



(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 201210599 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100128414

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 09 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/505 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/10 美國

61/372,349

(71)申請人：阿維拉製藥公司 (美國) AVILA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：威托斯奇 史堤芬 理查 WITOWSKI, STEVEN RICHARD (US)；威斯林 威廉

弗瑞德艾瑞克 三世 WESTLIN, WILLIAM FREDERICK III (US)；堤史特 理

查蘭德 威尼 TESTER, RICHLAND WAYNE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：10 共 53 頁

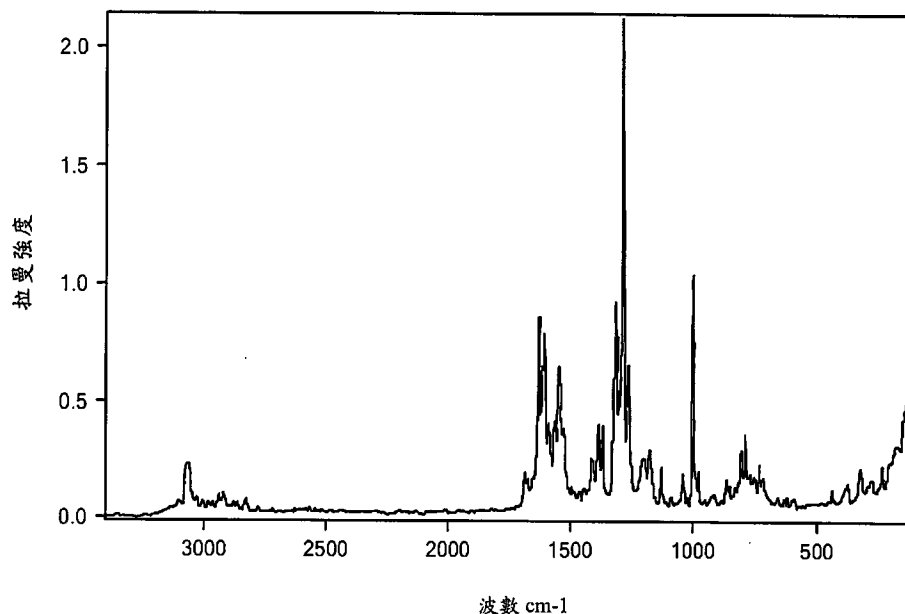
(54)名稱

BTK抑制劑之苯磺酸鹽

BESYLATE SALT OF A BTK INHIBITOR

(57)摘要

本發明提供一種鹽形式及其組合物，其適用作一或多種蛋白質激酶之抑制劑且展現該抑制劑之所要特徵。





(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 201210599 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100128414

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 09 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/505 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/10 美國

61/372,349

(71)申請人：阿維拉製藥公司 (美國) AVILA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：威托斯奇 史堤芬 理查 WITOWSKI, STEVEN RICHARD (US)；威斯林 威廉
弗瑞德艾瑞克 三世 WESTLIN, WILLIAM FREDERICK III (US)；堤史特 理
查蘭德 威尼 TESTER, RICHLAND WAYNE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：10 共 53 頁

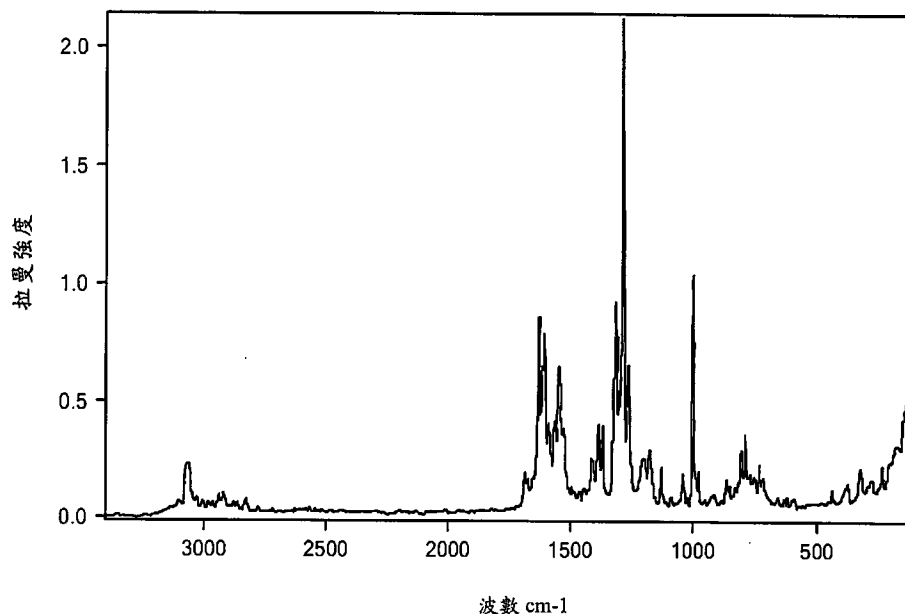
(54)名稱

BTK抑制劑之苯磺酸鹽

BESYLATE SALT OF A BTK INHIBITOR

(57)摘要

本發明提供一種鹽形式及其組合物，其適用作一或多種蛋白質激酶之抑制劑且展現該抑制劑之所要特徵。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供一種鹽形式及其組合物，其適用作蛋白質激酶之抑制劑。

本發明主張2010年8月10日申請的美國臨時申請案第61/372349號之優先權，其全文以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

近年來，由於對與疾病相關之酶及其他生物分子之結構有了更充分的瞭解，因而對搜尋新穎治療劑提供了極大的幫助。已成為廣泛研究對象之一個重要酶類別為蛋白質激酶。

蛋白質激酶構成負責控制細胞內多種信號轉導過程之結構上相關之酶的大家族。由於蛋白質激酶之結構及催化功能的保守，因此認為其係自共同祖先基因演化而來。幾乎所有激酶均含有類似的250-300個胺基酸之催化域。激酶可根據其磷酸化之受質而歸類於多個家族(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)。

一般而言，蛋白激酶藉由影響磷醯基自三磷酸核苷至信號傳導途徑中所涉及之蛋白質受體的轉移而介導細胞內信號傳導。此等磷酸化事件充當可調節或調控目標蛋白質生物功能之分子開/關轉換器。對多種細胞外刺激及其他刺激起反應，最終觸發此等磷酸化事件。該等刺激之實例包括環境及化學應力信號(例如滲壓衝擊、熱衝擊、紫外輻

射、細菌內毒素及 H_2O_2)、細胞激素(例如介白素-1(IL-1)及腫瘤壞死因子 α (TNF- α))及生長因子(例如顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)及纖維母細胞生長因子(FGF))。細胞外刺激可影響與細胞生長、遷移、分化、激素分泌、轉錄因子活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成控制及細胞週期調控相關的一或多種細胞反應。

許多疾病與由如上文所述之蛋白質激酶介導之事件觸發的異常細胞反應有關。此等疾病包括(但不限於)自體免疫性疾病、發炎性疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經及神經退化性疾病、癌症、心血管疾病、過敏症及哮喘、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及激素相關疾病。因此，仍需要尋找適用作治療劑之蛋白質激酶抑制劑。

【發明內容】

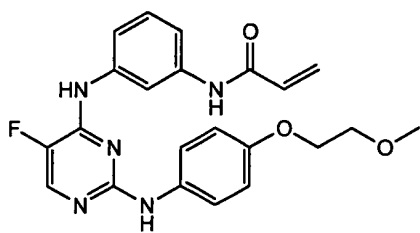
現已發現本發明之新穎鹽形式及其組合物適用作一或多種蛋白質激酶之抑制劑且展現該抑制劑之所要特徵。一般而言，此鹽形式及其醫藥學上可接受之組合物適用於治療如本文詳細描述之多種疾病或病症或減輕其嚴重性。

【實施方式】

本發明之某些態樣之一般性描述：

2010年2月4日公開的美國公開專利申請案第US 20100029610號(「'610公開案」，其全文以引用的方式併入本文中)描述某些2,4-經二取代之嘧啶化合物，其共價且不可逆地抑制一或多種蛋白質激酶之活性，包括布魯頓酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase;「BTK」)，其為TEC-激

酶之一成員。該等化合物包括化合物1：



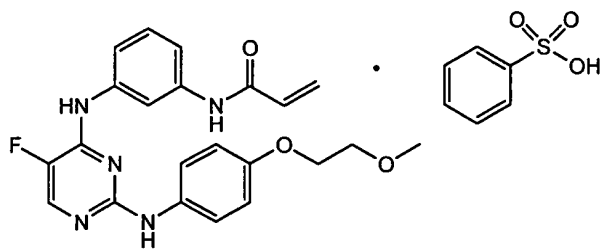
1

化合物1(*N*-(3-(5-氟-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯醯胺)指定為化合物編號I-182且化合物1之合成詳細描述於'610公開案之實例20中。

化合物1在多種檢測及治療模型中有活性，證明能共價且不可逆地抑制BTK(在酶促及細胞檢測中)。值得注意的是，發現化合物1在活體外及活體內均抑制B細胞增殖。因此，化合物1適用於治療一或多種與BTK活性相關之病症。

需要提供化合物1之鹽形式，其與化合物1相比賦予諸如改良的水溶性、穩定性及容易調配之特徵。因此，本發明提供化合物1之苯磺酸鹽。

根據一實施例，本發明提供由化合物2表示之化合物1之苯磺酸鹽：



2。

一般技術者將瞭解苯磺酸與化合物1離子鍵結形成化合

物2。預期化合物2可以多種物理形式存在。舉例而言，化合物2可呈溶液、懸浮液或固體形式。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。

在其他實施例中，本發明提供實質上不含雜質之化合物2。如本文中所用，術語「實質上不含雜質」意謂化合物不含大量外來物質。該外來物質可包括過量苯磺酸、過量化合物1、殘餘溶劑或可由化合物2之製備及/或分離產生的任何其他雜質。在某些實施例中，存在至少約95重量%之化合物2。在本發明之其他實施例中，存在至少約99重量%之化合物2。

根據一實施例，化合物2以至少約97重量%、97.5重量%、98.0重量%、98.5重量%、99重量%、99.5重量%、99.8重量%之量存在，其中百分比以該組合物之總重量計。根據另一實施例，相對於HPLC層析圖之總面積，化合物2含有不超過約3.0 HPLC面積%之總有機雜質，且在某些實施例中，不超過約1.5 HPLC面積%之總有機雜質。在其他實施例中，相對於HPLC層析圖之總面積，化合物2含有不超過約1.0 HPLC面積%之任何單一雜質；不超過約0.6 HPLC面積%之任何單一雜質，且在某些實施例中，不超過約0.5 HPLC面積%之任何單一雜質。

所描繪化合物2之結構亦意欲包括化合物2之所有互變異構形式。另外，此處描繪之結構亦意欲包括僅在一或多種

同位素增濃原子存在方面不同之化合物。舉例而言，除氫經氘或氚置換或碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃碳置換外具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。

化合物2之固體形式：

已發現化合物2可以多種形式存在。該等形式包括多晶型物、溶劑合物、水合物及非晶形物。所有此等形式由本發明涵蓋。在某些實施例中，本發明提供呈一或多種固體形式之混合物形式的化合物2，該等固體形式選自多晶型物、溶劑合物、水合物及非晶形化合物2。

如本文中所用，術語「多晶型物」係指(非溶劑化形式之)不同晶體結構，在該結構中化合物可結晶。如本文中所用，術語「溶劑合物」係指具有化學計量或非化學計量之量的溶劑併入晶體結構中的晶體形式。類似地，術語「水合物」係指具有化學計量或非化學計量之量的水併入晶體結構中的晶體形式。

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。如本文中所用，術語「實質上不含非晶形化合物2」意謂化合物不含大量非晶形化合物2。在某些實施例中，存在至少約95重量%之結晶化合物2。在本發明之其他實施例中，存在至少約99重量%之結晶化合物2。

在某些實施例中，化合物2為純晶體形式且因此不具有併入晶體結構中的任何水或溶劑。已發現化合物2可以至少一種不同純(亦即無水)晶體形式或多晶型物形式存在。

在一些實施例中，本發明提供在本文中稱為形式P1的化合物2之多晶型形式。在某些實施例中，本發明提供在本文中稱為形式P22的化合物2之多晶型形式。

在某些實施例中，本發明提供化合物2之形式P1。根據一態樣，化合物2之形式P1具有與圖2中所描繪實質上類似的粉末X射線繞射圖。根據另一實施例，化合物2之形式P1的特徵在於其在其粉末X射線繞射圖中具有一或多個選自位於約6.21、約9.48及約13.29°2- θ 處之峰。在一些實施例中，化合物2之形式P1的特徵在於其在其粉末X射線繞射圖中具有兩個或兩個選自位於約6.21、約9.48及約13.29°2- θ 處之峰。化合物2之形式P1的特徵在於其在其粉末X射線繞射圖中具有選自位於約6.21、約9.48及約13.29°2- θ 處之峰的所有三個峰。

如本文所用，術語「約」在提及°2- θ 值使用時係指所述值 $\pm 0.1^\circ 2-\theta$ 。製備化合物2之形式P1的方法在下文中描述。

在某些實施例中，本發明提供化合物2之形式P22。根據一態樣，化合物2之形式P22具有與圖6中所描繪實質上類似的粉末X射線繞射圖。根據另一實施例，化合物2之形式P22的特徵在於其在其粉末X射線繞射圖中具有一或多個選自位於約7.29、約8.38及約11.12°2- θ 處之峰。在一些實施例中，化合物2之形式P22的特徵在於其在其粉末X射線繞射圖中具有兩個或兩個以上選自位於約7.29、約8.38及約11.12°2- θ 處之峰。化合物2之形式P22的特徵在於其在其粉末X射線繞射圖中具有選自位於約7.29、約8.38及約

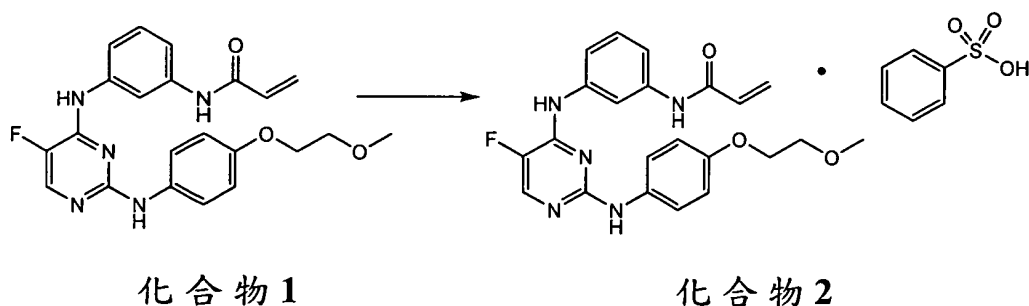
11.12°2- θ 處之峰的所有三個峰。

在一些實施例中，形式P22之特徵在於熔點為194°C。製備化合物2之形式P22的方法在下文中描述。

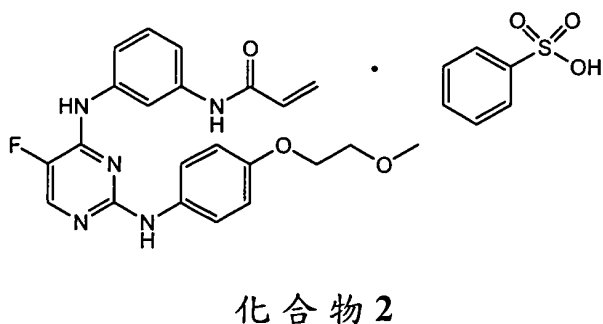
根據另一實施例，本發明提供呈非晶形固體形式之化合物2。非晶形固體已為一般技術者所熟知且通常藉由諸如尤其凍乾、熔融及自超臨界流體沈澱之方法製備。

提供化合物2之一般方法：

化合物1係根據在'610公開案中詳細描述的方法來製備，該公開案之全文以引用的方式併入本文中。化合物2根據以下流程自化合物1製備。

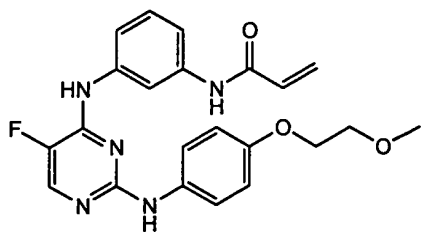


如上文一般流程中所描繪，化合物2係自化合物1藉由將化合物1與苯磺酸組合形成其苯磺酸鹽來製備。因此，本發明之另一態樣提供製備化合物2之方法：



包含以下步驟：

提供化合物1：



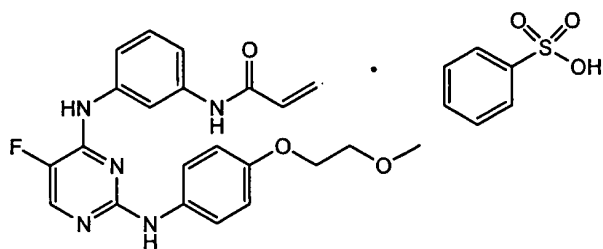
化合物 1

將化合物 1 與苯磺酸在合適溶劑中組合；及

視情況分離化合物 2。

合適溶劑可溶解一或多種反應組分，或者合適溶劑可利於攪拌一或多種反應組分之懸浮液。適用於本發明之合適溶劑之實例為質子性溶劑、極性非質子性溶劑或其混合物。在某些實施例中，合適溶劑包括醚、酯、醇、酮或其混合物。在某些實施例中，合適溶劑為甲醇、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。在其他實施例中，合適溶劑包括四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲亞砜、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、甲基第三丁基醚、第三丁醇、正丁醇及乙腈。在另一實施例中，合適溶劑為無水乙醇。在一些實施例中，合適溶劑為 MTBE。

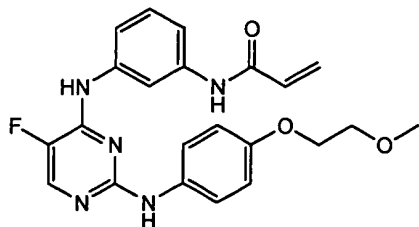
根據另一實施例，本發明提供製備化合物 2 之方法：



化合物 2

包含以下步驟：

將化合物 1：



化合物 1

與合適溶劑組合且視情況加熱以形成其溶液；

向該溶液中添加苯磺酸；及

視情況分離化合物 2。

如上文一般描述，將化合物 1 視情況在加熱下溶解於合適溶劑中。在某些實施例中，化合物 1 在約 50°C 至約 60°C 下溶解。在其他實施例中，化合物 1 在約 50°C 至約 55°C 下溶解。在其他實施例中，化合物 1 在溶劑之沸騰溫度下溶解。在其他實施例中，化合物 1 在不進行加熱下溶解。

在某些實施例中，將約 1 當量苯磺酸添加至化合物 1 中以得到化合物 2。在其他實施例中，將小於 1 當量之苯磺酸添加至化合物 1 中以得到化合物 2。在其他實施例中，將大於 1 當量之苯磺酸添加至化合物 1 中以得到化合物 2。在其他實施例中，將約 0.9 當量至約 1.1 當量之苯磺酸添加至化合物 1 中以得到化合物 2。在另一實施例中，將約 0.99 當量至約 1.01 當量之苯磺酸添加至化合物 1 中以得到化合物 2。

應瞭解，苯磺酸可以任何合適形式添加至化合物 1 與合適溶劑之混合物中。舉例而言，苯磺酸可以固體形式或以於合適溶劑中之溶液或懸浮液形式添加。合適溶劑可為與化合物 1 組合之溶劑相同的合適溶劑或可為不同溶劑。根據一實施例，苯磺酸以固體形式添加。在某些實施例中，

苯磺酸在添加至化合物1中之前與合適溶劑組合。根據另一實施例，苯磺酸以於合適溶劑中之溶液形式添加。在其他實施例中，溶解苯磺酸之合適溶劑為極性質子性或極性非質子性溶劑。該等溶劑包括水、醇、醚及酮。該等溶劑之實例包括水、甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、甲基第三丁基醚、第三丁醇、正丁醇及乙腈。在某些實施例中，合適溶劑係選自上文所述之溶劑且為無水的。根據一實施例，苯磺酸溶解於MTBE中。

在某些實施例中，將含有化合物2之所得混合物冷卻。在其他實施例中，將含有化合物2之混合物冷卻至20℃以下。

在某些實施例中，化合物2自混合物沈澱。在另一實施例中，化合物2自混合物結晶。在其他實施例中，化合物2在溶液接種(亦即添加化合物2之晶體至溶液中)之後自溶液結晶。

結晶化合物2可自反應混合物中沈澱出來，或可藉由經諸如蒸發、蒸餾、過濾(例如奈米過濾、超濾)、逆滲透、吸收及反應之方法移除部分或所有溶劑、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來產生。

如上文一般描述，視情況分離化合物2。應瞭解，化合物2可藉由一般技術者已知之任何合適物理手段分離。在某些實施例中，藉由過濾自上清液分離沈澱的固體化合物

2。在其他實施例中，藉由傾析上清液自上清液分離沈澱的固體化合物2。

在某些實施例中，藉由過濾自上清液分離沈澱的固體化合物2。

在某些實施例中，所分離的化合物2於空氣中乾燥。在其他實施例中，所分離的化合物2在減壓下，視情況在高溫下乾燥。

用途、調配及投藥

醫藥學上可接受之組合物

根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含化合物2及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明之組合物中化合物2之量使得能有效地顯著抑制生物樣品或患者中之蛋白質激酶，尤其至少一種TEC-激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物中化合物2之量使得能有效地顯著抑制生物樣品或患者中之至少一種TEC-激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物經調配用於投與需要該組合物之患者。在一些實施例中，本發明之組合物經調配用於經口投與患者。

如本文中所用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指並不破壞其所調配之化合物的藥理學活性之無毒載劑、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；血清蛋白質，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；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠狀二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；纖維素基物質；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。

本發明之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入儲集器投與。本文所使用之術語「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。組合物較佳經口、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。可使用合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑，根據此項技術中已知之技術調配此等懸浮液。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，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。

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。諸如油酸之脂肪酸及其甘油酯衍生物適用於製備可注射劑，醫藥學上可接受之天然油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙基化形式)同樣適用。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通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(諸如吐溫(Tweens)、司盤(Spans))及常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之其他乳化劑或生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

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，該劑型包括(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的情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於以膠囊形式經口投與而言，適用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，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，則亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投藥之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與合適非刺激性賦形劑混合來製備，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。該等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

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、皮膚或下腸道之疾病)時。易於為此等區域或器官之每一者製備合適局部調配物。

下腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)或以

合適灌腸劑調配物實現。亦可使用局部經皮貼片。

對於局部施用而言，醫藥學上可接受之組合物可調配於含有活性組分懸浮或溶解於一或多種載劑中之合適軟膏中。用於局部投與本發明化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供醫藥學上可接受之組合物可調配於含有活性組分懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之合適洗劑或乳膏中。合適載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

對於眼科使用，所提供醫藥學上可接受之組合物可在有或無諸如氯苄烷銨(benzylalkonium chloride)之防腐劑存在下調配為於pH值經調節之等張無菌鹽水中之微米尺寸化懸浮液或較佳調配為於pH值經調節之等張無菌鹽水中之溶液。或者對於眼科使用，醫藥學上可接受之組合物可調配於諸如礦脂之軟膏中。

本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由鼻氣霧劑或吸入投與。根據醫藥調配技術中所熟知之技術製備該等組合物，且可採用苯甲醇或其他適合防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑而製備為於鹽水中之溶液。

在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物係調配用於經口投與。

可與載劑材料組合以產生單一劑型組合物的本發明化合物之量將視所治療宿主、特定投藥模式而變化。在某些實施例中，所提供之組合物經調配以便向接收此等組合物之患者投與0.01-100毫克/公斤體重/天之間之劑量的化合物2。

亦應瞭解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排出率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療特定疾病之嚴重性。組合物中化合物2之量亦將視組合物中的特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

本文所述之化合物2及組合物一般適用於抑制一或多種酶之蛋白質激酶活性。受到本文所述化合物2及組合物抑制且適用於本文所述方法的激酶實例包括BTK及其他TEC-激酶，包括ITK、TEC、BMX及RLK，或其突變體。

布魯頓酪胺酸激酶(「BTK」)(TEC-激酶之一成員)為在除T淋巴細胞及自然殺手細胞以外的所有造血細胞類型中表現的關鍵信號傳導酶。BTK在連接細胞表面B細胞受體(BCR)刺激與下游細胞內反應的B細胞信號傳導途徑中發揮必要作用。

BTK為B細胞發育、活化、信號傳導及存活之關鍵調節劑(Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer及Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288)。此外，BTK在許多其他造血細胞信號傳導途徑中起作用，例如巨噬細胞

中之Toll樣受體(Toll like receptor ; TLR)及細胞激素受體介導之TNF- α 產生、肥大細胞中之IgE受體(Fc $_{\epsilon}$ RI)信號傳導、抑制B譜系淋巴細胞中之Fas/APO-1細胞凋亡信號傳導、及膠原蛋白刺激之血小板聚集。參見，例如 C. A. Jeffries, 等人，(2003), *Journal of Biological Chemistry* 278:26258-26264 ; N. J. Horwood, 等人，(2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197: 1603- 1611 ; Iwaki 等人 . (2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48):40261 -40270 ; Vassilev 等人 (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3): 1646-1656 ; 及 Quek 等人 (1998), *Current Biology* 8(20): 1137-1140 。

BTK中具有突變之患者的B細胞發育完全阻斷，使得幾乎完全不存在成熟B淋巴細胞及漿細胞、Ig含量嚴重降低及對喚回抗原之體液反應受到完全抑制(於 Vihinen 等人 *Frontiers in Bioscience* 5 : d917-928中回顧)。缺乏BTK之小鼠亦具有減少的周邊B細胞數量及大為降低的IgM及IgG3血清含量。小鼠中的BTK缺失對由抗IgM誘導之B細胞增殖具有深遠影響，且抑制對非胸腺依賴性II型抗原之免疫反應(Ellmeier 等人，*J Exp Med* 192: 1611-1623 (2000))。BTK亦在經由高親和力IgE受體(Fc $_{\epsilon}$ RI)活肥大細胞中發揮關鍵作用。缺乏BTK之鼠類肥大細胞在Fc $_{\epsilon}$ RI交聯後具有減少的脫粒且促發炎性細胞激素產生減少(Kawakami 等人 *Journal of Leukocyte Biology* 65: 286-290)。

化合物2為BTK抑制劑且因此適用於治療一或多種與BTK活性相關之病症。因此，在一些實施例中，本發明提供治療BTK介導之病症的方法，其包含向有需要之患者投與化合物2或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

如本文中所用，術語「BTK介導之」病症或病狀意謂已知BTK或其突變體發揮作用之任何疾病或其他有害病狀。因此，本發明之另一實施例係關於治療一或多種已知BTK或其突變體發揮作用之疾病或減輕其嚴重性。特定而言，本發明係關於治療選自增殖性病症或自體免疫性病症之疾病或病狀或減輕其嚴重性的方法，其中該方法包含向有需要之患者投與本發明之化合物2或組合物。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與BTK相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法。在一些實施例中，疾病或病狀為自體免疫性疾病，例如發炎性腸病、關節炎、狼瘡、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾氏病(Still's disease)、青少年關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、沃德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、多發性硬化症、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性散播性腦脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、眼球斜視陣攣-肌陣攣症候群(opsoclonus-myoclonus syndrome)、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不能性貧血、自體免疫性肝炎、乳糜

瀉、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癍、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、瑞特氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顱動脈炎、溫型自體免疫性溶血性貧血、韋格納肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、全身脫毛、白塞氏病(Behcet's disease)、慢性疲勞、自主神經障礙、子宮內膜異位症、間質性膀胱炎、神經性肌強直(neuromyotonia)、硬皮病或外陰疼痛。在一些實施例中，疾病或病狀為過度增殖性疾病或免疫介導之疾病，包括移植器官或組織之排斥反應及後天免疫缺乏症候群(AIDS，亦稱為HIV)。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與BTK相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，其中疾病或病狀係選自異種免疫性病狀或疾病，其包括(但不限於)移植物抗宿主疾病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏症(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食物、昆蟲毒物、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂等之過敏症)、I型過敏、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與BTK相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，其中該疾病或病狀係選自發炎性疾病，例如哮喘、闌尾炎、睪炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、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、上髒

炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳房炎、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(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、耳咽管炎、竇炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與BTK相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，其中該疾病或病狀係選自癌症。在一實施例中，癌症為B細胞增殖性病狀，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、急性淋巴細胞性白血病、B細胞幼淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤(亦稱為漿細胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結內邊緣區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(Burkitt lymphoma)/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，癌症為乳癌、前列腺癌或肥大細胞癌(例如肥大細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身性肥大

細胞增多症)。在一實施例中，癌症為骨癌。在另一實施例中，癌症具有其他原發性起源且轉移至骨中。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與BTK相關之疾病或病狀或減輕其嚴重性的方法，包括骨骼與關節疾病，包括(但不限於)類風濕性關節炎、血清陰性脊椎關節病(包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及瑞特氏病)、白塞氏病、休格連氏症候群、全身性硬化症、骨質疏鬆症、骨癌及骨轉移。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與BTK相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，其中該疾病或病狀係選自血栓栓塞病症，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、主動脈冠狀動脈繞通術後再閉塞、主動脈冠狀動脈繞通術後再狹窄、中風、短暫性局部缺血、周邊動脈閉塞病症、肺栓塞或深靜脈血栓形成。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與BTK相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，包括感染性及非感染性發炎事件及自體免疫性與其他發炎性疾病。此等自體免疫性與發炎性疾病、病症及症候群包括發炎性骨盆疾病、尿道炎、皮膚曬傷、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、丙種球蛋白血症、牛皮癬、過敏症、克隆氏病(Crohn's disease)、大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、休格連氏病、組織移植排斥反

應、移植器官之超急性排斥反應、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自體免疫性多腺體病(亦稱為自體免疫性多腺體症候群)、自體免疫性禿頭症、惡性貧血、絲球體腎炎、皮膚炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎、自體免疫性溶血性及血小板減少性病況、古巴士德氏症候群、動脈粥樣硬化、艾迪森氏病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病、I型糖尿病、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、青少年關節炎、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、自體免疫性垂體低能症、格-巴二氏症候群、白塞氏病、硬皮病、蕁樣真菌病、急性發炎性反應(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。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與BTK相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，該等疾病及病狀係選自類風濕性關節炎、多發性硬化症、糖尿病、B細胞慢性淋巴細胞性白血病、急性淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨癌、結腸直腸癌、胰臟癌、骨轉移、骨質疏鬆症、大腸急躁症、克隆氏病、狼瘡及腎移植。

BTK為TEC-激酶之一成員，該等成員在Btk之相同位置Cys481處具有共同的半胱胺酸，其如'610公開案中所述亦能夠受到不可逆抑制。因此，受到本文所述化合物2及組

合物抑制且適用於本文所述方法的激酶實例包括除BTK之外的其他TEC-激酶，包括ITK、TEC、BMX及RLK，或其突變體。

化合物2作為TEC-激酶或其突變體之抑制劑的活性可在活體外、活體內或於細胞株中進行分析。活體外檢測包括測定磷酸化活性之抑制及/或後續功能性結果或活化TEC-激酶或其突變體之ATP酶活性的檢測。另一種活體外檢測法定量化合物2結合TEC-激酶之能力。可藉由在結合之前放射性標記抑制劑、分離抑制劑/TEC-激酶(亦即TEC、BTK、ITK、RLK及BMX複合物)且測定放射性標記之結合量來量測抑制劑結合性。分析化合物2作為TEC-激酶或其突變體之抑制劑的詳細條件在'610公開案中詳細闡述。

蛋白質酪胺酸激酶為一種催化磷酸根自ATP或GTP轉移至位於蛋白質受質上的酪胺酸殘基之酶。受體酪胺酸激酶藉由經由磷酸化過程活化第二訊息效應子自細胞外部傳輸信號至內部。多種細胞過程由此等信號推動，包括增殖、碳水化合物利用、蛋白質合成、血管生成、細胞生長及細胞存活。

如本文中所用，術語「治療」係指逆轉、減輕、延遲如本文所述之疾病或病症或其一或多種症狀之發作，或抑制其進展。在一些實施例中，可在已發展出一或多種症狀之後投與該治療。在其他實施例中，可在症狀不存在時投與該治療。舉例而言，可在症狀發作之前對易感個體(例如根據症狀病史及/或根據遺傳或其他易感性因素)投與該

治療。亦可在症狀已消退之後繼續進行治療，例如以預防或延遲其復發。

非受體酪胺酸激酶之TEC家族(本文中稱為「TEC-激酶」)在經由抗原-受體(諸如TCR、BCR及Fc受體)之信號傳導中發揮重要作用(概述於Miller A,等人 Current Opinion in Immunology 14; 331-340 (2002)中)。TEC-激酶為T細胞活化所必需。該家族之三個成員Itk、Rlk及Btk在T細胞中於抗原受體接合之下游活化且向下游效應子(包括PLC- γ)傳輸信號。在小鼠中Itk與Rlk之組合缺失造成TCR反應之完全抑制，包括增殖、細胞激素產生及對細胞內寄生物(弓蟲(*Toxoplasma gondii*))之免疫反應(Schaeffer等人, Science 284; 638-641 (1999))。缺乏ITK/RLK的T細胞可使TCR接合之後出現細胞內信號傳導；但肌醇三磷酸之產生、鈣移動及MAP激酶活化均減少。Tec-激酶亦為B細胞發育及活化所必需。

TEC-激酶包括5個家族成員，其主要在造血細胞中表現：TEC、BTK、ITK(亦稱為TSK及EMT)、RLK(亦稱為TXK)及BMX(亦稱為ETK)。其他相關TEC-激酶已在黑腹果蠅(*Drosophila melanogaster*)、斑馬魚(zebrafish)(斑馬魚(*Danio rerio*))、虎紋鰻(skate)(晶吻鰻(*Raja eglanteria*))及海膽(紫海膽(*Anthocidaris crassispina*))中發現。

化合物2為一或多種TEC-激酶之抑制劑且因此適用於治療一或多種與一或多種TEC-激酶之活性相關的病症。因此，在某些實施例中，本發明提供治療TEC介導之病症的

方法，其包含向有需要之患者投與化合物2或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

如本文中所用，術語「TEC介導之病狀」意謂已知TEC-激酶發揮作用之任何疾病或其他有害病狀。該等病狀包括本文中及Melcher, M等人，「The Role of TEC Family Kinases in Inflammatory Processes」, *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 第6卷，第1期，第61-69頁(2007年2月)中所述者。因此，本發明之另一實施例係關於治療一或多種已知TEC-激酶發揮作用之疾病或減輕其嚴重性。特定而言，本發明係關於治療選自以下之疾病或病狀或減輕其嚴重性的方法：自體免疫性、發炎性、增殖性及過度增殖性疾病及免疫介導之疾病，包括移植器官或組織之排斥反應及後天免疫缺乏症候群(AIDS)(亦稱為HIV)，其中該方法包含向有需要之患者投與化合物2或其組合物。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與TEC-激酶相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，包括呼吸道疾病，包括(但不限於)可逆性阻塞性氣管疾病，包括哮喘，諸如支氣管、過敏性、內因性、外因性及粉塵哮喘，尤其慢性或頑固性哮喘(例如遲發性哮喘氣管高反應性)及支氣管炎。在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與TEC-激酶相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，包括彼等以鼻黏膜發炎為特徵之病狀，包括急性鼻炎、過敏性、萎縮性鼻炎及慢性鼻炎，包括乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化

膿性鼻炎、乾燥性鼻炎及藥物性鼻炎；膜性鼻炎，包括浮膜性、纖維素性及偽膜性鼻炎及腺病性鼻炎；季節性鼻炎，包括神經性鼻炎(枯草熱)及血管舒縮性鼻炎、類肉瘤病、農夫肺及相關疾病、纖維樣肺及特發性間質性肺炎。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與TEC-激酶相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，包括骨骼與關節疾病，包括(但不限於)類風濕性關節炎、血清陰性脊椎關節病(包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及瑞特氏疾病)、白塞氏病、休格連氏症候群、全身性硬化症、骨質疏鬆症、骨癌及骨轉移。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與TEC-激酶相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，包括皮膚疾病及病症，包括(但不限於)牛皮癬、全身性硬化症、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及其他濕疹性皮膚炎、脂溢性皮膚炎、扁平苔癬、天庖瘡、大皰性天庖瘡、大皰性表皮鬆懈、蕁麻疹、血管性皮膚炎、血管炎、紅斑、皮膚嗜伊紅血球增多症(cutaneous eosinophilias)、葡萄膜炎、禿頭症、脫髮及春季結膜炎。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與TEC-激酶相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，包括胃腸道疾病及病症，包括(但不限於)乳糜瀉、直腸炎、嗜伊紅血球性胃腸炎、肥大細胞增多症、胰臟炎、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、對遠離消化道之部位起作用的食物相關性過敏症，例如偏頭痛、鼻炎及濕疹。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與TEC-激酶相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，包括其他組織之疾病及病症及全身性疾病，包括(但不限於)多發性硬化症、動脈粥樣硬化、紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、橋本氏甲狀腺炎、重症肌無力、I型糖尿病、腎病症候群、嗜伊紅血球增多性筋膜炎、超IgE症候群、瘤型麻風、賽謝症候群(sezary syndrome)及特發性血小板減少性紫癜、血管成形術後再狹窄、腫瘤(例如白血病、淋巴瘤及前列腺癌)及動脈粥樣硬化。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種與TEC-激酶相關之疾病及病狀或減輕其嚴重性的方法，包括同種異體移植排斥反應，包括(但不限於)例如腎、心臟、肝、肺、骨髓、皮膚及角膜移植後之急性及慢性同種異體移植排斥反應；及慢性移植物抗宿主疾病。

在一些實施例中，本發明係關於治療一或多種如上所述與TEC-激酶相關之疾病或病狀或減輕其嚴重性的方法，其中該方法包含向有需要之患者投與本發明之化合物2或組合物。

根據本發明之方法，化合物2及其組合物可使用有效治療癌症、自體免疫性病症、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性的任何量及任何投藥途徑投與。所需確切量將視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重性、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素而隨個體之不同而變化。本發明之化合

物2及組合物較佳調配成劑量單位形式以便於劑量之投與及均一性。如本文中使用的表述「劑量單位形式」係指適於待治療患者之藥劑的物理各別單元。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物之總每日用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內決定。用於任何特定患者或生物體之特定有效劑量將視多種因素而定，包括所治療之病症及病症之嚴重性；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排出率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用的藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療感染之嚴重性而定經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如由粉末、軟膏或滴劑)、經頰、作為經口或鼻噴霧或其類似物向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明化合物可以每日每公斤個體體重約0.01毫克至約50毫克且較佳每日每公斤個體體重約1毫克至約25毫克之劑量每日一或多次經口或非經腸投與，以獲得所要治療效果。

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。除化合物2外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、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、落花生油、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脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，例如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及加香劑。

可根據已知技術使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配可注射製劑，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非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如1,3-丁二醇中之溶液。可使用的可接受之媒劑及溶劑包括水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於本發明之目的，可使用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯及二甘油酯。此外，在可注射劑之製備中使用脂肪酸，諸如油酸。

可注射調配物可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入殺菌劑來滅菌，呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。

為延長本發明之化合物2的作用，通常需要減緩化合物自皮下或肌肉內注射之吸收。此可藉由使用具有水溶性差之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來達成。化合物之吸收速率則視其溶解速率而定，溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油性媒劑中來延遲非經腸投與之化合物的吸收。可注射之儲積形式藉由在可生物降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成

化合物之微膠囊基質來製備。視化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物之性質而定，可控制化合物之釋放速率。其他可生物降解聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦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儲積式可注射調配物。

用於直腸或陰道投藥之組合物較佳為栓劑，該等栓劑可藉由將本發明之化合物2與合適非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在室溫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並釋放活性化合物。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，化合物2與至少一種諸如檸檬酸鈉或磷酸氫二鈣之醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑及/或以下物質混合：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、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶解阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石粉、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。

亦可使用相似類型之固體組合物作為使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)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成具有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有遮光劑，且亦可具有使其僅在或優先在腸道之特定部分中釋放或視情況以延遲方式釋放活性成分的組成。可使用的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(lactose或milk sugar)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。

化合物2亦可呈具有一或多種如上所述之賦形劑的微囊封形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型可製備成具有包衣及外殼，諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此等固體劑型中，活性化合物可與諸如蔗糖、乳糖或澱粉之至少一種惰性稀釋劑混合。如同在通常實踐中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑之外的其他物質，例如壓片潤滑劑及其他壓片助劑，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。其可視情況含有遮光劑，且亦可具有使其僅在或優先在腸道之特定部分中釋放或視情況以延遲方式釋放活性成分的組成。可使用的包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊

劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。需要時，在無菌條件下將活性組分與醫藥學上可接受之載劑及任何所需防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。此外，本發明涵蓋使用經皮貼片，該等經皮貼片具有向身體控制傳遞化合物之額外優點。該等劑型可藉由將化合物溶解或分散於合適介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來提高化合物穿過皮膚之流量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

根據一實施例，本發明係關於抑制生物樣品中之蛋白質激酶活性的方法，其包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於抑制生物樣品中TEC-激酶或其突變體之活性的方法，其包含使該生物樣品與化合物2或包含該化合物之組合物接觸之步驟。在某些實施例中，本發明係關於不可逆地抑制生物樣品中TEC-激酶或其突變體之活性的方法，其包含使該生物樣品與化合物2或包含該化合物之組合物接觸之步驟。

如本文中所用之術語「生物樣品」包括(但不限於)細胞培養物或其萃取物；由哺乳動物獲得之活組織檢查材料或其萃取物；及血液、唾液、尿、糞便、精液、淚液或其他體液或其萃取物。

抑制生物樣品中蛋白質激酶或選自TEC-激酶之蛋白質激酶或其突變體之活性適用於熟習此項技術者已知之多種目

的。該等目的之實例包括(但不限於)輸血、器官移植、生物試樣儲存及生物檢測。

本發明之另一實施例係關於抑制患者之蛋白質激酶活性的方法，其包含向該患者投與化合物2或包含該化合物之組合物的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於抑制患者之一或多種TEC-激酶或其突變體之活性的方法，其包含向該患者投與化合物2或包含該化合物之組合物的步驟。根據某些實施例，本發明係關於不可逆地抑制患者之一或多種TEC-激酶或其突變體之活性的方法，其包含向該患者投與化合物2或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供治療有需要之患者中由一或多種TEC-激酶或其突變體介導之病症的方法，其包含向該患者投與化合物2或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。該等病症在本文中詳細描述。

本發明各態樣之所有特徵在加以必要變更下適用於所有其他態樣。

為了能更全面地理解本文所描述之本發明，闡述以下實例。應瞭解，此等實例僅用於說明性目的，而不應解釋為以任何方式限制本發明。

例證

如下文實例中所述，在某些例示性實施例中，化合物係根據以下一般程序製備。應瞭解，儘管一般方法描述某些本發明化合物之合成，但以下一般方法及一般技術者已知之其他方法可用於本文所述之所有化合物及此等化合物中

之每一者的子類及種類。

一般程序

粉末X射線繞射圖在具有Cu-K α 輻射及LynxEye偵測器之Bruker D8 Advance上獲得。粉末樣品沈積於零背景拋光矽樣品固持器上且在量測期間旋轉。如下執行量測：40 kV/40 mA管功率，0.02°2- θ 步長，37秒步進時間，及2.5-50°2- θ 掃描範圍。

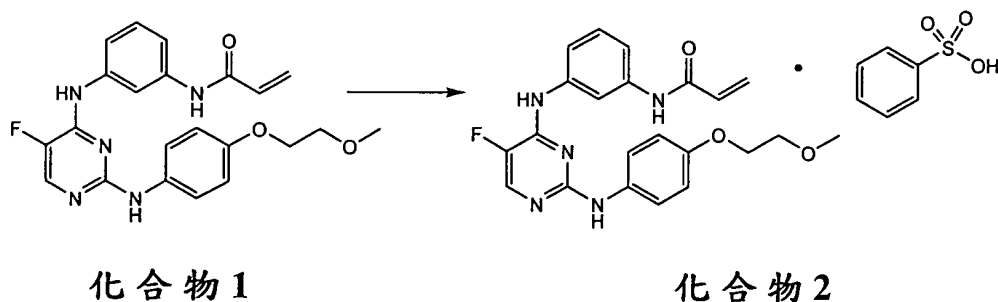
質子核磁共振(^1H NMR)譜係利用Bruker DPX-300 MHz型NMR光譜儀獲得。使用30°激發脈衝，在1秒之脈衝延遲下，以16次掃描，在300.13 MHz下記錄 ^1H NMR譜。使用氘化DMSO作為溶劑。

DSC資料係使用封閉金坩堝在Perkin Elmer DSC 7上獲得。樣品係在氮氣下填充及乾燥。儀器在-50°C至250°C下以10 K/min加熱樣品。

TG-FTIR資料係使用Netzsch Thermo-Microbalance TG 209及Bruker FT-IR光譜儀Vector 22獲得。樣品係在氮氣氛圍下利用鋁坩堝(具有微孔)量測且以10 K/min自25°C加熱至250°C。

實例 1

製備化合物 2(形式 P1)



化合物1係根據'610公開案之實例20中詳細描述的方法來製備，該公開案之全文以引用的方式併入本文中。

如下製備化合物1之苯磺酸鹽(亦即化合物2)。在氮氣下添加化合物1至MTBE中以形成漿料且加熱混合物至50-55°C。添加含苯磺酸之MTBE且攪拌所得混合物1小時。冷卻混合物至0-5°C且攪拌1小時。藉由過濾收集所得固體，且接著在真空下在65-70°C下乾燥，得到化合物2。所得物質之表徵表明化合物2呈結晶形式且此結晶形式稱為形式P1。

化合物2形式P1之FT-拉曼光譜描繪於圖1中。

化合物2形式P1之PXRD描繪於圖2中。下表1列出所觀測到的化合物2形式P22之X射線繞射峰，其中各值以°2- θ 表示。

表1.所觀測到的化合物2(形式P1)之X射線繞射峰

2- θ	2- θ
6.21	20.70
9.48	21.78
11.79	22.21
13.29	23.33
14.67	23.82
16.71	24.19
17.18	24.44
17.59	24.99
19.07	25.47
19.60	26.78
19.96	27.89

化合物2形式P1之TG-FTIR描繪於圖3中。所得熱分析圖顯示在130-160°C之步驟中損失約0.9重量%二氯甲烷(殘餘溶劑)。

化合物 2 形式 P1 之 DSC 描繪於圖 4 及圖 5 中。

實例 2

化合物 2 之溶解度

化合物 2 在室溫下之溶解度於十七種溶劑及兩種溶劑混合物中藉由手動稀釋聯合目測進行量測。結果彙總於下表 2 中。

表 2 化合物 2 之溶解度

溶劑	溶解度 mg/mL	溶劑	溶解度 mg/mL
水	<1	THF	~2
甲苯	<1	丙酮	~2.5
TBME	<1	乙二醇	22<S<17
1,4-二噁烷	<1	甲醇	26<S<29
乙酸乙酯	<1	苯甲醇	97<S<194
CH ₂ Cl ₂	<1	DMF	>184
異丙醇	<1	吡啶	>234
苯甲醚	<1	1:1 DMF:H ₂ O	71<S<106
CH ₃ CN	~2	3:7 DMF:H ₂ O	16<S<18
乙醇	~2	-	-

實例 3

製備化合物 2(形式 P22)

將化合物 2(82.2 mg)懸浮於甲基乙基酮(6 mL)中且加熱懸浮液至 68°C 的同時添加 8 mL 甲基乙基酮。獲得澄清溶液且加熱至 75°C。冷卻溶液至 5°C 且部分蒸發溶劑，獲得白色沈澱物。藉由過濾器離心回收所得固體，得到形式 P22。表徵材料且結果如下：

化合物 2 形式 P22 與形式 P1 之 PXRD 圖的比較描繪於圖 6 中。形式 P22 之 FT-拉曼光譜描繪於圖 7 中。形式 P22 之 TG-FTIR 譜描繪於圖 8 中。形式 P22 之 ¹H NMR 描繪於圖 9 中且與

化合物2與其苯磺酸鹽之比率為1:1的結構一致。DSC熱分析圖描繪於圖10中且顯示在193.7°C下具有單一吸熱事件。

下表3列出所觀測到的化合物2之形式P22的X射線繞射峰，其中各值以 $^{\circ}2-\theta$ 表示。

表3.所觀測到的化合物2(形式P22)之X射線繞射峰

2- θ	2- θ
7.29	19.43
8.38	20.00
8.79	20.53
11.12	22.08
12.99	22.38
13.88	23.21
14.65	23.66
15.57	24.34
16.56	24.60
16.89	26.22
17.04	27.93
17.69	28.78
18.35	29.76
19.10	

【圖式簡單說明】

圖1描繪化合物2形式P1之FT-拉曼光譜(3400-100 cm^{-1})。

圖2描繪化合物2形式P1之PXRD圖。

圖3描繪化合物2形式P1之TG-FTIR。

圖4描繪展示冷卻步驟2的化合物2形式P1之DSC熱分析圖。

圖5描繪展示4步驟加熱及冷卻過程的化合物2形式P1之DSC熱分析圖。

圖6描繪化合物2形式P22之PXRD圖與化合物2形式P1之PXRD圖的比較。

圖7描繪化合物2形式P22之FT-拉曼光譜(3400-100 cm^{-1})。

圖 8 描繪化合物 2 形式 P22 之 TG-FTIR。

圖 9 描繪根據下文實例 3 製備的化合物 2 形式 P22 之 ^1H NMR。

圖 10 描繪化合物 2 形式 P22 之 DSC 熱分析圖。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：|0012841 4

※申請日：100. 8. 9

※IPC 分類：A61K 31/505 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

BTK抑制劑之苯磺酸鹽

BESYLATE SALT OF A BTK INHIBITOR

A61P 35/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

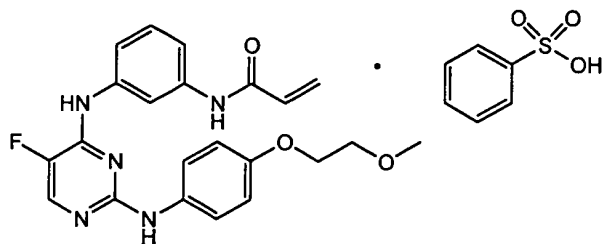
本發明提供一種鹽形式及其組合物，其適用作一或多種蛋白質激酶之抑制劑且展現該抑制劑之所要特徵。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a salt form, and compositions thereof, useful as an inhibitor of one or more protein kinases and which exhibits desirable characteristics for the same.

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物 2，



2。

2. 如請求項1之化合物，其中該化合物呈固體形式。
3. 如請求項2之化合物，其中該化合物呈結晶形式。
4. 如請求項3之化合物，其中該化合物為實質上不含非晶形化合物2之結晶固體。
5. 如請求項1之化合物，其中該化合物實質上不含雜質。
6. 如請求項2之固體形式，其中該形式為形式P1。
7. 如請求項6之固體形式，其在其PXRD中具有一或多個選自位於約6.21、約9.48及約13.29°2-θ處之峰。
8. 如請求項7之固體形式，其在其PXRD中具有至少兩個選自位於約6.21、約9.48及約13.29°2-θ處之峰。
9. 如請求項6之固體形式，其具有與圖2中所描繪實質上類似之PXRD。
10. 如請求項2之固體形式，其中該形式為形式P22。
11. 如請求項10之固體形式，其在其PXRD中具有一或多個選自位於約7.29、約8.38及約11.12°2-θ處之峰。
12. 如請求項11之固體形式，其在其PXRD中具有至少兩個選自位於約7.29、約8.38及約11.12°2-θ處之峰。

13. 如請求項10之固體形式，其具有與圖6中所描繪實質上類似之PXRD。
14. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。
15. 一種抑制患者之BTK的方法，其包括向該患者投與如請求項1之化合物或其組合物。
16. 一種治療患者之BTK介導之病症的方法，其包括向該患者投與如請求項1之化合物或其組合物。
17. 如請求項16之方法，其中該病症係選自：
自體免疫性疾病、異種免疫性疾病、發炎性疾病、癌症、骨骼與關節疾病或血栓栓塞病症。
18. 如請求項17之方法，其中該病症係選自類風濕性關節炎、多發性硬化症、糖尿病、B細胞慢性淋巴細胞性白血病、急性淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、多發性骨髓瘤、結腸直腸癌、胰臟癌、骨癌、骨轉移、骨質疏鬆症、大腸急躁症、克隆氏病(Crohn's disease)、全身性紅斑狼瘡或與腎移植相關之病症。



八、圖式：

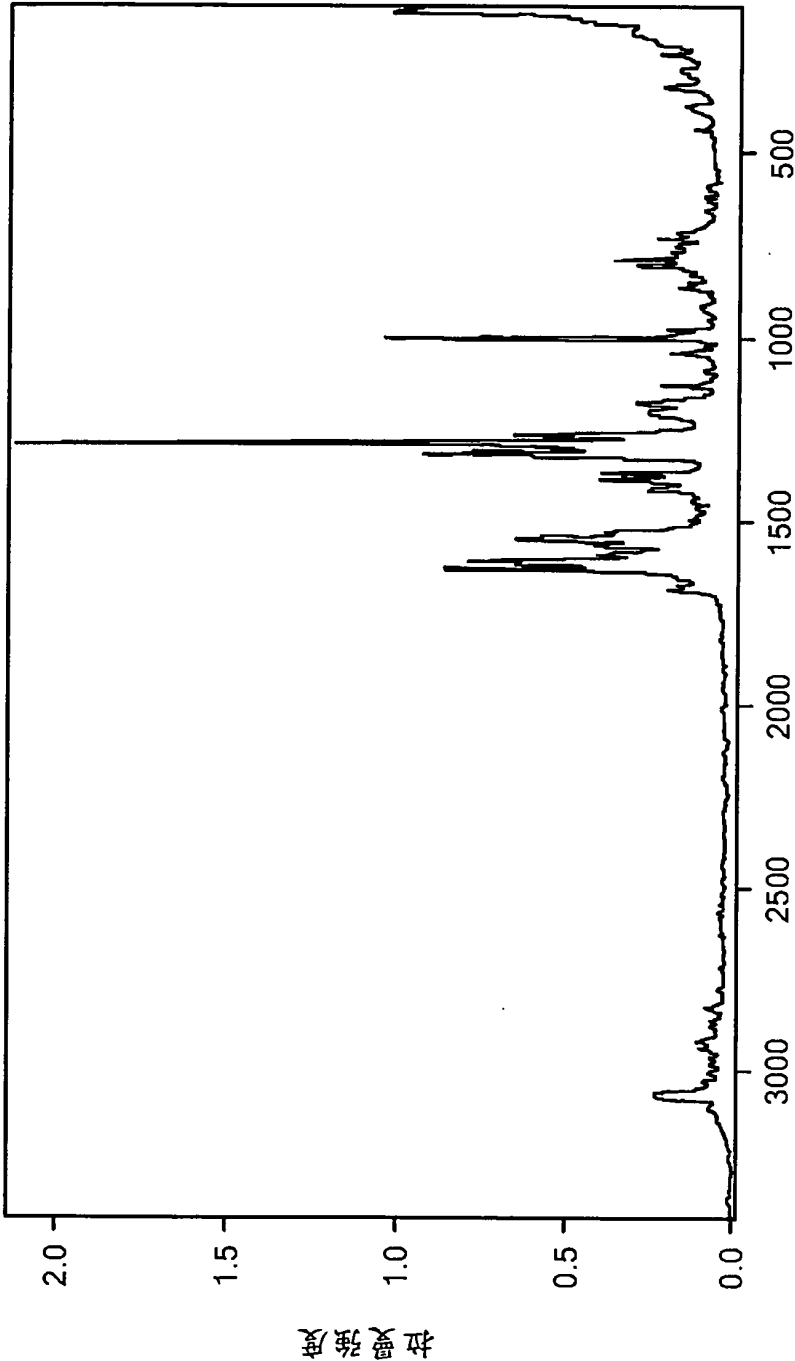


圖 1

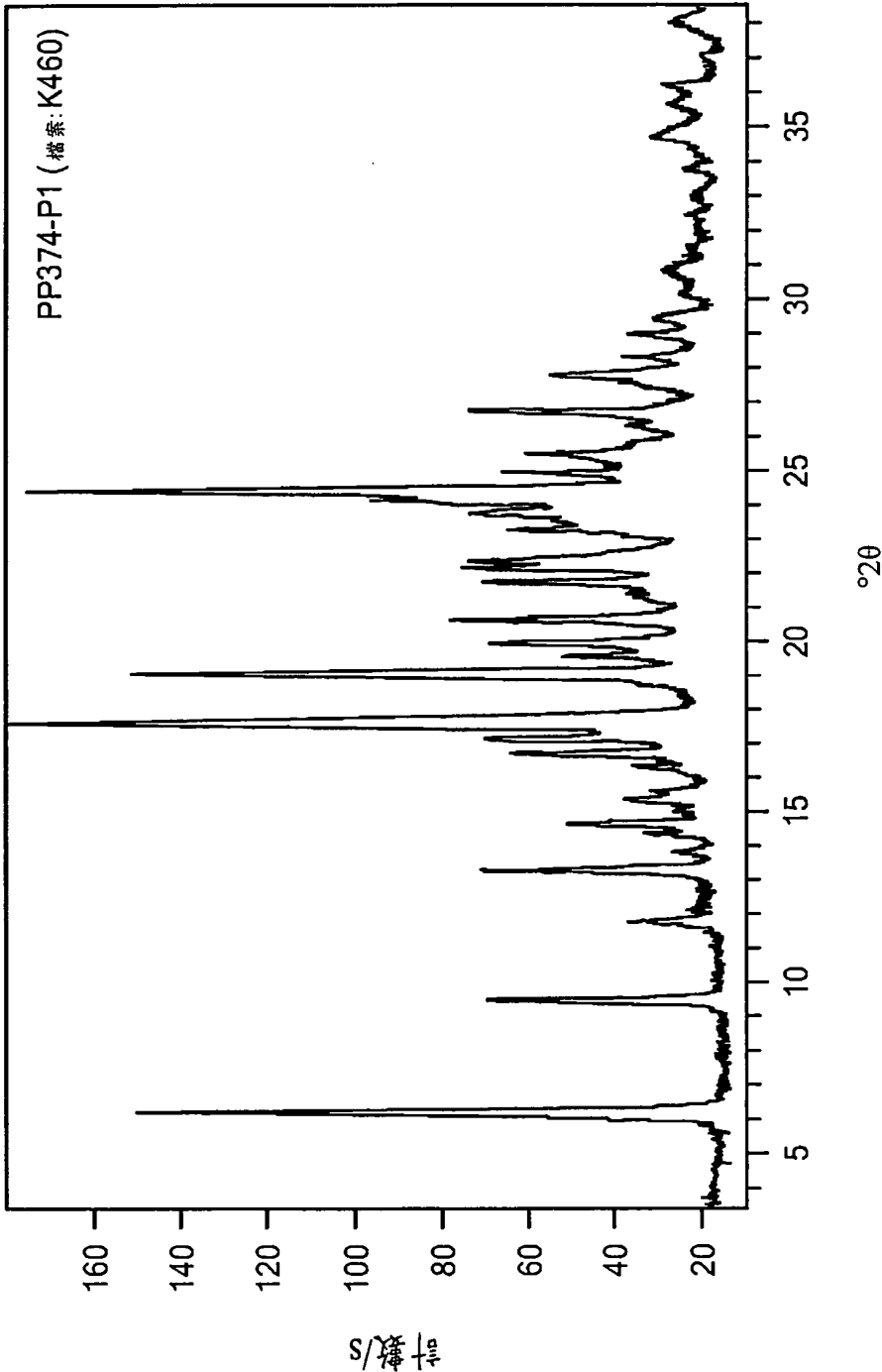
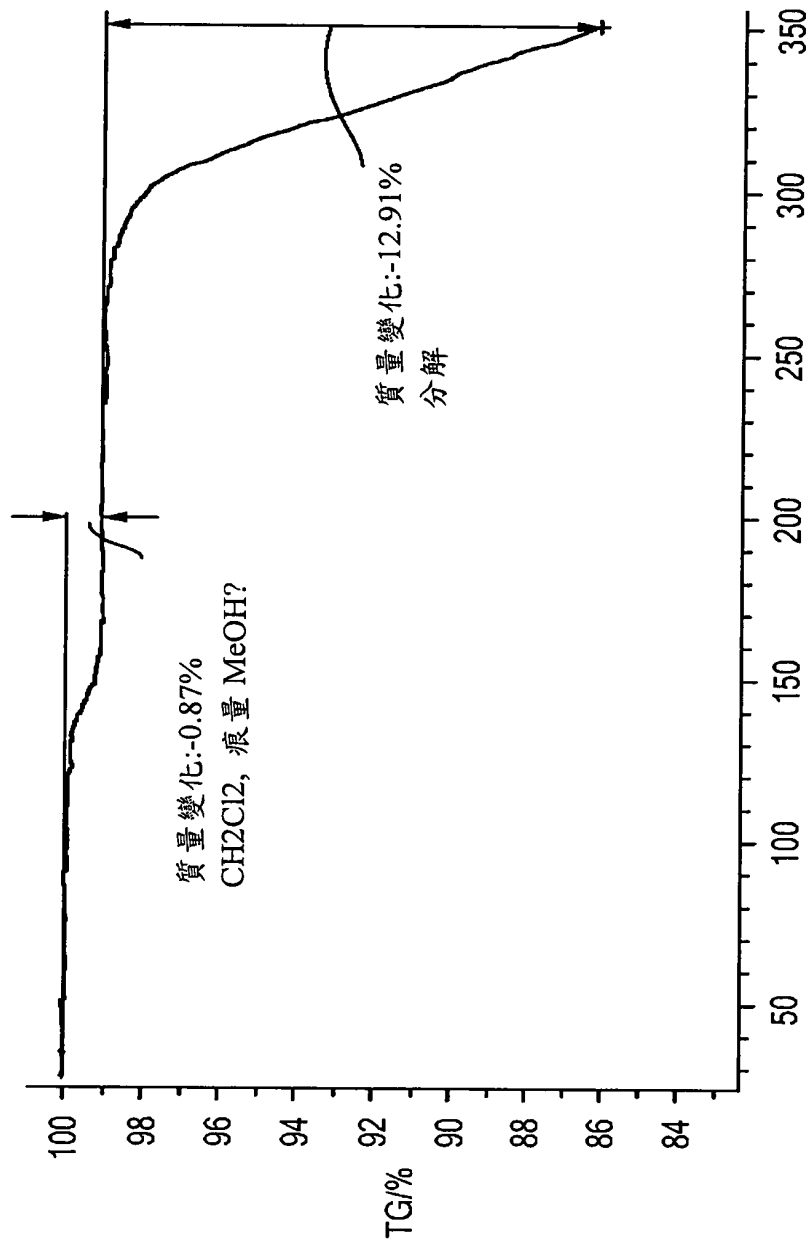


圖 2

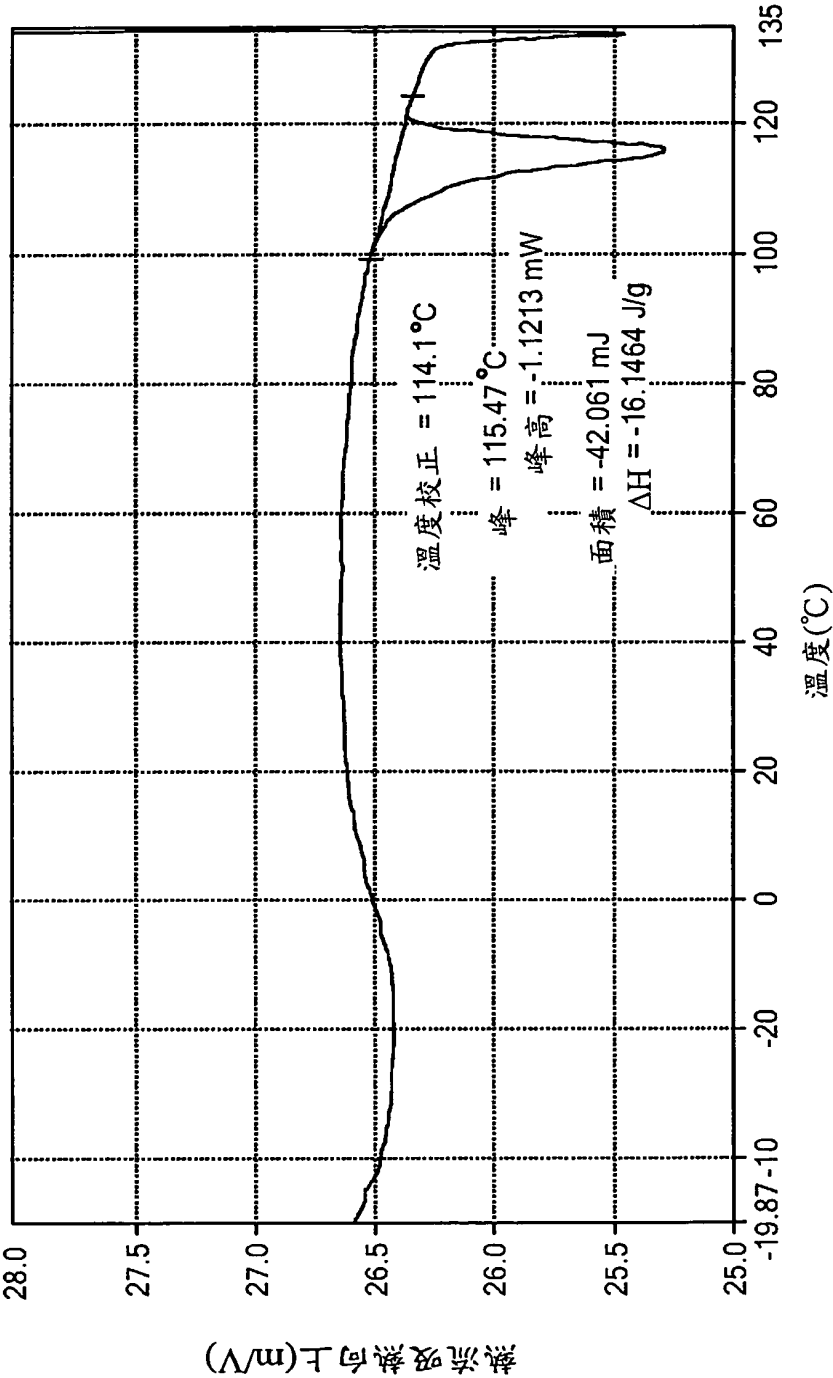




溫度°C

圖 3

PerkinElmer 熱分析

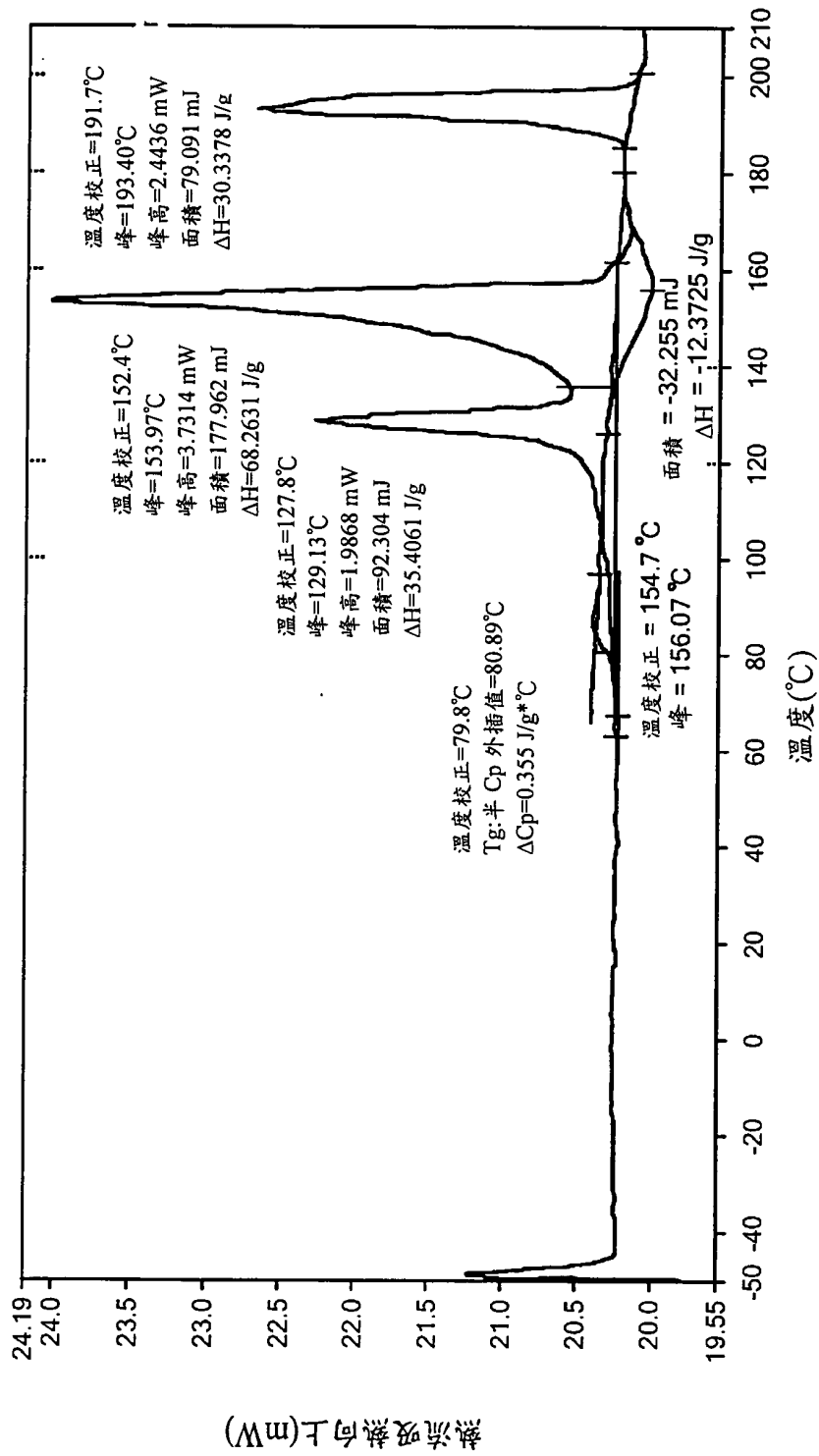


- 1)以 10.00°C/min 自 60.00°C 加熱至 135.00°C
- 2)以 10.00°C/min 自 135.00°C 冷卻至 -50.00°C
- 3)在 -50.00°C 下保持 8.0 分鐘
- 2)以 10.00°C/min 自 -50.00°C 加熱至 210.00°C

圖 4



PerkinElmer 熱分析



- 1)以 10.00°C/min 自 -50.00°C 加熱至 170.00°C
- 2)以 200.00°C/min 自 170.00°C 冷卻至 -50.00°C
- 3)在 -50.00°C 下保持 8.0 分鐘
- 2)以 10.00°C/min 自 -50.00°C 加熱至 210.00°C

圖 5

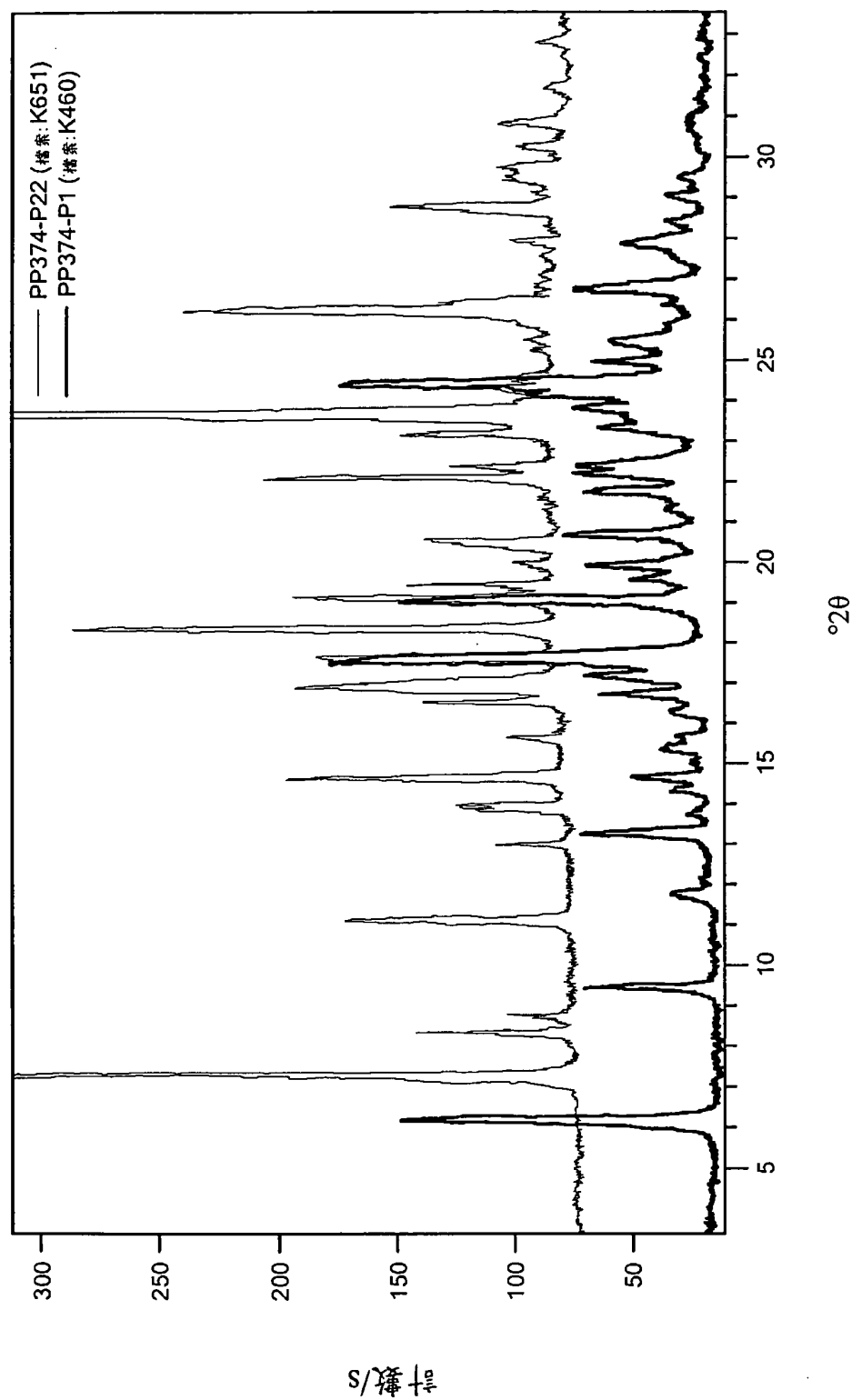


圖 6



Solvias AG₃ 固態發展, 拉曼光譜

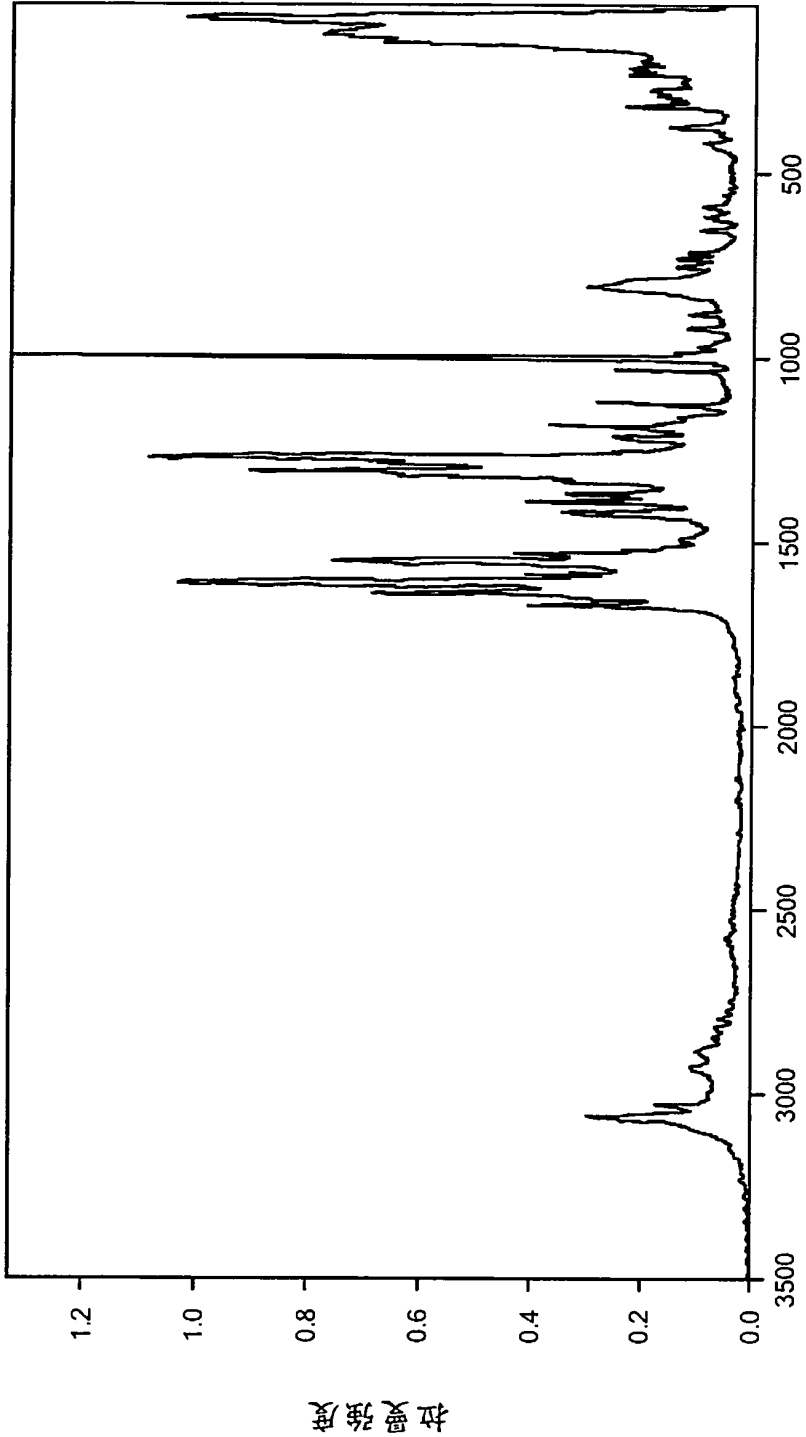


圖 7

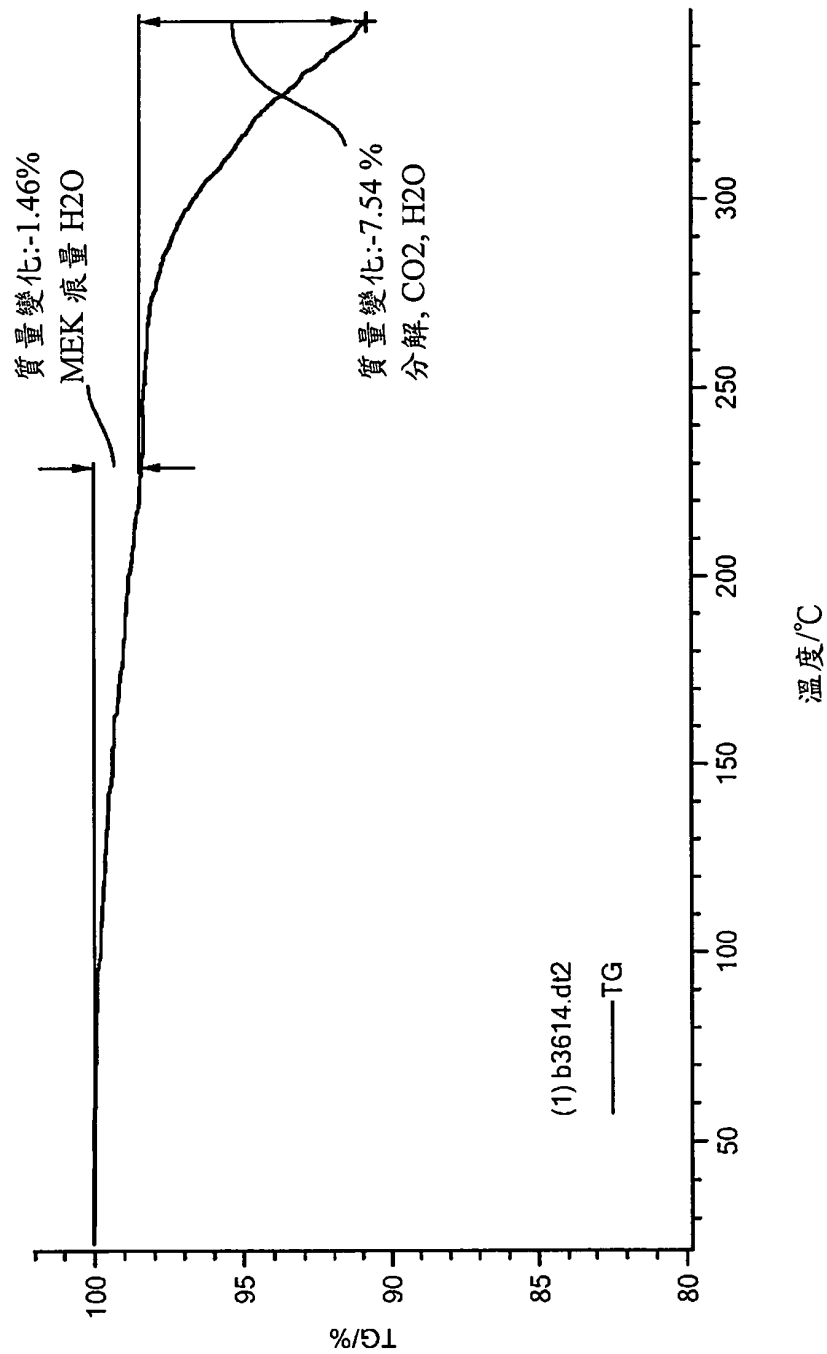


圖 8

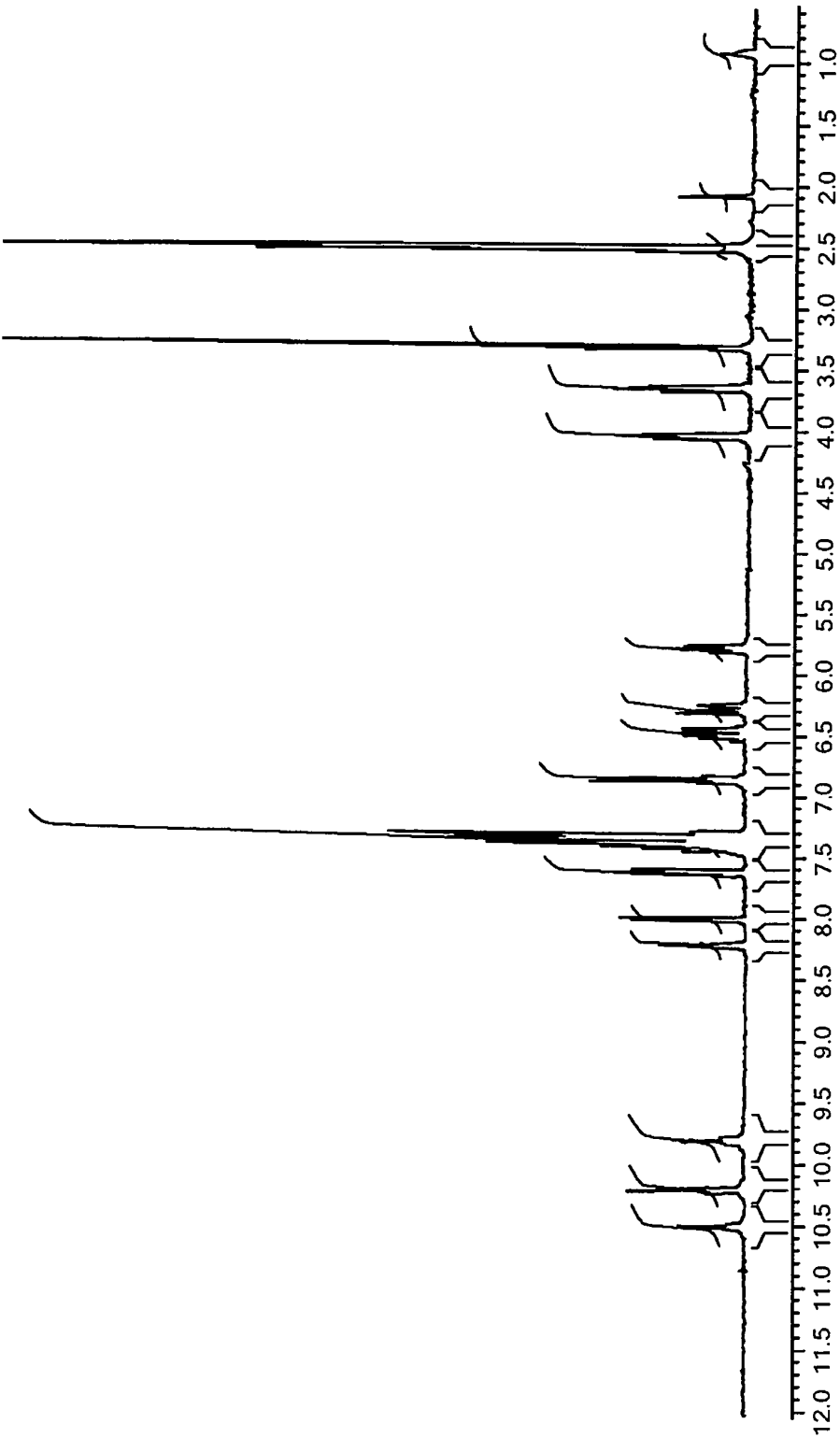


圖 9

Perkin Elmer 熱分析 裝置:G16.OSC.S001

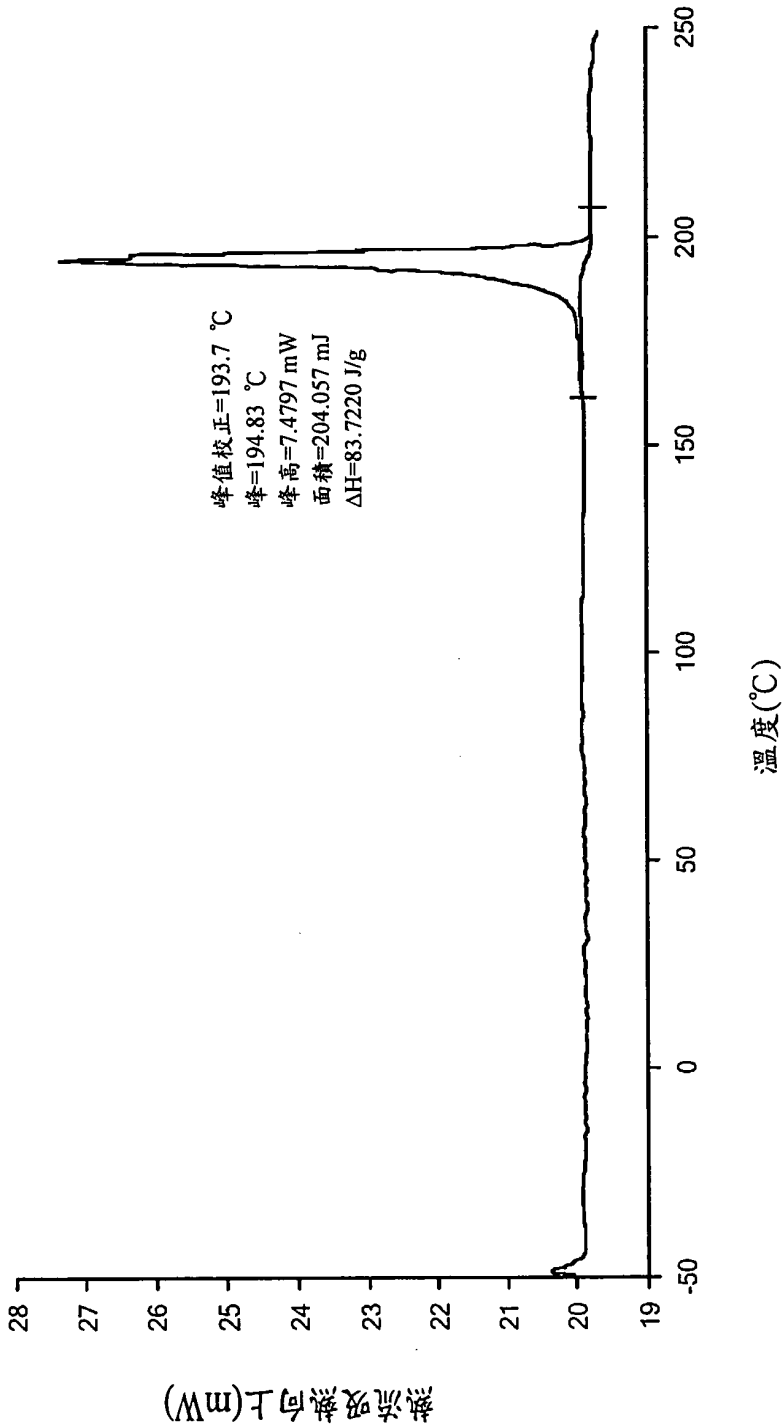


圖 10



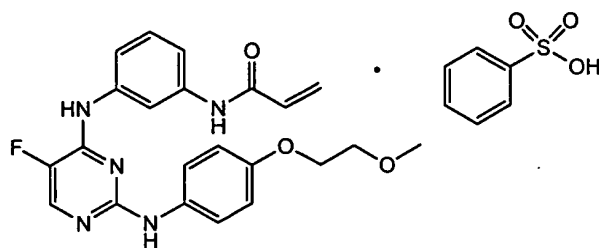
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



2