202210483

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202210483 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：110119974 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/5377(2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/06/03 美國 63/034,088

(71)申請人：美商凱麥拉醫療公司 (美國) KYMERA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：鄭 孝章 ZHENG, XIAOZHANG (US)；柯羅森 多恩 CORSON, DON (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：5 共 175 頁

(54)名稱

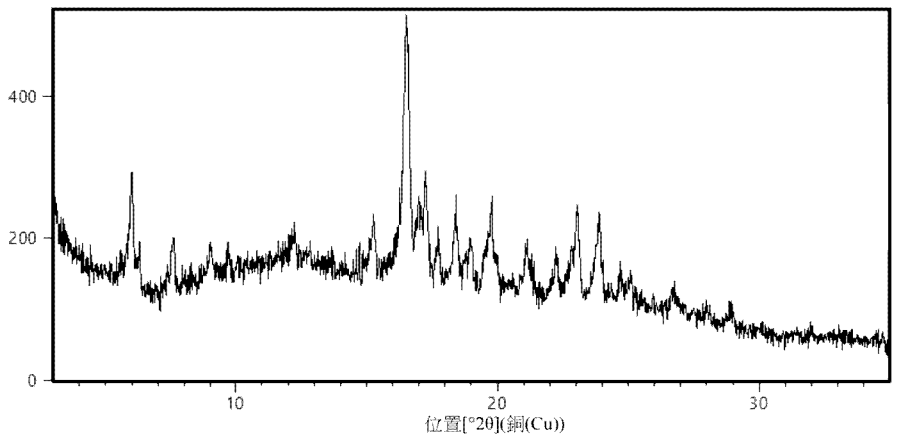
IRAK 降解劑之結晶型

(57)摘要

本發明大體上係關於適用於經由泛素化及/或降解調節一或多種介白素-1 受體相關激酶(「IRAK」)之化合物之各種形式、鹽及組合物，及其於不同疾病治療中之用途。

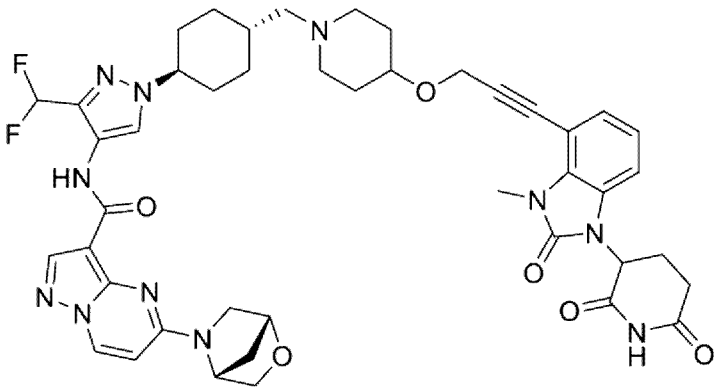
The present disclosure relates generally to various forms, salts and compositions of compounds useful for the modulation of one or more interleukin-1 receptor-associated kinases (“IRAK”) via ubiquitination and/or degradation and uses of the same in the treatment various diseases.

指定代表圖：



【圖1A】

特徵化學式：



1

【發明摘要】

【中文發明名稱】

IRAK降解劑之結晶型

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF IRAK DEGRADERS

【中文】

本發明大體上係關於適用於經由泛素化及/或降解調節一或多種介白素-1受體相關激酶(「IRAK」)之化合物之各種形式、鹽及組合物，及其於不同疾病治療中之用途。

【英文】

The present disclosure relates generally to various forms, salts and compositions of compounds useful for the modulation of one or more interleukin-1 receptor-associated kinases (“IRAK”) via ubiquitination and/or degradation and uses of the same in the treatment various diseases.

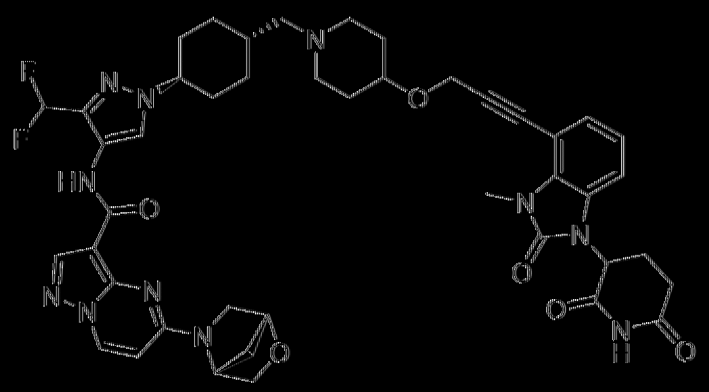
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

IRAK降解劑之結晶型

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF IRAK DEGRADERS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於適用於經由泛素化及/或降解調節一或多種介白素-1受體相關激酶(「IRAK」)之化合物之各種形式、鹽及組合物，及其於不同疾病治療中之用途。

【先前技術】

【0002】 泛素-蛋白酶體路徑(UPP)為調節關鍵調節蛋白及降解錯誤摺疊或異常蛋白之重要路徑。UPP為多個細胞過程之中心，且若缺乏或不平衡，則其引起多種疾病之發病機制。將泛素共價連接至特定蛋白受質係經由E3泛素連接酶之作用達成。

【0003】 存在超過600種促進不同蛋白質之活體內泛素化的E3泛素連接酶，其可分成四個家族：HECT域E3、U-box E3、單體RING E3及多亞單元E3。一般參見Li等人(PLOS One, 2008, 3, 1487)，標題「Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling.」；Berndsen等人(Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307)，標題「New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism」；1812 397731-010US (170174)之26169771.3.BUSINESS 2；Deshaies等人(Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434)，標題「RING domain E3 ubiquitin

ligases.」；Spratt等人(Biochem. 2014, 458, 421-437)，標題「RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions」；及Wang等人(Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347)，標題「Roles of F-box proteins in cancer」。

【0004】 UPP在多種基礎細胞過程，包括細胞週期調節、細胞表面受體及離子通道的調節及抗原呈遞中至關重要的短壽命調控蛋白之降解中起關鍵作用。該路徑已涉及到若干形式之惡性病、若干遺傳病(包括囊性纖維化、安裘曼氏症候群(Angelman's syndrome)及利德爾症候群(Liddle syndrome))之發病機制、免疫監視/病毒發病機制及肌肉萎縮之病理學。許多疾病與異常UPP相關且不利地影響細胞週期及分裂、細胞對應激及細胞外調節劑之反應、神經元網路之形態發生、細胞表面受體之調節、離子通道、分泌路徑、DNA修復及細胞器之生物發生。

【0005】 該過程之偏差最近已涉及到若干疾病(遺傳性及獲得性)之發病機制。此等疾病主要屬於兩組：(a)由功能喪失與某些蛋白之所得穩定化產生之疾病，及(b)由功能獲得，亦即蛋白目標之異常或加速降解產生之疾病。

【0006】 UPP用於誘導選擇性蛋白降解，包括使用融合蛋白對目標蛋白及合成小分子探針進行人工泛素化，以誘導蛋白酶體依賴性降解。由結合目標蛋白之配位體及E3泛素連接酶配位體構成之雙官能化合物經由將所選蛋白募集至E3泛素連接酶及後續泛素化而誘導所選蛋白之蛋白酶體介導之降解。此等類藥物分子使得有可能暫時控制蛋白表現。此類化合物能夠在添加至細胞或向動物或人類投與時誘導所關注蛋白之不活化，且可適用作生物化學試劑且產生藉由移除致病或致癌蛋白而治療疾病之新範

例(Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555；Schnnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(l):40-46)。

【0007】 此項技術中持續需要用於疾病，尤其具有較高未滿足的醫療需求之自體發炎及自體免疫疾病的有效治療。然而，非特異性作用及不能一起靶向及調節某些類別之蛋白質(諸如轉錄因子)仍為開發有效抗癌劑之障礙。因此，利用E3連接酶介導之蛋白質降解至標靶癌症相關之蛋白質(諸如介白素-1受體相關之激酶(「IRAK」)的小分子治療劑擁有作為治療劑之前景。因此，仍需要尋找為適用作治療劑之IRAK降解劑的化合物。

【發明內容】

【0008】 現已發現，如本發明中所描述之5-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4R)-4-((4-((3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺之新穎形式及其組合物為IRAK激酶之靶向泛素化之適用的調節劑且展現其所需特徵。一般而言，此鹽形式或游離鹼形式及其醫藥學上可接受之組合物適用於治療或減輕如本文中詳細描述之多種疾病或病症的嚴重強度。

【圖式簡單說明】

【0009】 **圖1A**描繪化合物**1**之形式A之XRPD圖。

【0010】 **圖1B**描繪化合物**1**之形式A之FT-IR光譜。

【0011】 **圖1C**描繪化合物**1**之形式A之^{1}H-NMR光譜。

【0012】 **圖2A**描繪化合物**1**之形式B之XRPD圖。

【0013】 **圖2B**描繪化合物**1**之形式B之FT-IR。

【0014】 **圖2C**描繪化合物**1**之形式B之^{1}H-NMR光譜。

【0015】 **圖3A**描繪化合物**2**之形式A之XRPD圖。

【0016】 **圖3B**描繪化合物**2**之形式A之FT-IR光譜。

【0017】 **圖3C**描繪化合物**2**之形式A之^{1}H-NMR光譜。

【0018】 **圖4A**描繪化合物**3**之形式A之XRPD圖。

【0019】 **圖4B**描繪化合物**3**之形式A之FT-IR光譜。

【0020】 **圖4C**描繪化合物**3**之形式A之^{1}H-NMR光譜。

【0021】 **圖5A**描繪化合物**4**之形式A之XRPD圖。

【0022】 **圖5B**描繪化合物**4**之形式A之FT-IR光譜。

【0023】 **圖5C**描繪化合物**4**之形式A之^{1}H-NMR光譜。

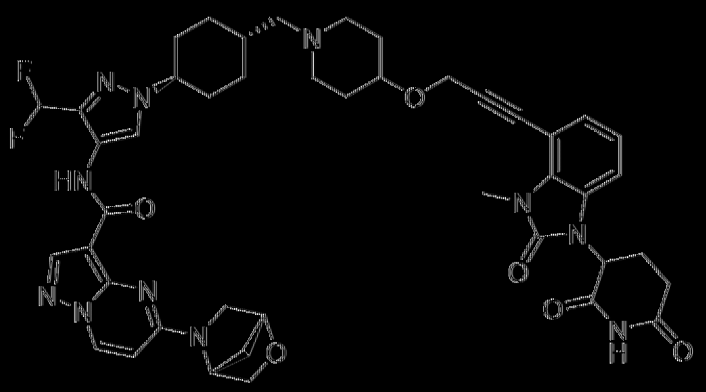
【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0024】 本申請案主張2020年6月3日申請之美國臨時申請案第63/034,088號之權益，該文獻之內容以引用之方式併入本文中。

本發明之某些態樣之一般描述：

【0025】 本發明至少部分係基於鑑別調節IRAK激酶之靶向泛素化之化合物及使用該化合物治療有需要之患者之IRAK介導之疾病、病症或病況的方法。本文揭示化合物**1**及其鹽及固體形式：



1

[0026] 化合物1 (5-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4R)-4-((4-((3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺)作為IRAK靶向泛素化之調節劑為有效的。

[0027] 提供賦予諸如改良的水溶解度、穩定性及調配便利性之特徵的化合物1之固體形式(例如呈其游離鹼或其鹽形式)將為合乎需要的。因此，本發明提供化合物1之游離鹼形式及鹽形式兩者。

化合物1之游離鹼形式

[0028] 預期化合物1可以多種實體形式存在。舉例而言，化合物1可呈溶液、懸浮液形式或呈固體形式。在某些實施例中，化合物1呈固體形式。當化合物1呈固體形式時，該化合物可為非晶形、結晶或其混合物。例示性固體形式更詳細地描述於下文中。

[0029] 在一些實施例中，本發明提供實質上不含雜質之一種形式之化合物1。如本文所使用，術語「實質上不含雜質」意謂化合物不含有大量異物。此類異物可包括化合物1之不同形式、殘餘溶劑或可能由化合物1之製備及/或分離產生之任何其他雜質。在某些實施例中，存在至少約95重量%一種形式之化合物1。在本發明之另其他實施例中，存在至少約

99重量%一種形式之化合物**1**。

【0030】 根據一個實施例，一種形式之化合物**1**以至少約97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8重量百分比之量存在，其中百分比係以組合物之總重量計。根據另一實施例，相對於HPLC層析圖之總面積，一種形式之化合物**1**含有不大於約3.0面積百分比HPLC之總有機雜質，且在某些實施例中，不大於約1.5面積百分比HPLC之總有機雜質。在其他實施例中，相對於HPLC層析圖總面積，一種形式之化合物**1**含有不大於約1.0%面積百分比HPLC之任何單一雜質；不大於約0.6面積百分比HPLC之任何單一雜質，且在某些實施例中，不大於約0.5面積百分比HPLC之任何單一雜質。

【0031】 關於一種形式之化合物**1**所描繪之結構亦意欲包括化合物**1**之所有互變異構形式。另外，本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃原子方面不同之化合物。舉例而言，除了氫經氘或氚置換或碳經^{13}C或^{14}C增濃碳置換之外具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。

【0032】 已發現，化合物**1**可以多種固體形式存在。例示性此類形式包括多晶型，諸如本文所描述之彼等者。

【0033】 如本文所使用，術語「多晶型」係指化合物或其鹽或溶劑合物可結晶形成之不同晶體結構。

【0034】 在某些實施例中，化合物**1**為結晶固體。在其他實施例中，化合物**1**為實質上不含非晶形化合物**1**之結晶固體。如本文所使用，術語「實質上不含非晶形化合物**1**」意謂化合物不含有大量非晶形化合物**1**。在某些實施例中，存在至少約95重量%結晶化合物**1**。在本發明之另其他

實施例中，存在至少約99重量%結晶化合物**1**。

【0035】 已發現，游離鹼化合物**1**可以至少兩種不同多晶形式存在。在某些實施例中，本發明提供在本文中稱為形式A之化合物**1**之多晶形式。在某些實施例中，本發明提供在本文中稱為形式B之化合物**1**之多晶形式。

【0036】 在一些實施例中，化合物**1**為非晶形的。在一些實施例中，化合物**1**為非晶形的，且實質上不含結晶化合物**1**。

化合物1之形式A

【0037】 在一些實施例中，化合物**1**之形式A為具有至少1、2、3、4或5個選自以下表1中所列出之峰之光譜峰的形式。

表1-化合物1之形式A之XRPD峰位置

位置(°2*θ*)	**強度%**	**位置(°2*θ*)**	**強度%**
6.0	38.7	19.0	19.9
7.6	19.2	19.7	32.5
9.0	9.8	21.1	20.3
12.2	10.8	22.3	18.7
15.2	22.0	23.0	37.9
16.5	100.0	23.9	36.8
17.2	43.3	25.1	11.3
18.4	32.9	26.7	10.1

在此及所有後續表中，

位置(°2*θ*)在±0.2內。

【0038】 在一些實施例中，化合物**1**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的一或多個峰。在一些實施例中，化合物**1**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的兩個或多於兩個峰。在一些實施例中，化合物**1**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.0、約

16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的三個或多於三個峰。在一些實施例中，化合物**1**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的四個或多於四個峰。在一些實施例中，化合物**1**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的五個峰。如本文所使用，術語「約」在關於°2θ值使用時係指所陳述之值±0.2°2θ。

【0039】 在一些實施例中，化合物**1**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有相對強度大於10%、20%、30%或40%之表1中所列出之光譜峰中之每一者。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖案與**圖1A**中所提供之XRPD實質上類似。

【0040】 用於製備化合物**1**之形式A之方法描述於下文中。

化合物1之形式B

【0041】 在一些實施例中，化合物**1**之形式B為具有至少1、2、3、4或5個選自以下表2中所列出之峰之光譜峰的形式。

表2-用於化合物1之形式B之XRPD峰位置

位置(°2*θ*)	**強度%**	**位置(°2*θ*)**	**強度%**
3.2	100.0	18.2	51.0
6.4	19.4	18.8	24.3
8.0	5.5	19.3	16.1
9.1	11.9	19.7	23.0
11.6	23.8	20.9	27.8
12.9	14.7	21.7	7.4
15.2	15.0	22.8	30.1
15.8	21.6	23.1	31.7
16.2	36.0	24.3	19.8
16.5	36.1	25.3	22.6
17.1	36.7	26.0	8.1

在此及所有後續表中，

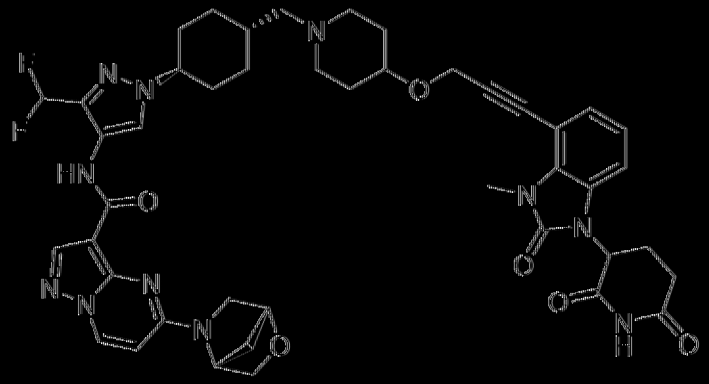
位置(°2*θ*)在±0.2內。

[0042] 在一典實施例中，化合物1之形式B之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之復等者的一或多個峰。在一典實施例中，化合物1之形式B之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之復等者的兩個或多於兩個峰。在一典實施例中，化合物1之形式B之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之復等者的三個或多於三個峰。在一典實施例中，化合物1之形式B之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之復等者的四個或多於四個峰。在一典實施例中，化合物1之形式B之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之復等者的五個峰。在一典實施例中，化合物1之形式B之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有相對強度大於10%、20%、30%或40%之表2中所列出之光譜峰中之每一者。

[0043] 在某典實施例中，X射線粉末繞射圖案與圖2A中所提供之XRPD實質上類似。

[0044] 用於製備化合物1之形式B之方法描述於下文中。

[0045] 在一典實施例中，本發明提供化合物1：



1

其中該化合物為結晶。在一些實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物實質上不含非晶形化合物**1**。

【0046】 在一些實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物實質上不含雜質。

【0047】 在一些實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物在其XRPD中具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的一或多個峰。在一些此類實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物在其XRPD中具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的至少兩個峰。在一些此類實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物具有形式A。在一些實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物具有與**圖1A**中所描繪實質上類似的XRPD。

【0048】 在一些實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物在其XRPD中具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之彼等者的一或多個峰。在一些此類實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物在其XRPD中具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之彼等者的至少兩個峰。在一些此類實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物具有形式B。在一些實施例中，本發明提供化合物**1**，其中該化合物具有與**圖2A**中所描繪實質上類似的XRPD。

【0049】 在一些實施例中，本發明提供一種包含化合物**1**及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的組合物。

【0050】 在一些實施例中，本發明提供一種調節患者中一或多種IRAK激酶之方法，其包含向該患者投與化合物**1**或其組合物。在一些實施例中，該方法使一或多種IRAK激酶泛素化及/或降解，藉此治療與涉及

IRAK激酶之信號傳導路徑之調節相關的疾病、病症或病況。

【0051】 在一些實施例中，本發明提供一種治療患者與涉及IRAK激酶之信號傳導路徑之調節相關的疾病、病症或病況之方法，其包含向該患者投與化合物**1**或其組合物。在一些實施例中，本發明提供一種治療患者之疾病、病症或病況之方法，其包含向該患者投與化合物**1**或其組合物，其中該疾病、病症或病況係藉由IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK4介導。在一些實施例中，本發明提供一種治療患者之癌症之方法，其包含向該患者投與化合物**1**或其組合物。

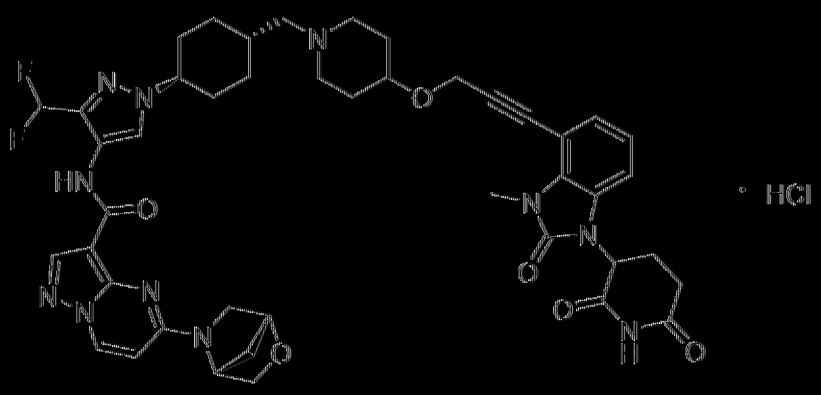
【0052】 在上述方法之一些實施例中，化合物**1**呈形式A或形式B。在一些實施例中，化合物**1**呈形式A。在一些實施例中，化合物**1**呈形式B。

化合物1之鹽形式

【0053】 在一些實施例中，酸及化合物**1**以離子方式鍵結以形成下文所描述之化合物**2**至**4**中之一者。預期化合物**2**至**4**可以多種實體形式存在。舉例而言，化合物**2**至**4**可呈溶液、懸浮液形式或呈固體形式。在某些實施例中，化合物**2**至**4**呈固體形式。當化合物**2**至**4**呈固體形式時，該等化合物可為非晶形、結晶或其混合物。化合物**2**至**4**之例示性此類固體形式更詳細地描述於下文中。

化合物2 (化合物1之鹽酸鹽)

【0054】 根據一個實施例，本發明提供由化合物**2**表示之化合物**1**之鹽酸鹽：



2

[0055] 一般熟習此項技術者應瞭解，鹽酸及化合物1以離子方式鍵結以形成化合物2。預期化合物2可以多種實體形式存在。舉例而言，化合物2可呈溶液、懸浮液形式或呈固體形式。在某些實施例中，化合物2呈固體形式。當化合物2呈固體形式時，該化合物可為非晶形、結晶或其混合物。例示性固體形式更詳細地描述於下文中。

[0056] 在一些實施例中，本發明提供一種實質上不含雜質之一種形式之化合物2。此類雜質或異物可包括化合物2之不同形式、殘餘溶劑或可能由化合物2之製備及/或分離產生之任何其他雜質。在某些實施例中，存在至少約95重量%一種形式之化合物2。在本發明之另其他實施例中，存在至少約99重量%一種形式之化合物2。

[0057] 根據一個實施例，一種形式之化合物2以至少約97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8重量百分比之量存在，其中百分比係以組合物之總重量計。根據另一實施例，相對於HPLC層析圖之總面積，一種形式之化合物2含有不大於約3.0面積百分比HPLC之總有機雜質，且在某些實施例中，不大於約1.5面積百分比HPLC之總有機雜質。在其他實施例中，相對於HPLC層析圖之總面積，一種形式之化合物2含有不大於約1.0%面積百分比HPLC之任何單一雜質；不大於約0.6面積百分比HPLC之任何單一雜質，且在某些實施例中，不大於約0.5面積百分比HPLC之任

何單一雜質。

【0058】 關於一種形式之化合物**2**所描繪之結構亦意欲包括化合物**2**之所有互變異構形式。另外，本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃原子方面不同之化合物。舉例而言，除了氫經氘或氚置換或碳經^{13}C或^{14}C增濃碳置換之外具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。

【0059】 已發現，化合物**2**可以多種固體形式存在。例示性此類形式包括多晶型，諸如本文所描述之彼等者。

【0060】 在某些實施例中，化合物**2**為結晶固體。在其他實施例中，化合物**2**為實質上不含非晶形化合物**2**之結晶固體。如本文所使用，術語「實質上不含非晶形化合物**2**」意謂化合物不含有大量非晶形化合物**2**。在某些實施例中，存在至少約95重量%結晶化合物**2**。在本發明之另其他實施例中，存在至少約99重量%結晶化合物**2**。

【0061】 已發現，化合物**2**可以至少一種不同多晶形式存在。在某些實施例中，本發明提供在本文中稱為形式A之化合物**2**之多晶形式。

【0062】 在一些實施例中，化合物**2**為非晶形的。在一些實施例中，化合物**2**為非晶形的，且實質上不含結晶化合物**2**。

化合物2之形式A

【0063】 在一些實施例中，化合物**2**之形式A具有至少1、2、3、4或5個選自以下表3中所列出之峰之光譜峰。

表3-化合物2之形式A之XRPD峰位置

位置(°2*θ*)	**強度%**	**位置(°2*θ*)**	**強度%**
3.1	11.2	19.0	41.8
8.5	18.0	19.7	17.4
9.5	19.2	21.0	58.9
10.8	24.4	21.2	56.9

11.4	20.7	23.3	42.2
11.8	28.6	25.7	16.9
12.3	19.0	26.6	6.0
14.1	39.4	28.1	20.0
15.3	18.9	29.5	32.7
17.0	55.1	30.7	2.9
17.3	100.0	32.0	3.2
18.2	24.7	33.7	3.2

在此及所有後續表中，

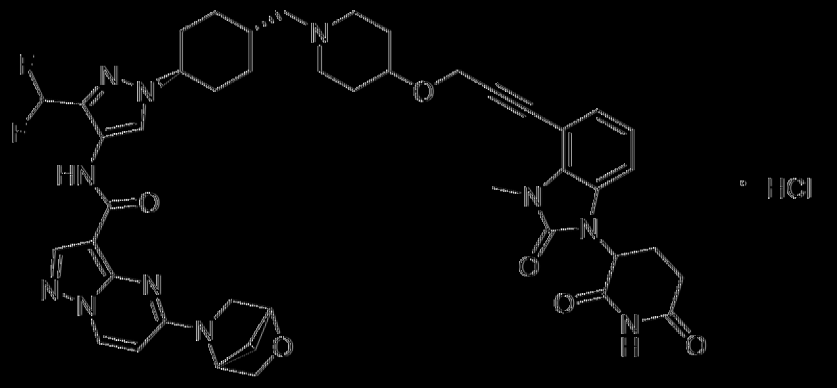
位置(°2θ)在±0.2內。

【0064】 在一些實施例中，化合物**2**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的一或多個峰。在一些實施例中，化合物**2**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的兩個或多於兩個峰。在一些實施例中，化合物**2**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的三個或多於三個峰。在一些實施例中，化合物**2**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的四個或多於四個峰。在一些實施例中，化合物**2**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的五個或多於五個峰。在一些實施例中，化合物**2**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的六個或多於六個峰。在一些實施例中，化合物**2**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的七個峰。

[0065] 在一典實施例中，化合物2之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有相對強度大於10%、20%、30%或40%之表3中所列出之光譜峰中之每一者。在某典實施例中，X射線粉末繞射圖案與圖3A中所提供之XRPD實質上類似。

[0066] 用於製備化合物2之形式A之方法描述於下文中。

[0067] 在一典實施例中，本發明提供化合物2：



2

其中該化合物為結晶。在一典實施例中，本發明提供化合物2，其中該化合物實質上不含非晶形化合物2。

[0068] 在一典實施例中，本發明提供化合物2，其中該化合物實質上不含雜質。

[0069] 在一典實施例中，本發明提供化合物2，其中該化合物在其XRPD中具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之復等者的一或多個峰。在一典此類實施例中，本發明提供化合物2，其中該化合物在其XRPD中具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之復等者的至少兩個峰。在一典此類實施例中，本發明提供化合物2，其中該化合物具有形式A。

[0070] 在一典實施例中，本發明提供化合物2，其中該化合物具有與圖3A中所描繪實質上類似的XRPD。

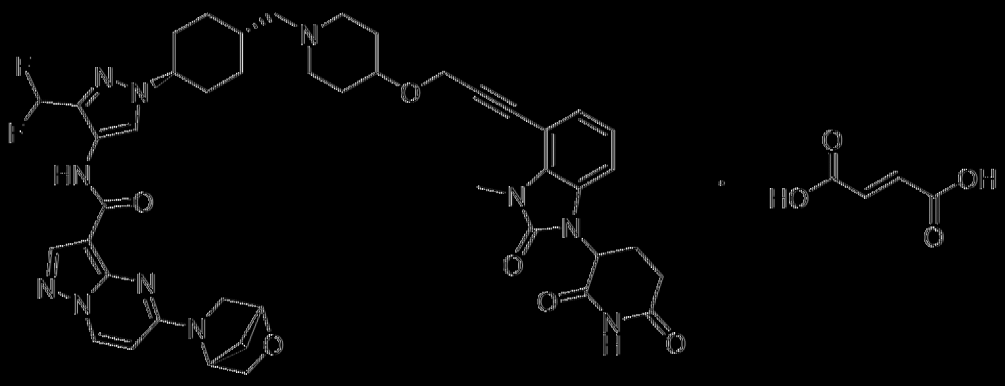
[0071] 在一典實施例中，本發明提供一種包含化合物2及醫藥學上可接受之賦劑或賦形劑的組合物。

[0072] 在一典實施例中，本發明提供一種調節患者中一或多種IRAK激酶之方法，其包含向該患者投與化合物2或其組合物。在一典實施例中，該方法使一或多種IRAK激酶泛素化及/或降解，藉此治療與涉及IRAK激酶之信號傳導路徑之調節相關的疾病、病症或病況。

[0073] 在一典實施例中，本發明提供一種治療患者與涉及IRAK激酶之信號傳導路徑之調節相關的疾病、病症或病況之方法，其包含向該患者投與化合物2或其組合物。在一典實施例中，本發明提供一種治療患者之疾病、病症或病況之方法，其包含向該患者投與化合物2或其組合物，其中該疾病、病症或病況係藉由IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK4介導。在一典實施例中，本發明提供一種治療患者之癌症之方法，其包含向該患者投與化合物2或其組合物。

化合物3 (化合物1之反丁烯二酸鹽)

[0074] 根據一個實施例，本發明提供由化合物3表示之化合物1之反丁烯二酸鹽：



3

[0075] 一般熟習此項技術者應瞭解，反丁烯二酸及化合物1以離子方式鍵結以形成化合物3。預期化合物3可以多種實體形式存在。舉例而

言，化合物**3**可呈溶液、懸浮液形式或呈固體形式。在某些實施例中，化合物**3**呈固體形式。當化合物**3**呈固體形式時，該化合物可為非晶形、結晶或其混合物。例示性固體形式更詳細地描述於下文中。

【0076】 在一些實施例中，本發明提供實質上不含雜質之一種形式之化合物**3**。此類雜質或異物可包括化合物**3**之不同形式、殘餘溶劑或可能由化合物**3**之製備及/或分離產生之任何其他雜質。在某些實施例中，存在至少約95重量%一種形式之化合物**3**。在本發明之另其他實施例中，存在至少約99重量%一種形式之化合物**3**。

【0077】 根據一個實施例，一種形式之化合物**3**以至少約97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8重量百分比之量存在，其中百分比係以組合物之總重量計。根據另一實施例，相對於HPLC層析圖之總面積，一種形式之化合物**3**含有不大於約3.0面積百分比HPLC之總有機雜質，且在某些實施例中，不大於約1.5面積百分比HPLC之總有機雜質。在其他實施例中，相對於HPLC層析圖之總面積，一種形式之化合物**3**含有不大於約1.0%面積百分比HPLC之任何單一雜質；不大於約0.6面積百分比HPLC之任何單一雜質，且在某些實施例中，不大於約0.5面積百分比HPLC之任何單一雜質。

【0078】 關於一種形式之化合物**3**所描繪之結構亦意欲包括化合物**3**之所有互變異構形式。另外，本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃原子方面不同之化合物。舉例而言，除了氫經氘或氚置換或碳經^{13}C或^{14}C增濃碳置換之外具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。

【0079】 已發現，化合物**3**可以多種固體形式存在。例示性此類形

式包括多晶型，諸如本文所描述之彼等者。

【0080】 在某些實施例中，化合物**3**為結晶固體。在其他實施例中，化合物**3**為實質上不含非晶形化合物**3**之結晶固體。如本文所使用，術語「實質上不含非晶形化合物**3**」意謂化合物不含有大量非晶形化合物**3**。在某些實施例中，存在至少約95重量%結晶化合物**3**。在本發明之另其他實施例中，存在至少約99重量%結晶化合物**3**。

【0081】 已發現，化合物**3**可以至少一種不同多晶形式存在。在某些實施例中，本發明提供在本文中稱為形式A之化合物**3**之多晶形式。

【0082】 在一些實施例中，化合物**3**為非晶形的。在一些實施例中，化合物**3**為非晶形的，且實質上不含結晶化合物**3**。

化合物3之形式A

【0083】 在一些實施例中，化合物**3**之形式A具有至少1、2、3、4或5個選自以下表4中所列出之峰之光譜峰。

表4-化合物3之形式A之XRPD峰位置

位置(°2*θ*)	**強度%**	**位置(°2*θ*)**	**強度%**
3.1	55.3	16.2	100.0
5.9	52.5	17.2	73.6
6.4	68.1	18.6	51.3
8.2	11.9	20.9	67.7
10.5	40.4	22.0	44.5
11.9	71.8	23.4	60.4
13.2	38.9	25.0	34.7
14.9	40.2	26.8	40.8

在此及所有後續表中，

位置(°2*θ*)在±0.2內。

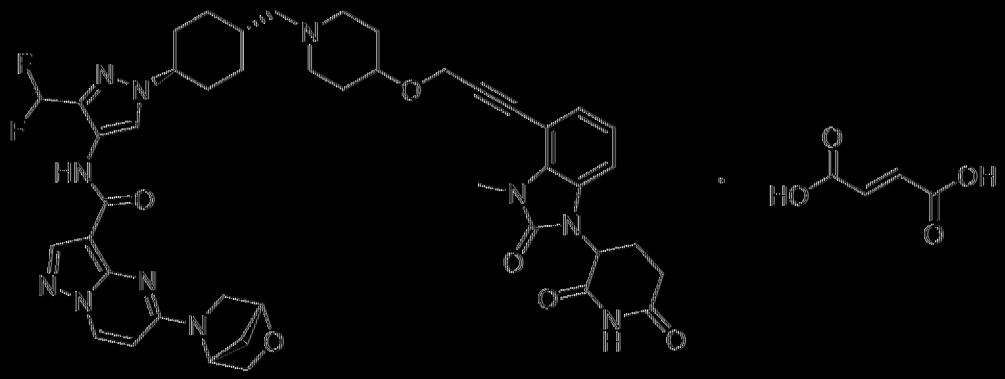
【0084】 在一些實施例中，化合物**3**之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的一或多個峰。在一些實施例中，化合物**3**之形式A之特徵在

於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的兩個或多於兩個峰。在一典實施例中，化合物3之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的三個或多於三個峰。在一典實施例中，化合物3之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的四個或多於四個峰。在一典實施例中，化合物3之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的五個峰。

[0085] 在一典實施例中，化合物3之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有相對強度大於10%、20%、30%或40%之表4中所列出之光譜峰中之每一者。在某典實施例中，X射線粉末繞射圖案與圖4A中所提供之XRPD實質上類似。

[0086] 用於製備化合物3之形式A之方法描述於下文中。

[0087] 在一典實施例中，本發明提供化合物3：



3

其中該化合物為結晶。在一典實施例中，本發明提供化合物3，其中該化合物實質上不含非晶形化合物3。

[0088] 在一典實施例中，本發明提供化合物3，其中該化合物實

質上不含雜質。

【0089】 在一些實施例中，本發明提供化合物**3**，其中該化合物在其XRPD中具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的一或多個峰。在一些此類實施例中，本發明提供化合物**3**，其中該化合物在其XRPD中具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的至少兩個峰。在一些此類實施例中，本發明提供化合物**3**，其中該化合物具有形式A。

【0090】 在一些實施例中，本發明提供化合物**3**，其中該化合物具有與**圖4A**中所描繪實質上類似的XRPD。

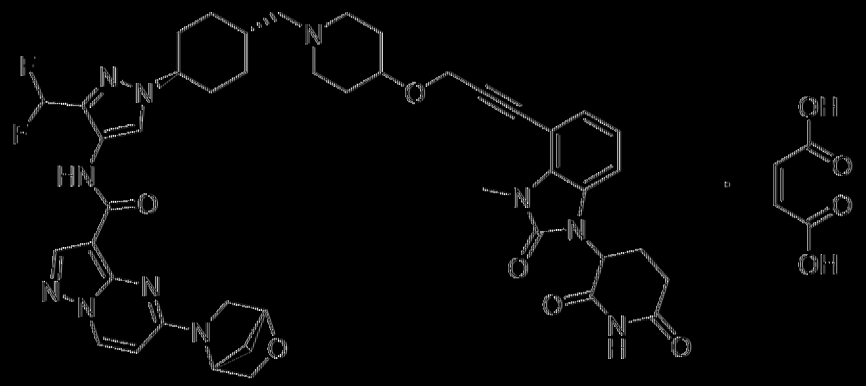
【0091】 在一些實施例中，本發明提供一種包含化合物**3**及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的組合物。

【0092】 在一些實施例中，本發明提供一種調節患者中一或多種IRAK激酶之方法，其包含向該患者投與化合物**3**或其組合物。在一些實施例中，該方法使一或多種IRAK激酶泛素化及/或降解，藉此治療與涉及IRAK激酶之信號傳導路徑之調節相關的疾病、病症或病況。

【0093】 在一些實施例中，本發明提供一種治療患者與涉及IRAK激酶之信號傳導路徑之調節相關的疾病、病症或病況之方法，其包含向該患者投與化合物**3**或其組合物。在一些實施例中，本發明提供一種治療患者之疾病、病症或病況之方法，其包含向該患者投與化合物**3**或其組合物，其中該疾病、病症或病況係藉由IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK4介導。在一些實施例中，本發明提供一種治療患者之癌症之方法，其包含向該患者投與化合物**3**或其組合物。

化合物4 (化合物1之順丁烯二酸鹽)

【0094】 根據一個實施例，本發明提供由化合物**4**表示之化合物**1**之順丁烯二酸鹽：



4

[0095] 一般熟習此項技術者應瞭解，順丁烯二酸及化合物1以離子方式鍵結以形成化合物4。預期化合物4可以多種實體形式存在。舉例而言，化合物4可呈溶液、懸浮液形式或呈固體形式。在某些實施例中，化合物4呈固體形式。當化合物4呈固體形式時，該化合物可為非晶形、結晶或其混合物。例示性固體形式更詳細地描述於下文中。

[0096] 在一些實施例中，本發明提供實質上不含雜質之一種形式之化合物4。此類雜質或異物可包括化合物4之不同形式、殘餘溶劑或可能由化合物4之製備及/或分離產生之任何其他雜質。在某些實施例中，存在至少約95重量%一種形式之化合物4。在本發明之另其他實施例中，存在至少約99重量%一種形式之化合物4。

[0097] 根據一個實施例，一種形式之化合物4以至少約97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8重量百分比之量存在，其中百分比係以組合物之總重量計。根據另一實施例，相對於HPLC層析圖之總面積，一種形式之化合物4含有不大於約3.0面積百分比HPLC之總有機雜質，且在某些實施例中，不大於約1.5面積百分比HPLC之總有機雜質。在其他實施例中，相對於HPLC層析圖之總面積，一種形式之化合物4含有不大於約1.0%面積百分比HPLC之任何單一雜質；不大於約0.6面積百分比HPLC之任何單一雜質，且在某些實施例中，不大於約0.5面積百分比HPLC之任

何單一雜質。

【0098】 關於一種形式之化合物**4**所描繪之結構亦意欲包括化合物**4**之所有互變異構形式。另外，本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃原子方面不同之化合物。舉例而言，除了氫經氘或氚置換或碳經^{13}C或^{14}C增濃碳置換之外具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。

【0099】 已發現，化合物**4**可以多種固體形式存在。例示性此類形式包括多晶型，諸如本文所描述之彼等者。

【0100】 在某些實施例中，化合物**4**為結晶固體。在其他實施例中，化合物**4**為實質上不含非晶形化合物**4**之結晶固體。如本文所使用，術語「實質上不含非晶形化合物**4**」意謂化合物不含有大量非晶形化合物**4**。在某些實施例中，存在至少約95重量%結晶化合物**4**。在本發明之另其他實施例中，存在至少約99重量%結晶化合物**4**。

【0101】 已發現，化合物**4**可以至少一種不同多晶形式存在。在某些實施例中，本發明提供在本文中稱為形式A之化合物**4**之多晶形式。

【0102】 在一些實施例中，化合物**4**為非晶形的。在一些實施例中，化合物**4**為非晶形的，且實質上不含結晶化合物**4**。

化合物4之形式A

【0103】 在一些實施例中，化合物**4**之形式A具有至少1、2、3、4或5個選自以下表5中所列出之峰之光譜峰。

表5-化合物4之形式A之XRPD峰位置

位置(°2*θ*)	**強度%**
3.3	56.2
6.4	100.0
8.0	33.7
12.7	36.8

16.7	73.4
18.5	38.3
20.4	23.9
25.4	27.3
26.8	16.4

在此及所有後續表中，

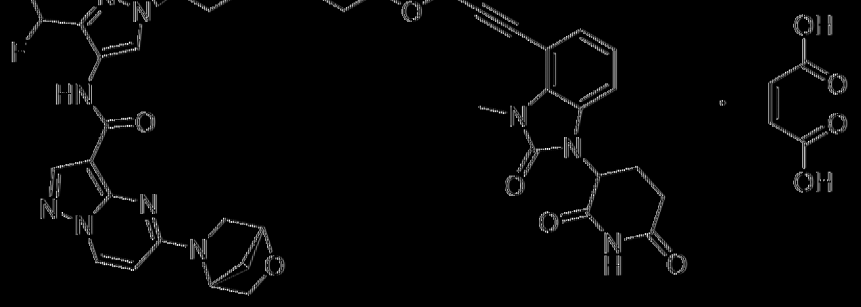
位置(°2θ)在±0.2內。

[0104] 在一典實施例中，化合物4之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約3.3、約6.4及約16.7°2θ處之彼等者的一或多個峰。在一典實施例中，化合物4之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約3.3、約6.4及約16.7°2θ處之彼等者的兩個或多於兩個峰。在一典實施例中，化合物4之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有選自約3.3、約6.4及約16.7°2θ處之彼等者的三個峰。

[0105] 在一典實施例中，化合物4之形式A之特徵在於在其X射線粉末繞射圖案中其具有相對強度大於10%、20%、30%或40%之表5中所列出之光譜峰中之每一者。在某典實施例中，X射線粉末繞射圖案與圖4A中所提供之XRPD實質上類似。

[0106] 用於製備化合物4之形式A之方法描述於下文中。

[0107] 在一典實施例中，本發明提供化合物4：



4

其中該化合物為結晶。在一典實施例中，本發明提供化合物4，其中該化合物實質上不含非晶形化合物4。

【0108】在一些實施例中，本發明提供化合物**4**，其中該化合物實質上不含雜質。

【0109】在一些實施例中，本發明提供化合物**4**，其中該化合物在其XRPD中具有選自約3.3、約6.4及約16.7°2θ處之彼等者的一或多個峰。在一些此類實施例中，本發明提供化合物**4**，其中該化合物在其XRPD中具有選自約3.3、約6.4及約16.7°2θ處之彼等者的至少兩個峰。在一些此類實施例中，本發明提供化合物**4**，其中該化合物具有形式A。

【0110】在一些實施例中，本發明提供化合物**4**，其中該化合物具有與**圖5A**中所描繪實質上類似的XRPD。

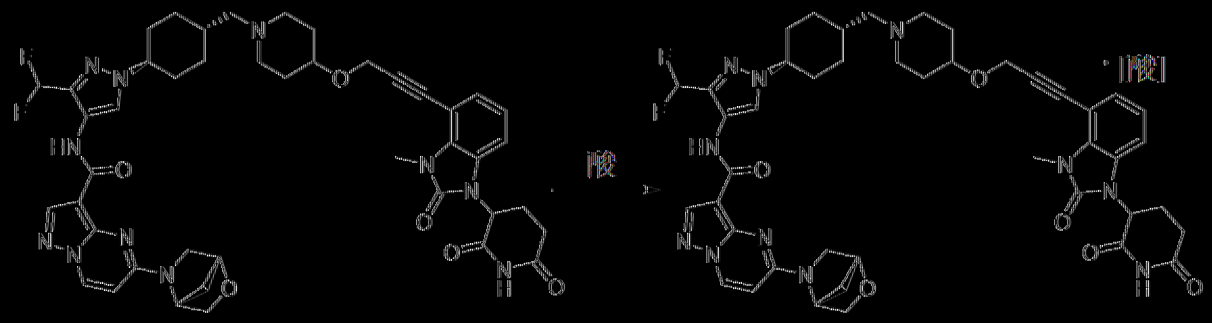
【0111】在一些實施例中，本發明提供一種包含化合物**4**及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的組合物。

【0112】在一些實施例中，本發明提供一種調節患者中一或多種IRAK激酶之方法，其包含向該患者投與化合物**4**或其組合物。在一些實施例中，該方法使一或多種IRAK激酶泛素化及/或降解，藉此治療與涉及IRAK激酶之信號傳導路徑之調節相關的疾病、病症或病況。

【0113】在一些實施例中，本發明提供一種治療患者與涉及IRAK激酶之信號傳導路徑之調節相關的疾病、病症或病況之方法，其包含向該患者投與化合物**4**或其組合物。在一些實施例中，本發明提供一種治療患者之疾病、病症或病況之方法，其包含向該患者投與化合物**4**或其組合物，其中該疾病、病症或病況係藉由IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK4介導。在一些實施例中，本發明提供一種治療患者之癌症之方法，其包含向該患者投與化合物**4**或其組合物。

提供鹽化合物之通用方法

[0114] 根據以下通用流程，由化合物1製備通式A之鹽化合物，該式尤其涵蓋鹽化合物2至4及/或其特定形式。

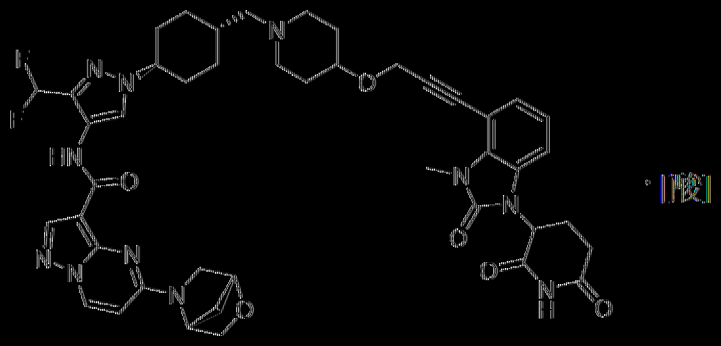


化合物1　　式A

流程2.製備式A之鹽

[0115] 舉例而言，化合物2至4中之每一者及其形式係由化合物1藉由將化合物1與適當的酸組合以形成該酸之鹽來製備。因此，本發明之另一態樣提供一種用於製備化合物2至4及其形式之方法。

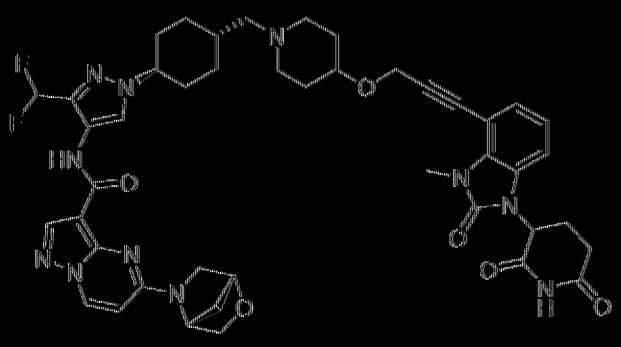
[0116] 如上文一般所描述，在一典實施例中，本發明提供一種用於製備通式A之鹽化合物之方法：



式A

包含以下步驟：

將化合物1：



化合物1

與適合的酸及視情況適合的溶劑在適用於形成式A之鹽的條件下組合。

[0117] 在一些實施例中，適合的酸為鹽酸。在一些實施例中，本發明提供一種製造化合物1之鹽酸鹽之方法。在某些實施例中，化合物1之鹽酸鹽為化合物2。在某些實施例中，化合物1之鹽酸鹽為化合物2之形式A。

[0118] 在一些實施例中，適合的酸為反丁烯二酸。在一些實施例中，本發明提供一種製造化合物1之反丁烯二酸鹽之方法。在某些實施例中，化合物1之反丁烯二酸鹽為化合物3。在某些實施例中，化合物1之反丁烯二酸鹽為化合物3之形式A。

[0119] 在一些實施例中，適合的酸為順丁烯二酸。在一些實施例中，本發明提供一種製造化合物1之順丁烯二酸鹽之方法。在某些實施例中，化合物1之順丁烯二酸鹽為化合物4。在某些實施例中，化合物1之順丁烯二酸鹽為化合物4之形式A。

[0120] 適合的溶劑可為任何溶劑系統(例如一種溶劑或溶劑之混合物)，其中化合物1及/或酸為可溶的，或為至少部分可溶的。

[0121] 適用於本發明所揭示之方法中之適合的溶劑之實例包括(但不限於)質子性溶劑、非質子性溶劑、極性非質子性溶劑或其混合物。在

某些實施例中，適合的溶劑包括醚、酯、醇、酮或其混合物。在一些實施例中，溶劑為一或多種有機醇。在一些實施例中，溶劑經氯化。在一些實施例中，溶劑為芳族溶劑。

【0122】 在某些實施例中，適合的溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇或丙酮，其中該溶劑為無水的或與水或庚烷組合。在一些實施例中，適合的溶劑包括四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲亞碸、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、甲基三級丁基醚、三級丁醇、正丁醇及乙腈。在一些實施例中，適合的溶劑為乙醇。在一些實施例中，適合的溶劑為無水乙醇。在一些實施例中，適合的溶劑為MTBE。

【0123】 在一些實施例中，適合的溶劑為乙酸乙酯。在一些實施例中，適合的溶劑為甲醇。在一些實施例中，適合的溶劑為二氯甲烷。在一些實施例中，適合的溶劑為乙腈。在一些實施例中，適合的溶劑為異丙醇。在某些實施例中，適合的溶劑為乙酸甲酯、乙酸異丙酯、丙酮或四氫呋喃。在某些實施例中，適合的溶劑為二乙醚。在某些實施例中，適合的溶劑為水。在某些實施例中，適合的溶劑為甲基乙基酮。在某些實施例中，適合的溶劑為甲苯。

【0124】 在一些實施例中，本發明提供一種用於製備通式**A**之鹽化合物之方法，其包含移除溶劑及添加溶劑之一或多個步驟。在一些實施例中，添加溶劑與移除溶劑相同。在一些實施例中，添加溶劑與移除溶劑不同。移除溶劑之手段為合成及化學領域已知的，且包括(但不限於)本文及實例中所描述之彼等者中之任一者。

【0125】 在一些實施例中，一種用於製備通式**A**之鹽化合物之方法包含加熱或冷卻製劑之一或多個步驟。

【0126】 在一些實施例中，一種用於製備通式**A**之鹽化合物之方法包含攪動或攪拌製劑之一或多個步驟。

【0127】 在一些實施例中，一種用於製備通式**A**之鹽化合物之方法包含緩慢蒸發溶劑。在一些實施例中，一種用於製備通式**A**之鹽化合物之方法包含經由在室溫下曝露於環境空氣來緩慢蒸發溶劑。在一些實施例中，一種用於製備通式**A**之鹽化合物之方法包含在惰性氣流，例如氮氣下蒸發溶劑。

【0128】 在一些實施例中，一種用於製備通式**A**之鹽化合物之方法包含將適合的酸添加至化合物**1**之溶液或漿液中之步驟。

【0129】 在一些實施例中，一種用於製備通式**A**之鹽化合物之方法包含加熱步驟。

【0130】 在某些實施例中，式**A**之鹽化合物自混合物沈澱出。在另一實施例中，式**A**之鹽化合物自混合物結晶。在其他實施例中，式**A**之鹽化合物在溶液播晶種(亦即，將式**A**之鹽化合物之晶體添加至溶液中)之後自溶液結晶。

【0131】 式**A**之鹽化合物可經由諸如蒸發、蒸餾、過濾(例如奈米過濾、超過濾)、逆滲透、吸收及反應之方法，藉由添加諸如庚烷之反溶劑，藉由冷卻或藉由此等方法之不同組合，自反應混合物沈澱出來或藉由移除部分或所有溶劑而產生。

【0132】 如上文一般所描述，式**A**之鹽化合物視情況經分離。將瞭解，式**A**之鹽化合物可藉由一般熟習此項技術者已知之任何適合物理手段分離。在某些實施例中，式**A**之沈澱固體鹽化合物藉由過濾與上清液分離。在其他實施例中，式**A**之沈澱固體鹽化合物藉由傾析上清液與上清液

分離。

【0133】在某些實施例中，式**A**之鹽化合物藉由過濾與上清液分離。

【0134】在某些實施例中，經分離之式**A**之鹽化合物在空氣中乾燥。在其他實施例中，經分離之式**A**之鹽化合物在減壓下，視情況在高溫下乾燥。

使用、調配及投與

醫藥學上可接受之組合物

【0135】根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明組合物中之化合物之量為使得可有效地在生物樣品中或在患者中可量測地降解及/或抑制IRAK蛋白激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明組合物中之化合物之量為使得可有效地在生物樣品中或在患者中可量測地降解及/或抑制IRAK蛋白激酶或其突變體。在某些實施例中，調配本發明組合物以用於向需要此類組合物之患者投與。在一些實施例中，調配本發明組合物以用於向患者經口投與。

【0136】如本文所使用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

【0137】術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之

部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0138】「醫藥學上可接受之衍生物」意謂本發明之化合物之任何無毒鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，其在投與至接受者後即刻能夠直接或間接提供本發明之化合物或其抑制或降解活性代謝物或殘餘物。

【0139】如本文所使用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為IRAK蛋白激酶或其突變體之抑制劑。

【0140】如本文所使用，術語「其降解活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為IRAK蛋白激酶或其突變體之降解劑。

【0141】本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或藉助於植入式貯器投與。如本文所使用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。在可採用之可接受媒劑及溶劑中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習知用作溶劑或懸浮介質。

【0142】出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸及其甘油酯衍生物適用於製備可注射劑，諸如橄

欖油或蓖麻油之天然醫藥學上可接受之油(尤其呈其聚氧乙基化形式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)的類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑)或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增進劑亦可用於調配之目的。

【0143】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。典型地亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。就膠囊形式之經口投與而言，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於經口使用時，使活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0144】 或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投與之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合的非刺激賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0145】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療目標包括藉由局部施用容易達到之區域或器官(包括眼睛、皮膚或低位腸道之疾病)時。容易製備適合的局部調配物用於此等區域或器官中之每一者。

【0146】 用於低位腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合的灌腸調配物形式實現。亦可使用局部經皮貼片。

【0147】 對於局部施用而言，所提供之醫藥學上可接受之組合物可

調配為含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之適合的軟膏形式。用於本發明之化合物之局部投與的載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分之適合的洗劑或乳膏形式調配。適合的載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六酯蠟、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0148】 對於眼科使用而言，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為具有或不具有防腐劑(諸如氯苄烷銨)、於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中的溶液。或者，對於眼科使用而言，醫藥學上可接受之組合物可以軟膏(諸如石蠟脂)形式調配。

【0149】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣霧劑或吸入劑來投與。此類組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合的防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知溶解劑或分散劑製備為於生理食鹽水中之溶液。

【0150】 最佳地，調配本發明之醫藥學上可接受之組合物以用於經口投與。此類調配物可在存在或不存在食品之情況下投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在不存在食品之情況下投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在存在食品之情況下投與。

【0151】 可與載劑材料組合以產生呈單一劑型之組合物的本發明之化合物之量將視所治療之宿主及特定投與模式而變化。較佳地，所提供之

組合物應調配成使得可向接受此等組合物之患者投與0.01至100毫克/公斤體重/天之間的劑量之化合物。

【0152】 亦應理解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療之特定疾病之嚴重強度。組合物中之本發明之化合物之量亦視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

【0153】 本文所描述之化合物及組合物一般適用於降解及/或抑制一或多種酶之激酶活性。

【0154】 藉由本文所描述之化合物及組合物降解及/或抑制且本文所描述之方法適用之激酶之實例包括介白素-1受體相關激酶(IRAK)家族之彼等激酶，其成員包括IRAK-1、IRAK-2及IRAK-4，或其突變體。Li等人,「IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase」, *PNAS* 2002, 99(8), 5567-5572，Flannery等人,「The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signaling」 Biochem Pharm 2010, 80(12), 1981-1991，以全文引用的方式併入本文中。

【0155】 可活體外、活體內或於細胞株中分析在本發明中用作IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之降解劑及/或抑制劑之化合物之活性。活體外分析包括測定活化IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之磷酸化活性及/或後續功能結果或ATP酶活性之抑制的分析。替代活體外分析對抑制劑結合至IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4之能力進行定

量。可藉由在結合、分離抑制劑/IRAK-1、抑制劑/IRAK-2或抑制劑/IRAK-4複合物及測定放射性標記結合量之前放射性標記抑制劑來量測抑制劑結合。或者，抑制劑結合可藉由執行競爭實驗來測定，其中將新穎抑制劑與結合至已知放射性配位體之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4一起培育。適用於分析IRAK-4抑制劑之代表性活體外及活體內分析包括描述及揭示於例如Kim等人,「A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity」, *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036；Lebakken等人,「A Fluorescence Lifetime Based Binding Assay to Characterize Kinase Inhibitors」, *J. Biomol. Screen.* 2007, 12(6), 828-841；Maschera等人,「Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-κB」, *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231；Song等人,「The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells」, *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466中之彼等分析，該等文獻中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中。用於分析在本發明中用作IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之降解劑及/或抑制劑之化合物之詳細條件闡述於下文實例中。

【0156】 IRAK家族之最佳特性化成員為絲胺酸/蘇胺酸激酶IRAK-4。IRAK-4涉及來自鐸樣受體(TLR)及鐸/IL-1受體(TLR)之信號傳導先天性免疫反應。

【0157】 先天免疫性經由識別TLR之病原體相關分子模式偵測病原體，隨後與適應性免疫反應連接。TLR識別微生物及內源性分子二者之保

守結構。識別細菌及真菌組分之TLR位於細胞表面上，而識別病毒或微生物核酸之TLR定位於細胞內膜，諸如內體及吞噬體。細胞表面TLR可藉由小分子及抗體靶向，而細胞內TLR需要藉由寡核苷酸靶向。

【0158】 TLR藉由上調多個靶細胞中之炎性基因之表現介導先天免疫反應。參見例如Sen等人, 「Transcriptional signaling by double-stranded RNA: role of TLR3」, *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2005, 16, 1-14，其以全文引用的方式併入本文中。儘管TLR介導之炎性反應對於針對感染之先天免疫性及宿主防禦至關重要，但不受控炎症對宿主有害，導致敗血症及慢性發炎性疾病，諸如慢性關節炎、動脈粥樣硬化、多發性硬化症、癌症、自體免疫病症(諸如類風濕性關節炎)、狼瘡、氣喘、牛皮癬及發炎性腸病。

【0159】 在結合配位體後，大部分TLR經由TIR域補充接附子分子MyD88，從而調節MyD88依賴路徑。MyD88隨後補充與核因子-κB (NF-κB)、有絲分裂原活化蛋白(MAP)激酶及干擾素調節因子級聯接合且導致誘導促炎性細胞介素之IRAK-4。NF-κB之活化引起炎性細胞介素及趨化因子，諸如TNF-α、IL-1α、IL-6及IL-8之誘導。IRAK-4之激酶活性已展示在TLR介導之免疫及炎性反應中起關鍵作用。IRAK4為由介白素-1受體(IL-1R)、介白素-18受體(IL-18R)、IL-33受體(IL-33R)及鐸樣受體(TLR)安排之先天免疫反應之關鍵介體。已顯示IRAK-1及/或IRAK-4活性之不活化導致回應於IL-1及TLR配位體之刺激之細胞激素及趨化因子的產生減少。參見例如Picard等人,「Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency」, *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89(6), 043-25；Li,「IRAK4 in TLR/IL-1R signaling: Possible clinical

applications」, *Eur. J. Immunology* 2008, 38:614-618；Cohen等人,「Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs」, *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324；Flannery等人,「The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signalling」, *Biochem. Pharm.* 2010, 80(12), 1981-1991；Gottipati等人,「IRAK1: A critical signaling mediator of innate immunity」, *Cellular Signaling* 2008, 20, 269-276；Kim等人,「A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity」, *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036；Koziczak-Holbro等人,「IRAK-4 Kinase Activity Is Required for Interleukin-1 (IL-1) Receptor- and Toll-like Receptor 7-mediated Signaling and Gene Expression」, *J. Biol. Chem.* 2007, 282(18), 13552-13560；Kubo-Murai等人,「IRAK-4-dependent Degradation of IRAK-1 is a Negative Feedback Signal for TLR-mediated NF-kB Activation」, *J. Biochem.* 2008, 143, 295-302；Maschera等人,「Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-kB」, *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231；Lin等人,「Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR /IL-1R signalling」, *Nature* 2010, 465(17), 885-891；Suzuki等人,「IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity」, *TRENDS in Immunol.* 2002, 23(10), 503-506；Suzuki等人,「Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4」, *Nature* 2002, 416, 750-754；Swantek等人,「IL-1 Receptor-Associated Kinase Modulates

Host Responsiveness to Endotoxin」, *J. Immunol.* 2000, 164, 4301-4306；Hennessy, E.,等 人,「Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?」*Nature Reviews*, 第9卷, 第293頁 至 第307頁(2010)；Dinarello, C.「Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases」, *Seminars in Nephrology*, 第27卷,第1期, 第98頁至第114頁(2007)，其中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。實際上，表現催化非活性突變體IRAK-4蛋白之阻斷基因表現小鼠完全對敗血性休克具抗性且顯示經削弱之IL-1活性。此外，此等小鼠在關節炎模型中對關節炎及骨炎/破壞具抗性，表明IRAK-4可靶向治療慢性炎症。另外，儘管IRAK-4似乎對於兒童針對一些化膿性細菌之免疫性至關重要，但如藉由缺乏IRAK-4活性的大於14歲之患者不展現侵襲性感染之一個研究所展示，已顯示其在成人對大部分感染之保護性免疫中起多餘作用。Cohen等人,「Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs」, *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324；Ku等人,「Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity」, *J. Exp. Med.* 2007, 204(10), 2407-2422；Picard等 人,「Inherited human IRAK-4 deficiency: an update」, *Immunol. Res.* 2007, 38, 347-352；Song等人,「The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells」, *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466；Rokosz, L.等人,「Kinase inhibitors as drugs for chronic inflammatory and immunological diseases: progress and challenges」,

Expert Opinions on Therapeutic Targets, 12(7), 第883頁至第903頁(2008)；Gearing, A.「Targeting toll-like receptors for drug development: a summary of commercial approaches」, *Immunology and Cell Biology*, 85, 第490頁至第494頁(2007)；Dinarello, C.「IL-1: Discoveries, controversies and future directions」, *European Journal of Immunology*, 40, 第595頁至第653頁(2010)，其中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。因為TLR活化觸發IRAK-4激酶活性，所以IRAK-4抑制提供用於治療無數疾病之發炎之潛在病因的有吸引力之標靶。

【0160】 代表性IRAK-4抑制劑包括描述及揭示於例如Buckley等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3211-3214；Buckley等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3291-3295；Buckley等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3656-3660；Powers等人,「Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase-4」, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2842-2845；Wng等人,「IRAK-4 Inhibitors for Inflammation」, *Curr. Topics in Med. Chem.* 2009, 9, 724-737中之彼等抑制劑，其中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0161】 如本文所使用，術語「治療(treatment)」、「治療(treat)」及「治療(treating)」係指逆轉、減輕如本文所描述之疾病或病症或其一或多種症狀，延遲其發作，或抑制其進展。在一些實施例中，可在已出現一或多種症狀之後投與治療。在其他實施例中，治療可在症狀不存在時投與。舉例而言，治療可在症狀發作之前向易感個體投與(例如根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他易感性因素)。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以預防或延遲其復發。

【0162】所提供之化合物為IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4中之一或多者的降解劑及/或抑制劑，且因此可用於治療與IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4中之一或多者之活性相關的一或多種病症。因此，在某些實施例中，本發明提供一種用於治療IRAK-1介導、IRAK-2介導及/或IRAK-4介導之病症之方法，其包含向有需要之患者投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

【0163】如本文所使用，術語「IRAK-1介導之」、「IRAK-2介導之」及/或「IRAK-4介導之」病症、疾病及/或病況意謂已知IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者在其中起作用之任何疾病或其他有害病況。因此，本發明之另一實施例係關於治療已知IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者在其中起作用之一或多種疾病或減輕其嚴重程度。

【0164】在一些實施例中，本發明提供一種用於治療一或多種病症、疾病及/或病況之方法，其中該病症、疾病或病況為癌症、神經退化性病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、遺傳性病症、激素相關疾病、代謝病症、與器官移植相關之病況、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、感染性疾病、與細胞死亡相關之病況、凝血酶誘發之血小板凝集、肝病、涉及T細胞活化之病理性免疫病況、心血管病症或CNS病症。

【0165】根據本發明之方法可治療之疾病及病況包括(但不限於)患者之癌症(參見例如Ngo, V.等人, 「Oncogenically active *MYD88* mutations in human lymphoma」, *Nature*, 第000卷, 第1頁至第7頁(2010)；Lust, J.等人, 「Induction of a Chronic Disease State in patients

With Smoldering of Indolent Multiple Myeloma by Targeting Interleukin 1ß-Induced Interleukin 6 Production and the Myeloma Proliferative Component」, *Mayo Clinic Proceedings*, 84(2), 第114頁至第122頁(2009))、糖尿病、心血管疾病、病毒性疾病、自體免疫疾病(諸如狼瘡)(參見例如Dinarello, C.「Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases」, *Seminars in Nephrology*, 第27卷, 第1期, 第98頁至第114頁(2007)；Cohen等人,「Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs」, *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324)及類風濕性關節炎(參見例如Geyer, M.等人,「Actual status of antiinterleukin-1 therapies in rheumatic diseases」, *Current Opinion in Rheumatology*, 22, 第246頁至第251頁 (2010))、自體發炎性症候群(參見例如Hoffman, H.等人,「Efficacy and Safety of Rilonacept (Interleukin-1 Trap) in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes」, *Arthritis & Rheumatism*, 第58卷,第8期, 第2443頁至第2452頁(2008))、動脈粥樣硬化、牛皮癬、過敏性病症、發炎性腸病(參見例如Cario, E.「Therapeutic Impact of Toll-like Receptors on Inflammatory Bowel Diseases: A Multiple-edged Sword」, *Inflamm. Bowel Dis.*, 14, 第411頁至第421頁(2008))、發炎(參見例如Dinarello, C.「Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process,」 *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 第447S頁至第455S(2006))、急性及慢性痛風及痛風性關節炎(參見例如Terkeltaub, R.「Update on gout: new therapeutic strategies and options」, *Nature*, 第6卷, 第30頁至第38頁(2010)；Weaver, A.「Epidemiology of gout」, *Cleveland Clinic*

Journal of Medicine, 第75卷, 增刊5, 第S9頁至第S12頁(2008)；Dalbeth, N.等人, 「Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives」, *Annals of Rheumatic Diseases*, 69, 第1738頁至第1743頁(2010)；Martinon, F.等人, 「Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome」, *Nature*, 第440卷, 第237頁至第241頁(2006)；So, A.等人, 「A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout」, *Arthritis Research & Therapy*, 第9卷, 第2期, 第1頁至第6頁(2007)；Terkeltaub, R.等人, 「The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study」, *Annals of Rheumatic Diseases*, 68, 第1613頁至第1617頁(2009)；Torres, R.等人, 「Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis」, *Annals of Rheumatic Diseases*, 68, 第1602頁至第1608頁(2009))、神經病症、代謝症候群(參見例如Troseid, M. 「The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome」, *Cardiovascular Diabetology*, 9:11,第1頁至第8頁(2010))、免疫缺陷病症(諸如AIDS及HIV) (參見例如Iannello, A.等人, 「Role of Interleukin-18 in the Development and Pathogenesis of AIDS」, *AIDS Reviews*, 11, 第115頁至第125頁(2009))、破壞性骨病(參見例如Hennessy, E.,等人, 「Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?」 *Nature Reviews*, 第9卷, 第293頁至第307頁(2010))、骨關節炎、增生性病症、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia) (參見例如Treon,等人,

「Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) with oncogenic activity in Waldenström's Macroglobulinemia」第53屆ASH年會(ASH Annual Meeting)；Xu,等人,「A somatic variant in MYD88 (L256P) revealed by whole genome sequencing differentiates lymphoplasmacytic lymphoma from marginal zone lymphomas」第53屆ASH年會；Yang等人,「Disruption of MYD88 pathway signaling leads to loss of constitutive IRAK1, NK-kB and JAK/STAT signaling and induces apoptosis of cells expressing the MYD88 L265P mutation in Waldenström's Macroglobulinemia」第53屆ASH年會；Iriyama等人,「Clinical significance of genetic mutations of CD79B, CARD11, MYD88, and EZH2 genes in diffuse large B-cell lymphoma patients」第53屆ASH年會；傳染性疾病、與細胞死亡相關之病況、涉及T細胞活化之病理性免疫病況及CNS病症。在一個實施例中，用本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑治療人類患者，其中該化合物以可量測地降解及/或抑制僅IRAK-1、僅IRAK-2、僅IRAK-4及/或IRAK1及IRAK4激酶活性之量存在。

【0166】本發明之化合物適用於治療選自以下之增生性疾病：良性或惡性腫瘤、實體腫瘤、液體腫瘤、腦癌、腎癌、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、陰道癌、宮頸癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮膚癌、骨癌或甲狀腺癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤、胃腸癌(尤其結腸癌或大腸直腸腺瘤)、頸部及頭部之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮特徵之瘤形成、腺瘤、腺

癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤(霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏)、乳癌、濾泡癌、未分化性瘤、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、IL-1驅動病症、MyD88驅動病症、惰性多發性骨髓瘤之潛伏或血液科惡性病(包括白血病、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性淋巴球性淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)/白血病、急性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、脾邊緣區淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma)、多發性骨髓瘤、漿細胞瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、AML、MDS)。

【0167】在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之增生性疾病為MyD88驅動病症。在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之MyD88驅動病症選自ABC DLBCL、原發性CNS淋巴瘤、原發性結外淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、霍奇金氏淋巴瘤、原發性皮膚T細胞淋巴瘤及慢性淋巴球性白血病。

【0168】在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之增生性疾病為IL-1驅動病症。在一些實施例中，IL-1驅動病症為鬱積型多發性骨髓瘤。

【0169】根據本發明之化合物適用於治療發炎性或阻塞性氣管疾病，使得例如組織損傷、氣管發炎、支氣管高反應性、重塑或疾病進展減少。本發明適用之發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或成因之氣喘，包括內源性(非過敏性)氣喘及外源性(過敏性)氣喘、輕度氣喘、中度氣喘、重度氣喘、支氣管氣喘、運動誘發之氣喘、職業性氣喘及細菌感染後

誘發之氣喘。氣喘之治療亦應理解為涵蓋治療例如小於4歲或5歲之展現喘鳴症狀且經診斷或可診斷為「喘鳴嬰兒」之個體，此為主要醫療問題之確定患者類別且現常鑑別為初期或早期氣喘患者。

【0170】 根據本發明之化合物適用於治療異種免疫疾病。此類異種免疫疾病之實例包括(但不限於)移植物抗宿主疾病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食品、蟲毒、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼過敏)、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎。

【0171】 氣喘治療之預防功效將由症狀發作、例如急性氣喘或支氣管收縮發作之頻率或嚴重程度下降、肺功能改善或氣管高反應性改善證明。其可進一步藉由對於其他症狀療法，諸如用於或意欲在症狀發作時限制或中止該症狀發作的療法，例如消炎劑或支氣管擴張劑之需求減少來證明。對氣喘之預防益處可能尤其在易於「早間發作」之個體中明顯。「早間發作」為公認之氣喘症候群，係相當大百分比之氣喘患者中常見的，且特徵在於例如在上午約4點至6點之間氣喘發作，亦即氣喘在通常離任何預先投與之對症氣喘療法相當遠之時間點發作。

【0172】 本發明之化合物可用於本發明適用之其他發炎性或阻塞性氣管疾病及病況，且該等疾病及病況包括急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺、氣管或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與此相關之呼吸困難、肺氣腫以及由其他藥物治療，尤其其他吸入藥物治療所致之氣管高反應性的惡化。本發明亦適用於治療任何類型或成因之支氣管炎，包括(但不限於)急性、花生仁吸入性、卡他性(catarrhal)、格魯布性(croupus)、慢性或結核性支氣管炎。

本發明適用之其他發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或成因之塵肺症(一種發炎性、通常職業性肺部疾病，經常伴有氣管阻塞，無論慢性抑或急性，且由重複吸入灰塵引起)，包括例如鋁質沉著病、炭末沉著病、石棉沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵末沉著病、矽肺病、菸草中毒及棉屑沉著病。

【0173】 關於其消炎活性，尤其關於對嗜伊紅血球活化之抑制，本發明之化合物亦適用於治療嗜伊紅血球相關病症，例如嗜伊紅血球增多症，尤其氣管之嗜伊紅血球相關病症(例如涉及肺部組織之病理性嗜伊紅血球滲入)，包括嗜伊紅血球過多，因為其影響氣管及/或肺；以及例如伴隨或隨呂氏症候群(Loffler's syndrome)發生之氣管之嗜伊紅血球相關病症、嗜伊紅血球性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)感染(包括熱帶嗜伊紅血球增多症)、支氣管肺麴黴病、結節性多動脈炎(包括查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome))、嗜伊紅血球性肉芽腫及由藥物反應引起之影響氣管的嗜伊紅血球相關病症。

【0174】 本發明之化合物亦適用於治療皮膚之發炎性或過敏性病況，例如牛皮癬、全身性膿皰型牛皮癬(GPP)、尋常型牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、尋常天疱瘡、落葉狀天疱瘡、類腫瘤天疱瘡、後天大皰性表皮鬆懈、尋常痤瘡、化膿性汗腺炎、斯威特症候群(Sweet Syndrome)、壞疽性膿皮病及皮膚之其他發炎性或過敏性病況。

【0175】 本發明之化合物亦可用於治療其他疾病或病況，諸如具有發炎成分之疾病或病況，例如治療眼部疾病及病況，諸如眼部過敏、結膜

炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻部之疾病，包括過敏性鼻炎；及涉及自體免疫反應或具有自體免疫成分或病源學之發炎性疾病，包括自體免疫血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)；全身性紅斑狼瘡；類風濕性關節炎；多發性軟骨炎；硬皮病；韋格納肉芽腫病(Wegener granulomatosis)；皮肌炎；慢性活動性肝炎；重症肌無力；史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)；特發性口炎性腹瀉；自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease))；大腸急躁症；乳糜瀉；牙周炎；玻璃膜病；腎病；腎絲球疾病；酒精性肝病；多發性硬化症；內分泌眼病變；格雷氏病(Grave's disease)；類肉瘤病；肺泡炎；慢性過敏性肺炎；多發性硬化症；原發性膽汁性肝硬化症；葡萄膜炎(前部及後部)；休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)；乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎；間質性肺纖維化；牛皮癬性關節炎；全身型幼年特發性關節炎；隱熱蛋白相關週期性症候群；腎炎；血管炎；憩室炎；間質性膀胱炎；腎絲球腎炎(具有或不具有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)；慢性肉芽腫病；子宮內膜異位；鉤端螺旋體病腎病；青光眼；視網膜疾病；衰老；頭痛；疼痛；複雜區域疼痛症候群；心肥大；肌肉萎縮；分解代謝病症；肥胖；胎兒生長遲緩；高膽固醇血症；心臟病；慢性心衰竭；間皮瘤；無汗性外胚層發育不良；白塞氏病(Behcet's disease)；色素失禁症；佩吉特氏病(Paget's disease)；胰臟炎；遺傳性週期性發熱症候群；氣喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、重度、支氣管及運動誘發)；急性肺損傷；急性呼吸窘迫症候群；嗜伊紅血球增多症；過敏反應；全身性過敏反應；鼻竇炎；眼部過敏；二氧化矽誘發之疾病；COPD (減輕損傷、

氣管發炎、支氣管高反應性、重塑或疾病進展)；肺病；囊腫纖維化；酸誘發性肺損傷；肺性高血壓；多發性神經病變；白內障；與全身性硬化症結合之肌肉發炎；包涵體肌炎；重症肌無力；甲狀腺炎；阿狄森氏病(Addison's disease)；扁平苔癬；1型糖尿病或2型糖尿病；闌尾炎；異位性皮膚炎；氣喘；過敏；瞼炎；細支氣管炎；支氣管炎；滑囊炎；子宮頸炎；膽管炎；膽囊炎；慢性移植排斥反應；結腸炎；結膜炎；克羅恩氏病；膀胱炎；淚腺炎；皮膚炎；皮肌炎；腦炎；心內膜炎；子宮內膜炎；腸炎；小腸結腸炎；上髁炎；附睪炎；筋膜炎；纖維組織炎；胃炎；腸胃炎；荷-索二氏紫癜病(Henoch-Schonlein purpura)；肝炎；化膿性汗腺炎；免疫球蛋白A腎病；間質性肺病；喉炎；乳腺炎；腦膜炎；脊髓炎、心肌炎；肌炎；腎炎；卵巢炎；睾丸炎；骨炎；耳炎；胰臟炎；腮腺炎；心包炎；腹膜炎；咽炎；胸膜炎；靜脈炎；局部肺炎；肺炎；多發性肌炎；直腸炎；前列腺炎；腎盂腎炎；鼻炎；輸卵管炎；鼻竇炎；口腔炎；滑膜炎；肌腱炎；扁桃腺炎；潰瘍性結腸炎；葡萄膜炎；陰道炎；血管炎；或外陰炎。

【0176】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎性疾病為皮膚疾病。在一些實施例中，皮膚發炎性疾病選自接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、尋常天疱瘡、落葉狀天疱瘡、類腫瘤天疱瘡、後天大皰性表皮鬆懈、化膿性汗腺炎及皮膚之其他發炎性或過敏性病況。

【0177】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎性疾病選自急性及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類

風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、全身型幼年特發性關節炎(SJIA)、隱熱蛋白相關週期性症候群(CAPS)、成年發作斯蒂爾氏病(Adult Onset Still's disease)、巨噬細胞活化症候群(MAS)、原發性及繼發性噬血細胞性淋巴組織細胞增生症(HLH)、家族性地中海熱、NLRP12自體發炎性症候群及骨關節炎。

【0178】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎性疾病為TH17介導之疾病。在一些實施例中，TH17介導之疾病選自全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、尋常型牛皮癬、化膿性汗腺炎及發炎性腸病(包括克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎)。

【0179】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎性疾病選自休格連氏症候群；過敏性病症；骨關節炎；眼部病況，諸如眼部過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；及影響鼻部之疾病，諸如過敏性鼻炎或慢性鼻竇炎伴鼻息肉(CRSwNP)。

【0180】 在一些實施例中，本發明提供一種治療具有較高未滿足的醫療需求之TLR/IL-1R驅動自體發炎及自體免疫疾病之方法，該等疾病諸如化膿性汗腺炎、異位性皮膚炎及類風濕性關節炎。因而，在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者之化膿性汗腺炎之方法，其包含投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者之異位性皮膚炎之方法，其包含投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者之類風濕性關節炎之方法，其包含投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0181】 可根據本發明之方法治療之心血管病包括(但不限於)再狹

窄、心肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風、充血性心臟衰竭、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈旁路後再閉塞、主動脈冠狀動脈旁路後再狹窄、中風、暫時性局部缺血、周邊動脈閉塞症、肺栓塞及深度靜脈血塞。

【0182】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之神經退化性疾病包括(但不限於)阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、大腦缺血及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒性、低氧症、癲癇症、糖尿病治療、代謝症候群、肥胖、器官移植及移植物抗宿主疾病造成之神經退化性疾病。

【0183】 IRAK4功能之缺失導致阿茲海默氏病之活體內鼠模型中之Aβ含量減小且與老化小鼠中減少之小膠質細胞增生及膠質化相關。自成年小鼠腦部分離之微神經膠質細胞之分析顯示與微神經膠質細胞表型之變化相關之基因表現的改變模式，微神經膠質細胞表型之變化與控管微神經膠質細胞表型之IRF轉錄因子之表現相關。另外，IRAK4功能之缺失亦促進澱粉狀蛋白清除機制，包括胰島素降解酶之較高表現。最後，阻斷IRAK功能使嗅覺特性恢復(Cameron等人「Loss of Interleukin Receptor-Associated Kinase 4 Signaling Suppresses Amyloid Pathology and Alters Microglial Phenotype in a Mouse Model of Alzheimer's Disease」Journal of Neuroscience (2012) 32(43), 15112-15123)。

【0184】 在一些實施例中，本發明提供一種治療、預防阿茲海默氏病或減輕其嚴重程度的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物。

【0185】 在一些實施例中，本發明提供一種治療發生通常與移植有

關之疾病病況之方法。在一些實施例中，發生通常與移植有關之疾病或病況選自器官移植、器官移植排斥反應及移植物抗宿主疾病。

【0186】 在一些實施例中，本發明提供一種治療代謝疾病之方法。在一些實施例中，代謝疾病選自1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群及肥胖症。

【0187】 在一些實施例中，本發明提供一種治療病毒性疾病之方法。在一些實施例中，病毒感染為HIV感染。

【0188】 此外，本發明提供根據本文之定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物的用途，其用於製備治療增生性疾病、發炎性疾病、阻塞性呼吸道疾病、心血管疾病、代謝疾病、神經疾病、神經退化性疾病、病毒性疾病或發生通常與移植有關之病症的藥物。

組合療法

【0189】 視待治療之特定病況或疾病而定，通常投與以治療該病況之額外治療劑可與本發明之化合物及組合物組合投與。如本文所使用，通常投與以治療特定疾病或病況之額外治療劑稱為「適於所治療之疾病或病況」。

【0190】 在某些實施例中，與另一治療劑組合投與所提供之組合或其組合物。

【0191】 在一些實施例中，本發明提供一種治療所揭示之疾病或病況之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及同時或依序共同投與有效量之一或多種額外治療劑，諸如本文所描述之彼等治療劑。在一些實施例中，該方法包括共同投與一種額外治療劑。在一些實施例中，該方法包括共同投與兩種額外治療

劑。在一些實施例中，所揭示之化合物與額外治療劑或試劑之組合協同作用。

【0192】亦可與本發明之組合組合之藥劑之實例包括(但不限於)：用於阿茲海默氏病之治療，諸如Aricept®及Excelon®；用於HIV之治療，諸如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森氏病(Parkinson's Disease)之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)及金剛胺；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如β干擾素(例如Avonex®及Rebif®)、Copaxone®及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於氣喘之治療，諸如沙丁胺醇及Singulair®；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如金普薩(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶；免疫調節及免疫抑制劑，諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森氏病劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如β-阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣離子通道阻斷劑及士他汀(statins)；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；延長或改善藥物動力學之藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(亦即代謝分解之抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如酮康唑(ketokenozole)及利托那韋)，及用於治療免疫

缺陷病症之藥劑，諸如γ球蛋白。

【0193】 在某些實施例中，與單株抗體或siRNA治療劑組合投與本發明之組合療法或其醫藥學上可接受之組合物。

【0194】 彼等額外藥劑可與所提供之組合療法分開投與，作為多次給藥方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明之化合物一起混合成單一組合物。若作為多次給藥方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依次或彼此間隔一定時間段(通常彼此間隔在5小時以內)提供。

【0195】 如本文所使用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依次投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明之組合可與另一治療劑以單獨的單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依次投與。

【0196】 存在於本發明組合物中之額外治療劑的量將不超過通常將以包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物形式投與之量。目前所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將在佔通常存在於包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量約50%至100%的範圍內。

【0197】 一或多種額外治療劑可與本發明之化合物或組合物分開投與，作為多次給藥方案之一部分。或者，一或多種其他治療劑可為單一劑型之一部分，與本發明之化合物一起在單一組合物中混合。若作為多次給藥方案投與，則一或多種其他治療劑及本發明之化合物或組合物可同時、依次或彼此間隔一定時間段(例如彼此間隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23或24小時內)投與。在一些實施例中，一或多種其他治療劑及本發明之化合物

或組合物係間隔超過24小時內以多次給藥方案投與。

【0198】 在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種額外治療劑。治療劑可與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起投與，或可在所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽投與之前或之後投與。適合的治療劑更詳細地描述於下文中。在某些實施例中，所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在治療劑之前至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。在其他實施例中，所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在治療劑之後至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。

【0199】 在另一實施例中，本發明提供一種治療發炎性疾病、病症或病況之方法，其係藉由向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種額外治療劑。此類額外治療劑可為小分子或重組生物藥劑，且包括例如乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac) (Lodine®)及塞內昔布(celecoxib)、秋水仙鹼(colchicine) (Colcrys®)；皮質類固醇，諸如普賴松(prednisone)、普賴蘇穠(prednisolone)、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、氫皮質酮(hydrocortisone)及其類似物、丙磺舒(probenecid)、安樂普利諾(allopurinol)、非布司他(febuxostat) (Uloric®)、柳氮磺胺吡啶

(sulfasalazine) (Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥氯喹(hydroxychloroquine) (Plaquenil®)及氯喹(chloroquine) (Aralen®)、甲胺喋呤(methotrexate) (Rheumatrex®)；金鹽，諸如金硫代葡萄糖(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(auranofin) (Ridaura®)、D-青黴胺(D-penicillamine) (Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(azathioprine) (Imuran®)、環磷醯胺(cyclophosphamide) (Cytoxan®)、氯芥苯丁酸(chlorambucil) (Leukeran®)、環孢靈(cyclosporine) (Sandimmune®)、來氟米特(leflunomide) (Arava®)及「抗TNF」藥劑，諸如依那西普(etanercept) (Enbrel®)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade®)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab) (Humira®)；「抗IL-1」藥劑，諸如阿那白滯素(anakinra) (Kineret®)及利納西普(rilonacept) (Arcalyst®)、卡那吉努單抗(canakinumab) (Ilaris®)、抗Jak抑制劑，諸如托法替尼(tofacitinib)；抗體，諸如利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®)；「抗T細胞」藥劑，諸如阿巴西普(abatacept) (Orencia®)；「抗IL-6」藥劑，諸如托西利單抗(tocilizumab) (Actemra®)、雙氯芬酸(diclofenac)、皮質酮(cortisone)、玻尿酸(hyaluronic acid) (Synvisc®或Hyalgan®)；單株抗體，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；抗凝血劑，諸如肝素(heparin) (Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(warfarin) (Coumadin®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(diphenoxylate) (Lomotil®)及洛哌丁胺(loperamide) (Imodium®)；膽酸結合劑，諸如消膽胺(cholestyramine)、阿洛司瓊(alosetron) (Lotronex®)、魯比前列酮(lubiprostone) (Amitiza®)；輕瀉劑，諸如鎂乳

(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(dicyclomine) (Bentyl®)、Singulair®、β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol) (Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(levalbuterol) (Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol) (Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate) (Maxair®)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate) (Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate) (Serevent®)及福莫特羅(formoterol) (Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide) (Atrovent®)及噻托銨(tiotropium) (Spiriva®)；吸入皮質類固醇，諸如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate) (Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide) (Azmacort®)、莫米松(mometasone) (Asthmanex®)、布地奈德(budesonide) (Pulmocort®)及氟尼縮松(flunisolide) (Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸鈉(cromolyn sodium) (Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(theophylline) (Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼(aminophylline)；IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(omalizumab) (Xolair®)；核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(zidovudine) (Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir) (Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(didanosine) (Videx®)、安卓西他賓(emtricitabine) (Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(stavudine) (Zerit®)及紮西他濱(zalcitabine) (Hivid®)；非核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如迪拉韋啶(delavirdine)

(Rescriptor®)、依法韋侖(efavirenz) (Sustiva®)、奈韋拉平(nevairapine) (Viramune®)及依曲韋林(etravirine) (Intelence®)；核苷酸逆轉錄酶抑制劑，諸如替諾福韋(tenofovir) (Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(amprenavir) (Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir) (Reyataz®)、達盧那韋(darunavir) (Prezista®)、夫沙那韋(fosamprenavir) (Lexiva®)、茚地那韋(indinavir) (Crixivan®)、咯匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir) (Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir) (Viracept®)、利托那韋(ritonavir) (Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir) (Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(tipranavir) (Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩夫韋地(enfuvirtide) (Fuzeon®)及馬拉維若(maraviroc) (Selzentry®)；整合酶抑制劑，諸如勞特雷韋(raltegravir) (Isentress®)、小紅莓(doxorubicin) (Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(vincristine) (Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib) (Velcade®)及地塞米松(dexamethasone) (Decadron ®)與來那度胺(lenalidomide) (Revlimid®)之組合或其任何組合。

【0200】在另一實施例中，本發明提供一種治療痛風之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布、秋水仙鹼(Colcrys®)、皮質類固醇(諸如普賴松、普賴蘇穠、甲基普賴蘇穠、氫皮質酮及其類似物)、丙磺舒、安樂普利諾及非布司他(Uloric®)。

【0201】在另一實施例中，本發明提供一種治療類風濕性關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：非類固醇消炎藥(NSAIDS)(諸如阿

司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布)、皮質類固醇(諸如普賴松、普賴蘇穠、甲基普賴蘇穠、氫皮質酮及其類似物)、柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、抗瘧疾藥(諸如羥氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)、甲胺喋呤(Rheumatrex®)、金鹽(諸如金硫代葡萄糖(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®))、D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、氯芥苯丁酸(Leukeran®)、環孢靈(Sandimmune®)、來氟米特(Arava®)及「抗TNF」藥劑(諸如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®))、「抗IL-1」藥劑(諸如阿那白滯素(Kineret®)及利納西普(Arcalyst®))、抗體(諸如利妥昔單抗(Rituxan®))、「抗T細胞」藥劑(諸如阿巴西普(Orencia®))及「抗IL-6」藥劑(諸如托西利單抗(Actemra®))。

【0202】在一些實施例中，本發明提供一種治療骨關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；雙氯芬酸；皮質酮；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)及單株抗體，諸如他尼珠單抗。

【0203】在一些實施例中，本發明提供一種治療狼瘡之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：乙醯胺苯酚、非類固醇消炎藥(NSAIDS)(諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布)、皮質類固

醇(諸如普賴松、普賴蘇穠、甲基普賴蘇穠、氫皮質酮及其類似物)、抗瘧疾藥(諸如羥氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、甲胺喋呤(Rheumatrex®)、硫唑嘌呤(Imuran®)及抗凝血劑(諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(warfarin)(Coumadin®))。

【0204】在一些實施例中，本發明提供一種治療發炎性腸病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：美塞拉明(mesalamine)(Asacol®)柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、止瀉藥(諸如苯乙哌啶(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®))、膽酸結合劑(諸如消膽胺、阿洛司瓊(Lotronex®)、魯比前列酮(Amitiza®))、輕瀉劑(諸如鎂乳、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®及抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑(諸如雙環維林(Bentyl®))、抗TNF療法、類固醇及抗生素(諸如甲硝噠唑(Flagyl)或環丙沙星(ciprofloxacin))。

【0205】在一些實施例中，本發明提供一種治療氣喘之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：抗IL-33抗體(諸如REGN3500(SAR440340)或CNTO 7160、Singulair®、β-2促效劑(諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅 (Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®))、抗膽鹼激導性劑(諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)、吸入皮質類固醇(諸如普賴松、普賴蘇穠、倍氯米松二丙酸鹽(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德

(Pulmocort®)及氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®、色甘酸鈉(Intal®))、甲基黃嘌呤(諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼)，及IgE抗體(諸如奧馬珠單抗(Xolair®))。

【0206】在一些實施例中，本發明提供一種治療COPD之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：β-2促效劑(諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®))、抗膽鹼激導性劑(諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)、甲基黃嘌呤(諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼)、吸入皮質類固醇(諸如普賴松、普賴蘇穩、倍氯米松二丙酸鹽(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®)。在一些實施例中，本發明提供一種治療嗜伊紅血球性COPD之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：抗IL-33抗體(諸如REGN3500(SAR440340)或CNTO 7160)。在一些實施例中，本發明提供一種治療嗜伊紅血球性氣喘之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：抗IL-33抗體(諸如REGN3500(SAR440340)或CNTO 7160)。

【0207】在一些實施例中，本發明提供一種治療HIV之方法，其包

含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：核苷逆轉錄酶抑制劑(諸如齊多夫定(Retrovir®)、阿巴卡韋(Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(Videx®)、安卓西他賓(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)及紮西他濱(Hivid®))、非核苷逆轉錄酶抑制劑(諸如迪拉韋啶(Rescriptor®)、依法韋侖(Sustiva®)、奈韋拉平(Viramune®)及依曲韋林(Intelence®))、核苷酸逆轉錄酶抑制劑(諸如替諾福韋(Viread®))、蛋白酶抑制劑(諸如安普那韋(Agenerase®)、阿紮那韋(Reyataz®)、達盧那韋(Prezista®)、夫沙那韋(Lexiva®)、茚地那韋(Crixivan®)、咯匹那韋及利托那韋(Kaletra®)、奈非那韋(Viracept®)、利托那韋(Norvir®)、沙喹那韋(Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(Aptivus®))、進入抑制劑(諸如恩夫韋地(Fuzeon®)及馬拉維若(Selzentry®))、整合酶抑制劑(諸如勞特雷韋(Isentress®))及其組合。

【0208】 在另一實施例中，本發明提供一種治療血液科惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、普賴松、刺蝟(hedgehog)信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

【0209】 在另一實施例中，本發明提供一種治療實體腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺

(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、普賴松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

【0210】 在另一實施例中，本發明提供一種治療血液科惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及刺蝟(Hh)信號傳導路徑抑制劑。在一些實施例中，血液科惡性病為DLBCL (Ramirez等人「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma」Leuk. Res. (2012)，7月17日在線公開，且以全文引用的方式併入本文中)。

【0211】 在另一實施例中，本發明提供一種治療彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、普賴松、刺蝟信號傳導抑制劑及其組合。

【0212】 在一些實施例中，本發明提供一種治療DLBCL之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及CHOP (環磷醯胺、Hydrodaunorubicin®、Oncovin®及普賴松或普賴蘇穠)或R-CHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、Hydrodaunorubicin®、Oncovin®及普賴松或普賴蘇穠)化學療法方案。

【0213】 在一些實施例中，本發明提供一種治療DLBCL之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及利妥昔單抗/苯達莫司汀化學療法方案。

【0214】 在一些實施例中，本發明提供一種治療DLBCL之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及BTK抑制劑(例如依魯替尼(ibrutinib))。

【0215】 在一些實施例中，本發明提供一種治療DLBCL之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及抗CD20抗體(例如利妥昔單抗)。

【0216】 在一些實施例中，本發明提供一種治療DLBCL之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及抗CD79B ADC(例如保納珠單抗)。

【0217】 在一些實施例中，本發明提供一種治療DLBCL之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及BCL2抑制劑(例如維奈托克(venetoclax))。

【0218】 在一些實施例中，本發明提供一種治療DLBCL之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及來那度胺(lenalidomide)或泊利度胺(pomalidomide)。

【0219】 在一些實施例中，本發明提供一種治療DLBCL之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及PI3K抑制劑(例如厄布利塞(umbralisib))。

【0220】 在一些實施例中，本發明提供一種治療本文所描述之T細胞疾病或不足之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及PI3K抑制劑(例如厄布利塞)。

【0221】 在一些實施例中，本發明提供一種治療DLBCL之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及蛋白

酶體抑制劑(例如硼替佐米)。

【0222】 在一些實施例中，本發明提供一種治療本文所描述之T細胞疾病或不足之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米)。

【0223】 在另一實施例中，本發明提供一種治療多發性骨髓瘤之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：硼替佐米(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑與來那度胺(Revlimid®)之組合。

【0224】 在另一實施例中，本發明提供一種治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：氯芥苯丁酸(Leukeran®)、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®)、氟達拉濱(Fludara®)、克拉屈濱(Leustatin®)、利妥昔單抗(Rituxan®)、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑。

【0225】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑係刺蝟路徑之拮抗劑。可用於本發明中之經批准刺蝟路徑抑制劑包括索尼得吉(sonidegib)(Odomzo®，Sun Pharmaceuticals)；及維莫德吉(vismodegib)(Erivedge®，Genentech)，兩者均用於治療基底細胞癌。

【0226】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑。在一些實施例中，PARP抑制劑選自奧拉帕尼

(olaparib)(Lynparza®，AstraZeneca)；盧卡帕尼(rucaparib)(Rubraca®，Clovis Oncology)；尼拉帕尼(niraparib)(Zejula®，Tesaro)；拉唑帕尼(talazoparib)(MDV3800/BMN 673/LT00673，Medivation/Pfizer/Biomarin)；維利帕尼(veliparib) (ABT-888，AbbVie)；及BGB-290(BeiGene, Inc.)。

【0227】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑。在一些實施例中，HDAC抑制劑選自伏立諾他(vorinostat)(Zolinza®，Merck)；羅米地辛(romidepsin)(Istodax®，Celgene)；帕比司他(panobinostat)(Farydak®，Novartis)；貝林司他(belinostat)(Beleodaq®，Spectrum Pharmaceuticals)；恩替司他(entinostat)(SNDX-275，Syndax Pharmaceuticals)(NCT00866333)；及西達本胺(chidamide)(Epidaza®，HBI-8000，Chipscreen Biosciences, China)。

【0228】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為CDK抑制劑，諸如CDK4/CDK6抑制劑。在一些實施例中，CDK 4/6抑制劑選自帕柏西利(palbociclib)(Ibrance®，Pfizer)；利波西利(ribociclib)(Kisqali®，Novartis)；阿貝西利(abemaciclib)(Ly2835219，Eli Lilly)；及曲拉西利(trilaciclib)(G1T28，G1 Therapeutics)。

【0229】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為葉酸抑制劑。適用於本發明之經批准葉酸抑制劑包括培美曲塞(pemetrexed) (Alimta®，Eli Lilly)。

【0230】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為CC趨化因子受體4 (CCR4)抑制劑。可用於本發明中之正在研究之CCR4抑制劑包括莫格利珠單抗(mogamulizumab) (Poteligeo®，Kyowa Hakko Kirin，Japan)。

【0231】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為異檸檬酸去氫酶(IDH)抑制劑。可用於本發明中之正在研究之IDH抑制劑包括AG120 (Celgene；NCT02677922)；AG221 (Celgene，NCT02677922；NCT02577406)；BAY1436032 (Bayer，NCT02746081)；IDH305 (Novartis，NCT02987010)。

【0232】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為精胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究之精胺酸酶抑制劑包括AEB1102 (聚乙二醇化重組精胺酸酶，Aeglea Biotherapeutics)，其正在針對急性骨髓白血病及骨髓發育不良症候群(NCT02732184)及實體腫瘤(NCT02561234)之1期臨床試驗中進行研究；及CB-1158 (Calithera Biosciences)。

【0233】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為麩醯胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究之麩醯胺酸酶抑制劑包括CB-839 (Calithera Biosciences)。

【0234】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為結合至腫瘤抗原，亦即，在腫瘤細胞之細胞表面上表現之蛋白質的抗體。可用於本發明中的結合至腫瘤抗原之經批准抗體包括利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®，Genentech/BiogenIdec)；奧伐木單抗(ofatumumab) (抗CD20，Arzerra®，GlaxoSmithKline)；奧比珠單抗(obinutuzumab) (抗CD20，Gazyva®，Genentech)；替伊莫單抗(ibritumomab) (抗CD20及釔-90，Zevalin®，Spectrum Pharmaceuticals)；達雷木單抗(daratumumab) (抗CD38，Darzalex®，Janssen Biotech)；迪奴圖單抗(dinutuximab) (抗糖脂GD2，Unituxin®，United Therapeutics)；曲妥珠單抗(trastuzumab) (抗HER2，Herceptin®，Genentech)；曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-

trastuzumab emtansine) (抗HER2，與美坦新融合，Kadcyla®，Genentech)；及帕妥珠單抗(pertuzumab) (抗HER2，Perjeta®，Genentech)；及本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin) (抗CD30藥物共軛物，Adcetris®，Seattle Genetics)。

【0235】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為拓樸異構酶抑制劑。適用於本發明中之經批准拓樸異構酶抑制劑包括伊立替康(irinotecan) (Onivyde®，Merrimack Pharmaceuticals)；拓朴替康(topotecan) (Hycamtin®，GlaxoSmithKline)。可用於本發明中之正在研究之拓樸異構酶抑制劑包括匹蒽醌(pixantrone)(Pixuvri®，CTI Biopharma)。

【0236】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為抗凋亡蛋白，諸如BCL-2之抑制劑。可用於本發明中之經批准抗細胞凋亡劑包括維奈托克(venetoclax) (Venclexta®，AbbVie/Genentech)及布林莫單抗(blinatumomab) (Blincyto®，Amgen)。已經受臨床測試且可用於本發明中之靶向凋亡蛋白之其他治療劑包括納維托克(navitoclax) (ABT-263，Abbott)，一種BCL-2抑制劑(NCT02079740)。

【0237】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為雄激素受體抑制劑。適用於本發明中之經批准雄激素受體抑制劑包括恩雜魯胺(enzalutamide) (Xtandi®，Astellas/Medivation)；經批准之雄激素合成抑制劑包括阿比特龍(abiraterone) (Zytiga®，Centocor/Ortho)；經批准之促性腺激素釋放激素(GnRH)受體之拮抗劑(degaralix，Firmagon®，Ferring Pharmaceuticals)。

【0238】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為選擇性雌激素受

體調節劑(SERM)，其干擾雌激素之合成或活性。可用於本發明中之經批准SERM包括雷諾昔芬(raloxifene) (EVISTA®，Eli Lilly)。

【0239】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為骨骼再吸收抑制劑。抑制骨骼再吸收之經批准治療劑為德諾單抗(Denosumab) (Xgeva®，Amgen)，一種結合至RANKL、防止與其受體RANK之結合、發現於蝕骨細胞、其前驅體及蝕骨細胞樣巨細胞之表面上的抗體，其調節有骨性轉移之實體腫瘤中之骨骼病理學。抑制骨骼再吸收之其他經批准治療劑包括雙膦酸鹽，諸如唑來膦酸(Zometa®，Novartis)。

【0240】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為兩種原代p53抑制蛋白MDMX及MDM2之間的相互作用的抑制劑。可用於本發明中之正在研究之p53抑制蛋白之抑制劑包括ALRN-6924 (Aileron)，一種等位地結合至MDMX及MDM2且破壞MDMX及MDM2與p53之相互作用的切段肽。ALRN-6924當前正在針對AML、晚期骨髓發育不良症候群(MDS)及周邊T細胞淋巴瘤(PTCL) (NCT02909972；NCT02264613)之治療的臨床試驗中進行評估。

【0241】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為轉型生長因子β(TGF-β或TGFβ)之抑制劑。可用於本發明中之正在研究之TGF-β蛋白抑制劑包括NIS793 (Novartis)，一種在臨床中針對包括乳癌、肺癌、肝細胞癌、大腸直腸癌、胰臟癌、前列腺癌及腎癌之各種癌症(NCT 02947165)之治療進行測試的抗TGF-β抗體。在一些實施例中，TGF-β蛋白抑制劑為福萊索單抗(fresolimumab)(GC1008；Sanofi-Genzyme)，其正針對黑色素瘤(NCT00923169)、腎細胞癌(NCT00356460)及非小細胞肺癌(NCT02581787)進行研究。另外，在一些實施例中，額外治療劑為諸如描

述於Connolly等人(2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978中之TGF-β捕獲劑。目前針對實體腫瘤之治療進行的臨床試驗中的一種治療性化合物為M7824 (Merck KgaA-先前稱為MSB0011459X)，其為一種雙特異性抗PD-L1/TGFβ捕獲化合物(NCT02699515)；及(NCT02517398)。M7824包含針對與人類TGF-β受體II細胞外域融合之PD-L1的完全人類IgG1抗體，其用作TGFβ「捕集劑」。

【0242】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑選自格雷巴單抗維多汀結合物-單甲基奧瑞他汀E (glembatumumab vedotin-monomethyl auristatin E，MMAE)(Celldex)，一種連接至細胞毒性MMAE之抗糖蛋白NMB(gpNMB)抗體(CR011)。gpNMB為由多個腫瘤類型過度表現之與癌症細胞之轉移能力相關的蛋白質。

【0243】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為抗增生化合物。此類抗增生化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白脫乙醯基酶抑制劑；誘發細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；高那瑞林性腺釋素促效劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素

(allylaminogeldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；驅動類紡錘體蛋白抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之潘他米丁(pentamidine)/氯丙咔；MEK抑制劑，諸如來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZd$_6$244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸。

【0244】在一些實施例中，本發明提供一種治療阿茲海默氏病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：多奈哌齊(donepezil)(Aricept®)、雷斯替明(rivastigmine)(Excelon®)、加蘭他敏(galantamine)(Razadyne®)、他可林(tacrine)(Cognex®)及美金剛(memantine)(Namenda®)。

【0245】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為紫杉烷(taxane)化合物，其引起微管之破壞，此為細胞分裂所必需的。在一些實施例中，紫杉烷化合物選自太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Taxol®，Bristol-Myers Squibb)、多西他賽(docetaxel)(Taxotere®，Sanofi-Aventis；Docefrez®，Sun Pharmaceutical)、白蛋白結合之太平洋紫杉醇(Abraxane®；Abraxis/Celgene)、卡巴他賽(cabazitaxel)(Jevtana®，Sanofi-Aventis)及SID530(SK Chemicals, Co.)(NCT00931008)。

【0246】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為核苷抑制劑，或干擾正常DNA合成、蛋白質合成、細胞複製或以其他方式抑制快速增殖之細胞的治療劑。

【0247】在一些實施例中，核苷抑制劑選自曲貝替定(trabectedin)

(胍烷基化劑，Yondelis®, Janssen Oncology)、二氯甲基二乙胺(烷基化劑，Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals)；長春新鹼(vincristine) (Oncovin®, Eli Lilly；Vincasar®, Teva Pharmaceuticals；Marqibo®, Talon Therapeutics)；替莫唑胺(temozolomide) (烷基化劑前藥5-(3-甲基三氮烯-1-基)-咪唑-4-甲醯胺(MTIC) Temodar®, Merck)；阿糖胞苷注射液(ara-C，抗代謝胞苷類似物，Pfizer)；洛莫司汀(lomustine) (烷基化劑，CeeNU®, Bristol-Myers Squibb；Gleostine®, NextSource Biotechnology)；氮胞苷(胞苷之嘧啶核苷類似物，Vidaza®, Celgene)；高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate) (三尖杉鹼酯(cephalotaxine ester)) (蛋白質合成抑制劑，Synribo®；Teva Pharmaceuticals)；天冬醯胺酶菊歐文菌(*Erwinia chrysanthemi*) (天冬醯胺消耗酶，Elspar®, Lundbeck；Erwinaze®, EUSA Pharma)；甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate) (微管抑制劑、基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Halaven®, Eisai)；卡巴他賽(cabazitaxel) (微管抑制劑、基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Jevtana®, Sanofi-Aventis)；卡培曲林(capacetrine) (胸苷酸合成酶抑制劑，Xeloda®, Genentech)；苯達莫司汀(雙功能二氯甲基二乙胺衍生物，咸信形成股間DNA交聯，Treanda®, Cephalon/Teva)；伊沙匹隆(ixabepilone) (埃坡黴素B之半合成類似物，微管抑制劑、基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Ixempra®, Bristol-Myers Squibb)；奈拉濱(nelarabine) (去氧鳥苷類似物之前藥、核苷代謝抑制劑，Arranon®, Novartis)；氯拉濱(clorafabine) (核糖核苷酸還原酶抑制劑之前藥、去氧胞苷之競爭性抑制劑，Clolar®, Sanofi-Aventis)；及曲氟尿苷(trifluridine)及替吡嘧啶(tipiracil) (基於胸苷之核苷類似物及胸苷磷酸化酶抑制劑，Lonsurf®,

Taiho Oncology)。

【0248】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為激酶抑制劑或VEGF-R拮抗劑。適用於本發明中之經批准VEGF抑制劑及激酶抑制劑包括：貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin®，Genentech/Roche)，一種抗VEGF單株抗體；雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®，Eli Lilly)，一種抗VEGFR-2抗體；及阿柏西普(ziv-aflibercept)，亦稱為VEGF捕獲劑(Zaltrap®; Regeneron/Sanofi)。VEGFR抑制劑，諸如瑞戈非尼(regorafenib)(Stivarga®, Bayer)；凡德他尼(vandetanib) (Caprelsa®, AstraZeneca)；阿西替尼(axitinib) (Inlyta®, Pfizer)；及樂伐替尼(lenvatinib) (Lenvima®, Eisai)；Raf抑制劑，諸如索拉非尼(sorafenib) (Nexavar®, Bayer AG and Onyx)；達拉菲尼(dabrafenib) (Tafinlar®, Novartis)；及維羅非尼(vemurafenib) (Zelboraf®, Genentech/Roche)；MEK抑制劑，諸如卡比替尼(cobimetanib) (Cotellic®, Exelexis/Genentech/Roche)；曲美替尼(trametinib) (Mekinist®, Novartis)；Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib) (Gleevec®, Novartis)；尼羅替尼(nilotinib) (Tasigna®, Novartis)；達沙替尼(dasatinib) (Sprycel®, BristolMyersSquibb)；伯舒替尼(bosutinib) (Bosulif®, Pfizer)；及普納替尼(ponatinib) (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals)；Her2及EGFR抑制劑，諸如吉非替尼(gefitinib) (Iressa®, AstraZeneca)；埃羅替尼(erlotinib) (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas)；拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb®, Novartis)；阿法替尼(afatinib) (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim)；奧希替尼(osimertinib) (靶向活化EGFR，Tagrisso®, AstraZeneca)；及布加替尼

(brigatinib) (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals)；c-Met及VEGFR2抑制劑，諸如卡博替尼(cabozanitib) (Cometriq®, Exelexis)；及多重激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(sunitinib) (Sutent®, Pfizer)；帕唑帕尼(pazopanib) (Votrient®, Novartis)；ALK抑制劑，諸如克唑替尼(crizotinib) (Xalkori®, Pfizer)；色瑞替尼(ceritinib) (Zykadia®, Novartis)；及阿來替尼(alectinib) (Alecenza®, Genentech/Roche)；布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase)抑制劑，諸如依魯替尼(ibrutinib) (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen)；及Flt3受體抑制劑，諸如米哚妥林(midostaurin) (Rydapt®, Novartis)。

【0249】處於研發中且可用於本發明中的其他激酶抑制劑及VEGF-R拮抗劑包括替沃紮尼(tivozanib)(Aveo Pharmaecuticals)；凡塔藍尼(vatalanib) (Bayer/Novartis)；魯西坦布(lucitanib) (Clovis Oncology)；多韋替尼(dovitinib) (TKI258，Novartis)；西奧羅尼(Chiauanib) (Chipscreen Biosciences)；CEP-11981 (Cephalon)；立尼法尼(linifanib) (Abbott Laboratories)；來那替尼(neratinib) (HKI-272，Puma Biotechnology)；拉多替尼(radotinib) (Supect®，IY5511，Il-Yang Pharmaceuticals，S. Korea)；盧佐替尼(ruxolitinib) (Jakafi®，Incyte公司)；PTC299 (PTC Therapeutics)；CP-547,632 (Pfizer)；弗雷替尼(foretinib) (Exelexis，GlaxoSmithKline)；喹雜替尼(quizartinib) (Daiichi Sankyo)及莫替沙尼(motesanib) (Amgen/Takeda)。

【0250】在另一實施例中，本發明提供一種治療器官移植排斥反應或移植物抗宿主疾病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：類固醇、環

孢素、FK506、雷帕黴素、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑。

【0251】在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，其包含向需要其之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及BTK抑制劑，其中該疾病選自發炎性腸病、關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾氏病、幼年型關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、自體免疫甲狀腺炎、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、多發性硬化症、全身性硬化症、萊姆神經螺旋體病(Lyme neuroborreliosis)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、阿狄森氏病、眼陣攣症候群、僵直性脊椎病、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫胃炎、惡性貧血、乳糜瀉、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化症、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顳動脈炎、溫熱性自身免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、普禿、白塞氏病(Behcet's disease)、慢性疲勞、自主神經失調、膜性腎絲球腎病、子宮內膜異位症、間質性膀胱炎、尋常天疱瘡、大皰性類天疱瘡、神經肌強直、硬皮病、外陰疼痛、過度增生性疾病、移植器官或組織排斥反應、後天免疫缺乏症候群(AIDS，亦已知為HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥

物、食品、蟲毒、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼過敏)、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎、氣喘、闌尾炎、異位性皮膚炎、氣喘、過敏、瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植排斥、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、荷-索二氏紫癜病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎、肺炎、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、關節膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎；B細胞增殖性病症，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤(亦已知為漿細胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或類淋巴瘤肉芽腫病、乳癌、前列腺癌或肥大細胞癌症(例如肥胖細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身性肥大細胞增多症)、骨癌、結腸直腸癌、胰臟癌；骨骼及關節疾病，包括(但不限於)類風濕性關節炎、血清反應陰性之脊椎關節病(包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及萊特爾氏病(Reiter's disease))、白塞氏病、休格連

氏症候群、全身性硬化症、骨質疏鬆、骨癌、骨骼癌轉移、血栓栓塞病症(例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈旁路後再閉塞、主動脈冠狀動脈旁路後再狹窄、中風、暫時性局部缺血、周邊動脈閉塞症、肺栓塞及深度靜脈血塞)；發炎性骨盆疾病、尿道炎、皮膚曬傷、鼻竇炎、肺炎腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、齒齦炎、闌尾炎、胰臟炎、膽囊炎、無γ球蛋白血症、牛皮癬、過敏、克羅恩氏病、大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、休格連氏病、組織移植排斥、移植器官超急性排斥反應、氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自體免疫多腺疾病(亦已知為自體免疫多腺症候群)、自體免疫斑禿、惡性貧血、腎絲球腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎、自身免疫溶血性及血小板減少性病狀、古巴士德氏症候群、動脈粥樣硬化、阿狄森氏病、帕金森氏病、阿茲海默氏病、糖尿病、敗血性休克、全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少性紫癜、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、異位性皮膚炎、退化性關節疾病、白斑病、自體免疫垂體機能減退、格-巴二氏症候群、白塞氏病、硬皮病、蕈樣黴菌病、急性發炎反應(諸如急性呼吸窘迫症候群及局部缺血/再灌注損傷)及葛瑞夫茲氏病。

【0252】 在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及PI3K抑制劑，其中該疾病選自癌症、神經退化性病症、血管生成性病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、激素相關疾病、與器官移植相關之病況、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、

傳染病、與細胞死亡相關之病況、凝血酶誘發之血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、肝病、涉及T細胞活化之病理免疫病況、心血管病症及CNS病症。

【0253】在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度之方法，其包含向需要其之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及PI3K抑制劑，其中該疾病選自良性或惡性腫瘤、大腦之癌瘤或實體腫瘤、腎癌(例如腎細胞癌(RCC))、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、陰道癌、子宮內膜癌、宮頸癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮膚癌、骨癌或甲狀腺癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌(尤其結腸癌或大腸直腸腺瘤)或頸部及頭部之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮特徵之瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤(包括例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及霍奇金氏淋巴瘤(亦稱為霍奇金氏或霍奇金氏病))、乳癌、濾泡癌、未分化性瘤、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤或白血病；包括考登症候群(Cowden syndrome)之疾病、萊爾米特-杜多疾病(Lhermitte-Dudos disease)及巴納亞-佐那那症候群(Bannayan-Zonana syndrome)或其中PI3K/PKB路徑異常活化之疾病；任何類型或成因之氣喘(包括內源性(非過敏性)及外源性(過敏性)氣喘、輕度氣喘、中度氣喘、重度氣喘、支氣管氣喘及運動誘發性氣喘)、職業性氣喘及細菌感染後誘導之氣喘、急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺部、氣管或肺臟疾病(COPD、COAD或COLD)(包括慢性支氣管炎或與此相關之呼吸困難)、氣腫以及由其他藥物療法

(尤其其他吸入藥物療法)所致之氣管過度反應惡化；任何類型或成因之支氣管炎，包括(但不限於)急性、花生仁吸入性、卡他性、格魯布性、慢性或結核性支氣管炎；任何類型或成因之塵肺症(一種發炎性、通常職業性肺部疾病，經常伴有氣管阻塞，無論慢性抑或急性，且由重複吸入灰塵引起)，包括例如鋁質沉著病、炭末沉著病、石棉沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵末沉著病、矽肺病、菸草中毒及棉屑沉著病；呂氏症候群、嗜伊紅血球性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)感染(包括熱帶嗜伊紅血球增多症)、支氣管肺麴黴病、結節性多動脈炎(包括查格-施特勞斯症候群)、嗜伊紅血球性肉芽腫及由藥物反應引起之影響氣管的嗜伊紅血球相關病症；牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、天疱瘡、後天大皰性表皮鬆懈；結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻部之疾病，包括過敏性鼻炎；及涉及自體免疫反應或具有自體免疫成分或病源學之發炎性疾病，包括自體免疫血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)；全身性紅斑狼瘡；類風濕性關節炎；多發性軟骨炎；硬皮病；韋格納肉芽腫病；皮肌炎；慢性活動性肝炎；重症肌無力；史蒂芬-約翰遜症候群；特發性口炎性腹瀉；自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)；格雷氏病；類肉瘤病；肺泡炎；慢性過敏性肺炎；多發性硬化症；原發性膽汁性肝硬化症；葡萄膜炎(前部及後部)；乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎；間質性肺纖維化；牛皮癬性關節炎及腎絲球腎炎(具有或不具有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)；再狹窄、心肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風及充血性心臟衰竭、阿茲海

默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒性及低氧症造成之神經退化性疾病。

【0254】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為磷脂醯肌醇3激酶(PI3K)抑制劑。在一些實施例中，PI3K抑制劑選自艾代拉里斯(idelalisib)(Zydelig®，Gilead)、艾培昔布(alpelisib)(BYL719，Novartis)、泰尼昔布(taselisib)(GDC-0032，Genentech/Roche)、匹替昔布(pictilisib)(GDC-0941，Genentech/Roche)、考班昔布(copanlisib)(BAY806946，Bayer)、杜維昔布(duvelisib)(先前稱為IPI-145，Infinity Pharmaceuticals)、PQR309(Piqur Therapeutics，Switzerland)及TGR1202(先前稱為RP5230，TG Therapeutics)。

【0255】在一些實施例中，本發明提供一種治療AML之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：FLT3抑制劑；靶向劑，諸如IDH抑制劑、抗CD33 ADC(例如Mylotarg)、BCL2抑制劑及刺蝟抑制劑；及化學療法，諸如AraC、柔紅黴素(daunarubicin)、依託泊苷(etoposide)、甲胺喋呤、氟達拉賓、米托蒽醌(mitozantrone)、氮胞苷及皮質類固醇。

【0256】在一些實施例中，本發明提供一種治療MDS之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之一或多種額外治療劑：氮胞苷、地西他濱(decitabine)及雷利米得(revlimid)。

【0257】在一些實施例中，本發明提供一種治療發炎性皮膚病況(諸如化膿性汗腺炎)之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自抗TNF藥物之一或多種額外治療劑。

【0258】 在一些實施例中，本發明提供一種治療發炎性皮膚病況(諸如異位性皮膚炎)之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自靶向IL-4/IL-13之藥劑的一或多種額外治療劑，諸如度匹魯單抗。

【0259】 在一些實施例中，本發明提供一種治療發炎性皮膚病況(諸如牛皮癬)之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自抗IL-17及抗IL-23抗體之一或多種額外治療劑。

【0260】 根據本發明之方法之化合物及組合物可使用對於治療癌症、自體免疫性病症、增生性病症、發炎性病症、神經退化性或神經病症、精神分裂症、骨相關病症、肝病或心臟病症或減輕其嚴重程度有效之任何量及任何投與途徑來投與。所需精確量將隨各個體而變化，視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重度、特定藥劑、其投與模式及其類似因素而定。較佳以單位劑型形式調配本發明之化合物以實現投與便利性及劑量一致性。如本文所使用，表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應理解，本發明之化合物及組合物之每天總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或有機體之特定有效劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重程度；所採用之特定化合物之活性；所採用之特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與時間、投與途徑及所採用之特定化合物之排泄率；治療持續時間；與所採用之特定化合物組合或同時使用之藥物；及如醫學技術中熟知之因素。

【0261】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之感染之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉

由散劑、軟膏或滴劑)、經頰，作為經口或經鼻噴霧或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明之化合物可以每天個體體重約0.01 mg/kg至約50 mg/kg及較佳約1 mg/kg至約25 mg/kg之劑量水準經口或非經腸一日投與一或多次以獲得所需治療效果。

【0262】 用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯；及其混合物。除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0263】 可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習知用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和的不揮發性油。另外，諸如油酸之脂肪酸用於製備可注射劑。

【0264】 可例如藉由經由細菌持留過濾器過濾或藉由併入在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之呈無菌固體組合物形

式之滅菌劑來將可注射調配物滅菌。

【0265】 為延長本發明之化合物之效果，通常需要減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。化合物之吸收率則視其溶解率而定，溶解率又可能視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物之延遲吸收。藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成化合物之微膠囊基質來製造可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物的性質而定，可控制化合物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦可藉由將化合物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0266】 用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為可藉由將本發明之化合物與適合的非刺激賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇)混合而製備之栓劑；或在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物的栓劑蠟。

【0267】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在此類固體劑型中，將活性化合物與至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下混合：(a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；(b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；(c)保濕劑，諸如甘油；(d)崩解劑，諸如瓊脂--瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(e)阻溶劑，諸如石蠟；(f)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；(g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及甘油

單硬脂酸酯；(h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及(i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0268】 類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型可製備有包衣及殼層，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

【0269】 活性化合物亦可與一或多種如上文所指出之賦形劑一起以微囊封形式存在。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及殼層，諸如腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混雜。如通常實踐，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑之外的額外物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0270】 用於局部或經皮投與本發明之化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分係在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及如可為所需之任何所需防腐劑

或緩衝劑摻合。眼用調配物、滴耳劑和滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。另外，本發明預期使用經皮貼片，其具有向身體提供可控制遞送化合物之附加優勢。此類劑型可藉由在適當介質中溶解或分配化合物來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物通過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

【0271】 根據一個實施例，本發明係關於一種抑制蛋白激酶活性或降解生物樣品中之蛋白激酶的方法，其包含使該生物樣品與本發明之化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0272】 根據另一實施例，本發明係關於一種抑制或降解生物樣品中之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體活性之方法，其包含使該生物樣品與本發明之化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0273】 如本文所使用，術語「生物樣品」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；獲自哺乳動物之活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

【0274】 在生物樣品中抑制及/或降解蛋白激酶或選自IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之蛋白激酶活性適用於熟習此項技術者已知之多種目的。此類目的之實例包括(但不限於)輸血、器官移植、生物樣本儲存及生物分析。

【0275】 本發明之另一實施例係關於一種降解患者之蛋白激酶及/或抑制蛋白激酶活性的方法，其包含向該患者投與本發明之化合物或包含該化合物之組合物的步驟。

【0276】 根據另一實施例，本發明係關於一種降解及/或抑制患者中之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者活性之方法，

其包含向該患者投與本發明之化合物或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者中由IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者介導之病症之方法，其包含向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。此類病症詳細描述於本文中。

【0277】 視待治療之特定病況或疾病而定，通常投與以治療該病況之額外治療劑亦可存在於本發明組合物中。如本文所使用，通常投與以治療特定疾病或病況之額外治療劑稱為「適於所治療之疾病或病況」。

【0278】 本發明之化合物亦可有利地與其他抗增生化合物組合使用。此類抗增生化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白脫乙醯基酶抑制劑；誘發細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；高那瑞林性腺釋素促效劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素(allylaminogeldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；驅動類紡錘體蛋白抑制

劑，諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之潘他米丁(pentamidine)/氯丙啡；MEK抑制劑，諸如來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZD6244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸。

【0279】如本文所使用，術語「芳香酶抑制劑」係指一種抑制雌激素產生，例如基質雄烯二酮及睪固酮分別轉化為雌酮及雌二醇之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)；及尤其非類固醇，尤其胺魯米特(aminoglutethimide)、羅穀亞胺(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睪內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦以商標名Aromasin™銷售。福美司坦以商標名Lentaron™銷售。法屈唑以商標名Afema™銷售。阿那曲唑以商標名Arimidex™銷售。來曲唑以商標名Femara™或Femar™銷售。胺魯米特以商標名Orimeten™銷售。包含作為芳香酶抑制劑之化學治療劑的本發明之組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0280】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為mTOR抑制劑，其抑制細胞增殖、血管生成及葡萄糖吸收。在一些實施例中，mTOR抑制劑為依維莫司(everolimus)(Afinitor®，Novartis)、坦羅莫司(temsirolimus)(Torisel®，Pfizer)；及西羅莫司(sirolimus)(Rapamune®，Pfizer)。

【0281】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為芳香酶抑制劑。在一些實施例中，芳香酶抑制劑選自依西美坦(Aromasin®，Pfizer)；阿

那曲唑(Arimidex®，AstraZeneca)及來曲唑(Femara®，Novartis)。

【0282】 如本文所使用，術語「抗雌激素」係指在雌激素受體水準上拮抗雌激素效應之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)及鹽酸雷洛昔芬。他莫昔芬以商標名Nolvadex™銷售。鹽酸雷洛昔芬以商標名Evista™銷售。氟維司群可以商標名Faslodex™投與。包含作為抗雌激素之化學治療劑的本發明之組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0283】 如本文所使用，術語「抗雄激素」係指任何能夠抑制雄激素之生物效應之物質且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文所使用，術語「性腺釋素促效劑」包括(但不限於)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以商標名Zoladex™投與。

【0284】 如本文所使用，術語「拓樸異構酶I抑制劑」包括(但不限於)拓樸替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecian)及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼共軛物PNU-166148。伊立替康可例如以其銷售形式，例如以商標Camptosar™投與。拓朴替康以商標名Hycamptin™銷售。

【0285】 如本文所使用，術語「拓樸異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蒽環黴素，諸如小紅莓(包括脂質調配物，諸如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)，蒽醌米托蒽醌(anthraquinones mitoxantrone)及洛索蒽醌(losoxantrone)及鬼臼毒素依託泊苷(etoposide)及替尼泊甙

(teniposide)。依託泊苷以商標名Etopophos™銷售。替尼泊苷以商標名VM 26-Bristol銷售，小紅莓以商標名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星以商標名Farmorubicin™銷售。伊達比星以商標名Zavedos™銷售。米托蒽醌以商標名Novantron銷售。

【0286】 術語「微管活性劑」係指微管穩定化、微管去穩定化化合物及微管聚合抑制劑，包括(但不限於)紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇及多西他賽；長春花生物鹼，諸如長春鹼或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞賓(vinorelbine)；迪斯德莫來(discodermolide)；秋水仙鹼(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。太平洋紫杉醇以商標名Taxol™銷售。多烯紫杉醇以商標名Taxotere™銷售。硫酸長春鹼以商標名Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼以商標名Farmistin™銷售。

【0287】 如本文所使用，術語「烷化劑」包括(但不限於)環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(nitrosourea) (BCNU或Gliadel)。環磷醯胺以商標名Cyclostin™銷售。異環磷醯胺以商標名Holoxan™銷售。

【0288】 術語「組蛋白脫乙醯基酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係指抑制組蛋白脫乙醯基酶且具有抗增生活性之化合物。此包括(但不限於)辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)。

【0289】 術語「抗贅生性抗代謝物」包括(但不限於)5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化合物(諸如5-氮雜胞苷(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine))、甲胺喋呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)及葉酸拮抗劑(諸如培美曲唑(pemetrexed))。卡培他濱以商標名Xeloda™銷售。吉西他濱以商標名

Gemzar™銷售。

【0290】 如本文所使用，術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑(carboplatin)、順鉑(cis-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧賽力鉑(oxaliplatin)。卡鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Carboplat™投與。奧賽力鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Eloxatin™投與。

【0291】 如本文所使用，術語「Bcl-2抑制劑」包括(但不限於)對B細胞淋巴瘤2蛋白(Bcl-2)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於)ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿樸棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)之pan-Bcl-2抑制劑、薑黃素(curcumin)(及其類似物)、雙Bcl-2/Bcl-xL抑制劑(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根納三思(Genasense)(G3139)、HA14-1(及其類似物；參見WO 2008/118802，US 2010/0197686)、納維克拉(navitoclax)(及其類似物，參見US 7,390,799號)、NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University)、奧巴克拉(obatoclax)(及其類似物，參見WO2004/106328，US 2005/0014802)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ.of Michigan)及維奈托克(venetoclax)。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑為小分子治療劑。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑為肽模擬物。

【0292】 如本文所使用，術語「靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物；或蛋白質或脂質磷酸酶活性；或其他抗血管生成化合物」包括(但不限於)蛋白酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如a)靶向、降低或抑制血小板衍生生長因子受體(PDGFR)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR之活性的化合物，尤其抑制PDGF受體之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼、

SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子受體(FGFR)之活性的化合物；c)靶向、降低或抑制似胰島素生長因子受體I (IGF-IR)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-IR之活性的化合物，尤其抑制IGF-I受體之激酶活性之化合物或靶向IGF-I受體或其生長因子之細胞外域之抗體；d)靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物或肝配蛋白B4抑制劑；e)靶向、降低或抑制AxI受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物；f)靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶之活性的化合物；g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶之活性的化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶(其為PDGFR家族之部分)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物，尤其抑制c-Kit受體之化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向、降低或抑制c-Abl家族成員、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Abl家庭成員及其基因融合產物之活性的化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼或尼羅替尼(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；來自ParkeDavis之PD173955；或達沙替尼(BMS-354825)；j)靶向、降低或抑制蛋白激酶C (PKC)及絲胺酸/蘇胺酸激酶Raf家族成員、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK及TEC家族成員及/或週期素依賴性激酶家族(CDK)成員之活性的化合物，包括星形孢菌素衍生物，諸如米哚妥林；其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素(Bryostatin) 1、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(llmofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；lsis 3521；LY333531/LY379196；異喹

啉化合物；FTI；PD184352或QAN697 (P13K抑制劑)或AT7519 (CDK抑制劑)；k)靶向、降低或抑制蛋白酪胺酸激酶抑制劑之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制蛋白酪胺酸激酶抑制劑之活性的化合物包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或泰福斯汀(tyrphostin)，諸如泰福斯汀A23/RG-50810；AG 99；泰福斯汀AG 213；泰福斯汀AG 1748；泰福斯汀AG 490；泰福斯汀B44；泰福斯汀B44 (+)對映異構體；泰福斯汀AG 555；AG 494；泰福斯汀AG 556、AG957；及阿達斯汀(adaphostin) (4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，阿達斯汀)；l)靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶(呈均二聚體或雜二聚體形式之$EGFR_1$ ErbB2、ErbB3、ErbB4)表皮生長因子家族及其突變體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族之活性的化合物尤其為抑制EGF受體酪胺酸激酶家族(諸如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4)成員或結合至EGF或EGF相關配位體、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180之化合物、蛋白質或抗體；曲妥珠單抗(Herceptin™)、西妥昔單抗(Erbitux™)、Iressa、Tarceva、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向、降低或抑制c-Met受體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Met之活性的化合物，尤其抑制c-Met受體之激酶活性之化合物，或靶向c-Met之細胞外域或結合至HGF之抗體，n)靶向、降低或抑制一或多個JAK家庭成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或pan-JAK)之激酶活性之化合物，包括(但不限於) PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼及盧佐替

尼；o)靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)之激酶活性的化合物，包括(但不限於) ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765及艾德昔布(idelalisib)；及；及q)靶向、降低或抑制刺蝟蛋白(Hh)或斯莫森德(smoothened)受體(SMO)路徑之信號傳導作用的化合物，包括(但不限於)環巴胺、維莫德吉、伊曲康唑、伊莫德吉(erismodegib)及IPI-926 (薩瑞德吉(saridegib))。

【0293】 靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物為例如磷酸酶1抑制劑、磷酸酶2A抑制劑或CDC25抑制劑，諸如岡田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

【0294】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為生長因子拮抗劑，諸如血小板衍生生長因子(PDGF)或表皮生長因子(EGF)或其受體(EGFR)之拮抗劑。可用於本發明中之經批准PDGF拮抗劑包括奧拉單抗(olaratumab)(Lartruvo®；Eli Lilly)。可用於本發明中之經批准EGFR拮抗劑包括西妥昔單抗(Erbitux®，Eli Lilly)；萊西單抗(necitumumab)(Portrazza®，Eli Lilly)；帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix®，Amgen)；及奧希替尼(靶向活化EGFR，Tagrisso®，AstraZeneca)。

【0295】 如本文所使用，術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)對磷脂醯肌醇-3-激酶家族中之一或多種酶具有抑制活性之化合物，該等酶包括(但不限於)PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101及p87。適用於本發明中之PI3K抑制劑之實例包括

(但不限於) ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布、XL-147、XL-765及艾德昔布。

【0296】 如本文所使用，術語「BTK抑制劑」包括(但不限於)對布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於)AVL-292及依魯替尼。

【0297】 如本文所使用，術語「SYK抑制劑」包括(但不限於)對脾酪胺酸激酶(SYK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) PRT-062070、R-343、R-333、艾塞萊爾(Excellair)、PRT-062607及福他替尼(fostamatinib)。

【0298】 BTK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明之化合物組合治療之病況之其他實例可以見於WO 2008/039218、US 2008/0108636及WO 2011/090760、US 2010/0249092中，該等文獻中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中。

【0299】 SYK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明之化合物組合治療之病況之其他實例可見於WO 2003/063794、US 2004/0029902、WO 2005/007623、US 2005/0075306及WO 2006/078846、US 2006/0211657中，該等文獻中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中。

【0300】 PI3K抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明之化合物組合治療之病狀的其他實例可見於WO 2004/019973、US 2004/0106569、WO 2004/089925、US 2004/0242631、US 8,138,347、WO 2002/088112、US 2004/0116421、WO 2007/084786、US 2010/0249126、

WO 2007/129161、US 2008/0076768、WO 2006/122806、US 2008/0194579、WO 2005/113554、US 2008/0275067及WO 2007/044729、US 2010/0087440，該等文獻中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中。

【0301】 JAK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明之化合物組合治療之病況之其他實例可見於WO 2009/114512、US 2009/0233903、WO 2008/109943、US 2010/0197671、WO 2007/053452、US 2007/0191405、WO 2001/0142246、US 2001/0053782及WO 2007/070514、US 2007/0135461，該等文獻中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中。

【0302】 其他抗血管生成化合物包括具有另一活性機制(例如與蛋白質或脂質激酶抑制無關)之化合物，例如沙立度胺(Thalomid™)及TNP-470。

【0303】 適用於與本發明之化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑之實例包括(但不限於)硼替佐米、二硫龍(disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、鹽孢菌素A、卡非佐米、ONX-0912、CEP-18770及MLN9708。

【0304】 靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物為例如磷酸酶1抑制劑、磷酸酶2A抑制劑或CDC25抑制劑，諸如岡田井酸或其衍生物。

【0305】 誘發細胞分化過程之化合物包括(但不限於)視黃酸、α-γ-生育酚或δ-生育酚或α-γ-生育三烯酚或δ-生育三烯酚。

【0306】 如本文所使用，術語環加氧酶抑制劑包括(但不限於) Cox-

2抑制劑、經5-烷基取代之2-芳胺基苯乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(Celebrex™)、羅非昔布(rofecoxib)(Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib)或5-烷基-2-芳胺基苯乙酸，諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、魯米昔布(lumiracoxib)。

【0307】 如本文所使用，術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸以商標名Didronel™銷售。氯膦酸以商品名Bonefos™銷售。替魯膦酸以商標名Skelid™銷售。帕米膦酸以商品名Aredia™銷售。阿侖膦酸以商標名Fosamax™銷售。伊班膦酸以商標名Bondranat™銷售。利塞膦酸以商標名Actonel™銷售。唑來膦酸以商標名Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係指抑制哺乳動物雷帕黴素標靶(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(Rapamune®)、依維莫司(Certican™)、CCI-779及ABT578。

【0308】 如本文所使用，術語「肝素酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解之化合物。該術語包括(但不限於) PI-88。如本文所使用，術語「生物反應調節劑」係指淋巴介質或干擾素。

【0309】 如本文所使用，術語「Ras致癌同功異型物(諸如H-Ras、K-Ras或N-Ras)之抑制劑」係指靶向、降低或抑制Ras之致癌活性之化合物；例如「法呢基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor)」，諸如L-744832、DK8G557或R115777 (Zarnestra™)。如本文所使用，術語「端粒酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制端粒酶活性之化合物。靶向、降低或

抑制端粒酶活性之化合物尤其為抑制端粒酶受體之化合物，諸如特羅他汀(telomestatin)。

【0310】 如本文所使用，術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物。靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物包括(但不限於)苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

【0311】 如本文所使用，術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物。靶向蛋白酶體、降低或抑制其活性之化合物包括(但不限於)硼替佐米(Velcade™)、卡非唑米(Kyprolis®，Amgen)及依薩佐米(ixazomib)(Ninlaro®，Takeda)，及MLN 341。

【0312】 如本文所使用，術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑巴馬司他(batimastat)及其經口生物可用類似物馬立馬司他(marimastat)(BB-2516)、普啉司他(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

【0313】 如本文所使用，術語「用於治療血液科惡性病之化合物」包括(但不限於)FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，其為靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)之活性之化合物；干擾素，1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及白消安；及ALK抑制劑，其為靶向、降低或抑制多形性淋巴瘤激酶之化合物。

【0314】 靶向FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)、降低或抑制其活性之化合物尤其為抑制Flt-3R受體激酶家族成員之化合物、蛋白質或抗體，

諸如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

【0315】 如本文所使用，術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶(ATPase)活性之化合物；藉助於泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶活性之化合物尤其為抑制HSP90之ATP酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)(一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)；及HDAC抑制劑。

【0316】 如本文所使用，術語「抗增生性抗體」包括(但不限於)曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、艾必妥(erbitux)、貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)、利妥昔單抗(Rituxan®)、PRO64553(抗-CD40)及2C4抗體。抗體意謂完整單株抗體、多株抗體、由至少2種完整抗體形成之多特異性抗體以及只要展現所需生物活性之抗體片段。

【0317】 為治療急性骨髓白血病(AML)，本發明之化合物可與標準白血病療法組合，尤其與用於治療AML之療法組合使用。特定言之，本發明之化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或其他適用於治療AML之藥物，諸如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊甙、米托蒽醌、艾達黴素(Idarubicin)、卡鉑(Carboplatinum)及PKC412組合投與。

【0318】 其他抗白血病化合物包括例如Ara-C，嘧啶類似物，其為脫氧胞苷之2'-α-羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巰基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。靶向、降低或抑制組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑(諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺異羥肟酸(SAHA))活性

之化合物抑制稱為組蛋白脫乙醯基酶之酶的活性。特定的HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228 (先前稱為FR901228)、曲古黴素A (Trichostatin A)及US 6,552,065中揭示之化合物，包括(但不限於) N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，及N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。如本文所使用之生長抑素(somatostatin)受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制生長抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞損傷途徑係指諸如電離輻射之途徑。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如X射線及γ射線)或粒子(諸如α粒子及β粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射提供於(但不限於)輻射療法中且在此項技術中已知。參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita等人編, 第4版, 第1卷, 第248頁至第275頁(1993)。

【0319】 亦包括EDG黏合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文所使用，術語「EDG黏合劑」係指調節淋巴細胞再循環之一類免疫抑制劑，諸如FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括(但不限於)氟達拉賓及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其與ara-C組合抵抗ALL)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其為羥基脲或2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物。

【0320】 亦尤其包括VEGF之彼等化合物、蛋白或單株抗體，諸如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔𠯿或其醫藥學上可接受之鹽；1-(4-氯

苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔哄丁二酸鹽；Angiostatin™；Endostatin™；鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，諸如rhuMAb及RHUFab；VEGF適體，諸如Macugon；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgGI抗體、安吉酶(Angiozyme)(RPI 4610)及貝伐單抗(Avastin™)。

【0321】 如本文所使用，光動力療法係指使用某些被稱為光敏化合物之化學製品治療或預防癌症之療法。光動力療法之實例包括使用諸如Visudyne™及卟吩姆鈉(porfimer sodium)之化合物的治療。

【0322】 如本文所使用之血管生成抑制性類固醇(angiostatic steroid)係指阻斷或抑制血管生成之化合物，諸如阿奈可他(anecortave)、曲安西龍(triamcinolone)、氫皮質酮(hydrocortisone)、11-α-表氫化皮質醇(11-α-epihydrocotisol)、脫氧皮醇(cortexolone)、17α-羥基孕酮(17-hydroxyprogesterone)、皮質酮(corticosterone)、脫氧皮質酮(desoxycorticosterone)、睪固酮(testosterone)、雌酮及地塞米松。

【0323】 含有皮質類固醇之植入物係指諸如氟洛皮質醇(fluocinolone)及地塞米松之化合物。

【0324】 其他化學治療化合物包括(但不限於)植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應調節劑，較佳為淋巴介質或干擾素；反義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

【0325】 本發明之化合物亦適用作輔助治療化合物用於與諸如消炎藥物、支氣管擴張藥物或抗組胺藥物物質之其他藥物組合，尤其用於治療諸如上文所提及之彼等阻塞性或發炎性氣管疾病，例如作為此類藥物之治

療活性增效劑或作為減少此類藥物之所需劑量或潛在副作用的方法。本發明之化合物可與其他藥物物質以固定醫藥組合物形式混合或其可單獨在其他藥物物質之前、同時或之後投與。因此，本發明包括如上文描述之本發明之化合物與消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組胺藥物或止咳藥物物質之組合，本發明之該化合物及該藥物物質之醫藥組成相同或不同。

【0326】 適合的消炎藥包括類固醇，尤其糖皮質類固醇，諸如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate)；非類固醇糖皮質激素受體促效劑；LTB4拮抗劑，諸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247；LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast)(Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID (TM)CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)；A2a促效劑；A2b拮抗劑；及β-2腎上腺素受體促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol/salbutamol)、間羥異丙腎上腺素、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅(formoterol)及其醫藥學上可接受之鹽。適合的支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗毒蕈鹼化合物，尤其異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托銨鹽及CHF 4226 (Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。

【0327】 適合的抗組胺藥物物質包括鹽酸西替利嗪(cetirizine)、乙醯胺苯酚、反丁烯二酸氯馬斯汀(clemastine)、普魯米近(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸非索非那定(fexofenadine)、阿伐斯丁(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴司汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑司汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)。

【0328】 本發明之化合物與消炎藥物之其他適用組合為與趨化因子受體之拮抗劑，例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，尤其CCR-5拮抗劑，諸如先靈葆雅拮抗劑(Schering-Plough antagonist) SC-351125、SCH-55700及SCH-D，及武田拮抗劑(Takeda antagonist)，諸如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-氯化銨(TAK-770)之彼等組合。

【0329】 以編碼序號、類屬或商標名識別之活性化合物之結構可自正版標準概要「摩克索引(The Merck Index)」或自資料庫，例如專利國際組織(Patents International)(例如IMS世界公開案(IMS World Publications))獲得。

【0330】 本發明之化合物亦可與已知治療方法(例如投與激素或輻射)組合使用。在某些實施例中，所提供之化合物用作放射增敏劑，尤其用於治療對於放射線療法展現不佳敏感性之腫瘤。

【0331】 本發明之化合物可單獨或與一或多種其他治療化合物組合

投與，可能的組合療法採用的形式為本發明之化合物及一或多種其他治療化合物的固定組合或交錯或彼此獨立的投與，或固定組合與一或多種其他治療化合物的組合投與。可此外或另外投與本發明之化合物，尤其與化學療法、放射線療法、免疫療法、光電療法、手術干預或此等之組合進行組合以用於腫瘤治療。如上文所描述，與其他治療策略之情形下之輔助療法相同，長期療法亦為可能的。其他可能的治療為在腫瘤消退後維持患者狀況之療法或甚至化學預防療法(例如對處於風險中之患者)。

【0332】 彼等額外藥劑可與含本發明之化合物之組合物分開投與，作為多次給藥方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明之化合物一起混合成單一組合物。若作為多次給藥方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依次或彼此間隔一定時間段(通常彼此間隔在5小時以內)提供。

【0333】 如本文所使用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依次投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明之化合物可與另一治療劑以個別單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依次投與。因此，本發明提供一種包含本發明之化合物、其他治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑之單一單位劑型。

【0334】 可與載劑物質組合產生單一劑型之本發明之化合物及額外治療劑(在包含如上文所描述之額外治療劑之彼等組合物中)的量將視所治療之宿主及特定投與模式而變化。較佳地，應調配本發明組合物以使得可投與0.01毫克/公斤體重/天至100毫克/公斤體重/天之間的劑量的本發明之化合物。

【0335】 在包含額外治療劑之彼等組合物中，額外治療劑及本發明

之化合物可協同作用。因此，此類組合物中額外治療劑之量將小於僅利用該治療劑之單一療法中所需之量。在此類組合物中，可投與0.01微克/公斤體重/天至1,000微克/公斤體重/天之間的劑量的額外治療劑。

【0336】 本發明之組合物中存在的一或多種其他治療劑之量可不超過包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中通常將投與的量。較佳地，本發明所揭示之組合物中一或多種其他治療劑之量將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約50%至100%範圍內。在一些實施例中，一或多種其他治療劑之投與劑量為通常投與該藥劑之量的約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%。如本文所使用，片語「正常投與」意謂根據FDA標籤插頁給藥之FDA批准之治療劑的批准量。

【0337】 本發明之化合物或其醫藥組合物亦可併入用於包覆可植入醫療裝置的組合物中，該等可植入醫療裝置諸如假肢、人工瓣膜、人工血管、支架及插管。血管支架例如已用於克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。然而，使用血管支架或其他可植入裝置之患者具有凝塊形成或血小板活化之風險。可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥學上可接受之組合物預包覆該裝置來預防或減輕此等不想要的作用。用本發明之化合物包覆之可植入裝置為本發明之另一實施例。

例示性腫瘤免疫治療劑

【0338】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為免疫腫瘤學藥劑。如本文所使用，術語「免疫腫瘤學藥劑」係指有效增強、刺激及/或上調個體之免疫反應的藥劑。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑與本發明之化合物一起投與在治療癌症方面具有協同作用。

【0339】 免疫腫瘤學藥劑可為例如小分子藥物、抗體或生物分子或小分子。生物免疫腫瘤學藥劑之實例包括(但不限於)癌症疫苗、抗體及細胞介素。在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，單株抗體為人類化或人類抗體。

【0340】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為(i)刺激(包括共刺激)受體之促效劑或(ii) T細胞上抑制(包括共抑制)信號之拮抗劑，兩者均引起擴大抗原特異性T細胞反應。

【0341】 某些刺激及抑制分子為免疫球蛋白超家族(IgSF)成員。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配位體之一個重要家族為B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合至共刺激或共抑制受體之另一膜結合配位體家族為結合至同源TNF受體家族成員之分子之TNF家族，其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0342】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為抑制T細胞活化之細胞介素(例如IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF及其他免疫抑制細胞介素)或刺激T細胞活化以便刺激免疫反應之細胞介素。

【0343】在一些實施例中，本發明之化合物與免疫腫瘤學藥劑之組合可刺激T細胞反應。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如免疫檢查點抑制劑)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4；或(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之促效劑，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

【0344】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為NK細胞上之抑制受體的拮抗劑或NK細胞上之活化受體的促效劑。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為KIR之拮抗劑，諸如利瑞路單抗(lirilumab)。

【0345】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為抑制或耗盡巨噬細胞或單核球之藥劑，其包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包括RG7155(WO 2011/070024、US 2011/0165156、WO 2011/0107553、US 2012/0329997、WO 2011/131407、US 2013/0005949、WO 2013/087699、US 2014/0336363、WO 2013/119716、WO 2013/132044、US 2014/0079706)或FPA-008 (WO 2011/140249、US 2011/0274683；WO 2013/169264；WO 2014/036357、US 2014/0079699)。

【0346】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自：連接陽性共刺激受體之促效劑；減弱經由抑制受體、拮抗劑及系統地提高抗腫瘤T細胞頻率之一或多種藥劑進行信號傳導的阻斷劑；克服腫瘤微環境內之獨特免疫抑制路徑(例如阻斷抑制受體接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、耗竭或抑

制Treg (例如使用抗CD25單株抗體(例如達利珠單抗)或藉由離體抗CD25珠粒耗竭)、抑制諸如IDO之代謝酶或逆轉/預防T細胞能量或耗竭)的藥劑；及觸發先天免疫活化及/或腫瘤位點處之發炎的藥劑。

【0347】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，CTLA-4拮抗劑為拮抗性CTLA-4抗體。在一些實施例中，拮抗CTLA-4抗體為YERVOY(伊匹單抗(ipilimumab))或曲美木單抗(tremelimumab)。

【0348】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為PD-1拮抗劑。在一些實施例中，PD-1拮抗劑係藉由輸注投與。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為特異性結合至計劃性死亡-1 (PD-1)受體且抑制PD-1活性之抗體或其抗原結合部分。在一些實施例中，PD-1拮抗劑為拮抗PD-1抗體。在一些實施例中，拮抗PD-1抗體為OPDIVO (納武單抗(nivolumab))、KEYTRUDA (派立珠單抗(pembrolizumab))或MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑可為皮立珠單抗(pidilizumab)(CT-011)。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為由PD-L2之細胞外域(B7-DC)與IgG1之Fc部分融合構成之重組蛋白，稱為AMP-224。

【0349】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為PD-L1拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為拮抗性PD-L1抗體。在一些實施例中，PD-L1抗體為MPDL3280A(RG7446；WO 2010/077634、US 2010/0203056)、德瓦魯單抗(durvalumab)(MEDI4736)、BMS-936559 (WO 2007/005874、US 2009/0055944)及MSB0010718C(WO 2013/079174、US 2014/0341917)。

【0350】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為LAG-3拮抗劑。在一些實施例中，LAG-3拮抗劑為拮抗性LAG-3抗體。在一些實施例中，LAG3抗體為BMS-986016 (WO 2010/019570、US 2010/0150892、WO 2014/008218、US 2014/0093511)或IMP-731或IMP-321 (WO 2008/132601、US 2010/0233183、WO 2009/044273、US 2011/0008331)。

【0351】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD137 (4-1BB)促效劑。在一些實施例中，CD137 (4-1BB)促效劑為促效CD137抗體。在一些實施例中，CD137抗體為烏瑞魯單抗(urelumab)或PF-05082566 (WO12/32433)。

【0352】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為GITR促效劑。在一些實施例中，GITR促效劑為促效GITR抗體。在一些實施例中，GITR抗體為BMS-986153、BMS-986156、TRX518 (WO 2006/105021、US 2007/0098719，WO 2009/009116、US 2009/0136494)或MK-4166 (WO 2011/028683、US 2012/0189639)。

【0353】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為吲哚胺(2,3)-雙加氧酶(IDO)拮抗劑。在一些實施例中，IDO拮抗劑選自艾卡哚司他(epacadostat) (INCB024360, Incyte)；因多莫得(indoximod) (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation)；卡博替尼(capmanitib) (INC280, Novartis)；GDC-0919 (Genentech/Roche)；PF-06840003 (Pfizer)；BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb)；Phy906/KD108 (Phytoceutica)；分解犬尿胺酸之酶(Kynase, Kyn Therapeutics)；及NLG-919 (WO 2009/073620、US 2011/0053941、WO 2009/132238、US 2011/0136796、WO 2011/056652、US 2012/0277217、WO 2012/142237、US 2014/0066625)。

【0354】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為OX40促效劑。在一些實施例中，OX40促效劑為促效OX40抗體。在一些實施例中，OX40抗體為MEDI-6383或MEDI-6469。

【0355】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為OX40L拮抗劑。在一些實施例中，OX40L拮抗劑為拮抗OX40抗體。在一些實施例中，OX40L拮抗劑為RG-7888 (WO 2006/029879、US 7,501,496)。

【0356】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD40促效劑。在一些實施例中，CD40促效劑為促效CD40抗體。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD40拮抗劑。在一些實施例中，CD40拮抗劑為拮抗CD40抗體。在一些實施例中，CD40抗體為魯卡木單抗(lucatumumab)或達西珠單抗(dacetuzumab)。

【0357】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD27促效劑。在一些實施例中，CD27促效劑為促效CD27抗體。在一些實施例中，CD27抗體為瓦里木單抗(varlilumab)。

【0358】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為MGA271 (至B7H3) (WO 2011/109400、US 2013/0149236)。

【0359】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為阿巴伏單抗(abagovomab)、阿達木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、麻安莫單抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿特珠單抗(atezolimab)、阿維魯單抗(avelumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡托莫西單抗(catumaxomab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、艾帕斯塔(epacadostat)、依帕珠單抗(epratuzumab)、因多莫得、奧英妥珠單抗

(inotuzumab ozogamicin)、伊特魯單抗(intelumumab)、伊匹單抗、伊薩土西單抗(isatuximab)、拉立珠單抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、納武單抗、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗、奧拉他單抗(olatatumab)、派立珠單抗、皮立珠單抗、利妥昔單抗、替西單抗(ticilimumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)或曲美木單抗。

【0360】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為免疫刺激劑。舉例而言，阻斷PD-1及PD-L1抑制軸之抗體可釋放活化之腫瘤反應性T細胞且已在臨床試驗中顯示誘導耐久的抗腫瘤反應，增加腫瘤組織結構之數目，包括習知尚未認為對免疫療法敏感之一些腫瘤類型。參見例如Okazaki, T.等人 (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218；Zou等人 (2016) Sci. Transl. Med. 8。抗PD-1抗體納武單抗(Opdivo®，Bristol-Myers Squibb，亦稱為ONO-4538、MDX1106及BMS-936558)已顯示提高在抗血管生成療法期間或之後經歷疾病進展之RCC患者中的總存活率之潛能。

【0361】 在一些實施例中，免疫調節治療劑特異性地誘導腫瘤細胞之細胞凋亡。可用於本發明中之經批准免疫調節治療劑包括泊利度胺(Pomalyst®，Celgene)；來那度胺(Revlimid®，Celgene)；巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate) (Picato®，LEO Pharma)。

【0362】 在一些實施例中，腫瘤免疫治療劑為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗選自西普魯塞-T (sipuleucel-T) (Provenge®，Dendreon/Valeant Pharmaceuticals)，已批准其用於治療無症狀或極少症狀之轉移性耐去勢(激素難治性)前列腺癌；以及拉赫塔里(talimogene laherparepvec) (Imlygic®，BioVex/Amgen，先前稱為T-VEC)，一種批

准用於治療黑色素瘤中不可切除之皮膚、皮下及結節病變的經基因修飾之溶瘤病毒療法。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自溶瘤病毒療法，諸如派替莫金德瓦維克(pexastimogene devacirepvec) (PexaVec/JX-594, SillaJen/formerly Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現GM-CSF之胸苷激酶-(TK-)缺乏牛痘病毒，用於肝細胞癌(NCT02562755)及黑色素瘤(NCT00429312)；派拉瑞普(pelareorep) (Reolysin®, Oncolytics Biotech)，一種非RAS活化之細胞中不可複製之呼吸道腸溶性孤兒病毒變體(里奧病毒(reovirus))，用於諸多癌症，包括結腸直腸癌(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、頭頸部鱗狀細胞癌(NCT01166542)、胰臟腺癌(NCT00998322)及非小細胞肺癌(NSCLC) (NCT 00861627)；恩那希瑞(enadenotucirev) (NG-348, PsiOxus，先前稱為ColoAd1)，一種經工程改造以表現對T細胞受體CD3蛋白具有特異性的全長CD80及抗體片段之腺病毒，用於卵巢癌(NCT02028117)、轉移性或晚期上皮腫瘤(諸如結腸直腸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌及唾液腺癌(NCT02636036))；ONCOS-102 (Targovax/先前稱為Oncos)，一種經工程改造以表現GM-CSF之腺病毒，用於黑色素瘤(NCT03003676)及腹膜疾病、結腸直腸癌或卵巢癌(NCT02963831)；GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH)，一種經工程改造以分別表現β-半乳糖苷酶(β-gal)/β-葡萄糖醛酸酶或β-gal/人類碘化鈉同向運輸蛋白(hNIS)之牛痘病毒(hNIS)，其正研究用於腹膜癌病(NCT01443260)、輸卵管癌症、卵巢癌(NCT 02759588)；或CG0070 (Cold Genesys)，一種經工程改造以表現GM-CSF之腺病毒，用於膀胱癌(NCT02365818)。

【0363】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自JX-929 (SillaJen/

先前稱為Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現胞嘧啶脫胺酶之缺乏TK及牛痘生長因子之牛痘病毒，其能夠將前藥5-氟胞嘧啶轉化成細胞毒性藥物5-氟尿嘧啶；TG01及TG02 (Targovax/先前稱為Oncos)，靶向難以治療之RAS突變的基於肽之免疫治療劑；及TILT-123 (TILT Biotherapeutics)，一種經工程改造之腺病毒，其稱為：Ad5/3-E2F-δ24-hTNFα-IRES-hIL20；及VSV-GP (ViraTherapeutics)，一種經工程改造以表現淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)之糖蛋白(GP)的水泡性口炎病毒(VSV)，其可進一步經工程改造以表現經設計以產生抗原特異性$CD8^+$ T細胞反應之抗原。

【0364】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為經工程改造以表現嵌合抗原受體或CAR之T細胞。經工程改造以表現此類嵌合抗原受體之T細胞稱為CAR-T細胞。

【0365】 已構築如下CAR，其由可來源於天然配位體之結合域、來源於對細胞表面抗原具有特異性之單株抗體的單鏈可變片段(scFv)，與作為T細胞受體(TCR)之功能末端的胞內域，諸如能夠在T淋巴球中產生活化信號之來自TCR之CD3-ζ信號傳導域融合組成。在抗原結合時，此類CAR連接至效應細胞中之內源性信號傳導路徑且產生類似於由TCR複合物引發之活化信號的活化信號。

【0366】 舉例而言，在一些實施例中，CAR-T細胞為美國專利8,906,682中所描述之彼等細胞中之一者，其中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中，其揭示經工程改造以包含細胞外域之CAR-T細胞，該細胞外域具有融合至T細胞抗原受體複合物ζ鏈(諸如CD3 ζ)之胞內傳訊域之抗原結合域(諸如結合至CD19之域)。當在T細胞中表現時，CAR

能夠基於抗原結合特異性重新引導抗原識別。在CD19之情況下，抗原在惡性B細胞上表現。當前超過200個在各種適應症中採用CAR-T之臨床試驗正在進展中。[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1]。

【0367】在一些實施例中，免疫刺激劑為視黃酸受體相關孤兒受體γ (RORγt)之活化劑。RORγt為一種在CD4+ (Th17)及CD8+ (Tc17) T細胞之類型17效應亞群的分化及維持以及表現IL-17之先天性免疫細胞亞群(諸如NK細胞)之分化中起關鍵作用之轉錄因子。在一些實施例中，RORγt之活化劑為LYC-55716 (Lycera)，當前其正在用於治療實體腫瘤(NCT02929862)之臨床試驗中進行評估。

【0368】在一些實施例中，免疫刺激劑為鐸樣受體(TLR)之促效劑或活化劑。適合的TLR活化因子包括TLR9之促效劑或活化因子，諸如SD-101 (Dynavax)。SD-101為一種免疫刺激CpG，正對其進行研究以供用於B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤及其他淋巴瘤(NCT02254772)。可用於本發明中之TLR8之促效劑或活化劑包括莫托莫特(motolimod) (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)，正針對頭頸部鱗狀細胞癌(NCT02124850)及卵巢癌(NCT02431559)對其進行研究。

【0369】可用於本發明中之其他免疫腫瘤學藥劑包括烏瑞魯單抗(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb)，一種抗CD137單株抗體；瓦里木單抗(CDX-1127, Celldex Therapeutics)，一種抗CD27單株抗體；BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗OX40單株抗體；利瑞路單抗(lirilumab) (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb)，一種抗KIR單株抗體；莫納珠單抗(monalizumab) (IPH2201,

Innate Pharma, AstraZeneca)，一種抗NKG2A單株抗體；安利西單抗(andecaliximab) (GS-5745, Gilead Sciences)，一種抗MMP9抗體；MK-4166 (Merck & Co.)，一種抗GITR單株抗體。

【0370】在一些實施例中，免疫刺激劑選自埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、米伐木肽(mifamurtide)、鐸樣受體之促效劑或活化劑及RORγt之活化劑。

【0371】在一些實施例中，免疫刺激治療劑為重組人類介白素15 (rhIL-15)。rhIL-15已在臨床中作為黑色素瘤及腎細胞癌(NCT01021059及NCT01369888)及白血病(NCT02689453)之療法進行測試。在一些實施例中，免疫刺激劑為重組人類介白素12 (rhIL-12)。在一些實施例中，基於IL-15之免疫治療劑為雜二聚體IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune)，一種由內源性IL-15之合成形式與可溶性IL-15結合蛋白IL-15受體α鏈複合構成之融合複合物(IL15:sIL-15RA)，已在1期臨床試驗中針對黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌及頭頸部鱗狀細胞癌(NCT02452268)進行測試。在一些實施例中，重組人類介白素12 (rhIL-12)為NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.)、NCT02544724或NCT02542124。

【0372】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自Jerry L. Adams等人，「Big opportunities for small moleculesin immuno-oncology」，Cancer Therapy **2015**, 第14卷, 第603頁至第622頁中所描述之彼等者，該文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自Jerry L. Adams等人之表1中所描述之實例。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為選自Jerry L. Adams等人之表2中列出之彼等者的靶向免疫腫瘤學標靶之小分子。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為選自Jerry L.

Adams等人之表2中列出之彼等者的小分子藥劑。

【0373】 在一些實施例中，腫瘤免疫治療劑選自Peter L. Toogood,「Small molecule immuno-oncology therapeutic agents」, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2018**, 第28卷, 第319頁至第329頁中所描述之小分子腫瘤免疫治療劑，該文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為靶向如Peter L. Toogood中所描述之路徑的藥劑。

【0374】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自Sandra L. Ross等人,「Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing」, PLoS ONE 12(8): e0183390中所描述之彼等者，該文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體為CD19/CD3雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體為EGFR/CD3雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BITE®)抗體構築體活化T細胞。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體活化T細胞，釋放誘導旁鄰細胞上細胞間黏附分子1 (ICAM-1)及FAS之上調的細胞介素。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BITE®)抗體構築體活化T細胞，誘導旁鄰細胞溶解。在一些實施例中，旁鄰細胞在實體腫瘤中。在一些實施例中，溶解之旁鄰細胞接近BiTE®活化之T細胞。在一些實施例中，旁鄰細胞包含腫瘤相關抗原(TAA)陰性癌細胞。在一些實施例中，旁鄰細胞包含EGFR陰性癌細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為阻斷PD-L1/PD1軸及/或CTLA4之抗

體。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為離體擴增之腫瘤浸潤T細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為將T細胞與腫瘤相關之表面抗原(TAA)直接連接的雙特異性抗體構築體或嵌合抗原受體(CAR)。

例示性免疫檢查點抑制劑

【0375】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為如本文所描述之免疫檢查點抑制劑。

【0376】 如本文所使用，術語「檢查點抑制劑」係指適用於預防癌細胞避開患者之免疫系統的藥劑。抗腫瘤免疫破壞之主要機制之一稱為「T細胞耗竭」，其由長期曝露於引起抑制受體之上調的抗原引起。此等抑制受體用作免疫檢查點以便防止不受控制之免疫反應。

【0377】 PD-1及諸如細胞毒性T淋巴細胞抗原4 (CTLA-4)、B及T淋巴細胞衰減因子(BTLA；CD272)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域-3 (Tim-3)、淋巴細胞活化基因-3 (Lag-3；CD223)及其他受體之共抑制受體常常稱為檢查點調節因子。其充當允許細胞外資訊指示細胞週期進程及其他細胞內信號傳導過程是否將繼續的分子「守門因子(gatekeeper)」。

【0378】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗PD-1之抗體。PD-1結合至計劃性細胞死亡1受體(PD-1)以防止受體結合至抑制性配位體PDL-1，由此壓製腫瘤抑制宿主抗腫瘤免疫反應之能力。

【0379】 在一個態樣中，檢查點抑制劑為生物治療劑或小分子。在另一態樣中，檢查點抑制劑為單株抗體、人類化抗體、完全人類抗體、融合蛋白或其組合。在另一態樣中，檢查點抑制劑抑制選自以下之檢查點蛋白　　質　　：CTLA-4、PDLl、PDL2、PDl、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-

15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配位體或其組合。在一額外態樣中，檢查點抑制劑與選自以下之檢查點蛋白之配位體相互作用：CTLA-4、PDL1、PDL2、PDl、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配位體或其組合。在一態樣中，檢查點抑制劑為免疫刺激劑、T細胞生長因子、介白素、抗體、疫苗或其組合。在另一態樣中，介白素為IL-7或IL-15。在一特定態樣中，介白素為糖基化IL-7。在一額外態樣中，疫苗為樹突狀細胞(DC)疫苗。

【0380】 檢查點抑制劑包括以統計學上顯著之方式阻斷或抑制免疫系統之抑制路徑的任何藥劑。此類抑制劑可包括小分子抑制劑或可包括結合至且阻斷或抑制免疫檢查點受體之抗體或其抗原結合片段或結合至且阻斷或抑制免疫檢查點受體配位體之抗體。可靶向以進行阻斷或抑制的說明性檢查點分子包括(但不限於) CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4(屬於分子之CD2家族且表現於所有NK、γδ及記憶$CD8^+$ (αβ) T細胞上)、CD160 (亦被稱作BY55)、CGEN-15049、CHK 1及CHK2激酶、A2aR及各種B-7家族配位體。B7家族配位體包括(但不限於) B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6及B7-H7。 檢查點抑制劑包括抗體或其抗原結合片段、其他結合蛋白、生物治療劑或小分子，其結合至且阻斷或抑制以下中之一或多者之活性：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160及CGEN-15049。說明性免疫檢查點抑制劑包括曲美木單抗(CTLA-4阻斷抗體)、抗OX40、PD-Ll單株抗體(抗B7-Hl；MEDI4736)、

MK-3475 (PD-1阻斷劑)、納武單抗(抗PDl抗體)、CT-011 (抗PDl抗體)、BY55單株抗體、AMP224 (抗PDLl抗體)、BMS-936559 (抗PDLl抗體)、MPLDL3280A (抗PDLl抗體)、MSB0010718C (抗PDLl抗體)及伊匹單抗(抗CTLA-4檢查點抑制劑)。檢查點蛋白配位體包括(但不限於) PD-Ll、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86及TIM-3。

【0381】在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑選自PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑及CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，檢查點抑制劑選自由以下組成之群：納武單抗(Opdivo®)、伊匹單抗(Yervoy®)及派立珠單抗(Keytruda®)。在一些實施例中，檢查點抑制劑選自納武單抗(抗PD-1抗體，Opdivo®，Bristol-Myers Squibb)；派立珠單抗(抗PD-1抗體，Keytruda®，Merck)；伊匹單抗(抗CTLA-4抗體，Yervoy®，Bristol-Myers Squibb)；德瓦魯單抗(抗PD-L1抗體，Imfinzi®，AstraZeneca)；及阿特珠單抗(抗PD-L1抗體，Tecentriq®，Genentech)。

【0382】在一些實施例中，檢查點抑制劑選自由以下組成之群：拉立珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)、納武單抗(BMS-936558)、皮立珠單抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹單抗、利瑞路單抗(lirlumab)、IPH2101、派立珠單抗(Keytruda®)及曲美木單抗。

【0383】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為REGN2810 (Regeneron)，一種在患有基底細胞癌(NCT03132636)、NSCLC (NCT03088540)、皮膚鱗狀細胞癌(NCT02760498)、淋巴瘤(NCT02651662)及黑色素瘤(NCT03002376)之患者中測試之抗PD-1抗體；皮立珠單抗(CureTech)，亦稱為CT-011，一種在臨床試驗中用於彌漫

性大型B細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤的結合至PD-1之抗體；阿維魯單抗(Bavencio®，Pfizer/Merck KGaA)，亦稱為MSB0010718C)，一種臨床試驗中用於非小細胞肺癌、梅克爾細胞癌、間皮瘤、實體腫瘤、腎癌、卵巢癌、膀胱癌、頭頸癌及胃癌之完全人類IgG1抗PD-L1抗體；或PDR001(Novartis)，一種在臨床試驗中用於非小細胞肺癌、黑色素瘤、三陰性乳癌及晚期或轉移性實體腫瘤的結合至PD-1之抑制性抗體。曲美木單抗(CP-675,206；阿斯利康(Astrazeneca))係已在針對多種適應症之臨床試驗中進行研究的針對CTLA-4之完全人類單株抗體，該等適應症包括：間皮瘤、大腸直腸癌、腎癌、乳癌、肺癌及非小細胞肺癌、胰管腺癌、胰臟癌、生殖細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、肝細胞癌、前列腺癌、子宮內膜癌、肝臟中之轉移癌、肝癌、大B細胞淋巴瘤、卵巢癌、子宮頸癌、轉移性未分化甲狀腺癌、尿道上皮癌、輸卵管癌、多發性骨髓瘤、膀胱癌、軟組織肉瘤及黑色素瘤。AGEN-1884 (Agenus)為在針對晚期實體腫瘤(NCT02694822)之1期臨床試驗中研究的抗CTLA4抗體。

【0384】 在一些實施例中，檢查點抑制劑為含有蛋白質-3之T細胞免疫球蛋白黏蛋白之抑制劑(TIM-3)。可用於本發明中之TIM-3抑制劑包括TSR-022、LY3321367及MBG453。TSR-022 (Tesaro)為在實體腫瘤(NCT02817633)中進行研究之抗TIM-3抗體。LY3321367 (Eli Lilly)為在實體腫瘤(NCT03099109)中進行研究之抗TIM-3抗體。MBG453(Novartis)為在晚期惡性病(NCT02608268)中進行研究之抗TIM-3抗體。

【0385】 在一些實施例中，檢查點抑制劑為具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體的抑制劑，或TIGIT，一種在某些T細胞及NK細胞上之免疫受體。可用於本發明中之TIGIT抑制劑包括BMS-986207 (Bristol-Myers

Squibb)，一種抗TIGIT單株抗體(NCT02913313)；OMP-313M32 (Oncomed)；及抗TIGIT單株抗體(NCT03119428)。

【0386】在一些實施例中，檢查點抑制劑為淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)之抑制劑。可用於本發明中之LAG-3抑制劑包括BMS-986016及REGN3767及IMP321。BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗LAG-3抗體在神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中進行研究。REGN3767 (Regeneron)亦為抗LAG-3抗體且在惡性病(NCT03005782)中進行研究。IMP321 (Immutep S.A.)為LAG-3-Ig融合蛋白，在黑色素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)及轉移性乳癌(NCT00349934)中進行研究。

【0387】可用於本發明中之檢查點抑制劑包括OX40促效劑。臨床試驗中進行研究之OX40促效劑包括：PF-04518600/PF-8600 (Pfizer)，一種轉移性腎癌(NCT03092856)及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812；NCT05082566)中之促效性抗OX40抗體；GSK3174998 (Merck)，一種1期癌症試驗(NCT02528357)中之促效性抗OX40抗體；MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca)，晚期實體腫瘤(NCT02318394及NCT02705482)中之抗OX40抗體；MEDI6469，一種患有結腸直腸癌(NCT02559024)、乳癌(NCT01862900)、頭頸癌(NCT02274155)及轉移性前列腺癌(NCT01303705)之患者中的促效性抗OX40抗體(Medimmune/AstraZeneca)；及BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)，一種晚期癌症(NCT02737475)中之促效性抗OX40抗體。

【0388】可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD137 (亦稱為4-1BB)促效劑。臨床試驗中進行研究之CD137促效劑包括：烏圖木單抗

(utomilumab) (PF-05082566，Pfizer)，一種彌漫性大B細胞淋巴瘤(NCT02951156)中及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812及NCT05082566)中之促效性抗CD137抗體；烏瑞魯單抗(urelumab) (BMS-663513，Bristol-Myers Squibb)，一種黑色素瘤及皮膚癌(NCT02652455)及神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中之促效性抗CD137抗體。

【0389】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD27促效劑。臨床試驗中進行研究之CD27促效劑包括：瓦里木單抗(CDX-1127，Celldex Therapeutics)，一種頭頸部鱗狀細胞癌、卵巢癌、結腸直腸癌、腎細胞癌及神經膠母細胞瘤(NCT02335918)；淋巴瘤(NCT01460134)；及神經膠質瘤及星形細胞瘤(NCT02924038)中之促效性抗CD27抗體。

【0390】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體(GITR)促效劑。臨床試驗中進行研究之GITR促效劑包括：TRX518 (Leap Therapeutics)，惡性黑色素瘤及其他惡性實體腫瘤(NCT01239134及NCT02628574)中之促效抗GITR抗體；GWN323 (Novartis)，實體腫瘤及淋巴瘤(NCT 02740270)中之促效抗GITR抗體；INCAGN01876 (Incyte/Agenus)，晚期癌症(NCT02697591及NCT03126110)中之促效抗GITR抗體；MK-4166 (Merck)，實體腫瘤(NCT02132754)中之促效抗GITR抗體；及MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca)，晚期實體腫瘤(NCT02583165)中之具有人類IgG1 Fc域之促效六聚GITR配位體分子。

【0391】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括誘導性T細胞共刺激劑(ICOS，亦稱為CD278)促效劑。臨床試驗中進行研究之ICOS促效劑包括：MEDI-570 (Medimmune)，一種淋巴瘤(NCT02520791)中之促效性抗

ICOS抗體；GSK3359609 (Merck)，一種1期(NCT02723955)中之促效性抗ICOS抗體；JTX-2011 (Jounce Therapeutics)，一種1期(NCT02904226)中之促效性抗ICOS抗體。

【0392】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括殺手IgG樣受體(KIR)抑制劑。臨床試驗中進行研究之KIR抑制劑包括：利瑞路單抗(IPH2102/BMS-986015，Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)，一種白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多發性骨髓瘤(NCT02252263)及淋巴瘤(NCT01592370)中之抗KIR抗體；骨髓瘤(NCT01222286及NCT01217203)中之IPH2101 (1-7F9，Innate Pharma)；以及IPH4102 (Innate Pharma)，一種淋巴瘤(NCT02593045)中之結合至長細胞質尾區之三個域的抗KIR抗體(KIR3DL2)。

【0393】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD47與信號調節蛋白α (SIRPa)之間的相互作用之CD47抑制劑。臨床試驗中進行研究之CD47/SIRPa抑制劑包括：ALX-148 (Alexo Therapeutics)，1期(NCT03013218)中與CD47結合且防止CD47/SIRPa介導之信號傳導的(SIRPa)之拮抗性變體；TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics)，1期臨床試驗(NCT02890368及NCT02663518)中的藉由連接SIRPa之CD47結合域之N端與人類IgG1之Fc域而產生、藉由結合人類CD47而起作用且預防其遞送其「不許吞噬(do not eat)」信號至巨噬細胞的可溶性重組融合蛋白；CC-90002 (Celgene)，白血病(NCT02641002)中之抗CD47抗體；以及結腸直腸贅瘤及實體腫瘤(NCT02953782)、急性骨髓白血病(NCT02678338)以及淋巴瘤(NCT02953509)中之Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.)。

【0394】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD73抑制劑。臨床試驗中進行研究之CD73抑制劑包括MEDI9447 (Medimmune)，一種實體腫瘤(NCT02503774)中之抗CD73抗體；及BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb)，一種實體腫瘤(NCT02754141)中之抗CD73抗體。

【0395】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括干擾素基因蛋白刺激劑(STING，亦稱為跨膜蛋白173或TMEM173)之促效劑。臨床試驗中進行研究之STING之促效劑包括：MK-1454 (默克)，一種淋巴瘤(NCT03010176)中之促效性合成環狀二核苷酸；及ADU-S100 (MIW815，Aduro Biotech/諾華)，一種1期(NCT02675439及NCT03172936)中之促效性合成環狀二核苷酸。

【0396】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CSF1R抑制劑。臨床試驗中進行研究之CSF1R抑制劑包括：吡昔替尼(pexidartinib) (PLX3397，Plexxikon)，一種結腸直腸癌、胰臟癌、轉移性及晚期癌症(NCT02777710)以及黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃腸基質瘤(GIST)及卵巢癌(NCT02452424)中之CSF1R小分子抑制劑；及IMC-CS4 (LY3022855，Lilly)，一種胰臟癌(NCT03153410)、黑色素瘤(NCT03101254)及實體腫瘤(NCT02718911)中之抗CSF-1R抗體；及BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-羥基環己基胺基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺，Novartis)，一種晚期實體腫瘤(NCT02829723)中之CSF1R之經口有效抑制劑。

【0397】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括NKG2A受體抑制劑。臨床試驗中進行研究之NKG2A受體抑制劑包括莫納珠單抗(IPH2201，Innate Pharma)，一種頭頸鱗癌(NCT02643550)及慢性淋巴球

性白血病(NCT02557516)中之抗NKG2A抗體。

【0398】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑選自納武單抗、派立珠單抗、伊匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗或皮立珠單抗。

【0399】

實例

【0400】 如以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，雖然一般方法描繪本發明之某些化合物的合成，但以下一般方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

通用程序

分析方法

X射線粉末繞射(XRPD)

【0401】 在具有PIXcel偵測器(128個通道)之PANalytical X'pert pro上進行XRPD分析，掃描3與35°2θ之間的樣品。溫和研磨物質以釋放任何聚結物且裝載於以Kapton或Mylar聚合物薄膜支撐樣品之多孔盤上。隨後將多孔盤置放於繞射儀中且使用在透射模式(步驟大小0.0130° 2θ，步驟時間18.87 s)下運作之Cu K輻射(α_1 λ=1.54060 Å；α_2 = 1.54443 Å；β=1.39225 Å；α_1:α_2比率=0.5)使用40 kV/40 mA發電機設置來分析。觀測資料且使用HighScore Plus 4.7桌上型應用(PANalytical, 2017)產生影像。

偏光顯微術(PLM)

【0402】 使用配備有交叉偏光透鏡及Motic相機之Olympus BX50顯微鏡確定結晶度(雙折射)現狀。使用Motic Images Plus 3.0獲得影像。除

非另外陳述，否則使用20×物鏡記錄所有影像。

熱解重量分析/差示掃描熱量測定(TGA/DSC)

【0403】 大致地，將5-10 mg材料添加至預先去皮重之敞口鋁盤中且裝載至TA Instruments Discovery SDT 650 Auto-Simultaneous DSC中且保持在室溫下。隨後以10℃/分鐘之速率將樣品自30℃加熱至400℃，在此期間記錄樣品重量變化以及熱流反應(DSC)。使用流動速率為200 cm^3/min的氮氣作為樣品淨化氣體。

紅外線光譜分析(IR)

【0404】 在Bruker ALPHA P光譜儀上進行紅外線光譜分析。將足量物質置放於光譜儀之盤中心上且使用以下參數獲得光譜：

解析度	4 cm^{-1}
背景掃描時間	16次掃描
樣品掃描時間	16次掃描
資料收集	4000至400 cm^{-1}
結果光譜	透射率
軟體	OPUS第6版

核磁共振(NMR)

【0405】 在Bruker AVIIIHD光譜儀上進行NMR實驗，該光譜儀裝備有在500.12 MHz下操作的DCH低溫探針。在氘化二甲亞碸中進行實驗且各樣品製備呈約10 mM濃度。

高效液相層析-紫外線偵測(HPLC-UV)方法

儀器	Dionex Ultimate 3000	
管柱	Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 159=0 mm × 3 mm，3.5 μm	
管柱溫度	35℃	
自動取樣器溫度	環境	
UV波長	227 nm	
注射體積	1 μL	
流動速率	1 mL/min	
移動相A	0.04% TFA/H_2O	
移動相B	0.02% TFA/乙腈	
稀釋劑	二甲亞碸	
梯度方案	**時間(分鐘)**	**溶劑B [%]**
	0	10

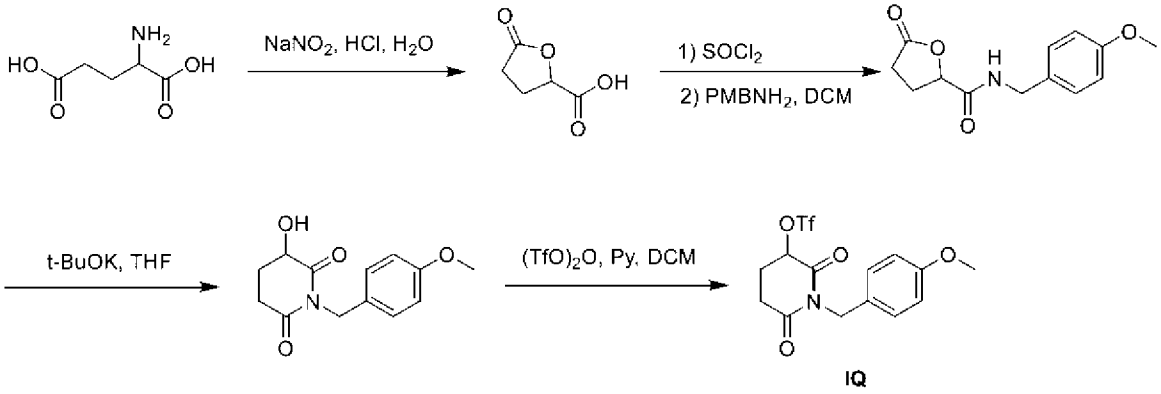
	10	80
	15	80
	15.1	10
	21	10

對掌性分析

管柱	Lux C4 (4.6 mm × 150 mm，5μm)	
管柱溫度	環境	
偵測器波長	227 nm	
注射體積	1.0 μL	
流動速率	1 mL/min	
移動相A	水(0.1% v/v TFA)	
移動相B	乙腈	
稀釋劑	**時間(分鐘)**	**溶劑B [%]**
	0	40
	1	40
	24	70

實例A1：製備化合物1

[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基-3-哌啶基]三氟甲烷磺酸酯(中間物IQ)



步驟1-5-側氧基四氫呋喃-2-甲酸

【0406】 在-5℃下向2-胺基戊二酸(210 g，1.43 mol，CAS編號617-65-2)於H_2O (800 mL)及HCl (12 M，210 mL)中之溶液中添加$NaNO_2$ (147 g，2.13 mol)於H_2O (400 mL)中之溶液。在15℃下攪拌混合物12小時。完成後，將混合物濃縮且隨後溶解於EA (500 mL)中，且過濾並用EA (3×100 mL)洗滌。濾液及經洗滌溶液經Na_2SO_4乾燥、過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(200 g，粗物質)。^1H NMR (400MHz,

$CDCl_3$) δ 6.43 (s, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 2.67 - 2.38 (m, 4H)

步驟2-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-側氧基-四氫呋喃-2-甲醯胺

【0407】 在0℃下向5-側氧基四氫呋喃-2-甲酸(120 g，922 mmol)中緩慢添加$SOCl_2$ (246 g，2.07 mol)。在85℃下攪拌混合物3小時，且隨後在15℃下攪拌混合物6小時。在真空中濃縮混合物。在0℃下於N_2下將殘餘物溶解於無水DCM (1 L)中。此後，添加Et_3N (187 g，1.84 mol)及4-甲氧基苯甲基胺(101 g，738 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液，隨後在15℃下攪拌混合物3小時。完成後，添加水(600 mL)且用DCM (3×300 mL)萃取混合物。經合併之有機相用0.5 M HCl (500 mL)、鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液且藉由急驟矽膠層析(PE:EA = 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(138 g，產率60%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 - 7.20 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.89 - 6.87 (d, *J* = 8.0, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.4.36 (m, 2H) 3.81 (s, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.38 (m, 1H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 272.0 $(M+Na)^+$。

步驟3-3-羥基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮

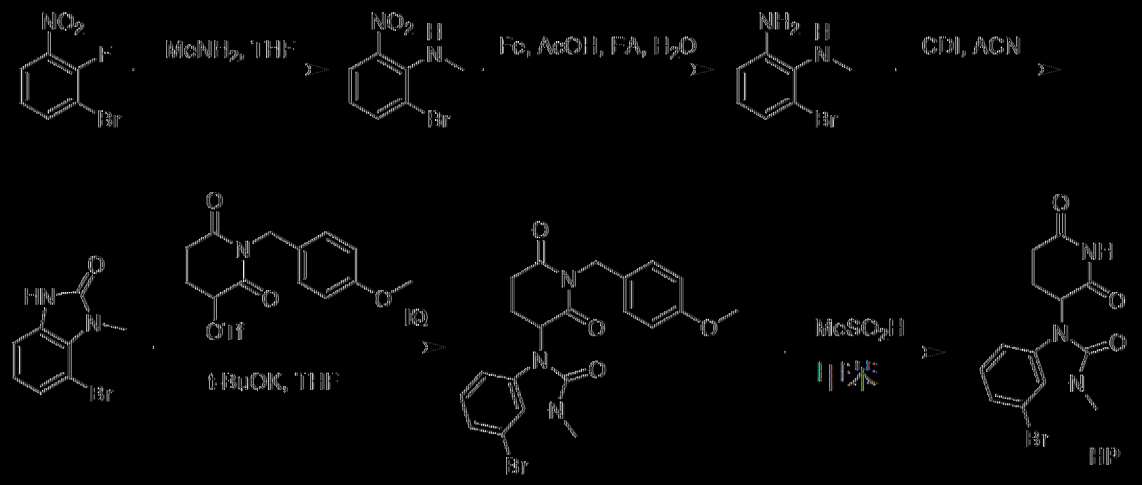
【0408】 使N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-側氧基-四氫呋喃-2-甲醯胺(138 g，553 mmol)於無水THF (1500 mL)中之溶液冷卻至-78℃。隨後，在-78℃下在氮氣氛圍下緩慢地逐滴添加含t-BuOK (62.7 g，559 mmol)之無水THF溶液(1000 mL)。在-40℃下攪拌所得反應混合物1小時。完成後，用飽和NH_4Cl溶液(100 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(3×1500 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠層析(PE:EA = 1:1)純化殘餘

物，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.28 g，產率92%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.80 (dq, *J* = 4.8, 13.1 Hz, 1H)。

步驟4. 1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基-3-哌啶基] 三氟甲烷磺酸酯

在0℃下向3-溴基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮(43.0 g，173 mmol)及吡啶(27.3 g，345 mmol)於DCM (500 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸三氟甲磺醯酯(73.0 g，258 mmol)。在10℃下於N_2下攪拌混合物1.5小時。完成後，在真空中濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析(PE:EA = 20:1/8:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色膠狀之標題化合物(45.0 g，產率68%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 2H)。

3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(中間物HIP)



步驟1. 2-溴-N-甲基-6-硝基-苯胺

[0409] 向1-溴-2-氟-3-硝基苯(40.0 g，181 mmol，CAS編號

58534-94-4)於THF (40 mL)中之溶液中添加$MeNH_2$ (2 M，400 mL)。在60℃下攪拌反應混合物12小時。完成後，將反應混合物倒入飽和$NaHCO_3$ (30 mL)中且用EA (3×200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈紅色油狀之標題化合物(40.0 g，產率95%)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 230.9 $(M+H)^+$。

步驟2-3-溴-N2-甲基-苯-1,2-二胺

【0410】向2-溴-N-甲基-6-硝基-苯胺(23.0 g，99.5 mmol)於EA (300 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物中添加AcOH (100 mL)。使混合物升溫至50℃。隨後將Fe (22.2 g，398 mmol)添加至反應混合物中且將混合物加熱至80℃，保持約4小時。完成後，將反應混合物過濾且在真空中濃縮。殘餘物用水(100 mL)稀釋且用EA (3×200 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且在真空中濃縮，得到呈紅色油狀之標題化合物(20.0 g，產率99%)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 6.73 - 6.70 (m, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.58 (s, 3H)。

步驟3-4-溴-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮

【0411】向3-溴-N2-甲基-苯-1,2-二胺(20.0 g，99.4 mmol)於ACN (300 mL)中之混合物中添加CDI (32.2 g，198 mmol)。在N_2氛圍下於85℃下攪拌反應混合物12小時。完成後，在真空中濃縮反應混合物。用水(200 mL)稀釋反應混合物，其中形成固體沈澱物，濾出沈澱物。固體用水(1 L)洗滌且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(20.0 g，產率88%)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 3.55 (s, 3H)。

步驟4-3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑-1-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]

哌啶-2,6-二酮

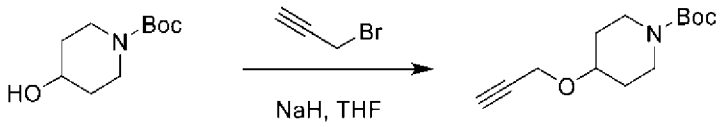
【0412】 向4-溴-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(12.0 g，52.8 mmol)於THF (300 mL)中之溶液中添加t-BuOK (7.12 g，63.4 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時。隨後，逐滴添加含[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基-3-哌啶基]三氟甲烷磺酸酯(20.1 g，52.8 mmol，中間物IQ)之THF溶液(100 mL)。於N_2下在20℃下攪拌所得反應混合物0.5小時。完成後，用飽和NH_4Cl (100 mL)將反應混合物淬滅且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾，在真空中濃縮濾液。藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(13.3 g，產率55%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (dq, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H)。

步驟5-3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮

【0413】 使3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑-1-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮(13.3 g，29.0 mmol)於Tol. (80 mL)及甲磺酸(40 mL)之混合溶劑中之混合物脫氣且用N_2淨化3次，且隨後在N_2氛圍下在120℃下攪拌混合物2小時。完成後，在真空中濃縮反應混合物以移除甲苯。向殘餘物中添加200 mL冰水，且隨後形成白色固體沈澱物。過濾混合物且收集濾餅，且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物

(7.30 g，產率74%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H)。

4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物TM)

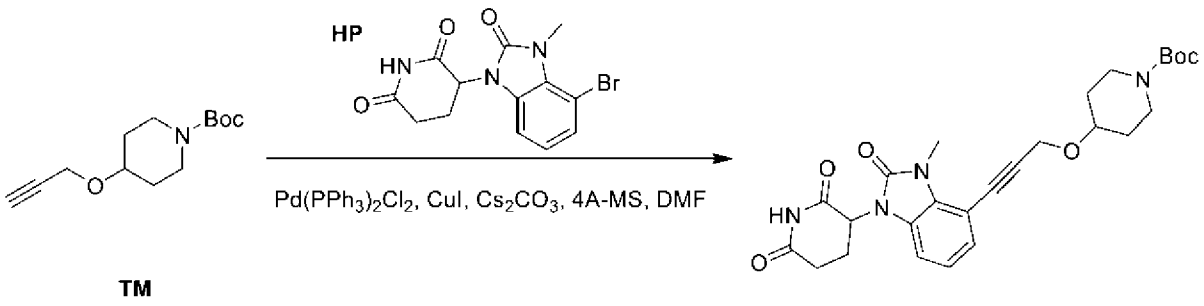


TM

【0414】 將4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.00 g，9.94 mmol，CAS編號109384-19-2)於無水THF (10 mL)中之溶液冷卻至0℃，且隨後添加NaH (477 mg，11.9 mmol，60%油狀分散液)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時。隨後，添加3-溴丙-1-炔(1.18 g，9.94 mmol，856 μL)。在25℃下攪拌所得反應混合物12小時。完成後，用水(1 mL)將反應混合物淬滅，隨後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。有機層用鹽水(20 mL)洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(2.38 g，產率100%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

3-[3-甲基-2-側氧基-4-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(中間物APT)

步驟1-4-[3-[1-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑--4-基]丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



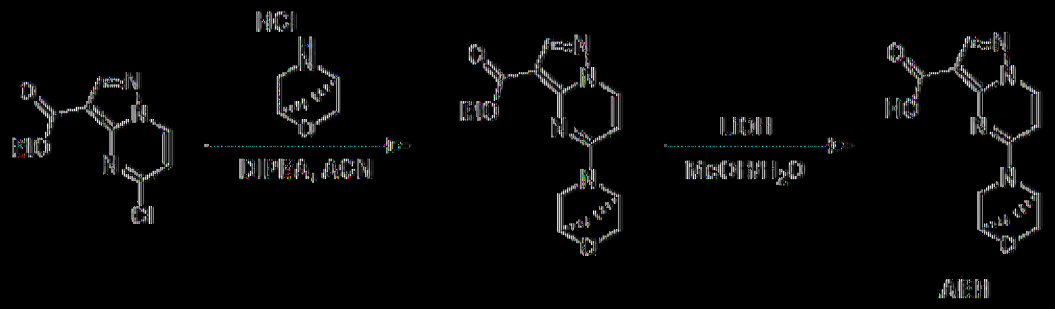
【0415】 在真空下使3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(300 mg，887 μmol，中間物HP)、4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(318 mg，1.33 mmol，中間物TM)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (124 mg，177 μmol)、CuI (33.8 mg，177 μmol)、4Å分子篩(400 mg)及Cs_2CO_3 (1.16 g，3.55 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液脫氣，且用N_2淨化若干次，且隨後在N_2下加熱至80℃持續2小時。完成後，在真空中濃縮反應混合物以移除DMF。用EA (50 mL)及水(20 mL)稀釋殘餘物。之後，將有機層分離且用鹽水(5 mL×2)洗滌、經無水Na_2SO_4乾燥、過濾，且在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。藉由逆相純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(222 mg，產率48%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 6H), 3.09 - 3.03(m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), LC-MS (ESI^+) *m/z* 441.2 $(M+H-56)^+$。

步驟2-3-[3-甲基-2-側氧基-4-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮



|0416| 向4-[3-[1-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑-4-基]丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.50 g，3.02 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物中添加TFA (23.1 g，202 mmol，15 mL)。在20℃下攪拌反應混合物1小時。完成後，在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之標題化合物(1.50 g，產率97%，TFA鹽)。LC-MS (ESI+) m/z 397.2 $(M+H)^+$。

5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(中間物AEH)



步驟1. 5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

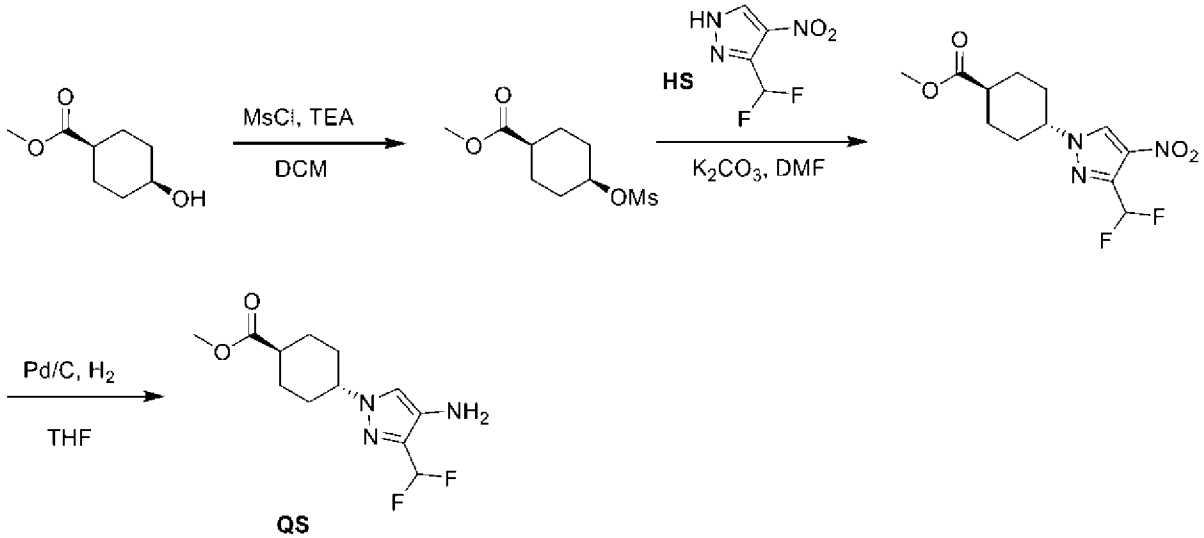
|0417| 向5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(200 mg，886 μmol，CAS編號1224944-77-7)及(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(144 mg，1.06 mmol，HCl鹽，CAS編號661470-56-0)於ACN (5.00 mL)中之溶液中添加DIPEA (343 mg，2.66 mmol)。在60℃下攪拌混合物3小時。完成後，在真空中濃縮反應混合物，隨後用水(5 mL)稀釋且用EA (2×10 mL)萃取。用鹽水(2×30 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(180 mg，產率

70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 - 8.18 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.87 (m, 2H), 3.75 - 3.38 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

【0418】 向5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(150 mg，520 μmol)於MeOH (10.0 mL)及H_2O (2.00 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(43.6 mg，1.04 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時。完成後，用水(1 mL)淬滅反應混合物，且在真空中濃縮以移除MeOH。隨後用HCl (1 N)酸化混合物直至pH=5為止。用EA(3×5 mL)萃取水相。用鹽水(2×10 mL)洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(135 mg，產率99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.31 - 9.30 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.44 - 6.12 (m, 1H), 5.29 - 4.58 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.77 - 3.49 (m, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 2H)。

4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己烷甲酸甲酯(中間物QS)



步驟1-4-甲基磺醯基氧基環己烷甲酸甲酯

【0419】 在0℃下向4-羥基環己烷甲酸甲酯(1.00 g，6.32 mmol，CAS編號3618-03-9)於DCM (10 mL)中之混合物中添加TEA (831 mg，8.22 mmol)及MsCl (1.09 g，9.48 mmol)，在0℃下攪拌反應混合物2小時。完成後，將混合物倒入冰水(50 mL)中且用DCM (2×30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2×50 mL)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之標題化合物(1.20 g，產率80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.91 (t, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.41 - 2.39 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.80 (t, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)。

步驟2-4-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]環己烷甲酸甲酯

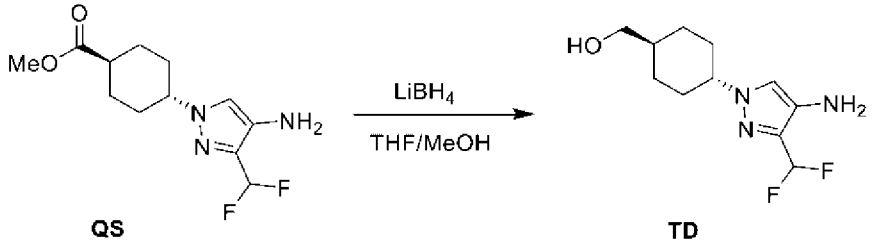
【0420】 向3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(555 mg，3.40 mmol，中間物HS)及4-甲基磺醯基氧基環己烷甲酸甲酯(1.20 g，5.08 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (2.11 g，15.2 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物12小時。完成後，將混合物倒入水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。經合併之有機相用鹽水(2×40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈棕色油狀之標題化合物(480 mg，產率25%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.25 - 6.96 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 3H), 2.40 (t, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.17 (m, 4H), 1.83 (d, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H)。

步驟3-4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己烷甲酸甲酯

【0421】 在N_2下向4-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]環己烷甲酸甲

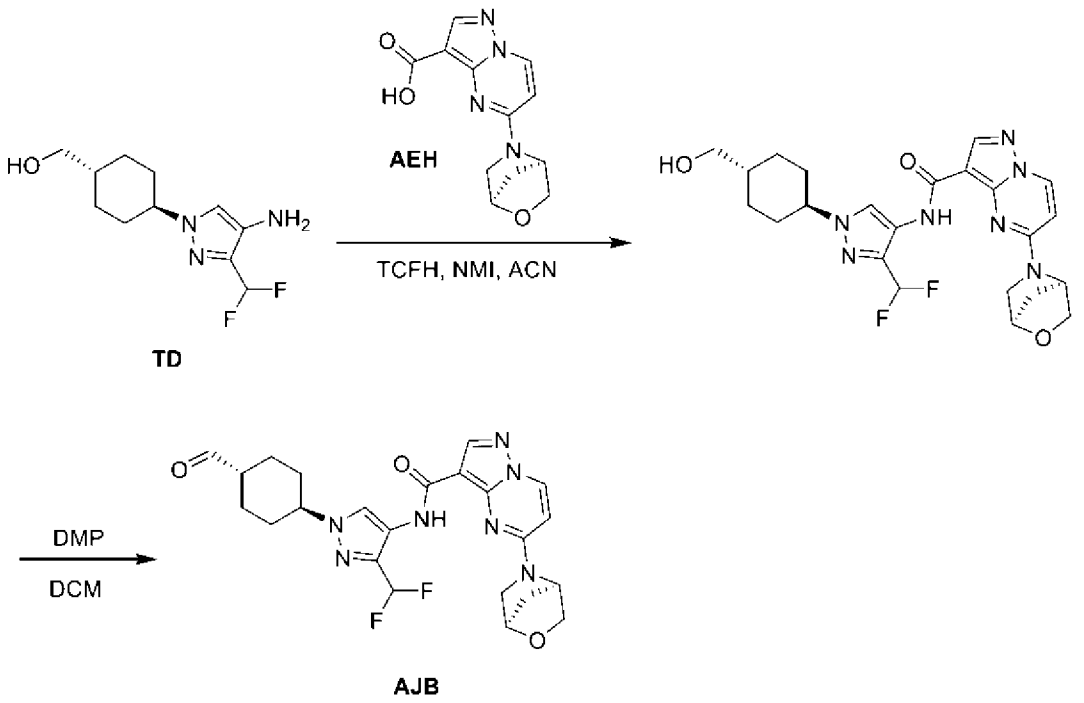
酯(430 mg，1.42 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加Pd/C (100 mg，10 wt%)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2氣淨化三次。在H_2 (15 psi)下在25℃下攪拌混合物12小時。完成後，過濾混合物且在真空中濃縮濾液，得到棕色固體標題化合物(350 mg，產率90%)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 274.1 $(M+H)^+$。

[4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己基]甲醇(中間物TD)



【0422】 在0℃下向4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己烷甲酸甲酯(1.20 g，4.39 mmol，中間物QS)於THF (80 mL)及MeOH (10 mL)中之混合物中添加$LiBH_4$ (191 mg，8.78 mmol)，隨後在60℃下攪拌混合物1小時。完成後，將反應混合物倒入水(120 mL)中，且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水相。經合併之有機相用鹽水(2×40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色固體狀之標題化合物(860 mg，產率79%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.02 (s, 1H), 6.82 - 6.53 (m, 1H), 3.94 (tt, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 2H), 1.56 (tt, *J* = 3.0, 6.4, 12.0 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 2H)。隨機指定絕對立體化學，化合物為反式異構體。

N-[3-(二氟甲基)-1-(4-甲醯基環己基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(中間物AJB)



步驟1-N-[3-(二氟甲基)-1-[4-(羥甲基)環己基]吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

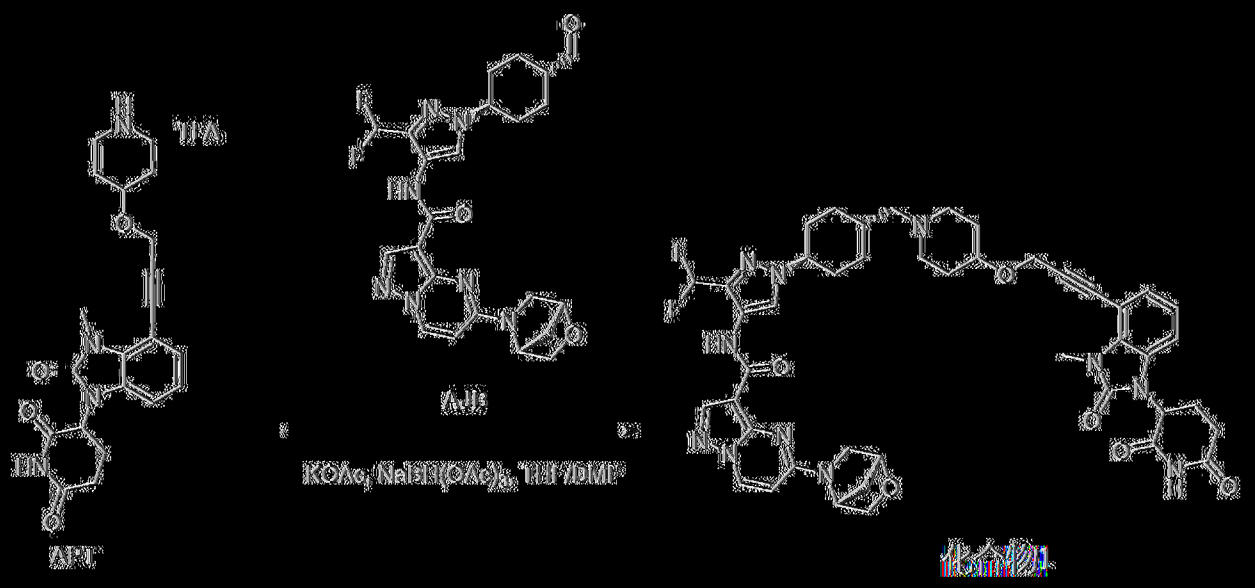
【0423】 向5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3.71 g，14.2 mmol，中間物AEH)於MeCN (75 mL)中之溶液中添加1-甲基咪唑(4.10 g，49.9 mmol，3.98 mL)、[氯(二甲胺基)亞甲基]-二甲基-銨；六氟磷酸鹽(4.80 g，17.1 mmol)。在20℃下攪拌混合物30分鐘。隨後將[4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己基]甲醇(3.5 g，14.2 mmol，中間物TD)添加至混合物中，在20℃下攪拌反應混合物2小時。完成後，過濾反應混合物且在真空中濃縮濾餅，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.80 g，產率55%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27 - 6.95 (m, 1H), 6.88 - 6.40 (m, 1H), 5.32 - 5.01 (m, 1H), 4.76 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.42 (m, 2H), 3.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H),

1.50 - 1.36 (m, 1H), 1.17 - 1.00 (m, 2H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 488.3 $(M+H)^+$。

步驟2-N-[3-(二氟甲基)-1-(4-甲醯基環己基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

【0424】向N-[3-(二氟甲基)-1-[4-(羥甲基)環己基]吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(3.80 g，7.79 mmol)於DCM (78 mL)中之溶液中添加DMP (3.64 g，8.57 mmol)，在20℃下攪拌反應混合物3小時。完成後，用$Na_2S_2O_3$ (50 mL)淬滅反應混合物且用DCM (2×60 mL)萃取。經合併之有機相用$NaHCO_3$及鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(3.30 g，產率87%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.27 - 6.94 (m, 1H), 6.88 - 6.40 (m, 1H), 5.30 - 5.02 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.41 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 6H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.24 (m, 2H)。

5-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4R)-4-((4-((3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)環己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(化合物1)



向3-[3-甲基-2-側氧基-4,3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮TFA (52.3 mg，106 μmol，中間物APT)及N-[3-(二氟甲基)-1-(4-甲醯基環己基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(51.4 mg，106 μmol，中間物AJB)於DMF (2 mL)與THF (10 mL)之混合溶劑中之溶液中添加KOAc (20.8 mg，212 μmol)。在10分鐘後，將NaBH(OAc)3 (44.9 mg，212 μmol)添加至上述混合物中且在25℃下攪拌反應混合物12小時。完成後，在真空中濃縮混合物。藉由逆相(0.1% FA)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26 - 6.96 (m, 4H), 6.88 - 6.43 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.04 (m, 1H), 4.79 - 4.77 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.43 (m, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.53 (m, 3H), 2.09 - 1.86 (m, 9H), 1.84 - 1.60 (m, 5H), 1.16 - 1.10 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 866.5 $(M+H)^+$。

實例A2.針對化合物1之OCI-LY10 (MSD)及hPBMC (流動分析)中之IRAK4降解

OCI-LY10分析中之IRAK4降解

【0425】 使用Meso Scale Discovery (MSD)技術定量量測OCI-LY10中IRAK4之降解。在96孔培養盤(Corning 3799)中以100 μL新鮮培養基中300,000個細胞/孔之密度接種OCI-LY10細胞。隨後將測試化合物以1至10 μM之最終最高濃度在1:3稀釋數列(總共8個劑量)中添加至分析培養盤中。隨後將分析培養盤在5% CO_2下在37℃下培育4至24小時。隨後將分析培養盤離心5分鐘且用100 μL/孔RIPA溶解緩衝液(Boston BioProducts BP-115D)與蛋白酶抑制劑處理細胞集結粒。為製備MSD分析培養盤(Meso Scale Discovery目錄號L15XA-3)，培養盤在PBS中以40 μL/孔塗佈有2 μg/mL捕捉抗體(小鼠抗IRAK4抗體[2H9]，ab119942)。隨後在4℃下培育培養盤隔夜，用150 μL/孔TBST緩衝液(Cell Signaling Technology，目錄號9997S)洗滌3次，且用150 μL/孔阻斷緩衝液(Meso Scale Discovery目錄號R93BA-4)阻斷。隨後將細胞溶解物添加至MSD分析培養盤中，且在室溫下培育培養盤1小時。隨後用150 μL/孔TBST緩衝液及25 μL/孔初級偵測抗體(來自Abcam.目錄號ab32511之家兔抗IRAK4抗體[Y279]，1 μg/mL)洗滌培養盤3次。分析培養盤隨後在室溫下培育1小時，用150 μL/孔TBST緩衝液及25 μL/孔二級偵測抗體洗滌3次，添加SULFO-TAG抗家兔抗體(來自Meso Scale Discovery、目錄號R32AB-1之抗家兔抗體，1 μg/mL)。分析培養盤隨後在室溫下培育1小時，用150 μL/孔TBST緩衝液洗滌3次，且添加150 μL/孔MSD讀取緩衝液(Meso Scale Discovery目錄號R92TC-2)。隨後藉由MSD讀取器(Meso Scale Discovery，Model Quick

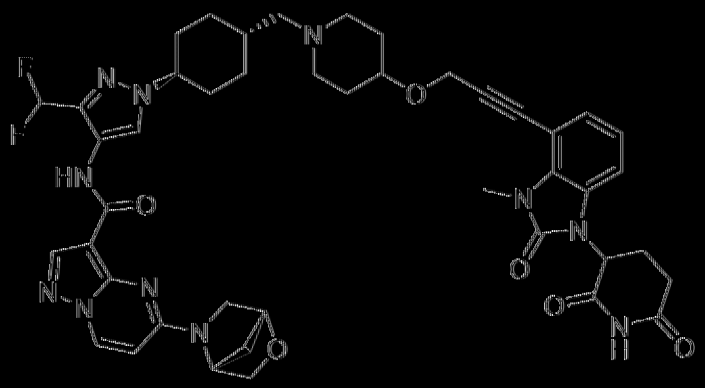
Plex SQ 120)分析培養盤。隨後藉由來自GraphPad之軟體Prism 7.0分析資料，且使用三參數邏輯方程式擬合劑量依賴性IRAK4降解以計算DC_{50}。在4小時之後，化合物1在Meso Scale Discovery分析中展現<0.01 μM之DC_{50}。

hPBMC降解流動分析

【0426】將冷凍周邊血液單核細胞(PBMC)解凍至具有10% FBS之RPMI中且使其復原。與解凍同一天，將PBMC接種於96孔培養盤中，每孔90 μL。製備化合物培養盤且用0.1%之最終DMSO濃度進行10.5倍稀釋。添加測試化合物(每孔10 μL)，密封且在37℃，5% CO_2下培育20小時(對於4小時處理，製備化合物且第二天添加)。在處理培育期(第1天)之後，將1.6% PFA添加至PBMC培養盤中且置放於培養盤震盪器上持續30秒且在室溫下培育10分鐘。快速離心細胞且用PBS/0.5%BSA洗滌兩次，抽吸成集結粒且置放於-80℃冷凍器中直至針對流動進一步處理。在流動運行當天，使PBMC培養盤解凍且將樣品轉移至PCR培養盤。將預滲透染色混合液(CD3 Ax488/CD8 BUV805/CD14 BUV395/CD16/56 BV711/CD19 BV785)添加至樣品中且在室溫下培育30分鐘。樣品洗滌兩次且在4℃下用甲醇滲透10分鐘。樣品洗滌兩次且添加後滲透染色混合液(CD4 PE/IRAK4 Ax647 BD#560315)，且在室溫下培育30分鐘。樣品用PBS/BSA洗滌兩次且在BD LSRFortessa上運行。藉由SSCH/FSCH及單細胞閘控單核細胞。隨後經由CD14正閘極閘控單核球且經由CD14負閘極閘控淋巴細胞。為了測定絕對值DC50及最大降解值，使MFI值標準化至DMSO最大值及20小時10 μM最小對照值。使用4參數邏輯回歸曲線擬合計算二十小時劑量曲線，無約束條件(若觀測到勾狀效應，則移除頂部劑

且底部限定為0)。在20小時之後，化合物1在流動分析中展現<0.01 μM之DC_{50}。

實例1：製備化合物1之游離鹼形式A及B



化合物1

[0427] 如本文中其他地方所描述製備化合物1。

化合物1之形式A

[0428] 化合物1之形式A製備如下：

[0429] 將約1 g化合物1稱取至20 mL小瓶中且轉移至100 mL Duran燒瓶，繼而40 mL乙醇:水(80:20)以形成漿液。小瓶隨後封蓋，用封口膜密封且溫度以4小時循環在環境溫度(大致22℃)與40℃之間循環72小時。隨後在真空下使用具有70.0 mm Ø濾紙之布赫納漏斗(Buchner funnel)過濾材料。將固體轉移至預稱重結晶盤，且隨後在真空下在40℃下乾燥約12小時。在乾淨小瓶中保留大致20 mL母液。

[0430] 所得材料之特徵化展現化合物1游離鹼之結晶型A。如藉由HPLC所測定，所得材料具有94.2%之純度。

[0431] 上述表1於下文中再現且闡述針對化合物1之形式A所觀測到之X射線繞射峰。

表1. 化合物1之形式A之XRPD峰位置

位置(°2θ)	強度%	位置(°2θ)	強度%
6.0	38.7	19.0	19.9
7.6	19.2	19.7	32.5
9.0	9.8	21.1	20.3
12.2	10.8	22.3	18.7
15.2	22.0	23.0	37.9
16.5	100.0	23.9	36.8
17.2	43.3	25.1	11.3
18.4	32.9	26.7	10.1

[0432] 圖1A描繪化合物1之形式A之XRPD圖。

[0433] 圖1B描繪化合物1之形式A之FT-IR光譜。

[0434] 圖1C描繪化合物1之形式A之^{1}H NMR光譜。

化合物1之形式B

[0435] 化合物1之形式B製備如下：

[0436] 將大致500 mg接收到之化合物1稱取至20 mL小瓶中且添加20 mL乙醇:水(93:7)，繼而4滴二氯甲烷，藉此形成漿液。小瓶隨後封蓋，用封口膜密封且溫度以4小時循環在環境溫度(大致22℃)與40℃之間循環72小時。隨後在真空下使用具有42.5 mm Ø濾紙之布赫納漏斗過濾材料。將固體轉移至預稱重小瓶，且隨後在真空下在40℃下乾燥大致12小時。在乾淨小瓶中保留大致15 mL母液。

[0437] 所得材料之特徵化展現化合物1游離鹼之結晶型B。如藉由HPLC所測定，所得材料具有94.8%之純度。

[0438] 上述表2於下文中再現且闡述針對化合物1之形式B所觀測到之X射線繞射峰。

表2. 用於化合物1之形式B之XRPD峰位置

位置(°2θ)	強度%	位置(°2θ)	強度%
3.2	100.0	18.2	51.0
6.4	19.4	18.8	24.3
8.0	5.5	19.3	16.1
9.1	11.9	19.7	23.0

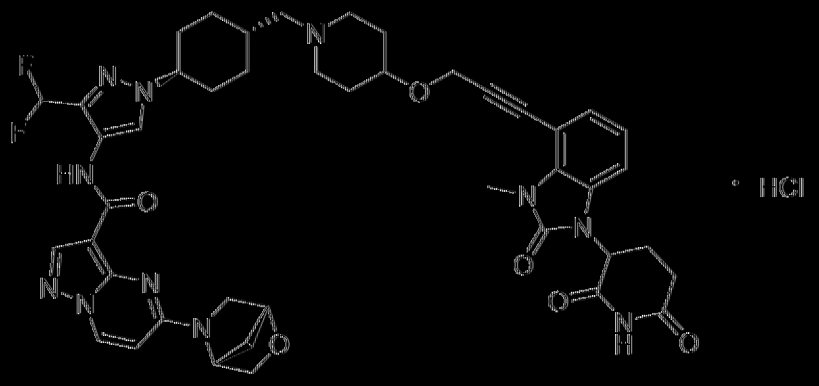
11.6	23.8	20.9	27.8
12.9	14.7	21.7	7.4
15.2	15.0	22.8	30.1
15.8	21.6	23.1	31.7
16.2	36.0	24.3	19.8
16.5	36.1	25.3	22.6
17.1	36.7	26.0	8.1

[0439] 圖2A描繪化合物1之形式B之XRPD圖。

[0440] 圖2B描繪化合物1之形式B之FT-IR。

[0441] 圖2C描繪化合物1之形式B之^{1}H-NMR光譜。

實例2：製備化合物2之形式A



化合物2

化合物2之形式A

[0442] 化合物2之形式A製備如下：

[0443] 將大致1 g化合物1稱取至20 mL小瓶中且轉移至100 mL Duran燒瓶，繼而30 mL乙腈以形成漿液。將1.05當量HCl (呈HCl於THF中之1 M儲備溶液形式)添加至漿液中。在添加酸後，樣品仍為漿液。燒瓶隨後封蓋，用封口膜密封且溫度以4小時循環在環境溫度(大致22℃)與40℃之間循環72小時。隨後在真空下使用具有70.0 mm Φ濾紙之布赫納漏斗過濾材料。將固體轉移至預稱重結晶盤，且隨後在真空下在40℃下乾燥大致12小時。在乾淨小瓶中保留大致20 mL母液。

[0444] 所得材料之特徵在展現化合物2之無水結晶型A。如藉由

HPLC所測定，所得材料具有92.2%之純度。

【0445】 上述表3於下文再現且闡述針對化合物**2**之形式A所觀測到之X射線繞射峰。

表3-化合物2之形式A之XRPD峰位置

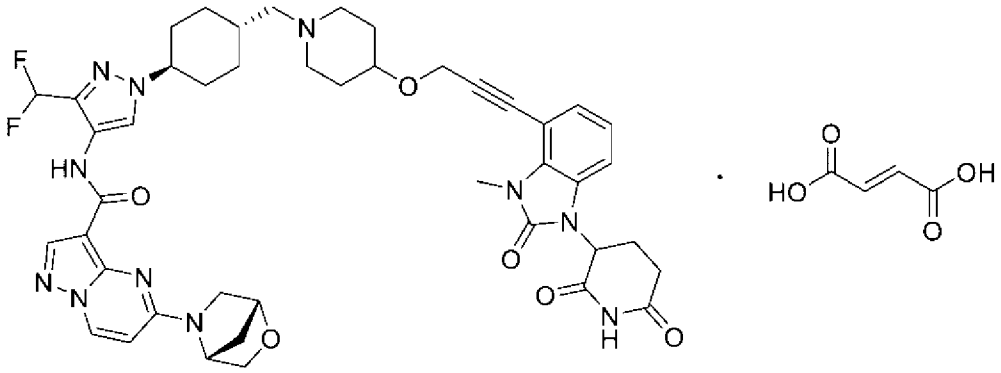
位置(°2*θ*)	強度%	位置(°2*θ*)	強度%
3.1	11.2	19.0	41.8
8.5	18.0	19.7	17.4
9.5	19.2	21.0	58.9
10.8	24.4	21.2	56.9
11.4	20.7	23.3	42.2
11.8	28.6	25.7	16.9
12.3	19.0	26.6	6.0
14.1	39.4	28.1	20.0
15.3	18.9	29.5	32.7
17.0	55.1	30.7	2.9
17.3	100.0	32.0	3.2
18.2	24.7	33.7	3.2

【0446】 **圖3A**描繪化合物**2**之形式A之XRPD圖。

【0447】 **圖3B**描繪化合物**2**之形式A之FT-IR光譜。

【0448】 **圖3C**描繪化合物**2**之形式A之^{1}H-NMR光譜。

實例3：製備化合物3之形式A



化合物**3**

化合物3之形式A

【0449】 化合物**3**之形式A製備如下：

【0450】 將大致1 g化合物**1**稱取至20 mL小瓶中且轉移至100 mL

Duran燒瓶，繼而30 mL內酮以形成漿液。將1.05當量反丁烯二酸(呈反丁烯二酸於THF中之1 M儲備溶液形式)添加至漿液中。在添加酸後，樣品仍為漿液。小瓶隨後封蓋，用封口膜密封且溫度以4小時循環在環境溫度(大致22℃)與40℃之間循環72小時。隨後在真空下使用具有70.0 mm 玻濾紙之布赫納漏斗過濾材料。將固體轉移至預稱重結晶盤，且隨後在真空下在40℃下乾燥大致12小時。在乾淨小瓶中保留大致2.0 mL母液。

[0451] 所得材料之特徵化展現化合物3之無水結晶型A。如藉由HPLC所測定，所得材料具有92.4%之純度。

[0452] 上述表4於下文再現且闡述針對化合物3之形式A所觀測到之X射線繞射峰。

表4 化合物3之形式A之XRPD峰位置

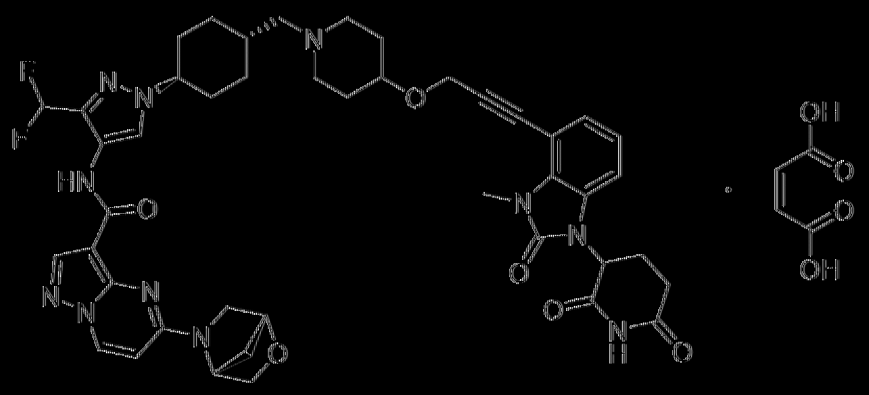
位置(°2θ)	強度%	位置(°2θ)	強度%
3.1	55.3	16.2	100.0
5.9	52.5	17.2	73.6
6.4	68.1	18.6	51.3
8.2	11.9	20.9	67.7
10.5	40.4	22.0	44.5
11.9	71.8	23.4	60.4
13.2	38.9	25.0	34.7
14.9	40.2	26.8	40.8

[0453] 圖4A描繪化合物3之形式A之XRPD圖。

[0454] 圖4B描繪化合物3之形式A之FT-IR光譜。

[0455] 圖4C描繪化合物3之形式A之^{1}H NMR光譜。不意欲限於任何特定理論，反丁烯二酸盤CH 峰之整合建議化合物3之形式A中反丁烯二酸盤與化合物1游離鹼之1:1比率。

實例4：製備化合物4之形式A



化合物4

化合物4之形式A

[0456] 化合物4之形式A製備如下：

[0457] 將大致1 g化合物1稱取至20 mL小瓶中且轉移至100 mL Duran燒瓶，繼而30 mL丙酮以形成漿液。將1.05當量順丁烯二酸(呈順丁烯二酸於THF中之1 M儲備溶液形式)添加至漿液中。在添加酸後，樣品仍為漿液。燒瓶隨後封蓋，用封口膜密封且溫度以4小時循環在環境溫度(大致22℃)與40℃之間循環72小時。隨後在真空下使用具有70.0 mm #濾紙之布赫納漏斗過濾材料。將固體轉移至預稱重結晶盤，且隨後在真空下在40℃下乾燥大致12小時。在乾淨小瓶中保留大致20 mL母液。所得材料之特徵化展現化合物4之無水結晶型A。

[0458] 下述表5於下文再現且闡述針對化合物4之形式A所觀測到之X射線繞射峰。如藉由HPLC所測定，所得材料具有92.2%之純度。

表5 化合物4之形式A之XRPD峰位置

位置(°2θ)	強度%
3.3	56.2
6.4	100.0
8.0	33.7
12.7	36.8
16.7	73.4
18.5	38.3
20.4	23.9
25.4	27.3
26.8	16.4

【0459】 **圖5A**描繪化合物**4**之形式A之XRPD圖。

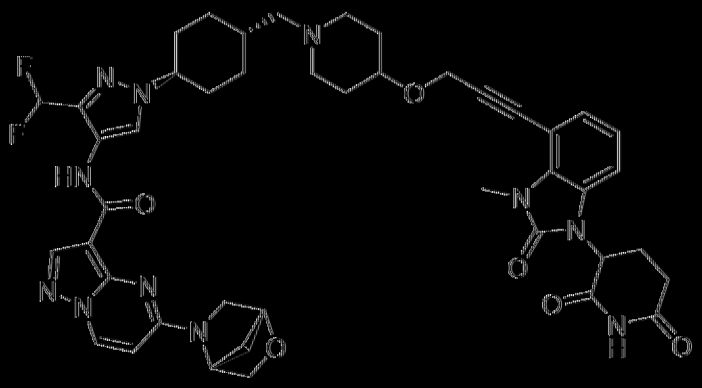
【0460】 **圖5B**描繪化合物**4**之形式A之FT-IR光譜。

【0461】 **圖5C**描繪化合物4之形式A之^{1}H-NMR光譜。不意欲限於任何特定理論，順丁烯二酸鹽-CH=峰之整合建議化合物**4**之形式A中順丁烯二酸鹽與化合物**1**游離鹼之1:1比率。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物1之結晶固體形式，



1

其選自形式A及形式B。

【請求項2】

如請求項1之結晶固體形式，其中該化合物為實質上不含非晶形化合物1之結晶固體。

【請求項3】

如請求項1之結晶固體形式，其中該化合物實質上不含雜質。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之結晶固體形式，其中該結晶固體形式為化合物1之形式A。

【請求項5】

如請求項4之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的一或多個峰。

【請求項6】

如請求項4之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的兩個或多於兩個

峰。

【請求項7】

如請求項4之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的三個或多於三個峰。

【請求項8】

如請求項4之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的四個或多於四個峰。

【請求項9】

如請求項4之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.0、約16.5、約17.2、約23.0及約23.9°2θ處之彼等者的五個峰。

【請求項10】

如請求項4之結晶固體形式，其具有實質上如**圖1A**中所示之X射線粉末繞射圖案。

【請求項11】

如請求項1至3中任一項之結晶固體形式，其中該結晶固體形式為形式B。

【請求項12】

如請求項11之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之彼等者的一或多個峰。

【請求項13】

如請求項11之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約

3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之反射者的兩個或多於兩個峰。

[請求項14]

如請求項11之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之反射者的三個或多於三個峰。

[請求項15]

如請求項11之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之反射者的四個或多於四個峰。

[請求項16]

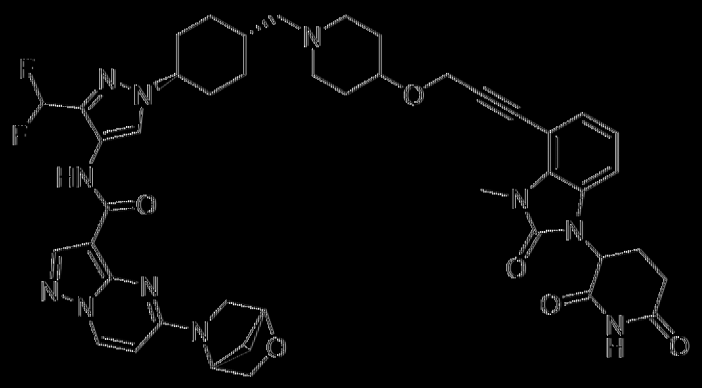
如請求項11之結晶固體形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約3.2、約16.2、約16.5、約17.1及約18.2°2θ處之反射者的五個峰。

[請求項17]

如請求項11之結晶固體形式，其具有實質上如圖2A中所示之X射線粉末繞射圖案。

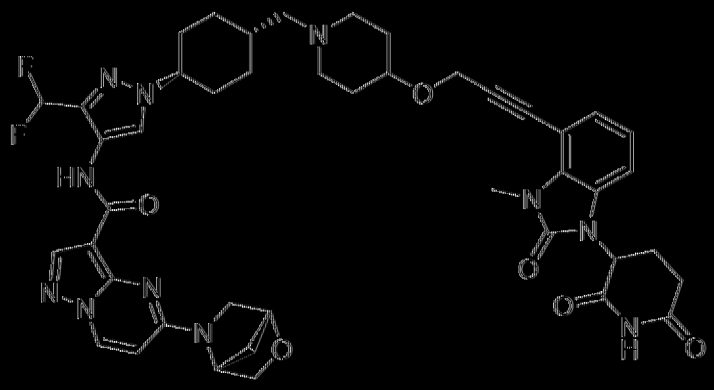
[請求項18]

一種化合物1之鹽形式：



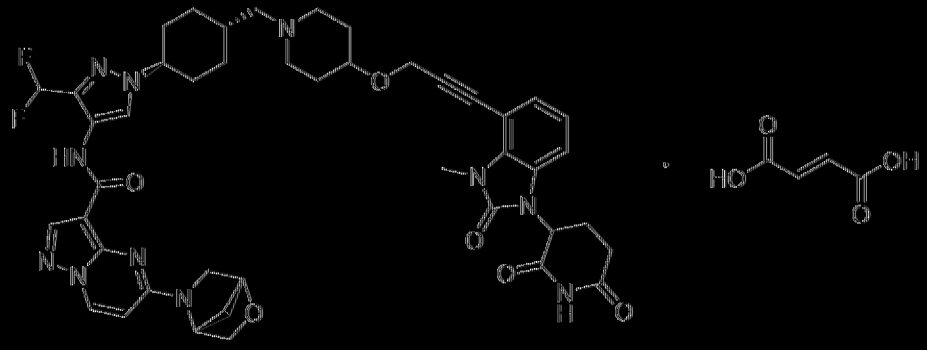
1

其選自：



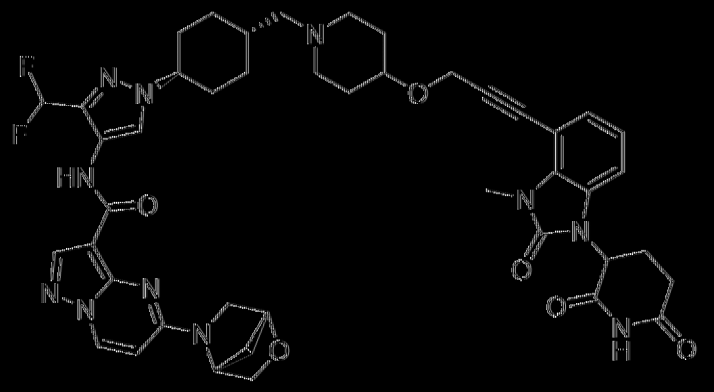
· HCl

化合物2：



；

化合物3：



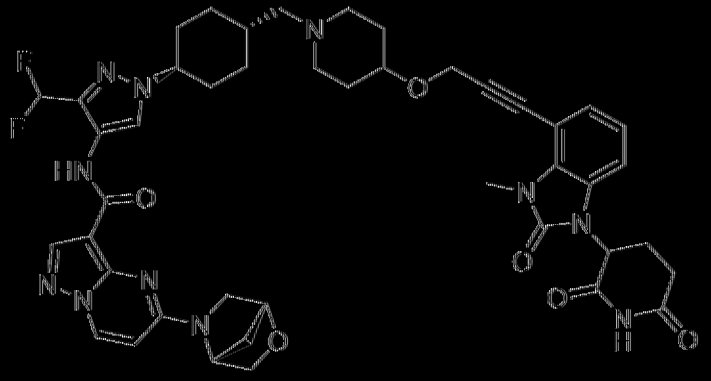
；及

化合物4：

。

|(請求項19)|

如請求項18之晶形式，其中該化合物1之晶形式為化合物2：



· HCl

2

。

|(請求項20)|

如請求項19之鹽形式，其中該鹽形式為結晶。

【請求項21】

如請求項19之鹽形式，其中該鹽形式為實質上不含非晶形化合物**2**之結晶固體。

【請求項22】

如請求項19至21中任一項之鹽形式，其中該鹽形式實質上不含雜質。

【請求項23】

如請求項19至22中任一項之鹽形式，其中該鹽形式為化合物**2**之形式A。

【請求項24】

如請求項23之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的一或多個峰。

【請求項25】

如請求項23之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的兩個或多於兩個峰。

【請求項26】

如請求項23之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的三個或多於三個峰。

【請求項27】

如請求項23之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的四個或多於四個峰。

[請求項28]

如請求項23之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之彼等者的五個或多於五個峰。

[請求項29]

如請求項23之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有位於約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之六個或多於六個峰。

[請求項30]

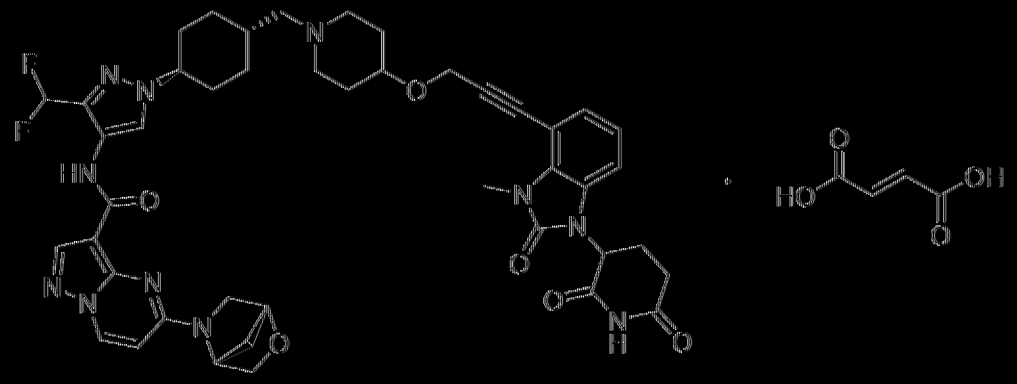
如請求項23之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有位於約14.1、約17.0、約17.3、約19.0、約21.0、約21.2及約23.3°2θ處之七個峰。

[請求項31]

如請求項23之鹽形式，其具有實質上如圖3A中所示之XRPD。

[請求項32]

如請求項18之鹽形式，其中該化合物1之鹽形式為化合物3：



3 。

【請求項33】

如請求項32之鹽形式，其中該鹽形式為結晶。

【請求項34】

如請求項32之鹽形式，其中該鹽形式為實質上不含非晶形化合物**3**之結晶固體。

【請求項35】

如請求項32至34中任一項之鹽形式，其中該鹽形式實質上不含雜質。

【請求項36】

如請求項32至35中任一項之鹽形式，其中該鹽形式為化合物**3**之形式A。

【請求項37】

如請求項36之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的一或多個峰。

【請求項38】

如請求項36之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的兩個或多於兩個峰。

【請求項39】

如請求項36之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的三個或多於三個峰。

【請求項40】

如請求項36之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的四個或多於四個峰。

[請求項41]

如請求項36之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約6.4、約11.9、約16.2、約17.2及約20.9°2θ處之彼等者的五個峰。

[請求項42]

如請求項36之鹽形式，其具有實質上如圖4A中所示之XRPD。

[請求項43]

如請求項18之鹽形式，其中該化合物1之鹽形式為化合物4：



4 。

[請求項44]

如請求項43之鹽形式，其中該鹽形式為結晶。

[請求項45]

如請求項43之鹽形式，其中該鹽形式為實質上不含非晶形化合物4之結晶固體。

[請求項46]

如請求項43至45中任一項之鹽形式，其中該鹽形式實質上不含雜質。

[請求項47]

如請求項43至46中任一項之鹽形式，其中該鹽形式為化合物4之形式A。

【請求項48】

如請求項47之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約3.3、約6.4及約16.7°2θ處之彼等者的一或多個峰。

【請求項49】

如請求項47之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約3.3、約6.4及約16.7°2θ處之彼等者的兩個或多於兩個峰。

【請求項50】

如請求項47之鹽形式，在其X射線粉末繞射圖案中具有選自約3.3、約6.4及約16.7°2θ處之彼等者的三個峰。

【請求項51】

如請求項47之鹽形式，其具有實質上如**圖5A**中所示之XRPD。

【請求項52】

一種包含如請求項1至51中任一項之結晶固體形式或鹽形式及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的組合物。

【請求項53】

如請求項52之醫藥組合物，其進一步包含額外治療劑。

【請求項54】

一種降解患者或生物樣品中之IRAK1、IRAK2及/或IRAK4蛋白激酶之方法，其包含向該患者投與如請求項1至51中任一項之結晶固體形式或鹽形式或其醫藥組合物，或使該生物樣品與如請求項1至51中任一項之結晶固體形式或鹽形式或其醫藥組合物接觸。

【請求項55】

一種治療患者之IRAK1介導、IRAK2介導及/或IRAK4介導之病症、

疾病或病況之方法，其包含向該患者投與如請求項1至51中任一項之結晶固體形式或鹽形式或其醫藥組合物。

【請求項56】

如請求項55之方法，其進一步包含投與額外治療劑。

【請求項57】

如請求項55之方法，其中該IRAK1介導、IRAK2介導及/或IRAK4介導之病症、疾病或病況為發炎性病症。

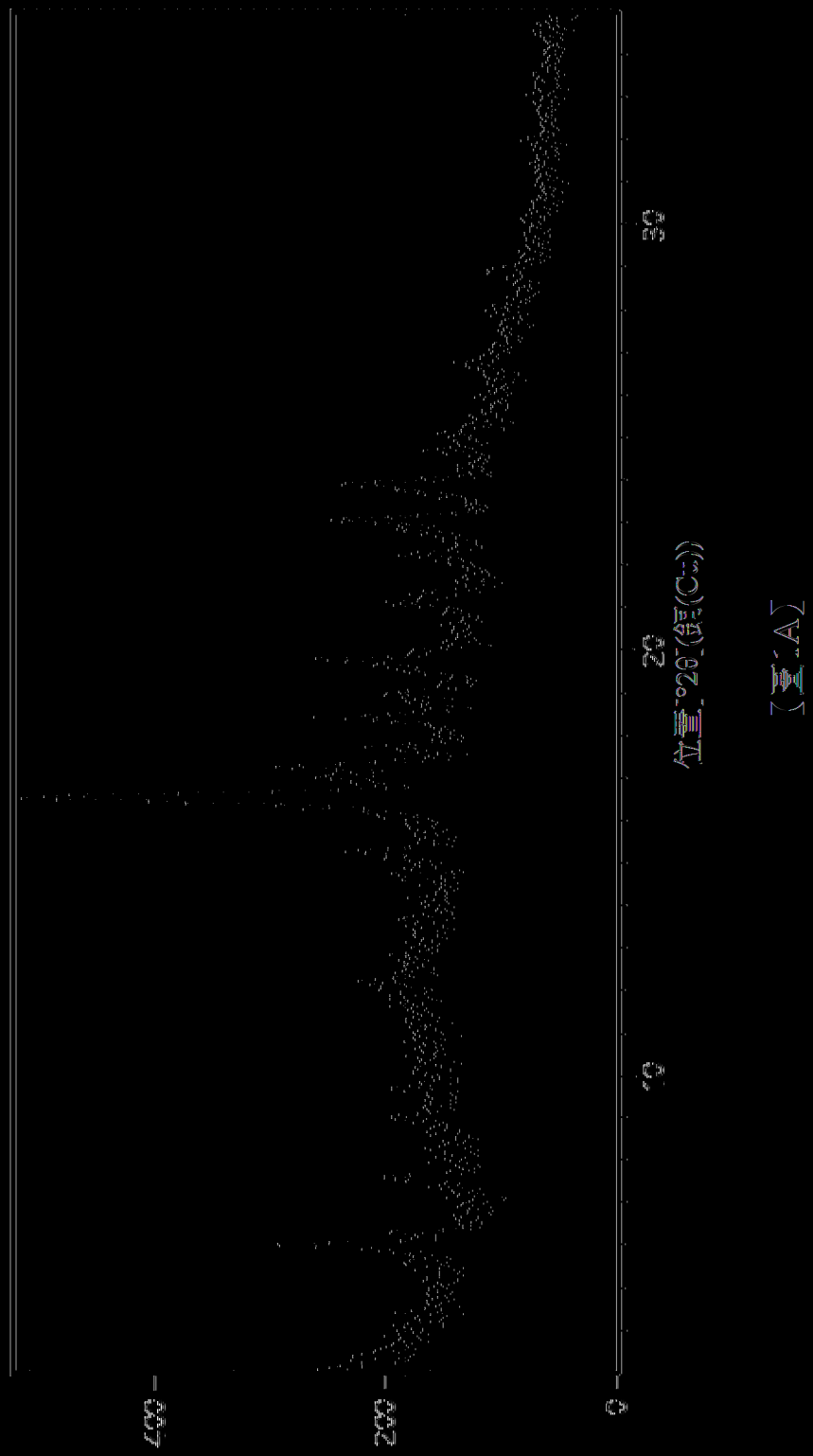
【請求項58】

如請求項57之方法，其中該發炎性病症選自由以下組成之群：眼部過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎、春季結膜炎、過敏性鼻炎、溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血、特發性血小板減少症或涉及自體免疫反應或具有自體免疫成分或病源學之其他發炎性疾病、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、多發性軟骨炎、硬皮病、韋格納肉芽腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)或其他自體免疫發炎性腸病、大腸急躁症、乳糜瀉、牙周炎、玻璃膜病、腎病、腎絲球疾病、酒精性肝病、內分泌眼病變、格雷氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化症、葡萄膜炎(前部及後部)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、全身型幼年特發性關節炎、腎炎、憩室炎、間質性膀胱炎、腎絲球腎炎(具有或不具有腎病症候群，視情況包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)、慢性肉芽腫病、子宮內膜異位、

鉤端螺旋體病腎病、青光眼、視網膜疾病、衰老、頭痛、疼痛、複雜區域疼痛症候群、心肥大、肌肉萎縮、分解代謝病症、肥胖、胎兒生長遲緩、高膽固醇血症、心臟病、慢性心衰竭、間皮瘤、無汗性外胚層發育不良、白塞氏病(Behcet's disease)、色素失禁症、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰臟炎、遺傳性週期性發熱症候群、氣喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、重度、支氣管及運動誘發)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、嗜伊紅血球增多症、過敏反應、全身性過敏反應、鼻竇炎、二氧化矽誘發之疾病、COPD (減輕損傷、氣管發炎、支氣管高反應性、重塑或疾病進展)、肺病、囊腫纖維化、酸誘發性肺損傷、肺性高血壓、多發性神經病變、白內障、與全身性硬化症結合之肌肉發炎、包涵體肌炎、重症肌無力、甲狀腺炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、扁平苔癬、1型糖尿病、2型糖尿病、闌尾炎、異位性皮膚炎、過敏、瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植排斥反應、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、腸胃炎、荷-索二氏紫癜病(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、陰道炎、血管炎、外陰炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、尋常天疱瘡、落葉狀天疱瘡、類腫瘤天疱瘡、後天大皰性表皮鬆懈、急性

及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、隱熱蛋白相關週期性症候群(CAPS)及骨關節炎。

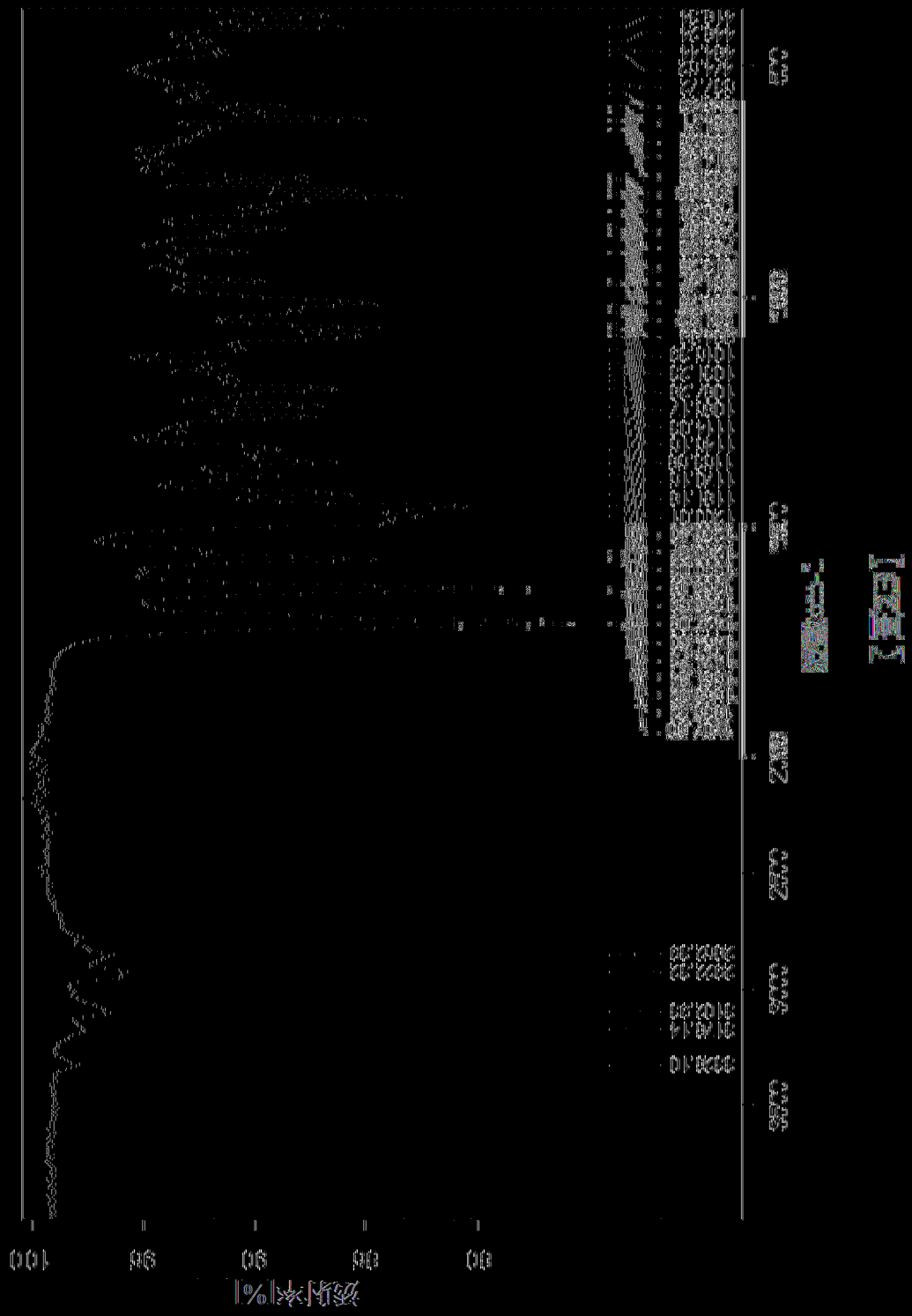
【發明圖式】




100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
穿透率(%)
波長(nm)
400
450
500
550
600
650
700
750
800
850
900
950
1000

圖3

【圖2A】



強度
繞射角2θ(度)(Cu-Kα)
圖3A

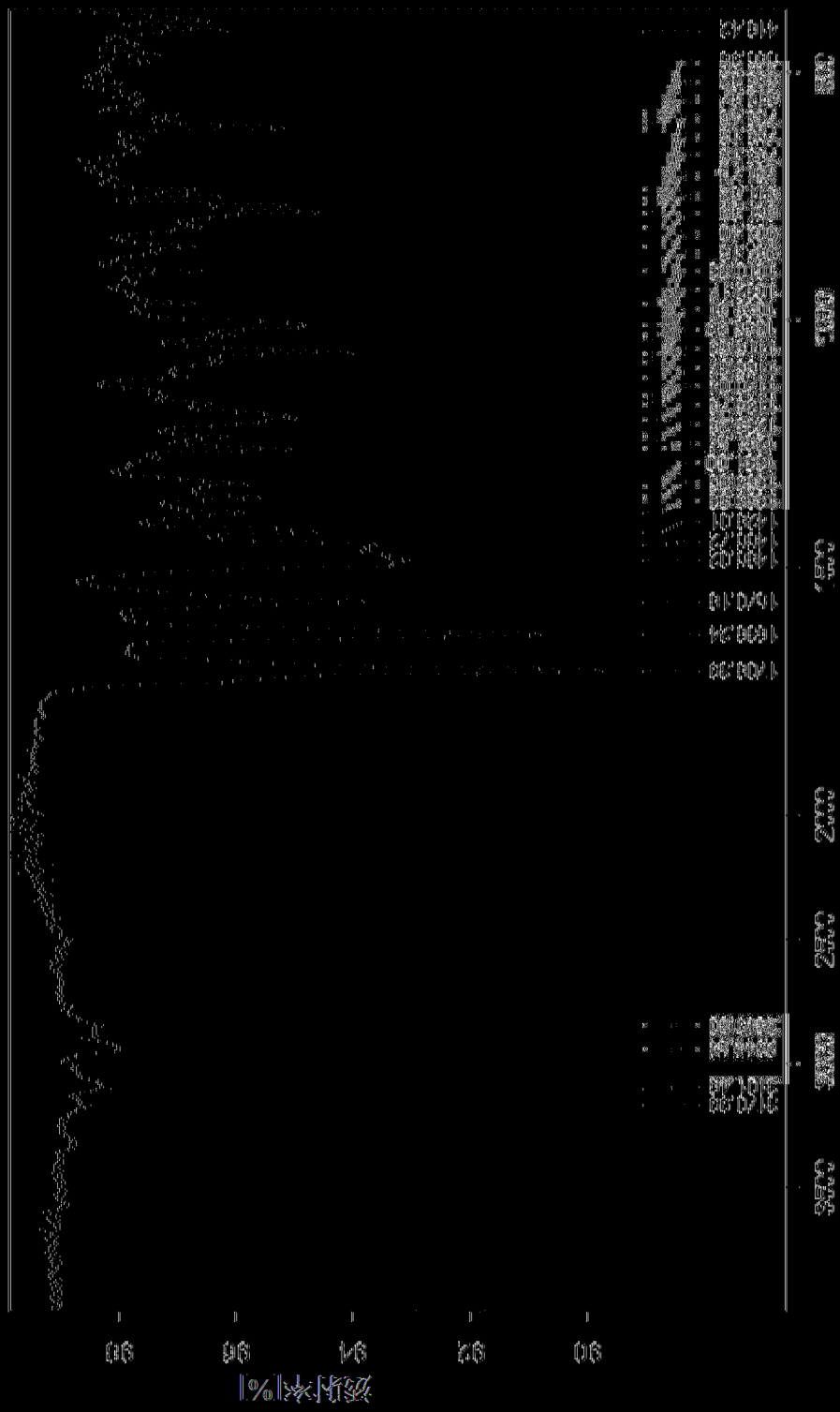


圖3


0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340
360
380
400
420
440
460
480
500
520
540
560
580
600
620
640
660
680
700
720
740
760
780

圖 3-1



【圖5A】

