

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680037945.4

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 22 日

[11] 公开号 CN 101415705A

[22] 申请日 2006.10.10

[21] 申请号 200680037945.4

[30] 优先权

[32] 2005.10.11 [33] US [31] 60/725,564

[86] 国际申请 PCT/US2006/040049 2006.10.10

[87] 国际公布 WO2007/044893 英 2007.4.19

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.11

[71] 申请人 因特蒙公司

地址 美国加利福尼亚州

共同申请人 亚雷生物制药股份有限公司

[72] 发明人 利奥尼德·拜格尔曼

斯科特·D·塞韦特

劳伦斯·M·布拉特

史蒂文·安德鲁斯 朱莉娅·哈斯

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司

代理人 孟 锐

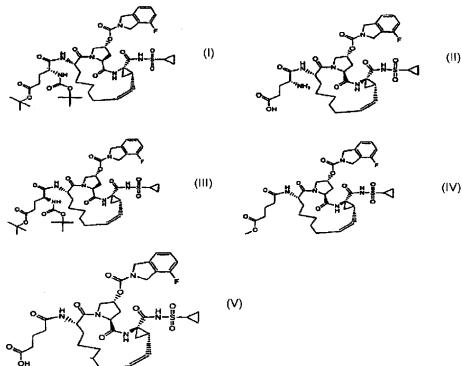
权利要求书 5 页 说明书 65 页

[54] 发明名称

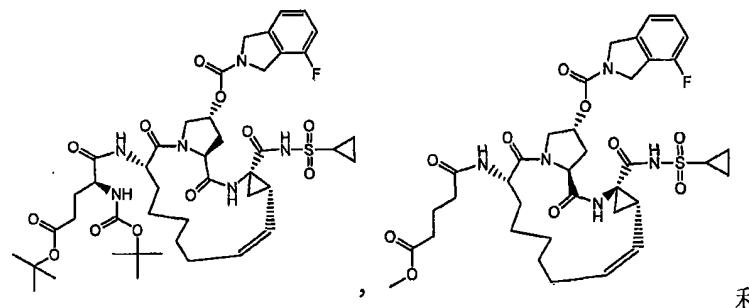
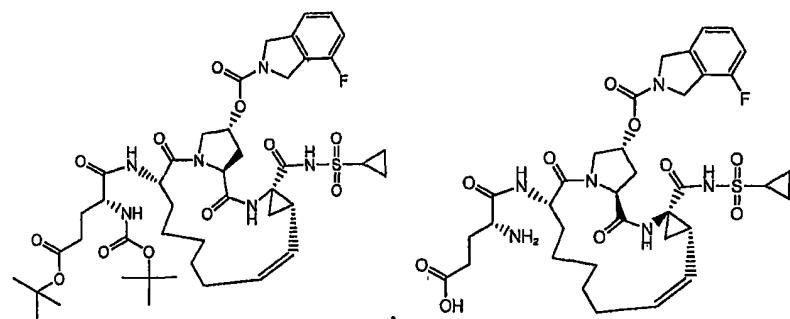
抑制丙型肝炎病毒复制的化合物和方法

[57] 摘要

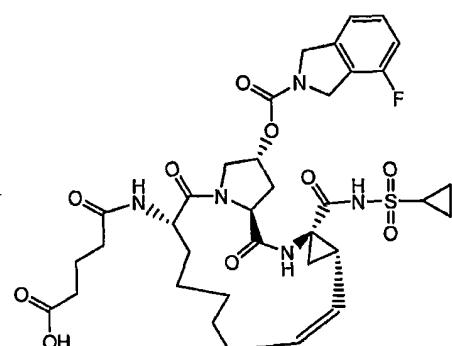
具有本文所述结构的大环化合物可用于抑制丙型肝炎病毒 (HCV) 的复制。在优选实施例中，所述化合物对 HCV 的非结构蛋白 3 (NS3) 蛋白酶和非结构蛋白 3 解旋酶都具有活性。式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V)。



1. 一种化合物，其选自由以下物质组成的群组：



和



。

2. 一种医药组合物，其包含：

医药学上可接受的赋形剂；和

医药有效量的根据权利要求 1 所述的化合物。

3. 一种调节丙型肝炎病毒活性的方法，其包含使所述病毒与有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或根据权利要求 2 所述的医药组合物接触。

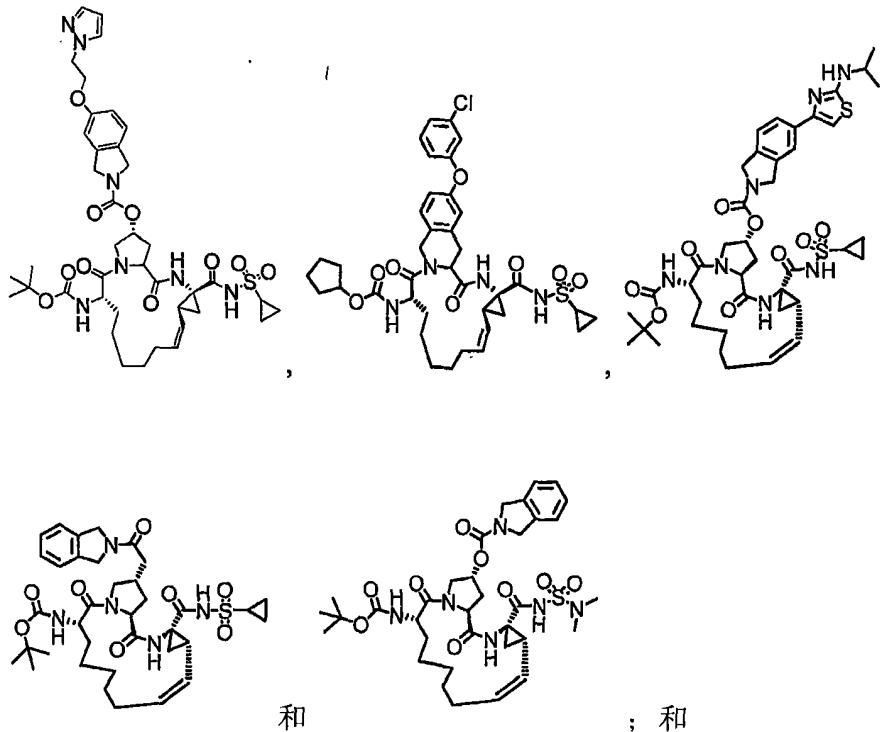
4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述化合物调节 NS3 蛋白酶。
5. 根据权利要求 4 所述的方法，其中所述化合物抑制 NS3 蛋白酶。
6. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述化合物调节 NS3 解旋酶。
7. 根据权利要求 6 所述的方法，其中所述化合物抑制 NS3 解旋酶。
8. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述化合物调节 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶。
9. 根据权利要求 8 所述的方法，其中所述化合物抑制 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶。
10. 一种治疗哺乳动物的方法，其包含：

鉴别感染丙型肝炎病毒的哺乳动物；和

对所述哺乳动物投与有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或根据权利要求 2 所述的医药组合物。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其另外包含鉴别作为 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶抑制剂的所述化合物。
12. 一种调节丙型肝炎病毒活性的方法，其包含：

选择具有 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶活性的化合物；其中所述化合物选自由以下物质组成的群组：



使有效调节 NS3 蛋白酶活性和 NS3 解旋酶活性的量的所述化合物与丙型肝炎病

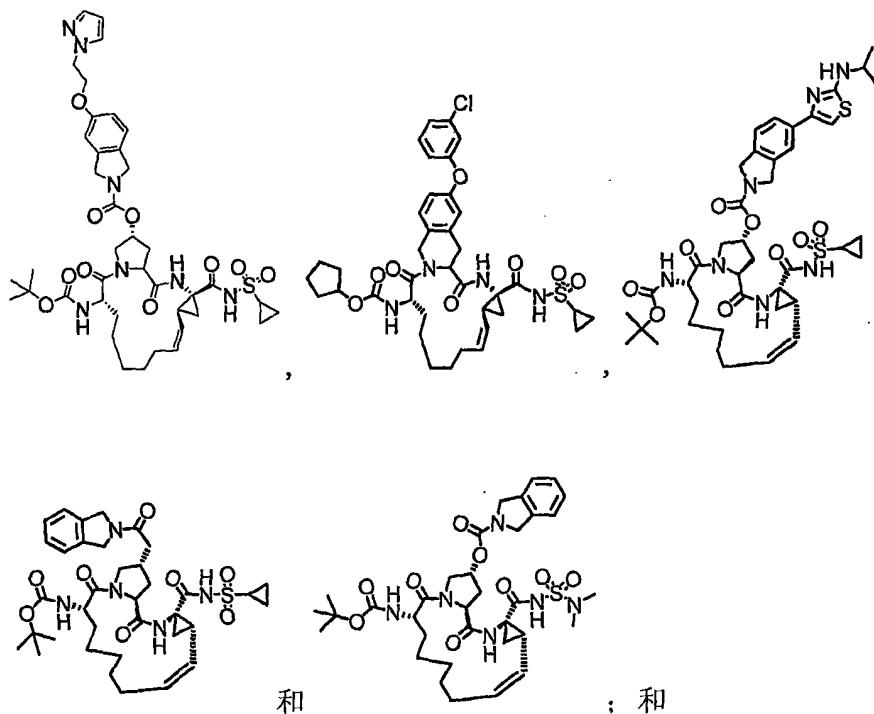
毒接触。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述化合物的量对于抑制 NS3 蛋白酶活性和 NS3 解旋酶活性有效。

14. 一种治疗哺乳动物的方法，其包含：

鉴别感染丙型肝炎病毒的哺乳动物；

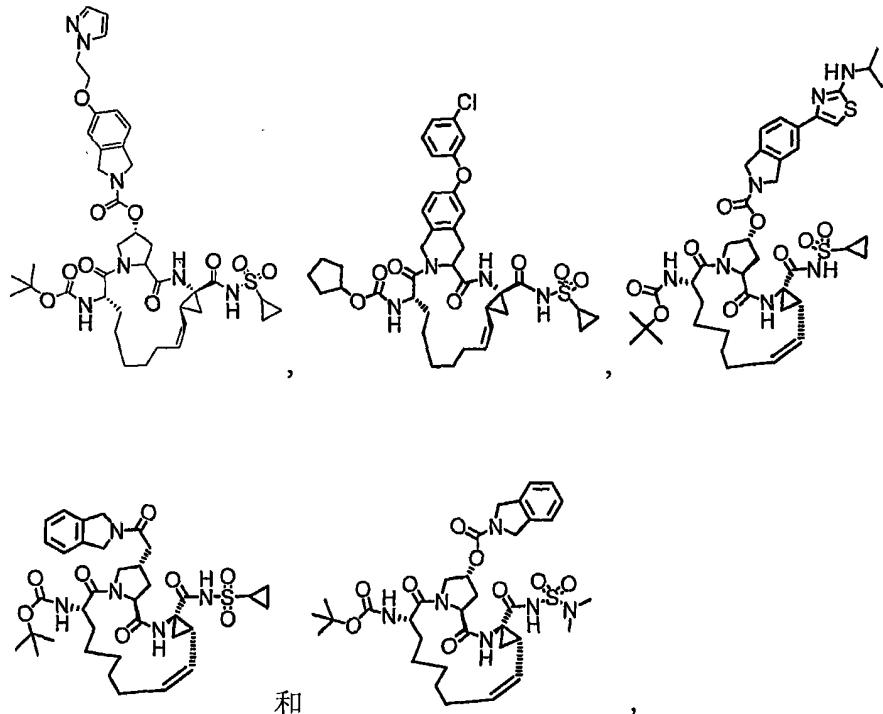
鉴别具有 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶活性的化合物；其中所述化合物选自由以下物质组成的群组：



对所述哺乳动物投与有效量的所述化合物。

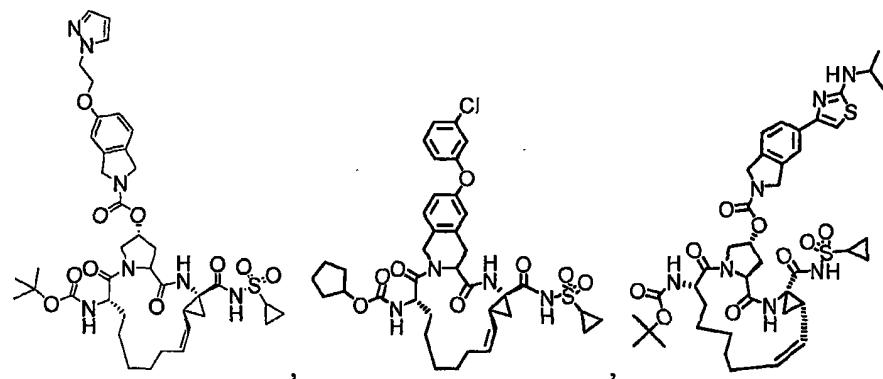
15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中所述化合物的量对于抑制 NS3 蛋白酶活性和 NS3 解旋酶活性有效。
16. 根据权利要求 1 所述的化合物或根据权利要求 2 所述的组合物，其用于调节丙型肝炎病毒活性。
17. 根据权利要求 16 所述的化合物或组合物，其用于调节 NS3 蛋白酶。
18. 根据权利要求 17 所述的化合物或组合物，其用于抑制 NS3 蛋白酶。
19. 根据权利要求 16 所述的化合物或组合物，其用于调节 NS3 解旋酶。
20. 根据权利要求 19 所述的化合物或组合物，其用于抑制 NS3 解旋酶。
21. 根据权利要求 16 所述的化合物或组合物，其用于调节 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶。

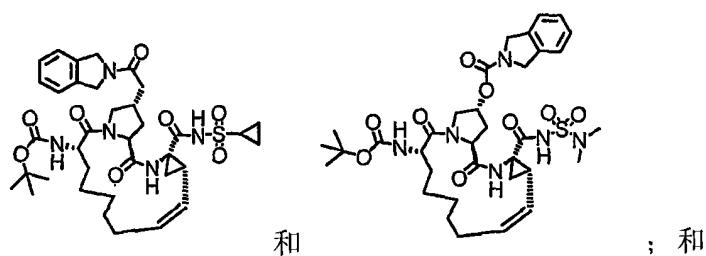
22. 根据权利要求 21 所述的化合物或组合物，其用于抑制 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶。
23. 根据权利要求 1 所述的化合物或根据权利要求 2 所述的组合物，其用于治疗感染丙型肝炎病毒的哺乳动物。
24. 根据权利要求 23 所述的化合物或组合物，其用于抑制 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶。
25. 一种化合物，其选自由以下物质组成的群组：



且其具有 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶活性以用于调节丙型肝炎病毒活性。

26. 一种化合物，其选自由以下物质组成的群组：





且其具有 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶活性以用于治疗感染丙型肝炎病毒的哺乳动物。

## 抑制丙型肝炎病毒复制的化合物和方法

### 相关申请案

本申请案主张 2005 年 10 月 11 日申请的美国临时申请案第 60/725,564 号的权益，所述专利是以整体引用的方式并入本文中。

### 技术领域

本发明涉及治疗丙型肝炎病毒（HCV）感染的化合物、其合成方法、治疗丙型肝炎病毒感染的组合物和治疗丙型肝炎病毒感染的方法。

### 背景技术

在美国，丙型肝炎病毒（HCV）感染是最常见的慢性血源性感染。尽管新感染的数量已有所下降，但慢性感染的负荷仍相当大，据疾病控制中心（Centers for Disease Control）估计在美国有 390 万（1.8%）受感染人群。慢性肝病是美国成人死亡的第十大主导原因，并且每年引起约 25,000 人死亡或占全部死亡人数的约 1%。研究表明，40% 的慢性肝病与 HCV 相关，每年导致近 8,000-10,000 人死亡。HCV 相关的末期肝病是成人肝移植最常见的适应症。

在过去十年里，针对慢性丙型肝炎的抗病毒疗法已迅速发展，且治疗功效也已显著改进。然而，即使利用使用聚乙二醇化  $\alpha$  干扰素（pegylated IFN- $\alpha$ ）与利巴韦林（ribavirin）的组合疗法，仍有 40% 到 50% 的患者治疗无效，即为无反应者或复发者。目前，对这些患者尚无有效的治疗选择。具体来说，经肝活检患有晚期肝纤维化或晚期肝硬化的患者发展包括腹水、黄疸、静脉曲张出血、脑病和进行性肝衰竭的晚期肝病的并发症的风险很大，以及肝细胞癌的风险显著增加。

在美国，慢性 HCV 感染的高流行性对于慢性肝病的未来负荷具有重要的公共健康影响。来自美国国家健康和营养调查（National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III）的数据表明，从 20 世纪 60 年代后期到 20 世纪 80 年代早期，新 HCV 感染的比率出现极大增加，尤其出现于年龄在 20 到 40 岁的人。据估计，从 1990 年到 2015 年，患 20 年或更长时间的长期 HCV 感染的人数可增加超过 4 倍，即从 750,000 增长到超过 3,000,000。感染 30 或 40 年的人增加的比例甚至将更高。由于 HCV 相关慢性肝病的风险与感染持续时间相关，且感染超过 20 年的人肝硬化的风险进行性增加，故此将引起在 1965 年-1985 年间受感染患者的肝硬化相关发病率和死亡率实质性增加。

HCV 是有包膜的黄病毒 (Flaviviridae) 科正链 RNA 病毒。单链 HCV RNA 基因组为约 9500 个核苷酸长并且具有编码约 3000 个氨基酸的单一多聚蛋白的单一开放阅读框 (ORF)。在感染细胞中, 这一多聚蛋白在多个位点处经细胞和病毒蛋白酶裂解, 以产生病毒的结构和非结构 (NS) 蛋白。在 HCV 的情况下, 成熟非结构蛋白 (NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的产生受两种病毒蛋白酶的影响。第一种病毒蛋白酶在多聚蛋白的 NS2-NS3 接合处裂解。第二种病毒蛋白酶为 NS3 的 N 末端区内所含的丝氨酸蛋白酶 (在本文中称为 “NS3 蛋白酶”)。NS3 蛋白酶介导多聚蛋白中相对于 NS3 位置处于下游的位点 (即, 位于 NS3 的 C 末端与多聚蛋白 C 末端之间的位点) 处的所有后续裂解事件。NS3 蛋白酶在 NS3-NS4 裂解位点处展现顺式活性, 且对于剩余 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 和 NS5A-NS5B 位点展现反式活性。认为 NS4A 蛋白起到多种作用, 即充当 NS3 蛋白酶的辅因子, 和可能辅助 NS3 和其它病毒复制酶组件的膜定位。显然, NS3 与 NS4A 之间复合物的形成为 NS3 介导的加工事件所需并且其将增强由 NS3 识别的所有位点处的蛋白水解效率。NS3 蛋白酶还展现核苷三磷酸酶和 RNA 解旋酶活性。NS5B 为涉及在 HCV RNA 复制中的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。

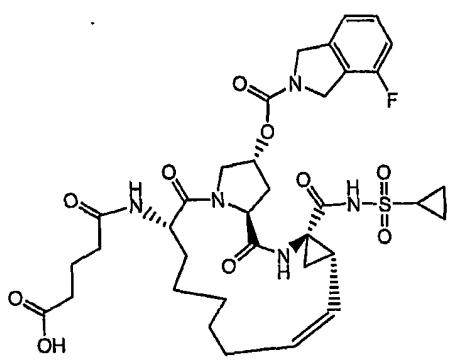
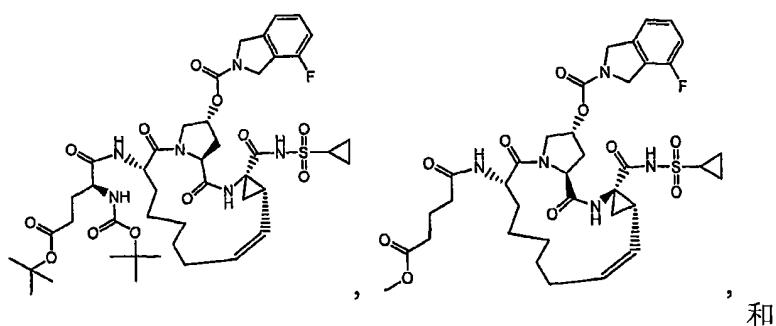
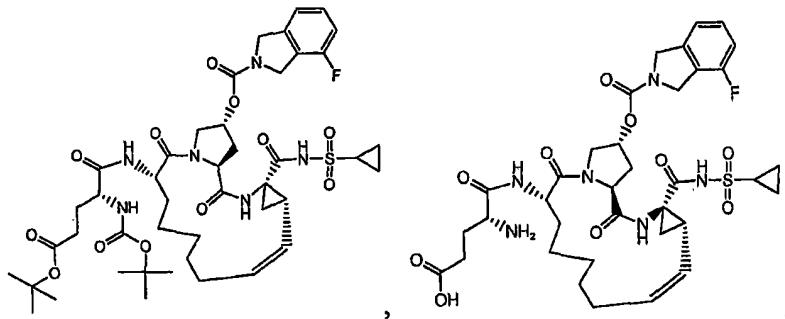
### 文献

METAVIR (1994) 肝脏病学 (*Hepatology*) **20**:15-20; Brunt (2000) 肝脏病学杂志 (*Hepatol*) **31**:241-246; Alpini (1997) 肝脏病学杂志 (*J. Hepatol.*) **27**:371-380; Baroni 等人 (1996) 肝脏病学杂志 **23**:1189-1199; Czaja 等人 (1989) 肝脏病学杂志 **10**:795-800; Grossman 等人 (1998) 胃肠病学和肝脏病学杂志 (*J. Gastroenterol. Hepatol.*) **13**:1058-1060; Rockey 和 Chung (1994) 药学研究杂志 (*J. Invest. Med.*) **42**:660-670; Sakaida 等人 (1998) 肝脏病学杂志 **28**:471-479; Shi 等人 (1997) 美国国家科学院院刊 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*) **94**:10663-10668; Baroni 等人 (1999) 肝脏 (*Liver*) **19**:212-219; Lortat-Jacob 等人 (1997) 肝脏病学杂志 **26**:894-903; Llorent 等人 (1996) 肝脏病学杂志 **24**:555-563; 美国专利第 5,082,659 号; 欧洲专利申请案 EP 294,160; 美国专利第 4,806,347 号; Balish 等人 (1992) 传染病杂志 (*J. Infect. Diseases*) **166**:1401-1403; Katayama 等人 (2001) 病毒性肝炎杂志 (*J. Viral Hepatitis*) **8**:180-185; 美国专利第 5,082,659 号; 美国专利第 5,190,751 号; 美国专利第 4,806,347 号; Wandl 等人 (1992) 英国血液病杂志 (*Br. J. Haematol.*) **81**:516-519; 欧洲专利申请案第 294,160 号; 加拿大专利第 1,321,348 号; 欧洲专利申请案第 276,120 号; Wandl 等人 (1992) 肿瘤学论文集 (*Sem. Oncol.*) **19**:88-94; Balish 等人 (1992) 传染病杂志 **166**:1401-1403; Van Dijk 等人 (1994) 国际癌症杂志 (*Int. J. Cancer*) **56**:262-268; Sundmacher 等人 (1987) 当前眼科学研究

(*Current Eye Res.*) 6:273-276; 美国专利第 6,172,046 号、第 6,245,740 号、第 5,824,784 号、第 5,372,808 号、第 5,980,884 号; 已公开的国际专利申请案 WO 96/21468、WO 96/11953、WO 00/59929、WO 00/66623、WO2003/064416、WO2003/064455、WO2003/064456、WO 97/06804、WO 98/17679、WO 98/22496、WO 97/43310、WO 98/46597、WO 98/46630、WO 99/07733、WO 99/07734、WO 00/09543、WO 00/09558、WO 99/38888、WO 99/64442、WO 99/50230、WO 95/33764; Torre 等人(2001)医学病毒学杂志(*J. Med. Virol.*) 64:455-459; Bekkering 等人(2001)肝脏病学杂志 34:435-440; Zeuzem 等人(2001)胃肠病学(*Gastroenterol.*) 120:1438-1447; Zeuzem(1999)肝脏病学杂志 31:61-64; Keeffe 和 Hollinger(1997)肝脏病学杂志 26:101S-107S; Wills(1990)临床药物动力学(*Clin. Pharmacokinet.*) 19:390-399; Heathcote 等人(2000)新英格兰医学杂志(*New Engl. J. Med.*) 343:1673-1680; Husa 和 Husova(2001) *Bratisl. Lek Listy* 102:248-252; Glue 等人(2000)临床药理学(*Clin. Pharmacol.*) 68:556-567; Bailon 等人(2001)生物结合物化学(*Bioconj. Chem.*) 12:195-202; 和 Neumann 等人(2001)科学(*Science*) 282:103; Zalipsky(1995)先进药物传递评论(*Adv. Drug Delivery Reviews* S.) 16, 157-182; Mann 等人(2001)柳叶刀(*Lancet*) 358:958-965; Zeuzem 等人(2000)新英格兰医学杂志 343:1666-1672; 美国专利第 5,633,388 号、第 5,866,684 号、第 6,018,020 号、第 5,869,253 号、第 6,608,027 号、第 5,985,265 号、第 5,908,121 号、第 6,177,074 号、第 5,985,263 号、第 5,711,944 号、第 5,382,657 号和第 5,908,121 号; Osborn 等人(2002)药理学和实验治疗学杂志(*J. Pharmacol. Exp. Therap.*) 303:540-548; Sheppard 等人(2003)自然免疫学(*Nat. Immunol.*) 4:63-68; Chang 等人(1999)自然生物技术(*Nat. Biotechnol.*) 17:793-797; Adolf(1995)多发性硬化(*Multiple Sclerosis*) 1 增补 1:S44-S47; Chu 等人, 四面体快报(*Tet. Lett.*)(1996), 7229-7232; 第九届抗病毒研究会议(Ninth Conference on Antiviral Research), 日本福岛市里磐梯(Urabandai, Fukushima, Japan)(1996)(抗病毒研究(*Antiviral Research*), (1996), 30: 1, A23(摘要 19)); Steinkuhler 等人, 生物化学(*Biochem.*), 37: 8899-8905; Ingallinella 等人, 生物化学., 37: 8906-8914。

## 发明内容

第一实施例提供一种选自由以下物质组成的群组的化合物:



第二实施例提供一种医药组合物，其包含医学上可接受的赋形剂和医药有效量的第一实施例中所述的化合物。

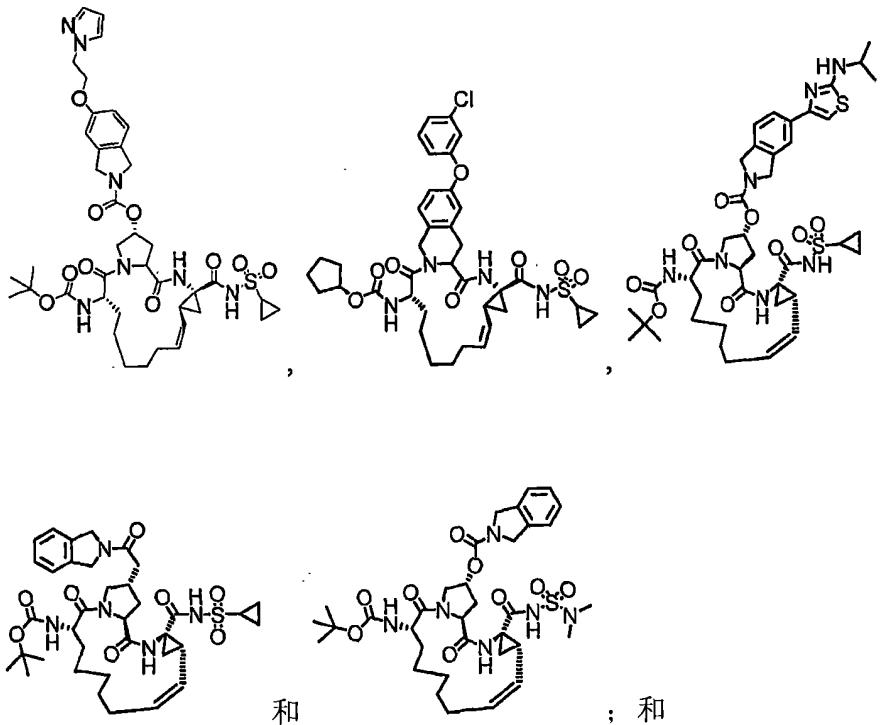
第三实施例提供一种调节丙型肝炎病毒活性的方法，其包含使所述病毒与有效量的第一实施例的化合物或第二实施例的医药组合物接触。

第四实施例提供一种治疗哺乳动物的方法，其包含：鉴别感染丙型肝炎病毒的哺乳动物；和对所述哺乳动物投与有效量的第一实施例的化合物或第二实施例的医药组合物。

第五实施例提供一种调节丙型肝炎病毒活性的方法，其包含：

选择具有 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶活性的化合物，其中所述化合物选自由以下物

质组成的群组：

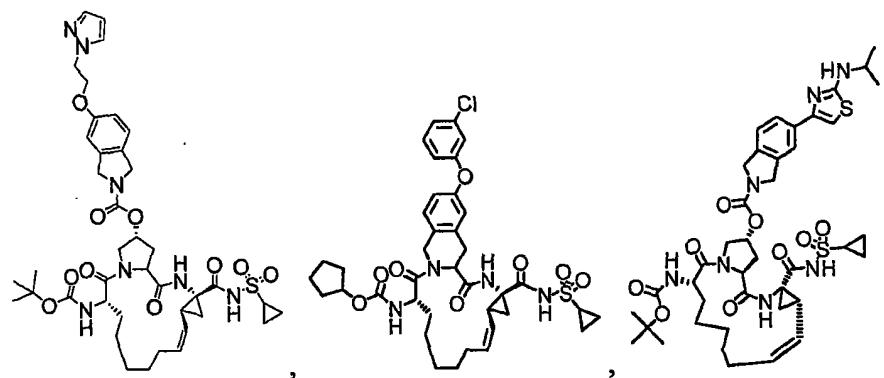


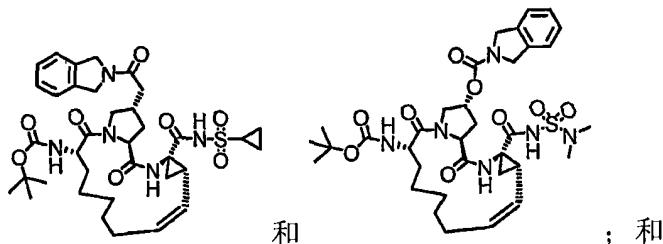
使有效调节 NS3 蛋白酶活性和 NS3 解旋酶活性的量的所述化合物与丙型肝炎病毒接触。

第六实施例提供一种治疗哺乳动物的方法，其包含：

鉴别感染丙型肝炎病毒的哺乳动物；

鉴别具有 NS3 蛋白酶和 NS3 解旋酶活性的化合物，其中所述化合物选自由以下物质组成的群组：





对所述哺乳动物投与有效量的所述化合物。

这些和其它实施例将于下文中进行更为详细地描述。

### 附图说明

无

### 具体实施方式

#### 定义

如本文所使用，在本文中可与“肝纤维化（liver fibrosis）”互换使用的术语“肝脏纤维化（hepatic fibrosis）”是指可在慢性肝炎感染情况下于肝中出现的瘢痕组织生长。

术语“个体”、“宿主”、“受检者”和“患者”在本文中可互换使用，并且指哺乳动物，包括（但不限于）灵长类动物，包括猿和人类。

如本文所使用，术语“肝功能”是指肝的正常功能，包括（但不限于）合成功能，包括（但不限于）合成诸如血清蛋白的蛋白质（例如，白蛋白、凝血因子、碱性磷酸酶、氨基转移酶（例如，丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶）、5'-核苷酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶等）、合成胆红素、合成胆固醇和合成胆汁酸；肝脏代谢功能，包括（但不限于）碳水化合物代谢、氨基酸和氨代谢、激素代谢和脂质代谢；外来药物的解毒；血流动力学功能，包括内脏和门脉血流动力学等。

如本文所使用，术语“持续病毒反应”（SVR，也称为“持续反应”或“持久反应”）是指就血清 HCV 滴度来说，个体对 HCV 感染的治疗方案的反应。一般来说，“持续病毒反应”是指在治疗停止后在至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月或至少约 6 个月的时间内在患者的血清中未发现可检测的 HCV RNA（例如，每毫升血清小于约 500、小于约 200 或小于约 100 个基因组拷贝）。

如本文中使用，“治疗失败的患者”通常是指对针对 HCV 的先前疗法不起反应的感染 HCV 的患者（称为“无反应者”）或最初对先前疗法起反应但治疗反应未得到保持的感染 HCV 的患者（称为“复发者”）。先前疗法通常可包括用 IFN- $\alpha$  单一疗法或 IFN- $\alpha$  组合疗法治疗，其中所述组合疗法可包括投与 IFN- $\alpha$  和诸如利巴韦林的抗病毒剂。

如本文所使用，术语“治疗”等是指获得所需的药理学和/或生理学作用。所述作用就完全或部分预防疾病或其症状来说可为预防性的，和/或就部分或完全治愈疾病和/或由所述疾病引起的不利作用来说可为治疗性的。如本文所使用，“治疗”涵盖对于哺乳动物、尤其人类的疾病的任何治疗，并且包括：(a) 防止易患疾病但尚未诊断出患有所述疾病的受检者出现疾病；(b) 抑制疾病，即阻滞其发展；和(c) 减轻疾病，即使疾病恢复。

术语“个体”、“宿主”、“受检者”和“患者”在本文中可互换使用，并且指哺乳动物，包括（但不限于）鼠类动物、猿、人类、哺乳动物农场动物、哺乳动物运动动物和哺乳动物宠物。

如本文所使用，术语“I型干扰素受体激动剂”是指人类I型干扰素受体的任何天然存在或非天然存在的配体，其与受体结合并且经由受体引起信号转导。I型干扰素受体激动剂包括干扰素，包括天然存在的干扰素、经修饰干扰素、合成干扰素、聚乙二醇化干扰素、包含干扰素和异种蛋白质的融合蛋白、经改组干扰素；对干扰素受体具特异性的抗体；非肽化学激动剂等。

如本文所使用，术语“II型干扰素受体激动剂”是指人类II型干扰素受体的任何天然存在或非天然存在的配体，其与受体结合并且经由受体引起信号转导。II型干扰素受体激动剂包括天然人类 $\gamma$ 干扰素、重组IFN- $\gamma$ 种类、糖基化IFN- $\gamma$ 种类、聚乙二醇化IFN- $\gamma$ 种类、经修饰或变异IFN- $\gamma$ 种类、IFN- $\gamma$ 融合蛋白、对所述受体具特异性的抗体激动剂、非肽激动剂等。

如本文所使用，术语“III型干扰素受体激动剂”是指人类白细胞介素28(IL-28)受体 $\alpha$ （“IL-28R”）的任何天然存在或非天然存在的配体，所述受体 $\alpha$ 的氨基酸序列描述于Sheppard等人（见下文）中，所述配体与受体结合并且经由受体引起信号转导。

如本文所使用，术语“干扰素受体激动剂”是指任何I型干扰素受体激动剂、II型干扰素受体激动剂或III型干扰素受体激动剂。

如本文所使用，术语“给药事件”是指对有需要的患者投与抗病毒剂，所述事件可涵盖抗病毒剂从药物分配装置的一次或一次以上释放。因此，如本文所使用，术语“给药事件”包括（但不限于）安装连续传递装置（例如，泵或其它控释可注射系统）；和单次皮下注射后安装连续传递系统。

如本文所使用，“连续传递”（例如，在“对组织连续传递物质”的上下文中）意思是指以使所需量的物质在所选时间段内传递到组织中的方式使药物移动到传递部位（例如，组织中），其中患者在所选时间段内每分钟接收约相同量的药物。

如本文所使用，“控释”（例如，在“受控药物释放”的上下文中）意思涵盖以所选或者可控制的速率、间隔和/或量释放物质（例如，I型或III型干扰素受体激动剂，例如，IFN- $\alpha$ ），其实质上不受使用环境的影响。因此，“控释”涵盖（但未必限于）实质上连续的传递和模式化传递（例如，在经规律或不规律时间间隔中断的时间内间歇传递）。

如在药物传递的上下文中所使用，“模式化”或“暂时性”意思指在预先选择的时间段内（例如，除与（例如）团注（bolus injection）相关的时间外）以一定模式、通常实质上规律的模式传递药物。“模式化”或“暂时性”药物传递意思涵盖以增加、降低、实质上恒定或脉动的速率或速率范围（例如，每单位时间的药物量或在单位时间内药物调配物的体积）传递药物，且另外涵盖连续或实质上连续或者长期的传递。

术语“受控药物传递装置”意思涵盖装置中所含的药物或其它所需物质的释放（例如，释放速率、时限）受装置本身控制或由装置本身决定并且实质上不受使用环境影响，或者以在使用环境内可重现的速率释放的任何装置。

如（例如）“实质上连续输注”或“实质上连续传递”的上下文中所使用，“实质上连续”意思是指在预先选择的药物传递时间内以实质上不中断的方式传递药物，其中在预先选择的时间内的任何8小时间隔期间患者所接收的药物量从未降到零。此外，“实质上连续”药物传递还可涵盖在预先选择的药物传递时间内实质上不中断的以实质上恒定的预先选择的速率或速率范围（例如，每单位时间的药物量或在单位时间内药物调配物的体积）传递药物。

如可随时间变化的生物参数的上下文中所使用，“实质上稳定的状态”意思指，生物参数在一段时程内展现实质上恒定的值，因此在所述时程内的任何8小时时间中由随时间变化的所述生物参数值所界定的曲线下面积（AUC<sub>8hr</sub>）在所述时程内8小时时间中生物参数的平均曲线下面积（AUC<sub>8hr</sub>平均值）的不超过约20%以上或约20%以下，且优选约15%以上或约15%以下，且更优选约10%以上或约10%以下的范围内。AUC<sub>8hr</sub>平均值定义为整个时程内生物参数的曲线下面积（AUC总）除以所述时程内8小时间隔的数量（总量/3天）的商（q），即  $q = (\text{AUC 总}) / (\text{总量}/3 \text{ 天})$ 。举例来说，在药物血清浓度的上下文中，当时程内任何8小时时间中药物的血清浓度的曲线下面积（AUC<sub>8hr</sub>）在所述时程内8小时时间中药物血清浓度的平均曲线下面积（AUC<sub>8hr</sub>平均）的不超过约20%以上或约20%以下范围内，即，所述时程内药物血清浓度的AUC<sub>8hr</sub>在AUC<sub>8hr</sub>平均的不超过20%以上或20%以下的范围内时，药物的血清浓度在所述时程中保持实质上稳定的状态。

如本文所使用，术语“烷基”是指具有 1 到 20 个碳原子的单价直链或支链基团，包括（但不限于）甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等。

本文所使用的术语“卤基”是指氟、氯、溴或碘。

本文所使用的术语“烷氧基”是指通过-O-键与母体分子共价键结的直链或支链烷基。烷氧基的实例包括（但不限于）甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

本文所使用的术语“烯基”是指含有碳双键的具有 2 到 20 个碳原子的单价直链或支链基团，包括（但不限于）1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。

本文所使用的术语“炔基”是指含有碳三键的具有 2 到 20 个碳原子的单价直链或支链基团，包括（但不限于）1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。

本文所使用的术语“芳基”是指稠合或不稠合的同素环芳香族基团。芳基的实例包括（但不限于）苯基、萘基、联苯基、菲基、并四苯基（naphthacenyl）等。

本文所使用的术语“环烷基”是指具有 3 到 20 个碳原子的饱和脂肪族环系统基团，包括（但不限于）环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。

本文所使用的术语“环烯基”是指具有 3 到 20 个碳原子且在环中具有至少一个碳碳双键的脂肪族环系统基团。环烯基的实例包括（但不限于）环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。

本文所使用的术语“聚环烷基”是指具有至少两个与桥头碳稠合或不与桥头碳稠合的环的饱和脂肪族环系统基团。聚环烷基的实例包括（但不限于）双环[4.4.0]癸基、双环[2.2.1]庚基、金刚烷基（adamantyl）、降冰片基（norbornyl）等。

本文所使用的术语“聚环烯基”是指具有至少两个与桥头碳稠合或不与桥头碳稠合的环且其中至少一个环具有碳碳双键的脂肪族环系统基团。聚环烯基的实例包括（但不限于）降冰片烯基（norbornylenyl）、1,1'-二环戊烯基等。

本文所使用的术语“多环烃”是指所有环成员都为碳原子的环系统基团。多环烃可为芳香族或可含有小于最大数量的非累积双键。多环烃的实例包括（但不限于）萘基、二氢萘基、茚基、芴基等。

本文所使用的术语“杂环”或“杂环基”是指具有至少一个环系统且其中一个或一个以上环原子不为碳（即杂原子）的环系统基团。杂环可为非芳香族或芳香族的。杂环基的实例包括（但不限于）吗啉基、四氢呋喃基、二氧化环基、吡咯烷基、噁唑基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基等。

本文所使用的术语“杂芳基”是指以保持芳香族系统的方式通过分别用三价或二价杂原子置换一个或一个以上次甲基和/或亚乙烯基而在形式上由芳烃得到的杂环基。杂芳基的实例包括（但不限于）吡啶基、吡咯基、噁唑基、吲哚基等。

本文所使用的术语“芳烷基”是指附加到烷基上的一个或一个以上芳基。芳烷基的实例包括（但不限于）苯甲基、苯乙基、苯丙基、苯丁基等。

本文所使用的术语“环烷基烷基”是指附加到烷基上的一个或一个以上环烷基。环烷基烷基的实例包括（但不限于）环己基甲基、环己基乙基、环戊基甲基、环戊基乙基等。

本文所使用的术语“杂芳烷基”是指附加到烷基上的一个或一个以上杂芳基。杂芳烷基的实例包括（但不限于）吡啶基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基等。

本文所使用的术语“杂环烷基”是指附加到烷基上的一个或一个以上杂环基。杂环烷基的实例包括（但不限于）吗啉基甲基、吗啉基乙基、吗啉基丙基、四氢呋喃基甲基、吡咯烷基丙基等。

本文所使用的术语“芳氧基”是指通过-O-键与母体分子共价键结的芳基。

本文所使用的术语“烷硫基”是指通过-S-键与母体分子共价键结的直链或支链烷基。烷氧基的实例包括（但不限于）甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

本文所使用的术语“芳硫基”是指通过-S-键与母体分子共价键结的芳基。

本文所使用的术语“烷基氨基”是指与一个或一个以上烷基连接的氨基。因此，单烷基氨基是指与一个烷基连接的氨基并且二烷基氨基是指与两个烷基连接的氨基。

本文所使用的术语“氰基氨基”是指与腈基连接的氨基。

本文所使用的术语“氨甲酰基”是指 RNHCOO-。

本文所使用的术语“酮基”和“羰基”是指 C=O。

本文所使用的术语“羧基”是指-COOH。

本文所使用的术语“氨磺酰基”是指-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。

本文所使用的术语“磺酰基”是指-SO<sub>2</sub>-。

本文所使用的术语“亚硫酰基”是指-SO-。

本文所使用的术语“硫代羰基”是指 C=S。

本文所使用的术语“硫代羧基”是指 CSOH。

如本文所使用，基团表示具有单一未配对电子的物质，因此含有所述基团的物质可与另一物质共价键结。因此，在本文中，基团不必为游离基团。相反，基团表示较大分

子的特定部分。术语“基团”可与术语“基团（group）”互换使用。

如本文所使用，经取代基团是从未经取代的母体结构得到，其中一个或一个以上氢原子已交换为另一原子或基团。当经取代时，取代基为一个或一个以上个别且独立地选自以下基团的基团：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 杂环烷基（例如，四氢呋喃基）、芳基、杂芳基、卤基（例如，氯、溴、碘和氟）、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、芳氧基、硫氨基（巯基）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、芳硫基、单-和二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、季铵盐、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、氰基氨基、硝基、氨甲酰基、酮基（氨基）、羰基、羧基、羟乙酰基、甘氨酰基、肼基、脒基、氨基磺酰基、磺酰基、亚硫酸酰基、硫代羰基、硫代羧基和其组合。可形成上述取代基的保护性衍生物的保护基已为所属领域技术人员所知并且可见于诸如 Greene 和 Wuts 的有机合成中的保护基 (*Protective Groups in Organic Synthesis*)；John Wiley and Sons: New York, 1999 的参考文献中。在将取代基描述为“视情况经取代”之处，取代基可经上述取代基取代。

不对称碳原子可存在于所述的化合物中。预期所有所述异构体（包括非对映异构体和对映异构体）以及其混合物都包括在所述化合物的范围内。在某些情况下，化合物可以互变异构形式存在。预期所有互变异构形式都包括在所述化合物的范围内。同样，当化合物含有烯基或亚烯基时，存在化合物的顺式和反式异构形式的可能性。涵盖顺式和反式异构体以及顺式与反式异构体的混合物。因此，除非本文另作清楚规定，否则本文中提及的化合物包括所有上述异构形式。

各种形式都包括在实施例中，包括多晶型物、溶剂化物、水合物、构象体(conformer)、盐和前药衍生物。多晶型物为具有相同化学式但具有不同结构的组合物。溶剂化物是由溶剂化（溶剂分子与溶质分子或离子的组合）形成的组合物。水合物是通过并入水而形成的化合物。构象体为构象异构体的结构。构象异构是具有相同结构式但具有不同原子构象（构象体）的分子关于旋转键的现象。化合物的盐可通过所属领域技术人员已知的方法制备。举例来说，可通过使适当的碱或酸与化学计量当量的化合物反应来制备化合物的盐。前药为在展现其药理学作用之前经历生物转化（化学变换）的化合物。举例来说，因此可将前药视作含有以临时方式使用以改变或消除母体分子的不合需要的特性的专用保护基的药物。因此，除非本文另作清楚规定，否则本文中提及的化合物包括所有上述形式。

当提供值的范围时，应了解介于所述范围的上限与下限之间的每一居中值（除非上下文另外明确规定，否则精确到下限单位的十分之一）和所述范围内的任何其它所述值

或居中值都涵盖于实施例内。这些较小范围的上限和下限可独立地包括于所述较小范围内，且也涵盖于本发明中，其从属于规定范围中的任何特别排除的界限。当规定范围包括两个界限中的一个或两个时，排除那些所包括界限中的一个或两个的范围也包括在实施例中。

除非另作定义，否则本文所使用的所有科技术语都具有与实施例所属领域技术人员通常所了解相同的含义。尽管也可将与本文所述的方法和材料类似或相同的任何方法和材料用于实施例的实践或测试中，但现仅对优选方法和材料加以描述。本文所提及的所有公开案都是以引用的方式并入本文中以揭示和描述与所引用的公开案相关的方法和/或材料。

必须注意，除非本文另作清楚规定，否则如本文和随附权利要求中所使用，单数形式“一”和“所述”包括多个参考物。因此，例如提及“一方法”包括多种所述方法且提及“一剂量”包括提及一个或一个以上所属领域技术人员已知的剂量和其等效形式等。

术语“约”在本文中用于指大约、在…附近、粗略地或左右。当将术语“约”与数字范围组合使用时，其通过将边界扩大到高于和低于所述数值来修饰所述范围。一般说来，术语“约”在本文中用于使数值在所述值以上和以下改变10%方差。

如本说明书中所使用，在过渡性短语或权利要求书主体中，术语“包含”应解释为具有开放式含义。也就是说，应将所述术语解释为与短语“具有至少”或“包括至少”同义。当用于有关方法的上下文中时，术语“包含”意思指所述方法至少包括所述的步骤，但也可能包括其它步骤。当用于有关化合物、组合物或装置的上下文中时，术语“包含”意思指所述化合物、组合物或装置至少包括所述的特征或组分，但也可能包括其它特征或组分。

本文中将详细参考本发明的特定实施例。尽管将结合这些特定实施例描述本发明，但应了解不意欲将本发明限于所述特定实施例。相反，意欲涵盖替代物、修改物和等效物，其同样可包括于本发明的精神和范围内。在本文所提供的描述中，将描述多个特定细节以便提供对本发明的全面了解。可不依照这些特定细节中的一些或全部来实践本发明。在其它情况下，为了不混淆本发明，尚未对熟知的方法操作详细描述。

本发明的实施例提供如下文所述的化合物1-10以及包含化合物1-10中任一化合物的医药组合物和调配物。化合物1-10可在本文中以各种方式提及，包括“标的化合物”、“NS3抑制剂”、“NS3抑制剂化合物”、“蛋白酶抑制剂”、“解旋酶抑制剂”和所属领域技术人员易于了解的其它类似术语。标的化合物可用于在活体内和/或离体(ex vivo)调节(例如，抑制)NS3蛋白酶和/或解旋酶的活性。举例来说，如下文所论述，标的化合

物可用于治疗 HCV 感染和其它病症。

### 组合物

本发明提供具有下表 1 和 2 中所示的化学结构的化合物 1-10。优选实施例提供一种治疗个体丙型肝炎病毒感染的方法，所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物，例如包含化合物 1-10 中至少一种的组合物。

优选实施例提供一种治疗个体肝纤维化的方法，所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物。

优选实施例提供一种增加感染丙型肝炎病毒的个体的肝功能的方法，所述方法包含对所述个体投与有效量的包含优选化合物的组合物。

本发明的实施例另外提供包含化合物 1-10 和其盐、酯或其它衍生物的组合物，包括医药组合物。标的医药组合物包含标的化合物和医药学上可接受的赋形剂。多种医药学上可接受的赋形剂已为所属领域所知且无需在本文中详细论述。医药学上可接受的赋形剂已详细描述于多种出版物中，包括（例如）A. Gennaro (2000) “雷明顿：药学科学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)”，第 20 版，Lippincott, Williams, & Wilkins；医药剂型与药物传递系统 (Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems) (1999) H.C. Ansel 等人编，第 7 版，Lippincott, Williams, & Wilkins；和医药赋形剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients) (2000) A.H. Kibbe 等人编，第 3 版，美国医药协会 (Amer. Pharmaceutical Assoc.)。

医药学上可接受的赋形剂（诸如媒剂、佐剂、载剂或稀释剂）易于为公众所用。而且，医药学上可接受的辅助物质（诸如，pH 调节和缓冲剂、渗透性调节剂、稳定剂、润湿剂等）易于为公众所用。

在许多实施例中，标的化合物抑制丙型肝炎病毒 (HCV) NS3 蛋白酶的酶活性。可易于使用任何已知的方法确定标的化合物是否抑制 HCV NS3 蛋白酶。典型方法涉及在存在所述药剂的情况下，测定 HCV 多聚蛋白或包含 NS3 识别位点的其它多肽是否被 NS3 所裂解。在许多实施例中，与不存在标的化合物时 NS3 的酶活性相比，所述化合物将 NS3 的酶活性抑制至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80% 或至少约 90% 或更高。

在许多实施例中，标的化合物以小于约 50 μM 的 IC<sub>50</sub> 抑制 HCV NS3 蛋白酶的酶活性，例如，标的化合物以小于约 40 μM、小于约 25 μM、小于约 10 μM、小于约 1 μM、小于约 100 nM、小于约 80 nM、小于约 60 nM、小于约 50 nM、小于约 25 nM、小于约

10 nM 或小于约 1 nM 或更低的 IC<sub>50</sub> 抑制 HCV NS3 蛋白酶。

在许多实施例中，标的化合物抑制丙型肝炎病毒（HCV）NS3 解旋酶的酶活性。可易于使用任何已知的方法确定标的化合物是否抑制 HCV NS3 解旋酶。在许多实施例中，与不存在标的化合物时 NS3 的酶活性相比，所述化合物将 NS3 的酶活性抑制至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%或至少约 90%或更高。

在许多实施例中，标的化合物抑制 HCV 病毒复制。举例来说，与不存在标的化合物时的 HCV 病毒复制相比，所述化合物将 HCV 病毒复制抑制至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%或至少约 90%或更高。可使用所属领域已知的方法（包括活体外病毒复制检定）确定标的化合物是否抑制 HCV 病毒复制。

在许多实施例中，标的化合物抑制 HCV NS3 蛋白酶和 HCV NS3 解旋酶的酶活性。可易于使用任何已知的方法确定标的化合物是否抑制 HCV NS3 蛋白酶和 HCV NS3 解旋酶。在许多实施例中，与不存在标的化合物时 HCV NS3 蛋白酶和 HCV NS3 解旋酶的酶活性相比，所述化合物将 HCV NS3 蛋白酶和 HCV NS3 解旋酶的酶活性各自独立地抑制至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%或至少约 90%或更高。

#### 治疗肝炎病毒感染

本文所述的方法和组合物通常可用于治疗 HCV 感染。

可通过病毒载量的减少、血清转化（在患者血清中无法检测到的病毒）时间的减少、对疗法的持续病毒反应的比率的增加、临床结果中发病率或死亡率的降低或者疾病反应的其它指标来确定标的方法是否对治疗 HCV 感染有效。

一般来说，本文所述化合物（例如，化合物 1-10 中任一种或一种以上）和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的有效量为有效减少病毒载量或实现对疗法的持续病毒反应的量。

可通过测量病毒载量或通过测量与 HCV 感染相关的参数（包括但不限于，肝纤维化、血清转氨酶含量升高和肝的坏死性炎症活动）来确定标的方法是否对治疗 HCV 感染有效。将于下文中详细论述肝纤维化的指标。

所述方法涉及投与有效量的本文所述的化合物（例如，化合物 1-10 中的任一种或一种以上）和视情况有效量的一种或一种以上额外抗病毒剂。在一些实施例中，本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的有效量为使病毒滴度有效降低到不

可检测的水平，例如降低到每毫升血清约 1000 到约 5000 个基因组拷贝、约 500 到约 1000 个基因组拷贝或约 100 到约 500 个基因组拷贝的量。在一些实施例中，本文中所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的有效量为有效将病毒载量降低到每毫升血清小于 100 个基因组拷贝的量。

在一些实施例中，本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的有效量为有效实现个体血清中的病毒滴度 1.5-log、2-log、2.5-log、3-log、3.5-log、4-log、4.5-log 或 5-log 降低的量。

在许多实施例中，本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的有效量为有效实现持续病毒反应，例如在疗法停止后至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月或至少约 6 个月的时间内在患者的血清中未发现可检测或实质上可检测的 HCV RNA（例如，每毫升血清小于约 500、小于约 400、小于约 200 或小于约 100 个基因组拷贝）的量。

如上文所述，可通过测量与 HCV 感染相关的参数（诸如肝纤维化）来确定标的方法是否有效治疗 HCV 感染。将于下文中详细论述确定肝纤维化的程度的方法。在一些实施例中，肝纤维化的标志物血清含量指示肝纤维化的程度。

作为一个非限制性实例，使用标准检定来测量血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）的含量。通常，认为小于约 45 个国际单位的 ALT 含量是正常的。在一些实施例中，式 I 化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的有效量为将 ALT 含量有效降低到每毫升血清小于 45 个国际单位（IU）的量。

本文所述化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的治疗有效量为与未经治疗的个体或经安慰剂治疗的个体的标志物含量相比，使肝纤维化的标志物血清含量有效降低至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75% 或至少约 80% 或更高的量。测量血清标志物的方法包括使用对指定血清标志物具特异性的抗体的基于免疫学的方法，例如酶联免疫吸附剂检定（ELISA）、放射免疫检定等。

在许多实施例中，本文所述的化合物和额外抗病毒剂的有效量为协同量。如本文所使用，本文所述的化合物与额外抗病毒剂的“协同组合”或“协同量”为一种组合剂量，其对于治疗性治疗或预防性治疗 HCV 感染比可由以下两项的简单加和组合预计或预期的治疗结果的改进增量有效：(i) 当投与与单一疗法相同的剂量时本文所述化合物的治疗或预防益处，和 (ii) 当投与与单一疗法相同的剂量时额外抗病毒剂的治疗或预防益

处。

在一些实施例中，所选量的本文所述的化合物与所选量的额外抗病毒剂当以组合疗法用于疾病时有效，但所选量的本文所述的化合物和/或所选量的额外抗病毒剂当以单一疗法用于疾病时无效。因此，实施例涵盖（1）所选量的额外抗病毒剂当与所选量的本文所述的化合物以组合疗法用于疾病时增强所述化合物的治疗益处的方案，其中所选量的额外抗病毒剂当以单一疗法用于疾病中不提供治疗益处；（2）所选量的本文所述的化合物当与所选量的额外抗病毒剂以组合疗法用于疾病时增强所述抗病毒剂的治疗益处的方案，其中所选量的本文所述的化合物当以单一疗法用于疾病时不提供治疗益处；和（3）所选量的本文所述的化合物与所选量的额外抗病毒剂当以组合疗法用于疾病时提供治疗益处的方案，其中所选量的本文所述的化合物与所选量的额外抗病毒剂中每一者当以单一疗法用于疾病时分别不提供治疗益处。如本文所述，本文所述化合物和额外抗病毒剂的“协同有效量”和其语法等效的词应理解为包括上述（1）-（3）中任一者所涵盖的任何方案。

### 纤维化

所述实施例提供治疗肝纤维化（包括由 HCV 感染引起或与 HCV 感染相关的肝纤维化形式）的方法，其一般涉及投与治疗量的本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂。在存在和不存在一种或一种以上额外抗病毒剂的情况下，化合物 1-10 中任一种的有效量以及给药方案将如下文所论述。

通过多种用于测量肝纤维化和肝功能的良好确立的技术中的任一种来确定用本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂治疗是否对减少肝纤维化有效。通过分析肝活检样本来测定肝纤维化的减少。肝活检的分析包含评定两种主要组分：由作为严重性和正在进行的疾病活动的量度的“等级”评定的坏死性炎症，和如由反映长期疾病进展的“分期”评定的纤维化和实质损伤或血管重塑。例如参看 Brunt (2000) 肝脏病学杂志 31:241-246；和 METAVIR , (1994) 肝脏病学 20:15-20。根据肝活检的分析，赋予分值。存在多种标准化评分系统，其提供对于纤维化程度和严重性的定量评定。这些系统包括 METAVIR、Knodell、Scheuer、Ludwig 和 Ishak 评分系统。

METAVIR 评分系统是建立在分析肝活检的各种特征的基础之上，包括纤维化（门脉纤维化、小叶中央纤维化和肝硬化）、坏死（碎屑样坏死和小叶坏死、嗜酸收缩 (acidophilic retraction) 和气球样变性(ballooning degeneration))、炎症(汇管区炎症(portal tract inflammation)、门脉淋巴凝集 (portal lymphoid aggregate) 和门脉炎症分布)、胆管改变和 Knodell 指数 (门脉区旁肝细胞坏死 (periportal necrosis)、小叶坏死、门脉炎症、

纤维化和整体疾病活动的评分)。METAVIR 系统各分期的定义如下：得分：0，无纤维化；得分：1，汇管区星状扩大但不形成隔膜；得分：2，汇管区扩大且形成极少隔膜；得分：3，多个隔膜但未硬化；和得分：4，肝硬化。

Knodell 评分系统(也称为肝炎活动指数)基于组织学特征得分将试样分为四类：I. 门脉区旁肝细胞和/或桥接坏死；II. 小叶内变性和局灶性坏死；III. 门脉炎症；和 IV. 纤维化。在 Knodell 分期系统中，得分如下：得分：0，无纤维化；得分：1，轻度纤维化(纤维状门脉扩张)；得分：2，中度纤维化；得分：3，重度纤维化(桥接纤维化)；和得分：4，肝硬化。得分越高，则肝组织损害越严重。Knodell (1981) 肝脏病学杂志 1:431。

在 Scheuer 评分系统中，得分如下：得分：0，无纤维化；得分：1，扩大的纤维状汇管区；得分：2，门脉区旁肝细胞或门脉-门脉隔膜，但结构完整；得分：3，伴随结构变形的纤维化，但无明显硬化；得分：4，可能或确定的肝硬化。Scheuer (1991) 肝脏病学杂志 13:372。

Ishak 评分系统描述于 Ishak (1995) 肝脏病学杂志 22:696-699 中。第 0 期，无纤维化；第 1 期，一些门脉区纤维状扩张，出现或未出现短的纤维状隔膜；第 2 期，大部分门脉区纤维状扩张，出现或未出现短的纤维状隔膜；第 3 期，大部分门脉区纤维状扩张伴随偶发的门脉到门脉(P-P)桥接；第 4 期，门脉区纤维状扩张，伴随明显的桥接(P-P)以及门脉-中心(P-C)桥接；第 5 期，明显的桥接(P-P 和/或 P-C)伴随偶发的结节(不完全硬化)；第 6 期，可能或确定的肝硬化。

可通过使用 Child-Pugh 评分系统来测量和评定抗纤维化疗法的益处，所述系统包含建立在血清胆红素含量、血清白蛋白含量、凝血酶原时间异常、腹水的存在和严重程度以及脑病的存在和严重程度的基础上的多组分点系统(multicomponent point system)。基于这些参数异常的存在和严重程度，可将患者归为逐渐增加的临床疾病严重程度的三个类别中的一类：A、B 或 C。

在一些实施例中，式 I 化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的治疗有效量为实现基于疗法前和疗法后肝活检的纤维化阶段的一个单位或一个以上单位改变的量。在特定实施例中，式 I 化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的治疗有效量在 METAVIR、Knodell、Scheuer、Ludwig 或 Ishak 评分系统中使肝纤维化降低至少一个单位。

也可使用肝功能的二级或间接指数来评估用本文所述的化合物治疗的功效。还可以测量基于肝纤维化的胶原和/或血清标志物的特异性染色的肝纤维化量化程度的计算机辅助式半自动形态评定(morphometric computerized semi-automated assessment)以作为

对标的治疗方法的功效的指示。肝功能的二级指数包括（但不限于）血清转氨酶含量、凝血酶原时间、胆红素、血小板计数、门脉压力、白蛋白含量和 Child-Pugh 得分的评定。

本文所述化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的有效量为与未经治疗的个体或经安慰剂治疗的个体的肝功能指数相比，使肝功能指数有效增加至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75% 或至少约 80% 或更高的量。所属领域技术人员易于使用标准检定方法测量所述肝功能指数，所述检定方法中有许多在市面有售并且通常用于临床环境中。

还可测量肝纤维化的血清标志物以作为标的治疗方法的功效的指示。肝纤维化的血清标志物包括（但不限于）透明质酸盐、III 型前胶原 N 末端肽、IV 型胶原的 7S 域、I 型前胶原 C 末端肽和层粘蛋白(laminin)。肝纤维化的其它生化标志物包括  $\alpha$ 2-巨球蛋白、结合珠蛋白、 $\gamma$  球蛋白、载脂蛋白 A 和  $\gamma$  谷氨酰转肽酶。

本文所述化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的治疗有效量为与未经治疗的个体或经安慰剂治疗的个体的标志物含量相比，使肝纤维化的标志物血清含量有效降低至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75% 或至少约 80% 或更高的量。所属领域技术人员易于使用标准检定方法测量所述肝纤维化血清标志物，所述检定方法中有许多在市面有售并且通常用于临床环境中。测量血清标志物的方法包括使用对指定血清标志物具特异性的抗体的基于免疫学的方法，例如酶联免疫吸附剂检定（ELISA）、放射免疫检定等。

也可使用功能性肝储备物的定量测试来评定用干扰素受体激动剂和吡非尼酮(pirfenidone)（或吡非尼酮类似物）治疗的功效。这些测试包括：吲哚菁绿清除率(indocyanine green clearance, ICG)、半乳糖消除能力(galactose elimination capacity, GEC)、氨基比林呼气试验(aminopyrine breath test, ABT)、安替比林清除率(antipyrine clearance)、单乙基甘氨酸二甲苯胺(monoethylglycine-xylidide, MEG-X)清除率和咖啡因清除率(caffeine clearance)。

如本文所使用，“与肝硬化相关的并发症”是指为失代偿性肝病的后遗症（即在肝硬化出现后发生并且由肝硬化出现引起）的病症，且其包括（但不限于）出现腹水、静脉曲张出血、门脉高压症、黄疸、进行性肝功能不全、脑病、肝细胞癌、需要肝移植的肝衰竭和与肝相关的死亡率。

本文所述化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的治疗有效量为与未经治

疗的个体或经安慰剂治疗的个体相比，使与肝硬化相关的病症的发病率（例如，个体将发展疾病的可能性）有效降低至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%或至少约 80%或更高的量。

用本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂治疗是否对降低与肝硬化相关的病症的发病率有效易于由所属领域技术人员确定。

肝硬化的减少将使肝功能增强。因此，实施例中提供增强肝功能的方法，其一般涉及投与治疗有效量的本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂。肝功能包括（但不限于）合成诸如血清蛋白的蛋白质（例如，白蛋白、凝血因子、碱性磷酸酶、氨基转移酶（例如，丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶）、5'-核苷酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶等）、合成胆红素、合成胆固醇和合成胆汁酸；肝代谢功能，包括（但不限于）碳水化合物代谢、氨基酸和氨代谢、激素代谢和脂质代谢；外来药物的解毒；血流动力学功能，包括内脏和门脉血流动力学等。

所属领域技术人员使用良好确立的针对肝功能的测试易于确定肝功能是否增强。因此，可通过使用标准免疫学和酶检定测量血清中诸如白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、胆红素等肝功能标志物的含量来评定这些标志物的合成。可使用标准方法通过门脉楔压（portal wedge pressure）和/或阻力来测量内脏循环和门脉血流动力学。可通过测量血清中的氨含量来测量代谢功能。

通常由肝分泌的血清蛋白是否在正常范围内可通过使用标准免疫学和酶检定测量所述蛋白质的含量来确定。所属领域技术人员已知所述血清蛋白的正常范围。以下为非限制性实例。丙氨酸转氨酶的正常含量为每毫升血清约 45 个国际单位。天冬氨酸转氨酶的正常范围为每升血清约 5 到约 40 个单位。胆红素是使用标准检定测量。正常胆红素含量通常小于约 1.2 mg/dL。血清白蛋白含量是使用标准检定测量。血清白蛋白的正常含量在约 35 到约 55 g/L 的范围内。凝血酶原时间的延长是使用标准检定测量。正常的凝血酶原时间比对照时间长约 4 秒以内。

本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的治疗有效量为使肝功能有效增强至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%或更高的量。举例来说，本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的治疗有效量为使肝功能的血清标志物的高含量有效降低至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%或更高或者使肝功能血清标志物的含量降低到正常范围内的量。

本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂的治疗有效量也为使肝功能的血清标志物的低含量有效增加至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80% 或更高或者使肝功能血清标志物的含量增加到正常范围内的量。

#### 剂量、调配物和投药途径

在标的方法中，可使用能够产生所需治疗作用的任何常规方式将活性剂（例如，本文所述的化合物和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂）投与宿主。因此，所述药剂可并入多种调配物中以供治疗性投药。更具体地说，可通过与适当的医药学上可接受的载剂或稀释剂组合将实施例的药剂调配成医药组合物，并且可将其调配成固体、半固体、液体或气体形式的制剂，诸如片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、油膏、溶液、栓剂、注射液、吸入剂和气雾剂。

#### 调配物

可使用众所周知的试剂和方法调配上述活性剂（例如下表 1-2 中所述的化合物 1-10）。组合物是以与医药学上可接受的赋形剂的调配物的形式提供。多种医药学上可接受的赋形剂已为所属领域所知且无需在本文中详细论述。医药学上可接受的赋形剂已详细描述于多种出版物中，包括（例如）A. Gennaro (2000) “雷明顿：药学科学与实践”，第 20 版，Lippincott, Williams, & Wilkins；医药剂型与药物传递系统 (1999) H.C. Ansel 等人编，第 7 版，Lippincott, Williams, & Wilkins；和医药赋形剂手册 (2000) A.H. Kibbe 等人编，第 3 版，美国医药协会。

医药学上可接受的赋形剂（诸如媒剂、佐剂、载剂或稀释剂）易于为公众所用。而且，医药学上可接受的辅助物质（诸如，pH 调节和缓冲剂、渗透性调节剂、稳定剂、润湿剂等）易于为公众所用。

在一些实施例中，将药剂调配于水性缓冲液中。适当的水性缓冲液包括（但不限于）乙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐缓冲液，其浓度在约 5 mM 到约 100 mM 内变化。在一些实施例中，水性缓冲液包括提供等渗溶液的试剂。所述试剂包括（但不限于）氯化钠和糖（例如甘露糖、右旋糖、蔗糖等）。在一些实施例中，水性缓冲液另外包括非离子表面活性剂，诸如聚山梨酯 20 或 80。调配物视情况可另外包括防腐剂。适当的防腐剂包括（但不限于）苯甲醇、苯酚、氯丁醇、苯扎氯铵（benzalkonium chloride）等。在许多情况下，将调配物储存在约 4°C 下。还可将调配物冻干，在此情况下，其通常包括冷冻保护剂，诸如蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、甘露糖等。冻干的调配物即使在环境温度下也可储存较长的时间。

因此，投与药剂可以各种方式实现，包括经口、口腔、直肠、不经肠、腹膜内、皮内、皮下、肌肉内、透皮、气管内等投与。在许多实施例中，投药是通过团注进行，例如皮下团注、肌肉内团注等。

实施例的医药组合物可经口、不经肠或经植入的储器投与。优选经口投药或注射投药。

使用标准方法和装置（例如，针和注射器、皮下注射口传递系统等）实现皮下投与实施例的医药组合物。例如参看美国专利第 3,547,119 号、第 4,755,173 号、第 4,531,937 号、第 4,311,137 号和第 6,017,328 号。皮下注射口与通过所述口对患者投与实施例的医药组合物的装置的组合在本文中称为“皮下注射口传递系统”。在许多实施例中，皮下注射是通过用针和注射器进行的团注传递来实现。

在医药剂型中，所述药剂可以其医药学上可接受的盐的形式投与，或者还可将其单独使用或与其它医药学活性化合物适当联合以及组合使用。以下方法和赋形剂仅是例示性的且决不是限制性的。

对于口服制剂来说，可将所述药剂单独使用或与适当添加剂组合使用以制得片剂、散剂、颗粒剂或胶囊，所述添加剂例如常规添加剂，诸如乳糖、甘露糖、玉米淀粉或马铃薯淀粉；粘合剂，诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；崩解剂，诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠；润滑剂，诸如滑石粉或硬脂酸镁；和需要时稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂和调味剂。

可通过在水性或非水性溶剂（诸如植物油或其它类似油、合成脂肪酸甘油酯、高级脂肪酸酯或丙二醇酯）中溶解、悬浮或乳化所述药剂来将其调配成供注射用的制剂，且视需要同时使用常规添加剂，诸如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂。

另外，可通过将所述药剂与多种基质（诸如乳化基质或水溶性基质）混合来将其制成栓剂。实施例的化合物可经由栓剂经直肠投与。栓剂可包括媒剂，诸如可可脂、Carbowax 和聚乙二醇，其在体温下熔化但在室温下凝固。

可提供经口或直肠投药单位剂型，诸如糖浆、酏剂和悬浮液，其中各剂量单位（例如满茶匙、满汤匙、片剂或栓剂）含有预定量的含有一种或一种以上抑制剂的组合物。类似地，供注射用或静脉内投药的单位剂型可包含无菌水、生理盐水或另一医药学上可接受的载剂中的溶液形式的组合物中的抑制剂。

如本文所使用，术语“单位剂型”是指适于以整体剂量用于人类和动物受检者的生理学离散单位，各单位含有经计算足以产生所需作用的量的预定量的实施例化合物与医药学上可接受的稀释剂、载剂或媒剂。实施例中新颖单位剂型的规格视所使用的特定化

合物和待实现作用以及与各化合物在宿主体内相关的药物动力学而定。

医药学上可接受的赋形剂（诸如媒剂、佐剂、载剂或稀释剂）易于为公众所用。而且，医药学上可接受的辅助物质（诸如，pH 调节和缓冲剂、渗透性调节剂、稳定剂、润湿剂等）易于为公众所用。

#### 其它抗病毒或抗纤维化剂

如上文所论述，在一些实施例中，标的方法将通过投与 NS3 抑制剂（其为本文所述的化合物）和视情况一种或一种以上额外抗病毒剂来进行。

在一些实施例中，所述方法另外包括投与一种或一种以上干扰素受体激动剂。干扰素受体激动剂已于上文描述。

在其它实施例中，所述方法另外包括投与吡非尼酮或吡非尼酮类似物。吡非尼酮和吡非尼酮类似物已于上文描述。

适用于组合疗法中的额外抗病毒剂包括（但不限于）核苷酸和核苷类似物。非限制实例包括叠氮胸昔 (AZT) (齐多夫定 (zidovudine)) 以及其类似物和衍生物；2',3'-双脱氧肌昔 (DDI) (地丹诺辛 (didanosine)) 以及其类似物和衍生物；2',3'-双脱氧胞昔 (DDC) (双脱氧胞昔 (dideoxycytidine)) 以及其类似物和衍生物；2',3'-双脱氢-2',3'-双脱氧胸昔 (D4T) (司他夫定 (stavudine)) 以及其类似物和衍生物；可比韦 (combivir)；阿巴卡韦 (abacavir)；阿的法伟 (adefovir dipoxil)；西多福韦 (cidofovir)；利巴韦林 (ribavirin)；利巴韦林类似物等。

在一些实施例中，所述方法另外包括投与利巴韦林。购自美国加利福尼亚州哥斯大米萨 ICN 医药公司 (ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif.) 的利巴韦林 (1- $\beta$ -D-核呋喃糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺) 描述于默克索引 (Merck Index)，化合物第 8199 号，第 19 版中。其制备和调配描述于美国专利第 4,211,771 中。一些实施例还涉及使用利巴韦林的衍生物（例如参看美国专利第 6,277,830 号）。利巴韦林可以胶囊或片剂的形式经口投与，或者以与干扰素受体激动剂相同或不同的投药形式和相同或不同的途径投与。当然，当可使用这两种药物的其它投药类型时也涵盖这些投药类型，诸如通过鼻喷雾、透皮、静脉内、通过栓剂、通过持续释放剂型投与等。只要能够在不损害活性成分的情况下传递适当剂量，任何投药形式都将起作用。

在一些实施例中，在 NS3 抑制剂化合物治疗的整个过程中投与额外抗病毒剂。在其它实施例中，将额外抗病毒剂投与一段与 NS3 抑制剂化合物治疗重叠的时间，例如额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始前开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束前结束；额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗之后开始并且在 NS3 抑制剂

化合物治疗结束后结束；额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始后开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束前结束；或者额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始前开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束后结束。

### 治疗方法

#### 单一疗法

本文所述的 NS3 抑制剂化合物可用于 HCV 疾病的急性或慢性疗法中。在许多实施例中，投与 NS3 抑制剂化合物持续约 1 天到约 7 天，或约 1 周到约 2 周，或约 2 周到约 3 周，或约 3 周到约 4 周，或约 1 个月到约 2 个月，或约 3 个月到约 4 个月，或约 4 个月到约 6 个月，或约 6 个月到约 8 个月，或约 8 个月到约 12 个月，或至少一年的时间，并且可投与较长时间段。可将 NS3 抑制剂化合物每天投与 5 次、每天 4 次、每天 3 次(tid)、每天 2 次(bid)、每天 1 次(qd)、每隔一天 1 次(qod)、每周 2 次(biw)、每周 3 次(tiw)、每周 1 次(qw)、每隔一周 1 次(qow)、每月 3 次或每月 1 次。在其它实施例中，NS3 抑制剂化合物是以连续输注的方式投与。

在许多实施例中，实施例的 NS3 抑制剂化合物是经口投与。

对于治疗患者的 HCV 疾病的上述方法，可以每天 1 到 5 次分剂量对患者投与每天每公斤患者体重约 0.01 毫克到约 100 毫克剂量的如本文所述的 NS3 抑制剂化合物。在一些实施例中，以每天 1 到 5 次分剂量投与每天每公斤患者体重约 0.5 毫克到约 750 毫克剂量的 NS3 抑制剂化合物。

可与载剂材料组合产生剂型的活性成分的量可视待治疗的宿主和特定投药模式而变化。典型的医药制剂可含有约 5% 到约 95% 活性成分(w/w)。在其它实施例中，医药制剂可含有约 20% 到约 80% 活性成分。

所属领域技术人员将易于了解，剂量水平可随特定 NS3 抑制剂化合物、症状的严重程度和受检者对副作用的易感性而变化。所属领域技术人员通过多种方式可易于测定给定 NS3 抑制剂化合物的优选剂量。优选方式是测量给定干扰素受体激动剂的生理学效力。

在许多实施例中，投与多剂 NS3 抑制剂化合物。举例来说，将 NS3 抑制剂化合物每月投与 1 次、每月 2 次、每月 3 次、每隔一周 1 次(qow)、每周 1 次(qw)、每周 2 次(biw)、每周 3 次(tiw)、每周 4 次、每周 5 次、每周 6 次、每隔一天 1 次(qod)、每天 1 次(qd)、每天 2 次(qid) 或每天 3 次(tid)，持续在约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年范围内或更长的时

间。

#### 与利巴韦林的组合疗法

在一些实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的利巴韦林。利巴韦林可以每天约 400 毫克、约 800 毫克、约 1000 毫克或约 1200 毫克的剂量投与。

一个实施例提供经修改成包括对患者共投与治疗有效量的利巴韦林持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需过程的持续时间的上述方法中的任一种。

另一实施例提供经修改成包括每天经口对患者共投与约 800 毫克到约 1200 毫克利巴韦林持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需过程的持续时间的上述方法中的任一种。在另一实施例中，上述方法中的任一种可经修改成包括对患者（a）每天经口共投与 1000 毫克利巴韦林（如果患者的体重不到 75 公斤）；或（2）每天经口共投与 1200 毫克利巴韦林（如果患者的体重大于或等于 75 公斤），其中视情况将利巴韦林的每日剂量分成 2 剂，持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需过程的持续时间。

#### 与左旋韦林 (levovirin) 的组合疗法

在一些实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的左旋韦林。左旋韦林通常是以每天约 30 毫克到约 60 毫克、约 60 毫克到约 125 毫克、约 125 毫克到约 200 毫克、约 200 毫克到约 300 毫克、约 300 毫克到约 400 毫克、约 400 毫克到约 1200 毫克、约 600 毫克到约 1000 毫克或约 700 到约 900 毫克范围内或者每天每公斤体重约 10 毫克的量投与。在一些实施例中，左旋韦林以每天约 400、约 800、约 1000 或约 1200 毫克的剂量经口投与期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程。

#### 与韦拉米啶 (viramidine) 的组合疗法

在一些实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的韦拉米啶。韦拉米啶通常是以每天约 30 毫克到约 60 毫克、约 60 毫克到约 125 毫克、约 125 毫克到约 200 毫克、约 200 毫克到约 300 毫克、约 300 毫克到约 400 毫克、约 400 毫克到约 1200 毫克、约 600 毫克到约 1000 毫克或约 700 到约 900 毫克范围内或者每天每公斤体重约 10 毫克的量投与。在一些实施例中，韦拉米啶以每天约 800 或约 1600 毫克的剂量经口投与期望的 NS3 抑制剂化合物治疗过程。

#### 与 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂的组合疗法

适当的  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂包括上述亚氨基糖中的任一种，包括如美国专利公开案第 2004/0110795 号中所揭示的亚氨基糖的长烷基链衍生物；内质网相关的  $\alpha$ -葡糖苷酶的抑

制剂；膜结合  $\alpha$ -葡糖苷酶的抑制剂；米格列醇（miglitol）（Glyset®），以及其活性衍生物和类似物；和阿卡波糖（acarbose）（Precose®），以及其活性衍生物和类似物。

在许多实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂，所述  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂经投与约 1 天到约 7 天、或约 1 周到约 2 周、或约 2 周到约 3 周、或约 3 周到约 4 周、或约 1 个月到约 2 个月、或约 3 个月到约 4 个月、或约 4 个月到约 6 个月、或约 6 个月到约 8 个月、或约 8 个月到约 12 个月、或至少一年的时间，并且可投与更长时间段。

可将  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂每天投与 5 次、每天 4 次、每天 3 次、每天 2 次、每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次。在其它实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是以连续输注的方式投与。

在许多实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是经口投与。

对于上述治疗黄病毒感染、治疗 HCV 感染和治疗由 HCV 感染所引起的肝纤维化的方法，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂，所述  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是以分次剂量以每天约 10 毫克到每天约 600 毫克的剂量投与患者，例如每天约 10 毫克到每天约 30 毫克、每天约 30 毫克到每天约 60 毫克、每天约 60 毫克到每天约 75 毫克、每天约 75 毫克到每天约 90 毫克、每天约 90 毫克到每天约 120 毫克、每天约 120 毫克到每天约 150 毫克、每天约 150 毫克到每天约 180 毫克、每天约 180 毫克到每天约 210 毫克、每天约 210 毫克到每天约 240 毫克、每天约 240 毫克到每天约 270 毫克、每天约 270 毫克到每天约 300 毫克、每天约 300 毫克到每天约 360 毫克、每天约 360 毫克到每天约 420 毫克、每天约 420 毫克到每天约 480 毫克或每天约 480 毫克到每天约 600 毫克。

在一些实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和每天三次以约 10 毫克剂量投与的有效量的  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂。在一些实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 15 毫克的剂量投与。在一些实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 20 毫克的剂量投与。在一些实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 25 毫克的剂量投与。在一些实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 30 毫克的剂量投与。在一些实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 40 毫克的剂量投与。在一些实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 50 毫克的剂量投与。在一些实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是每天 3 次以约 100 毫克的剂量投与。在一些实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是以两次或三次分剂量以每天约 75 毫克到每天约 150 毫克的剂量投与，其中所述个体重 60 公斤或更轻。在一些实施例中， $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂是以两次或三次分剂

量以每天约 75 毫克到每天约 300 毫克的剂量投与，其中所述个体重 60 公斤或更重。

可与载剂材料组合产生剂型的活性成分（例如  $\alpha$ -葡糖昔酶抑制剂）的量可视待治疗的宿主和特定投药模式而变化。典型的医药制剂可含有约 5% 到约 95% 活性成分 (w/w)。在其它实施例中，医药制剂可含有约 20% 到约 80% 活性成分。

所属领域技术人员将易于了解，剂量水平可随特定  $\alpha$ -葡糖昔酶抑制剂、症状的严重程度和受检者对副作用的易感性而变化。所属领域技术人员通过多种方式可易于测定给定  $\alpha$ -葡糖昔酶抑制剂的优选剂量。优选方式是测量给定活性剂的生理学效力。

在许多实施例中，投与多剂  $\alpha$ -葡糖昔酶抑制剂。举例来说，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的  $\alpha$ -葡糖昔酶抑制剂，所述  $\alpha$ -葡糖昔酶抑制剂经每月投与 1 次、每月 2 次、每月 3 次、每隔一周 1 次 (qow)、每周 1 次 (qw)、每周 2 次 (biw)、每周 3 次 (tiw)、每周 4 次、每周 5 次、每周 6 次、每隔一天 1 次 (qod)、每天 1 次 (qd)、每天 2 次 (qid) 或每天 3 次 (tid)，持续在约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年范围内或更长的时间。

#### 与胸腺肽 $\alpha$ (thymosin- $\alpha$ ) 的组合疗法

在一些实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的胸腺肽  $\alpha$ 。胸腺肽  $\alpha$  (Zadaxin<sup>TM</sup>) 通常是通过皮下注射投与。胸腺肽  $\alpha$  可每天 3 次、每天 2 次、每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次投与，实质上连续或连续持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需过程。在许多实施例中，胸腺肽  $\alpha$  是每周 2 次投与持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需过程。胸腺肽  $\alpha$  的有效剂量在约 0.5 毫克到约 5 毫克，例如约 0.5 毫克到约 1.0 毫克、约 1.0 毫克到约 1.5 毫克、约 1.5 毫克到约 2.0 毫克、约 2.0 毫克到约 2.5 毫克、约 2.5 毫克到约 3.0 毫克、约 3.0 毫克到约 3.5 毫克、约 3.5 毫克到约 4.0 毫克、约 4.0 毫克到约 4.5 毫克或约 4.5 毫克到约 5.0 毫克的范围内。在特定实施例中，胸腺肽  $\alpha$  是以含有 1.0 毫克或 1.6 毫克量的剂量投与。

胸腺肽  $\alpha$  可投与在约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年的范围内或更长的时间。在一个实施例中，将胸腺肽  $\alpha$  投与持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需过程。

#### 与干扰素的组合疗法

在许多实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的干扰素受体激动剂。在一些实施例中，在本文所述的治疗方法中将本文所述的化合物与 I 型或 III 型干扰素受体激动剂共投与。适用于本文中的 I 型干扰素受体激动剂包括任何  $\alpha$  干扰素 (IFN- $\alpha$ )。在某些实施例中， $\alpha$  干扰素为聚乙二醇化  $\alpha$  干扰素。在某些其它实施例中， $\alpha$  干扰素为复合干扰素，诸如 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1。在其它实施例中， $\alpha$  干扰素为单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合干扰素。

IFN- $\alpha$  的有效剂量在约 3 微克到约 27 微克、约 3 个百万单位 (MU) 到约 10 MU、约 90 微克到约 180 微克或约 18 微克到约 90 微克的范围内。Infergen® 复合  $\alpha$  干扰素的有效剂量包括每剂约 3 微克、约 6 微克、约 9 微克、约 12 微克、约 15 微克、约 18 微克、约 21 微克、约 24 微克、约 27 微克或约 30 微克药物。IFN- $\alpha$ 2a 和 IFN- $\alpha$ 2b 的有效剂量在每剂 3 个百万单位 (MU) 到 10 MU 的范围内。PEGASYS® 聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 的有效剂量含有每剂约 90 微克到 270 微克或 180 微克药物的量。PEG-INTRON® 聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 的有效剂量含有每剂每公斤体重约 0.5 微克到 3.0 微克药物的量。聚乙二醇化复合干扰素 (PEG-CIFN) 的有效剂量含有每剂 PEG-CIFN 约 18 微克到约 90 微克或约 27 微克到约 60 微克或约 45 微克 CIFN 氨基酸重量的量。单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化 CIFN 的有效剂量含有每剂约 45 微克到约 270 微克或约 60 微克到约 180 微克或约 90 微克到约 120 微克药物的量。IFN- $\alpha$  可每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 1 次、每周 3 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次实质上连续或连续投与。

在许多实施例中，将 I 型或 III 型干扰素受体激动剂和/或 II 型干扰素受体激动剂投与约 1 天到约 7 天，或约 1 周到约 2 周，或约 2 周到约 3 周，或约 3 周到约 4 周，或约 1 个月到约 2 个月，或约 3 个月到约 4 个月，或约 4 个月到约 6 个月，或约 6 个月到约 8 个月，或约 8 个月到约 12 个月，或至少一年的时间，并且可投与较长时间段。剂量方案可包括每天 3 次、每天 2 次、每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次投与。一些实施例提供上述方法中的任一种，其中所需剂量的 IFN- $\alpha$  是每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次通过团注传递经皮下投与患者，或者每天通过实质上连续或连续的传递经皮下投与患者持续所需的治疗持续时间。在其它实施例中，可实践上述方法中的任一种，其中所需剂量的聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ) 是每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次通过团注传递经皮下投与患者持续所需的治疗持续时间。

在其它实施例中，在实施例的治疗方法中，将 NS3 抑制剂化合物和 II 型干扰素受

体激动剂共投与。适用于本文中的 II 型干扰素受体激动剂包括任何  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )。

IFN- $\gamma$  的有效剂量可视患者的体格而在约 0.5 微克/平方米到约 500 微克/平方米、通常约 1.5 微克/平方米到 200 微克/平方米的范围内。此活性是以每 50 微克蛋白质  $10^6$  个国际单位 (U) 计。IFN- $\gamma$  可每日 1 次、每隔一日 1 次、每周 3 次或实质上连续或连续投与。

在所关注的特定实施例中, IFN- $\gamma$  是以约 25 微克到约 500 微克、约 50 微克到约 400 微克或约 100 微克到约 300 微克的单位剂型对个体投与。在所关注的特定实施例中, 剂量为约 200 微克 IFN- $\gamma$ 。在许多所关注的实施例中, 投与 IFN- $\gamma$ 1b。

当剂量为每剂 200 微克 IFN- $\gamma$  时, 每公斤体重 IFN- $\gamma$  的量 (假定体重在约 45 公斤到约 135 公斤的范围内) 在每公斤体重约 4.4 微克 IFN- $\gamma$  到每公斤体重约 1.48 微克 IFN- $\gamma$  的范围内。

受检个体的体表面积通常在约 1.33 平方米到约 2.50 平方米的范围内。因此, 在许多实施例中, IFN- $\gamma$  剂量在约 150 微克/平方米到约 20 微克/平方米的范围内。举例来说, IFN- $\gamma$  剂量在约 20 微克/平方米到约 30 微克/平方米、约 30 微克/平方米到约 40 微克/平方米、约 40 微克/平方米到约 50 微克/平方米、约 50 微克/平方米到约 60 微克/平方米、约 60 微克/平方米到约 70 微克/平方米、约 70 微克/平方米到约 80 微克/平方米、约 80 微克/平方米到约 90 微克/平方米、约 90 微克/平方米到约 100 微克/平方米、约 100 微克/平方米到约 110 微克/平方米、约 110 微克/平方米到约 120 微克/平方米、约 120 微克/平方米到约 130 微克/平方米、约 130 微克/平方米到约 140 微克/平方米或约 140 微克/平方米到约 150 微克/平方米的范围内。在一些实施例中, 剂量组在约 25 微克/平方米到约 100 微克/平方米的范围内。在其它实施例中, 剂量组在约 25 微克/平方米到约 50 微克/平方米的范围内。

在一些实施例中, I 型或 III 型干扰素受体激动剂是以第一给药方案继之以第二给药方案投与。I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第一给药方案 (也称为“诱导方案”) 通常涉及投与较高剂量的 I 型或 III 型干扰素受体激动剂。举例来说, 在 Infergen® 复合 IFN- $\alpha$  (CIFN) 的情况下, 第一给药方案包含投与约 9 微克、约 15 微克、约 18 微克或约 27 微克 CIFN。第一给药方案可涵盖单一给药事件或者至少两次或两次以上给药事件。I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第一给药方案可每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次实质上连续或连续投与。

将 I 型或 III 型干扰素受体激动剂的第一给药方案投与持续第一时间段, 所述时间段可为至少约 4 周、至少约 8 周或至少约 12 周。

I型或III型干扰素受体激动剂的第二给药方案（也称为“维持方案”）通常涉及投与较少量的I型或III型干扰素受体激动剂。举例来说，在CIFN的情况下，第二给药方案包含投与至少约3微克、至少约9微克、至少约15微克或至少约18微克剂量的CIFN。第二给药方案可涵盖单一给药事件或者至少两次或两次以上给药事件。

I型或III型干扰素受体激动剂的第二给药方案可每天1次、每隔一天1次、每周3次、每隔一周1次、每月3次、每月1次实质上连续或连续投与。

在一些实施例中，当投与I型或III型干扰素受体激动剂的“诱导”/“维持”给药方案时，包括II型干扰素受体激动剂（例如，IFN- $\gamma$ ）的“启动（priming）”剂量。在这些实施例中，在开始用I型或III型干扰素受体激动剂治疗之前，投与IFN- $\gamma$ 持续约1天到约14天、约2天到约10天或约3天到约7天的时间。此时间段称为“启动”期。

在一些所述实施例中，在用I型或III型干扰素受体激动剂治疗的整个过程中持续II型干扰素受体激动剂治疗。在其它实施例中，在用I型或III型干扰素受体激动剂治疗结束之前，停止II型干扰素受体激动剂治疗。在这些实施例中，用II型干扰素受体激动剂治疗的总时间（包括“启动”期）为约2天到约30天、约4天到约25天、约8天到约20天、约10天到约18天或约12天到约16天。在其它实施例中，在I型或III型干扰素受体激动剂治疗开始之后，即停止II型干扰素受体激动剂治疗。

在其它实施例中，I型或III型干扰素受体激动剂是以单一给药方案投与。举例来说，在CIFN的情况下，CIFN的剂量通常在约3微克到约15微克或约9微克到约15微克的范围内。I型或III型干扰素受体激动剂的剂量通常是每天1次、每隔一天1次、每周3次、每隔一周1次、每月3次、每月1次或实质上连续地投与。将I型或III型干扰素受体激动剂的剂量投与一段时间，所述时间段可（例如）为至少约24周到至少约48周或更长。

在一些实施例中，当投与I型或III型干扰素受体激动剂的单一给药方案时，包括II型干扰素受体激动剂（例如，IFN- $\gamma$ ）的“启动”剂量。在这些实施例中，在开始用I型或III型干扰素受体激动剂治疗之前，投与IFN- $\gamma$ 持续约1天到约14天、约2天到约10天或约3天到约7天的时间。此时间段称为“启动”期。在一些所述实施例中，在用I型或III型干扰素受体激动剂治疗的整个过程中持续II型干扰素受体激动剂治疗。在其它实施例中，在用I型或III型干扰素受体激动剂治疗结束之前，停止II型干扰素受体激动剂治疗。在这些实施例中，用II型干扰素受体激动剂治疗的总时间（包括“启动”期）为约2天到约30天、约4天到约25天、约8天到约20天、约10天到约18天或约12天到约16天。在其它实施例中，在I型或III型干扰素受体激动剂治疗开始之后，

即停止 II 型干扰素受体激动剂治疗。

在其它实施例中，将 NS3 抑制剂化合物、I 型或 III 型干扰素受体激动剂和 II 型干扰素受体激动共投与持续本文所述方法治疗所需的持续时间。在一些实施例中，将 NS3 抑制剂化合物、 $\alpha$  干扰素和  $\gamma$  干扰素共投与持续本文所述方法治疗所需的持续时间。

在一些实施例中，本发明提供使用对治疗患者 HCV 感染有效的量的 I 型或 III 型干扰素受体激动剂、II 型干扰素受体激动剂和 NS3 抑制剂化合物的方法。一些实施例提供使用有效量的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 NS3 抑制剂化合物治疗患者 HCV 感染的方法。一个实施例提供使用有效量的复合 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 NS3 抑制剂化合物治疗患者 HCV 感染的方法。

一般来说，适用于实施例的方法中的复合干扰素（CIFN）和 IFN- $\gamma$  的有效量是以 1 微克 CIFN:10 微克 IFN- $\gamma$  的剂量比提供，其中 CIFN 与 IFN- $\gamma$  都为未聚乙二醇化且未糖基化的物质。

在一个实施例中，本发明提供经修改成使用有效量的 INFERGEN® 复合 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 INFERGEN® 约 1 微克到约 30 微克药物的量的 INFERGEN® 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\gamma$  约 10 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 INFERGEN® 复合 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 INFERGEN® 约 1 微克到约 9 微克药物的量的 INFERGEN® 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\gamma$  约 10 微克到约 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 INFERGEN® 复合 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 INFERGEN® 约 1 微克药物的量的 INFERGEN® 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次

或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\gamma$  约 10 微克到约 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 INFERGEN®复合 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 INFERGEN®约 9 微克药物的量的 INFERGEN®剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\gamma$  约 90 微克到约 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 INFERGEN®复合 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 INFERGEN®约 30 微克药物的量的 INFERGEN®剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\gamma$  约 200 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂聚乙二醇化复合 IFN- $\alpha$  (PEG-CIFN) 约 4 微克到约 60 微克 CIFN 氨基酸重量的量的 PEG-CIFN 剂量，并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 30 微克到约 1000 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  总每周剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂聚乙二醇化复合 IFN- $\alpha$  (PEG-CIFN) 约 18 微克到约 24 微克 CIFN 氨基酸重量的量的 PEG-CIFN 剂量，并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 100 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  总每周剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

一般来说，适用于实施例的方法中的 IFN- $\alpha$  2a 或 2b 或 2c 和 IFN- $\gamma$  的有效量是以 1 个百万单位 (MU) IFN- $\alpha$  2a 或 2b 或 2c:30 微克 IFN- $\gamma$  的剂量比提供，其中 IFN- $\alpha$  2a 或 2b 或 2c 和 IFN- $\gamma$  为未聚乙二醇化且未糖基化的物质。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- $\alpha$  2a 或 2b 或 2c 和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 约 1 MU 到约 20 MU 药物的量的 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\gamma$  约 30 微克到约 600 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- $\alpha$  2a 或 2b 或 2c 和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 约 3 MU 药物的量的 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\gamma$  约 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- $\alpha$  2a 或 2b 或 2c 和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 约 10 MU 药物的量的 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\gamma$  约 300 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 PEGASYS®聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂 PEGASYS®约 90 微克到约 360 微克药物的量的 PEGASYS®剂量，并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 30 微克到约 1000 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  总每周剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 PEGASYS®聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂 PEGASYS®约 180 微克药物的量的 PEGASYS®剂量，并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 100 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  总每周剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 PEG-INTRON®聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 和

IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂 PEG-INTRON® 每公斤体重约 0.75 微克到约 3.0 微克药物的量的 PEG-INTRON® 剂量，并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 30 微克到约 1000 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  总每周剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 PEG-INTRON® 聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 和 IFN- $\gamma$  治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂 PEG-INTRON® 每公斤体重约 1.5 微克药物的量的 PEG-INTRON® 剂量，并且以分剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次经皮下投与或者实质上连续或连续投与含有每周约 100 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  总每周剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEN® 复合 IFN- $\alpha$  方案；和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种，其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中，利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与，且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEN® 复合 IFN- $\alpha$  方案；每周 3 次经皮下投与的 50 微克 Actimmune® 人 IFN- $\gamma$ 1b；和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种，其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中，利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与，且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEN® 复合 IFN- $\alpha$  方案；每周 3 次经皮下投与的 100 微克 Actimmune® 人 IFN- $\gamma$ 1b；和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种，其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中，利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与，且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEN® 复合 IFN- $\alpha$  方案；和每周 3 次经皮下投与的 50 微克 Actimmune® 人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种，其中疗法持续时

间为 48 周。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEN®复合 IFN- $\alpha$  方案；和每周 3 次经皮下投与的 100 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种，其中疗法持续时间为 48 周。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEN®复合 IFN- $\alpha$  方案；每周 3 次经皮下投与的 25 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b；和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种，其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中，利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与，且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEN®复合 IFN- $\alpha$  方案；每周 3 次经皮下投与的 200 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b；和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种，其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中，利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与，且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEN®复合 IFN- $\alpha$  方案；和每周 3 次经皮下投与的 25 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种，其中疗法持续时间为 48 周。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每天 1 次或每周 3 次经皮下投与的 9 微克 INFERGEN®复合 IFN- $\alpha$  方案；和每周 3 次经皮下投与的 200 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种，其中疗法持续时间为 48 周。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案；和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种，其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中，利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与，且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂；

和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 每周 3 次经皮下投与的 50 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与, 且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 每周 3 次经皮下投与的 100 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与, 且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 和每周 3 次经皮下投与的 50 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 100 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 和每周 3 次经皮下投与的 100 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与, 且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 每周 3 次经皮下投与的 50 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与, 且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂;

和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 每周 3 次经皮下投与的 100 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与, 且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 和每周 3 次经皮下投与的 50 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 150 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 和每周 3 次经皮下投与的 100 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与, 且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 每周 3 次经皮下投与的 50 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与, 且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 每周 3 次经皮下投与的 100 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b; 和每天 1 次经口投与的利巴韦林的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。在本实施例中, 利巴韦林对于体重不到 75 公斤的个体是以 1000 毫克的量投与, 且对于重 75 公斤或更重的个体以 1200 毫克的量投与。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂;

和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 和每周 3 次经皮下投与的 50 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

一个实施例提供经修改成包含对具有 HCV 感染的个体投与有效量的 NS3 抑制剂; 和每 10 天 1 次或每周 1 次经皮下投与的 200 微克单聚乙二醇(30kD, 线性)化复合 IFN- $\alpha$  方案; 和每周 3 次经皮下投与的 100 微克 Actimmune®人 IFN- $\gamma$ 1b 的上述方法中的任一种, 其中疗法持续时间为 48 周。

可通过投与有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂(例如, 除吡非尼酮或吡非尼酮类似物外的 TNF- $\alpha$  拮抗剂)来扩大涉及投与 NS3 抑制剂、I 型干扰素受体激动剂(例如, IFN- $\alpha$ )和 II 型干扰素受体激动剂(例如, IFN- $\gamma$ )的上文所述的方法中的任一种。适用于所述组合疗法中的示例性非限制性 TNF- $\alpha$  拮抗剂包括 ENBREL®、REMICADE®和 HUMIRA™。

一个实施例提供一种使用有效量的 ENBREL®、有效量的 IFN- $\alpha$ 、有效量的 IFN- $\gamma$  和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法, 其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 ENBREL®约 0.1 微克到约 23 毫克、约 0.1 微克到约 1 微克、约 1 微克到约 10 微克、约 10 微克到约 100 微克、约 100 微克到约 1 毫克、约 1 毫克到约 5 毫克、约 5 毫克到约 10 毫克、约 10 毫克到约 15 毫克、约 15 毫克到约 20 毫克或约 20 毫克到约 23 毫克的量的 ENBREL®剂量, 持续所需的治疗持续时间。

一个实施例提供一种使用有效量的 REMICADE®、有效量的 IFN- $\alpha$ 、有效量的 IFN- $\gamma$  和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法, 其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经静脉内投与含有每剂 REMICADE®约 0.1 毫克/公斤到约 4.5 毫克/公斤、约 0.1 毫克/公斤到约 0.5 毫克/公斤、约 0.5 毫克/公斤到约 1.0 毫克/公斤、约 1.0 毫克/公斤到约 1.5 毫克/公斤、约 1.5 毫克/公斤到约 2.0 毫克/公斤、约 2.0 毫克/公斤到约 2.5 毫克/公斤、约 2.5 毫克/公斤到约 3.0 毫克/公斤、约 3.0 毫克/公斤到约 3.5 毫克/公斤、约 3.5 毫克/公斤到约 4.0 毫克/公斤或约 4.0 毫克/公斤到约 4.5 毫克/公斤的量的 REMICADE®剂量, 持续所需的治疗持续时间。

一个实施例提供一种使用有效量的 HUMIRA™、有效量的 IFN- $\alpha$ 、有效量的 IFN- $\gamma$  和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法, 其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一

月 1 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 HUMIRA™ 约 0.1 微克到约 35 毫克、约 0.1 微克到约 1 微克、约 1 微克到约 10 微克、约 10 微克到约 100 微克、约 100 微克到约 1 毫克、约 1 毫克到约 5 毫克、约 5 毫克到约 10 毫克、约 10 毫克到约 15 毫克、约 15 毫克到约 20 毫克、约 20 毫克到约 25 毫克、约 25 毫克到约 30 毫克或约 30 毫克到约 35 毫克的量的 HUMIRA™ 剂量，持续所需的治疗持续时间。

#### 与吡非尼酮的组合疗法

在许多实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的吡非尼酮或吡非尼酮类似物。在一些实施例中，在实施例的治疗方法中，将 NS3 抑制剂化合物、一种或一种以上干扰素受体激动剂和吡非尼酮或吡非尼酮类似物共投与。在某些实施例中，将 NS3 抑制剂化合物、I 型干扰素受体激动剂和吡非尼酮（或吡非尼酮类似物）共投与。在其它实施例中，将 NS3 抑制剂化合物、I 型干扰素受体激动剂、II 型干扰素受体激动剂和吡非尼酮（或吡非尼酮类似物）共投与。适用于本文中的 I 型干扰素受体激动剂包括任何 IFN- $\alpha$ ，诸如  $\alpha$ 2a 干扰素、 $\alpha$ 2b 干扰素、alfacon-1 干扰素和聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ （诸如  $\alpha$ 2a 聚乙二醇化干扰素、 $\alpha$ 2b 聚乙二醇化干扰素和诸如单聚乙二醇（30kD，线性）化复合干扰素的聚乙二醇化复合干扰素）。适用于本文中的 II 型干扰素受体激动剂包括任何  $\gamma$  干扰素。

吡非尼酮或吡非尼酮类似物可每月投与 1 次、每月 2 次、每月 3 次、每周 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 4 次、每周 5 次、每周 6 次、每天 1 次或者以在每日 1 次到每日 5 次范围内的分次每日剂量投与，持续在约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年的范围内或更长的时间。

吡非尼酮或特定吡非尼酮类似物的有效剂量包括以每天 1 到 5 次分次剂量经口投与的在约 5 毫克/公斤/天到约 125 毫克/公斤/天范围内的基于体重的剂量，或者每天约 400 毫克到约 3500 毫克，或每天 800 毫克到约 2400 毫克，或每天约 1000 毫克到约 1800 毫克，或每天约 1200 毫克到约 1600 毫克的固定剂量。适用于治疗纤维化疾病的吡非尼酮和特定吡非尼酮类似物的其它剂量和调配物描述于美国专利第 5,310,562 号、第 5,518,729 号、第 5,716,632 号和第 6,090,822 号中。

一个实施例提供经修改成包括对患者共投与治疗有效量的吡非尼酮或吡非尼酮类似物持续 NS3 抑制剂化合物治疗的所需过程的持续时间的上述方法中的任一种。

#### 与 TNF- $\alpha$ 抗剂的组合疗法

在许多实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与组合疗法形式的有效量的如

上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂以治疗 HCV 感染。

TNF- $\alpha$  拮抗剂的有效剂量在每剂 0.1 微克到 40 毫克，例如每剂约 0.1 微克到约 0.5 微克、每剂约 0.5 微克到约 1.0 微克、每剂约 1.0 微克到每剂约 5.0 微克微克、每剂约 5.0 微克到约 10 微克、每剂约 10 微克到约 20 微克、每剂约 20 微克到约 30 微克、每剂约 30 微克到约 40 微克、每剂约 40 微克到约 50 微克、每剂约 50 微克到约 60 微克、每剂约 60 微克到约 70 微克、每剂约 70 微克到约 80 微克、每剂约 80 微克到约 100 微克、每剂约 100 微克到约 150 微克、每剂约 150 微克到约 200 微克、每剂约 200 微克到约 250 微克、每剂约 250 微克到约 300 微克、每剂约 300 微克到约 400 微克、每剂约 400 微克到约 500 微克、约 500 微克到约 600 微克、每剂约 600 微克到约 700 微克、每剂约 700 微克到约 800 微克、约 800 微克到约 900 微克、每剂约 900 微克到约 1000 微克、每剂约 1 毫克到约 10 毫克、每剂约 10 毫克到约 15 毫克、每剂约 15 毫克到约 20 毫克、每剂约 20 毫克到约 25 毫克、每剂约 25 毫克到约 30 毫克、每剂约 30 毫克到约 35 毫克或每剂约 35 毫克到约 40 毫克的范围内。

在一些实施例中，TNF- $\alpha$  拮抗剂的有效剂量是以毫克/公斤体重表示。在这些实施例中，TNF- $\alpha$  拮抗剂的有效剂量为约 0.1 毫克/公斤体重到约 10 毫克/公斤体重，例如约 0.1 毫克/公斤体重到约 0.5 毫克/公斤体重、约 0.5 毫克/公斤体重到约 1.0 毫克/公斤体重、约 1.0 毫克/公斤体重到约 2.5 毫克/公斤体重、约 2.5 毫克/公斤体重到约 5.0 毫克/公斤体重、约 5.0 毫克/公斤体重到约 7.5 毫克/公斤体重或者约 7.5 毫克/公斤体重到约 10 毫克/公斤体重。

在许多实施例中，将 TNF- $\alpha$  拮抗剂投与约 1 天到约 7 天，或约 1 周到约 2 周，或约 2 周到约 3 周，或约 3 周到约 4 周，或约 1 个月到约 2 个月，或约 3 个月到约 4 个月，或约 4 个月到约 6 个月，或约 6 个月到约 8 个月，或约 8 个月到约 12 个月，或至少一年，并且可投与较长时间段。TNF- $\alpha$  拮抗剂可每天 3 次、每天 2 次、每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 2 次、每周 3 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次实质上连续或连续投与。

在许多实施例中，投与多剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂。举例来说，将 TNF- $\alpha$  拮抗剂每月 1 次、每月 2 次、每月 3 次、每隔一周 1 次 (qow)、每周 1 次 (qw)、每周 2 次 (biw)、每周 3 次 (tiw)、每周 4 次、每周 5 次、每周 6 次、每隔一天 1 次 (qod)、每天 1 次 (qd)、每天 2 次 (qid) 或每天 3 次 (tid) 实质上连续或连续投与，持续约 1 天到约 1 周、约 2 周到约 4 周、约 1 个月到约 2 个月、约 2 个月到约 4 个月、约 4 个月到约 6 个月、约 6 个月到约 8 个月、约 8 个月到约 1 年、约 1 年到约 2 年或约 2 年到约 4 年或更长的时间。

通常将 TNF- $\alpha$  拮抗剂和 NS3 抑制剂以单独调配物投与。TNF- $\alpha$  拮抗剂和 NS3 抑制剂可实质上同时，或彼此分隔在约 30 分钟内、约 1 小时内、约 2 小时内、约 4 小时内、约 8 小时内、约 16 小时内、约 24 小时内、约 36 小时内、约 72 小时内、约 4 天内、约 7 天内或约 2 周内投与。

一个实施例提供一种使用有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

一个实施例提供一种使用有效量的 ENBREL® 和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 ENBREL® 约 0.1 微克到约 23 毫克、约 0.1 微克到约 1 微克、约 1 微克到约 10 微克、约 10 微克到约 100 微克、约 100 微克到约 1 毫克、约 1 毫克到约 5 毫克、约 5 毫克到约 10 毫克、约 10 毫克到约 15 毫克、约 15 毫克到约 20 毫克或约 20 毫克到约 23 毫克的量的 ENBREL® 剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

一个实施例提供一种使用有效量的 REMICADE® 和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经静脉内投与含有每剂 REMICADE® 约 0.1 毫克/公斤到约 4.5 毫克/公斤、约 0.1 毫克/公斤到约 0.5 毫克/公斤、约 0.5 毫克/公斤到约 1.0 毫克/公斤、约 1.0 毫克/公斤到约 1.5 毫克/公斤、约 1.5 毫克/公斤到约 2.0 毫克/公斤、约 2.0 毫克/公斤到约 2.5 毫克/公斤、约 2.5 毫克/公斤到约 3.0 毫克/公斤、约 3.0 毫克/公斤到约 3.5 毫克/公斤、约 3.5 毫克/公斤到约 4.0 毫克/公斤或约 4.0 毫克/公斤到约 4.5 毫克/公斤的量的 REMICADE® 剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

一个实施例提供一种使用有效量的 HUMIRA™ 和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每隔一月 1 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 HUMIRA™ 约 0.1 微克到约 35 毫克、约 0.1 微克到约 1 微克、约 1 微克到约 10 微克、约 10 微克到约 100 微克、约 100 微克到约 1 毫克、约 1 毫克到约 5 毫克、约 5 毫克到约 10 毫克、约 10 毫克到约 15 毫克、约 15 毫克到约 20 毫克、约 20

毫克到约 25 毫克、约 25 毫克到约 30 毫克或约 30 毫克到约 35 毫克的量的 HUMIRA™ 剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

#### 与胸腺肽 α 的组合疗法

在许多实施例中，所述方法提供组合疗法，其包含投与组合疗法形式的有效量的如上文所述的 NS3 抑制剂化合物和有效量的胸腺肽 α 以治疗 HCV 感染。

胸腺肽 α 的有效剂量在约 0.5 毫克到约 5 毫克，例如约 0.5 毫克到约 1.0 毫克、约 1.0 毫克到约 1.5 毫克、约 1.5 毫克到约 2.0 毫克、约 2.0 毫克到约 2.5 毫克、约 2.5 毫克到约 3.0 毫克、约 3.0 毫克到约 3.5 毫克、约 3.5 毫克到约 4.0 毫克、约 4.0 毫克到约 4.5 毫克或约 4.5 毫克到约 5.0 毫克的范围内。在特定实施例中，胸腺肽 α 是以含有 1.0 毫克或 1.6 毫克量的剂量投与。

一个实施例提供一种使用有效量的 ZADAXIN™ 胸腺肽 α 和有效量的 NS3 抑制剂治疗患者 HCV 感染的方法，其包含对患者每周 2 次经皮下投与含有每剂约 1.0 毫克到约 1.6 毫克的量的 ZADAXIN™ 剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

#### 与 TNF-α 拮抗剂和干扰素的组合疗法

一些实施例提供一种治疗具有 HCV 感染的个体的 HCV 感染的方法，所述方法包含投与有效量的 NS3 抑制剂和有效量的 TNF-α 拮抗剂以及有效量的一种或一种以上干扰素。

一个实施例提供经修改成使用有效量的 IFN-γ 和有效量的 TNF-α 拮抗剂治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN-γ 约 10 微克到约 300 微克药物的量的 IFN-γ 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF-α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF-α 拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

一个实施例提供经修改成使用有效量的 IFN-γ 和有效量的 TNF-α 拮抗剂治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN-γ 约 10 微克到约 100 微克药物的量的 IFN-γ 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF-α 拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF-α 拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- $\gamma$  和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者的病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者以分次剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次经皮下投与或实质上连续或连续投与含有每周约 30 微克到约 1,000 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  总每周剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- $\gamma$  和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者的病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者以分次剂量每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次经皮下投与或实质上连续或连续投与含有每周约 100 微克到约 300 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  总每周剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

一个实施例提供经修改成使用有效量的 INFERGEN®复合 IFN- $\alpha$  和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 INFERGEN®约 1 微克到约 30 微克药物的量的 INFERGEN®剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

一个实施例提供经修改成使用有效量的 INFERGEN®复合 IFN- $\alpha$  和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者 HCV 感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次、每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次、每月 1 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 INFERGEN®约 1 微克到约 9 微克药物的量的 INFERGEN®剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- $\alpha$  和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂聚乙二醇化复合 IFN- $\alpha$  (PEG-CIFN) 约 4 微克到约 60 微克 CIFN 氨基酸重量的量的 PEG-CIFN 剂量，并且每天 1 次、每隔一天、每周 3 次或每周 2 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微

克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的聚乙二醇化复合 IFN- $\alpha$  和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂聚乙二醇化复合 IFN- $\alpha$  (PEG-CIFN) 约 18 微克到约 24 微克 CIFN 氨基酸重量的量的 PEG-CIFN 剂量，并且每天 1 次、每隔一天、每周 3 次或每周 2 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- $\alpha$  2a 或 2b 或 2c 和 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 约 1 MU 到约 20 MU 药物的量的 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- $\alpha$  2a 或 2b 或 2c 和 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 约 3 MU 药物的量的 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 IFN- $\alpha$  2a 或 2b 或 2c 和 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次、每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 约 10 MU 药物的量的 IFN- $\alpha$  2a、2b 或 2c 剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 PEGASYS®聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂 PEGASYS®约 90 微克到约 360 微克药物的量的 PEGASYS®剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2

次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 PEGASYS®聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a 和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂 PEGASYS®约 180 微克药物的量的 PEGASYS®剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 PEG-INTRON®聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂 PEG-INTRON®每公斤体重约 0.75 微克到约 3.0 微克药物的量的 PEG-INTRON®剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

另一实施例提供经修改成使用有效量的 PEG-INTRON®聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b 和有效量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗患者病毒感染的上述方法中的任一种，其包含对患者每周 1 次、每隔一周 1 次、每月 3 次或每月 1 次经皮下投与含有每剂 PEG-INTRON®每公斤体重约 1.5 微克药物的量的 PEG-INTRON®剂量，并且每天 1 次、每隔一天 1 次、每周 3 次或每周 2 次或者每天实质上连续或连续经皮下投与含有每剂 TNF- $\alpha$  拮抗剂约 0.1 微克到约 40 毫克的量的 TNF- $\alpha$  拮抗剂剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物治疗所需的持续时间。

#### 与其它抗病毒剂的组合疗法

诸如 HCV NS3 解旋酶抑制剂的其它药剂也是用于组合疗法的引入注目的药物并且预期可用于本文所述的组合疗法中。与 HCV 蛋白质序列互补并且抑制病毒核心蛋白表持续的核糖酶（诸如 Heptazyme™）和硫代磷酸寡核苷酸也适用于本文所述的组合疗法中。

在一些实施例中，在用本文所述的 NS3 抑制剂化合物治疗的整个过程中投与额外抗病毒剂并且治疗期的开始和结束同时发生。在其它实施例中，将额外抗病毒剂投与一段与 NS3 抑制剂化合物治疗重叠的时间，例如额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始前开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束前结束；额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗之后开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束后结束；额外抗病毒剂治

疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始后开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束前结束；或者额外抗病毒剂治疗可在 NS3 抑制剂化合物治疗开始前开始并且在 NS3 抑制剂化合物治疗结束后结束。

可将 NS3 抑制剂化合物与（即，以单独调配物同时；以同一调配物同时；以单独调配物且在约 48 小时内、约 36 小时内、约 24 小时内、约 16 小时内、约 12 小时内、约 8 小时内、约 4 小时内、约 2 小时内、约 1 小时内、约 30 分钟内或约 15 分钟内或更短时间投与）一种或一种以上额外抗病毒剂一起投与。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  方案用单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  方案替代，其包含每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  方案用单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  方案替代，其包含每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  方案用单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  方案替代，其包含每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  方案用 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 方案替代，其包含每天 1 次或每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  方案用 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 方案替代，其包含每天 1 次或每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\gamma$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\gamma$  方案用 IFN- $\gamma$  方案替代，其包含每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\gamma$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的

IFN- $\gamma$  方案用 IFN- $\gamma$  方案替代，其包含每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\gamma$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\gamma$  方案用 IFN- $\gamma$  方案替代，其包含每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 TNF 拮抗剂方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 TNF 拮抗剂方案用 TNF 拮抗剂方案替代，其包含投与选自由以下组成的群组的 TNF 拮抗剂剂量：(a) 每周 2 次经皮下投与的每剂 25 毫克药物的量的依那西普 (etanercept)；(b) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每剂每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美 (infliximab)；或 (c) 每周 1 次或每 2 周 1 次经静脉内投与的每剂 40 毫克药物的量的阿达木单抗 (adalimumab)；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行

修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a)

每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案用 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的

TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克

量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN®干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤

体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；(b) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (c) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下

投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 150 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；(b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 1 次、每 8 天 1 次或每 10 天 1 次经皮下投与含有每剂 200 微克药物的量的单聚乙二醇 (30 kD, 线性) 化复合 IFN- $\alpha$  剂量；和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次或每周 3 次经皮下投与含有每剂 9 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下

投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\alpha$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每天 1 次或每周 3 次经皮下投与含有每剂 15 微克药物的量的 INFERGEN® 干扰素 alfacon-1 剂量；和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 25 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 50 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案用 IFN- $\gamma$  和 TNF 拮抗剂组合方案替代，其包含：(a) 每周 3 次经皮下投与含有每剂 100 微克药物的量的 IFN- $\gamma$  剂量；和 (b) 投与选自以下的 TNF 拮抗剂剂量：(i) 每周 2 次经皮下投与的 25 毫克量的依那西普，(ii) 第 0、2 和 6 周且此后每 8 周经静脉内投与的每公斤体重 3 毫克药物的量的因福利美，或 (iii) 每周 1 次或每隔一周 1 次经皮下投与的 40 毫克量的阿达木单抗；持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对包括单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  方案用聚乙二醇化  $\alpha$ -2a 干扰素方案替代，其包含每周 1 次经皮下投与含有每剂 180 微克药物的量的聚乙二醇化  $\alpha$ -2a 干扰素剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对包括单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  方案的上述方法中的任一种进行修改以将单聚乙二醇（30 kD，线性）化复合 IFN- $\alpha$  方案用聚乙二醇化  $\alpha$ -2b 干扰素方案替代，其包含每周 1 次或 2 次经皮下投与含有每剂每公斤体重 1.0 微克到 1.5 微克药物的量的聚乙二醇化  $\alpha$ -2b 干扰素剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，上述方法中的任一种可经修改成包括视情况每天以两次或两次以上分剂量，每天经口投与含有 400 毫克、800 毫克、1000 毫克或 1200 毫克药物的量的利巴韦林剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，上述方法中的任一种可经修改成包括视情况每天以两次或两次以上分剂量投与含有以下量的利巴韦林剂量：(i) 对于体重不到 75 公斤的患者每天经口投与的 1000 毫克药物量，或 (ii) 对于体重大于或等于 75 公斤的患者每天经口投与的 1200 毫克药物量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对上述方法中的任一种进行修改以将标的 NS3 抑制剂方案用 NS3 抑制剂方案替代，其包含视情况每天以两次或两次以上分剂量，每天经口投与每公斤体重 0.01 毫克到 0.1 毫克药物的剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对上述方法中的任一种进行修改以将标的 NS3 抑制剂方案用 NS3 抑制剂方案替代，其包含视情况每天以两次或两次以上分剂量，每天经口投与每公斤体重 0.1 毫克到 1 毫克药物的剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对上述方法中的任一种进行修改以将标的 NS3 抑制剂方案用 NS3 抑制剂方案替代，其包含视情况每天以两次或两次以上分剂量，每天经口投与每公斤体重 1 毫克到 10 毫克药物的剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对上述方法中的任一种进行修改以将标的 NS3 抑制剂方案用 NS3 抑制剂方案替代，其包含视情况每天以两次或两次以上分剂量，每天经口投与每公斤体重 10 毫克到 100 毫克药物的剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 NS5B 抑制剂方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 NS5B 抑制剂方案用 NS5B 抑制剂方案替代，其包含视情况每天以两次或两次以上分剂量，每天经口投与每公斤体重 0.01 毫克到 0.1 毫克药物的剂量，持续用 NS3 抑制

剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 NS5B 抑制剂方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 NS5B 抑制剂方案用 NS5B 抑制剂方案替代，其包含视情况每天以两次或两次以上分剂量，每天经口投与每公斤体重 0.1 毫克到 1 毫克药物的剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 NS5B 抑制剂方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 NS5B 抑制剂方案用 NS5B 抑制剂方案替代，其包含视情况每天以两次或两次以上分剂量，每天经口投与每公斤体重 1 毫克到 10 毫克药物的剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

作为非限制性实例，可对提供 NS5B 抑制剂方案的上述方法中的任一种进行修改以将标的 NS5B 抑制剂方案用 NS5B 抑制剂方案替代，其包含视情况每天以两次或两次以上分剂量，每天经口投与每公斤体重 10 毫克到 100 毫克药物的剂量，持续用 NS3 抑制剂化合物所需的治疗持续时间。

#### 患者鉴别

在某些实施例中，用于治疗 HCV 患者的药物疗法的特定方案是根据患者所显现的某些疾病参数选择，诸如初始病毒载量、患者 HCV 感染的基因型、患者的肝组织学和/或肝纤维化的阶段。

因此，一些实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成对治疗失败的患者进行治疗达 48 周。

其它实施例提供用于 HCV 的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成治疗无反应患者，其中所述患者接收 48 周的疗程。

其它实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成治疗复发患者，其中所述患者接收 48 周的疗程。

其它实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成治疗感染 HCV 基因型 1 的未治疗患者，其中所述患者接收 48 周的疗程。

其它实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成治疗感染 HCV 基因型 4 的未治疗患者，其中所述患者接收 48 周的疗程。

其它实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成治疗感染 HCV 基因型 1 的未治疗患者，其中所述患者具有高病毒载量 (HVL)，其中“HVL”是指每毫升血清大于  $2 \times 10^6$  个 HCV 基因组拷贝的 HCV 病毒载量，且其中所述患者接收 48 周的疗程。

一个实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出如通过 3 或 4 的 Knodell 得分所测量患有晚期或重度肝纤维化的患者；且随后 (2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 24 周到约 60 周，或约 30 周到约 1 年，或约 36 周到约 50 周，或约 40 周到约 48 周，或至少约 24 周，或至少约 30 周，或至少约 36 周，或至少约 40 周，或至少约 48 周，或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出如通过 3 或 4 的 Knodell 得分所测量患有晚期或重度肝纤维化的患者，且随后 (2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 40 周到约 50 周或者约 48 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 1 且初始病毒载量大于每毫升患者血清两百万个病毒基因组拷贝的患者；且随后 (2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 24 周到约 60 周，或约 30 周到约 1 年，或约 36 周到约 50 周，或约 40 周到约 48 周，或至少约 24 周，或至少约 30 周，或至少约 36 周，或至少约 40 周，或至少约 48 周，或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 1 且初始病毒载量大于每毫升患者血清两百万个病毒基因组拷贝的患者，且随后 (2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 40 周到约 50 周或者约 48 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 1 且初始病毒载量大于每毫升患者血清两百万个病毒基因组拷贝或者如通过 0、1 或 2 的 Knodell 得分所测量无肝纤维化或患有早期肝纤维化的患者；且随后 (2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 24 周到约 60 周，或约 30 周到约 1 年，或约 36 周到约 50 周，或约 40 周到约 48 周，或至少约 24 周，或至少约 30 周，或至少约 36 周，或至少约 40 周，或至少约 48 周，或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 1 且初始病毒载量大于每毫升患者血清两百万个病毒基因组拷贝并且如通过 0、1 或 2 的 Knodell 得分所测量无肝纤维化或患有早期肝纤维化的患者，且随后 (2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 40 周到约 50 周或者约 48 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 1 且初始病毒载量小于或等于每毫升患者血清两百万个病毒基因组拷贝的患者；且随后(2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 20 周到约 50 周，或约 24 周到约 48 周，或约 30 周到约 40 周，或长达约 20 周，或长达约 24 周，或长达约 30 周，或长达约 36 周，或长达约 48 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 1 且初始病毒载量小于或等于每毫升患者血清两百万个病毒基因组拷贝的患者，且随后(2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 20 周到约 24 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 1 且初始病毒载量小于或等于每毫升患者血清两百万个病毒基因组拷贝的患者，且随后(2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 24 周到约 48 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 2 或 3 的患者；且随后(2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 24 周到约 60 周，或约 30 周到约 1 年，或约 36 周到约 50 周，或约 40 周到约 48 周，或至少约 24 周，或至少约 30 周，或至少约 36 周，或至少约 40 周，或至少约 48 周，或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 2 或 3 的患者；且随后(2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 20 周到约 50 周，或约 24 周到约 48 周，或约 30 周到约 40 周，或长达约 20 周，或长达约 24 周，或长达约 30 周，或长达约 36 周，或长达约 48 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 2 或 3 的患者，且随后(2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 20 周到约 24 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 2 或 3 的患者，且随后(2) 对患者投与标的方法的药物疗法达至少约 24 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染 HCV 基因型 1 或 4 的患者；且随后(2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 20 周到约 50 周，或约 24 周到约 48 周，或约 30 周到约 40 周，或长达约 20 周，或长达约 24 周，或长达约 30 周，或长达约 36 周，或长达约 48 周的时间。

方法的药物疗法达约 24 周到约 60 周，或约 30 周到约 1 年，或约 36 周到约 50 周，或约 40 周到约 48 周，或至少约 24 周，或至少约 30 周，或至少约 36 周，或至少约 40 周，或至少约 48 周，或至少约 60 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染以 HCV 基因型 5、6、7、8 和 9 中任一种为特征的 HCV 的患者，且随后 (2) 对患者投与标的方法的药物疗法达约 20 周到约 50 周的时间。

另一实施例提供治疗 HCV 感染的上述方法中的任一种，其中标的方法经修改成包括以下步骤：(1) 鉴别出感染以 HCV 基因型 5、6、7、8 和 9 中任一种为特征的 HCV 的患者，且随后 (2) 对患者投与标的方法的药物疗法达至少约 24 周且长达约 48 周的时间。

#### 适于治疗的受检者

可将上述治疗方案中的任一种投与已诊断感染 HCV 的个体。可将上述治疗方案中的任一种投与针对 HCV 感染的先前治疗已失败的个体（“治疗失败的患者”，包括无反应者和复发者）。

在许多实施例中，临床诊断为感染 HCV 的个体特别值得关注。将感染 HCV 的个体鉴别为其血液中具有 HCV RNA 和/或其血清中具有抗 HCV 抗体。所述个体包括抗 HCV ELISA 阳性个体，和具有阳性重组免疫印迹检定 (RIBA) 的个体。所述个体还可能（但非必需）具有高血清 ALT 含量。

临幊上诊断为感染 HCV 的个体包括未治疗个体（例如，先前未对 HCV 进行治疗的个体，尤其先前未接收以 IFN- $\alpha$  和/或利巴韦林为基础的疗法的个体）和先前针对 HCV 的治疗失败的个体（“治疗失败”患者）。治疗失败的患者包括无反应者（即，针对 HCV 的先前治疗无法显著或充分降低 HCV 滴度的个体，所述先前治疗例如先前 IFN- $\alpha$  单一疗法、先前 IFN- $\alpha$  与利巴韦林组合疗法或先前聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  与利巴韦林组合疗法）；和复发者（即，先前针对 HCV 加以治疗的个体，例如接收先前 IFN- $\alpha$  单一疗法、先前 IFN- $\alpha$  与利巴韦林组合疗法或者先前聚乙二醇化 IFN- $\alpha$  与利巴韦林组合疗法的个体，HCV 滴度已降低且随后增加的个体）。

在所关注的特定实施例中，个体具有每毫升血清至少约  $10^5$ 、至少约  $5 \times 10^5$  或至少约  $10^6$  或者至少约  $2 \times 10^6$  个 HCV 基因组拷贝的 HCV 滴度。患者可能感染任何 HCV 基因型（基因型 1（包括 1a 和 1b）、2、3、4、6 等，和亚型（例如，2a、2b、3a 等）），尤其是难以治疗的基因型，诸如 HCV 基因型 1 和特定 HCV 亚型和准种（quasispecies）。

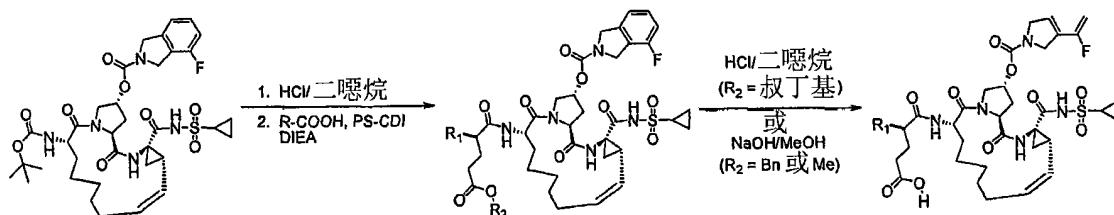
还值得关注的是因慢性 HCV 感染而展现重度纤维化或早期肝硬化（非失代偿性，

Child's-Pugh A 类或更低) 或较为晚期的肝硬化 (失代偿性, Child's-Pugh B 类或 C 类) 的 HCV 阳性个体, 和尽管之前用以 IFN- $\alpha$  为基础的疗法进行抗病毒治疗但仍患病毒血症的个体, 或者不能耐受以 IFN- $\alpha$  为基础的疗法的个体, 或者对所述疗法禁忌的个体。在值得关注的特定实施例中, 根据 METAVTR 评分系统患有 3 期或 4 期肝纤维化的 HCV 阳性个体适于用本文所述的方法治疗。在其它实施例中, 适于用实施例的方法治疗的个体为患有具有临床表现的失代偿性肝硬化的患者, 包括患有深度晚期肝硬化的患者, 包括等待肝移植的患者。在其它实施例中, 适于用本文所述的方法治疗的个体包括患有较轻程度纤维化的患者, 包括患有早期纤维化 (在 METAVIR、Ludwig 和 Scheuer 评分系统中为第 1 期和第 2 期; 或者在 Ishak 评分系统中为第 1 期、第 2 期或第 3 期) 的患者。

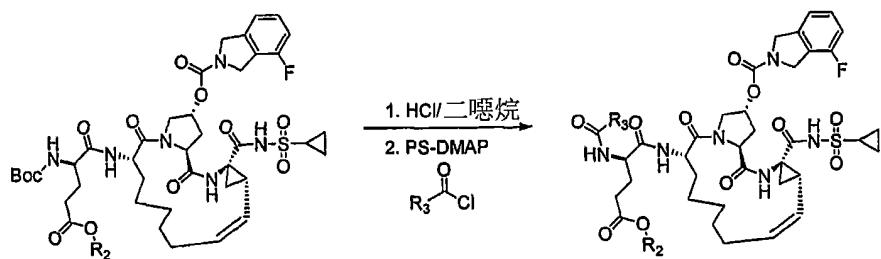
### 实例 1-5

化合物 1-5 的合成概述于方案 1 和 2 中。下文的通用程序描述反应条件。可使用适当次序的所述通用程序来制备化合物 1-5。对于具有羧酸基团的化合物来说, 在最后一步进行酯水解是有利的。

### 方案 1



### 方案 2



裂解氨基甲酸叔丁酯和叔丁酯的通用程序: 将化合物溶解于适量的二氯甲烷中并且加入乙醚中的 2M HCl (3 当量)。在室温下搅拌反应直到原材料已消耗。完成后, 即在真空中浓缩反应获得粗产物。在大部分情况下, 粗产物足够纯以供进一步转化。如果粗

产物不够纯，那么可使用正相或反相色谱对其纯化。

使胺与羧酸偶合的通用程序：将化合物溶解于适量二氯甲烷中并且加入羧酸（1.1当量），随后加入 PS-CDI（2 当量）和 DIEA（10 当量）。在室温下振荡反应直到原材料已消耗。完成后，即将反应过滤并且将滤液在真空中浓缩获得粗产物。在大部分情况下，粗产物足够纯以供进一步转化。如果粗产物不够纯，那么可使用正相或反相色谱对其纯化。

使胺与酰氯（carboxylic acid chloride）偶合的通用程序：将化合物溶解于适量二氯甲烷中并且加入酰氯（1.1 当量），随后加入 PS-DMAP（3 当量）。在室温下振荡反应直到原材料已消耗。完成后，即将反应过滤并且将滤液在真空中浓缩获得粗产物。在大部分情况下，粗产物足够纯以供进一步转化。如果粗产物不够纯，那么可使用正相或反相色谱对其纯化。

水解甲酯和苯甲酯的通用程序：将化合物溶解于适量的甲醇中并且加入 3N NaOH（2 当量）。在室温下搅拌反应直到所有原材料已消耗。完成后，即在真空中浓缩反应获得粗产物。通过反相色谱纯化粗产物。表 1 中提供化合物 1-5 中每一种的液相色谱质谱 (LCMS) 信息 ( $m/z$ )。

#### 实例 6-10

以 2005 年 3 月 29 日申请的美国专利申请案第 11/093,884 号中所述的方式制备化合物 6、8、9 和 10，所述专利是以整体引用的方式并入本文中，包括用于描述制备化合物 6、8、9 和 10 的方法的特定目的。以 2005 年 7 月 25 日申请的美国临时专利申请案第 60/702,195 号中所述的方式制备化合物 7，所述专利是以整体引用的方式并入本文中，包括用于描述制备化合物 7 的方法的特定目的。

#### 实例 11-20

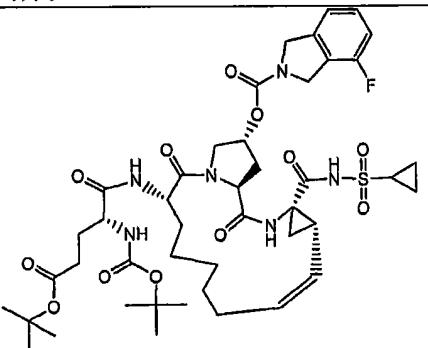
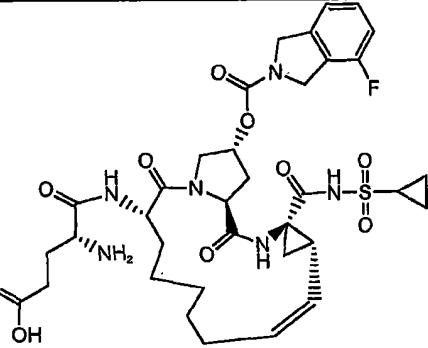
化合物 1-10 的 NS3 蛋白酶活性呈现于表 1-2 中。如 2005 年 3 月 29 申请的美国专利申请案第 11/093,884 号中所述测定 NS3 蛋白酶活性，所述专利是以整体引用的方式并入本文中，包括用于描述测定蛋白酶活性的方法的特定目的。

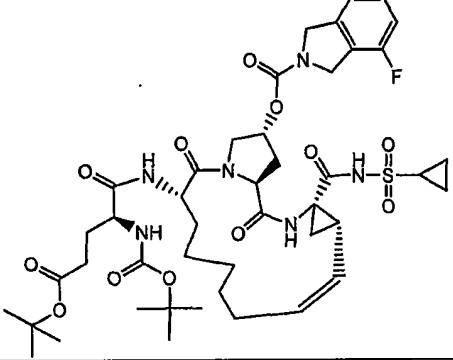
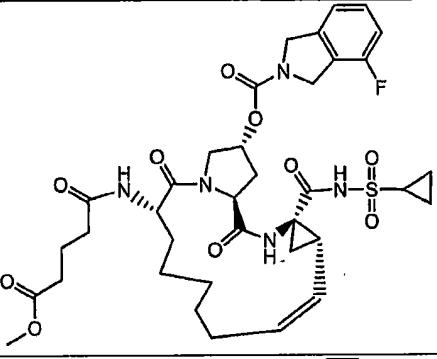
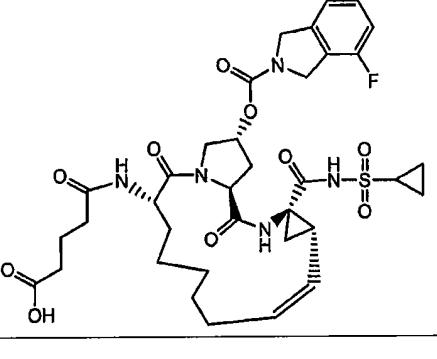
表 2 中所述的 NS3 解旋酶活性测定如下：通过在活体外均相时间分辨荧光淬灭检定 (homogeneous time-resolved fluorescence quench assay) 中测定化合物抑制 DNA 解链的能力来评定 NS3 解旋酶抑制活性。解旋酶底物（珀金埃尔默公司，TruPoint 解旋酶底物 (Perkin Elmer, TruPoint Helicase Substrate)）是由部分双链 DNA 组成，其中一条寡核苷酸链经荧光铕螯合物标记且另一条链经 QSY™ 7 淬灭剂标记。在存在解旋酶和 ATP 的情况下，此 DNA 解链并且观察到荧光大量增加。所述检定中包括与淬灭剂链互补的过

量的未经标记的寡核苷酸（也来自珀金埃尔默公司，TruPoint 解旋酶捕获链（TruPoint Helicase Capture Strand））以防止经销和 QSY 标记的链再退火。

检定缓冲液含有 25 mM MOPS (pH 7.0)、500 μM MgCl<sub>2</sub> 和 0.005% (v/v) 曲通 X-100 (Triton X-100)，以及以 2% (v/v) 的最终浓度存在的二甲亚砜 (DMSO)。这些检定中包括 2.5 nM 的最终浓度的重组经纯化全长 NS3 (1-631) 蛋白。将化合物与 NS3 蛋白在 384 孔白色 Proxiplate™ (珀金埃尔默公司) 中一起培育 5 分钟，随后加入 TruPoint 解旋酶底物 (4 nM 最终浓度)、TruPoint 解旋酶捕获链 (15 nM 最终浓度) 和 ATP (100 μM 最终浓度)。最终反应体积为 20 μL。加入底物和捕获链后，立即在室温下经由 Envision (珀金埃尔默公司) 平板读取器测定解链反应的初始速率。将含有测试化合物的反应的速率与缺乏测试化合物的反应的速率相比较，以便评估化合物的效力。使用曲线拟合软件 XLfit (IDBS) 测定 IC<sub>50</sub> 值。

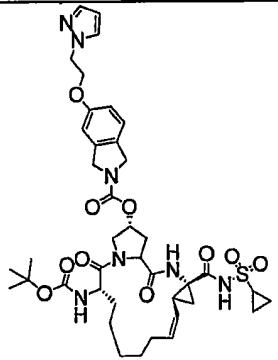
表 1

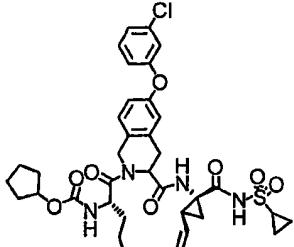
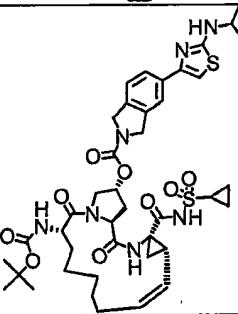
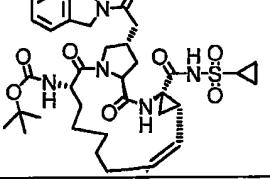
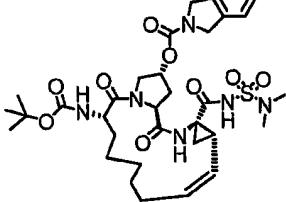
编号	结构	IC <sub>50</sub> *	LCMS (m/z)
1		D	915.3
2		D	759.3

编号	结构	$IC_{50}^*$	LCMS (m/z)
3		D	915.4
4		D	758.6
5		D	744.4

\* NS3 蛋白酶活性: A: < 50 mM; B: < 10 mM; C: < 1 mM; D: < 0.1 mM

表 2

编号	结构	$IC_{50}$ (FL) *	$IC_{50}$ (解旋酶) *
6		B	

编号	结构	$IC_{50}$ (FL) *	$IC_{50}$ (解旋酶) *
7		B	A
8		B	B
9		A	A
10		B	B

\* FL: 全长 NS3; A: < 50 mM; B: < 10 mM; C: < 1 mM; D: < 0.1 mM。