegravir)、地瑞那韋(darunavir)、比替拉韋(bictegravir)、艾法韋林(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)、硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

【0033】 除非另有明確定義，否則本揭露包括本文詳述之所有化合物互變異構物，即使僅明確表示一種互變異構物（例如，兩種互變異構物形式皆藉由一種互變異構物形式之存在來表示及描述，其中可能存在一對兩種互變異構物）。舉例而言，若提及含有醯胺之化合物（例如，藉由結構或化學名稱），則應理解本揭露中包括對應的醯亞胺酸互變異構物，並且描述相同，如同單獨或與醯亞胺酸一起明確列舉醯胺般。在可能存在多於兩種互變異構物之情況下，本揭露包括所有此類互變異構物，即使僅一種互變異構物形式由化學名稱及/或結構描述。

【0034】 本文所揭示之醫藥組成物可藉由醫藥技術領域中熟知的方法製備。例如，在某些實施例中，意欲藉由注射投予之醫藥組成物可藉由將本揭露之化合物與無菌蒸餾水組合以形成溶液來製備。在一些實施例中，添加界面活性劑以促進形成均質溶液或懸浮液。界面活性劑係與本揭露之化合物非共價交互作用之化合物，以促進化合物於水性遞送系統中之溶解或均質懸浮。

【0035】 投予本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽可經由用於提供類似效用之任何所接受的劑之投予模式進行。本揭露之醫藥組成物可藉由將本揭

露之化合物或其醫藥上可接受之鹽與適當的醫藥上可接受之載劑組合來製備，且在具體實施例中，將其調配成呈固體、半固體、液體、或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、粉劑、粒劑、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑、凝膠、微球、及氣霧劑。投予此類醫藥組成物之例示性途徑包括但不限於口服、局部、經皮、吸入、腸胃外、舌下、經頰、直腸、陰道、及鼻內。在一具體實施例中，本揭露之醫藥組成物係錠劑。在另一實施例中，本揭露之醫藥組成物係注射劑（肌內(IM)或腹膜內(IP)）。本揭露之醫藥組成物經調配以允許在向患者投予組成物時其中所含之活性成分係生體可用的。將向對象或患者投予之組成物採取一或多個劑量單位之形式，其中例如錠劑可係單一劑量單位，且呈氣霧劑形式之本揭露之化合物之容器可容納複數個劑量單位。所屬技術領域中具有通常知識者已知製備此類劑型之實際方法，或對其而言將為顯而易見的；例如，參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。根據本文所述之教示，在任何情況下，待投予之組成物將含有治療有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽，以用於治療所關注之疾病或病況。

【0036】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽可以治療有效量投予，該量將取決於各種因素而變化，包括所採用之具體化合物之活性；化合物之代謝穩定性及作用長度；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別、及飲食；投予模式及時間；排泄率；藥物組合；具體病症或病況之嚴重性；及經歷療法之對象。

【0037】 本揭露將藉由具體實例之方式更詳細地描述。以下實例係出於說明性目的提供且不意欲以任何方式限制本揭露。所屬技術領域中具有通常知

識者將容易地識別各種非關鍵參數，其可經改變或修改以產生基本上相同的結果。

III. 方法

【0038】 本揭露進一步係關於一種治療或預防患者（例如人類患者）之HIV感染（例如HIV-1及/或HIV-2）的方法，其藉由向患者投予治療有效量的本揭露之化合物（例如式I至式VI中之任一者之化合物）或其醫藥上可接受之鹽。患者可患有感染或具有患有感染之風險（例如具有一或多種已知與感染HIV病毒相關之風險因素的患者）。

【0039】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療有需要之患者之反轉錄病毒科病毒感染（包括由HIV病毒所引起之感染）的方法，其包含向患者投予治療有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0040】 在一些實施例中，本揭露提供一種預防或治療人類之HIV感染的方法，其包含向人類投予治療有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0041】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療患者之HIV感染的方法，其包含向患者投予治療有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0042】 在一些實施例中，本揭露提供一種預防對象之HIV感染的方法，其包含向患者投予治療有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係用於預防具有感染風險之對象之HIV感染。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係用於暴露前預防(PrEP)以降低性獲得性HIV-1之風險。

【0043】 在一些實施例中，本文所揭示之方法進一步包含向人類投予治療有效量的一、二、三、或四種額外治療劑。

【0044】 在一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節

劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

【0045】 在一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【0046】 在一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

【0047】 在一些實施例中，本文提供本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於預防或治療人類之HIV感染。

【0048】 在一些實施例中，本文所提供之用途進一步包含向人類投予治療有效量的一、二、三、或四種額外治療劑。

【0049】 在本文所提供之用途之一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋

酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

【0050】 在本文所提供之用途之一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【0051】 在本文所提供之用途之一些實施例中，一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

【0052】 在一些實施例中，本揭露提供一種用於在患者（例如人類）中抑制HIV病毒之複製、治療AIDS、或延遲AIDS之發作的方法，其包含向患者投予本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0053】 在某些實施例中，揭示本揭露之化合物（亦即式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物）或其醫藥上可接受之鹽，其係用於製造用於在對象（例如人類）中治療HIV感染或HIV病毒或AIDS之複製、或延遲AIDS之發作的藥劑。一個實施例係關於式I、式II、式III、式IV、式V、及/或

式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於疾病預防性或治療性治療HIV感染或AIDS，或用於治療性治療AIDS或延遲AIDS之發作。

【0054】 在一些實施例中，揭示一種式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療或預防對象（例如人類）之HIV感染的藥劑。在某些實施例中，揭示式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI中之任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於疾病預防性或治療性治療HIV感染。

【0055】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療患有多重抗藥性HIV-1之治療經驗豐富之患者之人類免疫缺乏病毒-1 (HIV-1)感染的方法，該方法包括向患者投予本揭露之化合物（例如式I至式VI中任一者之化合物）或其醫藥上可接受之鹽。

【0056】 在所揭示之方法中，治療經驗豐富之患者感染多重抗藥性HIV。在一些實施例中，治療經驗豐富之患者患有多重抗藥性HIV感染，且正在接受失敗的HIV治療方案。在一些實施例中，治療經驗豐富之患者具有大於約1,000個HIV RNA複本/mL之病毒負荷。

【0057】 在一些實施例中，HIV感染係HIV-1感染。在一些實施例中，HIV-1感染之特徵在於對抗反轉錄病毒藥物（例如對一、二、三、四、或更多種類別的抗反轉錄病毒藥物（例如PI、NRTI、NNRTI、INSTI等））具有抗性之HIV-1突變體。在一些實施例中，HIV-1感染之特徵在於對一或多種類別的抗反轉錄病毒藥物之HIV-1突變體抗性。在一些實施例中，HIV-1感染之特徵在於對二或更多種類別的抗反轉錄病毒藥物具有抗性之HIV-1突變體。在一些

實施例中，HIV-1感染之特徵在於對三或更多種類別的抗反轉錄病毒藥物具有抗性之HIV-1突變體。

【0058】 在一些實施例中，HIV-1感染之特徵在於HIV-1突變體，包括但不限於：

- (a) 對 PI 具有抗性之 HIV-1 突變體（例如 I50V、I84V/L90M、G48V/V82A/L90M、G48V/V82S 等）；
- (b) 對 NRTI 具有抗性之 HIV-1 突變體（例如 K65R、M184V、6TAM 等）；
- (c) 對 NNRTI 具有抗性之 HIV-1 突變體（例如 K103N、Y181C、Y188L、L100I/K103N、K103N/Y181C 等）；及/或
- (d) 對 INSTI 具有抗性之 HIV-1 突變體（Y143R、E138K/Q148K、G140S/Q148R、E92Q/N155H、N155H/Q148R、R263K/M50I 等）。

【0059】 在一些實施例中，患者感染對至少一種抗反轉錄病毒藥物具有抗性之HIV-1。在一些實施例中，患者感染多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一、二、三、四、或更多種抗反轉錄病毒藥物具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對來自兩種不同類別的抗反轉錄病毒藥物之各者的至少一種抗反轉錄病毒藥物具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對來自三種不同類別的抗反轉錄病毒藥物之各者的至少一種抗反轉錄病毒藥物具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，不同類別的抗反轉錄病毒藥物係選自核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、及整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)。在一些實施例中，不同類別的抗反轉錄病毒藥物係選自NRTI、

NNRTI、及PI。在一些實施例中，患者感染對至少一種NRTI及至少一種NNRTI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種NRTI及至少一種PI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種NRTI及至少一種INSTI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種NNRTI及至少一種PI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種NNRTI及至少一種INSTI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種PI及至少一種INSTI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種NRTI、至少一種NNRTI、及至少一種PI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種NRTI、至少一種NNRTI、及至少一種INSTI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種NRTI、至少一種PI、及至少一種INSTI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種NNRTI、至少一種PI、及至少一種INSTI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。在一些實施例中，患者感染對至少一種NRTI、至少一種NNRTI、至少一種PI、及至少一種INSTI具有抗性之多重抗藥性HIV-1。

【0060】 在一些實施例中，患者感染對至少一種NRTI抗反轉錄病毒藥物具有抗性之多重抗藥性HIV-1。NRTI之實例包括但不限於恩曲他濱(emtricitabine) (FTC; Emtriva[®])、拉米夫定(lamivudine) (3TC; Epivir[®])、齊多夫定(zidovudine) (疊氮胸苷(AZT)；Retrovir[®])、地達諾新(didanosine) (ddI; Videx-EC[®])、地達諾新(dideoxyinosine) (Videx[®])、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide) (Vemlidy[®])、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋

酯(tenofovir disoproxil fumarate) (Viread[®])、司他夫定(stavudine) (d4T; Zerit[®])、扎西他濱(zalcitabine) (二去氧胞苷、ddC ; Hivid[®])、及阿巴卡韋(Ziagen[®])。

【0061】 在一些實施例中，患者感染對至少一種NNRTI抗反轉錄病毒藥物具有抗性之多重抗藥性HIV-1。NNRTI之實例包括但不限於依法韋侖(efavirenz) (Sustiva[®])、依曲韋林(etravirine) (Intelence[®])、利匹韋林(Edurant[®])、奈韋拉平(nevirapine) (Viramune[®])、及地拉韋啉(delavirdine) (Rescriptor[®])。

【0062】 在一些實施例中，患者感染對至少一種PI抗反轉錄病毒藥物具有抗性之多重抗藥性HIV-1。PI之實例包括但不限於安普那韋(amprenavir) (Agenerase[®])、阿扎那韋(atazanavir) (Reyataz[®])、地瑞那韋(Prezista[®])、福沙那韋(fosamprenavir) (Telzir[®], Lexiva[®])、茚地那韋(indinavir) (Crixivan[®])、洛匹那韋(lopinavir) (Kaletra[®])、奈非那韋(nelfinavir) (Viracept[®])、利托那韋(ritonavir) (Norvir[®])、沙奎那韋(saquinavir) (Invirase[®])、及替拉那韋(tipranavir) (Aptivus[®])。

【0063】 在一些實施例中，患者感染對至少一種INSTI抗反轉錄病毒藥物具有抗性之多重抗藥性HIV-1。INSTI之實例包括但不限於雷特格韋(raltegravir) (Isentress[®])、埃替格韋(elvitegravir) (Vitekta[®])、多替拉韋(dolutegravir) (Tivicay[®])、卡博特韋(cabotegravir)、及比替拉韋(bictegravir)。

【0064】 在一些實施例中，患者感染對至少一種為gp41融合抑制劑之抗反轉錄病毒藥物具有抗性之多重抗藥性HIV-1。gp41融合抑制劑之實例包括但不限於艾博韋地(albuvirtide)、恩夫韋地(enfuvirtide)、BMS-986197、恩夫韋地生物改良藥(biobetter)、恩夫韋地生物相似藥(biosimilar)、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚體、及西夫韋地(sifuvirtide)。

【0065】 在一些實施例中，患者感染對至少一種為CCR5輔受體拮抗劑之抗反轉錄病毒藥物具有抗性之多重抗藥性HIV-1。CCR5輔受體拮抗劑之實例包括但不限於阿拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅(maraviroc)、賽尼克韋羅(cenicriviroc)、PRO-140、阿達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、及vMIP (Haimipu)。

【0066】 在所揭示之方法之一些實施例中，患者在用式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽治療之前，先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療。在一些實施例中，患者先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療至少3個月，諸如至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、或至少24個月。在一些實施例中，患者先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療至少3個月。在一些實施例中，患者先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療至少6個月。在一些實施例中，患者先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療至少9個月。在一些實施例中，患者先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療至少12個月。在一些實施例中，患者先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療至少18個月。在一些實施例中，患者先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療至少24個月。在一些實施例中，患者先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療至少30個月。在一些實施例中，患者先前已用至少一種抗反轉錄病毒藥物治療至少36個月。

【0067】 在一些實施例中，患者在用式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽治療之前，HIV治療方案已失敗或正在

失敗。在一些實施例中，先前HIV治療方案包括投予至少一種抗反轉錄病毒藥物。在一些實施例中，感染HIV之患者在對先前HIV治療方案（例如抗反轉錄病毒療法）產生初始反應之後復發。在一些實施例中，患者在用式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽治療之前，在約48週療法（例如抗反轉錄病毒療法）之後具有大於約50個HIV RNA複本/mL之病毒負荷。

【0068】 在一些實施例中，先前治療方案包括投予來自兩種不同類別的抗反轉錄病毒藥物之各者的至少一種抗反轉錄病毒藥物。在一些實施例中，先前治療方案包括投予來自三種不同類別的抗反轉錄病毒藥物之各者的至少一種抗反轉錄病毒藥物。在一些實施例中，不同類別的抗反轉錄病毒藥物係選自核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、及整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)。在一些實施例中，不同類別的抗反轉錄病毒藥物係選自NRTI、NNRTI、及PI。在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NRTI及至少一種NNRTI。在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NRTI及至少一種PI。在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NRTI及至少一種INSTI。在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NNRTI及至少一種PI。在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NNRTI及至少一種INSTI。在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種PI及至少一種INSTI。在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NRTI、至少一種NNRTI、及至少一種PI。在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NRTI、至少一種NNRTI、及至少一種INSTI。在一些實施例中，先前治

療方案包括投予至少一種NRTI、至少一種PI、及至少一種INSTI。在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NNRTI、至少一種PI、及至少一種INSTI。

【0069】 在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種為gp41融合抑制劑之抗反轉錄病毒藥物。

【0070】 在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種為CCR5輔受體拮抗劑之抗反轉錄病毒藥物。

【0071】 在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NRTI抗反轉錄病毒藥物。NRTI之實例包括但不限於恩曲他濱(emtricitabine) (FTC; Emtriva[®])、拉米夫定(lamivudine) (3TC; Epivir[®])、齊多夫定(zidovudine) (疊氮胸苷(AZT); Retrovir[®])、地達諾新(didanosine) (ddI; Videx-EC[®])、地達諾新(dideoxyinosine) (Videx[®])、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide) (Vemlidy[®])、反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯(tenofovir disoproxil fumarate) (Viread[®])、司他夫定(stavudine) (d4T; Zerit[®])、扎西他濱(zalcitabine) (二去氧胞苷、ddC; Hivid[®])、及阿巴卡韋(Ziagen[®])。

【0072】 在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種NNRTI抗反轉錄病毒藥物。NNRTI之實例包括但不限於依法韋侖(efavirenz) (Sustiva[®])、依曲韋林(etravirine) (Intelence[®])、利匹韋林(Edurant[®])、奈韋拉平(nevirapine) (Viramune[®])、及地拉韋啉(delavirdine) (Rescriptor[®])。

【0073】 在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種PI抗反轉錄病毒藥物。PI之實例包括但不限於安普那韋(amprenavir) (Agenerase[®])、阿扎那韋(atazanavir) (Reyataz[®])、地瑞那韋(Prezista[®])、福沙那韋(fosamprenavir) (Telzir[®], Lexiva[®])、茚地那韋(indinavir) (Crixivan[®])、洛匹那韋(lopinavir)

(Kaletra[®])、奈非那韋(nelfinavir) (Viracept[®])、利托那韋(ritonavir) (Norvir[®])、沙奎那韋(saquinavir) (Invirase[®])、及替拉那韋(tipranavir) (Aptivus[®])。

【0074】 在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種INSTI抗反轉錄病毒藥物。INSTI之實例包括但不限於雷特格韋(raltegravir) (Isentress[®])、埃替格韋(elvitegravir) (Vitekta[®])、多替拉韋(dolutegravir) (Tivicay[®])、卡博特韋(cabotegravir)、及比替拉韋(bictegravir)。

【0075】 在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種為gp41融合抑制劑之抗反轉錄病毒藥物。gp41融合抑制劑之實例包括但不限於艾博韋地(albuvirtide)、恩夫韋地(enfuvirtide)、BMS-986197、恩夫韋地生物改良藥(biobetter)、恩夫韋地生物相似藥(biosimilar)、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚體、及西夫韋地(sifuvirtide)。

【0076】 在一些實施例中，先前治療方案包括投予至少一種為CCR5輔受體拮抗劑之抗反轉錄病毒藥物。CCR5輔受體拮抗劑之實例包括但不限於阿拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅(maraviroc)、賽尼克韋羅(cenicriviroc)、PRO-140、阿達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、及vMIP (Haimipu)。

【0077】 在所揭示之方法之一些實施例中，在開始投予式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽時，感染HIV之治療經驗豐富之患者具有約200個HIV-1 RNA複本/mL (c/mL)至約1,000,000 c/mL之病毒負荷，諸如約200 c/mL至約500,000 c/mL、約200 c/mL至約250,000 c/mL、約200 c/mL至約100,000 c/mL、約200 c/mL至約50,000 c/mL、約200 c/mL至約25,000

c/mL、約200 c/mL至約10,000 c/mL、約200 c/mL至約5,000 c/mL、約200 c/mL至約3,000 c/mL、約200 c/mL至約2,000 c/mL、約200 c/mL至約1,000 c/mL、約200 c/mL至約750 c/mL、約200 c/mL至約500 c/mL、約500 c/mL至約1,000,000 c/mL、約500 c/mL至約500,000 c/mL、約500 c/mL至約250,000 c/mL、約500 c/mL至約100,000 c/mL、約500 c/mL至約50,000 c/mL、約500 c/mL至約25,000 c/mL、約500 c/mL至約10,000 c/mL、約500 c/mL至約5,000 c/mL、約500 c/mL至約3,000 c/mL、約500 c/mL至約2,000 c/mL、約500 c/mL至約1,000 c/mL、約500 c/mL至約750 c/mL、約750 c/mL至約1,000,000 c/mL、約750 c/mL至約500,000 c/mL、約750 c/mL至約250,000 c/mL、約750 c/mL至約100,000 c/mL、約750 c/mL至約50,000 c/mL、約750 c/mL至約25,000 c/mL、約750 c/mL至約10,000 c/mL、約750 c/mL至約5,000 c/mL、約750 c/mL至約3,000 c/mL、約750 c/mL至約2,000 c/mL、約750 c/mL至約1,000 c/mL、約1,000 c/mL至約1,000,000 c/mL、約1,000 c/mL至約500,000 c/mL、約1,000 c/mL至約250,000 c/mL、約1,000 c/mL至約100,000 c/mL、約1,000 c/mL至約50,000 c/mL、約1,000 c/mL至約25,000 c/mL、約1,000 c/mL至約10,000 c/mL、約1,000 c/mL至約5,000 c/mL、約1,000 c/mL至約3,000 c/mL、約1,000 c/mL至約2,000 c/mL、約2,000 c/mL至約1,000,000 c/mL、約2,000 c/mL至約500,000 c/mL、約2,000 c/mL至約250,000 c/mL、約2,000 c/mL至約100,000 c/mL、約2,000 c/mL至約50,000 c/mL、約2,000 c/mL至約25,000 c/mL、約2,000 c/mL至約10,000 c/mL、約2,000 c/mL至約5,000 c/mL、約2,000 c/mL至約3,000 c/mL、約3,000 c/mL至約1,000,000 c/mL、約3,000 c/mL至約500,000 c/mL、約3,000 c/mL至約250,000 c/mL、約3,000 c/mL至約100,000 c/mL、約3,000 c/mL至約50,000 c/mL、約3,000 c/mL至約25,000 c/mL、約3,000 c/mL至約10,000 c/mL、約3,000

c/mL至約5,000 c/mL、約5,000 c/mL至約1,000,000 c/mL、約5,000 c/mL至約500,000 c/mL、約5,000 c/mL至約250,000 c/mL、約5,000 c/mL至約100,000 c/mL、約5,000 c/mL至約50,000 c/mL、約5,000 c/mL至約25,000 c/mL、約5,000 c/mL至約10,000 c/mL、約10,000 c/mL至約1,000,000 c/mL、約10,000 c/mL至約500,000 c/mL、約10,000 c/mL至約250,000 c/mL、約10,000 c/mL至約100,000 c/mL、約10,000 c/mL至約50,000 c/mL、約10,000 c/mL至約25,000 c/mL、約25,000 c/mL至約1,000,000 c/mL、約25,000 c/mL至約500,000 c/mL、約25,000 c/mL至約250,000 c/mL、約25,000 c/mL至約100,000 c/mL、約25,000 c/mL至約50,000 c/mL、約50,000 c/mL至約1,000,000 c/mL、約50,000 c/mL至約500,000 c/mL、約50,000 c/mL至約250,000 c/mL、約50,000 c/mL至約100,000 c/mL、約100,000 c/mL至約1,000,000 c/mL、約100,000 c/mL至約500,000 c/mL、約100,000 c/mL至約250,000 c/mL、約250,000 c/mL至約1,000,000 c/mL、約250,000 c/mL至約500,000 c/mL、或約500,000 c/mL至約1,000,000 c/mL之病毒負荷。

【0078】 在一些實施例中，在開始投予式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽時，患者具有大於約200個HIV-1 RNA複本/mL (c/mL)之病毒負荷，諸如在開始投予式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽時，具有大於約500 c/mL、約750 c/mL、約1,000 c/mL、約2,000 c/mL、約3,000 c/mL、約5,000 c/mL、約10,000 c/mL、約25,000 c/mL、約50,000 c/mL、約100,000 c/mL、約250,000 c/mL、約500,000 c/mL、或大於約1,000,000 c/mL之病毒負荷。在一些實施例中，在開始投予式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽時，患者具有大於約200 c/mL之病毒負荷。在一些實施例中，在開始投予式I、式II、式III、

式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽時，患者具有大於約500 c/mL之病毒負荷。在一些實施例中，在開始投予式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽時，患者具有大於約750 c/mL之病毒負荷。在一些實施例中，在開始投予式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽時，患者具有大於約1,000 c/mL之病毒負荷。在一些實施例中，在開始投予式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽時，患者具有大於約2,000 c/mL之病毒負荷。

【0079】 在所揭示之方法之某些實施例中，治療經驗豐富之患者正並行地用至少一種額外抗反轉錄病毒藥物治療。在一些實施例中，抗反轉錄病毒藥物係選自NRTI、NNRTI、PI、INSTI、gp41融合抑制劑、及CCR5輔受體拮抗劑。

【0080】 在一些實施例中，患者正並行地用至少一種NRTI治療。NRTI之實例包括但不限於恩曲他濱(emtricitabine) (FTC; Emtriva[®])、拉米夫定(lamivudine) (3TC; Epivir[®])、齊多夫定(zidovudine) (疊氮胸苷(AZT); Retrovir[®])、地達諾新(didanosine) (ddI; Videx-EC[®])、地達諾新(dideoxyinosine) (Videx[®])、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide) (Vemlidy[®])、反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯(tenofovir disoproxil fumarate) (Viread[®])、司他夫定(stavudine) (d4T; Zerit[®])、扎西他濱(zalcitabine) (二去氧胞苷、ddC; Hivid[®])、及阿巴卡韋(Ziagen[®])。

【0081】 在一些實施例中，患者正並行地用至少一種NNRTI治療。NNRTI之實例包括但不限於依法韋侖(efavirenz) (Sustiva[®])、依曲韋林

(etravirine) (Intelence[®])、利匹韋林(Edurant[®])、奈韋拉平(nevirapine) (Viramune[®])、及地拉韋啉(delavirdine) (Rescriptor[®])。

【0082】 在一些實施例中，患者正並行地用至少一種PI治療。PI之實例包括但不限於安普那韋(amprenavir) (Agenerase[®])、阿扎那韋(atazanavir) (Reyataz[®])、地瑞那韋(Prezista[®])、福沙那韋(fosamprenavir) (Telzir[®], Lexiva[®])、茆地那韋(indinavir) (Crixivan[®])、洛匹那韋(lopinavir) (Kaletra[®])、奈非那韋(nelfinavir) (Viracept[®])、利托那韋(ritonavir) (Norvir[®])、沙奎那韋(saquinavir) (Invirase[®])、及替拉那韋(tipranavir) (Aptivus[®])。

【0083】 在一些實施例中，患者正並行地用至少一種INSTI治療。INSTI之實例包括但不限於雷特格韋(Isentress[®])、埃替格韋(Vitekta[®])、多替拉韋(Tivicay[®])、卡博特韋、及比替拉韋。

【0084】 在一些實施例中，患者正並行地用至少一種gp41融合抑制劑治療。gp41融合抑制劑之實例包括但不限於艾博韋地、恩夫韋地、BMS-986197、恩夫韋地生物改良藥、恩夫韋地生物相似藥、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚體、及西夫韋地。

【0085】 在一些實施例中，患者正並行地用至少一種CCR5輔受體拮抗劑治療。CCR5輔受體拮抗劑之實例包括但不限於阿拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅(maraviroc)、賽尼克韋羅(cenicriviroc)、PRO-140、阿達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、及vMIP (Haimipu)。

【0086】 本揭露亦提供一種治療患有多重抗藥性HIV-1之治療經驗豐富之患者之HIV-1感染的方法，其包括向先前已用包括投予至少一種抗反轉錄病

毒藥物之HIV治療方案治療且該治療方案已失敗之患者投予治療有效量的式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，HIV治療方案包括投予至少一種抗反轉錄病毒藥物，諸如本文所述者。在該方法之一些實施例中，投予式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽導致患者中之HIV病毒負荷降低。

【0087】 亦揭示一種治療患有多重抗藥性HIV-1之治療經驗豐富之患者之HIV-1感染的方法，其包括向先前已用包括投予至少一種抗反轉錄病毒藥物之HIV治療方案治療且該治療方案已失敗之患者投予治療有效量的式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中多重抗藥性HIV-1對來自兩種不同類別的抗反轉錄病毒藥物之各者的至少一種抗反轉錄病毒藥物具有抗性。在一些實施例中，不同類別的抗反轉錄病毒藥物係選自NRTI、NNRTI、PI、及INSTI。

【0088】 在一些實施例中，揭示一種治療患有多重抗藥性HIV-1之治療經驗豐富之患者之HIV-1感染的方法，其包括向先前已用包括投予至少一種抗反轉錄病毒藥物之HIV治療方案治療且該治療方案已失敗之患者投予治療有效量的式I、式II、式III、式IV、式V、及/或式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中多重抗藥性HIV-1對來自三種不同類別的抗反轉錄病毒藥物之各者的至少一種抗反轉錄病毒藥物具有抗性。在一些實施例中，不同類別的抗反轉錄病毒藥物係選自NRTI、NNRTI、PI、及INSTI。

【0089】 如本文中所使用，「治療(treatment/treating)」係用於獲得有益或所欲結果之方法。出於本揭露之目的，有益或所欲結果包括但不限於症狀減輕、及/或症狀程度減小、及/或預防與疾病或病況相關之症狀的惡化。在一個

實施例中，「治療(treatment/treating)」包括下列中之一或多者：a)抑制疾病或病況（例如，降低起因於疾病或病況之一或多個症狀、及/或縮小疾病或病況的程度）；b)延緩或停止與疾病或病況相關聯之一或多個症狀的發展（例如穩定疾病或病況、延遲疾病或病況的惡化或進展）；及/或c)減輕疾病或病況，例如造成臨床症狀之消退、改善疾病狀態、延遲疾病之進展、增加生活品質、及/或延長存活期。

【0090】 如本文中所使用，「延遲(delaying)」疾病或病況之發展意指推遲、阻礙、減緩、阻止、穩定及/或延遲該疾病或病況之發展。此延遲可具有不同時間長度，取決於該疾病之病史及/或待治療之個體。所屬技術領域中具有通常知識者所顯而易見的是，足夠或顯著的延遲實際上可涵蓋預防，因為對象不發展疾病或病況。例如，一種「延遲」AIDS發展之方法係在給定時間範圍內降低疾病發展之可能性及/或在給定時間範圍內降低疾病程度的方法（當相較於不使用該方法時）。此類比較可基於臨床研究，其使用統計學上顯著的對象數目。例如，AIDS之發展可使用已知方法偵測，諸如確認對象之HIV⁺狀態及評估對象之T細胞計數或AIDS發展之其他徵兆，諸如極度疲勞、體重減輕、持續腹瀉、高燒、頸、腋窩、或鼠蹊部之淋巴結腫脹、或存在已知與AIDS相關聯之伺機性病況（例如通常不存在於免疫系統功能正常之對象、但會發生在AIDS病患之病況）。發展亦可指起初無法偵測之疾病進展且包括發生、再發、及發作。

【0091】 如本文中所使用，「預防(prevention/preventing)」係指防止疾病或病症發作使得疾病之臨床症狀不會發展的方案。因此，「預防」關於在對象中可偵測到疾病徵候之前向對象投予療法（例如投予治療物質）（例如在對象中可偵測感染物（例如病毒）不存在下向對象投予治療物質）。對象可為具

有發展疾病或病症之風險之個體，諸如具有已知與疾病或病症之發展或開始相關聯之一或多個風險因子之個體。因此，用語「預防HIV感染(preventing HIV infection)」係指向不具有可偵測之HIV感染之對象投予抗HIV治療物質。應理解抗HIV預防性療法之對象可為具有感染HIV病毒之風險的個體。此外，應理解的是，預防可能不導致完全防止疾病或病症之發作。在一些情況下，預防包括降低發展疾病或病症之風險。風險降低可能不導致完全消除發展疾病或病症之風險。

【0092】 如本文中所使用，「具有風險(at risk)」之個體係指具有發展待治療之病況之風險之個體。「具有風險(at risk)」之個體可患有或可不患有可偵測之疾病或病況，且在本文所述之方法治療之前可展示或可不展示可偵測之疾病。「具有風險」表示個體具有一或多個所謂的風險因子，其係與疾病或病況之發展相關之可測量的參數且係所屬技術領域中已知。具有一或多個這些風險因子的個體比起不具有這些（多個）風險因子的個體具有較高發展疾病或病況之機率。例如，具有AIDS風險之個體係具有HIV者。

【0093】 如本文中所使用，用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」或「有效量(effective amount)」係指有效引發所欲生物或醫療反應的量，包括當向個體投予以治療疾病時，足以實現此類疾病治療的化合物之量、或有效防止疾病感染或疾病發作之量。有效量將取決於化合物、疾病及其嚴重性、及待治療對象之年齡、體重等而變化。有效量可包括一範圍的量。如所屬技術領域中所理解，有效量可係一或多個劑量，亦即可需要單劑量或多劑量來達成所欲治療結果。在投予一或多種治療劑之背景下可考慮有效量，且若結合一或多種其他藥劑可達成或達成所欲或有益結果，則可考慮給予有效量的單一

藥劑。任何共投予的化合物之合適劑量可因化合物之組合作用（例如累加或協同效應）而可選地降低。

【0094】 如本文中所使用，「治療經驗豐富之患者(heavily treatment-experienced patient)」係指由於多重抗藥性HIV感染而具有有限治療選項之HIV感染患者。例如，在一些實施例中，「治療經驗豐富之患者」係具有HIV之患者，其已對來自至少一種類別的選自由NRTI、NNRTI、PI、及INSTI所組成之群組的抗反轉錄病毒藥物的抗反轉錄病毒藥物發展出抗性。

【0095】 在一些實施例中，「多重抗藥性HIV感染(multidrug resistant HIV infection)」意指對來自至少一種類別的選自由NRTI、NNRTI、PI、及INSTI所組成之群組的抗反轉錄病毒藥物的抗反轉錄病毒藥物具有抗性。在一些實施例中，「多重抗藥性HIV感染」意指對來自兩種類別的選自由NRTI、NNRTI、PI、及INSTI所組成之群組的抗反轉錄病毒藥物的至少一種抗反轉錄病毒藥物具有抗性。在一些實施例中，「多重抗藥性HIV感染」意指對來自三種類別的選自由NRTI、NNRTI、PI、及INSTI所組成之群組的抗反轉錄病毒藥物的至少一種抗反轉錄病毒藥物具有抗性。在一些實施例中，「多重抗藥性HIV感染」意指對來自四種類別的選自由NRTI、NNRTI、PI、及INSTI所組成之群組的抗反轉錄病毒藥物中之各者的至少一種抗反轉錄病毒藥物具有抗性。

【0096】 如本文中所使用，用語「（多種）NRTI」係指（多種）核苷反轉錄酶抑制劑或（多種）核苷酸反轉錄酶抑制劑。

【0097】 如本文中所使用，用語「（多種）NNRTI」係指（多種）非核苷反轉錄酶抑制劑或（多種）非核苷酸反轉錄酶抑制劑。

【0098】 如本文中所使用，用語「（多種）PI」係指（多種）蛋白酶抑制劑。

【0099】 如本文中所使用，用語「（多種）INSTI」係指（多種）整合酶鏈轉移抑制劑。

【0100】 如本文中所使用，當提及HIV療法或HIV治療方案時，用語「失敗(fail/failed)」意指排除將來對具有HIV之患者使用相同藥劑或類別的治療結果。此可導因於由於預先存在的病毒抗性所致之初始病毒反應不足、由於出現病毒抗性所致之病毒反彈(viral rebound)、或由於不耐受或安全問題患者無法繼續治療。

IV. 投予

【0101】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽（在本文中亦稱為活性成分）可藉由適用於待治療病況的任何途徑投予。合適的途徑包括口服、直腸、鼻、局部（包括經頰及舌下）、經皮、陰道、及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內、及硬膜外）、及類似者。將理解的是，較佳的途徑可隨例如接受者之病況而變化。本文所揭示之某些化合物或其醫藥上可接受之鹽之優點在於其等係口服生體可用的且可口服給藥。

【0102】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽可根據有效給藥方案向個體投予一段所欲的時間或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、或至少約12個月或更久。在一些實施例中，化合物或其醫藥上可接受之鹽係在個體壽命期間以每日或間歇性排程投予。

【0103】 對任何特定對象之本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之具體劑量水平將取決於各種因素，包括所採用之具體化合物的活性、年齡、體重、整體健康、性別、飲食、投予時間、投予途徑、及排泄率、藥物組合、及接受療法之對象中特定疾病的嚴重性。例如，劑量可表示為每公斤對象體重之本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽的毫克數(mg/kg)。在約0.1與150 mg/kg之間的劑量可係適當的。在一些實施例中，約0.1及100 mg/kg可係適當的。在其他實施例中，在0.5與60 mg/kg之間的劑量可係適當的。當在大小差異很廣的對象之間調整劑量時，根據對象體重進行標準化係特別有用的，諸如發生在兒童及成年人類兩者中使用藥物時，或在將非人類對象（諸如狗）中之有效劑量轉換成適用於人類對象的劑量時。

【0104】 劑量亦可描述為每劑量投予的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的總量。本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之劑量或給藥頻率可在治療過程中基於投予醫師之判斷而調整。

【0105】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽可以治療有效量投予至個體（例如，人類）。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天投予一次、每週投予一次、每月投予一次、每兩個月投予一次、每三個月投予一次、或每六個月投予一次。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每天投予一次。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每週投予一次。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每月投予一次。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每兩個月投予一次。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥

上可接受之鹽係每三個月投予一次。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係每六個月投予一次。

【0106】 本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽可藉由任何可用的途徑及手段投予，諸如藉由口服或腸胃外（例如靜脈內）投予。化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療有效量可包括每天約0.00001 mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重，諸如每天約0.0001 mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重、或諸如每天約0.001 mg/kg體重至每天約1 mg/kg體重、或諸如每天約0.01 mg/kg體重至每天約1 mg/kg體重、或諸如每天約0.05 mg/kg體重至每天約0.5 mg/kg體重。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療有效量包括每天約0.3 mg至約30 mg、或每天約30 mg至約300 mg、或每天約0.3 μg至約30 mg、或每天約30 μg至約300 μg。

【0107】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種額外治療劑以任何劑量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽（例如1 mg至1000 mg的化合物）組合。治療有效量可包括每劑量約0.1 mg至每劑量約1000 mg，諸如每劑量約50 mg至每劑量約500 mg、或諸如每劑量約100 mg至每劑量約400 mg、或諸如每劑量約150 mg至每劑量約350 mg、或諸如每劑量約200 mg至每劑量約300 mg、或諸如每劑量約0.01 mg至每劑量約1000 mg、或諸如每劑量約0.01 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約0.1 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約100 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約10 mg、或諸如每劑量約1 mg至每劑量約1000 mg。本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之其他治療有效量係每劑量約50、100、125、150、175、200、225、250、275、或300 mg。本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之其他治療有

效量係每劑量約300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、或約1000 mg。

【0108】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約1000 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約900 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約800 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約700 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約600 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約500 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約400 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約300 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約200 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約100 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約75 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約50 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約25 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約20 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約15 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接

受之鹽之治療有效量係約1 mg至約10 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1 mg至約5 mg。

【0109】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約275 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、約1000 mg、或約1050 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約5 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約100 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約150 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約200 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約250 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約300 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約350 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約400 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約450 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約500 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約550 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約600 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約650 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係

約700 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約750 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約800 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約850 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約900 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約950 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1000 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係約1050 mg。

【0110】 當口服投予時，用於人類對象之總週劑量可在約1 mg與1,000 mg/週之間、在約10至500 mg/週之間、在約50至300 mg/週之間、在約75至200 mg/週之間、或在約100至150 mg/週之間。在一些實施例中，用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約100、200、300、400、500、600、700、800、900、或1000 mg/週。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約100 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約150 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約200 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約250 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約300 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約350 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接

受之鹽用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約400 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約450 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總週劑量可係以單次劑量投予之約500 mg。

【0111】 當口服投予時，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可在約500 mg與1,000 mg/月之間、在約600至900 mg/月之間、或在約700至800 mg/月之間。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之總週劑量可係以單次劑量投予之約100、200、300、400、500、600、700、800、900、或1000 mg/週。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約500 mg。在一些實施例中，用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約550 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約600 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約650 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之總月劑量可係以單次劑量投予之約700 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約750 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約800 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約850 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約900 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥

上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約950 mg。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於人類對象之總月劑量可係以單次劑量投予之約1000 mg。

【0112】 單次劑量可每小時、每天、每週、或每月投予。例如，單次劑量可每1小時、2、3、4、6、8、12、16投予一次、或每24小時投予一次。單次劑量亦可每1天、2、3、4、5、6投予一次、或每7天投予一次。單次劑量亦可每1週、2、3投予一次、或每4週投予一次。在某些實施例中，單次劑量可每週投予一次。單次劑量亦可每月投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每天投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每天投予兩次。

【0113】 在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每天投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每週投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每月投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每兩個月投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每三個月投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以本文所揭示之方法每六個月投予一次。

【0114】 在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約100 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之

化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約150 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約200 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約250 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約300 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約350 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約400 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約450 mg之單次劑量每週口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約500 mg之單次劑量每週口服投予一次。

【0115】 在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約500 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約550 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約600 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約650 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約700 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約750 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約800 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約850 mg之單次劑量

每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約900 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約950 mg之單次劑量每月口服投予一次。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽係以約1000 mg之單次劑量每月口服投予一次。

【0116】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽之劑量的頻率將由個別患者的需求判定，且可係例如每天一次、每週一次、每月一次、每兩個月一次、每三個月一次、或每六個月一次。只要治療反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）或本文所述之任何其他適應症所需，持續投予化合物或其醫藥上可接受之鹽。例如，化合物或其醫藥上可接受之鹽可在人類生命之持續時間向罹患反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）之人類投予。

【0117】 投予可係間歇性的，其中在數天或更多天的期間內，患者接受每日劑量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽，接著在數天或更多天的期間內，患者並未接受每日劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽。例如，患者可每隔一天、或每週三次接受一定劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽。再次舉實例而言，患者可每天接受一定劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽達1至14天的期間，接著在7至21天的期間內，患者並未接受一定劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，接著在後續的期間（例如1至14天）內，患者再次接受每日劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽。依臨床上所需治療患者時，可重複投予化合物或其醫藥上可接受之鹽、接著不投予化合物或其醫藥上可接受之鹽之交替期。

【0118】 本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本揭露之醫藥組成物可使用任何上述合適的模式每天投予一、二、三、或四次。此外，投予化合

物或其醫藥上可接受之鹽或用化合物或其醫藥上可接受之鹽進行治療可持續數天；例如，針對一個治療週期，通常治療將持續至少7天、14天、或28天。反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）之治療週期係熟知的。在一些實施例中，治療週期經常在週期之間以約1至28天、通常約7天或約14天的休息期交替。在其他實施例中，治療週期亦可係連續的。

V. 組合療法

【0119】 藉由投予本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽治療的患者常展現出受益於用其他治療劑（包括治療反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）之藥劑）治療之疾病或病況。在一些實施例中，其他治療劑係治療HIV感染之藥劑。因此，本揭露之一個態樣係一種治療HIV感染之方法，其包含向有需要之對象（特別是人類對象）投予本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種可用於治療HIV感染之化合物的組合。

【0120】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一、二、三、四、或更多種額外治療劑組合。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與兩種額外治療劑組合。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與三種額外治療劑組合。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與四種額外治療劑組合。一、二、三、四、或更多種額外治療劑可係選自相同類別的治療劑之不同治療劑，且/或其等可選自不同類別的治療劑。

【0121】 在一些實施例中，當本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種如本文所述之額外治療劑組合時，該組成物之組分係以同時或依序方案投予。當依序投予時，組合可在二或更多次投予中投予。

【0122】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種額外治療劑組合，其呈單位式劑型(unitary dosage form)以同時投予至患者，例如作為用於口服投予之固體劑型。

【0123】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種額外治療劑共投予。

【0124】 共投予包括在投予單位劑量的一或多種額外治療劑之前或之後投予單位劑量的本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽可在投予一或多種額外治療劑的數秒、數分鐘、或數小時內投予。例如，在一些實施例中，先投予單位劑量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的一或多種額外治療劑。替代地，在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，先投予單位劑量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽，接著在數小時（亦即1至12小時）之期間之後，投予單位劑量的一或多種額外治療劑。在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數小時（亦即1至12小時）之期間之後，投予單位劑量的本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0125】 在一些實施例中，本揭露之一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽係調配成錠劑，其可以可選地含有一或多種可用於治療受治療之疾病的其

他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有另一種用於治療反轉錄病毒科感染（包括HIV感染）之活性成分。在一些實施例中，此類錠劑適用於每天給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每週給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每月給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每兩個月給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每三個月給藥一次。在一些實施例中，此類錠劑適用於每六個月給藥一次。

【0126】 本文亦提供治療方法，其中將本揭露之化合物或其互變異構物或醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑或療法組合給予患者。在一些實施例中，對於人類對象，本揭露之化合物或其互變異構物或醫藥上可接受之鹽之總日劑量可係以單次劑量投予之約1至約500 mg。

*HIV*組合療法

【0127】 在上述實施例中，一或多種額外治療劑可係抗HIV劑。在一些實施例中，額外治療劑可係HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特

異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、抗HIV肽、及其組合。

【0128】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其組合。

【0129】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其組合。

【0130】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏期逆轉劑、HIV bNAb、TLR7、TLR8、及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑、及其他用於治療HIV之藥物、及其組合。

【0131】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自多替拉韋(dolutegravir)、卡博特韋(cabotegravir)、地瑞那韋(darunavir)、比替拉韋(bictegravir)、艾法韋林(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)、及利那卡帕韋(lenacapavir)、及其組合。

*HIV*組合藥物

【0132】 組合藥物之實例包括但不限於ATRIPLA[®]（依法韋侖(efavirenz)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱(emtricitabine)）；COMPLERA[®]（EVIPLERA[®]；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩

曲他濱)；STRIBILD[®] (埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋
 酯、及恩曲他濱)；TRUVADA[®] (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他
 濱；TDF+FTC)；DESCOVY[®] (替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；
 ODEFSEY[®] (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林)；GENVOYA[®]
 (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋)；地瑞那韋、半反
 丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及考比西他；依法韋侖、拉米夫定、
 及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；
 替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋
 艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋
 林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋；替
 諾福韋類似物；COMBIVIR[®] (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；
 EPZICOM[®] (LIVEXA[®]；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；
 KALETRA[®] (ALUVIA[®]；洛匹那韋及利托那韋)；TRIUMEQ[®] (多替拉韋
 (dolutegravir)、阿巴卡韋、及拉米夫定)；BIKTARVY[®] (比替拉韋+恩曲他濱
 +替諾福韋艾拉酚胺)、DOVATO[®] (多替拉韋+拉米夫定)、TRIZIVIR[®] (硫
 酸阿巴卡韋、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿扎那韋及考比西
 他；硫酸阿扎那韋及考比西他；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋及考比西
 他；多替拉韋及利匹韋林；多替拉韋及鹽酸利匹韋林；多替拉韋、硫酸阿巴卡
 韋、及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；雷特格韋及拉米夫定；
 多拉韋林、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫
 定、及替諾福韋二吡呋酯；多替拉韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫
 定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定

+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱+鹽酸利匹韋林、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、拉米夫定、卡博特韋+利匹韋林、3-BNC117+艾博韋地(albuvirtide)、elpida (艾法韋林、VM-1500)、及VM-1500A、及雙靶點HIV-1反轉錄酶/核殼蛋白7抑制劑。

其他HIV藥物

【0133】 用於治療HIV之其他藥物之實例包括但不限於黑麴菌素C (aspernigrin C)、醋孟南(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、那曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1病毒性、SB-728-T、1,5-二咖啡醯基奎尼酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、貝韋立馬(bevirimat)衍生物、ABBV-382、ABX-464、AG-1105、APH-0812、APH0202、苔蘚蟲素-1 (bryostatin-1)、苔蘚蟲素類似物、BIT-225、BRII-732、BRII-778、CYT-107、CS-TATI-1、氟-β-D-阿拉伯糖核酸(FANA)修飾之反義寡核苷酸、FX-101、格里菲斯辛(griffithsin)、GSK-3739937、GSK-3739937 (長效)、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、羥氯喹(hydroxychloroquine)、IMB-10035、IMO-3100、IND-02、JL-18008、LADAVRU、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8558、NOV-205、OB-002H、ODE-Bn-TFV、PA-1050040 (PA-040)、PC-707、PGN-007、QF-036、S-648414、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-

90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、DIACC-1010、Fasnall、Immuglo、2-CLIPS肽、HRF-4467、血小板反應蛋白(thrombospondin)類似物、TBL-1004HI、VG-1177、xl-081、AVI-CO-004、rfhSP-D、[18F]-MC-225、URMC-099-C、RES-529、凡迪尼索(Verdinexor)、IMC-M113V、IML-106、抗病毒fc接合物(antiviral fc conjugate, AVC)、WP-1096、WP-1097、珈摩拉(Gammora)、ISR-CO48、ISR-48、ISR-49、MK-8527、大麻素、ENOB-HV-32、HiviCide-I、T-1144、VIR-576、尼帕莫韋(nipamovir)、Covimro、及ABBV-1882。

*HIV*蛋白酶抑制劑

【0134】 HIV蛋白酶抑制劑之實例包括但不限於安普那韋(amprenavir)、阿扎那韋、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋、福沙那韋(fosamprenavir)、福沙那韋鈣、茛地那韋(indinavir)、硫酸茛地那韋、洛匹那韋、奈非那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙奎那韋(saquinavir)、甲磺酸沙奎那韋、替拉那韋(tipranavir)、ASC-09 +利托那韋、AEBL-2、DG-17、GS-1156、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、GRL-02031、及TMC-310911。HIV蛋白酶抑制劑之額外實例係描述於例如美國專利第10,294,234號及美國專利申請公開案第US2020030327號及第US2019210978號中。

*HIV Gag*蛋白抑制劑

【0135】 HIV Gag蛋白抑制劑之實例包括但不限於HRF-10071。

*HIV*核糖核酸酶H抑制劑

【0136】 HIV核糖核酸酶H抑制劑之實例包括但不限於NSC-727447。

*HIV Nef*抑制劑

【0137】 HIV Nef抑制劑之實例包括但不限於FP-1。

*HIV*反轉錄酶抑制劑

【0138】 HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於達匹韋林(dapivirine)、地拉韋啉(delavirdine)、甲磺酸地拉韋啉、多拉韋林(doravirine)、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、香菇多醣(lentinan)、奈韋拉平(nevirapine)、利匹韋林、ACC-007、ACC-008、AIC-292、F-18、KM-023、PC-1005、M1-TFV、M2-TFV、VM-1500A-LAI、PF-3450074、艾法韋林(持續釋放口服，HIV感染)、艾法韋林(長效注射型奈米懸浮液，HIV感染)、及艾法韋林(VM-1500)。非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑之額外非限制性實例包括美國專利第10,548,898號中所揭示之化合物。

【0139】 HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋十八烷氧基乙基酯(AGX-1009)、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX[®]及VIDEX EC[®](地達諾新(didanosine)、ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯

(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、扎西他濱(zalcitabine)、齊多夫定、羅法福韋艾他拉酚胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8583、VM-2500、及KP-1461。

【0140】 HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑之額外實例包括但不限於描述專利公開案US2007049754、US2016250215、US2016237062、US2016251347、US2002119443、US2013065856、US2013090473、US2014221356、及WO04096286中者。

*HIV*整合酶抑制劑

【0141】 HIV整合酶抑制劑之實例包括但不限於埃替格韋(elvitegravir)、埃替格韋(延長釋放微膠囊)、薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯基奎尼酸、3,5-二咖啡醯基奎尼酸之衍生物、金精三羧酸(aurintricarboxylic acid)、金精三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、雷特格韋(raltegravir)、聚乙二醇化雷特格韋、多替拉韋、JTK-351、比替拉韋、AVX-15567、卡博特韋(長效注射劑)、二酮基喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgin)、M-522、M-532、MK-0536、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸(stilbenedisulfonic acid)、T169、STP-0404、VM-3500、XVIR-110、及

ACC-017。HIV整合酶抑制劑之額外非限制性實例包括美國專利第11,084,832號中所揭示之化合物。

【0142】 HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括但不限於CX-05045、CX-05168、及CX-14442。

*HIV*病毒感染因子抑制劑

【0143】 HIV病毒感染因子抑制劑之實例包括但不限於2-胺基-N-(2-甲氧基苯基)-6-((4-硝基苯基)硫基)苯甲醯胺衍生物及Irinol-L。

*HIV*進入抑制劑

【0144】 HIV進入（融合）抑制劑之實例包括但不限於AAR-501、LBT-5001、賽尼克韋羅(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附著抑制劑、gp120抑制劑、gp160抑制劑、及CXCR4抑制劑。

【0145】 CCR5抑制劑之實例包括但不限於阿拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅、馬拉韋羅（長效注射型奈米乳液）、賽尼克韋羅、勒隆利單抗(leronlimab) (PRO-140)、阿達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、塞拉韋羅(thioraviroc)、及vMIP (Haimipu)。

【0146】 gp41抑制劑之實例包括但不限於艾博韋地、恩夫韋地(enfuvirtide)、格里菲斯辛（gp41/gp120/gp160抑制劑）、BMS-986197、恩夫韋地生物改良藥(biobetter)、恩夫韋地生物相似藥(biosimilar)、HIV-1融合抑制劑

(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、CPT-31、Cl3hmAb、利普韋他(lipuvirtide)、PIE-12三聚體、及西夫韋地(sifuvirtide)。

【0147】 CD4附著抑制劑之實例包括但不限於伊巴珠單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0148】 gp120抑制劑之實例包括但不限於抗HIV殺微生物劑、Radha-108(receptol)、3B3-PE38、BMS818251、BanLec、基於膨土之奈米藥物、福斯特賽韋胺丁三醇(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831、VVX-004、及BMS-663068。

【0149】 gp160抑制劑之實例包括但不限於防己諾林鹼(fangchinoline)。

【0150】 CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽、及vMIP (Haimipu)。

*HIV*成熟抑制劑

【0151】 HIV成熟抑制劑之實例包括但不限於BMS-955176、GSK-3640254、及GSK-2838232。

潛伏期逆轉劑

【0152】 潛伏期逆轉劑之實例包括但不限於類鐸受體(TLR)促效劑(包括TLR7促效劑(例如GS-9620)、TLR8促效劑、及TLR9促效劑)、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑(諸如萬科(velcade))、蛋白激酶C(PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET-布羅莫域4(BRD4)抑制劑(諸如ZL-0580、阿帕他隆(apabetalone))、離子黴素、IAP拮抗劑(細胞凋亡蛋白抑制劑, 諸如APG-1387、LBW-242)、SMAC擬似物(包括TL32711、LCL161、

GDC-0917、HGS1029、AT-406、Debio-1143)、PMA、SAHA(辛二醯苯胺異脛肼酸(suberanilohydroxamic acid)、或辛二醯基、苯胺化物、及異脛肼酸)、NIZ-985、IL-15調節抗體(包括IL-15、IL-15融合蛋白、及IL-15受體促效劑)、JQ1、二硫龍(disulfiram)、兩性黴素B(amphotericin B)、及泛素抑制劑(諸如拉格唑拉(largazole)類似物、APH-0812、及GSK-343)。PKC活化劑之實例包括但不限於吡啶內醯胺(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇(ingenol) B、及DAG-內酯。

【0153】 TLR7促效劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2010143301號中所述者。

【0154】 TLR8促效劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2017071944號中所述者。

組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑

【0155】 在一些實施例中，如本文所述之藥劑係與組蛋白去乙醯酶之抑制劑組合，例如組蛋白去乙醯酶1、組蛋白去乙醯酶9(HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734)。HDAC抑制劑之實例包括但不限於阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他(belinostat)、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CT-101、CUDC-907(非米司他(fimepinostat))、恩替司他(entinostat)、吉韋司他(givinostat)、莫塞司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普拉司他(pracinostat)、奎西司他(quisinostat)(JNJ-26481585)、雷米諾他(resminostat)、瑞科司他(ricolinostat)、羅米地辛

(romidepsin)、SHP-141、TMB-ADC、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他(vorinostat)、替諾斯汀(tinostamustine)、雷米諾他、及恩替司他。

殼體抑制劑

【0156】 殼體抑制劑之實例包括但不限於殼體聚合抑制劑或殼體破壞化合物、HIV核殼蛋白p7 (NCp7)抑制劑（諸如偶氮二甲醯胺）、HIV p24殼體蛋白抑制劑、利那卡帕韋(GS-6207)、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301、及AVI-CAN1-15系列、PF-3450074、HIV-1殼體抑制劑（HIV-1感染，Shandong University）、及(GSK WO2019/087016)中所述之化合物。

【0157】 殼體抑制劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2018051005號及第US2016108030號中所述者。

【0158】 HIV殼體抑制劑之額外實例包括但不限於美國專利申請公開案第US2014221356號及第US2016016973號中所述者。

細胞色素P450 3抑制劑

【0159】 細胞色素P450 3抑制劑之實例包括但不限於美國專利第7,939,553號中所述者。

RNA聚合酶調節劑

【0160】 RNA聚合酶調節劑之實例包括但不限於美國專利第10,065,958號及第8,008,264號中所述者。

免疫檢查點調節劑

【0161】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑、或促效劑組合。阻斷或抑制抑制性免疫檢查點可正向調節T細胞或NK細胞活化且預防經感染之細胞之免疫逃脫。活化或刺激刺激性免疫檢查點可放大免疫檢查點抑制劑在感染治療劑之效應。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控T細胞反應（例如綜述於Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110）。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控NK細胞反應（例如綜述於Davis et al., *Semin Immunol.*(2017) 31:64 - 75及Chiossone et al., *Nat Rev Immunol.*(2018) 18(11):671-688）。

【0162】 免疫檢查點蛋白或受體之實例包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域2 (TMIGD2, CD28H)、CD84 (LY9B, SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1, B7H6)；HERV-H LTR關聯2 (HHLA2, B7H7)；可誘導T細胞共刺激劑(ICOS, CD278)；可誘導T細胞共刺激劑配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋

巴球相關(BTLA)) ; TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFSF13B (BAFF) ;
TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL) ; MHC第I型多肽相關序列A (MICA) ;
MHC第I型多肽相關序列B (MICB) ; CD274 (CD274, PDL1, PD-L1) ; 程式性細胞
死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1) ; 細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4, CD152) ;
CD80 (B7-1)、CD28 ; 連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112) ; CD226
(DNAM-1) ; 小兒麻痺病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155) ; 含PVR相關
免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R) ; 具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT) ; 含T
細胞免疫球蛋白及黏蛋白域4 (TIMD4; TIM4) ; A型肝炎病毒細胞性受體2
(HAVCR2, TIMD3, TIM3) ; 半乳糖凝集素9 (LGALS9) ; 淋巴球活化3 (LAG3,
CD223) ; 信號傳導淋巴球性活化分子家族成員1 (SLAMF1, SLAM, CD150) ; 淋
巴球抗原9 (LY9, CD229, SLAMF3) ; SLAM家族成員6 (SLAMF6, CD352) ;
SLAM家族成員7 (SLAMF7, CD319) ; UL16結合蛋白1 (ULBP1) ; UL16結合蛋白
2 (ULBP2) ; UL16結合蛋白3 (ULBP3) ; 視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E ;
ULBP4) ; 視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G ; ULBP5) ; 視黃酸早期轉錄物1L
(RAET1L ; ULBP6) ; 淋巴球活化3 (CD223) ; 殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三
個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1) ; 殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1,
NKG2A, CD159A) ; 殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314) ; 殺手
細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C) ; 殺手細胞凝集素樣受體C3
(KLRC3, NKG2E) ; 殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4, NKG2F) ; 殺手細胞免疫
球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1) ; 殺手細胞免疫球蛋白樣
受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2) ; 殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二
個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3) ; 殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、

及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)；及造血前驅細胞激酶1 (HPK1, MAP4K1)。

【0163】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。例示性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴球相關(BTLA))；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴球活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；可誘導T細胞共刺激劑(ICOS, CD278)；可誘導T細胞共刺激劑配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；

TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)、小兒麻痺病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。參見例如Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110。

【0164】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。例示性NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)。在各種實施例中，本文所述之藥劑係與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。例示性NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis et al., *Semin Immunol.*(2017) 31:64 – 75；Fang et al., *Semin Immunol.*(2017) 31:37-54；及 Chiossone et al., *Nat Rev Immunol.*(2018) 18(11):671-688。

【0165】 在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1

(CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之小型有機分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑係選自由GS-4224、GS-4416、INCB086550、及MAX10181所組成之群組。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0166】 可共投予的CTLA4抑制劑之實例包括但不限於易普利姆單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0167】 可共投予的PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑之實例包括但不限於派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317 (緹勒珠單抗(tislelizumab))、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001 (特瑞普利單抗(toripalimab))、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210 (坎立珠單抗(camrelizumab))、Sym-021、ABBV-181 (布格利單抗(budigalimab))、

PD1-PIK、BAT-1306、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042 (多斯利單抗(dostarlimab))、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155)、KN-035、IBI-308 (斯迪利單抗(sintilimab))、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824 (PD-L1/TGFβ-EC域)、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)、及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

【0168】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與抗TIGIT抗體 (諸如BMS-986207、RG-6058、及AGEN-1307) 組合。

*TNF*受體超家族(*TNFRSF*)成員促效劑或活化劑

【0169】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與一或多個TNF受體超家族(*TNFRSF*)成員之促效劑組合，例如下列之一或多者的促效劑：TNFRSF1A (NCBI基因ID：7132)、TNFRSF1B (NCBI基因ID：7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134；NCBI基因ID：7293)、TNFRSF5 (CD40；NCBI基因ID：958)、TNFRSF6 (FAS，NCBI基因ID：355)、TNFRSF7 (CD27，NCBI基因ID：939)、TNFRSF8 (CD30，NCBI基因ID：943)、TNFRSF9 (4-1BB、CD137，NCBI基因ID：3604)、TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1，

NCBI基因ID：8797)、TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2, NCBI基因ID：8795)、TNFRSF10C (CD263、TRAILR3, NCBI基因ID：8794)、TNFRSF10D (CD264、TRAILR4, NCBI基因ID：8793)、TNFRSF11A (CD265、RANK, NCBI基因ID：8792)、TNFRSF11B (NCBI基因ID：4982)、TNFRSF12A (CD266, NCBI基因ID：51330)、TNFRSF13B (CD267, NCBI基因ID：23495)、TNFRSF13C (CD268, NCBI基因ID：115650)、TNFRSF16 (NGFR、CD271, NCBI基因ID：4804)、TNFRSF17 (BCMA、CD269, NCBI基因ID：608)、TNFRSF18 (GITR、CD357, NCBI基因ID：8784)、TNFRSF19 (NCBI基因ID：55504)、TNFRSF21 (CD358、DR6, NCBI基因ID：27242)、及TNFRSF25 (DR3, NCBI基因ID：8718)。

【0170】 可共投予的抗TNFRSF4 (OX40)抗體之實例包括但不限於MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (塔沃西單抗(tavolixizumab))、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、及描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、及WO2018089628中者。

【0171】 可共投予的抗TNFRSF5 (CD40)抗體之實例包括但不限於RG7876、SEA-CD40、APX-005M、及ABBV-428。

【0172】 在一些實施例中，共投予抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)。

【0173】 可共投予的抗TNFRSF9 (4-1BB, CD137)抗體之實例包括但不限於烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN2373、及ADG-106。

【0174】 可共投予的抗TNFRSF18 (GITR)抗體之實例包括但不限於 MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中所述者。在一些實施例中，共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段經共投予。此類抗體係描述於例如WO2017096179及WO2018089628。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞銜接器

【0175】 在各種實施例中，本文所述之藥劑係與針對下列之雙特異性NK細胞銜接器(BiKE)或三特異性NK細胞銜接器(TriKE)（例如不具有Fc）或雙特異性抗體（例如具有Fc）組合：NK細胞活化受體（例如CD16A）、C型凝集素受體（CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及NKG2F）、天然細胞毒性受體（NKp30、NKp44、及NKp46）、殺手細胞C型凝集素樣受體（NKp65、NKp80）、Fc受體FcγR（其介導抗體依賴性細胞細胞毒性）、SLAM家族受體（例如2B4、SLAMF6、及SLAMF7）、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)（KIR-2DS及KIR-3DS）、DNAM-1、及CD137 (41BB)。視情況，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投予的說明性雙特異性NK細胞銜接器靶向CD16及如本文所述之一或多種HIV相關抗原。BiKE及TriKE係描述於例如Felices et al., *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333 – 346；Fang et al., *Semin Immunol.*(2017) 31:37-54。三特異性NK細胞銜接器(TRiKE)之實例包括但不限於OXS-3550、HIV-TriKE、及CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

吲哚胺-吡咯-2,3-二加氧酶(IDO1)抑制劑

【0176】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1；NCBI基因ID：3620) 之抑制劑組合。IDO1抑制劑之實例包括但不限於BLV-0801、依波斯他(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃萘醌(pyranonaphthoquinone)衍生物(SN-35837)、雷米諾他、SBLK-200802、BMS-986205、shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、及LY-3381916。

類鐸受體(TLR)促效劑

【0177】 在各種實施例中，如本文所述之藥劑係與類鐸受體(TLR)之促效劑組合，例如TLR1 (NCBI基因ID：7096)、TLR2 (NCBI基因ID：7097)、TLR3 (NCBI基因ID：7098)、TLR4 (NCBI基因ID：7099)、TLR5 (NCBI基因ID：7100)、TLR6 (NCBI基因ID：10333)、TLR7 (NCBI基因ID：51284)、TLR8 (NCBI基因ID：51311)、TLR9 (NCBI基因ID：54106)、及/或TLR10 (NCBI基因ID：81793) 之促效劑。可共投予的例示性TLR7促效劑包括但不限於AL-034、DSP-0509、GS-9620 (維沙莫德(vesatolimod))、維沙莫德類似物、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫特(imiquimod))、GSK-2245035、雷西莫特(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795、及下列中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、

WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。TLR7/TLR8促效劑包括但不限於NKTR-262、特拉莫德(telratolimod)、及BDB-001。TLR8促效劑包括但不限於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德(motolimod)、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、及下列中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。TLR9促效劑包括但不限於AST-008、庫比莫德(cobitolimod)、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、S-540956、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、

IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特(leftolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索莫德(tilsotolimod)、及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括瑞他立德(rintatolimod)、poly-ICLC、RIBOXXON[®]、Apoxsim、RIBOXXIM[®]、IPH-33、MCT-465、MCT-475、及ND-1.1。TLR4促效劑包括但不限於G-100及GSK-1795091。

CDK抑制劑或拮抗劑

【0178】 在一些實施例中，本文所述之藥劑係與CDK之抑制劑或拮抗劑組合。在一些實施例中，CDK抑制劑或拮抗劑係選自由VS2-370所組成之群組。

STING促效劑、RIG-I及NOD2調節劑

【0179】 在一些實施例中，本文所述之藥劑係與干擾素基因刺激劑(STING)組合。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑係選自由下列所組成之群組：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、STING促效劑(潛伏性HIV)、5,6-二甲基吡嗪-4-乙酸(DMXAA)、環狀-GAMP (cGAMP)、及環狀-二-AMP。在一些實施例中，本文所述之藥劑係與RIG-I調節劑(諸如RGT-100)或NOD2調節劑(諸如SB-9200及IR-103)組合。

LAG-3及TIM-3抑制劑

【0180】 在某些實施例中，如本文所述之藥劑係與抗TIM-3抗體(諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390)組合。

【0181】 在某些實施例中，本文所述之抗體或抗原結合片段係與抗LAG-3（淋巴球活化）抗體（諸如瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385）組合。

介白素促效劑

【0182】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與介白素促效劑（諸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12促效劑）組合；IL-2受體促效劑之實例，諸如普留淨(proleukin)（阿地介白素，IL-2）；BC-IL (Cel-Sci)、聚乙二醇化IL-2（例如NKTR-214）；IL-2之經修飾變體（例如THOR-707）、貝培阿地白介素(bempegaldesleukin)、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15；IL-15促效劑之實例包括但不限於ALT-803、NKTR-255、及hetIL-15、介白素15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15辛索林(Synthorin)（聚乙二醇化IL-15）、P-22339、及IL-15 -PD-1融合蛋白N-809；IL-7之實例包括但不限於CYT-107。

【0183】 可與本揭露之藥劑組合的額外基於免疫之療法之實例包括但不限於干擾素 α 、干擾素 α -2b、干擾素 α -n3、聚乙二醇干擾素 α 、干擾素 γ ；FLT3促效劑，諸如CDX-301、GS-3583、吉朋(gepon)、諾弗龍(normferon)、聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b、及RPI-MN。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0184】 PI3K抑制劑之實例包括但不限於艾代拉里斯(idelalisib)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、CAI乳清酸鹽、考班昔布(copanlisib)、杜

維昔布(duvelisib)、吉達昔布(gedatolisib)、來那替尼(neratinib)、帕努昔布(panulisib)、哌立福新(perifosine)、皮克昔布(pictilisib)、皮拉昔布(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉、索諾昔布(sonolisib)、泰尼昔布(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765、及ZSTK-474。

α -4/ β -7拮抗劑

【0185】 整合素 α -4/ β -7拮抗劑之實例包括但不限於PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特甲基(carotegrast methyl)、及維多珠單抗(vedolizumab)。

HPK1抑制劑

【0186】 HPK1抑制劑之實例包括但不限於ZYF-0272及ZYF-0057。

靶向HIV之抗體

【0187】 HIV抗體、雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質之實例包括但不限於DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、bNAb（廣泛中和HIV-1抗體）、TMB-360、TMB-370、及靶向HIV gp120或gp41之抗體、靶向HIV之抗體募集分子(antibody-recruiting molecule)、

抗CD63單株抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、gp120雙特異性單株抗體、CCR5雙特異性抗體、抗Nef單域抗體、抗Rev抗體、駱駝科動物衍生之抗CD18抗體、駱駝科動物衍生之抗ICAM-1抗體、DCVax-001、gp140靶向抗體、基於gp41之HIV治療性抗體、人類重組mAb (PGT-121)、PGT121.414.LS、伊巴珠單抗、伊巴珠單抗（第二代）、Immuglo、MB-66、靶向KLIC之殖株3人類單株抗體（HIV感染）、GS-9721、BG-HIV、VRC-HIVMAB091-00-AB。

【0188】 可使用各種bNAb。實例包括但不限於描述於下列中者：美國專利第8673307號、第9,493,549號、第9,783,594號、第10,239,935號、US2018371086、US2020223907、WO2014/063059、WO2012/158948、WO2015/117008、及PCT/US2015/41272、及WO2017/096221，包括抗體12A12、12A21、NIH45-46、bANC131、8ANC134、IB2530、INC9、8ANC195、8ANC196、10-259、10-303、10-410、10-847、10-996、10-1074、10-1121、10-1130、10-1146、10-1341、10-1369、及10-1074GM。額外實例包括描述於下列中者：Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012)、Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(41): 16538-43 (2013)、Scheid et al., *Science*, 333 : 1633-1637 (2011)、Scheid et al., *Nature*, 458:636-640 (2009)、Eroshkin et al, *Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):D1 133-9 (2014)、Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(1):225-44 (2013)，諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E81（其等全部皆結合gp41之MPER）；PG9、PG16、CH01-04（其等全部皆結合V1V2-聚醣）、2G12（其結合至外域聚醣）；b12、HJ16、CH103-106、VRC01-03、VRC-PG04、04b、VRC-CH30-34、3BNC62、3BNC89、3BNC91、3BNC95、3BNC104、3BNC176、及8ANC131（其等全部皆結合至CD4結合位點）。

【0189】 可用作組合療法中之第二治療劑的額外廣泛中和抗體係描述於例如美國專利第8,673,307號；第9,493,549號；第9,783,594號；及WO 2012/154312；WO2012/158948；WO 2013/086533；WO 2013/142324；WO2014/063059；WO 2014/089152、WO 2015/048462；WO 2015/103549；WO 2015/117008；WO2016/014484；WO 2016/154003；WO 2016/196975；WO 2016/149710；WO2017/096221；WO 2017/133639；WO 2017/133640，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。額外實例包括但不限於描述於下列中者：Sajadi et al., Cell.(2018) 173(7):1783-1795；Sajadi et al., J Infect Dis.(2016) 213(1):156-64；Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012)、Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013)、Scheid et al., Science, 333 : 1633-1637 (2011)、Scheid et al., Nature, 458:636-640 (2009)、Eroshkin et al., Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):D1 133-9 (2014)、Mascola et al., Immunol Rev., 254(1):225-44 (2013)，諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2、10-1074、及LN01（其等全部結合gp41之MPER）。

【0190】 額外抗體之實例包括但不限於巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、BF520.1、BiIA-SG、CH01、CH59、C2F5、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、CAP256V2LS、3BNC117、3BNC117-LS、3BNC60、DH270.1、DH270.6、D1D2、10-1074-LS、Cl3hmAb、GS-9722（依帕韋單抗(elipovimab)）、DH411-2、BG18、GS-9721、GS-9723、PGT145、PGT121、PGT-121.60、PGT-121.66、PGT122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-151、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-128、PGT-

136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、MDX010（伊匹單抗）、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGDM1400、PGDM12、PGDM21、PCDN-33A、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、PGDM1400、MDX010（伊匹單抗）、VRC01、VRC-01-LS、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC07-523LS、VRC24、VRC41.01、10E8VLS、3810109、10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、P2G12、VRC07、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、VRC29.03、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E及VRC38.01、PGT-151、CAP248-2B、35O22、ACS202、VRC34及VRC34.01、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2、及LN01。

【0191】 HIV雙特異性及三特異性抗體之實例包括但不限於MGD014、B12BiTe、BiIA-SG、TMB-雙特異性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab、10E8v4/PGT121-VRC01。

【0192】 體內遞送bNAb之實例包括但不限於AAV8-VRC07；編碼抗HIV抗體VRC01之mRNA；及編碼3BNC117之經工程改造之B細胞(Hartweger et al., *J. Exp. Med.* 2019, 1301)。

藥物動力學增強劑

【0193】 藥物動力學增強劑之實例包括但不限於考比西他(cobicistat)及利托那韋。

額外治療劑

【0194】 額外治療劑之實例包括但不限於揭示於下列中之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences)、及WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

HIV疫苗

【0195】 HIV疫苗之實例包括但不限於肽疫苗、重組次單元蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、HIV MAG DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗組合、腺病毒載體疫苗（腺病毒載體，諸如Ad5、Ad26、或Ad35）、類人猿(simian)腺病毒（黑猩猩、大猩猩、恆河猴，亦即rhAd）、腺相關病毒載體疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗（例如ChAdOX1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、Pan5、Pan6、Pan7、Pan9）、基於克沙奇病毒之疫苗、

基於腸病毒之疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基於慢病毒載體之疫苗、沙狀病毒疫苗（諸如LCMV、皮欽德(Pichinde)）、基於兩片段或三片段沙狀病毒之疫苗、基於三聚體之HIV-1疫苗、基於麻疹病毒之疫苗、基於黃病毒載體之疫苗、基於菸草鑲嵌病毒載體之疫苗、基於水痘帶狀疱疹病毒之疫苗、基於人類副流感病毒第3型(PIV3)之疫苗、基於痘病毒之疫苗（經修飾之安卡拉牛痘病毒(MVA)、正痘病毒衍生之NYVAC、及禽痘病毒衍生之ALVAC（金絲雀痘病毒）株）；基於雞痘(fowlpox)病毒之疫苗、基於彈狀病毒(rhabdovirus)之疫苗，諸如VSV及馬拉巴病毒(marabavirus)；基於重組人類CMV (rhCMV)之疫苗、基於 α 病毒之疫苗，諸如塞姆利基森林病毒(semliki forest virus)、委內瑞拉馬腦炎病毒、及辛德畢斯病毒(sindbis virus)；（參見Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, **2017**, DOI: 10.1128/CVI.00298-16）；LNP調配之基於mRNA之治療性疫苗；LNP調配之自我複製RNA/自我擴增RNA疫苗。

【0196】 疫苗之實例包括：AAVLP-HIV疫苗、AE-298p、抗CD40.Env-gp140疫苗、Ad4-EnvC150、BG505 SOSIP.664 gp140佐劑疫苗、BG505 SOSIP.GT1.1 gp140佐劑疫苗、ChAdOx1.tHIVconsv1疫苗、CMV-MVA三重疫苗、ChAdOx1.HTI、Chimigen HIV疫苗、ConM SOSIP.v7 gp140、ALVAC HIV (vCP1521)、AIDSVAX B/E (gp120)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、MPER-656微脂體次單元疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多支DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NacGM3/VSSP ISA-51、poly-ICLC佐劑疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-

06)、ChAdV63.HIVconsv、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-EnvF、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、基於N123-VRC-34.01誘導表位之HIV疫苗、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、GOVX-C55、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、ENOB-HV-11、ENOB-HV-12、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、MagaVax、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、表現SCaVII之DNA及Sev載體疫苗、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV + MVA鑲嵌疫苗+ gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、VIR-1111、IHV-001、及類病毒顆粒疫苗（諸如偽病毒粒子疫苗）、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、接合物多肽疫苗、樹突細胞疫苗（諸如DermaVir）、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗（PIKA佐劑）、i-key/MHC第II型表位雜合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、缺乏pp71之HCMV載體HIV gag疫苗、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、UBI HIV gp120、Vacc-4x +羅米地辛、變體gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980；基於eOD-GT8 60mer之疫苗、PD-201401、env (A, B, C, A/E)/gag (C) DNA疫苗、gp120 (A,B,C,A/E)蛋

白疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗（GLA-SE佐劑）、HIV p24gag初免-加強質體DNA疫苗、刺激HIV-1 iglb12中和VRC-01抗體之抗CD4疫苗、基於沙狀病毒載體之疫苗(Vaxwave, TheraT)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、基於mRNA之疾病預防性疫苗、VPI-211、多聚體HIV gp120疫苗(Fred Hutchinson cancer center)、TBL-1203HI、CH505 TF chTrimer、CD40.HIVRI.Env疫苗、Drep-HIV-PT-1、mRNA-1644、及mRNA-1574。

生育控制（避孕）組合療法

【0197】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與生育控制或避孕方案組合。可與本揭露之藥劑組合的用於生育控制（避孕）之治療劑包括但不限於乙酸環丙孕酮、去氧孕烯(desogestrel)、地諾孕素(dienogest)、屈螺酮(drospirenone)、戊酸雌二醇(estradiol valerate)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)、炔諾醇(ethynodiol)、依托孕烯(etonogestrel)、L-5-甲基四氫葉酸鹽(levomefolate)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、利奈孕醇(lynestrenol)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、美雌醇(mestranol)、美服培酮(mifepristone)、米索前列醇(misoprostol)、乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)、甲基孕酮(norelgestromin)、炔諾酮(norethindrone)、異炔諾酮(noretynodrel)、諾孕酯(norgestimate)、奧美昔芬(ormeloxifene)、乙酸塞孕酮(segestersone acetate)、乙酸烏利司他(ulipristal acetate)、及其任何組合。

【0198】 在一具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一、二、三、或四種選自下列之額外治療劑組合：ATRIPLA[®]（依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯、及恩曲他濱）；COMPLERA[®]

(EVIPLERA[®]；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱)；STRIBILD[®] (埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱)；TRUVADA[®] (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC)；DESCOVY[®] (替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY[®] (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林)；GENVOYA[®] (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋)；BIKTARVY[®] (比替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺)、阿德福韋；阿德福韋酯；考比西他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋艾拉酚胺及埃替格韋；替諾福韋艾拉酚胺+埃替格韋 (直腸配方，HIV感染)；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ[®] (多替拉韋 (dolutegravir)、阿巴卡韋、及拉米夫定)；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋、及拉米夫定；雷特格韋；聚乙二醇化雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；拉米夫定+洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋；馬拉韋羅；替諾福韋+恩曲他濱+馬拉韋羅、恩夫韋地；ALUVIA[®] (KALETRA[®]；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR[®] (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM[®] (LIVEXA[®]；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR[®] (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿扎那韋及考比西他；阿扎那韋及考比西他；地瑞那韋及考比西他；阿扎那韋；硫酸阿扎那韋；多替拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿扎那韋及利托那韋；地瑞那韋；拉米夫定；普拉斯汀；福沙那韋；福沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茛地那韋；硫酸茛地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙奎那韋；阿地

介白素；扎西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啉；甲磺酸地拉韋啉；Radha-108（瑞西普托）；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡啶酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0199】 在一些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑及HIV非核苷反轉錄酶抑制劑組合。在另一具體實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在一額外實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與至少一種HIV核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與兩種HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑組合。

【0200】 在另一實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，第一額外治療劑係選自多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、及利那卡帕韋，第二額外治療劑係選自恩曲他濱及拉米夫定。

【0201】 在一些實施例中，本文所揭示之藥劑或其醫藥組成物係與選自由下列所組成之群組的第一額外治療劑（避孕）組合：乙酸環丙孕酮、去氧孕烯(desogestrel)、地諾孕素(dienogest)、屈螺酮(drospirenone)、戊酸雌二醇(estradiol valerate)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)、炔諾醇(ethynodiol)、依托孕烯(etonogestrel)、L-5-甲基四氫葉酸鹽(levomefolate)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、

利奈孕醇(lynestrenol)、乙酸甲羰孕酮(medroxyprogesterone acetate)、美雌醇(mestranol)、美服培酮(mifepristone)、米索前列醇(misoprostol)、乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)、甲基孕酮(norelgestromin)、炔諾酮(norethindrone)、異炔諾酮(noretynodrel)、諾孕酯(norgestimate)、奧美昔芬(ormeloxifene)、乙酸塞孕酮(segestersone acetate)、乙酸烏利司他(ulipristal acetate)、及其任何組合。

基因療法及細胞療法

【0202】 在某些實施例中，本文所述之藥劑與基因或細胞療法方案組合。基因療法及細胞療法包括但不限於靜默基因之基因修飾；直接殺滅經感染之細胞之基因方法；輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對經感染之細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統以殺滅經感染之細胞、或找到及殺滅經感染之細胞；修飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對感染之內源性免疫反應性。細胞療法之實例包括但不限於LB-1903、ENOB-HV-01、ENOB-HV-21、ENOB-HV-31、GOVX-B01、過度表現ALDH1之HSPC (LV-800，HIV感染)、AGT103-T、及基於SupT1細胞之療法。樹突細胞療法之實例包括但不限於AGS-004。CCR5基因編輯劑包括但不限於SB-728T、SB-728-HSPC。CCR5基因抑制劑包括但不限於Cal-1及慢病毒載體CCR5 shRNA/TRIM5 α /TAR誘餌轉導之自體CD34陽性造血前驅細胞 (HIV感染/HIV相關淋巴瘤)。在一些實施例中，將C34-CCR5/C34-CXCR4表現性之CD4陽性T細胞與一或多種多特異性抗原結合分子共投予。在一些實施例中，將本文所述之藥劑與AGT-103轉導自體T細胞療法或AAV-eCD4-Ig基因療法共投予。

基因編輯器

【0203】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與基因編輯器組合，例如HIV靶向基因編輯器。在各種實施例中，基因體編輯系統可選自由下列所組成之群組：CRISPR/Cas9複合物、鋅指核酸酶複合物、TALEN複合物、歸巢內核酸酶複合物、及大範圍核酸酶(meganuclease)複合物。說明性HIV靶向CRISPR/Cas9系統包括（不限於）EBT-101。

CAR-T細胞療法

【0204】 在一些實施例中，本文所述之藥劑可與免疫效應細胞群共投予，免疫效應細胞經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括HIV套膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上之CD4結合位點、gp120上之CD4誘導結合位點、gp120上之N聚醣、gp120之V2、gp41上之近膜區。免疫效應細胞係T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞係CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、或其組合。細胞可為自體或同種異體。HIV CAR-T之實例包括A-1801、A-1902、可轉換CAR-T、VC-CAR-T、CMV-N6-CART、抗HIV duoCAR-T、抗CD4 CART細胞療法、CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN T細胞、雙重抗CD4 CART-T細胞療法（CD4 CAR+C34-CXCR4 T細胞）、抗CD4 MicAbody抗體+抗MicAbody CAR T細胞療法（iNKG2D CAR，HIV感染）、GP-120 CAR-T療法、經基因工程改造以表現CD4 CAR及C46肽之自體造血幹細胞。

TCR-T細胞療法

【0205】 在某些實施例中，本文所述之藥劑係與TCR-T細胞群組合。

TCR-T細胞經工程改造以靶向病毒感染細胞表面上所存在之HIV衍生肽，例如ImmTAV。

B細胞療法

【0206】 在某些實施例中，本文所述之抗體或抗原結合片段係與經基因修飾以表現廣泛中和抗體之B細胞群組合，諸如3BNC117 (Hartweiger et al., *J. Exp. Med.* 2019, 1301, Moffett et al., *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 17 May 2019)。

【0207】 如本文所揭示之化合物（例如式I至式VI中之任一者之化合物）可與一、二、三、或四種額外治療劑以任何劑量的式I至式VI中之任一者之化合物（例如1 mg至500 mg的化合物）組合。

【0208】 在一個實施例中，提供套組，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種（例如一、二、三、一或二、或一至三種）額外治療劑之組合。

【0209】 在一個實施例中，套組之一或多種額外治療劑係抗HIV劑，其係選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法）、靶向HIV殼體之化合物、潛伏期逆轉劑、HIV bNAbs、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、

HIV抗體、廣泛中和HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV病毒感染因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆週期蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及其組合。

【0210】 在一些實施例中，套組之一或多種額外治療劑係選自用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療性蛋白質、及其組合。

【0211】 在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV非核苷反轉錄酶抑制劑。在另一具體實施例中，套組包括本

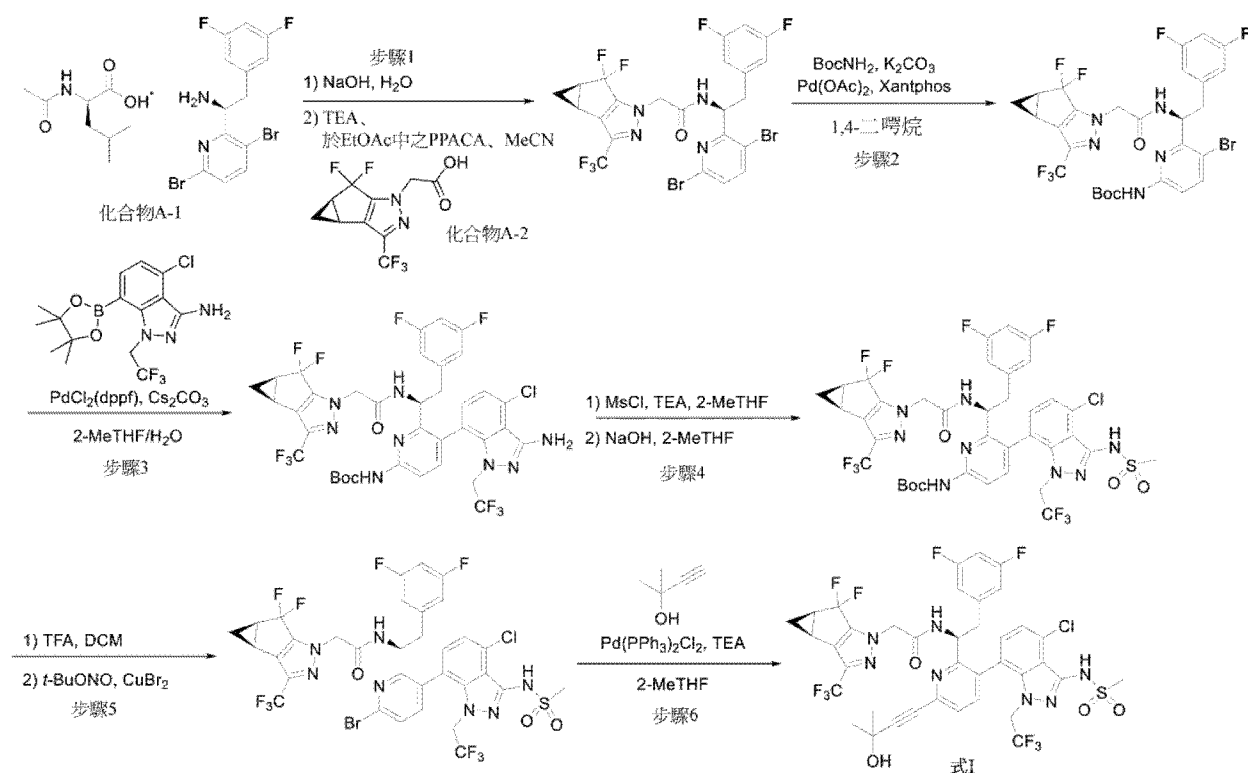
文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV蛋白酶抑制化合物。在一額外實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、及藥物動力學增強劑。在某些實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、至少一種HIV核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、及藥物動力學增強劑。在另一實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及兩種HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、HIV核苷反轉錄酶抑制劑、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一、二、三、或四種HIV bNAbs。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、一、二、三、或四種HIV bNAbs、及HIV殼體抑制劑。在一具體實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、一、二、三、或四種HIV bNAbs、HIV殼體抑制劑、及HIV核苷反轉錄酶抑制劑。

*HIV*長效療法

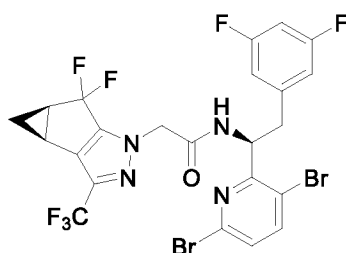
【0212】 作為長效方案正在開發的藥物之實例包括但不限於卡博特韋、利匹韋林、任何整合酶LA、VM-1500 LAI、馬拉韋羅(LAI)、替諾福韋植入物、多拉韋林、雷特格韋、及長效多替拉韋。

VI. 實例

實例1. *N*-((*S*)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-7-基)-6-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡唑-1-基)乙醯胺

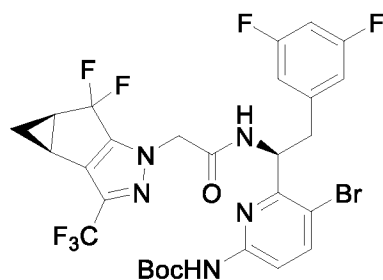


步驟1. *N*-((*S*)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡唑-1-基)乙醯胺



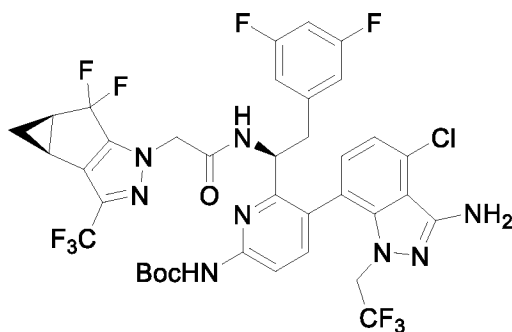
【0213】 在反應器中裝入化合物A-1 (200 g, 1.0 equiv.)及水(1.8 L)，且藉由裝入2 N NaOH (於358 mL水中之15.7 g NaOH) 將pH調整至10。在混合物中裝入二氯甲烷(1.6 L)，且將內容物在20°C下攪動0.5小時。將各層分離，且將水層用二氯甲烷(800 mL)萃取。將合併之有機層用5 wt% NaCl溶液(600 mL)洗滌並以MgSO₄ (400 g, 2份) 乾燥。將乾燥劑濾出並用二氯甲烷(400 mL)洗滌。將濾液濃縮至乾，以提供(S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺游離鹼。向反應器中裝入(S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺游離鹼(150 g, 1.0 equiv.)及MeCN (1.5 L)，接著裝入化合物A-2 (140.4 g, 1.3 equiv.)及三乙胺(116.2 g, 3.0 equiv.)。在1小時內向混合物中裝入PPACA (389.6 mL, 50%於EtOAc中, 1.6 equiv.)，接著將混合物在20°C下攪動4小時，接著在真空下在NMT 40°C下濃縮至乾。將殘餘物用EtOAc (2.3 L)及水(2.3 L)稀釋，且將各層分離。將有機層用EtOAc (2.3 L)反萃取。將有機層用5 wt% NaCl水溶液(1.5 L)洗滌，接著用NaHCO₃水溶液(1.5 L)洗滌。將有機層在真空下在NMT 40°C下濃縮至約10 vol，接著在1.5小時內緩慢裝入正庚烷(3.0 L)。將漿料在40°C下攪動0.5小時，接著冷卻至20°C並攪動1小時。將固體藉由過濾單離並用正庚烷(750 mL)洗滌。將濕餅在真空下乾燥，以提供標題化合物。

步驟2.三級丁基(5-溴-6-((S)-1-(2-((3*b*S,4*a*R)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸酯



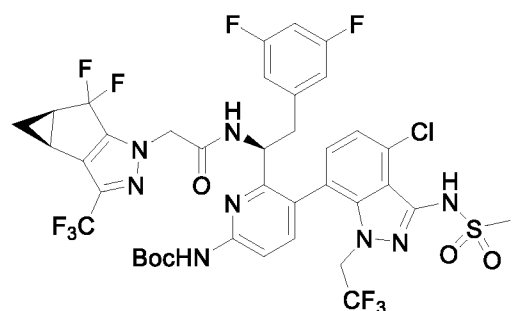
【0214】 在反應器中裝入N-((*S*)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺(100 g, 1.0 equiv.)、Pd(OAc)₂ (1.7 g, 5 mol%)、Xantphos (13.2 g, 15 mol%)、BocNH₂ (21.4 g, 1.2 equiv.)、及K₂CO₃ (42.1 g, 2.0 equiv.)。將反應器抽真空，接著用N₂吹掃兩次。在N₂氣氛下向混合物中裝入1,4-二噁烷(700 mL)。將內容物在80°C下攪動22小時，接著冷卻至20°C，並用EtOAc (1.0 L)稀釋。將混合物用水(1.0 L)洗滌，且將各層分離。將有機層通過矽藻土墊(50 g)過濾，且將濾餅用EtOAc (500 mL)洗滌。將濾液在真空下濃縮至乾，接著在NMT 40°C下與MeCN (300 mL)共蒸發成殘餘物。將殘餘物用MeCN (800 mL)及水(800 mL)稀釋，接著將固體藉由過濾單離、用MeCN:水(200 mL, 1:1 v/v)潤洗。將固體在真空下乾燥並藉由層析法純化，以提供標題化合物。

步驟3.三級丁基(5-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-7-基)-6-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸酯



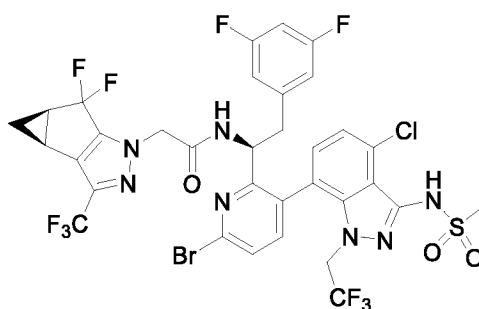
【0215】 向反應器中裝入三級丁基(5-溴-6-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸酯(180 g, 1.0 equiv.)、4-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-3-胺(117.2 g, 1.2 equiv.)、PdCl₂(dppf) (9.5 g, 5 mol%)、及Cs₂CO₃ (254.1 g, 3.0 equiv.)。將反應器抽真空，接著用氮氣回填兩次。在氮氣下在反應器中裝入MeTHF (1260 mL)及水(360 mL)。將內容物在70°C下攪動4小時，接著冷卻至20°C，並用水(360 mL)及EtOAc (360 mL)稀釋。將混合物通過矽藻土墊(90 g)過濾並用EtOAc (900 mL)洗滌。將各層分離，且將水相用EtOAc (900 mL)反萃取。將合併之有機層以MgSO₄ (360 g)乾燥並濃縮至乾。將殘餘物使用層析法純化，以提供標題化合物。

步驟4.三級丁基(5-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-7-基)-6-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸酯



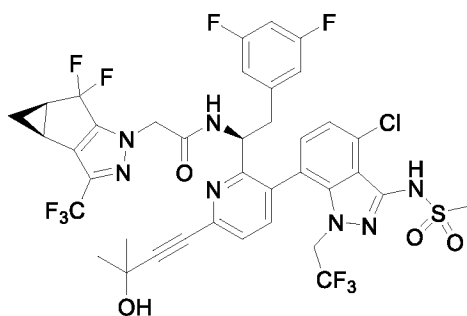
【0216】 向反應器中裝入三級丁基(5-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸酯(120 g, 1.0 equiv.)及MeTHF (960 mL)，且將內容物冷卻至0°C，之後在15°C下裝入三乙胺(91.7 g, 6 equiv.)及MsCl (52.7 g, 3.3 equiv.)。將內容物攪動2小時，接著調整至20°C。將混合物用二氯甲烷(960 mL)及飽和NaHCO₃水溶液(480 mL)稀釋，且將各層分離。將水層用二氯甲烷(480 mL)反萃取，且將合併之有機層用5 wt% NaCl水溶液(480 mL)洗滌。將有機層以Na₂SO₄ (180 g, 1.5份)乾燥並用二氯甲烷(240 mL)洗滌。將殘餘物濃縮至乾，接著用MeTHF (960 mL)及1 N NaOH溶液(695 mL, 5.0 equiv.)稀釋，且將混合物攪動18 h。將混合物冷卻至0°C，且在0°C下在0.5 h內將AcOH (5.0 equiv.)於EtOAc (960 mL)中之溶液添加至內容物，且將各層分離。將有機層用5 wt% NaCl水溶液(1200 mL)洗滌，且將有機層濃縮至乾。藉由層析法純化提供標題化合物。

步驟5. *N*-((*S*)-1-(6-溴-3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺



【0217】 向反應器中裝入甲磺醯胺(107 g, 1.0 equiv.)及二氯甲烷(214 mL)，且將混合物冷卻至約0°C。在約10°C下向內容物中裝入TFA (190.7 g, 15 equiv.)，且將內容物在約20°C下攪動。將內容物在真空下濃縮至乾並用二氯甲烷(107 mL)及水(214 mL)稀釋。藉由裝入飽和NaHCO₃溶液將內容物調整至pH 7至8，且將各層分離。將水層用二氯甲烷反萃取，且將合併之有機層以MgSO₄ (214 g)乾燥並用二氯甲烷(321 mL)洗滌。將濾液在真空下濃縮，以提供殘餘物。將殘餘物(75 g, 1.0 equiv.)、CuBr₂ (20 g, 1.0 equiv.)、及CH₂Br₂ (488 mL)惰化，且在20°C下在15分鐘內裝入*t*-BuONO (13.8 g, 1.5 equiv.)。將內容物攪動4小時。將混合物用二氯甲烷(750 mL)及5 wt%檸檬酸水溶液(750 mL)稀釋，且將有機層分離。將有機層用5 wt %的檸檬酸水溶液(750 mL)洗滌，接著在真空下濃縮。將殘餘物藉由層析法純化，以提供標題化合物。

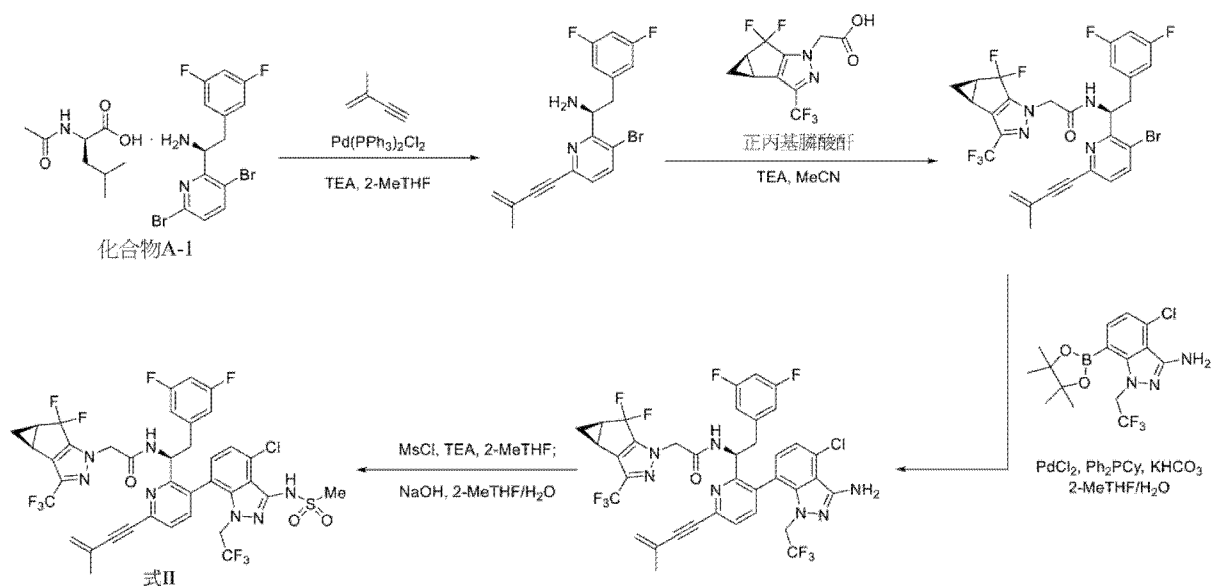
步驟6. *N*-((*S*)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-7-基)-6-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡唑-1-基)乙醯胺



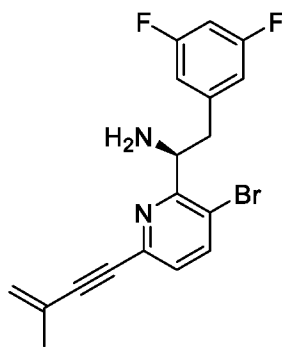
【0218】 在反應器中裝入*N*-((*S*)-1-(6-溴-3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡唑-1-基)乙醯胺

(17.0 g, 1.0 equiv.)、2-甲基-3-丁炔醇(1.7 g, 1.1 equiv.)、及 $d(PPh_3)_2Cl_2$ (330.4 mg, 2.5 mol%)並惰化。向混合物中添加MeTHF (68 mL)及三乙胺(9.5 g, 5 equiv.)，且將混合物惰化。將混合物在70°C下加熱5 h，且添加額外一份的2-甲基-3-丁炔醇(0.3 g, 0.2 equiv.)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (132.2 mg, 1 mol%)，接著再加熱5 h。將內容物冷卻至20°C並用EtOAc (102 mL)及水(102 mL)稀釋。將有機層分離並在真空下濃縮成殘餘物。將殘餘物藉由層析法純化，以提供標題化合物。**HRMS (ESI)**： $C_{38}H_{31}ClF_{10}N_7O_4S$ ($[M+Na]^+$)之 m/z 計算值906.16816，實測值906.17194。

實例2. N-((S)-1-(3-(4-氟-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基丁-3-烯-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺

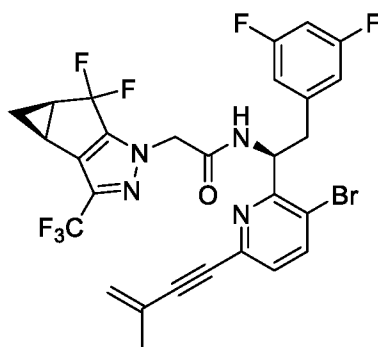


步驟1. (S)-1-(3-溴-6-(3-甲基丁-3-烯-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺



【0219】 向配備有冷凝器之1 L 4頸燒瓶中，裝入化合物A-1 (50.0 g, 1.0 equiv.)及Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6.2 g, 0.1 equiv.)。將反應器在真空下抽真空，接著用N₂吹掃。在N₂下在反應器中裝入MeTHF (400 mL)、三乙胺(44.8 g, 5.0 equiv.)、及異丙烯基乙炔(8.8 g, 1.5 equiv.)。將內容物加熱至77°C並在N₂下攪動5小時，以給出棕色漿料。將內容物冷卻至20°C，接著將固體濾出並用MeTHF (200 mL)洗滌。將有機濾液用水(300 mL)洗滌並以MgSO₄ (50 g, 1份) 乾燥。將乾燥劑濾出並用EtOAc (200 mL)洗滌。將濾液在真空下在40°C下濃縮，且將殘餘物藉由層析法（洗提液：於正己烷中之65% EtOAc，R_f = 0.4）純化，以提供標題化合物。

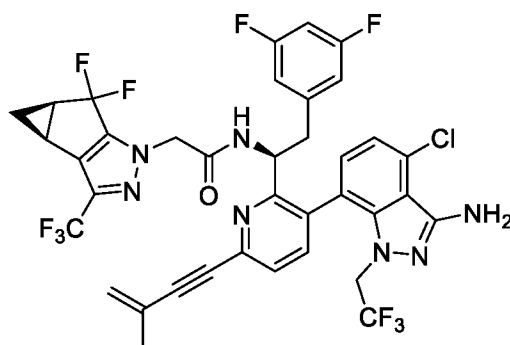
步驟2. *N*-((*S*)-1-(3-溴-6-(3-甲基丁-3-烯-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡唑-1-基)乙醯胺



【0220】 在反應器中裝入(*S*)-1-(3-溴-6-(3-甲基丁-3-烯-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺(16.5 g, 1.0 equiv.)、2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟

甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(13.6 g, 1.1 equiv.)、及MeCN (115 mL)，接著裝入三乙胺(10.2 g, 2.3 equiv.)。在25°C下在20分鐘內向混合物中裝入PPACA (50%於DMF中，41.8 g, 1.5 equiv.)。內容物係稠漿料。裝入額外的MeCN (149 mL)以改善攪動。將內容物在20°C下攪動1小時，接著用純化水(165 mL)及二氯甲烷(660 mL)稀釋。將內容物在環境溫度下攪動10分鐘，直到所有固體溶解。將各層分離，且將有機層用飽和NaHCO₃溶液(165 mL)洗滌。將有機層以MgSO₄ (33 g, 2份) 乾燥，將其濾出並用二氯甲烷(83 mL)洗滌。將濾液在真空下在40°C下濃縮。向殘餘物(淡棕色固體)中裝入EtOAc (50 mL)及正庚烷(165 mL)。將所得漿料在0°C下攪動2小時並過濾，將餅用冷卻的EtOAc/正庚烷(1:5 v/v, 66 mL)洗滌。將固體在真空下在30°C下乾燥過夜，以提供標題化合物。

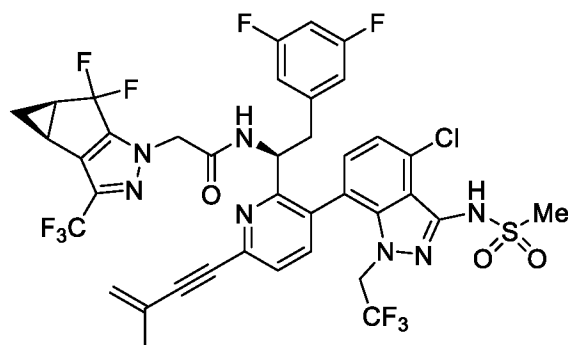
步驟3. *N-((S)-1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基丁-3-烯-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺*



【0221】 在反應器中裝入*N-((S)-1-(3-溴-6-(3-甲基丁-3-烯-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺*(17.0 g, 1.0 equiv.)、4-氯-7-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-胺(14.9 g, 1.5 equiv.)、PdCl₂ (235 mg, 5 mol%)、CyPPh₂ (711 mg, 10 mol%)、及KHCO₃ (14.9 g, 3.0 equiv.)，並抽真空，並用N₂回填三次。在反應器中裝入MeTHF (250 mL) 及水(62.5 mL)，且將內容物抽真空，接著用N₂吹掃5分鐘。將內容物在N₂流及70°C下攪動16小時，接著冷卻至25°C，並通過矽藻土墊過濾，將其用EtOAc洗滌。將濾液用水及10 wt% NaCl水溶液洗滌。將有機層以MgSO₄乾燥，過濾，並用EtOAc洗滌，並在真空下濃縮至乾。將殘餘物藉由層析法（洗提液：於正己烷中之20% EtOAc，R_f = 0.2）純化，以提供標題化合物。

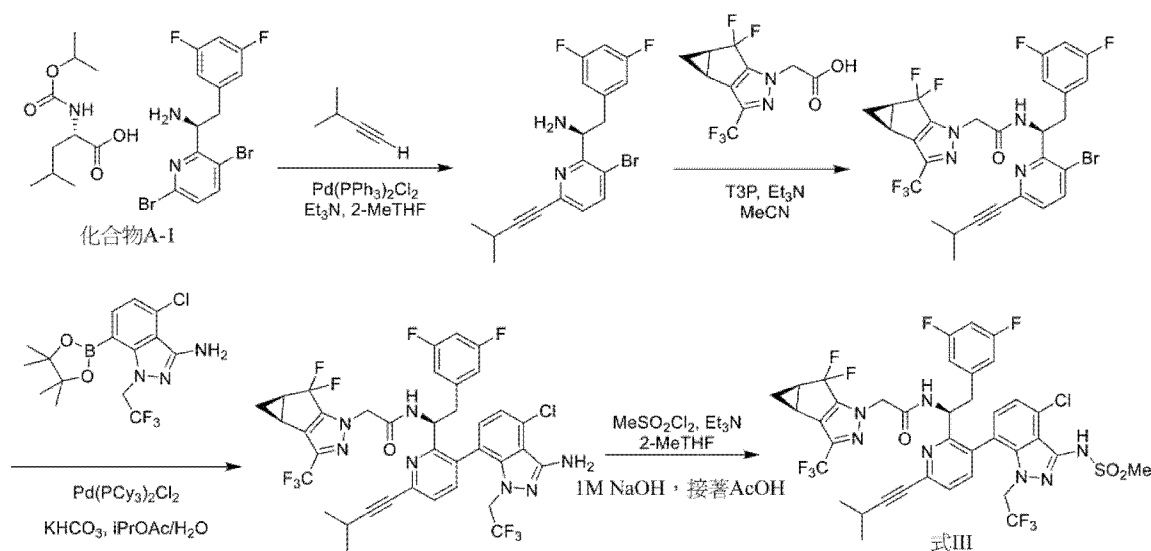
步驟4. *N*-((*S*)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基丁-3-烯-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺



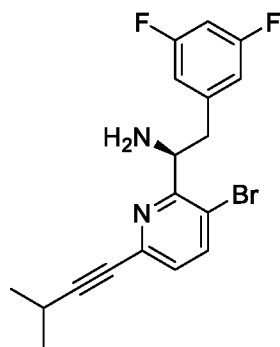
【0222】 在惰性條件下向反應器中裝入*N*-((*S*)-1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基丁-3-烯-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺(18.0 g, 1.0 equiv.)及MeTHF (180 mL)。將混合物冷卻至低於5°C，且在15分鐘內裝入三乙胺(13.5 g, 6 equiv.)，接著裝入MsCl (7.6 g, 2.5 equiv.)。在2小時之後，將反應用水 (180 mL水) 淬滅並用EtOAc (90 mL)

萃取。將水層用EtOAc (90 mL)反萃取。將有機層合併，用5 wt% NaCl溶液(90 mL)洗滌，並在真空下在40°C下濃縮至乾。向殘餘物中裝入(180 mL MeTHF)，且將內容物調整至30至35°C。在溶液中裝入1 N NaOH水溶液 (2.7 g的NaOH, 68 mL, 3.0 equiv.)，且將混合物在35°C下攪動7小時。將混合物調整至20°C並用1 N AcOH溶液及90 mL EtOAc稀釋。在20至25°C下攪動30分鐘之後，將有機層單離並用90 mL的5 wt% NaCl水溶液洗滌。將有機層在真空下在NMT 45°C下濃縮並藉由層析法純化，以提供標題化合物。**HRMS** (ESI): $C_{38}H_{29}ClF_{10}N_7O_3S$ ($[M+H]^+$)之 m/z 計算值888.15759，實測值888.15859。

實例3. N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺

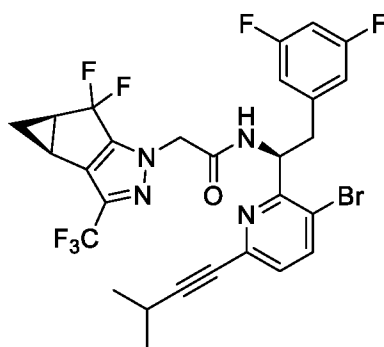


步驟1. (S)-1-(3-溴-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺



【0223】 向壓力容器中添加化合物A-1 (5 g, 1 equiv.)、3-甲基-1-丁炔(2 equiv.)、三乙胺(5 equiv.)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.11 equiv.)、及2-甲基四氫呋喃(5 v/w)。將混合物在室溫下在用氮氣吹掃下攪拌15分鐘。將反應混合物密封，並加熱至65°C，攪動72小時。將混合物冷卻至室溫，且添加水(30 mL)。將各層分離，且將有機層用3M NaOH (20 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，接著過濾。將溶液濃縮至乾。將粗製物藉由管柱層析法使用於含有1%三乙胺之庚烷中之0至50% EtOAc純化。將含有產物之流份合併並濃縮，以獲得標題化合物。

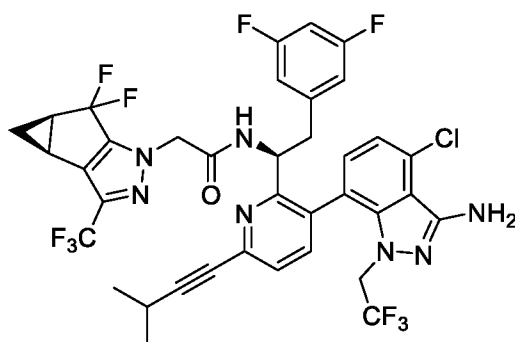
步驟2. *N*-((*S*)-1-(3-溴-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺



【0224】 向燒瓶中裝入(*S*)-1-(3-溴-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺(0.83 g, 1 equiv.)、2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙酸(1.3 equiv.)、三乙胺(2.5

equiv.)、及乙腈(7 v/w)。將混合物在室溫下在用氮氣吹掃下攪拌15分鐘。在室溫下在18小時內向混合物中裝入PPACA (50%於EtOAc中, 1.5 equiv.)。反應混合物顏色自橘色變成紅色, 接著出現沉澱。將混合物濃縮至乾, 接著添加EtOAc (50 mL)及水(100 mL)。將各層分離, 將有機層用鹽水(50 mL)洗滌、以硫酸鈉乾燥、接著過濾。混合物之TLC顯示沒有剩餘的起始材料。將粗製物藉由管柱層析法使用於含有1%三乙胺之庚烷中之0至50% EtOAc純化。將含有產物之流份合併並濃縮, 以獲得標題化合物。

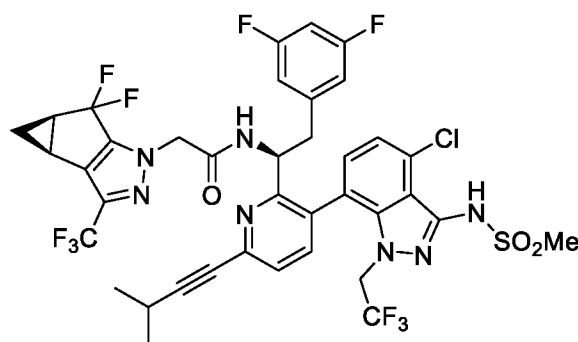
步驟3. *N-((S)-1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺*



【0225】 向燒瓶中添加*N-((S)-1-(3-溴-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺* (0.5 g, 1.0 equiv.)、4-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-胺 (1.3 equiv.)、二氯化鉀 (0.05 equiv.)、環己基二苯基膦 (0.09 eq)、及KHCO₃ (3.0 equiv.)、及2-MeTHF (8 v/w)。將系統藉由使氮氣鼓泡通過混合物2分鐘來吹掃。將混合物加熱至70°C, 同時攪動18小時。UPLC分析顯示64.2%的所欲產物, 其具有3.4%

的重烯雜質。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土塞(1.0 g)過濾，將矽藻土床用乙酸乙酯(10 mL)洗滌。將收集之有機溶液用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，接著以硫酸鈉乾燥。將溶液濃縮至乾並與另一批粗製材料合併。將粗製物藉由管柱層析法使用於含有1%三乙胺之庚烷中之0至50% EtOAc純化。將含有產物之流份合併並濃縮，以獲得標題化合物。

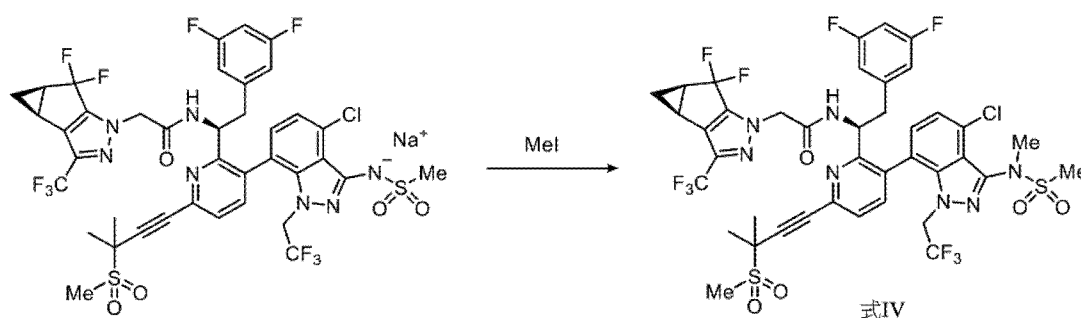
步驟4. *N*-((*S*)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-7-基)-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺



【0226】 向燒瓶中添加*N*-((*S*)-1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-7-基)-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺(0.9 g, 1 equiv.)、三乙胺(5 equiv.)、及2-*Me*THF (20 v/w)，且在使用冰浴冷卻的同時使其攪拌15分鐘。在5分鐘內逐滴添加甲磺醯氯(2.5 equiv.)，且移除冰浴，使混合物攪拌3小時。TLC證實無起始材料剩餘。裝入水(20 mL)以溶解鹽，將各層分離，且將有機層用鹽水(25 mL)洗滌。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮至乾，以獲得1.3 g的粗製材料。UPLC分析顯示起始材料完全轉化，其中雙甲磺酸鹽之純度為92%。將粗製中間物溶於2-*Me*THF (5 v/w)中，添加1 M

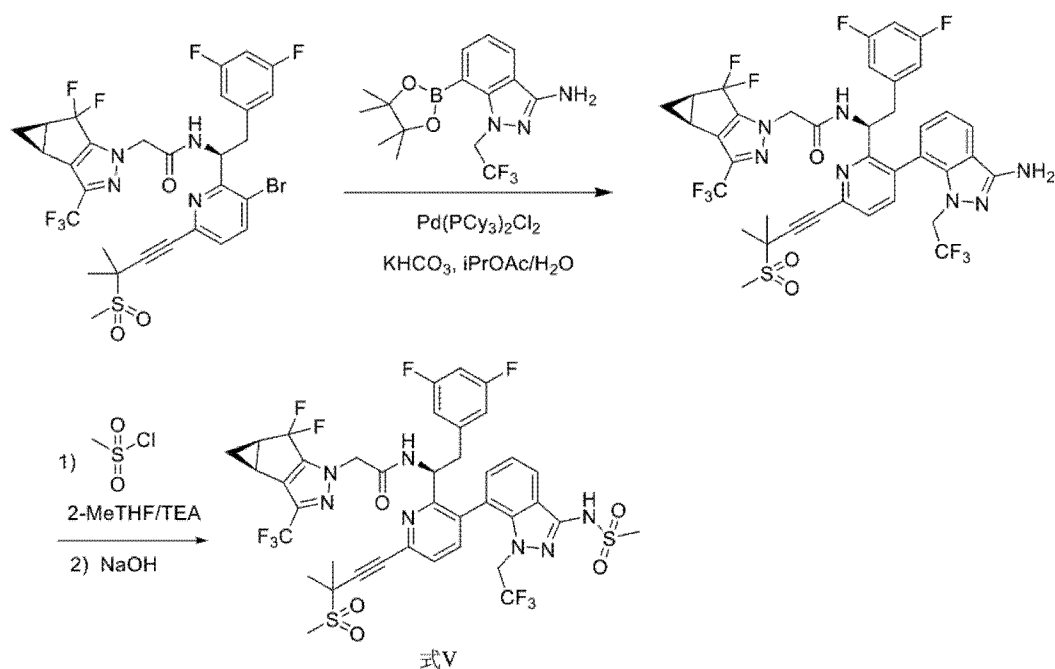
NaOH (5 v/w)，且將反應混合物在攪動下加熱至30°C達18 hrs。再次將粗製物再溶於2-MeTHF (10 v/w)中，添加1 M NaOH (10 v/w)，且將反應混合物在攪動下加熱至35°C達18 hrs，之後UPLC顯示所欲產物之純度為94%。在冷卻之後，將各層分離，且將有機層用乙酸(10 v/w)、接著水(10 mL)、接著鹽水(10 mL)洗滌。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出1.1 g的純度為94%之粗產物。將粗製物藉由管柱層析法使用於含有1%三乙胺之庚烷中之0至50% EtOAc純化。將含有產物之流份合併並濃縮，以獲得標題化合物。**LRMS** (ESI)：C₃₈H₃₀ClF₁₀N₇O₃SNa ([M+Na]⁺)之*m/z*計算值912.16，實測值912.22。

實例4. *N*-((*S*)-1-(3-(4-氯-3-(*N*-甲基甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)乙醯胺

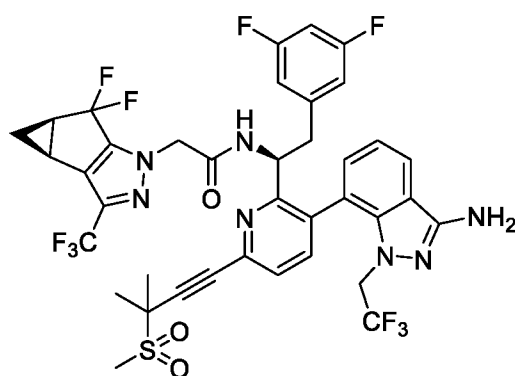


【0227】 在反應器中裝入利那卡帕韋鈉(14.5 g, 1.0 equiv.)、DMF (145 mL)、及碘甲烷(6.2 g, 3.0 equiv.)。將內容物加熱至40°C並攪動6小時。在5小時之後，將內容物用MTBE (740 mL)稀釋並用純化水(290 mL)洗滌三次。將有機層在真空下濃縮並進一步乾燥，以獲得標題化合物。**HRMS** (ESI)：C₄₀H₃₅ClF₁₀N₇O₅S₂ ([M+H]⁺)之*m/z*計算值982.16644，實測值982.16587。

實例5. 2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊
[1,2-*c*]吡唑-1-基)-*N*-((*S*)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-
1-基)-3-(3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙
醯胺

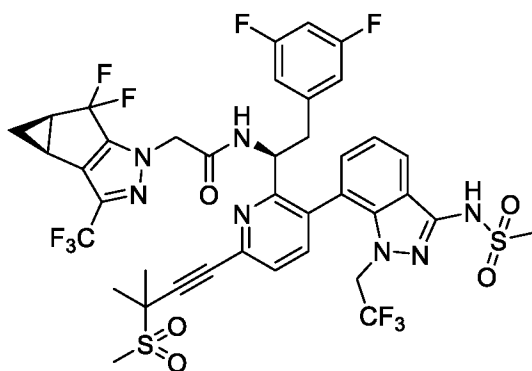


步驟1. *N*-((*S*)-1-(3-(3-胺基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡唑-1-基)乙醯胺



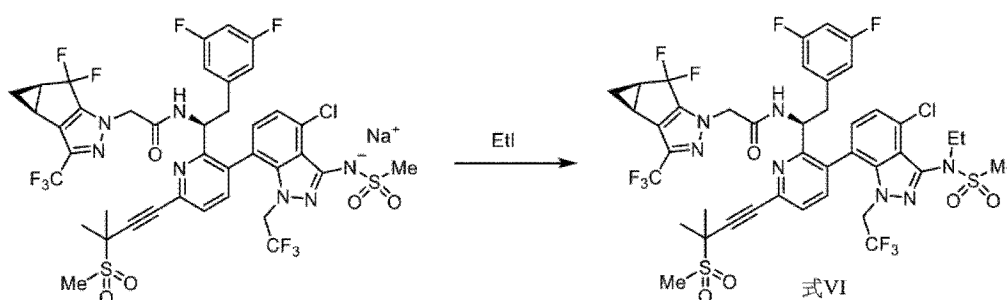
【0228】 向燒瓶中添加N-((S)-1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(2.6 g, 1.0 equiv.)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-胺(1.6 g, 1.3 equiv.)、二氯雙(三環己基膦)鈣(II) (0.16 g, 0.03 equiv.)、及KHCO₃ (1.08 g, 3.0 equiv.)。將系統用N₂吹掃15分鐘。向燒瓶中裝入*i*-PrOAc (20.8 mL) 及H₂O (5.2 mL)，並用N₂除氣20分鐘。將混合物在83°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至40°C，且添加H₂O (13 mL)。將反應混合物攪動10分鐘，且將各層分離。將水層用*i*-PrOAc (3 × 13 mL)萃取。將有機層合併並在減壓下濃縮，以獲得粗製材料。將粗製材料藉由層析法純化（用EtOAc/庚烷梯度（40至50%）洗提），以提供標題化合物。

步驟2. 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)-3-(3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙醯胺



【0229】 向反應器中裝入N-((S)-1-(3-(3-胺基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(90 g, 105 mmol)、2-MeTHF (900 mL)、及三乙胺(73 mL, 5 equiv.)，且將混合物冷卻至0至5°C。在約10°C下向冷混合物中裝入甲磺醯氯(20.4 mL, 2.5 equiv.)。將反應攪拌4小時，接著濃縮成油狀物，並溶於2-MeTHF (900 mL)中。將所得溶液用飽和NaHCO₃ (900 mL)洗滌。向有機層中裝入1 M NaOH (270 mL)，且將所得溶液在35°C下攪動過夜。將所得雙相溶液分離，且將頂部有機層用1 M AcOH (270 mL)、接著用10% NaCl水溶液(450 mL)洗滌。將有機層以MgSO₄乾燥、過濾，且將濾液濃縮成固體。使用二氯甲烷將粗產物吸附至90 g的矽膠上，並加載至矽膠管柱(900 g)上。將管柱用0至30% EtOAc/二氯甲烷梯度洗提。將產物流份合併並濃縮，以獲得標題化合物。**HRMS** (ESI)：C₃₉H₃₄F₁₀N₇O₅S₂ ([M+H]⁺)之*m/z*計算值934.18977，實測值934.18909。

實例6. N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-乙基甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺



【0230】 向燒瓶中裝入利那卡帕韋鈉(15.0 g, 1.0 equiv., 15.13 mmol)、DMF (150 mL)、及EtI (1.58 mL, 1.3 equiv.)。將反應在環境溫度下攪拌過夜，接著用MTBE (750 mL)稀釋，並用3 × 180 mL水洗滌。將有機層用鹽水(375 mL)洗滌。將有機層濃縮成粗製發泡體，溶於二氯甲烷中，並使用層析法(用0至100% EtOAc/庚烷梯度)純化。將含有產物之流份合併並濃縮，以獲得標題化合物。**HRMS** (ESI) : C₄₁H₃₇ClF₁₀N₇O₅S₂ ([M+H]⁺)之*m/z*計算值996.18209，實測值996.18380。

VII. 生物實例

【0231】 本發明之化合物之抗病毒特性可使用以下所述之測試A判定。

測試A：人類MT-4 T淋巴母細胞系中之抗病毒檢定

【0232】 對於MT-4抗病毒檢定，將50 μL的於完全RPMI培養基中之3倍連續稀釋化合物以四重複添加至384孔盤之各孔中(10個濃度)。將MT-4細胞在37°C下以~0.005之感染複數(multiplicity of infection, m.o.i.)用HIV-1 (IIIb株)感染1小時，且將20 μL的病毒/細胞混合物(~2,000個細胞)添加至含有50 μL的稀釋化合物之檢定盤之各孔中。在每個檢定盤中包括陽性對照(1 μM 疊氮胸苷，AZT)及陰性對照(二甲基亞砷，DMSO)，以分別定義100%及0%保護。檢定中之最終DMSO濃度係0.5%。接著將盤在37°C下培養5天。在培養結束時，將30 μL的CellTiter-Glo試劑(Promega Madison, WI)添加至檢定盤之各孔中。藉由將檢定盤在室溫下培養10分鐘，接著使用EnVision盤讀取儀(Perkin Elmer, Shelton, CT)將化學發光信號定量來進行細胞裂解。將抗病毒劑

量反應數據標準化至各盤中之陽性及陰性對照，且在將數據轉換為細胞死亡%之後藉由曲線擬合分析以判定半最大有效濃度(EC50)值，其係定義為對細胞病變效應(CPE)依賴性病毒誘導之細胞死亡造成50%保護的化合物濃度。

測試B：MT-4細胞中之細胞毒性檢定

【0233】 使用如抗病毒檢定（測試A）中所述之相同規程判定化合物細胞毒性及對應的半最大細胞毒性濃度(CC50)值，不同之處在於使用未感染之細胞，且將數據標準化至各盤上之100%存活率對照(DMSO)孔。

【0234】 如下表中所示，本發明之化合物在MT-4細胞系中展現出強效的抗病毒活性（測試A）及低細胞毒性（測試B）。

實例 編號	抗病毒活性， MT-4 EC ₅₀ (nM)	細胞毒性， MT-4 CC ₅₀ (nM)
1	0.34	3,610
2	18	8,743
3	21	7,505
4	8.3	>50,000
5	0.07	9,484
6	3.3	>50,000

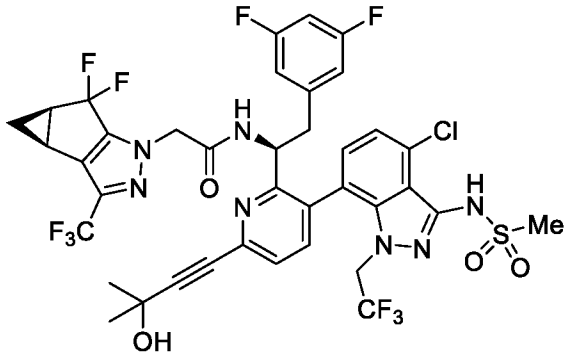
【0235】 所有參考文獻（包括出版物、專利、及專利文件）皆以引用方式併入本文中，如同以引用方式個別併入。本揭露提供對各種實施例及技術的參考。然而，應理解的是，在保持在本揭露之精神及範疇內的同時，可進行許多變化及修改。

【符號說明】

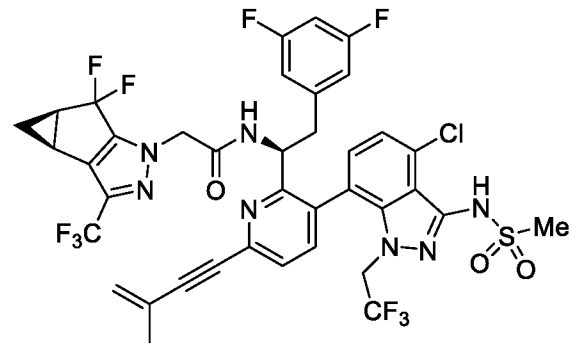
無

【發明申請專利範圍】

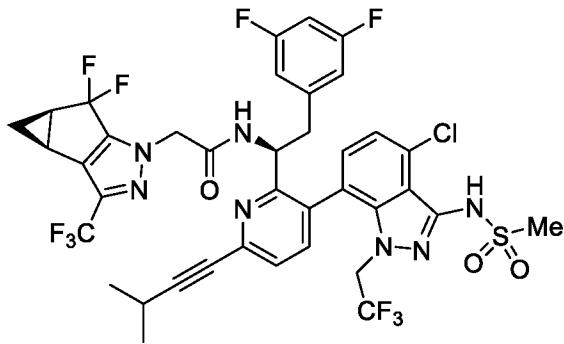
【請求項1】一種化合物，其係選自式I之化合物、式II之化合物、式III之化合物、式IV之化合物、式V之化合物、及式VI之化合物：



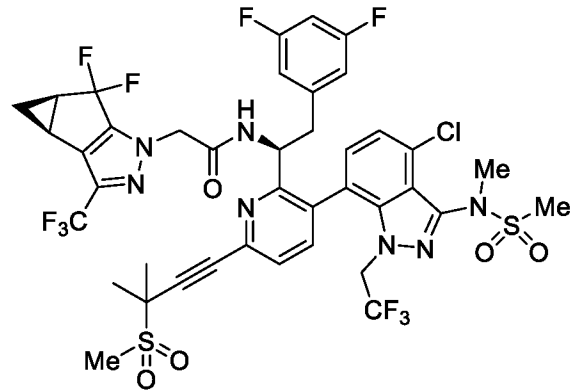
式I、



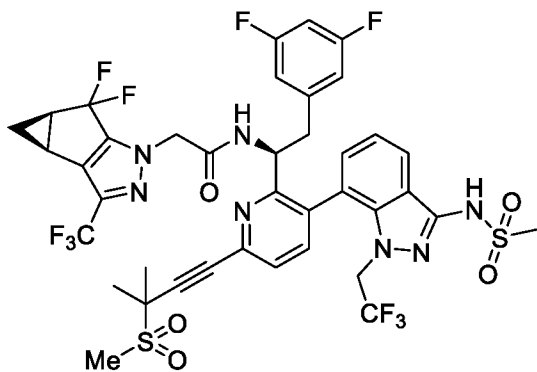
式II、



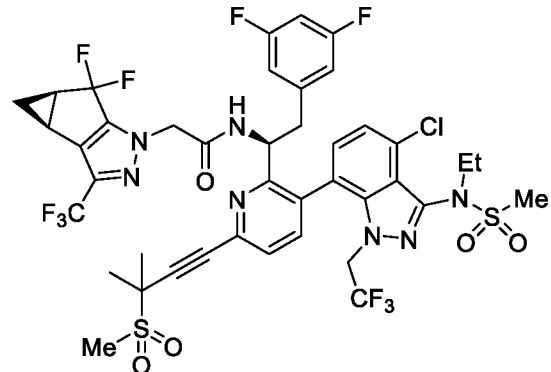
式III、



式IV、



式V、



式VI、

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項3】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係式II之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項4】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係式III之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

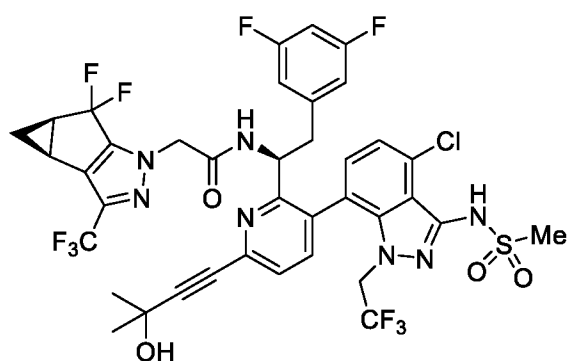
【請求項5】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係式IV之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項6】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係式V之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

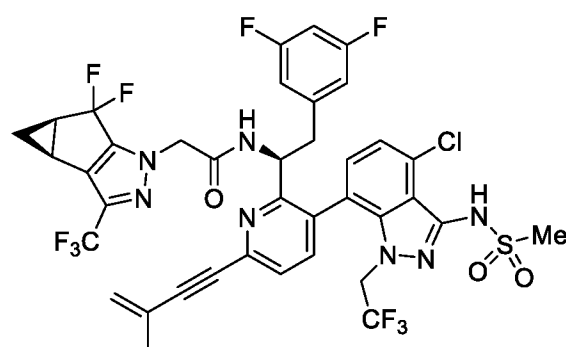
【請求項7】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係式VI之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項8】如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係實質上單離的。

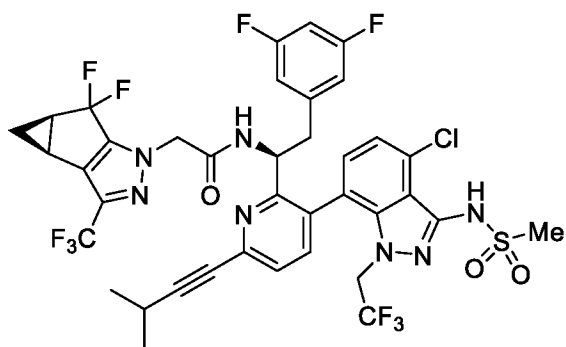
【請求項9】一種組成物，其包含選自式I之化合物、式II之化合物、式III之化合物、式IV之化合物、式V之化合物、及式VI之化合物的化合物：



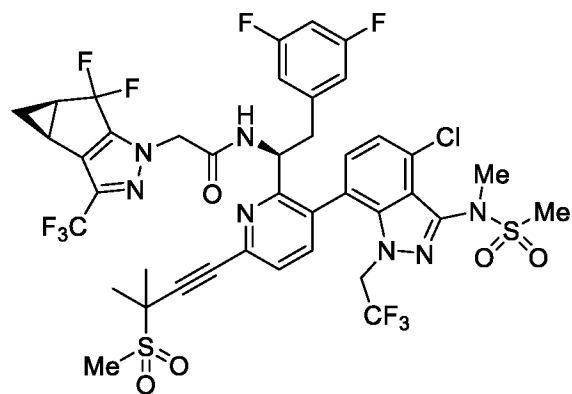
式I、



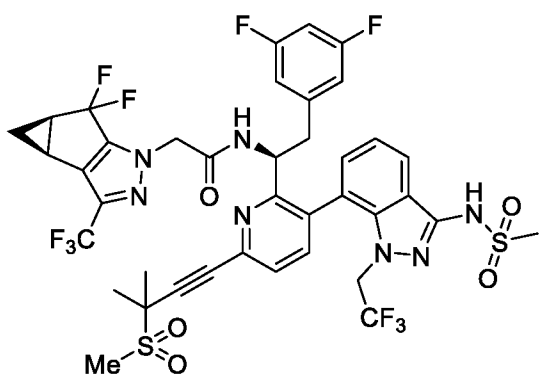
式II、



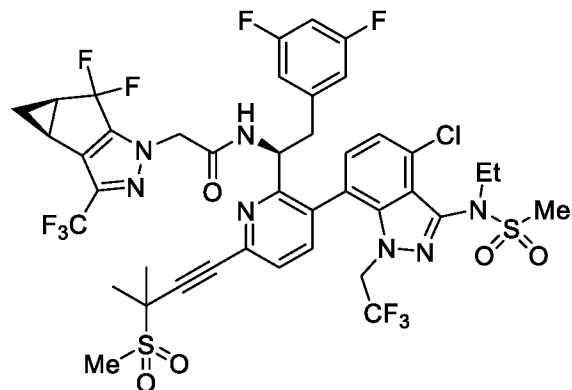
式III、



式IV、



式V、



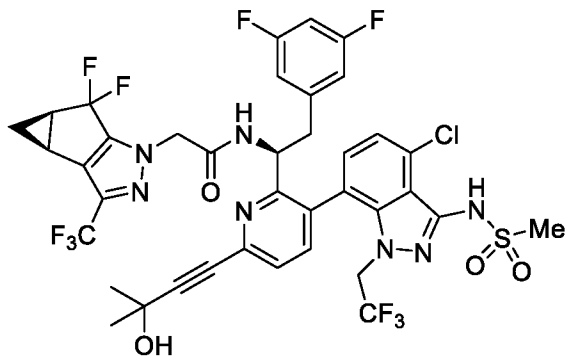
式VI、

或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係以大於約25重量%之量存在於該組成物中。

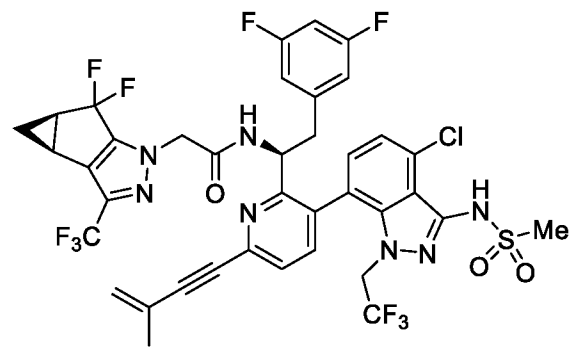
【請求項10】如請求項9之組成物，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係以大於約50重量%之量存在於該組成物中。

【請求項11】如請求項9之組成物，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係以大於約75重量%之量存在於該組成物中。

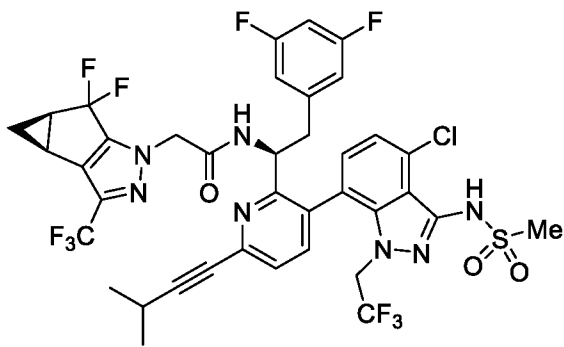
【請求項12】一種組成物，其包含選自式I之化合物、式II之化合物、式III之化合物、式IV之化合物、式V之化合物、及式VI之化合物的化合物：



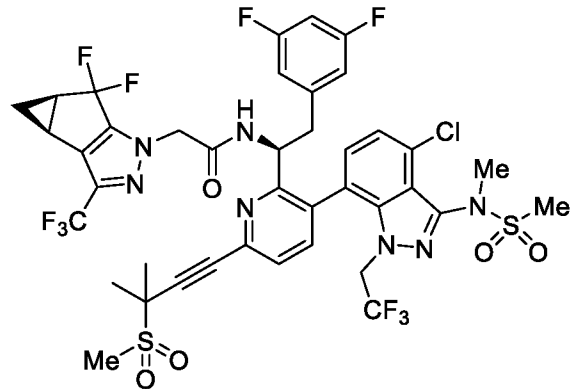
式I、



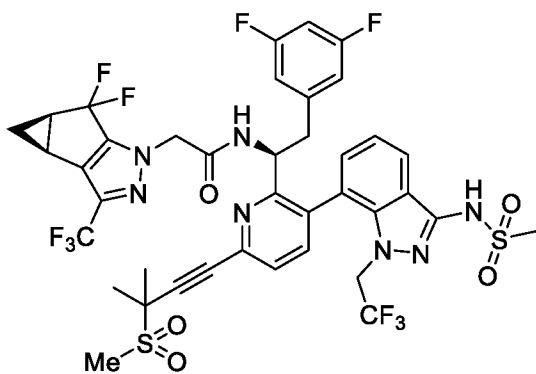
式II、



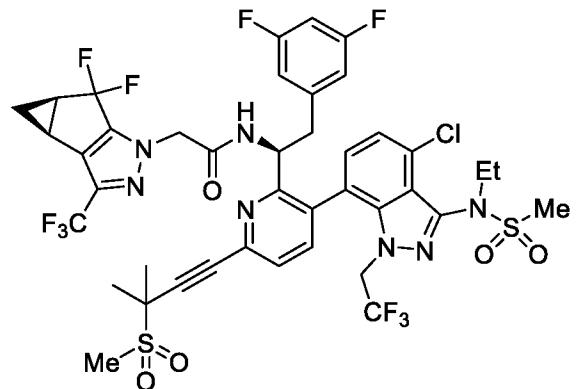
式III、



式IV、



式V、



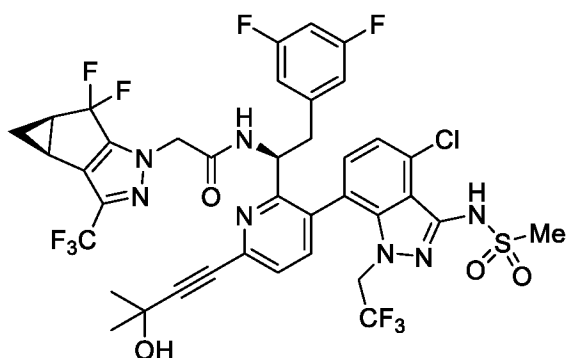
式VI、

或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係以小於約25重量%之量存在於該組成物中。

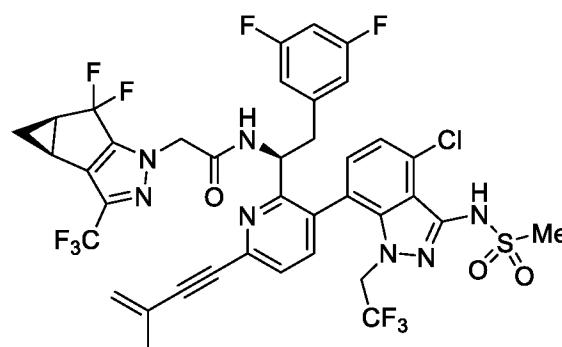
【請求項13】如請求項9之組成物，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係以小於約10重量%之量存在於該組成物中。

【請求項14】如請求項9之組成物，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係以小於約1重量%之量存在於該組成物中。

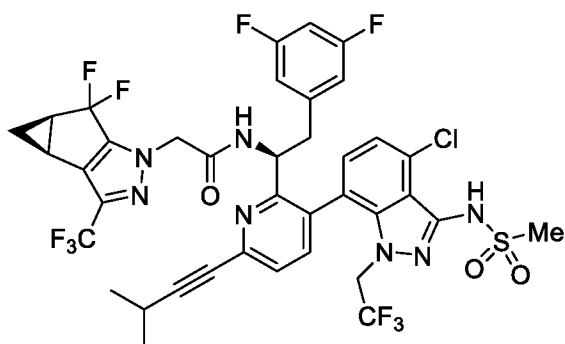
【請求項15】一種化合物之製劑，該化合物係選自式I之化合物、式II之化合物、式III之化合物、式IV之化合物、式V之化合物、及式VI之化合物：



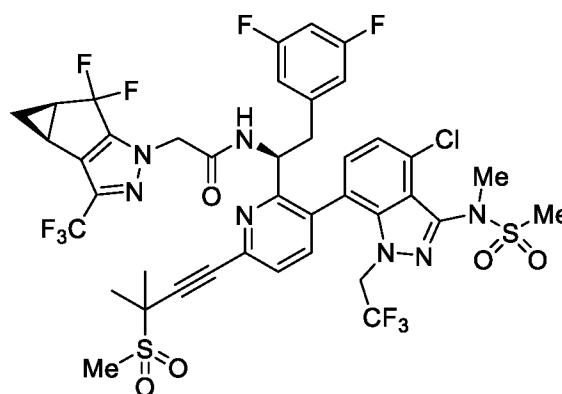
式I、



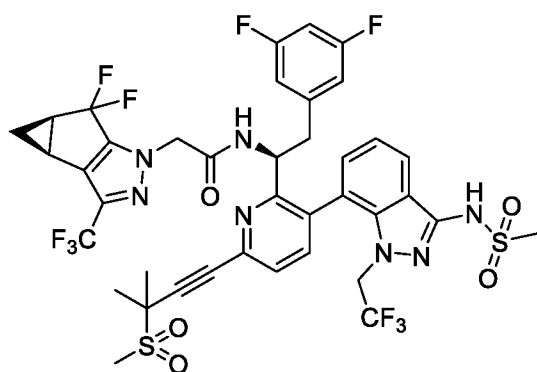
式II、



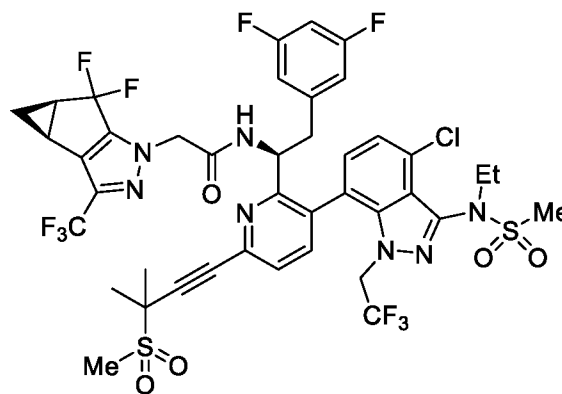
式III、



式IV、



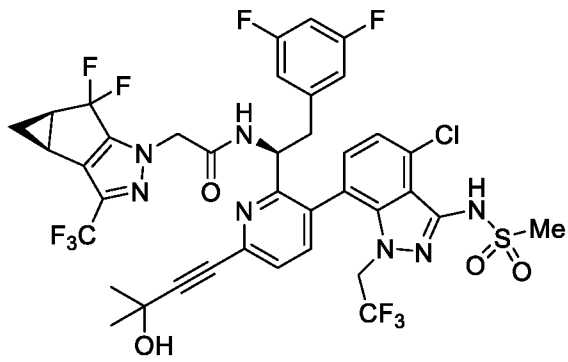
式V、



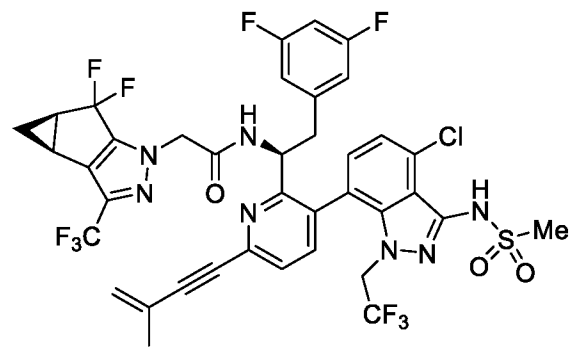
式VI、

或其醫藥上可接受之鹽，其具有大於約95%之純度。

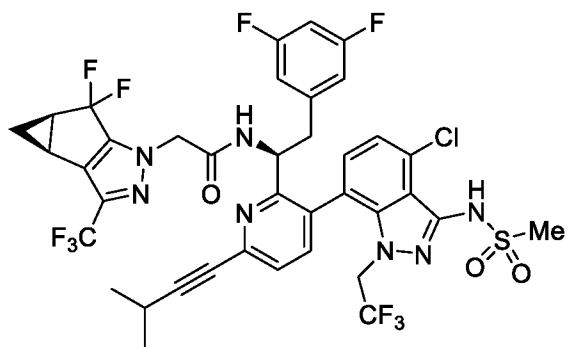
【請求項16】一種醫藥組成物，其包含選自式I之化合物、式II之化合物、式III之化合物、式IV之化合物、式V之化合物、及式VI之化合物的化合物：



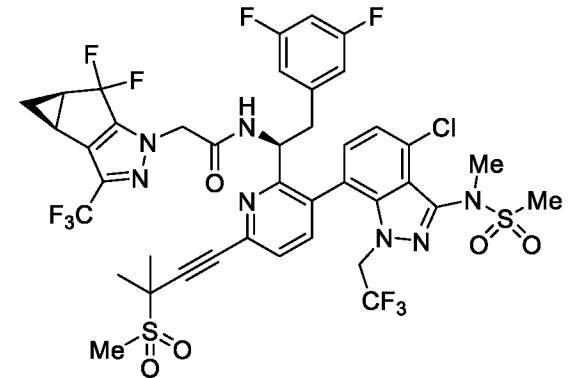
式I、



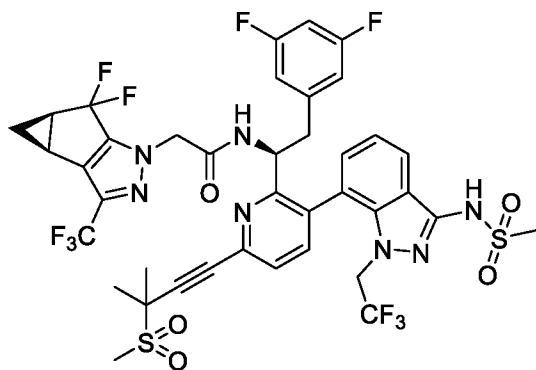
式II、



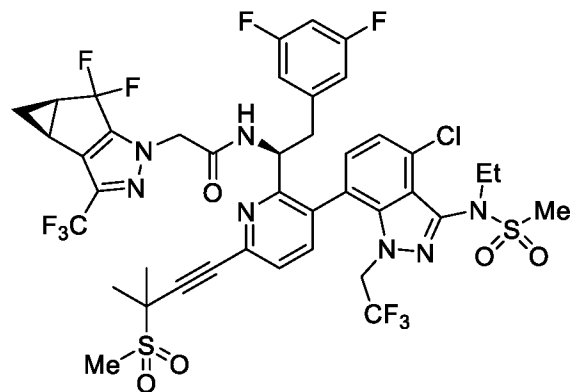
式III、



式IV、



式V、



式VI、

或其醫藥上可接受之鹽、及至少一種醫藥上可接受之載劑。

【請求項17】如請求項16之醫藥組成物，其進一步包含一、二、三、或四種額外治療劑。

【請求項18】如請求項17之醫藥組成物，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或

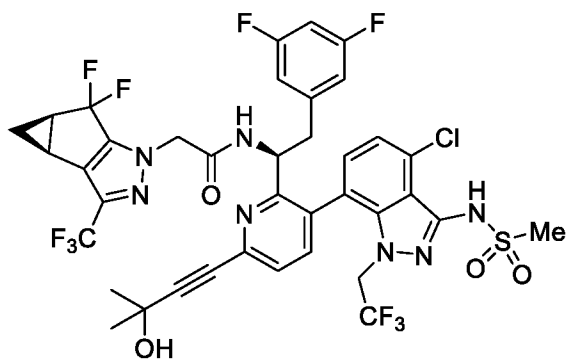
核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調

節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

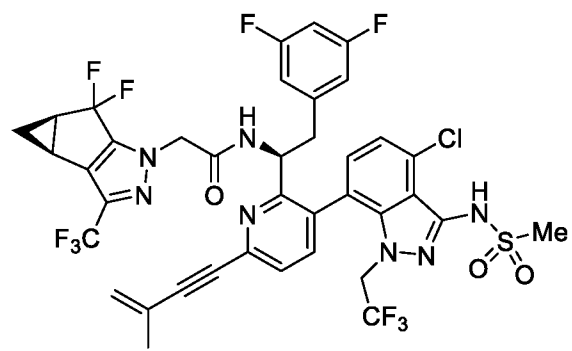
【請求項19】如請求項17至18中任一項之醫藥組成物，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【請求項20】如請求項17至19中任一項之醫藥組成物，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋(dolutegravir)、卡博特韋(cabotegravir)、地瑞那韋(darunavir)、比替拉韋(bictegravir)、艾法韋林(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)、硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

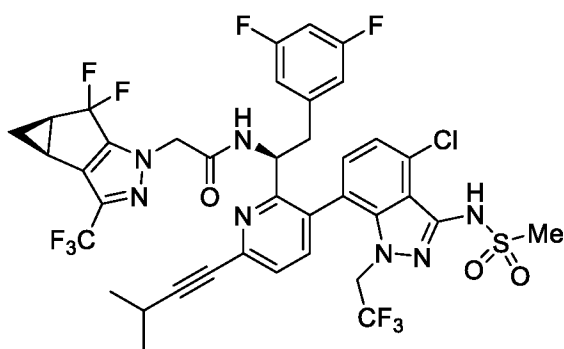
【請求項21】一種預防或治療人類之HIV感染的方法，其包含向該人類投予治療有效量的選自式I之化合物、式II之化合物、式III之化合物、式IV之化合物、式V之化合物、及式VI之化合物的化合物：



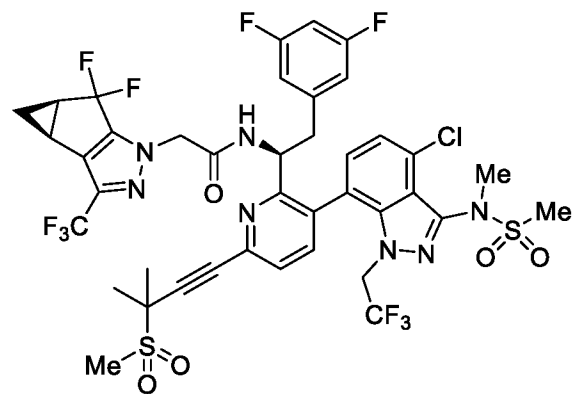
式I、



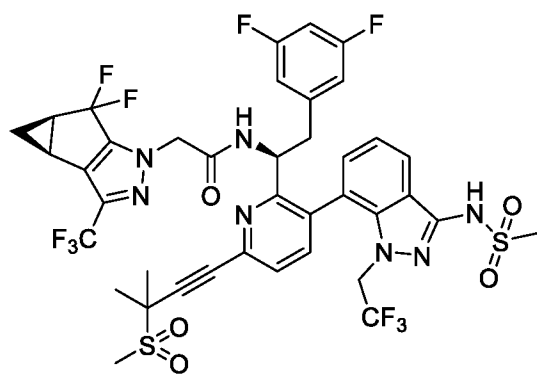
式II、



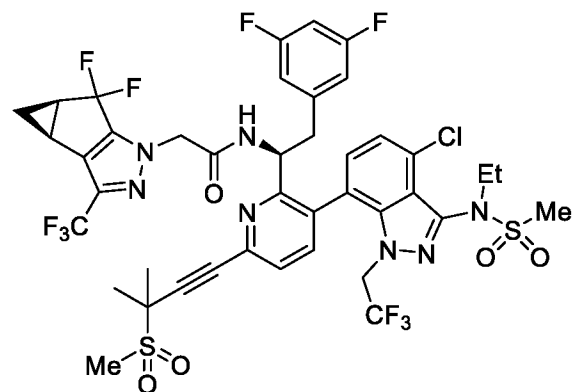
式III、



式IV、



式V、



式VI、

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項22】如請求項21之方法，其進一步包含向該人類投予治療有效量的一、二、三、或四種額外治療劑。

【請求項23】如請求項22之方法，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸

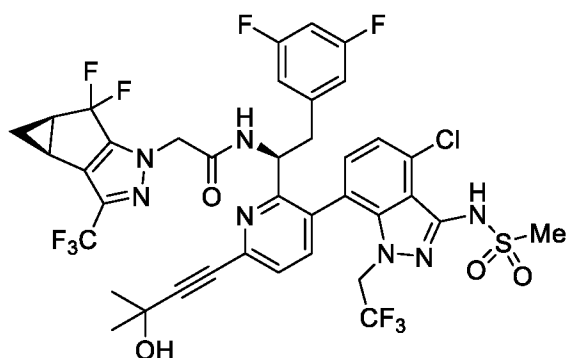
反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合

酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

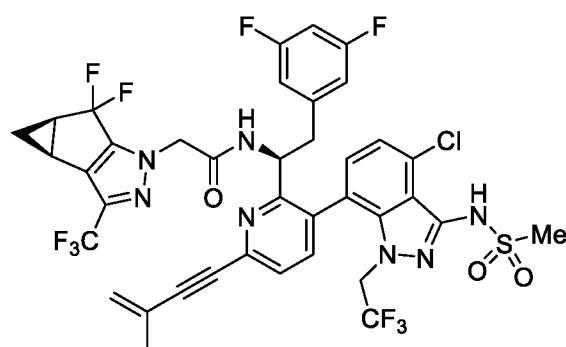
【請求項24】如請求項22至23中任一項之方法，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【請求項25】如請求項22至24中任一項之方法，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。

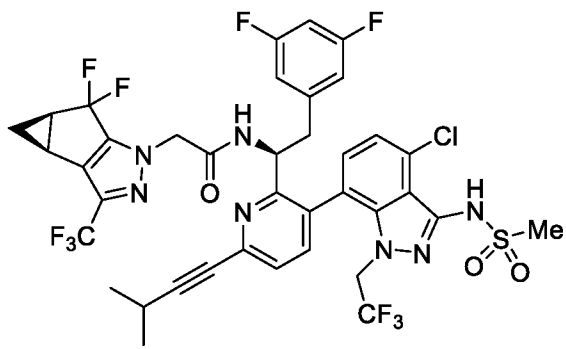
【請求項26】一種化合物，其係選自式I之化合物、式II之化合物、式III之化合物、式IV之化合物、式V之化合物、及式VI之化合物：



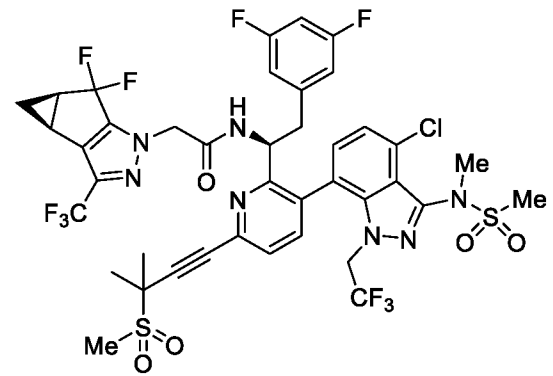
式I、



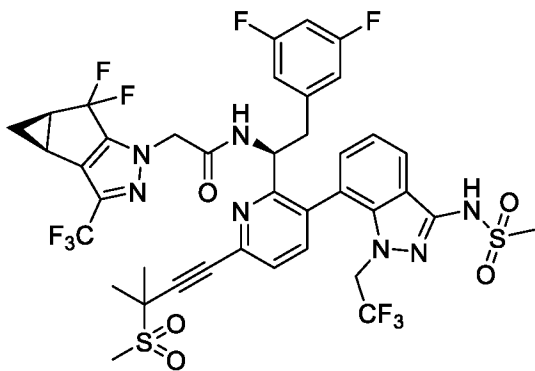
式II、



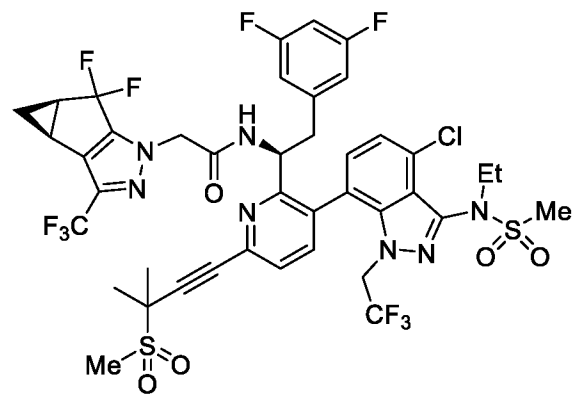
式III、



式IV、



式V、



式VI、

或其醫藥上可接受之鹽，其係用於預防或治療人類之HIV感染。

【請求項27】如請求項26之用途，其進一步包含向該人類投予治療有效量的一、二、三、或四種額外治療劑。

【請求項28】如請求項27之用途，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體藥物接合物、基因修飾劑、基因編輯器（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T

細胞(CAR-T)及經工程改造之T細胞受體(TCR-T)、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞)、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療性蛋白質、HIV p17 基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A調節劑、蛋白質雙硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因修飾劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α 配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突ICAM-3攫取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及抗HIV肽、或其任何組合。

【請求項29】如請求項27至28中任一項之用途，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點（或異位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、

HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、殼體抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體、「類抗體」治療性蛋白質、或其任何組合。

【請求項30】如請求項27至29中任一項之用途，其中該一、二、三、或四種額外治療劑係選自由下列所組成之群組：多替拉韋、卡博特韋、地瑞那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或其醫藥上可接受之鹽。