



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102656173 A

(43) 申请公布日 2012.09.05

-
- (21) 申请号 201080056387.2 (51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
(22) 申请日 2010.10.12 *C07D 401/04* (2006.01)
(30) 优先权数据 *C07D 401/14* (2006.01)
61/250,787 2009.10.12 US *A61K 31/519* (2006.01)
12/581,062 2009.10.16 US *A61P 19/02* (2006.01)
12/581,044 2009.10.16 US *A61P 19/10* (2006.01)
- (85) PCT申请进入国家阶段日
2012.06.11
- (86) PCT申请的申请数据
PCT/US2010/052377 2010.10.12
- (87) PCT申请的公布数据
W02011/046964 EN 2011.04.21
- (71) 申请人 药品循环公司
地址 美国加利福尼亚州
- (72) 发明人 W·陈 D·J·劳里 T·D·莫迪
E·维尔纳 M·S·史密斯 W·罗
- (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 关立新 李进

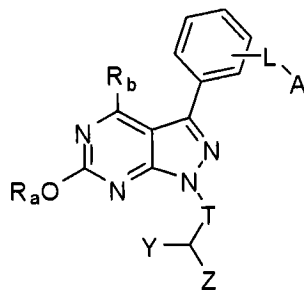
权利要求书 10 页 说明书 97 页

(54) 发明名称
布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

(57) 摘要

本文描述了激酶抑制剂化合物、此类抑制剂的合成方法和在疾病的治疗中使用此类抑制剂的方法。本文进一步描述了用于测定包括激酶在内的蛋白质的适当抑制剂的方法、试验和系统。

1. 一种式 (I) 的化合物, 具有以下结构:



式(I);

其中:

L 是一个键、CH₂、O、NR₂、S、CO、C = NR₂ 或 C = N-OR₂;

T 是一个键、C₁-C₆ 亚烷基或 C₃-C₆ 亚环烷基;

A 是芳基或杂芳基, 其中芳基或杂芳基任选地被至少一个 R₁ 取代;

Y 和 Z 各自独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₂-C₆ 杂烯基、C₄-C₁₀ 杂环烯基和 C₂-C₁₀ 杂环烷基, 其中 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₂-C₆ 杂烯基、C₄-C₁₀ 杂环烯基和 C₂-C₁₀ 杂环烷基任选地被至少一个 R₁ 取代; 或者

Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 杂环烷基、C₄-C₁₀ 杂环烯基、芳基或杂芳基, 其中 C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 杂环烷基、C₄-C₁₀ 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代;

其中当 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基时, 该 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基的氮原子任选地被 W 取代, 而且该 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基的碳原子任选地被至少一个 X 取代;

W 选自 J、C(=O)-J、C(=O)O-J、C(=O)NR₂-J、C(=NR₂)-J、-C(=NR₂)NR₂-J、C(=N-OR₃)-J、C(=S)-J、S(=O)_v-J、S(=O)_vO-J;

X 是 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OR₃、-N(R₂)₂、-SR₂、-C₁-C₆ 烷基、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-C(=O)N(R₂)₂、-C(=NR₂)N(R₂)₂、-C(=N-OR₂)N(R₂)₂、-C(=S)R₂、-S(=O)_vR₂、-O S(=O)_vR₂、-NR₂C(=O)OR₂、-NR₂S(=O)_vR₂;

J 是 -C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、-C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 杂环烷基、芳基或杂芳基, 其任选地被至少一个 R₁ 取代;

v 是 1 或 2;

R_a 是 H、-SO₃H 或 C₁-C₄ 烷基;

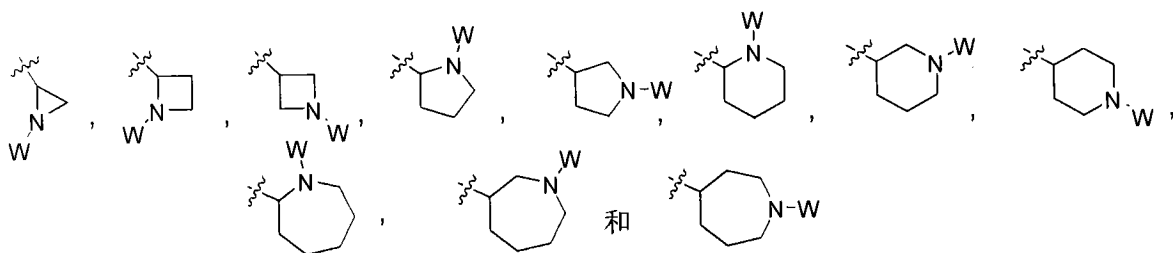
R_b 是 NH₂、OH、OSO₃H 或 NHSO₃H;

R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₂C(=O)R₂、-N(R₂)₂, 其中任选地 N(R₂)₂ 的两个 R₂ 基团与它们所连接的氮原子形成 C₂-C₆ 杂环烷基环、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂、-SO₃H 和至少一种氨基酸片段;

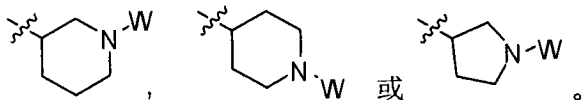
R₂ 是 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基或 C₃-C₆ 环烷基;

R_3 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO_3H ; 或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

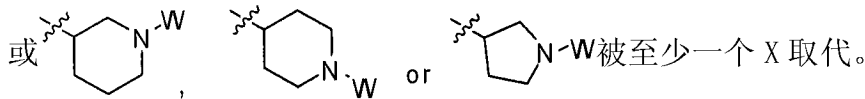
2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 T 是一个键。
3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 T 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基。
4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基是 CH_2 。
5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 其中 R_a 是 H, R_b 是 NH_2 , 而且 L 是 O。
6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物, 其中 A 是芳基。
7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中芳基是苯基。
8. 如权利要求 7 所述的化合物, 其中苯基被一个 R_1 取代, R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 、 $-\text{SR}_2$ 、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)_2$ 、甲基和乙基。
9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中苯基被 -OH 或 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 取代。
10. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物, 其中苯基被两个 R_1 取代, R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 、 $-\text{SR}_2$ 和 $-\text{OR}_3$ 。
11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中苯基被两个 -OH、两个 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、或者 -OH 和 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 取代。
12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物, 其中 Y 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯烃。
13. 如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物, 其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯烃被 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}_2$ 取代。
14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其中 R_2 是 H。
15. 如权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中 Z 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。
16. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$ 取代。
17. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 取代。
18. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中各个 R_2 是 H。
19. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代。
20. 如权利要求 19 所述的化合物, 其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。
21. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 R_2 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基。
22. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物, 其中 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基。
23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中所述包含氮原子的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基选自:



24. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中所述包含氮原子的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基是



25. 如权利要求 24 所述的化合物, 其中



26. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中 X 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-OR₃ 和 NO₂。

27. 如权利要求 26 所述的化合物, 其中 X 是 -OH 或 -OSO₃H。

28. 如权利要求 22-27 中任一项所述的化合物, 其中 W 选自 J、C(=O)-J、C(=O)O-J 和 C(=O)NR₂-J。

29. 如权利要求 22-28 中任一项所述的化合物, 其中 W 是 C(=O)-J。

30. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 J 是 C₁-C₆ 烷基。

31. 如权利要求 30 所述的化合物, 其中 C₁-C₆ 烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

32. 如权利要求 30 或 31 所述的化合物, 其中 C₁-C₆ 烷基被一个 R₁ 取代。

33. 如权利要求 30 或 31 所述的化合物, 其中 C₁-C₆ 烷基被两个 R₁ 取代。

34. 如权利要求 32 或 33 所述的化合物, 其中 R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、NO₂、-OR₃ 和至少一种氨基酸片段。

35. 如权利要求 22-28 中任一项所述的化合物, 其中 W 是 J。

36. 如权利要求 35 所述的化合物, 其中 J 是 C₁-C₆ 烷基。

37. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 C₁-C₆ 烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

38. 如权利要求 35 或 36 所述的化合物, 其中 C₁-C₆ 烷基被一个 R₁ 取代。

39. 如权利要求 35 或 36 所述的化合物, 其中 C₁-C₆ 烷基被两个 R₁ 取代。

40. 如权利要求 38 或 39 所述的化合物, 其中 R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、NO₂ 和 OR₃。

41. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中 R₁ 是至少一种氨基酸片段。

42. 如权利要求 41 所述的化合物, 其中所述至少一种氨基酸片段是半胱氨酸或谷胱甘肽片段。

43. 如权利要求 33 所述的化合物, 其中一个 R₁ 是至少一种氨基酸片段, 而另一个 R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、NO₂、-OH 和 -OSO₃H。

44. 如权利要求 41 所述的化合物, 其中所述至少一种氨基酸片段是二肽片段。

45. 如权利要求 41 所述的化合物, 其中所述至少一种氨基酸片段是三肽片段。

46. 如权利要求 44 所述的化合物, 其中所述二肽片段是 Cys-Gly 片段。

47. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 J 是 C₂-C₆ 烯烃。

48. 如权利要求 47 所述的化合物, 其中 C₂-C₆ 烯烃是 C₂H₃。

49. 如权利要求 47 所述的化合物, 其中 C₂-C₆ 烯烃被至少一个 R₁ 取代, R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、NO₂、OH 和 -OSO₃H。

50. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 J 是 C₂-C₆ 杂环烷基。

51. 如权利要求 50 所述的化合物, 其中 C₂-C₆ 杂环烷基是环氧化物。

52. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 选自 $-NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2NR_2C(=O)R_2$ 、 $-S(=O)R_2$ 或 $-S(=O)_2R_2$ 。

53. 如权利要求 52 所述的化合物, 其中 R_1 是 $-S(=O)_2R_2$ 。

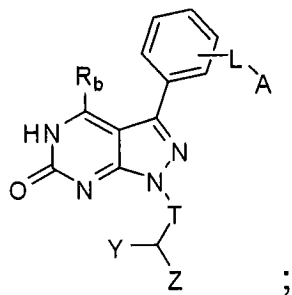
54. 如权利要求 53 所述的化合物, 其中 R_2 是 C_1 - C_6 卤代烷基。

55. 如权利要求 54 所述的化合物, 其中 C_1 - C_6 卤代烷基是 CF_3 。

56. 如权利要求 1 所述的化合物的药学上可接受的盐。

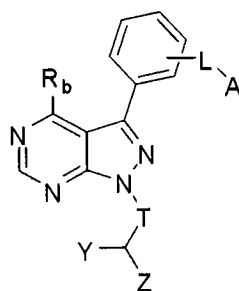
57. 如权利要求 56 中所述的药学上可接受的盐, 包含如权利要求 1 所述的化合物的至少一种硫酸根阴离子, 和至少一种金属阳离子。

58. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中式 (I) 的化合物的互变异构形式具有以下结构:



或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

59. 一种具有式 (II) 结构的化合物:



式(II);

其中:

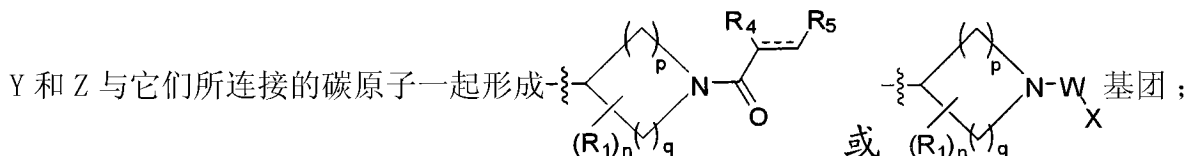
L 是一个键、 CH_2 、O、 NR_3 、S、CO、 $C=NR_2$ 或 $C=N-OR_2$;

T 是一个键、 C_1 - C_6 亚烷基或 C_3 - C_6 亚环烷基;

A 是芳基或杂芳基, 其中芳基或杂芳基任选地被至少一个 R_1 取代;

Y 是 C_1 - C_6 亚烷基 $-CO_2H$ 或 C_2 - C_6 亚烯基 $-C(=O)H$;

Z 是任选地被至少一个 R_1 取代的 C_1 - C_6 亚烷基 $-NR_2C(=O)C_1$ - C_6 烷基; 或者



--- 是单键, 或者顺式或反式双键;

p 是 0-6;

q 是 0-6; 其中 $p+q \geq 1$;

n 是 0-4;

R_1 选自 F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR_2$ 、 $-OR_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 $-OC_1$ - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_6 杂环烷基、苯基、 $-NR_3S(=$

$O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NR_3S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2NR_3C(=O)R_2$ 、 $-N(R_2)_2$ ，其中任选地 $N(R_2)_2$ 的两个 R_2 基团与它们所连接的氮原子形成 C_2-C_6 杂环烷基环、 $-NR_2C(=O)R_2$ 、 $-NR_2C(=O)NR_2$ 、 $-CO_2R_2$ 、 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-S(=O)R_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 和至少一种氨基酸片段；

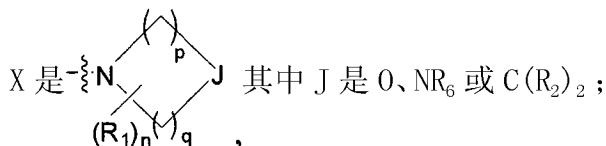
R_b 是 NH_2 、 OH 、 OSO_3H 或 $NHSO_3H$ ；

R_2 是 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 二羟基烷基或 C_3-C_6 环烷基；

R_3 是 H 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO_3H ；

R_4 和 R_5 各自独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR_2$ 、 $-OR_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 $-OC_1-C_6$ 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、苯基、 $-OSO_3H$ 、 $-NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2NR_3C(=O)R_2$ 、 $-N(R_2)_2$ 、 $-NR_2C(=O)R_2$ 、 $-CO_2R_2$ 、 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-S(=O)R_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 和至少一种氨基酸片段；或者任选地当 \diagup 是单键时 R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成环氧化物；其中当 \diagup 是单键时 R_4 和 R_5 不都是氢；

W 选自 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)R_2-$ 、 $-C(=O)OR_2-$ 、 $-C(=NR_2)-$ 、 $-C(=N-OR_3)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-S(=O)v-$ ；



R_6 选自 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、苯基、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-CO_2R_2$ 、 $-C(=O)R_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-S(=O)R_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ ；或者其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

60. 如权利要求 59 所述的化合物，其中 T 是一个键。

61. 如权利要求 59 所述的化合物，其中 T 是 C_1-C_6 亚烷基。

62. 如权利要求 61 所述的化合物，其中 C_1-C_6 亚烷基是 CH_2 。

63. 如权利要求 59-62 中任一项所述的化合物，其中 L 是 O 而且 R_b 是 NH_2 。

64. 如权利要求 59-63 中任一项所述的化合物，其中 A 是芳基。

65. 如权利要求 64 所述的化合物，其中芳基是苯基。

66. 如权利要求 65 所述的化合物，其中苯基被一个 R_1 取代， R_1 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OH$ 、 $-SR_2$ 和 $-OR_3$ 。

67. 如权利要求 66 所述的化合物，其中苯基被 $-OH$ 或 $-OSO_3H$ 取代。

68. 如权利要求 59-65 中任一项所述的化合物，其中苯基被两个 R_1 取代， R_1 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-SR_2$ 和 $-OR_3$ 。

69. 如权利要求 68 所述的化合物，其中苯基被两个 $-OH$ 、或者两个 $-OSO_3H$ 、或者 $-OH$ 和 $-OSO_3H$ 取代。

70. 如权利要求 59-69 中任一项所述的化合物，其中 Y 是 C_1-C_6 亚烷基 $-CO_2H$ 。

71. 如权利要求 70 所述的化合物，其中 C_1-C_6 亚烷基是 C_2H_5 。

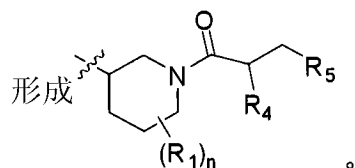
72. 如权利要求 59-69 中任一项所述的化合物，其中 Y 是 C_2-C_6 亚烯基 $-C(=O)H$ 。

73. 如权利要求 69 所述的化合物，其中 C_2-C_6 亚烯基是 C_2H_3 。

74. 如权利要求 59-73 中任一项所述的化合物，其中 Z 是 $CH_2-NHC(=O)C_1-C_6$ 烷基。

75. 如权利要求 74 所述的化合物,其中 C_1-C_6 烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

76. 如权利要求 59-69 中任一项所述的化合物,其中 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起



77. 如权利要求 76 所述的化合物,其中 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、 C_1-C_6 烷基和至少一种氨基酸片段。

78. 如权利要求 77 所述的化合物,其中 R_4 是 H 而且 R_5 是 -OH。

79. 如权利要求 77 所述的化合物,其中 R_4 是 -OH 而且 R_5 是 H。

80. 如权利要求 77 所述的化合物,其中 R_4 和 R_5 都是 -OH。

81. 如权利要求 77 所述的化合物,其中 R_4 是 H 而且 R_5 是至少一种氨基酸片段。

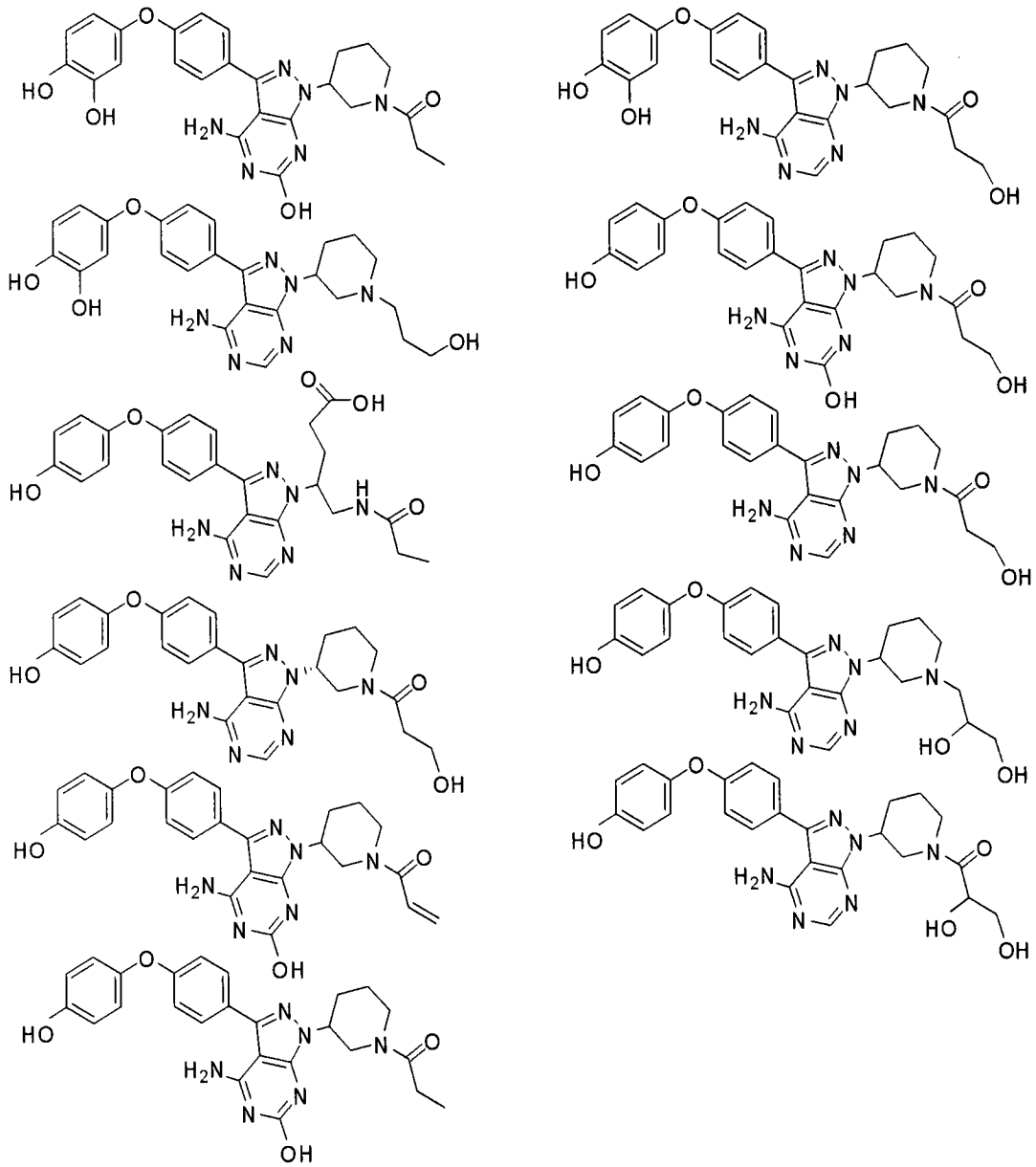
82. 如权利要求 81 所述的化合物,其中所述至少一种氨基酸片段是半胱氨酸或谷胱甘肽片段。

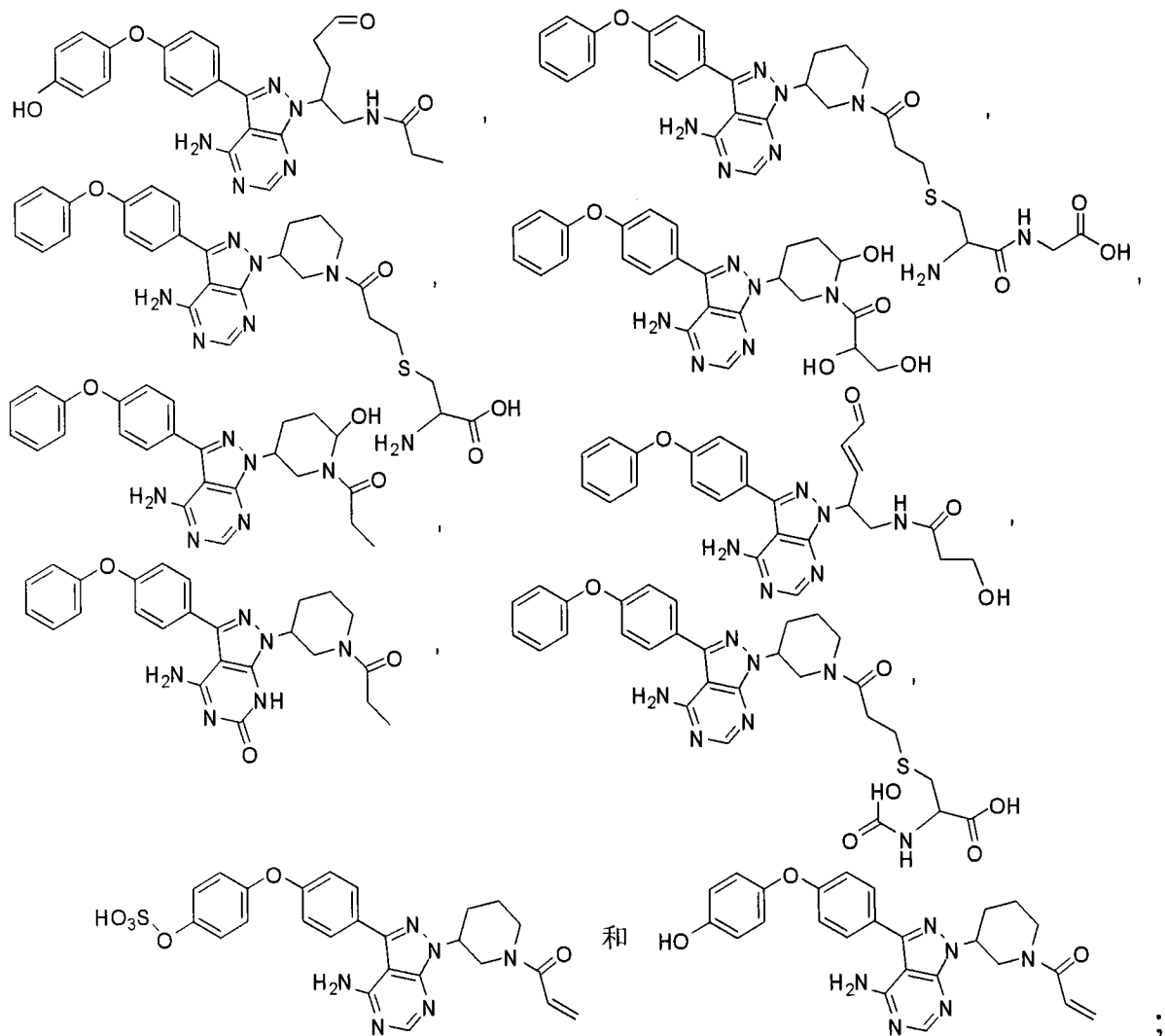
83. 如权利要求 76-82 中任一项所述的化合物,其中 R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃ 和 C_1-C_6 烷基。

84. 如权利要求 83 所述的化合物,其中 R_1 是 -OH 或 -OSO₃H。

85. 如权利要求 59 所述的化合物,其中 X 是吗啉或吡咯烷。

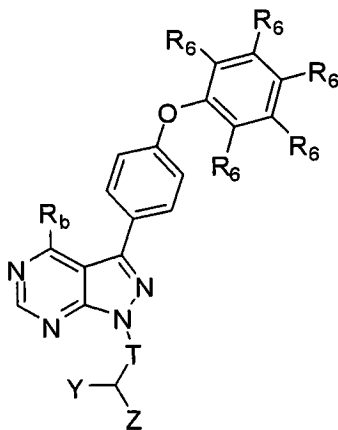
86. 一种化合物,选自:





或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

87. 一种具有式 (IV) 结构的化合物, 具有以下结构:



式 (IV) ;

其中:

T 是一个键、 C_1-C_6 亚烷基或 C_3-C_6 亚环烷基;

Y 和 Z 各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 杂烯基、 C_4-C_{10} 杂环烯基和 C_2-C_{10} 杂环烷基, 其中 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 杂烯基、 C_4-C_{10} 杂环烯基和 C_2-C_{10} 杂环烷基任选地被至少一个 R_1 取代; 或者

Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 杂环烷基、C₄-C₁₀ 杂环烯基、芳基或杂芳基,其中 C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 杂环烷基、C₄-C₁₀ 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代;

其中当 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基时,该 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基的氮原子任选地被 W 取代,而且该 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基的碳原子任选地被至少一个 X 取代;

W 选自 J、C(=O)-J、C(=O)O-J、C(=O)NR₂-J、C(=NR₂)-J、-C(=NR₂)NR₂-J、C(=N-OR₃)-J、C(=S)-J、S(=O)_v-J、S(=O)_vO-J;

X 是 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OR₃、-N(R₂)₂、-SR₂、-C₁-C₆ 烷基、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-NR₂C(=O)R₅、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-C(=O)N(R₂)₂、-C(=NR₂)N(R₂)₂、-C(=N-OR₂)N(R₂)₂、-C(=S)R₂、-S(=O)_vR₂、-OS(=O)_vR₂、-NR₂C(=O)OR₂、-NR₂S(=O)_vR₂;

J 是 -C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、-C₂-C₆ 烯炔、C₂-C₆ 杂环烷基、芳基或杂芳基,其任选地被至少一个 R₁ 取代;

v 是 1 或 2;

R_b 是 NH₂、OH、OSO₃H 或 NHSO₃H、卤素、-CN、-NO₂、-SR₂、任选地取代的 C₁-C₆ 烷基;N(R₂)₂ 或 NHR₇;

R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、杂芳基、苯基、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₂C(=O)R₂、-N(R₂)₂, 其中任选地 N(R₂)₂ 的两个 R₂ 基团与它们所连接的氮原子形成 C₂-C₆ 杂环烷基环、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)R₈、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂、-SO₃H 和至少一种氨基酸片段;

R₂ 是 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基或 C₃-C₆ 环烷基;

R₃ 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO₃H;

R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₂C(=O)R₂、-N(R₂)₂, 其中任选地 N(R₂)₂ 的两个 R₂ 基团与它们所连接的氮原子形成 C₂-C₆ 杂环烷基环、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂、-SO₃H 和至少一种氨基酸片段;其中各个 R₆ 不能全是 H;

R₇ 是氨基保护基;

R₈ 是任选地取代的 C₁-C₆ 烷基、任选地取代的 C₂-C₆ 烯基、任选地取代的 C₂-C₆ 炔基、或任选地取代的 C₃-C₆ 环烷基;或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

88. 如权利要求 86 所述的化合物,其中 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基或 C₂-C₁₀ 杂环烷基。

89. 如权利要求 87 或 88 所述的化合物,其中 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C₂-C₁₀ 杂环烷基。

90. 如权利要求 86 所述的化合物,其中 W 是 C(=O)J。
91. 如权利要求 90 所述的化合物,其中 J 是 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-C_2-C_6$ 烯烃。
92. 如权利要求 91 所述的化合物,其中 J 被至少一个 R_1 取代。
93. 如权利要求 92 所述的化合物,其中 R_1 选自 F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR_2$ 、 $-OR_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 $-OC_1-C_6$ 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、杂芳基或苯基。
94. 一种药物制剂,包含治疗有效量的如权利要求 1-93 中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。
95. 如权利要求 94 所述的药物制剂,其配制用于选自口服施用、肠胃外施用、口腔施用、鼻腔施用、局部施用或直肠施用的施用途径。
96. 如权利要求 1-93 中任一项所述的化合物,其中该化合物与 Btk 的 Cys 481 残基或另一种酪氨酸激酶的同源对应位置的半胱氨酸残基形成共价键。
97. 如权利要求 1-93 中任一项所述的化合物,其中该化合物与 Btk 的氨基酸残基形成共价键。
98. 如权利要求 1-93 中任一项所述的化合物,其中该化合物是 Btk 的不可逆抑制剂。
99. 一种治疗自身免疫疾病或状况的方法,包括向需要的患者施用如权利要求 94 所述的药物制剂。
100. 如权利要求 99 所述的方法,其中所述自身免疫疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。
101. 一种治疗异种免疫疾病或状况的方法,包括向需要的患者施用如权利要求 94 所述的药物制剂。
102. 一种治疗癌症的方法,包括向需要的患者施用如权利要求 94 所述的药物制剂。
103. 如权利要求 102 所述的方法,其中所述癌症是 B 细胞增生性疾病。
104. 如权利要求 103 所述的方法,其中所述 B 细胞增生性疾病是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病。
105. 一种治疗肥大细胞增多症的方法,包括向需要的患者施用如权利要求 94 所述的药物制剂。
106. 一种治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法,包括向需要的患者施用如权利要求 94 所述的药物制剂。
107. 一种治疗炎症性疾病或状况的方法,包括向需要的患者施用如权利要求 94 所述的药物制剂。

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

[0001] 交叉参考

[0002] 本申请要求以下申请的优先权:2009年10月12日提交的美国临时申请号61/250,787;2009年10月16日提交的美国申请号12/581,044,现在为美国专利号7,718,662;和2009年10月16日提交的美国申请号12/581,062,现在为美国专利号7,741,330;其全文并入本文作为参考。

发明领域

[0003] 本文描述了激酶抑制剂化合物、此类抑制剂的合成方法和在疾病的治疗中使用此类抑制剂的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 激酶,或者被称作磷酸转移酶,是将磷酸基团从高能供体分子例如ATP上转移到特定靶分子上的一类酶;该过程被命名为磷酸化。蛋白激酶,其对特定蛋白质起作用并改变该特定蛋白质的活性,在细胞中被用来发送信号和控制复杂进程。在人类中已识别出多达518种不同的激酶。它们的极大多样性和在信号传导中的作用,使得它们成为药物设计的有吸引力的靶点。

[0006] 布鲁顿(Bruton's)酪氨酸激酶(Btk),即非受体酪氨酸激酶Tec家族的一个成员,是在除了T淋巴细胞和自然杀伤细胞之外的所有造血细胞类型中表达的关键信号酶。Btk在将细胞表面的B细胞受体(BCR)刺激连接到下游的细胞内应答的B细胞信号途径中发挥至关重要的作用。

[0007] Btk是B细胞发育、激活、信号传导和存活的关键调节剂(Kurosaki, *Curr Op Imm*, 2000, 276-281; Schaeffer 和 Schwartzberg, *Curr Op Imm* 2000, 282-288)。另外, Btk在众多其它造血细胞信号途径中起作用,例如,巨噬细胞中Toll样受体(TLR)和细胞因子受体介导的TNF- α 产生,肥大细胞中IgE受体(Fc ϵ RI)的信号传导, B系淋巴样细胞中Fas/APO-1凋亡信号的抑制,和受胶原刺激的血小板聚集。参见例如C. A. Jeffries等, (2003), *Journal of Biological Chemistry* 278:26258-26264; N. J. Horwood等, (2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197:1603-1611; Iwaki等, (2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48):40261-40270; Vassilev等, (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3):1646-1656;和Quek等, (1998), *Current Biology* 8(20):1137-1140。

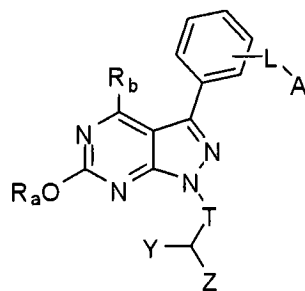
[0008] 发明概述

[0009] 本文描述了布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)的抑制剂。本文还描述了Btk的不可逆抑制剂。进一步描述了与Btk上的半胱氨酸残基形成共价键的Btk的不可逆抑制剂。本文进一步描述了其它酪氨酸激酶的不可逆抑制剂,其中其它酪氨酸激酶通过具有可与该不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys 481残基),与Btk具有同源性(此类酪氨酸激酶在本文中被称作“Btk酪氨酸激酶半胱氨酸同系物”)。本文还进一步描述了此类抑制剂的合成方法,在疾病(包括其中Btk的抑制为患有该疾病的患者提供治疗益处的疾病)的

治疗中使用此类抑制剂的方法。进一步描述了包含 Btk 抑制剂的药物制剂。

[0010] 一方面,本文提供了式 (I) 的化合物,其具有以下结构:

[0011]



式(I);

[0012] 其中:

[0013] L 是一个键、CH₂、O、NR₂、S、CO、C = NR₂ 或 C = N-OR₂;

[0014] T 是一个键、C₁-C₆ 亚烷基或 C₃-C₆ 亚环烷基;

[0015] A 是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基任选地被至少一个 R₁ 取代;

[0016] Y 和 Z 各自独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₂-C₆ 杂烯基、C₄-C₁₀ 杂环烯基和 C₂-C₁₀ 杂环烷基,其中 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₂-C₆ 杂烯基、C₄-C₁₀ 杂环烯基和 C₂-C₁₀ 杂环烷基任选地被至少一个 R₁ 取代;或者

[0017] Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 杂环烷基、C₄-C₁₀ 杂环烯基、芳基或杂芳基,其中 C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 杂环烷基、C₄-C₁₀ 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代;

[0018] 其中当 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基时,该 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基的氮原子任选地被 W 取代,而且该 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基的碳原子任选地被至少一个 X 取代;

[0019] W 选自 J、C(=O)-J、C(=O)O-J、C(=O)NR₂-J、C(=NR₂)-J、-C(=NR₂)NR₂-J、C(=N-OR₃)-J、C(=S)-J、S(=O)_v-J、S(=O)_vO-J;

[0020] X 是 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OR₃、-N(R₂)₂、-SR₂、-C₁-C₆ 烷基、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-C(=O)N(R₂)₂、-C(=NR₂)N(R₂)₂、-C(=N-OR₃)N(R₂)₂、-C(=S)R₂、-S(=O)_vR₂、-OS(=O)_vR₂、-NR₂C(=O)OR₂、-NR₂S(=O)_vR₂;

[0021] J 是 -C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、-C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 杂环烷基、芳基或杂芳基,其任选地被至少一个 R₁ 取代;

[0022] v 是 1 或 2;

[0023] R_a 是 H、-SO₃H 或 C₁-C₄ 烷基;

[0024] R_b 是 NH₂、OH、OSO₃H 或 NHSO₃H;

[0025] R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₂C(=O)R₂、-N(R₂)₂, 其中任选地 N(R₂)₂ 的两个 R₂ 基团与它们所连接的氮原子形成 C₂-C₆ 杂环烷基环、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)₂R₂、-S(=O)₂O₂R₂、-SO₃H 和至少一种氨基酸片段;

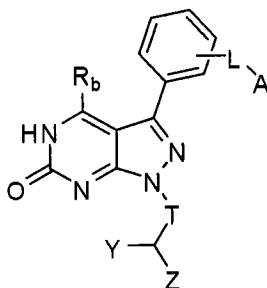
[0026] R_2 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0027] R_3 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO_3H ；或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

[0028] 对于任何和所有的实施方案，取代基任选地选自列出的可替代物子集。

[0029] 在一个实施方案中，式 (I) 的化合物的互变异构形式具有式 (IA) 结构：

[0030]

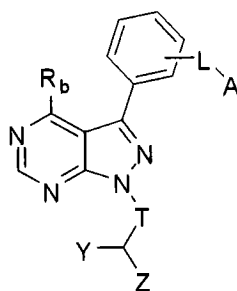


式(IA)。

[0031] 本文包含了以上对于各种变量所述的基团的任何组合。

[0032] 另一方面是具有式 (II) 结构的化合物：

[0033]



式(II)；

[0034] 其中：

[0035] L 是一个键、 CH_2 、O、 NR_3 、S、CO、 $C = NR_2$ 或 $C = N-OR_2$ ；

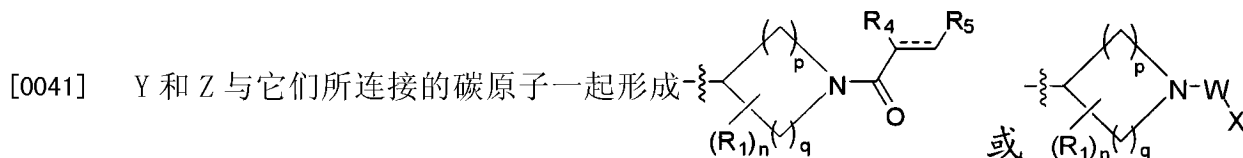
[0036] T 是一个键、 C_1-C_6 亚烷基或 C_3-C_6 亚环烷基；

[0037] A 是芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基任选地被至少一个 R_1 取代；

[0038] Y 是 C_1-C_6 亚烷基 $-CO_2H$ 或 C_2-C_6 亚烯基 $-C(=O)H$ ；

[0039] Z 是任选地被至少一个 R_1 取代的 C_1-C_6 亚烷基 $-NR_2C(=O)C_1-C_6$ 烷基；

[0040] 或者



基团；

[0042] --- 是单键，或者顺式或反式双键；

[0043] p 是 0-6；

[0044] q 是 0-6；其中 $p+q \geq 1$ ；

[0045] n 是 0-4；

[0046] R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-NR₃S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₃S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₃C(=O)R₂、-N(R₂)₂，其中任选地 N(R₂)₂ 的两个 R₂ 基团与它们所连接的氮原子形成 C₂-C₆ 杂环烷基环、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)NR₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂ 和至少一种氨基酸片段；

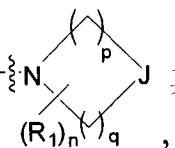
[0047] R_b 是 NH₂、OH、OSO₃H 或 NHSO₃H；

[0048] R_2 是 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 二羟基烷基或 C₃-C₆ 环烷基；

[0049] R_3 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO₃H；

[0050] R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-OSO₃H、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₂C(=O)R₂、-N(R₂)₂、-NR₂C(=O)R₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂ 和至少一种氨基酸片段；或者任选地当 \diagdown 是单键时 R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成环氧化物；其中当 \diagdown 是单键时 R_4 和 R_5 不都是氢；

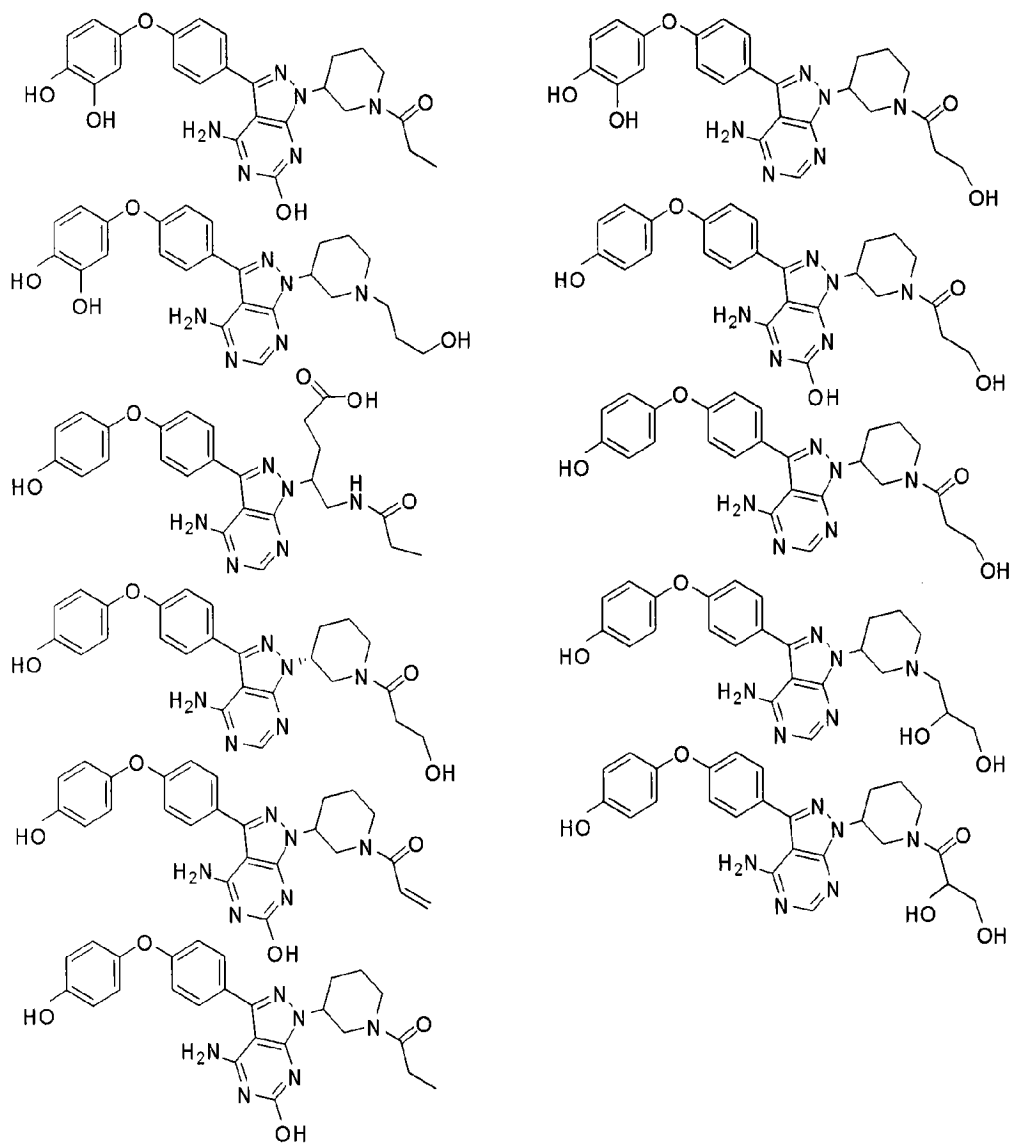
[0051] W 选自 -C(=O)-、-C(=O)R₂-、-C(=O)OR₂-、-C(=NR₂)-、-C(=N-OR₃)-、-(C=O)-、-S(=O)_v-；

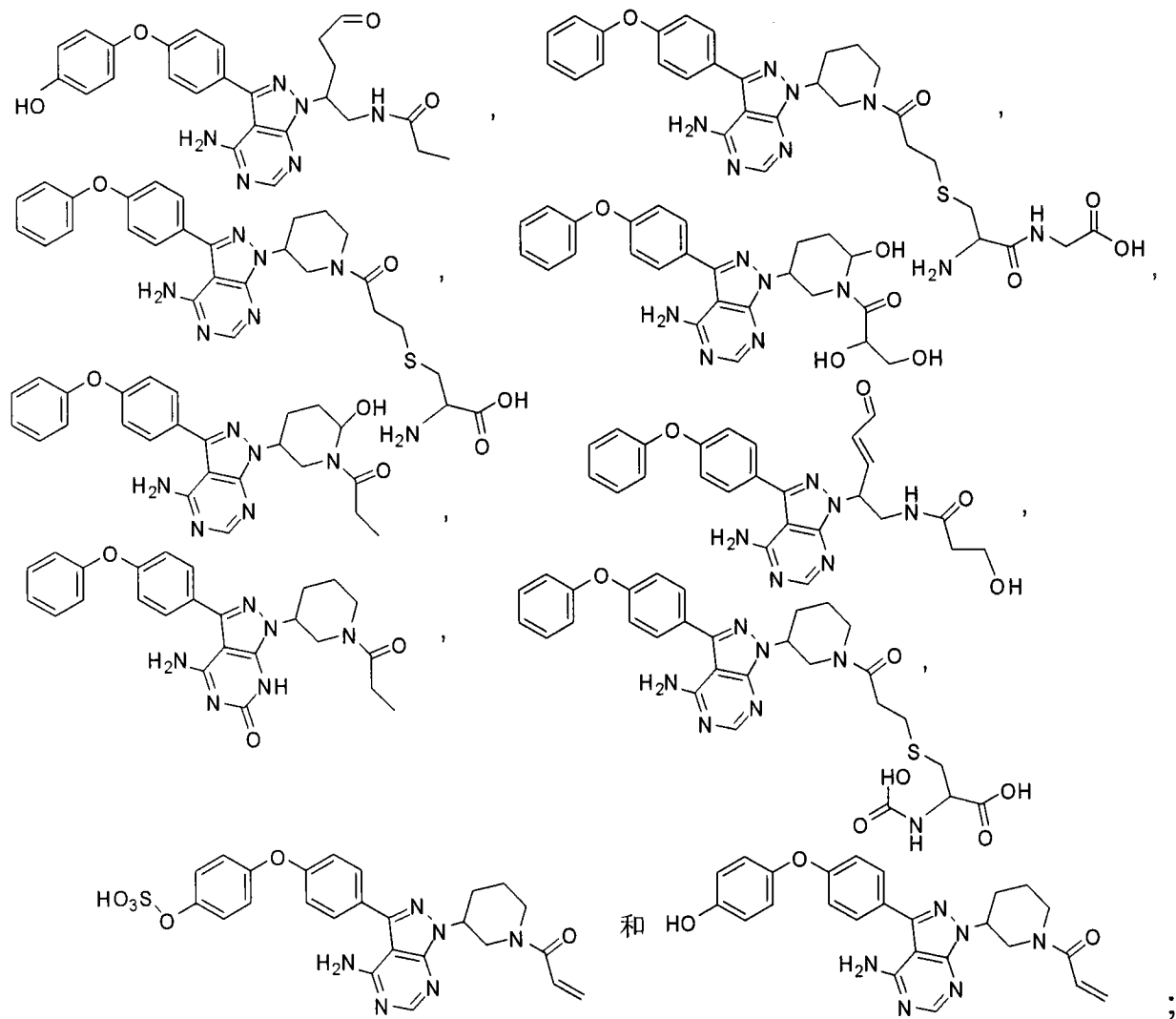
[0052] X 是  其中 J 是 O、NR₆ 或 C(R₂)₂。

[0053] R_6 选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂；或者其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

[0054] 在一个实施方案中是选自以下的化合物：

[0055]

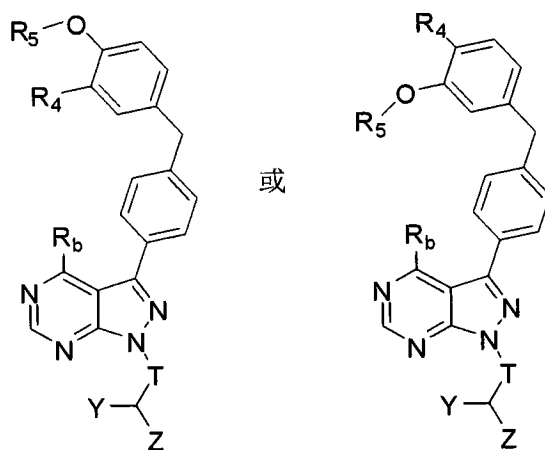




[0057] 或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

[0058] 在一个进一步的实施方案中是式 (IIIA) 或 (IIIB) 的化合物,其具有以下结构:

[0059]



[0060]

式(IIIA);

式(IIIB)

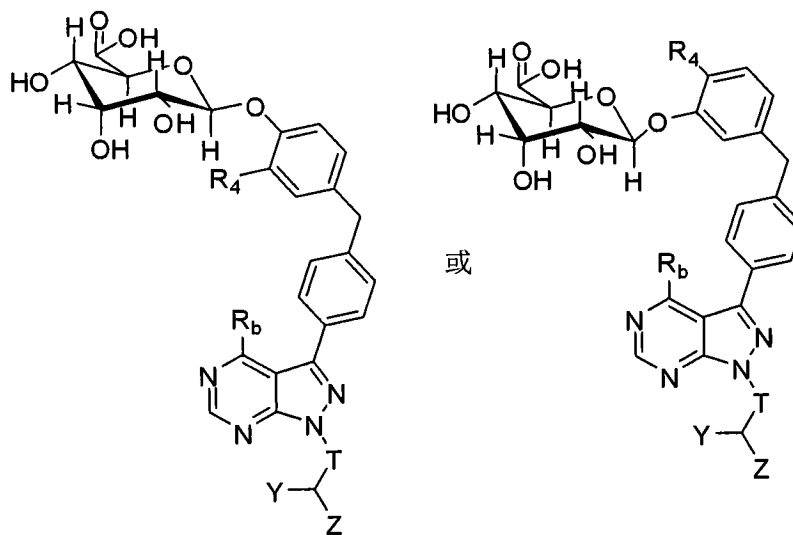
[0061] 其中 R_b、T、Y 和 Z 如上所述,而且 R₄ 是 H 或 OH;而且 R₅ 是糖基 (glycone)。

[0062] 在一个实施方案中,糖基是单糖。在另一个实施方案中,糖基是二糖。在一个进一

步的实施方案中,糖基是寡糖。在又一个实施方案中,糖基是葡萄糖。在一个进一步的实施方案中,糖基是果糖。在另一个实施方案中,糖基是甘露糖。在又一个进一步的实施方案中,糖基是葡萄糖醛酸。在一个实施方案中,糖基通过 α -糖苷键连接到式 (IIIA) 或 (IIIB) 化合物的氧原子上。在另一个实施方案中,糖基通过 β -糖苷键连接到式 (IIIA) 或 (IIIB) 化合物的氧原子上。在一个实施方案中,糖基是吡喃糖。在另一个实施方案中,糖基是呋喃糖。

[0063] 在另一个实施方案中是式 (IIIC) 或 (IIID) 的化合物,其具有以下结构:

[0064]



式(IIIC);

式(IIID);

[0065] 其中:

[0066] T 是一个键、 C_1 - C_6 亚烷基或 C_3 - C_6 亚环烷基;

[0067] Y 和 Z 各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 杂烯基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基和 C_2 - C_{10} 杂环烷基,其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 杂烯基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基和 C_2 - C_{10} 杂环烷基任选地被至少一个 R_1 取代;或者

[0068] Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 杂环烷基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基,其中 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 杂环烷基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代;

[0069] 其中当 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_4 - C_{10} 杂环烯基时,该 C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_4 - C_{10} 杂环烯基的氮原子任选地被 W 取代,而且该 C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_4 - C_{10} 杂环烯基的碳原子任选地被至少一个 X 取代;

[0070] W 选自 J、 $C(=O)-J$ 、 $C(=O)O-J$ 、 $C(=O)NR_2-J$ 、 $C(=NR_2)-J$ 、 $-C(=NR_2)NR_2-J$ 、 $C(=N-OR_3)-J$ 、 $C(=S)-J$ 、 $S(=O)_v-J$ 、 $S(=O)_vO-J$;

[0071] X 是 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OR₃、-N(R₂)₂、-SR₂、-C₁-C₆ 烷基、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-C(=O)N(R₂)₂、-C(=NR₂)N(R₂)₂、-C(=N-OR₂)N(R₂)₂、-C(=S)R₂、-S(=O)_vR₂、-OS(=O)_vR₂、-NR₂C(=O)OR₂、-NR₂S(=O)_vR₂;

[0072] J 是 -C₁-C₆ 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、-C₂-C₆ 烯基、 C_2 -C₆ 杂环烷基、芳基或杂芳基,其任选地被至少一个 R_1 取代;

[0073] v 是 1 或 2;

[0074] R_b 是 NH_2 、 OH 、 OSO_3H 或 $NHSO_3H$ ；

[0075] R_1 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR_2$ 、 $-OR_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 $-OC_1-C_6$ 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、苯基、 $-NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2NR_2C(=O)R_2$ 、 $-N(R_2)_2$ ，其中任选地 $N(R_2)_2$ 的两个 R_2 基团与它们所连接的氮原子形成 C_2-C_6 杂环烷基环、 $-NR_2C(=O)R_2$ 、 $-NR_2C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-CO_2R_2$ 、 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-OS(=O)_2R_2$ 、 $-OS(=O)_2OR_2$ 、 $-S(=O)R_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 、 $-SO_3H$ 和至少一种氨基酸片段；

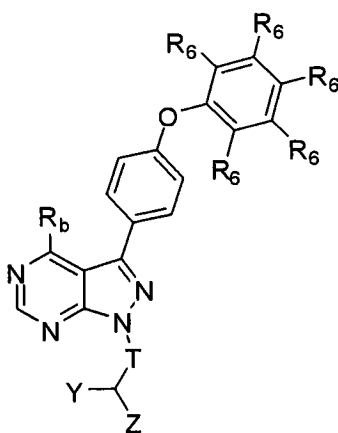
[0076] R_2 是 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0077] R_3 是 H 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO_3H ；

[0078] R_4 是 H 或 OH ；或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

[0079] 在一个进一步的实施方案中是式 (IV) 的化合物，其具有以下结构：

[0080]



式(IV)；

[0081] 其中：

[0082] T 是一个键、 C_1-C_6 亚烷基或 C_3-C_6 亚环烷基；

[0083] Y 和 Z 各自独立地选自 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 杂烯基、 C_4-C_{10} 杂环烯基和 C_2-C_{10} 杂环烷基，其中 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 杂烯基、 C_4-C_{10} 杂环烯基和 C_2-C_{10} 杂环烷基任选地被至少一个 R_1 取代；或者

[0084] Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_{10} 杂环烷基、 C_4-C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基，其中 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_{10} 杂环烷基、 C_4-C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代；

[0085] 其中当 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 C_2-C_{10} 杂环烷基或 C_4-C_{10} 杂环烯基时，该 C_2-C_{10} 杂环烷基或 C_4-C_{10} 杂环烯基的氮原子任选地被 W 取代，而且该 C_2-C_{10} 杂环烷基或 C_4-C_{10} 杂环烯基的碳原子任选地被至少一个 X 取代；

[0086] W 选自 J 、 $C(=O)-J$ 、 $C(=O)O-J$ 、 $C(=O)NR_2-J$ 、 $C(=NR_2)-J$ 、 $-C(=NR_2)NR_2-J$ 、 $C(=N-OR_3)-J$ 、 $C(=S)-J$ 、 $S(=O)_v-J$ 、 $S(=O)_vO-J$ ；

[0087] X 是 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_3$ 、 $-N(R_2)_2$ 、 $-SR_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-NR_2C(=O)R_5$ 、 $-NR_2C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-C(=NR_2)N(R_2)_2$ 、 $-C(=N-OR_2)N(R_2)_2$ 、 $-C(=S)R_2$ 、 $-S(=O)_vR_2$ 、 $-OS(=O)_vR_2$ 、 $-NR_2C(=O)OR_2$ 、 $-NR_2S(=O)_vR_2$ ；

[0088] J 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 C_2-C_6 杂环烷基、芳基或杂芳基,其任选地被至少一个 R_1 取代;

[0089] v 是 1 或 2;

[0090] R_b 是 NH_2 、 OH 、 OSO_3H 或 $NHSO_3H$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR_2$ 、任选地取代的 C_1-C_6 烷基; $N(R_2)_2$ 或 NHR_7 ;

[0091] R_1 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR_2$ 、 $-OR_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 $-OC_1-C_6$ 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、苯基、 $-NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2NR_2C(=O)R_2$ 、 $-N(R_2)_2$, 其中任选地 $N(R_2)_2$ 的两个 R_2 基团与它们所连接的氮原子形成 C_2-C_6 杂环烷基环、 $-NR_2C(=O)R_2$ 、 $-NR_2C(=O)R_8$ 、 $-NR_2C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-CO_2R_2$ 、 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-OS(=O)_2R_2$ 、 $-OS(=O)_2OR_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 、 $-SO_3H$ 和至少一种氨基酸片段;

[0092] R_2 是 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基或 C_3-C_6 环烷基;

[0093] R_3 是 H 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO_3H ;

[0094] R_6 选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR_2$ 、 $-OR_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 $-OC_1-C_6$ 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、苯基、 $-NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2NR_2C(=O)R_2$ 、 $-N(R_2)_2$, 其中任选地 $N(R_2)_2$ 的两个 R_2 基团与它们所连接的氮原子形成 C_2-C_6 杂环烷基环、 $-NR_2C(=O)R_2$ 、 $-NR_2C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-CO_2R_2$ 、 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-OS(=O)_2R_2$ 、 $-OS(=O)_2OR_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 、 $-SO_3H$ 和至少一种氨基酸片段;其中各个 R_6 不能全是 H ;

[0095] R_7 是氨基保护基;

[0096] R_8 是任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的 C_2-C_6 烯基、任选地取代的 C_2-C_6 炔基、或任选地取代的 C_3-C_6 环烷基;或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

[0097] 在一些实施方案中提供了式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的药学上可接受的盐。仅作为实例,是氨基与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐。更多的盐包括其中反离子是阴离子的盐,例如己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐和戊酸盐。更多的盐包括其中反离子是例如钠、锂、钾、钙、镁、铵和季铵(被至少一个有机部分取代)阳离子等阳离子的盐。本文还描述了式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的盐,它们具有至少一个硫酸基团与反离子形成盐,该反离子例如是,仅作为实例,钠、锂、钾、钙、镁、铵和季铵阳离子。

[0098] 在另一个实施方案中是式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) (IIIA)、(IIIB)、(IIIC) 或 (IIID) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的药学上可接受的酯,包括其中酯基团选自甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯的那些酯。

[0099] 在另一个实施方案中是式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的药学上可接受的氨基甲酸酯。在另一个实施方案中,是式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的药学上可接受的 N- 酰基衍生物。N- 酰基的实例包括 N- 乙酰基和 N- 乙氧羰基。

[0100] 在一个进一步的方面提供药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种本文描述的任何化合物,或其药学上可接受的盐、药学上可接受的互变异构体、药学上可接受的前药、或药学上可接受的溶剂化物。在某些实施方案中,本文提供的组合物进一步包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂和 / 或粘合剂。

[0101] 提供了配制为供通过适当的途径和手段施用的药物组合物,其包含有效浓度的一种或多种本文提供的化合物或其药学上有效的衍生物,其递送的量有效地治疗、预防或改善受酪氨酸激酶活性调节或影响或者其中涉及了酪氨酸激酶活性的疾病、病症或状况的一种或多种症状。有效的量和浓度对改善本文公开的任何疾病、病症或状况的任何症状有效。

[0102] 一方面,本文提供了通过施用本文提供的化合物来治疗患者的方法。在一些实施方案中,本文提供了抑制酪氨酸激酶例如 Btk 的活性的方法,或者在患者中治疗受益于酪氨酸激酶例如 Btk 的抑制的疾病、病症或状况的方法,其包括对患者施用治疗有效量的至少一种本文描述的任何化合物,或其药学上可接受的盐、药学上可接受的互变异构体、药学上可接受的前药、或药学上可接受的溶剂化物。

[0103] 另一方面,本文提供了本文公开的化合物在抑制布鲁顿酪氨酸激酶 (Btk) 活性或者治疗受益于布鲁顿酪氨酸激酶 (Btk) 活性的抑制的疾病、病症或状况中的用途。

[0104] 在一些实施方案中,本文提供的化合物对人施用。在一些实施方案中,本文提供的化合物是口服施用的。在其它实施方案中,药物制剂配制所供的施用途径选自口服施用、肠胃外施用、口腔施用、鼻腔施用、局部施用或直肠施用。

[0105] 在其它实施方案中,本文提供的化合物用于配制抑制酪氨酸激酶活性的药物。在其它一些实施方案中,本文提供的化合物用于配制抑制布鲁顿酪氨酸激酶 (Btk) 活性的药物。

[0106] 提供了制品,其包含:包装材料;包装材料内的本文提供的化合物或组合物或其药学上可接受的衍生物,它有效地抑制酪氨酸激酶例如 Btk 的活性;和标签,它指出化合物或组合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的互变异构体、药学上可接受的前药、或药学上可接受的溶剂化物是用于抑制酪氨酸激酶例如 Btk 的活性。

[0107] 在一个进一步的方面,本文提供了通过对有需要的个体施用组合物来治疗自身免疫疾病的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 结构的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物。在一个实施方案中,自身免疫疾病是关节炎。在另一个实施方案中,自身免疫疾病是狼疮。在一些实施方案中,自身免疫疾病是炎症性肠病(包括克罗恩氏病 (Crohn's disease) 和溃疡

性结肠炎)、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病 (Still's disease)、青少年关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、Ord's 甲状腺炎、格雷夫斯氏病 (Graves' disease)、干燥综合征 (Sjögren's syndrome)、多发性硬化、格林-巴利综合征 (Guillain-Barré syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病 (Addison's disease)、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹腔病、肺出血肾炎综合征 (Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征 (Reiter's syndrome)、高安氏动脉炎 (Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿 (Wegener's granulomatosis)、银屑病、普秃、贝赛特氏症 (Behçet's disease)、慢性疲劳、家族性自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病或外阴痛。

[0108] 在一个进一步的方面,本文提供了通过对有需要的个体施用组合物来治疗异种免疫状况或疾病的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 结构的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物。在一些实施方案中,异种免疫状况或疾病是移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应、I 型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎或特应性皮炎。

[0109] 在一个进一步的方面,本文提供了通过对有需要的个体施用组合物来治疗炎症性疾病的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 结构的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物。在一些实施方案中,炎症性疾病是哮喘、炎症性肠病 (包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上踝炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0110] 在又一个方面,本文提供了通过对有需要的个体施用组合物来治疗癌症的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 结构的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物。在一个实施方案中,癌症是 B 细胞增生性疾病,例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B 细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤 / 瓦氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、结边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma) / 白血病、或淋巴瘤样肉芽肿病。在一些实施方案中,当个体患有癌症时,除了上述化合物中的一种之外,还对个体施用抗癌剂。在一个实施方案中,抗癌剂是有丝分裂原激活的蛋白激酶信号的抑制剂,例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或 LY294002。

[0111] 另一方面,本文提供了通过对有需要的个体施用组合物来治疗血栓栓塞病症的方

法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 结构的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物。在一些实施方案中,血栓栓塞病症是心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后的再闭塞、血管成形术后的再狭窄、主动脉冠状动脉旁路术后的再闭塞、主动脉冠状动脉旁路术后的再狭窄、中风、短暂缺血、外周动脉闭塞性病症、肺栓塞或深静脉血栓形成。

[0112] 另一方面,本文提供了通过对有需要的个体施用组合物来治疗肥大细胞增多症的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 结构的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物。

[0113] 在又一个方面,本文提供了通过对有需要的个体施用组合物来治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 结构的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物。

[0114] 在进一步的实施方案中,该化合物不可逆地抑制布鲁顿酪氨酸激酶。

[0115] 本文还描述了选择性地与选自 Btk、Btk 同系物和 Btk 激酶半胱氨酸同系物的蛋白酪氨酸激酶结合的激酶抑制剂,其中该激酶抑制剂可逆地且非选择性地与多种蛋白酪氨酸激酶结合。在一个实施方案中,激酶抑制剂的血浆半衰期小于约 4 小时。在另一个实施方案中,激酶抑制剂的血浆半衰期小于约 3 小时。

[0116] 在一个进一步的实施方案中,是选择性地与 Btk、Jak3、Blk、Bmx、Tec 和 Itk 中的至少一种结合的激酶抑制剂。在另一个实施方案中,是选择性地与 Btk 结合的激酶抑制剂。在另一个实施方案中,是选择性且不可逆地与 Jak3 结合的激酶抑制剂。在另一个实施方案中,是选择性地与 Tec 结合的激酶抑制剂。在另一个实施方案中,是选择性地与 Itk 结合的激酶抑制剂。在另一个实施方案中,是选择性地与 Btk 和 Tec 结合的激酶抑制剂。在另一个实施方案中,是选择性地与 Blk 结合的激酶抑制剂。在又一个进一步的实施方案中,是可逆地且非选择性地与大量 src 家族蛋白激酶抑制剂结合的激酶抑制剂。

[0117] 本文还描述了使用此类方法、试验和系统而识别的抑制剂。在一些实施方案中,抑制剂是选择性抑制剂,其包括的对特定 Btk 激酶半胱氨酸同系物的选择性超过对其它 Btk 激酶半胱氨酸同系物的选择性。

[0118] 本文进一步描述了包含激酶抑制剂的药物制剂,该激酶抑制剂是先前列出的任何激酶抑制剂化合物。在一个实施方案中,药物制剂包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文提供的药物制剂对人施用。在一些实施方案中,本文提供的选择性激酶抑制剂是口服施用的。在其它实施方案中,本文提供的选择性激酶抑制剂用于配制抑制酪氨酸激酶活性的药物。在其它一些实施方案中,本文提供的选择性激酶抑制剂用于配制抑制激酶活性的药物,该激酶活性包括酪氨酸激酶活性,包括 Btk 活性,包括 Btk 同系物活性,包括 Btk 激酶半胱氨酸同系物活性。

[0119] 在任一前述方面中,是进一步的实施方案,其中施用是肠内、肠胃外、或二者同时,而且其中 (a) 有效量的化合物对哺乳动物全身施用;(b) 有效量的化合物对哺乳动物口服施用;(c) 有效量的化合物对哺乳动物静脉内施用;(d) 有效量的化合物通过吸入施用;(e) 有效量的化合物通过鼻腔施用来施用;或 (f) 有效量的化合物通过对哺乳动物注射来施用;(g) 有效量的化合物对哺乳动物局部(皮肤)施用;(h) 有效量的化合物通过眼部施用来施用;或 (i) 有效量的化合物对哺乳动物直肠施用。在进一步的实施方案中,药物制剂配

制为用于选自口服施用、肠胃外施用、口腔施用、鼻腔施用、局部施用或直肠施用的施用途径。

[0120] 在任一前述方面中,是进一步的实施方案,其包含有效量的药物制剂的单一施用,包括进一步的实施方案,其中 (i) 药物制剂施用一次;(ii) 药物制剂对哺乳动物每天施用一次;(iii) 药物制剂在一天跨度内对哺乳动物施用多次;(iv) 频繁地;或 (v) 连续地。

[0121] 在任一前述方面中,是进一步的实施方案,其包含有效量的药物制剂的多次施用,包括进一步的实施方案,其中 (i) 药物制剂以单一剂量施用;(ii) 多次施用之间的时间是每隔 6 小时;(iii) 药物制剂每隔 8 小时对哺乳动物施用。在进一步的或替代的实施方案中,该方法包含休药期,其中药物制剂的施用被暂时中止或者施用中的药物制剂的剂量被暂时减少;在休药期结束时,恢复药物制剂的给药。休药期的长度从 2 天到 1 年不等。

[0122] 在本文描述的一些方面,抑制剂对选自 Btk、Btk 同系物和 Btk 激酶半胱氨酸同系物的一种激酶具有选择性,超过对选自 Btk、Btk 同系物和 Btk 激酶半胱氨酸同系物的至少一种其它激酶的选择性。在本文描述的其它方面,抑制剂对选自 Btk、Btk 同系物和 Btk 激酶半胱氨酸同系物的至少一种激酶具有选择性,超过对至少一种其它具有可接近的 SH 基团的非激酶分子的选择性。

[0123] 在某些实施方案中,本文提供了药物组合物,其包含:i) 生理学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂;和 ii) 一种或多种本文提供的化合物。

[0124] 根据下文的详细描述,本文描述的方法和组合物的其它目的、特征和优势将会是明显的。但是,应当理解,当说明具体实施方案时,详细描述和具体的实施例仅作为说明给出。本文使用的章节标题仅供组织性用途,并不能解释为对描述的主题的限制。

[0125] 某些术语

[0126] 应当理解,前面的一般描述和下面的详细描述仅是示范性的和说明性的,并不是对所要求保护的任何主题的限制。在本申请中,除非另外特别规定,使用的单数形式包括复数形式。必须注意到,除非上下文另外明确指示,本说明书和所附的权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数的指示物。在本申请中,除非另外规定,使用“或”意味着“和/或”。此外,术语“包括”以及其它形式的使用,例如“包含”、“含有”和“具有”,不是限制性的。

[0127] 标准化学术语的定义可在文献著作中找到,包括 Carey 和 Sundberg 的“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第四版”A 卷 (2000) 和 B 卷 (2001),Plenum Press,New York。除非另外指出,使用本领域技术范围内的质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学等常规方法。除非提供具体的定义,本文描述的与分析化学、有机合成化学以及医学和药物化学关联使用的命名及其实验室程序和技术,是本领域已知的。标准技术任选地用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送、以及患者的治疗。标准技术任选地用于重组 DNA、合成寡核苷酸、以及组织培养和转化(例如电穿孔、脂质体转染)。使用有文件记录的方法或如本文所述,执行反应和纯化技术。

[0128] 应当理解,本文描述的方法和组合物不限于本文描述的特定方法、方案、细胞系、构建体和试剂,而是任选地变化。还应当理解,本文使用的术语仅供描述特定实施方案的目的,并不打算限制本文描述的方法和组合物的范围,其仅受所附的权利要求限制。

[0129] 除非另外规定,用于复杂部分(即多链部分)的术语,不管从左向右读还是从右向

左读都是相等的。例如,基团“亚烷基亚环烷基”同时指亚烷基随后是亚环烷基或者亚环烷基随后是亚烷基。

[0130] 添加到基团上的前缀“亚”,表明这样的基团是双价基团。仅作为实例,亚甲基是甲基的双价基团,即,它是 $-\text{CH}_2-$ 基团;而亚乙基是乙基的双价基团,即, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0131] “烷基”是指脂肪族烃基。烷基部分包括“饱和烷基”,这是指其不含有任何烯烃或炔烃部分。烷基部分也包括“不饱和烷基”部分,这是指其含有至少一个烯烃或炔烃部分。“烯烃”部分是指具有至少一个碳碳双键的基团,而“炔烃”部分是指具有至少一个碳碳叁键的基团。烷基部分,不管是饱和的还是不饱和的,包括支链、直链或环状的部分。取决于结构,烷基包括单价基团或双价基团(即亚烷基),而且如果是“低级烷基”的话具有 1-6 个碳原子。

[0132] 本文使用的 C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、... C_1-C_x 。

[0133] “烷基”部分任选地具有 1-10 个碳原子(每当在本文中出现,数值范围例如“1-10”是指给定范围内的每个整数;例如,“1-10 个碳原子”指烷基选自具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子.....,直到 10 个碳原子而且包括 10 个碳原子的部分,虽然本定义也涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的存在)。本文描述的化合物的烷基可以被指定为“ C_1-C_4 烷基”或类似的指定。仅作为实例,“ C_1-C_4 烷基”表示在烷基链中有 1-4 个碳原子,即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。因此, C_1-C_4 烷基包括 C_1-C_2 烷基和 C_1-C_3 烷基。烷基任选地被取代或未被取代。典型的烷基包括但决不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙炔基、丙烯基、丁烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0134] 术语“烯基”是指一类烷基,其中烷基的前两个原子形成双键,该双键不是芳香基的一部分。即,烯基始于原子 $-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})-\text{R}$,其中 R 是指烯基的剩余部分,它们相同或不同。烯基部分任选地是支链、直链或环状的(在该情况下,它也被称作“环烯基”)。取决于结构,烯基包括单价基团或双价基团(即亚烯基)。烯基任选地被取代。烯基的非限制性实例包括 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ 。亚烯基包括但不限于 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 。烯基任选地具有 2-10 个碳,而且如果是“低级烯基”的话具有 2-6 个碳原子。

[0135] 术语“炔基”是指一类烷基,其中烷基的前两个原子形成叁键。即,炔基始于原子 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$,其中 R 是指炔基的剩余部分,它相同或不同。炔基部分的“R”部分可以是支链、直链或环状的。取决于结构,炔基包括单价基团或双价基团(即亚炔基)。炔基任选地被取代。炔基的非限制性实例包括但不限于 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 和 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 。炔基任选地具有 2-10 个碳,而且如果是“低级炔基”的话具有 2-6 个碳原子。

[0136] “烷氧基”是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文所定义。

[0137] “羟烷基”是指被至少一个羟基取代的本文定义的烷基。羟烷基的非限制性实例包括但不限于羟甲基、2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟甲基)-2-羟乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和 2-(羟甲基)-3-羟丙基。

[0138] “烷氧基烷基”是指被本文定义的烷氧基取代的本文定义的烷基。

[0139] 术语“烷基胺”是指 $-\text{N}(\text{烷基})_x\text{H}_y$ 基团,其中 x 和 y 选自 $x=1$ 、 $y=1$ 和 $x=2$ 、 y

= 0。当 $x = 2$ 时,烷基与它们所连接的 N 原子合起来可以任选地形成环状环系统。

[0140] “烷基氨基烷基”是指被本文定义的烷基胺取代的本文定义的烷基。

[0141] “羟烷基氨基烷基”是指被本文定义的烷基胺和烷基羟基取代的本文定义的烷基。

[0142] “烷氧基烷基氨基烷基”是指被本文定义的烷基胺取代并且被本文定义的烷基烷氧基取代的本文定义的烷基。

[0143] “酰胺”是具有式 $-C(O)NHR$ 或 $-NHC(O)R$ 的化学部分,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环上的碳键合)和杂脂环基(通过环上的碳键合)。在一些实施方案中,酰胺部分在氨基酸或肽分子和本文描述的化合物之间形成连接,因而形成前药。本文描述的化合物上的任何氨基或羧基侧链都可以被酰胺化。制备此类酰胺的程序和具体基团,在例如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 的资源中可找到,这一公开内容被并入本文作为参考。

[0144] 术语“氨基酸片段”是指氨基酸的一部分,例如仅作为实例,20 种常见的遗传编码的氨基酸(即丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸),或者二肽、三肽或其它包含 20 种常见氨基酸或非天然氨基酸的组合的多肽。在一些实施方案中,氨基酸片段通过氨基酸的侧链连接到式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物上。在一个实施方案中,氨基酸片段是半胱氨酸片段,其中式 (II) 的化合物的剩余部分通过硫键连接。在另一个实施方案中,式 (II) 的化合物的剩余部分通过谷胱甘肽片段的硫键连接。在另一个实施方案中,氨基酸片段源自 β -氨基酸。在进一步的实施方案中,氨基酸片段源自多肽或蛋白质的部分。在更进一步的实施方案中,氨基酸片段通过氨基酸的 N-末端或酰基-末端连接到式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物上。

[0145] 术语“酯”是指具有式 $-COOR$ 的化学部分,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环上的碳键合)和杂脂环基(通过环上的碳键合)。本文描述的化合物上的任何羟基或羧基侧链都可以被酯化。制备此类酯的程序和具体基团,在例如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 的资源中可找到,这一公开内容被并入本文作为参考。

[0146] 本文使用的术语“环”是指任何的共价闭合的结构。环包括例如碳环(例如芳基和环烷基)、杂环(例如杂芳基和非芳香族杂环)、芳环(例如芳基和杂芳基)和非芳环(例如环烷基和非芳香族杂环)。环可以被任选地取代。环可以是单环或多环。

[0147] 本文使用的术语“环系统”是指一个或超过一个的环。

[0148] 术语“元环”可包括任何环状结构。术语“元”表示构成环的骨架原子的数目。因此,例如,环己基、吡啶、吡喃和噻喃是 6 元环;而环戊基、吡咯、呋喃和噻吩是 5 元环。

[0149] 术语“稠合的”是指其中两个或多个环共用一个或多个键的结构。

[0150] 术语“碳环的”或“碳环”是指其中构成环的每个原子都是碳原子的环。碳环包括芳基和环烷基。该术语因而区分了碳环和杂环(“杂环的”),杂环中的环骨架含有至少一个不是碳的原子(即杂原子)。杂环包括杂芳基和杂环烷基。碳环和杂环可以任选地被取代。

[0151] 术语“芳香族”是指具有包含 $4n+2$ 个 π 电子的非定域化 π 电子系统的平面环,其中 n 是整数。芳环可以由五、六、七、八、九或超过九个原子构成。芳环可以任选地被取代。术语“芳香族”同时包括碳环芳基(例如苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“芳杂环”)基团(例如吡啶)。该术语包括单环或稠环多环(即共用相邻碳原子对的环)基团。

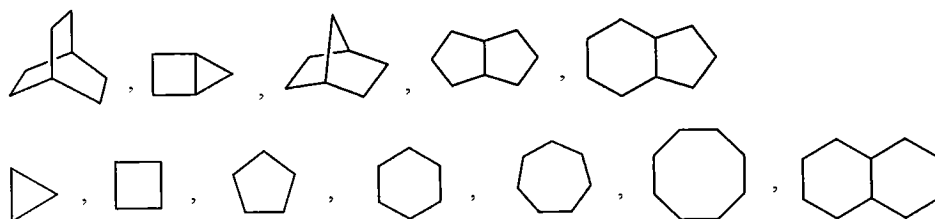
[0152] 本文使用的术语“芳基”是指其中构成环的每个原子都是碳原子的芳环。芳基环可以由五、六、七、八、九或超过九个碳原子构成。芳基可以任选地被取代。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基和茛基。取决于结构,芳基可以是单价基团或双价基团(即亚芳基)。

[0153] “芳氧基”是指(芳基)O-基团,其中芳基如本文所定义。

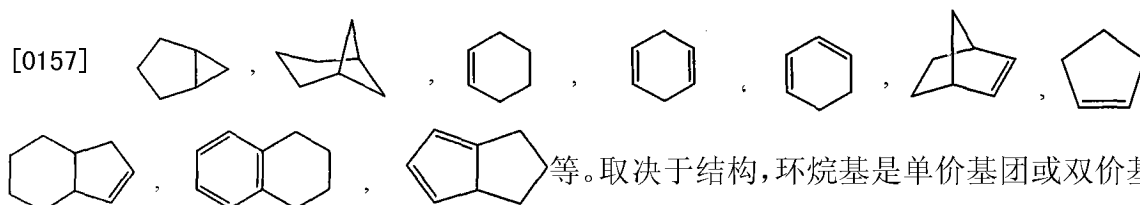
[0154] 本文使用的术语“羰基”是指包含选自 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-C(S)-$ 的部分的基团,包括但不限于包含至少一个酮基团、和/或至少一个醛基团、和/或至少一个酯基团、和/或至少一个羧酸基团、和/或至少一个硫酯基团的基团。此类羰基包括酮、醛、羧酸、酯和硫酯。在一些实施方案中,此类基团是直链、支链或环状分子的一部分。

[0155] 术语“环烷基”是指单环或多环基团,其仅含有碳和氢,而且任选地是饱和、部分不饱和或完全不饱和的。环烷基包括具有 3-10 个环原子的基团。环烷基的说明性实例包括以下部分:

[0156]



[0157]



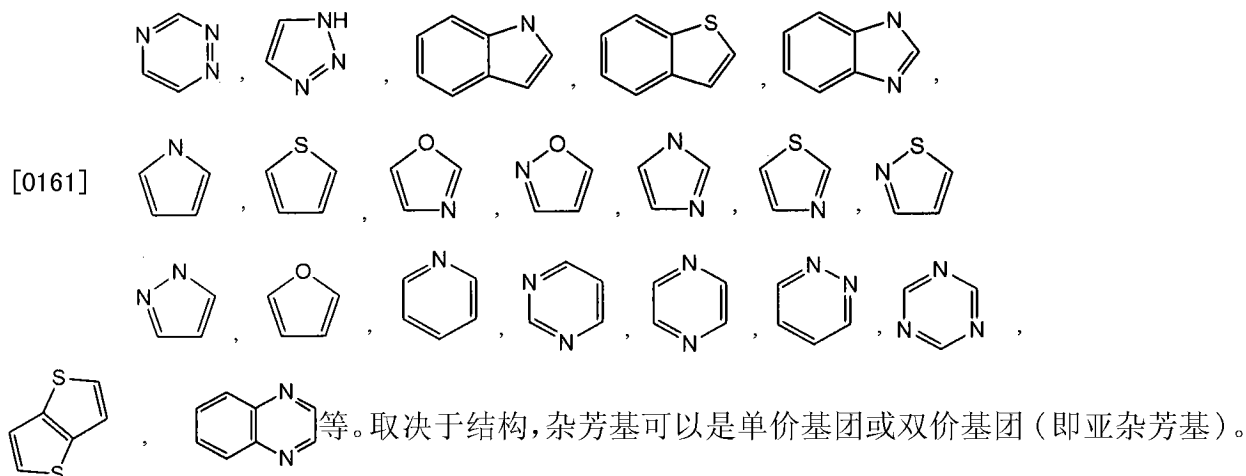
等。取决于结构,环烷基是单价基团或双价基团(例如亚环烷基),而且如果是“低级环烷基”的话具有 3-8 个碳原子。

[0158] “环烷基烷基”是指被环烷基取代的本文定义的烷基。非限制性的环烷基烷基包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基等。

[0159] 术语“杂环”是指含有 1 至 4 个各自选自 O、S 和 N 的杂原子的芳杂环和杂脂环基团,其中各个杂环基团在其环系统中含有 4 至 10 个原子,附带条件是所述基团的环不包含两个相邻的 O 或 S 原子。在本文中,每当杂环中的碳原子数目被指定(例如 C_1-C_6 杂环)时,则该环中必然存在至少一个其它原子(杂原子)。例如“ C_1-C_6 杂环”的标示仅指该环中的碳原子数目,而不是指该环中的原子总数。可以理解,在环中,杂环可以含有额外的杂原子。例如“4-6 元杂环”的标示是指环中包含的原子总数(即 4 元、5 元或 6 元环,其中至少一个原子是碳原子,至少一个原子是杂原子,剩下的 2-4 个原子是碳原子或杂原子)。在含有两个或多个杂原子的杂环中,该两个或多个杂原子可以是相同的或彼此不同的。杂环可以任选地被取代。与杂环的连接可以在杂原子上或通过碳原子。非芳香族杂环基团包括在其环系统中仅含有 4 个原子的基团,而芳香族杂环基团在其环系统中必须含有至少 5 个

原子。杂环基团包括苯并稠合的环系统。4 元杂环基团的一个实例是氮杂环丁烷基（源自氮杂环丁烷）。5 元杂环基团的一个实例是噻唑基。6 元杂环基团的一个实例是吡啶基，而 10 元杂环基团的一个实例是喹啉基。非芳香族杂环基团的实例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶并、吗啉代、硫代吗啉代、噻唞烷基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡啶烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基和喹啉基。芳香族杂环基团的实例是吡啶基、咪唑基、噻啶基、吡啶基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。如源自上面列出的基团的前述基团，只要可能的话，任选地是 C-连接或 N-连接的。例如，源自吡咯的基团包括吡咯-1-基（N-连接）或吡咯-3-基（C-连接）。此外，源自咪唑的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基（均为 N-连接）或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基（均为 C-连接）。杂环基团包括苯并稠合的环系统和被一个或两个氧代（=O）部分取代的环系统（例如吡咯烷-2-酮）。取决于结构，杂环基团可以是单价基团或双价基团（即亚杂环基）。

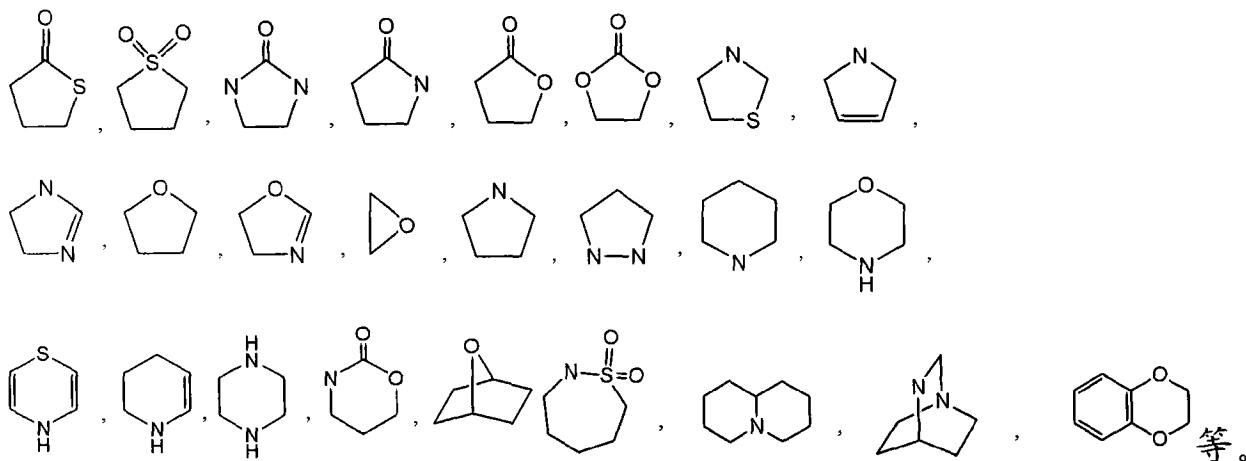
[0160] 术语“杂芳基”或者“芳杂环”是指包含一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳香族基团。包含 N 的“芳杂环”或“杂芳基”部分是指其中环上的至少一个骨架原子是氮原子的芳香族基团。杂芳基的说明性实例包括以下部分：



[0162] 本文使用的术语“非芳香族杂环”、“杂环烷基”或“杂脂环基”是指其中构成环的一个或多个原子是杂原子的非芳香族环。“非芳香族杂环”或“杂环烷基”是指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基。在一些实施方案中，该基团与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基环可以由三、四、五、六、七、八、九或超过九个原子构成。杂环烷基环可以任选地被取代。在某些实施方案中，非芳香族杂环含有一个或多个羰基或硫代羰基，例如包含氧代和硫代的基团。杂环烷基的实例包括但不限于内酰胺、内酯、环亚胺、环硫代亚胺、环氨基甲酸酯、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁英、1,4-二噁

烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷和1,3-氧硫杂环戊烷。杂环烷基,也被称作非芳香族杂环,其说明性实例包括:

[0163]



[0164] 术语杂脂环基还包括所有环形式的碳水化合物,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。取决于结构,杂环烷基可以是单价基团或双价基团(即亚杂环烷基)。

[0165] 术语“卤代”,或者“卤素”或“卤化物”,是指氟、氯、溴和碘。

[0166] 术语“卤代烷基”是指其中的至少一个氢被替换成卤素原子的烷基结构。在其中的两个或多个氢原子被替换成卤素原子的某些实施方案中,卤素原子全是彼此相同的。在其中的两个或多个氢原子被替换成卤素原子的其它实施方案中,卤素原子不全是彼此相同的。

[0167] 本文使用的术语“氟烷基”,是指其中的至少一个氢被替换成氟原子的烷基。氟烷基的实例包括但不限于 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等。

[0168] 本文使用的术语“杂烷基”是指任选地取代的烷基,其中的一个或多个骨架链原子是杂原子,例如氧、氮、硫、硅、磷或其组合。杂原子安放在杂烷基的任何内部位置或者在杂烷基与分子的剩余部分连接的位置。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。另外,在一些实施方案中,多达两个杂原子是相连的,例如,作为实例, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0169] 术语“杂原子”是指碳或氢以外的原子。杂原子典型地独立选自氧、硫、氮、硅和磷,但不限于这些原子。在其中存在两个或多个杂原子的实施方案中,该两个或多个杂原子可以全是彼此相同的,或者该两个或多个杂原子中的一些或全部可以各自地与其余不同。

[0170] 术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键,或当由键连接的原子被视作更大的亚结构的一部分时,两个部分之间的化学键。

[0171] 术语“部分”是指分子的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入分子中或附加在分子上的化学实体。

[0172] “硫代烷氧基”或“烷硫基”是指 -S- 烷基。

[0173] “SH”基团也被称作硫醇基团或巯基。

[0174] 术语“任选地被取代”或“取代的”是指所提及的基团可以被一个或多个额外的基团取代,这些额外基团分别且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、氰基、卤素、酰基、硝基、卤代烷基、氟烷基、氨基(包括单-和二-取代的氨基)、以及其被保护的衍生物。作为实例,任选的取代基可以是 L_sR_s , 其中各个 L_s 独立地选自一个键、-O-、-C(=O)、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基)或-(取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基);而且各个 R_s 独立地选自 H、(取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基)、(取代或未取代的 C₃-C₆ 环烷基)、杂芳基或杂烷基。形成上述取代基的受保护衍生物的保护基包括在例如上述 Greene 和 Wuts 的出处中可找到的那些。

[0175] 本文使用的关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”或“药学上可接受的”,是指对被治疗的个体的一般健康状况没有持续的不利影响,或者不消除化合物的生物活性或性质而且相对无毒。

[0176] 本文使用的术语“激动剂”是指这样一种化合物,由其存在而导致的蛋白质(例如 Btk)的生物活性与由该蛋白质的天然配体的存在而导致的生物活性是相同的。

[0177] 本文使用的术语“部分激动剂”是指这样一种化合物,由其存在而导致的蛋白质的生物活性与由该蛋白质的天然配体的存在而导致的生物活性是同一类型的,但程度较低。

[0178] 本文使用的术语“拮抗剂”是指这样一种化合物,其存在导致蛋白质的生物活性程度下降。在某些实施方案中,拮抗剂的存在导致蛋白质例如 Btk 的生物活性被完全抑制。在某些实施方案中,拮抗剂是抑制剂。

[0179] 如本文使用的,通过施用特定化合物或药物组合物,特定疾病、病症或状况的症状的“改善”,是指可以归因于该化合物或组合物的施用或与其相关的任何严重程度减轻、发作的延迟、进程的减缓或持续时间的缩短,不管是永久的还是暂时的,持续的还是瞬时的。

[0180] “生物利用度”是指本文公开的化合物例如式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物,在给药后递送到被研究的动物或人的全身循环中的重量百分比。当静脉内施用时,药物的总暴露 ($AUC_{0-\infty}$) 通常被定义为 100% 可生物利用的 (F%)。“口服生物利用度”是指当药物组合物口服服用时,与静脉内注射相比,本文公开的化合物例如式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物,被吸收进入全身循环的程度。

[0181] “血浆浓度”是指本文公开的化合物例如式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物,在个体血液的血浆成分中的浓度。可以理解,由于关于代谢的变化性和/或与其它治疗剂可能的相互作用,式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑

并嘧啶化合物的血浆浓度,在个体间可以显著地变化。依照本文公开的一个实施方案,式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡啶并嘧啶化合物的血浆浓度,在个体与个体间确实有变化。同样地,例如最大血浆浓度 (C_{\max}) 或达到最大血浆浓度的时间 (T_{\max}) 或者血浆浓度时间曲线下的总面积 ($AUC_{0-\infty}$) 等数值,在个体与个体间可以变化。由于这一变化性,式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡啶并嘧啶化合物构成“治疗有效量”所需要的量,在个体与个体间预期是变化的。

[0182] 本文使用的术语“布鲁顿酪氨酸激酶”,是指来自智人 (*Homo sapiens*) 的布鲁顿酪氨酸激酶,如在例如美国专利号 6,326,469 (GenBank 登录号 NP_000052) 中公开的。

[0183] 本文使用的术语“布鲁顿酪氨酸激酶同系物”,是指布鲁顿酪氨酸激酶的直系同源物,例如来自小鼠 (GenBank 登录号 AAB47246)、狗 (GenBank 登录号 XP_549139)、大鼠 (GenBank 登录号 NP_001007799)、鸡 (GenBank 登录号 NP_989564) 或斑马鱼 (GenBank 登录号 XP_698117) 的直系同源物,以及对布鲁顿酪氨酸激酶的一种或多种底物 (例如具有氨基酸序列“AVLESEEELYSSARQ”的肽底物) 显示激酶活性的任何前述的融合蛋白。

[0184] 本文使用的术语“联合施用”或类似用语,包含对单一患者施用选定的多于一种的治疗剂,而且包括通过相同或不同的施用途径或者在相同或不同的时间施用多于一种药剂的治疗方案。

[0185] 本文使用的术语“有效量”或“治疗有效量”,是指施用的药剂或化合物的量将足以在一定程度上减轻所治疗的疾病或状况的一种或多种症状。成果可以是疾病的体征、症状或起因的减少和 / 或减轻,或者生物系统的任何其它希望的变化。例如,供治疗应用的“有效量”是包含如本文公开的化合物的组合物的量,该量是提供疾病症状的临床显著下降、而且没有过度的不利副作用所需要的。在任何单独的情况中,适当的“有效量”任选地使用例如剂量递增研究等技术来确定。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。本文公开的化合物的“有效量”是有效地达到所需药理效果或治疗改善而且没有过度的不利副作用的量。可以理解,由于式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡啶并嘧啶化合物的代谢变化,个体的年龄、体重、一般情况,所治疗的状况,所治疗的状况的严重程度,和处方医师的判断,“有效量”或“治疗有效量”可以在个体与个体间变化。

[0186] 术语“增强”是指增加或延长所需效果的效能或持续时间。作为实例,“增强”治疗剂的效果是指在疾病、病症或状况的治疗期间,增加或延长治疗剂效果的效能或持续时间的能力。本文使用的“增强有效量”,是指在疾病、病症或状况的治疗中,足以增强治疗剂效果的量。当在患者中使用时,对这一应用有效的量将取决于疾病、病症或状况的严重程度和进程,先前的治疗,患者的健康状况和对药物的反应,以及治疗医师的判断。

[0187] 本文使用的术语“同源半胱氨酸”是指在与本文定义的布鲁顿酪氨酸激酶的半胱氨酸 481 的序列位置同源的序列位置内找到的半胱氨酸残基。例如,半胱氨酸 482 是布鲁顿酪氨酸激酶的大鼠直系同源物的同源半胱氨酸;半胱氨酸 479 是鸡直系同源物的同源半胱氨酸;而半胱氨酸 481 是斑马鱼直系同源物中的同源半胱氨酸。在另一个实例中,TKK——与布鲁顿酪氨酸激酶相关的 Tec 激酶家族成员——的同源半胱氨酸是 Cys 350。也参见在万维网 kinase.com/human/kinome/phylogeny.html 上公开的酪氨酸激酶 (TK) 的序列比对。

[0188] 本文使用的术语“同一的”是指两个或多个序列或子序列是相同的。另外,本文使用的术语“基本同一的”,是指两个或多个序列,当在比较窗口内比较和比对最大对应度时,或者使用比较算法或通过手工比对和目测来测量指定区域时,它们具有一定百分比的相同的序列单元。仅作为实例,如果在指定区域内序列单元是约 60%同一的、约 65%同一的、约 70%同一的、约 75%同一的、约 80%同一的、约 85%同一的、约 90%同一的、或约 95%同一的,那么两个或多个序列是“基本同一的”。这样的百分比描述了两个或多个序列的“百分比同一性”。序列的同一性可以存在于长度至少约 75-100 个序列单元的区域,长度约 50 个序列单元的区域,或者,在未指定时,整个序列中。这一定义也指测试序列的互补序列。仅作为实例,当氨基酸残基相同时,两个或多个多肽序列是同一的;而如果在指定区域内氨基酸残基是约 60%同一的、约 65%同一的、约 70%同一的、约 75%同一的、约 80%同一的、约 85%同一的、约 90%同一的、或约 95%同一的,那么两个或多个多肽序列是“基本同一的”。同一性可以存在于长度至少约 75-100 个氨基酸的区域,长度约 50 个氨基酸的区域,或者,在未指定时,多肽序列的整个序列中。另外,仅作为实例,当核酸残基相同时,两个或多个多核苷酸序列是同一的;而如果在指定区域内核酸残基是约 60%同一的、约 65%同一的、约 70%同一的、约 75%同一的、约 80%同一的、约 85%同一的、约 90%同一的、或约 95%同一的,那么两个或多个多核苷酸序列是“基本同一的”。同一性可以存在于长度至少约 75-100 个核酸的区域,长度约 50 个核酸的区域,或者,在未指定时,多核苷酸序列的整个序列中。

[0189] 本文使用的术语“抑制”或“抑制剂”,是指酶的磷酸转移酶活性的抑制。

[0190] 本文使用的术语“分离的”是指将目标成分从至少若干部分的非目标成分中分开并移走。分离的物质可以处于干或半干状态,或者处于溶液中,包括但不限于水性溶液中。分离的成分可以处于同质状态,或者分离的成分可以是包含额外的药学上可接受的载体和/或赋形剂的药物组合物的一部分。仅作为实例,当核酸或蛋白质不含自然状态下与其关联的至少一些细胞成分、或者核酸或蛋白质已浓缩到大于其体内或体外产生的浓度的水平时,这样的核酸或蛋白质是“分离的”。同样地,作为实例,当一基因与位于该基因侧翼并且编码与目标基因不同的蛋白质的开放阅读框分开时,该基因是分离的。

[0191] 本文使用的术语“不可逆抑制剂”是指这样一种化合物,当其与靶蛋白(例如激酶)接触时,导致与该蛋白质形成或在该蛋白质内形成新的共价键,从而减弱或消除了靶蛋白的一种或多种生物活性(例如磷酸转移酶活性),不管不可逆抑制剂随后存在还是不存在。

[0192] 本文使用的术语“不可逆 Btk 抑制剂”是指 Btk 的抑制剂,其在一些实施方案中与 Btk 的氨基酸残基形成共价键。在一个实施方案中,Btk 的不可逆抑制剂与 Btk 的 Cys 残基形成共价键;在特定的实施方案中,不可逆抑制剂与 Btk 的 Cys 481 残基(或其同系物)或另一种酪氨酸激酶的同源对应位置的半胱氨酸残基形成共价键。

[0193] 本文使用的术语“连接”是指由连接体的官能团和另一个分子之间的化学反应而形成的键或化学部分。在一些实施方案中,此类键包括但不限于共价键和非共价键,而此类化学部分包括但不限于酯、碳酸酯、亚胺、磷酸酯、脘、缩醛、原酸酯、肽键和寡核苷酸键。水解稳定的连接是指该连接在水中基本稳定,而且在有用的 pH 值下,包括但不限于在生理条件下,在一段延长的时间内,也许甚至是无限期地,不与水反应。水解不稳定或可降解的连

接,是指该连接在水中或在包括例如血液在内的水性溶液中可降解。在其它实施方案中,酶不稳定或可降解的连接,是指该连接被一种或多种酶降解。仅作为实例,PEG 及相关聚合物在聚合物骨架中,或在聚合物骨架与聚合物分子的一个或多个末端官能团之间的连接体基团中,包含可降解的连接。此类可降解的连接包括但不限于通过 PEG 羧酸或激活的 PEG 羧酸与生物活性剂上的醇基团反应而形成的酯连接,其中此类酯基团一般在生理条件下水解,从而释放生物活性剂。其它水解可降解的连接包括但不限于碳酸酯连接;由胺和醛反应得到的亚胺连接;通过醇与磷酸基团反应而形成的磷酸酯连接;作为酰肼和醛的反应产物的腓连接;作为醛和醇的反应产物的缩醛连接;作为甲酸酯和醇的反应产物的原酸酯连接;由胺基团(包括但不限于在聚合物例如 PEG 的末端的胺基团)和肽的羧基形成的肽键;以及由亚磷酰胺基团(包括但不限于在聚合物末端的亚磷酰胺基团)和寡核苷酸的 5' 羟基形成的寡核苷酸键。

[0194] 术语“迈克尔受体部分 (Michael acceptor moiety)”是指可参与迈克尔反应的官能团,该反应中在迈克尔受体部分的一部分和供体部分之间形成新共价键。迈克尔受体部分是亲电体,而“供体部分”是亲核体。在式 (I) 或 (IA) 中的任一个中存在的双键基团,是迈克尔受体部分的非限制性实例。

[0195] 本文使用的术语“调节”,是指与靶标直接或间接地相互作用,以便改变靶标的活性,包括,仅作为实例,增强靶标的活性,抑制靶标的活性,限制靶标的活性,或扩展靶标的活性。

[0196] 本文使用的术语“调节剂”是指改变分子的活性的化合物。例如,与调节剂不存在时的某种活性的程度相比,调节剂可以导致分子的该活性的程度增加或下降。在某些实施方案中,调节剂是抑制剂,其降低分子的一种或多种活性的程度。在某些实施方案中,抑制剂完全阻止分子的一种或多种活性。在某些实施方案中,调节剂是激活剂,其增加分子的至少一种活性的程度。在某些实施方案中,调节剂的存在导致在调节剂不存在时未出现的活性。

[0197] 本文使用的术语“纳米颗粒”是指具有的颗粒大小在约 500nm 到约 1nm 之间的颗粒。

[0198] 本文使用的术语“pERK”是指在 Thr202/Tyr 204 处磷酸化的 ERK1 和 ERK2,如通过市售的磷酸特异性抗体(例如 Cell Signaling Technologies #4377)所检测的。

[0199] 本文使用的术语“血浆半衰期”是指在大鼠、狗或人中的半衰期,如下测定:测量单一剂量后血浆中随时间的药物浓度,使用诸如 WinNonLin 之类的软件将数据拟合到标准药代动力学模型上,以测定药物已从血浆中消除 50% 的时间。

[0200] 本文使用的术语“预防有效量”,是指应用于患者的组合物的量,其将在一定程度上缓解所治疗的疾病、状况或病症的一种或多种症状。在此类预防应用中,这样的量可以取决于患者的健康状况、体重等。

[0201] 本文使用的术语“选择性结合化合物”是指选择性地与一种或多种靶蛋白的任何部分结合的化合物。

[0202] 本文使用的术语“选择性结合”,是指选择性结合化合物与靶蛋白例如 Btk 结合的能力,伴有的亲和力比其与非靶蛋白结合要大。在某些实施方案中,特异性结合是指与靶标结合的亲和力比与非靶标结合的亲和力大至少 10 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、1000 倍

或更多。

[0203] 本文使用的术语“选择性调节剂”是指相对于非靶活性,选择性地调节靶活性的化合物。在某些实施方案中,特异性调节剂是指靶活性的调节超过非靶活性至少 10 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、1000 倍。

[0204] 本文使用的术语“基本纯化的”,是指可以基本或实质上不含在纯化前通常与目标成分相伴或与其相互作用的其它成分的目标成分。仅作为实例,当目标成分的制品包含低于约 30%、低于约 25%、低于约 20%、低于约 15%、低于约 10%、低于约 5%、低于约 4%、低于约 3%、低于约 2%或低于约 1% (以干重计) 的杂质成分时,目标成分可以是“基本纯化的”。因此,“基本纯化的”目标成分可以具有约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99%或更大的纯度水平。

[0205] 本文使用的术语“个体”,是指作为治疗、观察或实验对象的动物。仅作为实例,个体可以是但不限于哺乳动物,包括但不限于人。

[0206] 本文使用的术语“靶活性”是指能够被选择性调节剂调节的生物活性。某些示范的靶活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或与炎症相关的过程、以及与疾病或状况相关的一种或多种症状的改善。

[0207] 本文使用的术语“靶蛋白”是指能够被选择性结合化合物结合的分子或蛋白质的一部分。在某些实施方案中,靶蛋白是 Btk。

[0208] 本文使用的术语“治疗”包括减轻、缓和或改善疾病或状况的症状,预防额外的症状,改善或预防症状的潜在的代谢起因,抑制疾病或状况,例如阻止疾病或状况的发展、缓解疾病或状况、使疾病或状况消退、缓解疾病或状况引起的状况、或者停止疾病或状况的症状。术语“治疗”包括但不限于预防性和 / 或治疗性治疗。

[0209] 本文使用的 IC_{50} 值是指特定测试化合物的量、浓度或剂量,其在测量例如 Btk 的抑制这样的反应的试验中,达到最大反应的 50% 抑制。

[0210] 本文使用的 EC_{50} 值是指特定测试化合物的剂量、浓度或量,其引起的剂量依赖性反应是特定测试化合物诱导、引起或加强的特定反应的最大表达的 50%。

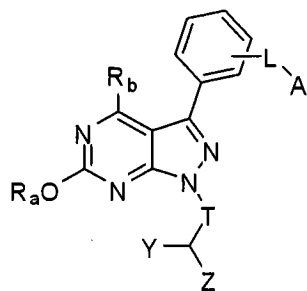
[0211] 发明详述

[0212] 抑制剂化合物

[0213] 在适合在本文描述的方法中使用的激酶抑制剂化合物的以下描述中,涉及的标准化学术语的定义可在文献著作中找到 (如果本文未另外定义),包括 Carey 和 Sundberg 的“Advanced Organic Chemistry 第四版”A 卷 (2000) 和 B 卷 (2001), Plenum Press, New York。另外,Btk (例如人 Btk) 的核酸和氨基酸序列,在例如美国专利号 6,326,469 中公开。除非提供具体的定义,本文描述的与分析化学、有机合成化学以及医学和药物化学关联使用的命名及其实验室程序和技术,是本领域已知的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送、以及患者的治疗。

[0214] 一方面,本文提供了式 (I) 的化合物,其具有以下结构:

[0215]



式(I);

[0216] 其中：

[0217] L 是一个键、 CH_2 、O、 NR_2 、S、CO、 $\text{C} = \text{NR}_2$ 或 $\text{C} = \text{N-OR}_2$ ；

[0218] T 是一个键、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 亚环烷基；

[0219] A 是芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基任选地被至少一个 R_1 取代；

[0220] Y 和 Z 各自独立地选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 杂烯基、 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 杂环烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基，其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 杂烯基、 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 杂环烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基任选地被至少一个 R_1 取代；或者

[0221] Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 杂环烯基、芳基或杂芳基，其中 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代；

[0222] 其中当 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基或 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 杂环烯基时，该 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基或 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 杂环烯基的氮原子任选地被 W 取代，而且该 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基或 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 杂环烯基的碳原子任选地被至少一个 X 取代；

[0223] W 选自 J、 $\text{C}(=\text{O})\text{-J}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O-J}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2\text{-J}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}_2)\text{-J}$ 、 $\text{-C}(=\text{NR}_2)\text{NR}_2\text{-J}$ 、 $\text{C}(=\text{N-OR}_3)\text{-J}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{-J}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_v\text{-J}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_v\text{O-J}$ ；

[0224] X 是 F、Cl、Br、I、 -CN 、 -NO_2 、 -OR_3 、 $\text{-N(R}_2)_2$ 、 -SR_2 、 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{-C}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $\text{-OC}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $\text{-NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $\text{-NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{N(R}_2)_2$ 、 $\text{-C}(=\text{O})\text{N(R}_2)_2$ 、 $\text{-C}(=\text{NR}_2)\text{N(R}_2)_2$ 、 $\text{-C}(=\text{N-OR}_2)\text{N(R}_2)_2$ 、 $\text{-C}(=\text{S})\text{R}_2$ 、 $\text{-S}(=\text{O})_v\text{R}_2$ 、 $\text{-OS}(=\text{O})_v\text{R}_2$ 、 $\text{-NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2$ 、 $\text{-NR}_2\text{S}(=\text{O})_v\text{R}_2$ ；

[0225] J 是 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{-C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 杂环烷基、芳基或杂芳基，其任选地被至少一个 R_1 取代；

[0226] v 是 1 或 2；

[0227] R_a 是 H、 $\text{-SO}_3\text{H}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

[0228] R_b 是 NH_2 、OH、 OSO_3H 或 NHSO_3H ；

[0229] R_1 选自 F、Cl、Br、I、 -CN 、 -NO_2 、 -SR_2 、 -OR_3 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 杂环烷基、苯基、 $\text{-NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$ 、 $\text{-S}(=\text{O})_2\text{N(R}_2)_2$ 、 $\text{-C}(=\text{O})\text{CF}_3$ 、 $\text{-C}(=\text{O})\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$ 、 $\text{-S}(=\text{O})_2\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $\text{-N(R}_2)_2$ ，其中任选地 $\text{N(R}_2)_2$ 的两个 R_2 基团与它们所连接的氮原子形成 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 杂环烷基环、 $\text{-NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $\text{-NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{N(R}_2)_2$ 、 $\text{-CO}_2\text{R}_2$ 、 $\text{-C}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $\text{-OC}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $\text{-C}(=\text{O})\text{N(R}_2)_2$ 、 $\text{-OS}(=\text{O})_2\text{R}_2$ 、 $\text{-OS}(=\text{O})_2\text{OR}_2$ 、 $\text{-S}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $\text{-S}(=\text{O})_2\text{R}_2$ 、 $\text{-SO}_3\text{H}$ 和至少一种氨基酸片段；

[0230] R_2 是 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基；

[0231] R_3 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO_3H ；或者其药理学上

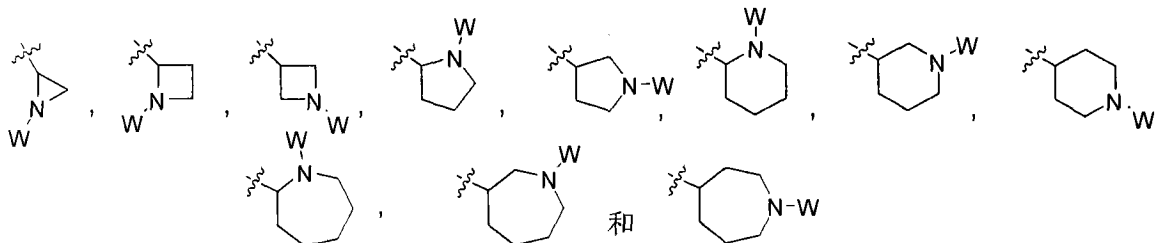
可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

[0232] 对任何和所有的实施方案,取代基任选地选自列出的可替代物子集。例如,在一些实施方案中,L是一个键、CH₂、O、NR₂、S、CO、C=NR₂或C=N-OR₂。在其它实施方案中,L是一个键或O。在又一些其它的实施方案中,L是O。

[0233] 在一些实施方案中,A是被至少一个R₁取代的芳基。在又一些其它的实施方案中,A是6元芳基。在其它一些实施方案中,A是苯基。在其它实施方案中,苯基被一个R₁取代,R₁选自F、Cl、Br、I、-CN、NO₂、-SR₂、-OR₃、-N(R₂)₂、甲基和乙基。在进一步的实施方案中,苯基被-OH或-OSO₃H取代。在更进一步的实施方案中,苯基被两个R₁取代,R₁选自F、Cl、Br、I、-CN、NO₂、-SR₂和-OR₃。在另一个实施方案中,苯基被两个-OH、两个-OSO₃H、或者-OH和-OSO₃H取代。在一些实施方案中,T是一个键。在其它实施方案中,T是C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中,C₁-C₆亚烷基是CH₂。在其它实施方案中,R_a是H,R_b是NH₂,而且L是O。在另一个实施方案中,Y是C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯烃。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯烃被-C(=O)R₂或-CO₂R₂取代。在一个进一步的实施方案中,R₂是H。在一个实施方案中,Z是C₁-C₆烷基。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基被-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-NR₂C(=O)R₂或-C(=O)N(R₂)₂取代。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基被-NR₂C(=O)R₂取代。在一个实施方案中,各个R₂是H。在一个实施方案中,R₂是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,C₁-C₆烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一个实施方案中,R₂是C₁-C₆羟烷基。

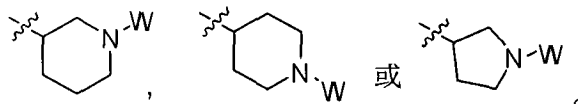
[0234] 在一个实施方案中,Y和Z与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的C₂-C₁₀杂环烷基。在另一个实施方案中,包含氮原子的C₂-C₁₀杂环烷基选自:

[0235]



[0236] 在又一个实施方案中,包含氮原子的C₂-C₁₀杂环烷基是

[0237]



[0238] 在一个进一步的实施方案中, 被至少一个

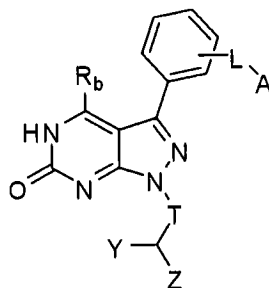
X取代。在又一个进一步的实施方案中,X选自F、Cl、Br、I、-CN、-OR₃和NO₂。在一个实施方案中,X是-OH或-OSO₃H。在另一个实施方案中,W选自J、C(=O)-J、C(=O)O-J和C(=O)NR₂-J。在又一个实施方案中,W是C(=O)-J。在一个进一步的实施方案中,J是C₁-C₆烷基。

[0239] 在又一个进一步的实施方案中,C₁-C₆烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中,C₁-C₆烷基被一个R₁取代。在另一个实施方案中,

C_1-C_6 烷基被两个 R_1 取代。在又一个实施方案中, R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 、 $-OR_3$ 和至少一种氨基酸片段。在一个进一步的实施方案中, W 是 J。在又一个进一步的实施方案中, J 是 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中, C_1-C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中, C_1-C_6 烷基被一个 R_1 取代。在又一个实施方案中, C_1-C_6 烷基被两个 R_1 取代。在一个进一步的实施方案中, R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 和 OR_3 。在又一个进一步的实施方案中, R_1 是至少一种氨基酸片段。在一个实施方案中, 至少一种氨基酸片段是半胱氨酸或谷胱甘肽片段。在另一个实施方案中, 一个 R_1 是氨基片段, 而另一个 R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 、-OH 和 $-OSO_3H$ 。在又一个实施方案中, 至少一种氨基酸片段是二肽片段。在一个进一步的实施方案中, 至少一种氨基酸片段是三肽片段。在又一个进一步的实施方案中, 二肽片段是 Cys-Gly 片段。在一个实施方案中, J 是 C_2-C_6 烯烃。在另一个实施方案中, C_2-C_6 烯烃是 C_2H_3 。在一个实施方案中, C_2-C_6 烯烃被至少一个 R_1 取代, R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 、OH 和 $-OSO_3H$ 。在一个实施方案中, J 是 C_2-C_6 杂环烷基。在另一个实施方案中, C_2-C_6 杂环烷基是环氧化物。在一个进一步的实施方案中, 是式 (I) 的化合物, 其中 R_1 选自 $-NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2NR_2C(=O)R_2$ 、 $-OS(=O)_2R_2$ 、 $-OS(=O)_2OR_2$ 、 $-S(=O)R_2$ 或 $-S(=O)_2R_2$ 。在一个实施方案中, R_1 是 $OS(=O)_2R_2$ 。在一个实施方案中, R_1 是 $-S(=O)_2R_2$ 。在另一个实施方案中, R_2 是 C_1-C_6 卤代烷基。在一个进一步的实施方案中, C_1-C_6 卤代烷基是 CF_3 。

[0240] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物的互变异构形式具有式 (IA) 结构:

[0241]

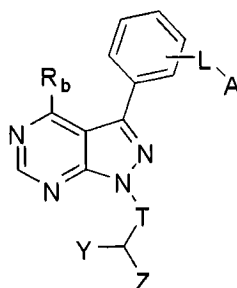


式(IA)。

[0242] 本文包含了以上对于各种变量所述的基团的任何组合。

[0243] 另一方面是具有式 (II) 结构的化合物:

[0244]



式(II);

[0245] 其中:

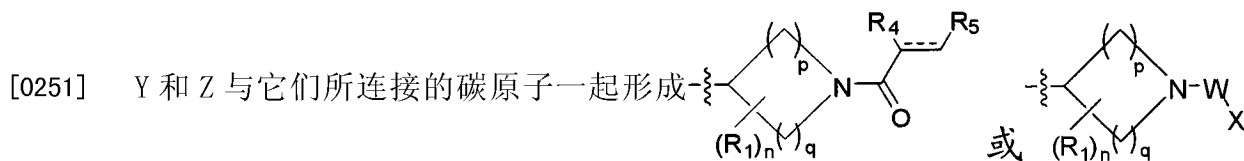
[0246] L 是一个键、 CH_2 、O、 NR_3 、S、CO、 $C = NR_2$ 或 $C = N-OR_2$;

[0247] T 是一个键、C₁-C₆ 亚烷基或 C₃-C₆ 亚环烷基；


[0248] A 是芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基任选地被至少一个 R₁ 取代；

[0249] Y 是 C₁-C₆ 亚烷基 -CO₂H 或 C₂-C₆ 亚烯基 -C(=O)H；

[0250] Z 是任选地被至少一个 R₁ 取代的 C₁-C₆ 亚烷基 -NR₂C(=O)C₁-C₆ 烷基；或者



基团；

[0252]  是单键，或者顺式或反式双键；

[0253] p 是 0-6；

[0254] q 是 0-6；其中 p+q ≥ 1；



[0255] n 是 0-4；

[0256] R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-NR₃S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₃S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₃C(=O)R₂、-N(R₂)₂，其中任选地 N(R₂)₂ 的两个 R₂ 基团与它们所连接的氮原子形成 C₂-C₆ 杂环烷基环、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)NR₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂ 和至少一种氨基酸片段；

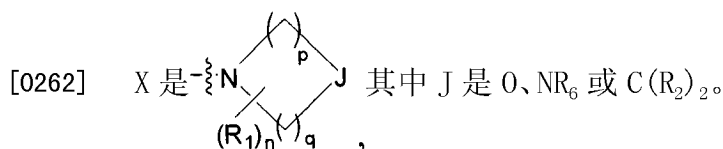
[0257] R_b 是 NH₂、OH、OSO₃H 或 NHSO₃H；

[0258] R₂ 是 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 二羟基烷基或 C₃-C₆ 环烷基；

[0259] R₃ 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO₃H；

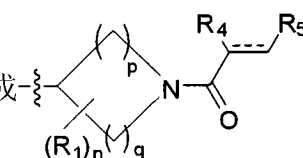
[0260] R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-OSO₃H、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₂C(=O)R₂、-N(R₂)₂、-NR₂C(=O)R₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂ 和至少一种氨基酸片段；或者任选地当  是单键时 R₄ 和 R₅ 与它们所连接的碳原子一起形成环氧化物；其中当  是单键时 R₄ 和 R₅ 不都是氢；

[0261] W 选自 -C(=O)-、-C(=O)R₂-、-C(=O)OR₂-、-C(=NR₂)-、-C(=N-OR₃)-、-(C=O)_v-、-S(=O)_v-；

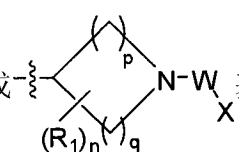


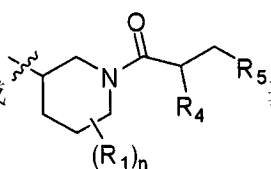
[0263] R₆ 选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂；或者其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

[0264] 在一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 T 是一个键。在一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 T 是 C_1-C_6 亚烷基。在另一个中 C_1-C_6 亚烷基是 CH_2 。在又一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 L 是 O 而且 R_6 是 NH_2 。在一个进一步的实施方案中, A 是芳基。在又一个进一步的实施方案中,芳基是苯基。在一个实施方案中,苯基被一个 R_1 取代, R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 、-OH、- SR_2 和 - OR_3 。在另一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中苯基被 -OH 或 - OSO_3H 取代。在又一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中苯基被两个 R_1 取代, R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 、- SR_2 和 - OR_3 。在一个进一步的实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中苯基被两个 -OH、或者两个 - OSO_3H 、或者 -OH 和 - OSO_3H 取代。在又一个进一步的实施方案中, Y 是 C_1-C_6 亚烷基 - CO_2H 。在一个实施方案中, C_1-C_6 亚烷基是 C_2H_5 。在另一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 Y 是 C_2-C_6 亚烯基 - $C(=O)H$ 。在又一个实施方案中, C_2-C_6 亚烯基是 C_3H_3 。在一个进一步的实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 Z 是 $CH_2-NHC(=O)C_1-C_6$ 烷基。在又一个进一步的实施方案中, C_1-C_6 烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 Y 和 Z 与它们所连

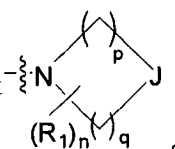
接的碳原子一起形成  基团。在一个进一步的实施方案中, p 是 1 而且 q

是 0-3。在一个进一步的实施方案中, q 是 3。在又一个进一步的实施方案中,是式 (II) 的

化合物,其中 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成  基团。在一个实施方

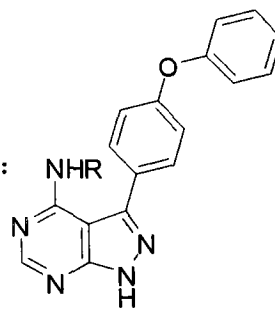
案中, Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成  基团。在另一个实施方案

中,是式 (II) 的化合物,其中 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-CN、- NO_2 、- SR_2 、- OR_3 、 C_1-C_6 烷基和至少一种氨基酸片段。在一个进一步的实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 R_4 是 H 而且 R_5 是 -OH。在又一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 R_4 是 -OH 而且 R_5 是 H。在一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 R_4 和 R_5 都是 -OH。在又一个进一步的实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 R_4 是 H 而且 R_5 是至少一种氨基酸片段。在一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中至少一种氨基酸片段是半胱氨酸或谷胱甘肽片段。在一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、- NO_2 、- SR_2 、- OR_3 和 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 R_1 是 -OH 或 - OSO_3H 。在一个进一步的实

施方案中,是式 (II) 的化合物,其中 X 是  在一个实施方案中, p 是 1, 而且 q 是

2。在另一个实施方案中, J 是 $C(R_2)_2$ 。在一个进一步的实施方案中,各个 R_2 是氢。在又一个实施方案中, p 是 2, q 是 2 而且 J 是 O。在又一个进一步的实施方案中, X 是吗啉或吡咯烷。在又一个进一步的实施方案中, X 被至少一个 R_1 取代。

[0265] 在另一个实施方案中,是具有以下结构的化合物:



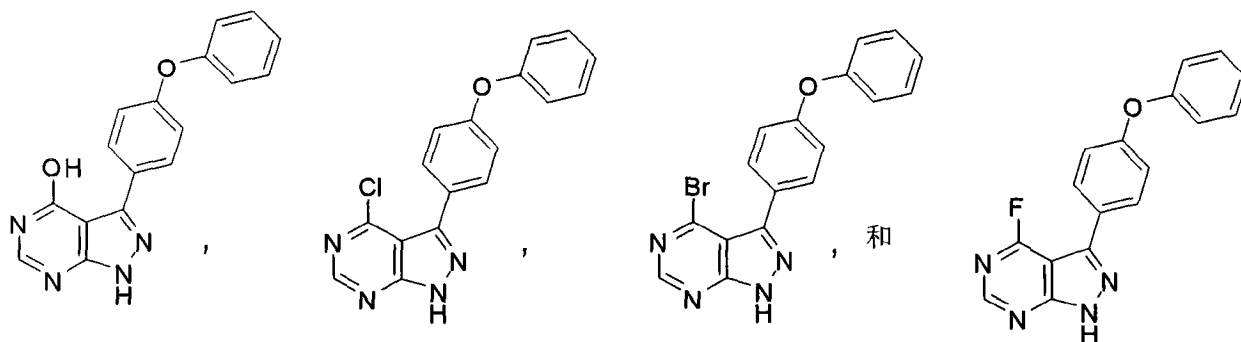
其中 R 是

氨基保护基;或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。在另一个实施方案中,氨基保护基选自 Fmoc、Boc、Cbz、Ac、三氟乙酰胺、Bn、三苯甲基、苯亚甲基胺、Ts,或者连接在伯胺的氮原子上的 H 不存在而且 R 和与其相连的氮原子形成邻苯二甲酰亚胺基团;或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

[0266] 在一个实施方案中,R 是 Boc 基团。在另一个实施方案中,R 是 Fmoc 基团。在一个进一步的实施方案中,R 是 Cbz 基团。

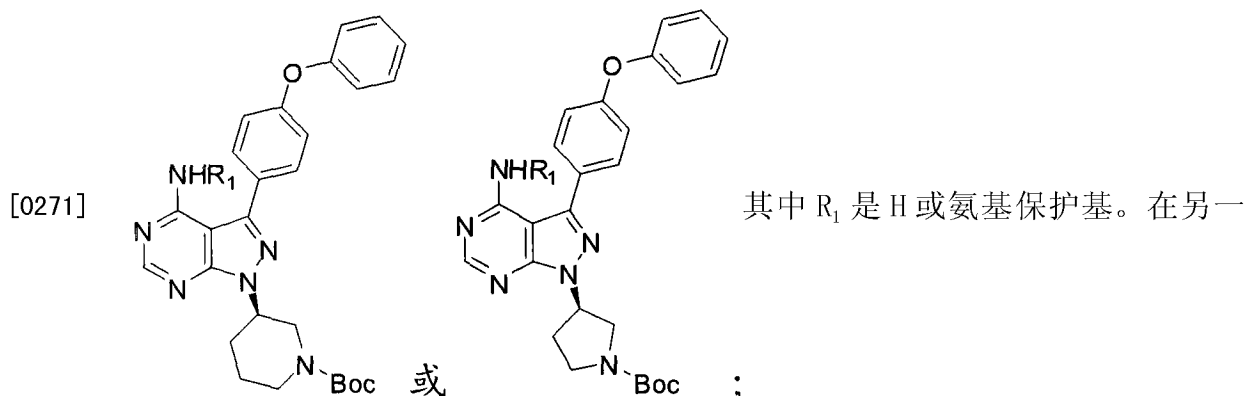
[0267] 在一个进一步的实施方案中,是选自以下的化合物:

[0268]



[0269] ;或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

[0270] 在一个实施方案中,是具有以下结构的化合物:

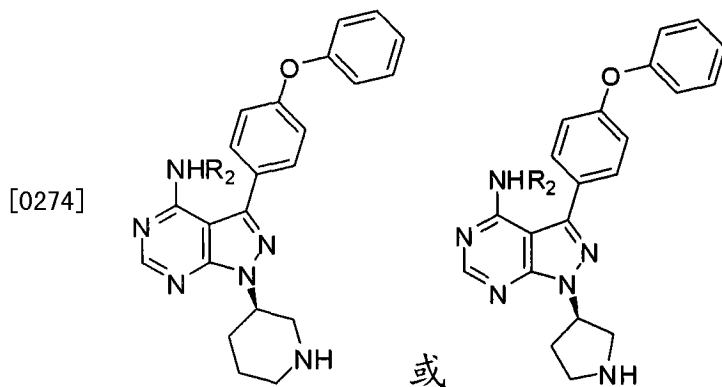


其中 R₁ 是 H 或氨基保护基。在另一

个实施方案中,氨基保护基选自 Fmoc、Boc、Cbz、Ac、三氟乙酰胺、Bn、三苯甲基、苯亚甲基胺、Ts,或者连接在伯胺的氮原子上的 H 不存在而且 R₁ 和与其相连的氮原子形成邻苯二甲酰亚胺基团;或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

[0272] 在一个实施方案中,R₁ 是 H。在一个实施方案中,R₁ 是 Boc 基团。在另一个实施方案中,R₁ 是 Fmoc 基团。在一个进一步的实施方案中,R₁ 是 Cbz 基团。

[0273] 在另一个实施方案中,是具有以下结构的化合物:

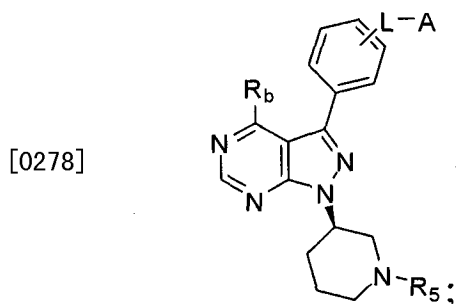


$C(=O)C_1-C_6$ 烷基或 $C(=O)C_2-C_6$ 烯烃 ; 其中 C_1-C_6 烷基、 $C(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $C(=O)C_2-C_6$ 烯烃任选地被至少一个取代基取代, 该取代基选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、-OC_{1-C_6} 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、苯基、-OSO₃H、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₂C(=O)R₂、-N(R₂)₂、-NR₂C(=O)R₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)₂R₂、-S(=O)₂R₂, 其中 R_2 是 H 或 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中, 氨基保护基选自 Fmoc、Boc、Cbz、Ac、三氟乙酰胺、Bn、三苯甲基、苯亚甲基胺、Ts, 或者连接在伯胺的氮原子上的 H 不存在而且 R_2 和与其相连的氮原子形成邻苯二甲酰亚胺基团 ; 或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

[0275] 在一个实施方案中, R_2 是 H。在另一个实施方案中, R_2 是 Boc 基团。在另一个实施方案中, R_2 是 Fmoc 基团。在一个进一步的实施方案中, R_2 是 Cbz 基团。

[0276] 在另一个实施方案中, R_2 是 $C(=O)CHCH_2$ 。在另一个实施方案中, R_2 是 $C(=O)CH_2CH_2OH$ 。在一个进一步的实施方案中, R_2 是 CH_2Cl 。在又一个进一步的实施方案中, R_2 是 $CHCl_2$ 。

[0277] 在一个实施方案中, 是具有以下结构的化合物 :



[0279] A 是芳基或杂芳基, 其中芳基或杂芳基任选地被至少一个 R_1 取代 ;

[0280] R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、-OC_{1-C_6} 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、苯基、-NR₃S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₃S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₃C(=O)R₂、-N(R₂)₂, 其中任选地 $N(R_2)_2$ 的两个 R_2 基团与它们所连接的氮原子形成 C_2-C_6 杂环烷基环、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)NR₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)₂R₂、-S(=O)₂R₂ 和至少一种氨基酸片段 ;

[0281] R_b 是 NH₂、OH、OSO₃H 或 NHSO₃H ;

[0282] R_2 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 二羟基烷基或 C_3-C_6 环烷

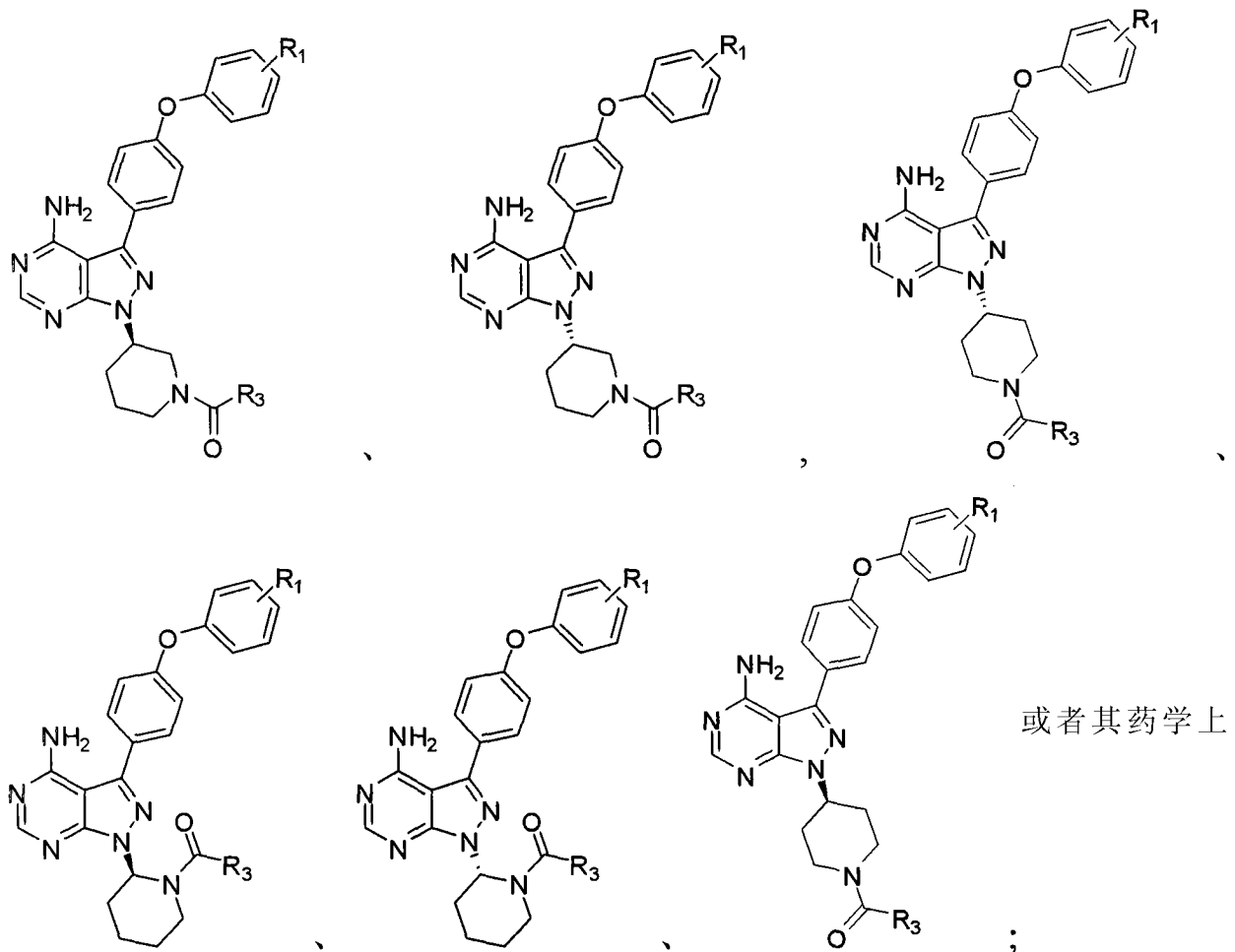
基;而且

[0283] R_5 是取代的 $C(O)$ 烷基或取代的 $C(O)$ 烯基。

[0284] 在一个实施方案中, R_5 是取代的 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, R_5 是取代的 $C(O)$ -乙基。在一个进一步的实施方案中, R_5 是取代的 $C(O)$ -丙基。在另一个实施方案中, R_5 是取代的 $C(O)-C_2-C_6$ 烯基。在一个进一步的实施方案中, R_5 是取代的 $C(O)$ -乙烯。在一个实施方案中, $C(O)$ 烷基或 $C(O)$ 烯基被至少一个 R_1 基团取代。在一个实施方案中, R_5 被至少两个 R_1 基团取代。在一个进一步的实施方案中, 被至少三个 R_1 基团取代。在又一个进一步的实施方案中, 被至少四个 R_1 基团取代。

[0285] 在一个进一步的实施方案中, 是具有以下结构的化合物:

[0286]


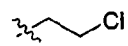
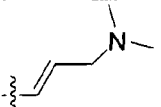
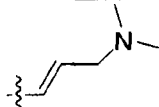
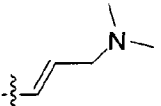
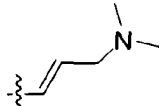
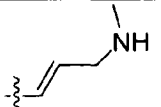
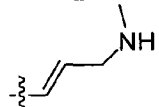
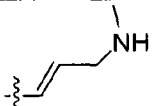
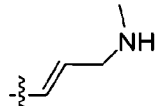
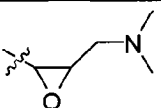
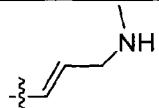
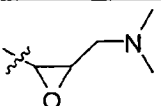
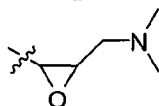
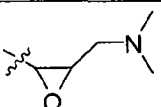
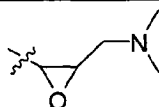
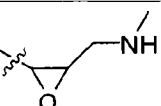
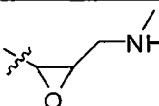
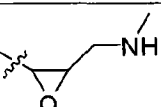
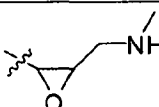
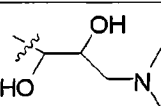
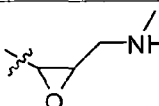
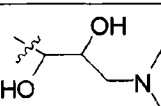
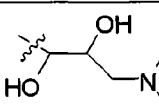
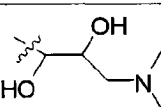
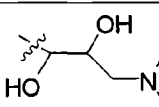
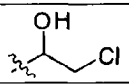
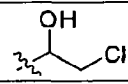
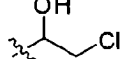
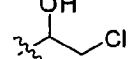


可接受的盐、溶剂化物或代谢物, 其中, 含有不同取代基 (例如 R_1 和 R_3) 的以下化合物在下面的表格中列出:

[0287]

化合物编号	R_3	R_1	化合物编号	R_3	R_1
1		H	3		4-OH

[0288]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
2		3-OH	4		2-OH
5		4-OH	17		3-OH
6		2-OH	18		3,4-二羟基
7		H	19		4-OH
8		3-OH	20		2-OH
9		3-OH	21		3,4-二羟基
10		H	22		4-OH
11		2-OH	23		3,4-二羟基
12		H	24		4-OH
13		3-OH	25		2-OH
14		3-OH	26		3,4-二羟基
15		H	27		4-OH
16		2-OH	28		3,4-二羟基
29		H	44		4-OH
30		3-OH	45		2-OH

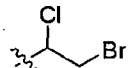
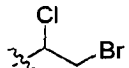
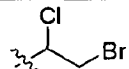
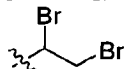
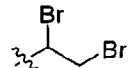
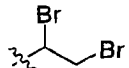
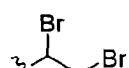
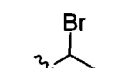
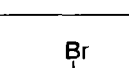
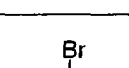
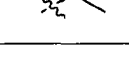

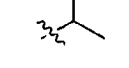
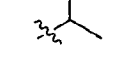
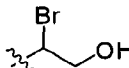
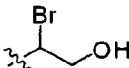
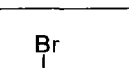
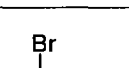
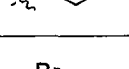
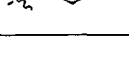
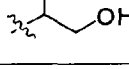
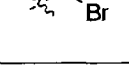
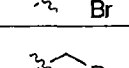
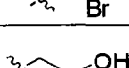
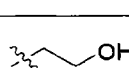
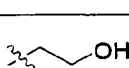
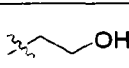
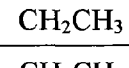
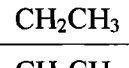
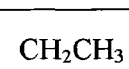
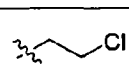
[0289]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
31		3-OH	46		3,4-二羟基
32		4-OH	47		H
33		H	48		3,4-二羟基
34		2-OH	49		4-OH
35		H	50		3,4-二羟基
36		3-OH	51		3,4-二羟基
37		H	52		4-OH
38		2-OH	53		3-OH
39		H	54		4-OH
40		2-OH	55		3,4-二羟基
41		H	56		4-OH
42		3-OH	57		3,4-二羟基
43		2-OH	58		3,4-二羟基
59		3-OH	78		4-OH
60		2-OH	79		H
61		3-OH	80		3,4-二羟基
62		H	81		4-OH

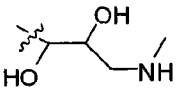
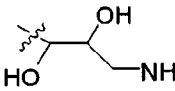

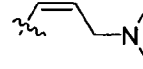
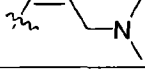
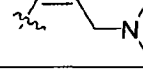
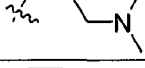
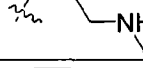


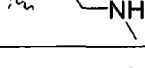
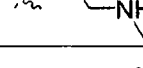
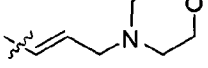
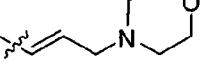
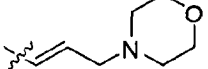
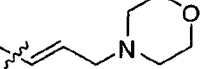
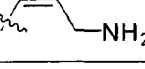

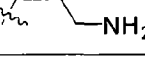
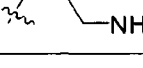
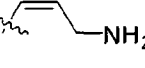
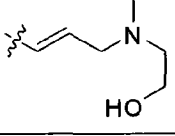
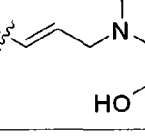
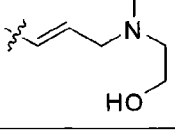
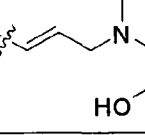
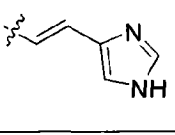
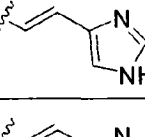
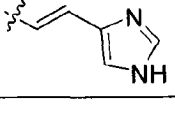
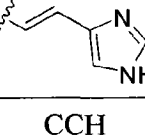
[0290]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
63		2-OH	82		3,4-二羟基
64		H	83		4-OH
65		3-OH	84		2-OH
66		H	85		4-OH
67		3-OH	86		3,4-二羟基
68		2-OH	87		3,4-二羟基
69		H	88		4-OH
70		3-OH	89		2-OH
71		H	90		4-OH
72		3-OH	91		3,4-二羟基
73		2-OH	92		3-OH
74		H	93		4-OH
75		2-OH	94		3,4-二羟基
76	CH ₃	H	95	CH ₃	4-OH
77	CH ₃	3-OH	96	CH ₃	3,4-二羟基
97	CH ₃	2-OH	114		3-OH
98		H	115		3,4-二羟基
99		3-OH	116		4-OH
100		H	117		4-OH
101		2-OH	118		3,4-二羟基
102		H	119		4-OH

[0291]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
103		2-OH	120		3,4-二羟基
104		3-OH	121		3,4-二羟基
105		2-OH	122		4-OH
106		H	123		3,4-二羟基
107		2-OH	124		3-OH
108		H	125		4-OH
109		H	126		4-OH
110		2-OH	127		3,4-二羟基
111		3-OH	128		3,4-二羟基
112		2-OH	129		4-OH
113		H	130		3,4-二羟基
131		H	148		4-OH
132		2-OH	149		3-OH
133	CH ₂ CH ₃	H	150	CH ₂ CH ₃	4-OH
134	CH ₂ CH ₃	2-OH	151	CH ₂ CH ₃	3,4-二羟基
135	CH ₂ CH ₃	3-OH	152		3,4-二羟基
136		H	153		2-OH
137		4-OH	154		3,4-二羟基

[0292]

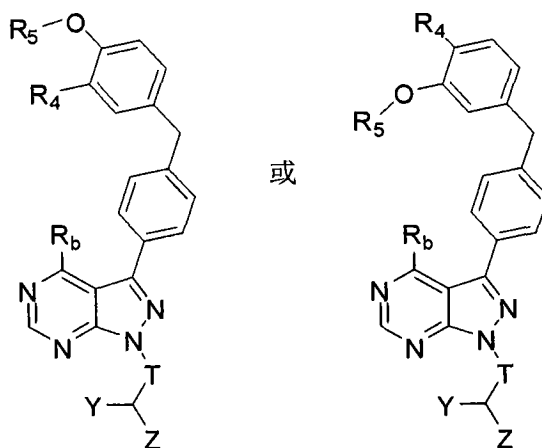
化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
138		3-OH	155		3-OH
139		H	156		3,4-二羟基
140		4-OH	157		2-OH
141		3-OH	158		2-OH
142		3-OH	159		3,4-二羟基
143		4-OH	160		H
144		2-OH	161		3-OH
145		4-OH	162		3,4-二羟基
146		H	163		4-OH
147		2-OH	164		3,4-二羟基
165		3-OH	178		4-OH
166		2-OH	180		3,4-二羟基
167		3-OH	181		3,4-二羟基
168		2-OH	182		3-OH
169		4-OH	183	CCH	2-OH
170	CCH	3-OH	184	CCH	3,4-二羟基

[0293]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
171	CCH	4-OH	185		3,4-二羟基
172		2-OH	186		4-OH
173		3-OH	187		3,4-二羟基
174		3-OH	188		4-OH
175		2-OH	189		2-OH
176		3-OH	190		3,4-二羟基
177		4-OH	191		2-OH
192		3-OH	194		3,4-二羟基
193		4-OH		--	--

[0294] 本文还公开了式 (IIIA) 或 (IIIB) 的化合物,其具有以下结构:

[0295]



式(IIIA);

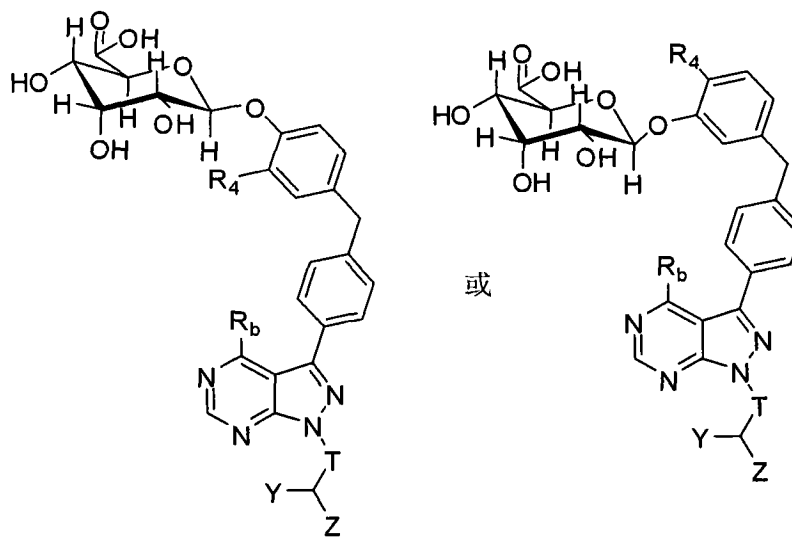
式(IIIB)

[0296] 其中 R_b、T、Y 和 Z 如前所述,而且 R₄ 是 H 或 OH;而且 R₅ 是糖基。在一个实施方案中,糖基是单糖。在另一个实施方案中,糖基是二糖。在一个进一步的实施方案中,糖基是寡糖。在又一个实施方案中,糖基是葡萄糖。在一个进一步的实施方案中,糖基是果糖。在另一个实施方案中,糖基是甘露糖。在又一个进一步的实施方案中,糖基是葡萄糖醛酸。在一个实施方案中,糖基通过 α-糖苷键连接到式 (IIIA) 或 (IIIB) 化合物的氧原子上。在另

一个实施方案中,糖基通过 β -糖苷键连接到式 (IIIA) 或 (IIIB) 化合物的氧原子上。在一个实施方案中,糖基是吡喃糖。在另一个实施方案中,糖基是呋喃糖。

[0297] 一方面,本文提供了式 (IIIC) 或 (IIID) 的化合物,其具有以下结构:

[0298]



式(IIIC);

式(IIID);

[0299] 其中:

[0300] T 是一个键、 C_1 - C_6 亚烷基或 C_3 - C_6 亚环烷基;

[0301] Y 和 Z 各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 杂烯基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基和 C_2 - C_{10} 杂环烷基,其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 杂烯基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基和 C_2 - C_{10} 杂环烷基任选地被至少一个 R_1 取代;或者

[0302] Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 杂环烷基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基,其中 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 杂环烷基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代;

[0303] 其中当 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_4 - C_{10} 杂环烯基时,该 C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_4 - C_{10} 杂环烯基的氮原子任选地被 W 取代,而且该 C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_4 - C_{10} 杂环烯基的碳原子任选地被至少一个 X 取代;

[0304] W 选自 J、 $C(=O)-J$ 、 $C(=O)O-J$ 、 $C(=O)NR_2-J$ 、 $C(=NR_2)-J$ 、 $-C(=NR_2)NR_2-J$ 、 $C(=N-OR_3)-J$ 、 $C(=S)-J$ 、 $S(=O)_v-J$ 、 $S(=O)_vO-J$;

[0305] X 是 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OR₃、-N(R₂)₂、-SR₂、-C₁-C₆ 烷基、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-C(=O)N(R₂)₂、-C(=NR₂)N(R₂)₂、-C(=N-OR₂)N(R₂)₂、-C(=S)R₂、-S(=O)_vR₂、-OS(=O)_vR₂、-NR₂C(=O)OR₂、-NR₂S(=O)_vR₂;

[0306] J 是 -C₁-C₆ 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、-C₂-C₆ 烯基、 C_2 - C_6 杂环烷基、芳基或杂芳基,其任选地被至少一个 R_1 取代;

[0307] v 是 1 或 2;

[0308] R_b 是 NH₂、OH、OSO₃H 或 NHSO₃H;

[0309] R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、-OC₁- C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_6 杂环烷基、苯基、-NR₂S(=

$O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2NR_2C(=O)R_2$ 、 $-N(R_2)_2$ ，其中任选地 $N(R_2)_2$ 的两个 R_2 基团与它们所连接的氮原子形成 C_2-C_6 杂环烷基环、 $-NR_2C(=O)R_2$ 、 $-NR_2C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-CO_2R_2$ 、 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-OS(=O)_2R_2$ 、 $-OS(=O)_2OR_2$ 、 $-S(=O)R_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 、 $-SO_3H$ 和至少一种氨基酸片段；

[0310] R_2 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基或 C_3-C_6 环烷基；

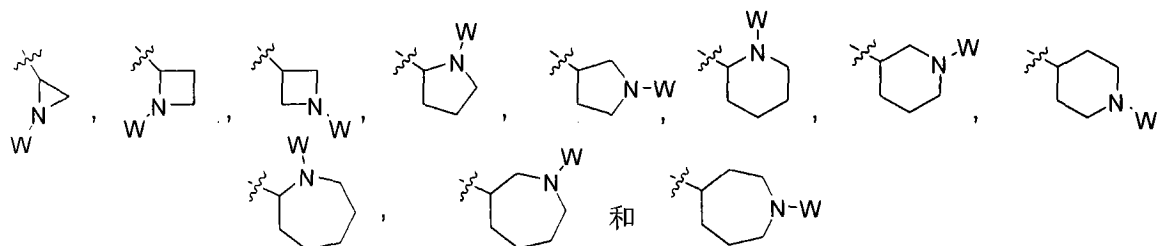
[0311] R_3 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO_3H ；

[0312] R_4 是 H 或 OH；或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

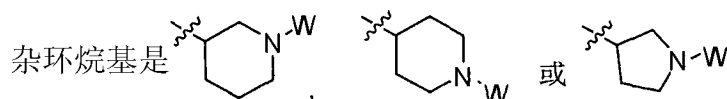
[0313] 在一些实施方案中，T 是一个键。在其它实施方案中，T 是 C_1-C_6 亚烷基。在进一步的实施方案中， C_1-C_6 亚烷基是 CH_2 。在另一个实施方案中，Y 是 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯烃。在一个实施方案中， C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯烃被 $-C(=O)R_2$ 或 $-CO_2R_2$ 取代。在一个进一步的实施方案中， R_2 是 H。在一个实施方案中，Z 是 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中， C_1-C_6 烷基被 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-NR_2C(=O)R_2$ 或 $-C(=O)N(R_2)_2$ 取代。在一个实施方案中， C_1-C_6 烷基被 $-NR_2C(=O)R_2$ 取代。在一个实施方案中，各个 R_2 是 H。在一个实施方案中， R_2 是 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中， C_1-C_6 烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一个实施方案中， R_2 是 C_1-C_6 羟烷基。

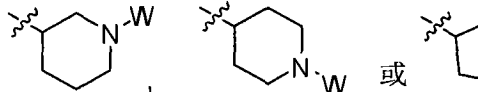
[0314] 在一个实施方案中，Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 C_2-C_{10} 杂环烷基。在另一个实施方案中，包含氮原子的 C_2-C_{10} 杂环烷基选自：

[0315]



[0316] 在又一个实施方案中，是式 (IIIC) 或 (IIID) 的化合物，其中包含氮原子的 C_2-C_{10} 杂环烷基是



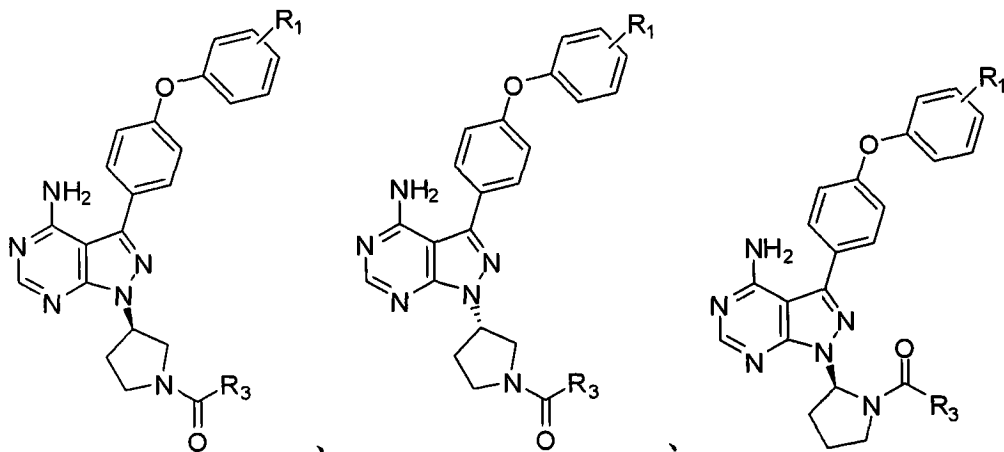
[0317] 在一个进一步的实施方案中， 被至少一个 X 取代。在又一个进一步的实施方案中，X 选自 F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OR_3$ 和 NO_2 。在一个实施方案中，X 是 $-OH$ 或 $-OSO_3H$ 。在另一个实施方案中，W 选自 J、 $C(=O)-J$ 、 $C(=O)O-J$ 和 $C(=O)NR_2-J$ 。在又一个实施方案中，W 是 $C(=O)-J$ 。在一个进一步的实施方案中，J 是 C_1-C_6 烷基。在又一个进一步的实施方案中， C_1-C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中， C_1-C_6 烷基被一个 R_1 取代。在另一个实施方案中， C_1-C_6 烷基被两个 R_1 取代。在又一个实施方案中， R_1 选自 F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OR_3$ 和至少一种氨基酸片段。

[0318] 在一个进一步的实施方案中，W 是 J。在又一个进一步的实施方案中，J 是 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中， C_1-C_6 烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在另一个实施方案中， C_1-C_6 烷基被一个 R_1 取代。在又一个实施方案中， C_1-C_6 烷基被

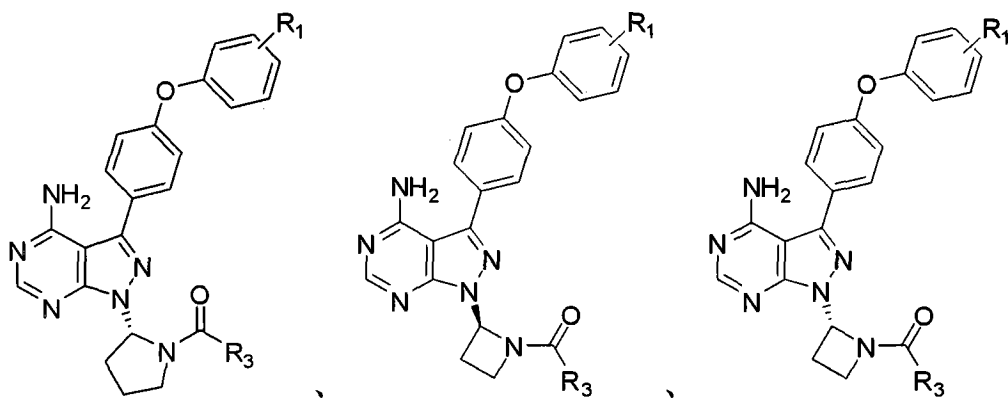
两个 R_1 取代。在一个进一步的实施方案中, R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 和 OR_3 。在又一个进一步的实施方案中, R_1 是至少一种氨基酸片段。在一个实施方案中, 至少一种氨基酸片段是半胱氨酸或谷胱甘肽片段。在另一个实施方案中, 一个 R_1 是氨基片段, 而另一个 R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 、-OH 和 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 。在又一个实施方案中, 至少一种氨基酸片段是二肽片段。在一个进一步的实施方案中, 至少一种氨基酸片段是三肽片段。在又一个进一步的实施方案中, 二肽片段是 Cys-Gly 片段。在一个实施方案中, J 是 C_2 - C_6 烯烃。在另一个实施方案中, C_2 - C_6 烯烃是 C_2H_3 。在一个实施方案中, C_2 - C_6 烯烃被至少一个 R_1 取代, R_1 选自 F、Cl、Br、I、-CN、 NO_2 、OH 和 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 。在一个实施方案中, J 是 C_2 - C_6 杂环烷基。在另一个实施方案中, C_2 - C_6 杂环烷基是环氧化物。在一个进一步的实施方案中, 是式 (I) 的化合物, 其中 R_1 选自 $-\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_2$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$ 。在一个实施方案中, R_1 是 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$ 。在另一个实施方案中, R_2 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在一个进一步的实施方案中, C_1 - C_6 卤代烷基是 CF_3 。

[0319] 在一个进一步的实施方案中, 是具有以下结构的化合物:

[0320]



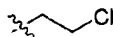
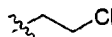
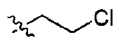
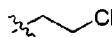
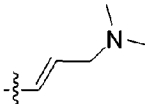
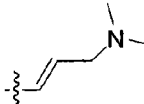
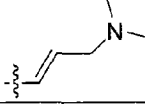
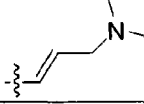
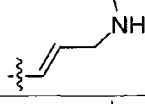
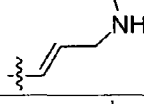
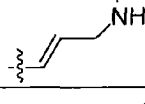
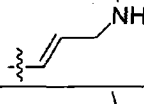
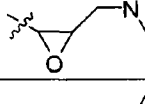
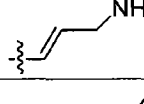
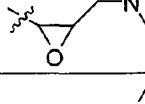
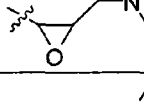


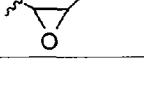
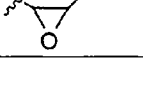
[0321]



或者

其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物, 其中, 含有不同取代基 (例如 R_1 和 R_3) 的以下化合物在下面的表格中列出:

[0322]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
196		H	201		4-OH
197		3-OH	202		2-OH
198		4-OH	203		3-OH
199		2-OH	204		3,4-二羟基
200		H	205		4-OH
206		3-OH	219		2-OH
207		3-OH	220		3,4-二羟基
208		H	221		4-OH
209		2-OH	222		3,4-二羟基
210		H	223		4-OH



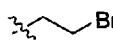
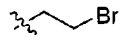
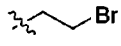
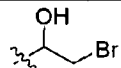
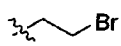
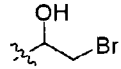
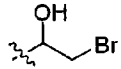
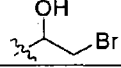
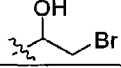
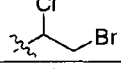
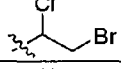
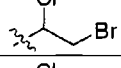
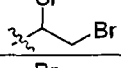
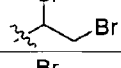
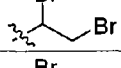
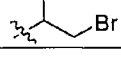
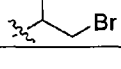
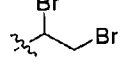





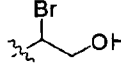
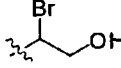
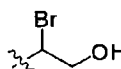
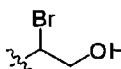
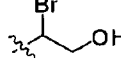



[0323]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
211		3-OH	224		2-OH
212		3-OH	225		3,4-二羟基
213		H	226		4-OH
214		2-OH	227		3,4-二羟基
215		H	228		4-OH
216		3-OH	229		2-OH
217		3-OH	230		3,4-二羟基
218		4-OH	231		H
232		H	248		3,4-二羟基
233		2-OH	249		4-OH
234		H	250		3,4-二羟基
235		3-OH	251		3,4-二羟基
236		H	252		4-OH
237		2-OH	253		3-OH
238		H	254		4-OH


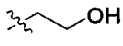

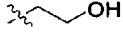
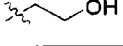
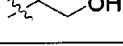
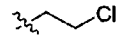
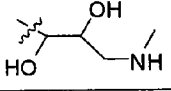
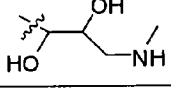
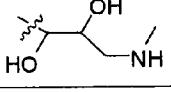
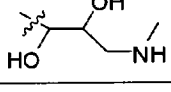
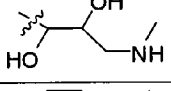
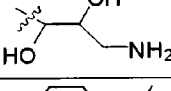
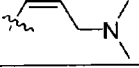
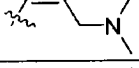
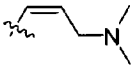

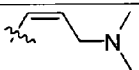
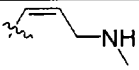
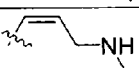
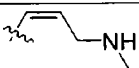
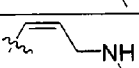
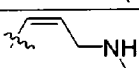
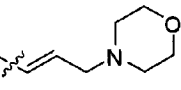
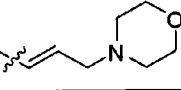
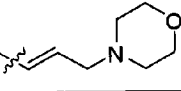
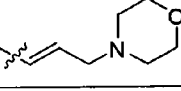
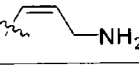

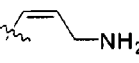
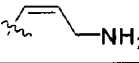
[0324]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
239		2-OH	255		3,4-二羟基
240		H	256		4-OH
241		3-OH	257		3,4-二羟基
242		2-OH	258		3,4-二羟基
243		3-OH	259		4-OH
244		2-OH	260		H
245		3-OH	261		3,4-二羟基
246		H	262		4-OH
247		2-OH	263		3,4-二羟基
264		H	283		4-OH
265		3-OH	284		2-OH
266		H	285		4-OH
267		3-OH	286		3,4-二羟基
268		2-OH	287		3,4-二羟基
269		H	288		4-OH
270		3-OH	289		2-OH
271		H	290		4-OH
272		3-OH	291		3,4-二羟基
273		2-OH	292		3-OH
274		H	293		4-OH

[0325]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
275		2-OH	294		3,4-二羟基
276	CH ₃	H	295	CH ₃	4-OH
277	CH ₃	3-OH	296	CH ₃	3,4-二羟基
278	CH ₃	2-OH	297		3-OH
279		H	298		3,4-二羟基
280		3-OH	299		4-OH
281		H	300		4-OH
282		2-OH	301		3,4-二羟基
302		H	319		4-OH
303		2-OH	320		3,4-二羟基
304		3-OH	321		3,4-二羟基
305		2-OH	322		4-OH
306		H	323		3,4-二羟基
307		2-OH	324		3-OH
308		H	325		4-OH
309		H	326		4-OH
310		2-OH	327		3,4-二羟基
311		3-OH	328		3,4-二羟基
312		2-OH	329		4-OH

[0326]

化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
313		H	330		3,4-二羟基
314		H	331		4-OH
315		2-OH	332		3-OH
316	CH ₂ CH ₃	H	333	CH ₂ CH ₃	4-OH
317	CH ₂ CH ₃	2-OH	334	CH ₂ CH ₃	3,4-二羟基
318	CH ₂ CH ₃	3-OH	335		3,4-二羟基
336		H	350		2-OH
337		4-OH	351		3,4-二羟基
338		3-OH	352		3-OH
339		H	353		3,4-二羟基
340		4-OH	354		2-OH
341		3-OH	355		2-OH
342		3-OH	356		3,4-二羟基
343		4-OH	357		H
344		2-OH	358		3-OH
345		4-OH	359		3,4-二羟基
346		H	360		4-OH
347		2-OH	361		3,4-二羟基

[0327]

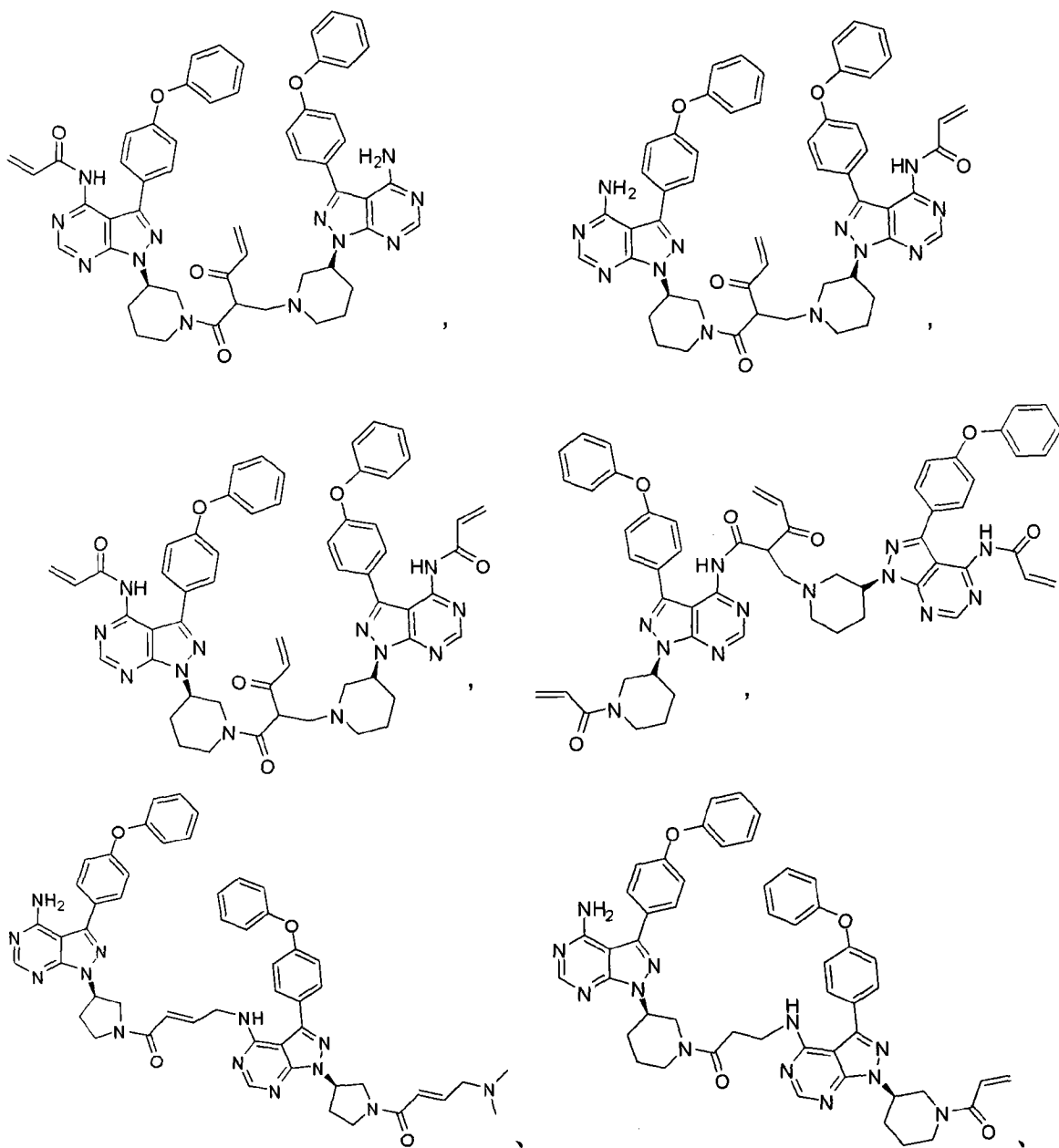
化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
348		3-OH	362		4-OH
349		2-OH	363		3,4-二羟基
364		3-OH	377		3,4-二羟基
365		2-OH	378		3-OH
366		4-OH	380	CCH	2-OH
367	CCH	3-OH	381	CCH	3,4-二羟基
368	CCH	4-OH	382		3,4-二羟基
369		2-OH	383		4-OH
370		3-OH	384		3,4-二羟基
371		3-OH	385		4-OH
372		2-OH	386		2-OH
373		3-OH	387		3,4-二羟基
374		4-OH	388		2-OH
375		3-OH	389		3,4-二羟基

[0328]

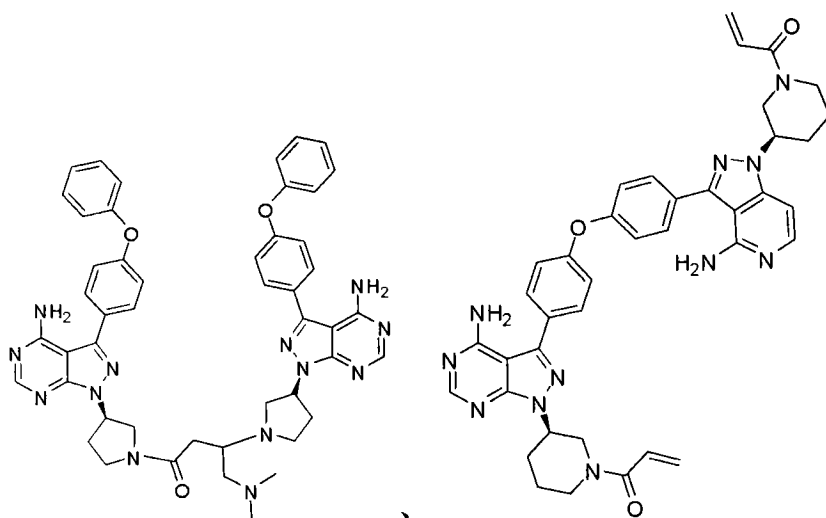
化合物编号	R ₃	R ₁	化合物编号	R ₃	R ₁
376		4-OH		--	--

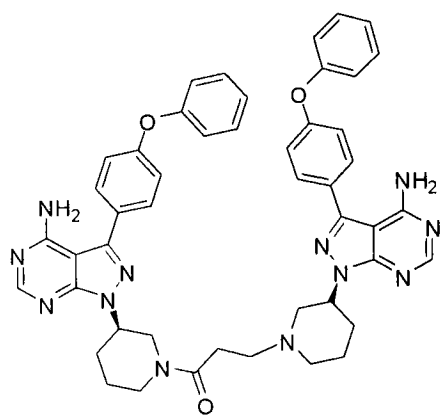
[0329] 在另一个实施方案中是选自以下的化合物：

[0330]



[0331]

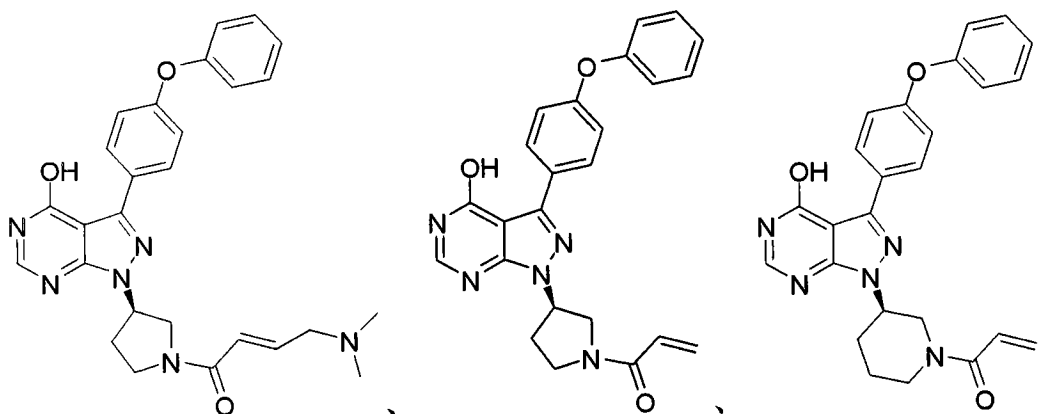




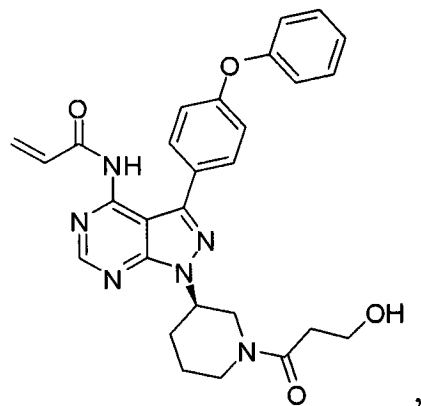
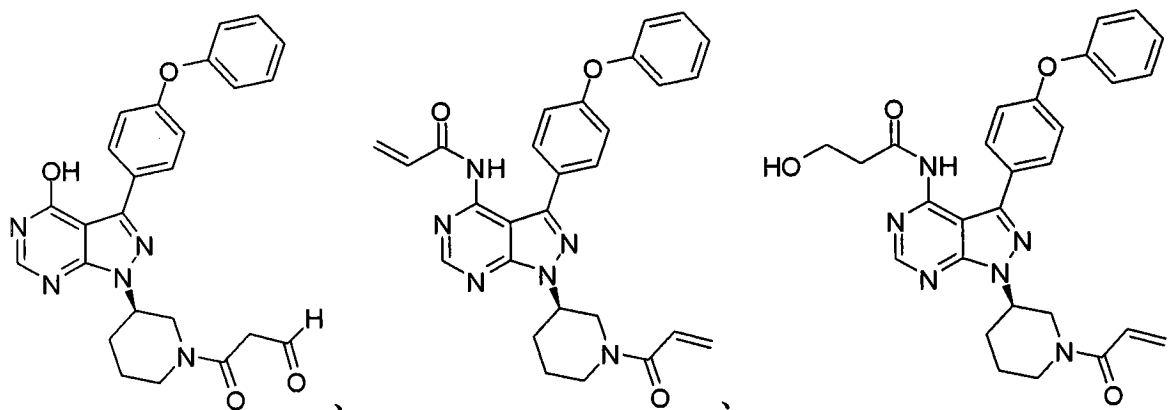
或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

[0332] 在另一个实施方案中,是具有以下结构的化合物:

[0333]



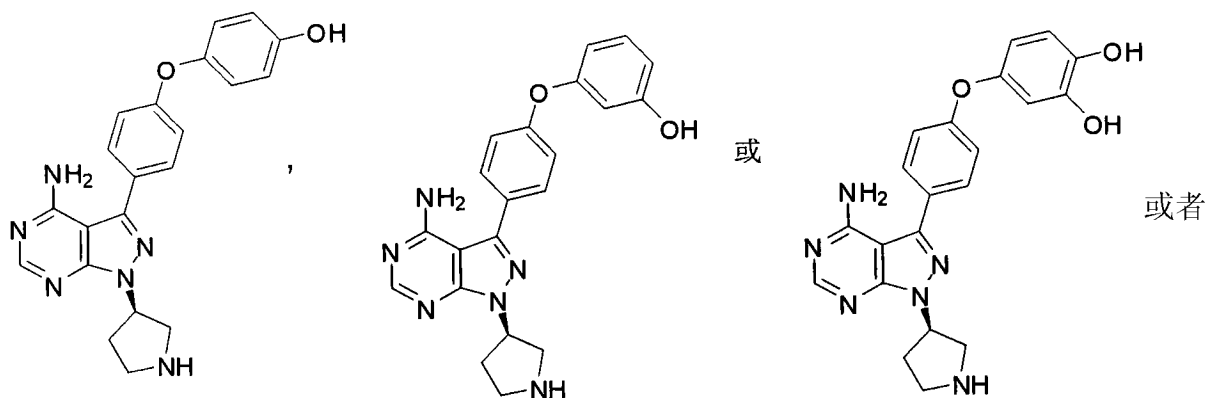
[0334]



或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

[0335] 本文还描述了具有以下结构的化合物:

[0336]



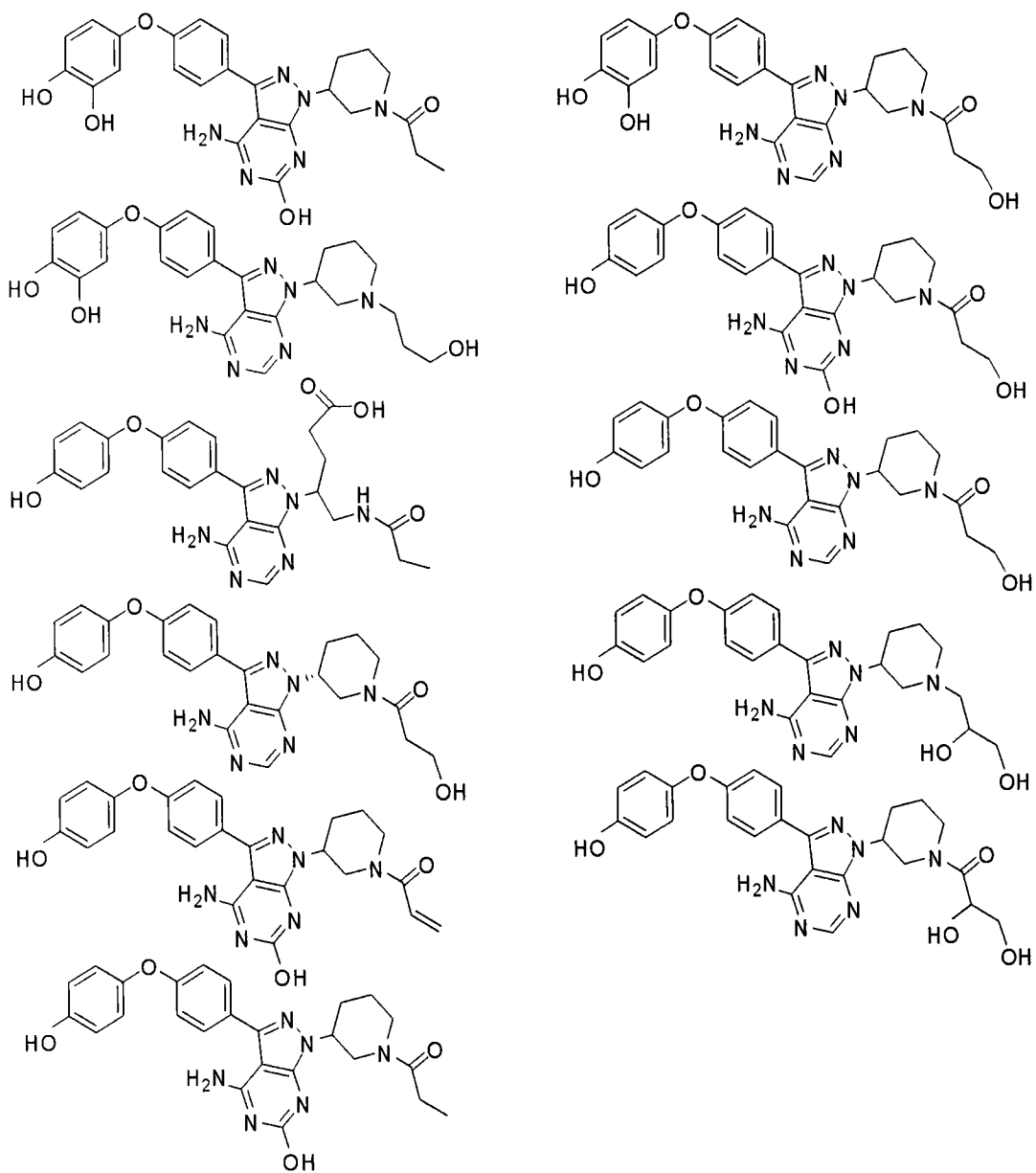
[0337] 其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

[0338] 一方面,本文提供了选自以下的化合物:

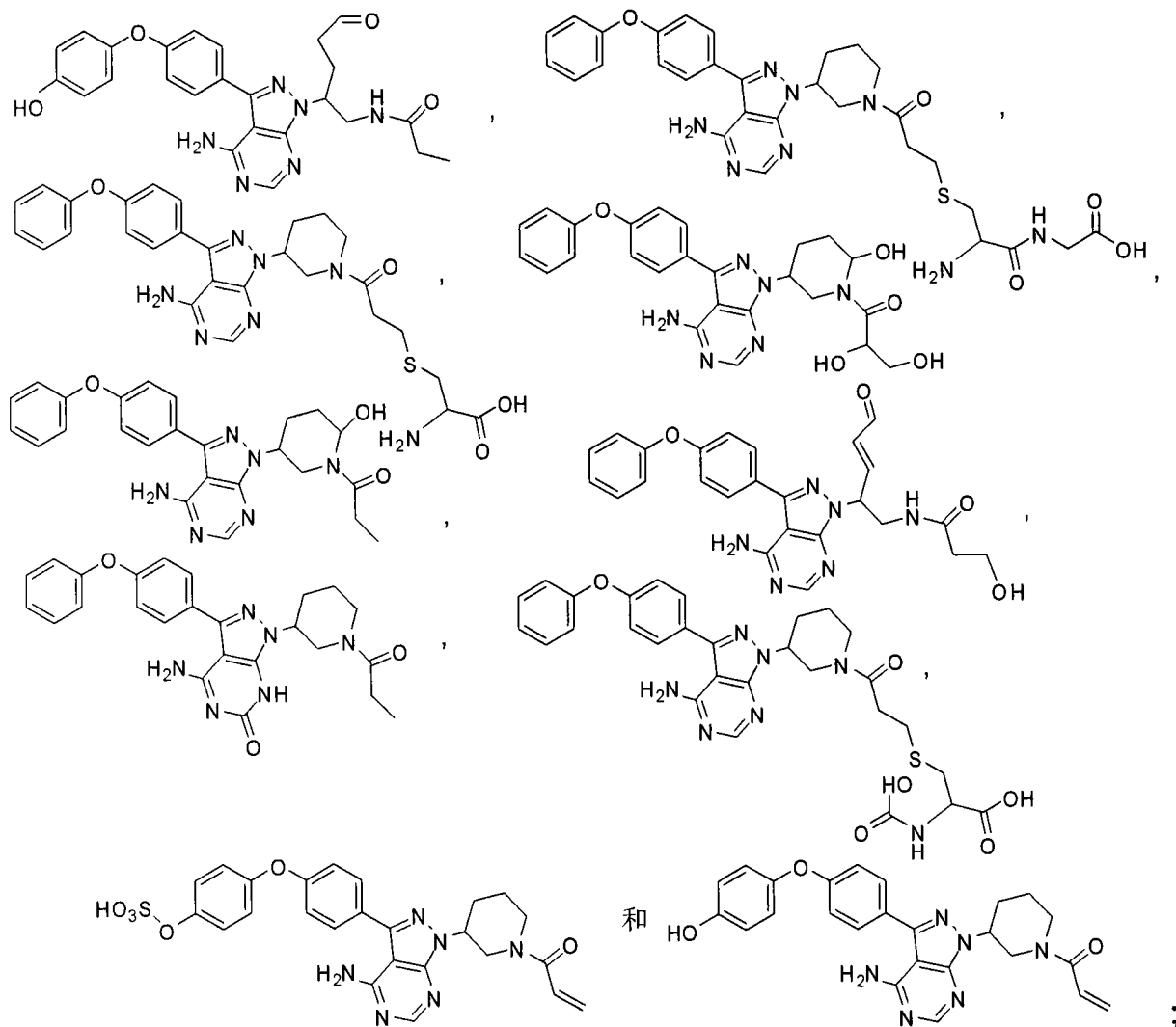
[0339] 1-(3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-6-羟基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(3-(4-氨基-6-羟基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮、4-(4-(4-氨基-1-(1-(1-羟丙基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯氧基)苯-1,2-二酚、1-(3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮、4-(4-氨基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-丙酰胺基戊酸、1-(3-(4-氨基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮、1-(3-(4-氨基-6-羟基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(3-(4-氨基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,3-二羟基丙-1-酮、1-(3-(4-氨基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮、1-(3-(4-氨基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-1,3-二醇、1-(3-(4-氨基-6-羟基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、N-(2-(4-氨基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-氧代戊基)丙酰胺、2-(2-氨基-3-(3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-羟丙基硫代)丙酰胺基)乙酸、2-氨基-3-(3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基硫代)丙酸、1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-1-酮、1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-羟基哌啶-1-基)-2,3-二羟基丙-1-酮、N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-氧代戊-3-烯基)-3-羟基丙酰胺、3-(3-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基硫代)-2-(羧基氨基)丙酸、4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-丙酰基哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-酮、4-(4-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯氧基)苯基硫酸氢酯和1-(3-(4-氨基-3-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

[0340] 在一个实施方案中是选自以下的化合物：

[0341]



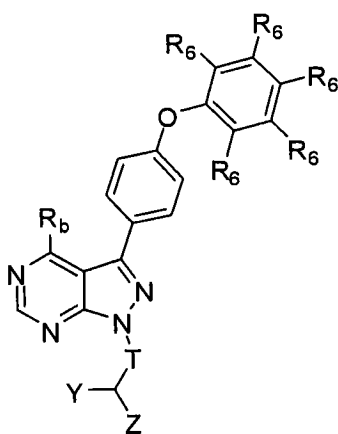
[0342]



或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

[0343] 在一个进一步的实施方案中,是式(IV)的化合物,其具有以下结构:

[0344]



式(IV);

[0345] 其中:

[0346] T是一个键、C₁-C₆亚烷基或C₃-C₆亚环烷基;

[0347] Y 和 Z 各自独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₂-C₆ 杂烯基、C₄-C₁₀ 杂环烯基和 C₂-C₁₀ 杂环烷基, 其中 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₂-C₆ 杂烯基、C₄-C₁₀ 杂环烯基和 C₂-C₁₀ 杂环烷基任选地被至少一个 R₁ 取代; 或者

[0348] Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 杂环烷基、C₄-C₁₀ 杂环烯基、芳基或杂芳基, 其中 C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 杂环烷基、C₄-C₁₀ 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代;

[0349] 其中当 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基时, 该 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基的氮原子任选地被 W 取代, 而且该 C₂-C₁₀ 杂环烷基或 C₄-C₁₀ 杂环烯基的碳原子任选地被至少一个 X 取代;

[0350] W 选自 J、C(=O)-J、C(=O)O-J、C(=O)NR₂-J、C(=NR₂)-J、-C(=NR₂)NR₂-J、C(=N-OR₃)-J、C(=S)-J、S(=O)_v-J、S(=O)_vO-J;

[0351] X 是 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OR₃、-N(R₂)₂、-SR₂、-C₁-C₆ 烷基、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-NR₂C(=O)R₅、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-C(=O)N(R₂)₂、-C(=NR₂)N(R₂)₂、-C(=N-OR₂)N(R₂)₂、-C(=S)R₂、-S(=O)_vR₂、-OS(=O)_vR₂、-NR₂C(=O)OR₂、-NR₂S(=O)_vR₂;

[0352] J 是 -C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、-C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 杂环烷基、芳基或杂芳基, 其任选地被至少一个 R₁ 取代;

[0353] v 是 1 或 2;

[0354] R_b 是 NH₂、OH、OSO₃H 或 NHSO₃H、卤素、-CN、-NO₂、-SR₂、任选地取代的 C₁-C₆ 烷基; N(R₂)₂ 或 NHR₇;

[0355] R₁ 选自 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₂C(=O)R₂、-N(R₂)₂, 其中任选地 N(R₂)₂ 的两个 R₂ 基团与它们所连接的氮原子形成 C₂-C₆ 杂环烷基环、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)R₈、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂、-SO₃H 和至少一种氨基酸片段;

[0356] R₂ 是 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基或 C₃-C₆ 环烷基;

[0357] R₃ 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO₃H;

[0358] R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-SR₂、-OR₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 羟烷基、-OC₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 杂环烷基、苯基、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂NR₂C(=O)R₂、-N(R₂)₂, 其中任选地 N(R₂)₂ 的两个 R₂ 基团与它们所连接的氮原子形成 C₂-C₆ 杂环烷基环、-NR₂C(=O)R₂、-NR₂C(=O)N(R₂)₂、-CO₂R₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OS(=O)₂R₂、-OS(=O)₂OR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂、-SO₃H 和至少一种氨基酸片段; 其中各个 R₆ 不能全是 H;

[0359] R₇ 是氨基保护基;

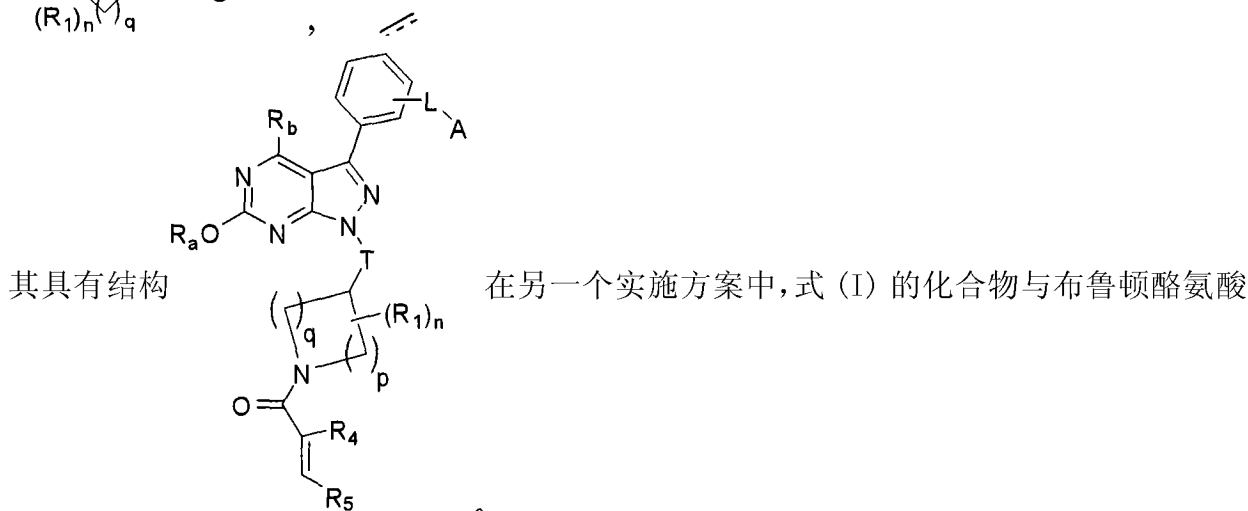
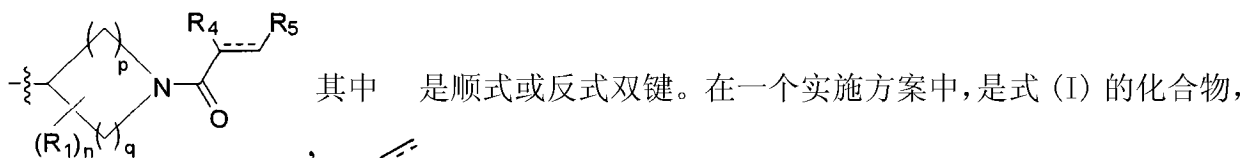
[0360] R₈ 是任选地取代的 C₁-C₆ 烷基、任选地取代的 C₂-C₆ 烯基、任选地取代的 C₂-C₆ 炔基、或任选地取代的 C₃-C₆ 环烷基; 或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢物。

[0361] 在一个实施方案中, 是式 (IV) 的化合物, 其中 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起

[0374] 本文还描述了 Btk 的不可逆抑制剂。进一步描述了与 Btk 上的半胱氨酸残基形成共价键的 Btk 的不可逆抑制剂。本文进一步描述了其它酪氨酸激酶的不可逆抑制剂, 其中该其它酪氨酸激酶通过具有可与不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基 (包括 Cys 481 残基), 与 Btk 具有同源性 (此类酪氨酸激酶在本文中被称为“Btk 酪氨酸激酶半胱氨酸同系物”)。本文还描述了此类不可逆抑制剂的合成方法, 在疾病 (包括其中 Btk 的不可逆抑制为患有该疾病的患者提供治疗益处的疾病) 的治疗中使用此类不可逆抑制剂的方法。进一步描述了包含 Btk 的不可逆抑制剂的药物制剂。

[0375] 本文还描述了在酪氨酸激酶的活性位点附近具有可接近的半胱氨酸残基的酪氨酸激酶 (在本文中被称为“可接近的半胱氨酸激酶”或 ACK) 的不可逆抑制剂。本文还描述了任何前述酪氨酸激酶的不可逆抑制剂, 其中该不可逆抑制剂包含迈克尔受体部分。进一步描述了这样的不可逆抑制剂, 其中跟与包含可接近的 SH 部分的其它生物分子形成共价键相比, 迈克尔受体部分优先与所期望的酪氨酸激酶上的适当半胱氨酸残基形成共价键。本文还描述了此类不可逆抑制剂的合成方法, 在疾病 (包括其中 Btk 的不可逆抑制为患有该疾病的患者提供治疗益处的疾病) 的治疗中使用此类不可逆抑制剂的方法。进一步描述了包含 Btk 的不可逆抑制剂的药物制剂。

[0376] 一方面, 是式 (I) 的化合物, 其中 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成



激酶的半胱氨酸残基形成共价键。

[0377] 另一方面, 是调节 (包括不可逆地抑制) Btk 或其它酪氨酸激酶的活性的方法, 其中该其它酪氨酸激酶通过具有可与至少一种本文描述的不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基 (包括 Cys 481 残基), 与 Btk 具有同源性, 在哺乳动物中, 包括对哺乳动物至少施用一次有效量的至少一种具有式 (I) 的任一种结构的化合物。另一方面, 是在哺乳动物中调节 (包括不可逆地抑制) Btk 活性的方法, 包括对哺乳动物至少施用一次有效量的至少一种具有式 (I) 的任一种结构的化合物。另一方面, 是治疗 Btk 依赖的或 Btk 介导的状况或疾病的方法, 包括对哺乳动物至少施用一次有效量的至少一种具有式 (I) 的任一种结构的化合物。

[0378] 在进一步的或替代的实施方案中, 具有迈克尔受体的式 (I) 的化合物是布鲁顿酪

氨酸激酶 (Btk) 的不可逆抑制剂,而在更进一步的或替代的实施方案中,此类不可逆抑制剂对 Btk 是选择性的。在更加进一步的或替代的实施方案中,此类抑制剂在酶试验中具有 IC_{50} 值低于 $10 \mu M$ 。在一个实施方案中,Btk 不可逆抑制剂具有的 IC_{50} 值小于 $1 \mu M$,而在另一个实施方案中,小于 $0.25 \mu M$ 。

[0379] 在进一步的或替代的实施方案中,相对于 Itk,式 (I) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或替代的实施方案中,相对于 Lck,式 (I) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或替代的实施方案中,相对于 ABL,式 (I) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或替代的实施方案中,相对于 CMET,式 (I) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或替代的实施方案中,相对于 EGFR,式 (I) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或替代的实施方案中,相对于 Lyn,式 (I) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。

[0380] 在一个实施方案中,不可逆的 Btk 抑制剂化合物选择性且不可逆地抑制其靶酪氨酸激酶的激活形式(例如,酪氨酸激酶的磷酸化形式)。例如,激活的 Btk 在酪氨酸 551 处被转磷酸化。因此,在这些实施方案中,不可逆的 Btk 抑制剂在细胞中仅在靶激酶被信号事件激活时抑制靶激酶。

[0381] 一般地,在本文描述的方法中使用的不可逆抑制剂化合物,在诸如无细胞生化试验或细胞功能试验等体外试验中识别或表征。此类试验对测定不可逆抑制剂化合物的体外 IC_{50} 是有用的。

[0382] 例如,在一些实施方案中,在一定浓度范围的候选抑制剂化合物的缺乏或存在下温育激酶后,使用无细胞激酶试验来测定激酶活性。如果候选化合物实际上是抑制剂,则用不含抑制剂的介质重复洗涤将不会恢复激酶活性。参见例如 J. B. Smaill 等 (1999), J. Med. Chem. 42(10):1803-1815。此外,激酶和候选抑制剂之间共价复合物的形成,是激酶抑制的有用指标,其可以通过许多方法(例如质谱法)轻易地测定。例如,在一些实施方案中,一些激酶抑制剂化合物与前面记录的半胱氨酸残基形成共价键(例如通过迈克尔反应)。

[0383] 用于许多非无细胞生化试验(例如激酶试验)和细胞功能试验(例如钙通量)的高通量试验,是有文件记录的方法。另外,高通量筛选系统是可在市场上购买的(参见例如 Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA 等)。这些系统典型地自动操作全部程序,包括吸量所有样品和试剂、分配液体、计时温育和在适合该试验的检测器中对微板最终读数。自动化系统因此允许了大量化合物的识别和表征。

[0384] 在一些实施方案中,本文描述的抑制剂用于制造任何前述状况(例如,自身免疫疾病、炎症性疾病、变态反应病症、B 细胞增生性疾病或血栓栓塞病症)的治疗药物。

[0385] 在一些实施方案中,用于本文描述的方法的抑制剂化合物抑制激酶活性的体外 IC_{50} 值小于约 $10 \mu M$ 。(例如,小于约 $1 \mu M$ 、小于约 $0.5 \mu M$ 、小于约 $0.4 \mu M$ 、小于约 $0.3 \mu M$ 、小于约 0.1 、小于约 $0.08 \mu M$ 、小于约 $0.06 \mu M$ 、小于约 $0.05 \mu M$ 、小于约 $0.04 \mu M$ 、小于约 $0.03 \mu M$ 、小于约 $0.02 \mu M$ 、小于约 0.01 、小于约 $0.008 \mu M$ 、小于约 $0.006 \mu M$ 、小于约 $0.005 \mu M$ 、小于约 $0.004 \mu M$ 、小于约 $0.003 \mu M$ 、小于约 $0.002 \mu M$ 、小于约 0.001 、小于约 $0.00099 \mu M$ 、小于约 $0.00098 \mu M$ 、小于约 $0.00097 \mu M$ 、小于约 $0.00096 \mu M$ 、小于约 $0.00095 \mu M$ 、小于约 $0.00094 \mu M$ 、小于约 $0.00093 \mu M$ 、小于约 0.00092 或小于约

0.00090 μ M)。

[0386] 在一个实施方案中,抑制剂化合物选择性抑制其靶酪氨酸激酶的激活形式(例如,酪氨酸激酶的磷酸化形式)。例如,激活的 Btk 在酪氨酸 551 处被转磷酸化。因此,在这些实施方案中,Btk 抑制剂在细胞中仅在靶激酶被信号事件激活时抑制靶激酶。

[0387] 在进一步的实施方案中,式(I)的化合物不可逆地抑制 Btk,而且被用来治疗患有布鲁顿酪氨酸激酶依赖的或布鲁顿酪氨酸激酶介导的状况或疾病的患者,该状况或疾病包括但不限于癌症、自身免疫和其它炎症性疾病。

[0388] 化合物的制备

[0389] 使用标准合成技术或使用这样的已知方法与本文描述的方法组合,任选地合成式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)或(IV)的任一种化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物。另外,本文介绍的溶剂、温度和其它反应条件仅供说明,并不限制本文描述的方法和组合物的范围。作为进一步的指导,以下合成方法也可以被使用。

[0390] 反应任选地以线性顺序使用,以提供本文描述的化合物,或用来合成片段,这些片段随后通过本文描述的和/或别处有文件记录的方法连接起来。

[0391] 通过亲电体和亲核体的反应,形成共价键

[0392] 可以使用各种亲电体或亲核体修饰本文描述的化合物,以形成新的官能团或取代基。标题为“共价键及其前体的实例”的表1列出了共价键和前体官能团的所选实例,其产出可得到的各种亲电体和亲核体组合,而且可用作对可得到的各种亲电体和亲核体组合的指导。前体官能团被显示为亲电子基团和亲核基团。

[0393] 表1:共价键及其前体的实例

[0394]

共价键产物	亲电体	亲核体
羧酰胺	活化的酯	胺/苯胺
羧酰胺	酰基叠氮	胺/苯胺
羧酰胺	酰卤	胺/苯胺
酯	酰卤	醇/苯酚
酯	酰肼	醇/苯酚
羧酰胺	酰肼	胺/苯胺
亚胺	醛	胺/苯胺
脘	醛或酮	肼
脞	醛或酮	羟胺
烷基胺	烷基卤	胺/苯胺

酯	烷基卤	羧酸
硫醚	烷基卤	硫醇
醚	烷基卤	醇 / 苯酚
硫醚	烷基磺酸酯	硫醇
酯	烷基磺酸酯	羧酸
醚	烷基磺酸酯	醇 / 苯酚
酯	酐	醇 / 苯酚
羧酰胺	酐	胺 / 苯胺
苯硫酚	芳基卤	硫醇
芳胺	芳基卤	胺
硫醚	氮丙啶 (Aziridine)	硫醇
硼酸酯	硼酸盐	二醇
羧酰胺	羧酸	胺 / 苯胺
酯	羧酸	醇
肼	酰肼	羧酸
N- 酰基脲或酞	碳二亚胺	羧酸
酯	重氮烷	羧酸
硫醚	环氧化物	硫醇
硫醚	卤代乙酰胺	硫醇
三嗪胺	卤代三嗪	胺 / 苯胺
三嗪基醚	卤代三嗪	醇 / 苯酚
脘	亚胺酯	胺 / 苯胺
脲	异氰酸酯	胺 / 苯胺
尿烷	异氰酸酯	醇 / 苯酚

硫脲	异硫氰酸酯	胺 / 苯胺
硫醚	马来酰亚胺	硫醇
亚磷酸酯	亚磷酰胺	醇
硅醚	甲硅烷基卤	醇
烷基胺	磺酸酯	胺 / 苯胺
硫醚	磺酸酯	硫醇
酯	磺酸酯	羧酸
醚	磺酸酯	醇
磺酰胺	磺酰卤	胺 / 苯胺
磺酸酯	磺酰卤	苯酚 / 醇
烷基硫醇	α, β - 不饱和酯	硫醇
烷基醚	α, β - 不饱和酯	醇
烷基胺	α, β - 不饱和酯	胺
烷基硫醇	乙烯基砜	硫醇
烷基醚	乙烯基砜	醇
烷基胺	乙烯基砜	胺
乙烯基硫化物	炔丙基酰胺	硫醇

[0395]

[0396]

[0397] 保护基的使用

[0398] 在描述的反应中,可能需要保护反应性的官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫代或羧基,以避免它们不必要地参与反应,这些官能团是终产物中所需的。保护基被用来阻断一些或全部的反应性部分,并防止这样的基团参与化学反应,直至该保护基团被去除。在一个实施方案中,各个保护基可通过不同的手段去除。在完全不同的反应条件下被切割的保护基,满足了差异化去除的需求。保护基可以通过酸、碱和氢解被去除。例如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基的基团是酸不稳定的,而且在通过氢解可去除的Cbz基团和碱不稳定的Fmoc基团保护下的氨基存在时,可用于保护羧基和羟基反应性部分。在被酸不稳定的基团例如氨基甲酸叔丁酯或酸和碱都稳定但水解可去除的氨基甲

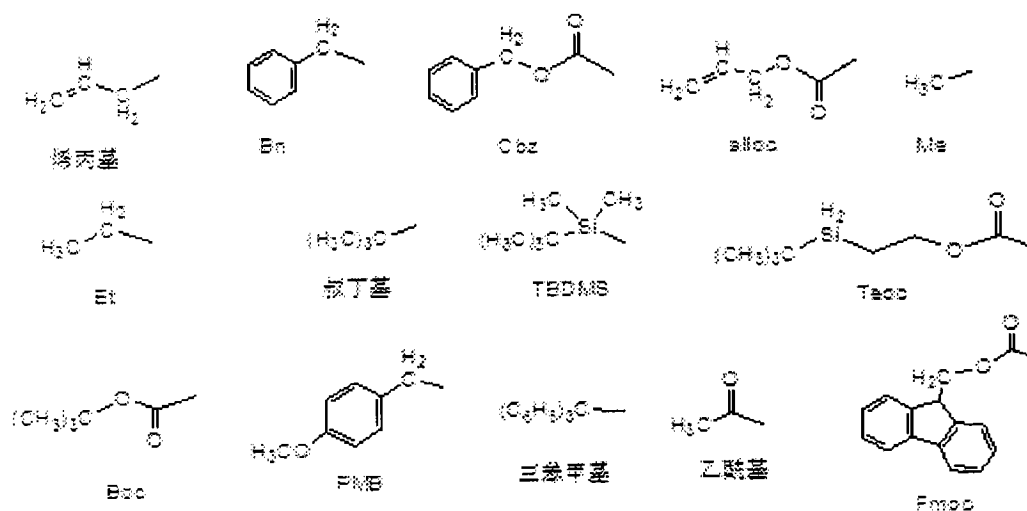
酸酯阻断的胺存在时,羧酸和羟基反应性部分可以用例如但不限于甲基、乙基和乙酰基的碱不稳定的基团阻断。

[0399] 羧酸和羟基反应性部分也可以用水解可去除的保护基团例如苄基来阻断,而能够与酸形成氢键的胺基可以用碱不稳定的基团如 Fmoc 来阻断。羧酸反应性部分可以如本文示例的那样通过转化成简单酯化合物而受保护,或者它们可以用可氧化去除的保护基例如 2,4-二甲氧苄基来阻断,而同时存在的氨基可以用氟化物不稳定的氨基甲酸甲硅烷酯来阻断。

[0400] 当酸和碱保护基存在时,烯丙基阻断基是有用的,因为它稳定而且随后可以通过金属或 π 酸催化剂去除。例如,在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸胺保护基存在下,烯丙基阻断的羧酸可以用 Pd^0 -催化反应去保护。保护基的另一种形式是化合物或中间体可以附着到上面的树脂。只要残余物附着于树脂,该官能团就被阻断,并且不能反应。一旦从树脂上释放,该官能团可被反应利用。

[0401] 典型地,阻断/保护基可以选自:

[0402]



[0403] 其它保护基,加上创造保护基和去除它们的适用技术的详细描述,在 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999; 和 Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 中描述,此公开内容被并入本文作为参考。

[0404] 化合物的合成

[0405] 在某些实施方案中,本文提供了本文描述的酪氨酸激酶抑制剂化合物的制备方法和使用方法。在某些实施方案中,本文描述的化合物可以使用以下合成方案合成。通过使用适当的替代起始材料,化合物可以使用与下面描述的方法类似的方法来合成。

[0406] 本文描述了抑制酪氨酸激酶例如 Btk 的活性的化合物,以及其制备方法。本文还描述了此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物和药学上可接受的前药。提供了药物组合物,其包含至少一种此类化合物或此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物、或药学上可接受的前药。

[0407] 用于合成本文描述的化合物的起始材料,是合成的或者从商业来源得到的,例如但不限于 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California)

或 Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)。本文描述的化合物和具有不同取代基的其它相关化合物, 任选地使用例如在例如 March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第四版, (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第四版, A 卷和 B 卷 (Plenum 2000, 2001); Green 和 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 第三版, (Wiley 1999); Fieser 和 Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 1-17 卷 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 1-5 卷和增补本 (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991); 和 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) 中描述的技术和材料合成。用于合成本文描述的化合物的其它方法, 可以在国际专利公开号 WO 01/01982901, Arnold 等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10(2000)2167-2170; Burchat 等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12(2002)1687-1690 中找到。作为指导, 以下合成方法可以被使用。

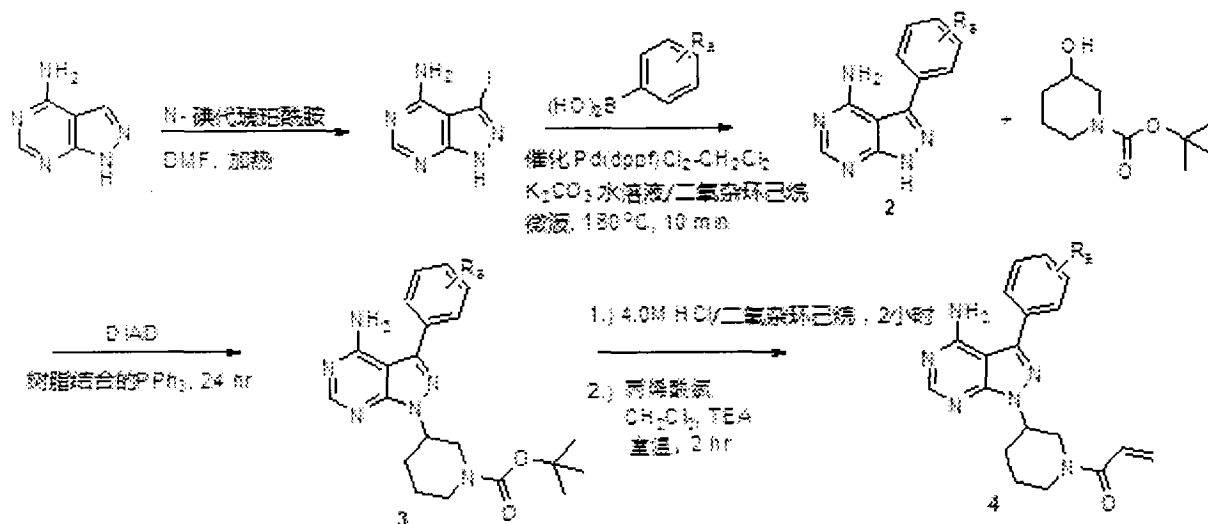
[0408] 如果需要的话, 反应产物任选地使用常规技术分离和纯化, 包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。这样的材料任选地使用常规手段表征, 包括物理常数和谱数据。

[0409] 本文描述的化合物任选地使用本文描述的合成方法制备为单一异构体或异构体的混合物。

[0410] 用于制备式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中任一种的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的合成途径的一个非限制性实例在方案 I 中示出。

[0411] 方案 I.

[0412]



[0413] 市售的 1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4-胺的卤化, 为式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的合成提供了入口。在一个实施方案中, 用 N-碘代琥珀酰胺处理 1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4-胺, 得到 3-碘-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4-胺。然后对 3-碘-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4-胺执行金属催化的交叉偶合反应。在一个实施方案中, 适当取代的苯基硼酸在碱性条件下经钯介导的交叉偶合, 构成中间体 2。中间体 2 通过 Mitsunobu 反应与 N-Boc-3-羟基哌啶 (作为非限制性实例) 偶合, 得到 Boc (叔丁氧基羰基) 保护的中间体 3。用酸去保护后, 与 (但不限

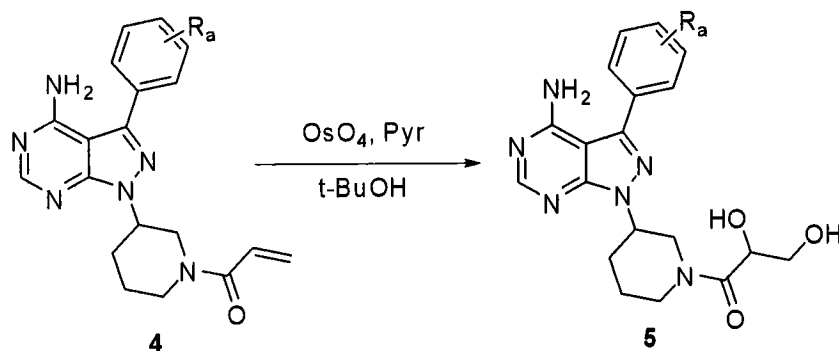
于) 酰氯 (例如但不限于丙烯酰氯) 偶合, 完成合成, 得到化合物 4。

[0414] 用于制备式 (II) 的化合物的合成途径的一个非限制性实例在方案 II 中示出。

[0415] 方案 II.

[0416] 3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,3-二羟基丙-1-酮的合成

[0417]

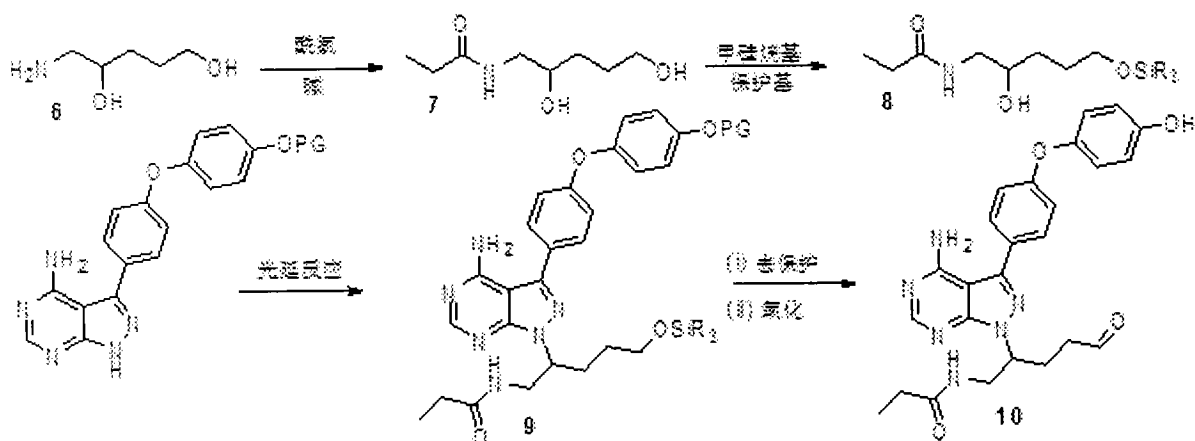


[0418] 具有化合物 4 的一般结构的化合物含有烯烃, 在 OsO_4 的存在下经历双羟基化反应。完成后, 得到具有一般结构 5 的化合物。

[0419] 用于制备式 (II) 的化合物的合成途径的一个非限制性实例在方案 III 中示出。

[0420] 方案 III.

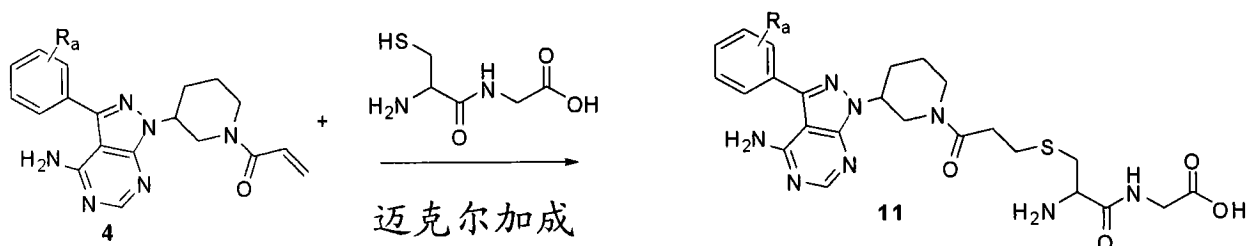
[0421]



[0422] 用于制备式 (II) 的化合物的合成途径的一个非限制性实例在方案 IV 中示出。

[0423] 方案 IV.

[0424]



[0425] 通过本文公开的方法制备的化合物通过常规手段纯化, 例如过滤、重结晶、色谱法、蒸馏及其组合。

[0426] 本文包含了以上对于各种变量所述的基团的任何组合。可以理解, 本文提供的化

合物上的取代基和取代模式,可以由本领域普通技术人员选择,以提供在化学上稳定而且可以通过本领域已知的和本文阐述的技术来合成的化合物。

[0427] 化合物的其它形式

[0428] 本文公开的化合物具有式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的结构。可以理解,当提及本文描述的化合物时,除非另外指出,是包括式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中任一种的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物,以及属于这些通式范围内的所有具体的化合物。

[0429] 本文描述的化合物可以具有一个或多个立构中心,而且各个中心可以以 R 或 S 构型存在。本文介绍的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式,及其适当混合物。如果需要的话,通过例如经手性色谱柱分离立体异构体的方法,可以获得立体异构体。

[0430] 基于其理化差异,通过已知的方法,例如通过色谱法和 / 或分级结晶,非对映异构的混合物可以分离成其单独的非对映异构体。在一个实施方案中,对映异构体可以通过手性色谱柱分离。在其它实施方案中,对映异构体可以如下分离:通过与适当的旋光化合物(例如醇)反应,将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物,分离非对映异构体,并将单独的非对映异构体转化(例如水解)成相应的纯的对映异构体。所有这样的异构体,包括非对映异构体、对映异构体及其混合物,被认为是本文描述的组合物的一部分。

[0431] 本文描述的方法和制剂包括使用本文描述的化合物的 N-氧化物、晶体形式(也称作多晶型)或药学上可接受的盐,以及这些化合物的具有同类型活性的活性代谢物。在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。所有的互变异构体都包括在本文介绍的化合物范围内。另外,本文描述的化合物可以以非溶剂化物的形式存在,也可以与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等组成溶剂化物的形式存在。本文介绍的化合物的溶剂化物形式也被认为是在本文中公开的。

[0432] 通过用例如但不限于硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化物等还原剂,在 0 到 80°C 在例如但不限于乙腈、乙醇、二氧杂环己烷水溶液等合适的情性有机溶剂中处理,可以由式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中任一种的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的 N-氧化物,制备未氧化形式的式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中任一种的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物。

[0433] 本文描述的化合物包括同位素标记的化合物,它们与本文介绍的各种通式和结构中列举的那些是一致的,除了以下事实:一个或多个原子被替换成具有的原子质量或质量数与自然界中通常找到的原子质量或质量数不同的原子。可以并入本化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。某些同位素标记的本文描述的化合物,例如并入了放射性同位素例如 ^3H 和 ^{14}C 的那些,在药物和 / 或底物组织分布试验中是有用的。此外,用同位素例如氘(即 ^2H) 替换,可以提供某些由更高的代谢稳定性带来的治疗优势,例如体内半衰期的延长或剂量需求的减少。

[0434] 本文描述的化合物(例如,式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物)任选地处于药学上可接受的盐的形式和 / 或作为药学上可接受的盐使用。药学上可接受的盐的类型包括但不限于:(1) 酸加成

盐,它是通过让化合物的游离碱形式与药学上可接受的酸反应而形成的,酸包括:无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;或有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等;(2)当母体化合物中存在的酸性质子被置换成诸如碱金属离子(例如锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如镁或钙)或铝离子等金属离子或与有机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0435] 药学上可接受的盐的对应的反离子,任选地使用各种方法分析和识别,包括但不限于离子交换色谱法、离子色谱法、毛细管电泳、电感耦合等离子体、原子吸收光谱法、质谱法或其任何组合。

[0436] 盐使用以下技术中的至少一种回收:过滤、用非溶剂沉淀后过滤、蒸发溶剂或冻干(在水溶液情况下)。

[0437] 应当理解,提及药学上可接受的盐,包括加入溶剂的形式或其晶体形式,特别是溶剂化物或多晶型。溶剂化物包含可化学计量或不可化学计量的量的溶剂,而且任选地在与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等结晶的过程期间形成。当溶剂是水时,形成水合物,或者,当溶剂是醇时,形成醇化物。本文描述的化合物的溶剂化物在本文描述的过程期间可以方便地制备或形成。另外,本文提供的化合物可以以非溶剂化物和溶剂化物的形式存在。一般而言,对本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化物形式被认为与非溶剂化物形式是等价的。

[0438] 应当理解,提及盐,包括加入溶剂的形式或其晶体形式,特别是溶剂化物或多晶型。溶剂化物包含可化学计量或不可化学计量的量的溶剂,而且通常在与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等结晶的过程期间形成。当溶剂是水时,形成水合物,或者,当溶剂是醇时,形成醇化物。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。例如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素都可能导致单一晶型占优势。

[0439] 本文描述的化合物任选地处于各种形式,包括但不限于无定形形式、碾碎形式和纳米微粒形式。另外,本文描述的化合物包括结晶形式,也称作多晶型。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。例如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素都可能导致单一晶型占优势。

[0440] 药学上可接受的盐、多晶型和/或溶剂化物的筛选和表征可以使用多种技术完成,包括但不限于热分析、X射线衍射、光谱法、蒸汽吸附和显微术。热分析方法致力于热化学降解或热物理过程,包括但不限于多晶转变,而且此类方法用于分析多晶型之间的关系,测定重量损失,以发现玻璃化转变温度,或用于赋形剂相容性研究。此类方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制式差示扫描量热法(MDSC)、热重量分析(TGA)、以及热重量和

红外分析 (TG/IR)。X 射线衍射方法包括但不限于单晶和粉末衍射仪和同步加速源。使用的各种光谱技术包括但不限于拉曼、FTIR、UVIS 和 NMR (液态和固态)。各种显微镜技术包括但不限于偏振光显微术、伴有能量色散 X 射线分析 (EDX) 的扫描电子显微术 (SEM)、伴有 EDX 的环境扫描电子显微术 (气体或水蒸汽气氛中)、IR 显微术和拉曼显微术。

[0441] 抑制剂化合物的治疗用途

[0442] 本文描述了用于治疗病症的方法、组合物、用途和药物,包括对需要的患者施用 ACK 的抑制剂。在一些实施方案中,ACK 是 Btk 或 Btk 同系物。在进一步的实施方案中,ACK 是 B1k 或 B1k 同系物。在更进一步的实施方案中,ACK 是通过具有可与抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基 (包括 Cys 481 残基),与 Btk 具有同源性的酪氨酸激酶。

[0443] 本文描述的方法 (其包括使用药物组合物治疗疾病或病症,或使用化合物形成用于治疗疾病或病症的药物) 包括对需要的个体施用包含治疗有效量的一种或多种本文描述的 Btk 抑制剂化合物的组合物。不受限于理论, Btk 信号在各种造血细胞功能例如 B 细胞受体激活中发挥的不同作用,显示小分子 Btk 抑制剂对于治疗多种受造血系多种细胞类型影响或影响造血系多种细胞类型的疾病或降低其风险是有用的,该疾病包括例如自身免疫疾病、异种免疫状况或疾病、炎症性疾病、癌症 (例如 B 细胞增生性疾病) 和血栓栓塞病症。

[0444] 在一些实施方案中,是治疗自身免疫疾病或状况的方法,其包括对需要的患者施用式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物中的任一种 Btk (或 Btk 同系物) 抑制剂的药物制剂。此类自身免疫疾病或状况包括但不限于类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、青少年关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、Ord' s 甲状腺炎、格雷夫斯氏病、干燥综合征、多发性硬化、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹腔病、肺出血肾炎综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿、银屑病、普秃、贝赛特氏症、慢性疲劳、家族性自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病和外阴痛。在一些实施方案中,自身免疫疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。

[0445] 在一些实施方案中,是治疗异种免疫疾病或状况的方法,其包括对需要的患者施用式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物中的任一种 Btk (或 Btk 同系物) 抑制剂的药物制剂。此类异种免疫状况或疾病包括但不限于移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应 (例如对植物花粉、乳胶、药物、食物、昆虫毒、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂腮片的变态反应)、I 型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎和特应性皮炎。

[0446] 在一些实施方案中,是治疗癌症的方法,其包括对需要的患者施用式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物中的任一种 Btk (或 Btk 同系物) 抑制剂的药物制剂。此类癌症,例如 B 细胞增生性疾病,包括但不限于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B 细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤 / 瓦氏巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、结边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞

淋巴瘤、纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 / 白血病和淋巴瘤样肉芽肿病。

[0447] 在一些实施方案中，是治疗肥大细胞增多症的方法，其包括对需要的患者施用式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物中的任一种 Btk (或 Btk 同系物) 抑制剂的药物制剂。肥大细胞增多症包括但不限于以活动过度的肥大细胞为特征的疾病。

[0448] 在一些实施方案中，是治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法，其包括对需要的患者施用式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物中的任一种 Btk (或 Btk 同系物) 抑制剂的药物制剂。骨吸收障碍包括但不限于骨的佩吉特氏病 (Paget' s disease)、骨质疏松症和癌症继发的骨变化，例如在骨髓瘤中出现的和来自乳腺癌的转移。

[0449] 在一些实施方案中，是治疗炎症性疾病的方法，其包括对需要的患者施用式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物中的任一种 Btk (或 Btk 同系物) 抑制剂的药物制剂。炎症性疾病包括但不限于哮喘、炎症性肠病、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎和外阴炎。

[0450] 此外，本文描述的 Btk 抑制剂化合物可用来抑制一小亚组的其它酪氨酸激酶，这些酪氨酸激酶通过具有可与该抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基（包括 Cys 481 残基），与 Btk 具有同源性。因此，也预期 Btk 以外的酪氨酸激酶亚组在许多健康状况中成为有用的治疗靶标，这些健康状况包括：

[0451] ● 自身免疫疾病，包括但不限于类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、青少年关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、Ord' s 甲状腺炎、格雷夫斯氏病、干燥综合征、多发性硬化、格林 - 巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病、斜视眼阵挛 - 肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹腔病、肺出血肾炎综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿、银屑病、普秃、贝赛特氏症、慢性疲劳、家族性自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病和外阴痛。

[0452] ● 异种免疫状况或疾病，包括但不限于移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应（例如对植物花粉、乳胶、药物、食物、昆虫毒、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂腮片的变态反应）、I 型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎和特应性皮炎。

[0453] ● 炎症性疾病，包括但不限于哮喘、炎症性肠病、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、辜

丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎和外阴炎。

[0454] ●癌症,例如 B 细胞增生性疾病,其包括但不限于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B 细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤 / 瓦氏巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、结边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 / 白血病和淋巴瘤样肉芽肿病。

[0455] ●血栓栓塞病症,包括但不限于心肌梗塞、心绞痛 (包括不稳定性心绞痛)、血管成形术或主动脉冠状动脉旁路术后的再闭塞或再狭窄、中风、短暂缺血、外周动脉闭塞障碍、肺栓塞和深静脉血栓形成。

[0456] ●肥大细胞增多症,包括但不限于以活动过度的肥大细胞为特征性疾病。

[0457] ●骨吸收障碍,包括但不限于骨的佩吉特氏病、骨质疏松症和癌症继发的骨变化,例如在骨髓瘤中出现的和来自乳腺癌的转移。

[0458] 上述各种状况的症状、诊断试验和预后试验包括例如“Harrison's Principles of Internal Medicine ©”, 第 16 版,2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey 等, (2006), Cytojournal 3(24) 和“修订的欧美淋巴瘤”(“Revised European American Lymphoma”(REAL)) 分类系统 (参见例如国家癌症研究所 (National Cancer Institute) 维护的网站)。

[0459] 对于确立治疗任何前述疾病的抑制剂 (包括 Btk 抑制剂化合物) 的治疗有效剂量的范围,许多动物模型是有用的。同样地,例如,治疗自身免疫疾病的抑制剂化合物的剂量,可以在类风湿性关节炎的小鼠模型中评估。在这一模型中,在 Balb/c 小鼠中,通过施用抗胶原蛋白抗体和脂多糖诱发关节炎。参见 Nandakumar 等, (2003), Am. J. Pathol 163 : 1827-1837。在另一个实例中,治疗 B 细胞增生性疾病的抑制剂的剂量,可以在例如人向小鼠的异种移植模型中检测,其中人的 B 细胞淋巴瘤细胞 (例如 Ramos 细胞) 被植入到免疫缺陷小鼠 (例如“裸”鼠) 中,如在例如 Page1 等, (2005), Clin Cancer Res 11(13) :4857-4866 中描述的。治疗血栓栓塞病症的动物模型也是已知的。

[0460] 在一个实施方案中,化合物对前述疾病之一的治疗功效在治疗过程期间被优化。例如,被治疗的个体任选地经历诊断评估,以将疾病症状或病理学的缓解与通过施用指定剂量的 Btk 抑制剂而达到的体内 Btk 活性的抑制关联起来。细胞试验被用来测定在 Btk 抑制剂存在或缺乏时 Btk 的体内活性。例如,因为激活的 Btk 在酪氨酸 223 (Y223) 和酪氨酸 551 (Y551) 处被磷酸化, P-Y223 或 P-Y551- 阳性细胞的磷酸特异性免疫细胞化学染色被用来检测或量化细胞群落中 Bkt 的激活 (例如,通过对比染色 / 未染色细胞的 FACS 分析)。参见例如 Nisitani 等, (1999), Proc. Natl. Acad. Sci, USA 96 :2221-2226。因此,对个体施用的 Btk 抑制剂化合物的量任选地根据需要增加或减少,以便于保持对治疗该个体的疾病状态最佳的 Btk 抑制水平。

[0461] 联合治疗

[0462] 本文描述的 Btk 抑制剂组合物,也可以与其它因对要治疗的状况的治疗价值而被

选择的熟知的治疗试剂联合使用。一般而言,本文描述的组合物,在使用联合治疗的实施方案中,和其它药剂不必在同一药物组合物中施用,而且任选地因为不同的物理和化学特性而必须通过不同途径施用。例如依照已确定的方案进行初始施用,然后基于观察到的效果修改剂量、施用模式和施用次数。

[0463] 在某些情况下,至少一种本文描述的 Btk 抑制剂化合物与另一种治疗剂联合施用是合适的。仅作为实例,如果患者接受一种本文描述的 Btk 抑制剂化合物时经历的副作用之一是恶心,那么抗恶心剂与初始治疗剂联合施用是合适的。或者,仅作为实例,一种本文描述的化合物的治疗有效性通过施用佐剂而增强(即佐剂自身具有的治疗益处极小,但当与另一种治疗剂联合时,对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,仅作为实例,通过施用一种本文描述的化合物和也具有治疗益处的另一种治疗剂(也包括治疗方案),患者经历的益处增加。无论如何,不管被治疗的疾病、病症或状况如何,患者经历的总体益处,在一些实施方案中,是两种治疗剂的简单累加,或者在其它实施方案中,患者经历了协同益处。

[0464] 使用的化合物的特定选择,将取决于主治医师的诊断和他们对患者状况和适当的治疗方案的判断。化合物任选地同时(例如同时、基本同时或在同一治疗方案内)或相继施用,这取决于疾病、病症或状况的性质,患者的状况,和使用的化合物的实际选择。治疗方案期间,施用次序和各治疗剂的重复施用次数的确定,基于被治疗的疾病和患者状况的评估。

[0465] 当药物在治疗组合中使用时,治疗有效剂量可以变化。实验测定联合治疗方案中使用的药物和其它药剂的治疗有效剂量的方法在文献中描述。例如,节律给药的使用在文献中已有广泛描述,即提供更频繁、更低的剂量,目的是使毒副作用最小化。联合治疗进一步包括周期性治疗,其在不同的时间开始和停止,以辅助患者的临床治疗。

[0466] 对于本文描述的联合治疗,联合施用的化合物的剂量当然将取决于使用的联合药物的类型、使用的具体药物、所治疗的疾病或状况等等而变化。另外,当与一种或多种生物活性剂共同施用,本文提供的化合物可以与生物活性剂同时施用或相继施用。如果相继施用,主治医师将决定与生物活性剂联合施用蛋白质的适当顺序。

[0467] 无论如何,多种治疗剂(其中一种是本文描述的式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)或(IV)的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物)任选地以任何次序施用或甚至同时施用。如果同时施用,多种治疗剂任选地以单一的一体形式提供,或者以多种形式提供(仅作为实例,作为单一丸剂或作为两种分开的丸剂)。一种治疗剂可以以多个剂量给予,或者两种都可以作为多个剂量给予。如果不是同时施用,多个剂量间的时间可以从多于零周到少于四周不等。另外,组合方法、组合物和制剂并不限于仅两种药剂的使用;也设想多重治疗组合的使用。

[0468] 可以理解,治疗、预防或改善寻求缓解的状况的给药方案可以依照多种因素加以修改。这些因素包括个体患有的病症,以及个体的年龄、体重、性别、饮食和医疗状况。因此,实际使用的给药方案可以广泛变化,并因此可以偏离本文阐述的给药方案。

[0469] 构成本文公开的联合治疗的药剂可以是组合剂型,或者是打算基本同时施用的分开剂型。构成联合治疗的药剂也可以相继施用,通过要求两步施用的方案施用任一治疗化合物。两步施用方案可以要求活性剂的相继施用,或者分开的活性剂的间隔施用。多个施用步骤之间的时间段可以从数分钟到数小时不等,取决于各药剂的性质,例如药剂的效能、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学特征。靶分子浓度的生理节奏变化也可以决定最

佳剂量间隔。

[0470] 另外,本文描述的化合物还任选地与向患者提供额外或协同益处的程序联合使用。仅作为实例,患者期待在本文描述的方法中找到治疗和/或预防益处,在该方法中本文公开的化合物的药物组合物和/或其它治疗剂的组合与基因检测联合,以确定个体是否是已知与某些疾病或状况相关的突变基因的携带者。

[0471] 在一些实施方案中,本文描述的化合物和联合治疗在疾病或状况发生之前、期间或之后施用,而且包含化合物的组合物的施用时间可以变化。因此,举例来说,化合物可以被用作预防剂,而且可以对具有发展状况或疾病的倾向的个体连续施用,目的是预防疾病或状况的发生。化合物和组合物可以在症状发作期间或在症状发作后尽可能快地对个体施用。化合物的施用可以在症状发作的最初 48 小时内、症状发作的最初 6 小时内、或症状发作的 3 小时内开始。初始施用可以通过任何实用的途径,例如静脉内注射、团注、5 分钟到约 5 小时内的输液、丸剂、胶囊、透皮贴片、口腔递送等,或其组合。检测到或怀疑疾病或状况发作后,化合物应当在可行的最短时间内施用,而且施用治疗疾病所需的一段时间,例如约 1 个月到约 3 个月。对各个个体,治疗长度可以变化,而且长度可以使用已知的标准确定。例如,化合物或包含该化合物的制剂可以施用至少 2 周、约 1 个月到约 5 年、或约 1 个月到约 3 年。

[0472] 与抑制剂化合物联合使用的示范治疗剂

[0473] 在一些实施方案中,当个体患有或有风险患有自身免疫疾病、炎症性疾病或变态反应疾病时,使用 Btk 抑制剂化合物与一种或多种以下治疗剂的任何组合:免疫抑制剂(例如他克莫司、环孢菌素、雷帕霉素、甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、麦考酚酯或 FTY720)、糖皮质激素(例如泼尼松、醋酸可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、醋酸氟氢可的松、醋酸脱氧皮质酮、醛固酮)、非甾体抗炎药物(例如水杨酸盐、芳基链烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、昔康类、昔布类或磺苯胺)、Cox-2-特异性抑制剂(例如伐地昔布、塞来昔布或罗非昔布)、来氟米特、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金、aurofin、柳氮磺吡啶、羟基氯喹、米诺环素、TNF- α 结合蛋白(例如英利昔单抗、依那西普或阿达木单抗)、阿巴西普、阿那白滞素、干扰素- β 、干扰素- γ 、白细胞介素-2、变态反应疫苗、抗组胺药、抗白三烯药、 β -激动剂、茶碱、抗胆碱药或其它选择性激酶抑制剂(例如 p38 抑制剂、Syk 抑制剂、PKC 抑制剂)。

[0474] 在又一些其它的实施方案中,当个体患有或有风险患有 B 细胞增生性疾病(例如浆细胞性骨髓瘤)时,用 Btk 抑制剂化合物与一种或多种其它抗癌剂的任何组合治疗该个体。在一些实施方案中,一种或多种抗癌剂是促凋亡剂。抗癌剂的实例包括但不限于以下任一种:棉酚、根纳三思(genasense)、多酚 E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓虫素、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(Gleevec®)、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、BAY 11-7082、PKC412 或 PD184352, Taxol™, 也称作“紫杉醇”,是一种熟知的抗癌药物,它通过增强和稳定微管的形成起作用,以及 Taxol™ 的类似物例如 Taxotere™。具有基本的紫杉烷骨架作为共同结构特征的化合物,由于稳定了微管,也已显示具有将细胞滞留在 G2-M 期的能力,而且可用于与本文描述的化合物联合治疗癌症。

[0475] 与 Btk 抑制剂化合物联合使用的抗癌剂的进一步实例包括有丝分裂原激活的蛋白激酶信号的抑制剂,例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或 LY294002;Syk 抑制剂;mTOR 抑制剂;和抗体(例如美罗华(rituxan))。

[0476] 在进一步的实施方案中,与 Btk 抑制剂化合物联合使用的其它抗癌剂包括阿霉素、放线菌素 D、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美萸醌;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素 C;卡普唑酮;卡醋酸;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吡醌;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙酰胺;盐酸法倔唑;法扎拉滨;芬维 A 胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷嗪酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白细胞介素 II(包括重组的白细胞介素 II 或 rIL2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂;盐酸依立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索萸醌;马索罗酚;美登素;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替哌;米丁度胺;米托克星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;丝裂帕菌素;米托坦;盐酸米托萸醌;麦考酚酸;诺考达唑;诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗萸醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌罗霉素;盐酸嘌罗霉素;吡唑呋喃菌素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链佐星;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛萸醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;鞣内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑呋林;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;三甲曲沙葡萄糖醛酸盐;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0477] 在又一些其它的实施方案中,与 Btk 抑制剂化合物联合使用的其它抗癌剂包括:20-表-1,25 二羟基维生素 D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK 拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;2,4 二氯苯氧乙酸;氨磷汀;氨基酮戊酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂 D;拮抗剂 G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非科林;凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;脱嘌

呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;9-[2-甲氧基-4-(甲基磺酰基氨基)苯基氨基]-N,5-二甲基-4-吡啶甲酰胺(asulacrine);阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;浆果赤霉素 III 衍生物;巴兰醇(balanol);巴马司他;BCR/ABL 拮抗剂;苯并绿素类;苯甲酰基星孢菌素; β 内酰胺衍生物; β -alethine;贝塔克拉霉素(betaclamycin)B;白桦脂酸;bFGF 抑制剂;比卡鲁胺;比生群;二氮丙啶基精胺;双奈法德;二枸橼酸环己噻革酯 A;比折来新;布福雷(breflate);溴匹立明;布度钛;丁硫氨酸亚砷胺;卡泊三醇;钙感光蛋白 C(calphostin C);喜树碱衍生物;金丝雀痘 IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰胺基三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨源的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺;天蚕抗菌肽 B;西曲瑞克;绿素类;磺胺氯喹啉;西卡前列素;顺式吡啶;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;考利丝霉素(collismycin)A;考利丝霉素 B;考布他汀 A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;自念珠藻环肽 8;自念珠藻环肽 A 衍生物;curacin A;环戊噻酮;环铂(cycloplatin);赛可霉素(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸钠;细胞裂解因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢的环羧酰胺肽(dehydrodidemnin)B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡酮;膜海鞘素 B;3,4-二羟基苯并氧肟酸(didox);二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二草霉素;二苯基螺莫司汀;二十二烷醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡霉素(duocarmycin)SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;爱普列特;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维 A 胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度;氟卓斯汀;茈萸固酮;氟达拉滨;盐酸氟道诺霉素;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;得克萨菲啉钆;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;氨基磺酸 1,7 庚烷二基酯(hepsulfam);细胞生长因子(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘多柔比星;甘薯醇,4-;伊罗普拉;伊索拉定;异邦格唑(isobengazole);异高软海绵 B(isohomohalicondrin B);伊他司琼;jasplakinolide;海天牛提取物 F(kahalalide F);三乙酸片螺素-N;兰瑞肽;雷那霉素(leinamycin);来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线形聚胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索噻酮;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;得克萨菲啉钆;1-((R)-5-羟基己基)可可碱(lysofylline);裂解肽;美坦新;甘露糖苷酶素 A(mannostatin A);马立马司他;马索罗酚;乳腺丝氨酸蛋白酶抑制蛋白(maspin);基质溶解素抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF 抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链 RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;mitotoxin 成纤维细胞生长因子-皂草素;米托噻酮;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸基脂质 A+ 分支杆菌细胞壁 sk;莫哌达醇;多药抗药性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂 1 的治疗;芥抗癌剂;mycaperoxide B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那

林;N-取代苯甲酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+镇痛新;napavin;萘萘二醇;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;尼沙霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;双氯非那胺(oracin);口服的细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;奥克萨霉素(oxaunomycin);帕劳胺;棕榈酰根瘤菌素;帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;六配位儿茶胺铁整合剂副菌铁素(parabactin);帕折普汀;培门冬酶;培得星;戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁;盘托唑(pentrozole);潘氟隆;培磷酰胺;紫苏子醇;吩嗪霉素(phenazinomycin);乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;毕西巴尼;盐酸匹鲁卡品;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活剂的抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺复合物;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼松;丙基二-吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂,微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;羟基茜草素;吡唑啉吡啶;吡醇羟乙酯化血红蛋白聚氧乙烯共轭物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基瑞替普汀;依替膦酸铈 Re 186;根霉素;核酶;RII 维A胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarcNU;肌植醇(sarcophytol)A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老源的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;斯拜可霉素(spicamycin)D;螺莫司汀;脾脏五肽;CD-螺环缩酮前体 δ -内酯1;鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;基质溶解素抑制剂;sulfinosine;强效的血管活性肠肽拮抗剂;suradista;舒拉明;苦马豆碱;合成的糖胺聚糖;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;十氧化四氮;四氮胺(tetrazomine);唐松草碱;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基锡初紫红素;替拉扎明;二氯钛烯;topsentin;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄胺;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostins);UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦源的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;载体系统,红细胞基因治疗;维拉雷琐;藜芦胺;verdins;维替泊芬;长春瑞滨;长春磷汀;维他辛(vitaxin);伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维C;和净司他丁斯酯。

[0478] 可以与Btk抑制剂化合物联合使用的又一些其它的抗癌剂包括烷化剂、抗代谢物、天然产物或激素,例如氮芥(例如氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(氮烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0479] 在与Btk抑制剂化合物的联合中有用的天然产物的实例,包括但不限于长春花生生物碱(例如长春灭瘟碱、长春新碱)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)或生物反应调节剂(例如干扰素 α)。

[0480] 与Btk抑制剂化合物联合使用的烷化剂的实例,在一些实施方案中,包括但不限

于氮芥（例如氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等）、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺（例如六甲基三聚氰胺、塞替派）、烷基磺酸酯（例如白消安）、亚硝基脲（例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星等）或三氮烯（氮烯咪胺等）。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物（例如甲氨蝶呤）、或嘧啶类似物（例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷）、嘌呤类似物（例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁）。

[0481] 在与 Btk 抑制剂化合物的联合中有用的激素和拮抗剂的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇（例如泼尼松）、孕酮（例如己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮）、雌激素（例如己烯雌酚、炔雌醇）、抗雌激素（例如他莫昔芬）、雄激素（例如丙酸睾酮、氟甲睾酮）、抗雄激素（例如氟他胺）、促性腺激素释放激素类似物（例如亮丙瑞林）。可以在本文描述的方法和组合物中用于治疗或预防癌症的其它药剂包括铂配位络合物（例如顺铂、卡铂）、葱醌（例如米托葱醌）、取代的脲（例如羟基脲）、甲基胍衍生物（例如丙卡巴胍）、肾上腺皮质抑制剂（例如米托坦、氨鲁米特）。

[0482] 通过由于稳定了微管将细胞滞留在 G2-M 期而起作用，且在一些实施方案中与 Btk 抑制剂化合物联合使用的抗癌剂，其实例不受限地包括市售的药物和开发中的药物。

[0483] 当个体患有或有风险患有血栓栓塞病症（例如中风）时，在一些实施方案中，用 Btk 抑制剂化合物与一种或多种其它抗血栓栓塞剂的任何组合治疗该个体。抗血栓栓塞剂的实例包括但不限于以下任一种：血栓溶解剂（例如阿替普酶、阿尼普酶、链激酶、尿激酶或组织纤溶酶原激活物）、肝素、亭扎肝素、华法林、达比加群（例如达比加群酯）、因子 Xa 抑制剂（例如磺达肝素、draparinux、利伐沙班、DX-9065a、奥米沙班、LY517717 或 YM150）、因子 VIIa 抑制剂、噻氯匹定、氯吡格雷、CS-747（普拉格雷、LY640315）、希美加群或 BIBR 1048。

[0484] 药物组合物 / 制剂

[0485] 以常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载体配制药组合物，该载体包括赋形剂和辅料，其便利了将活性化合物加工为可药学使用的制剂。适合的制剂取决于选择的施用途径。本文描述的药物组合物的概述在例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 和 Lachman, L. 编, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999) 中可找到。

[0486] 本文使用的药物组合物是指本文描述的化合物例如式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中任一种的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物，与其它化学成分例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和 / 或赋形剂的混合物。药物组合物便利了化合物对生物体的施用。在本文提供的治疗方法或用途的实践中，治疗有效量的本文描述的化合物在药物组合物中对患有待治疗的疾病、病症或状况的哺乳动物施用。优选地，该哺乳动物是人。化合物在一些实施方案中单独使用，或作为混合物的成分与一种或多种治疗剂联合使用。

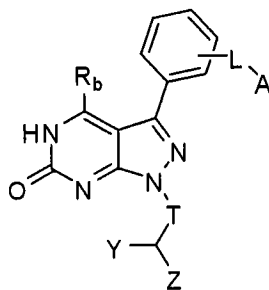
[0487] 本文描述的药物制剂在一些实施方案中通过多种施用途径对个体施用，包括但不限于口服、肠胃外（例如静脉内、皮下、肌肉内）、鼻内、口腔、局部、直肠或透皮施用途径。本

文描述的药剂制剂包括但不限于水性液体分散剂、自乳化分散剂、固溶体、脂质体分散剂、气雾剂、固体剂型、粉末、即释制剂、控释制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、延释 (delayed release) 制剂、缓释 (extended release) 制剂、脉冲式释放的制剂、多颗粒制剂、和混合的即释和控释制剂。

[0488] 包含本文描述的化合物的药物组合物任选地以常规方式制备,例如,仅作为实例,通过常规的混合、溶解、制粒、包糖衣、研细粉、乳化、封装胶囊、包封或压制过程手段。

[0489] 在进一步的实施方案中,药物组合物包含至少一种本文描述的化合物,例如式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物,以游离酸或游离碱形式、或以药学上可接受的盐形式作为活性成分。另外,本文描述的方法和药物组合物包括这些化合物的具有同类型活性的 N-氧化物、晶体形式(也称作多晶型)以及活性代谢物的使用。在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。所有的互变异构体都包括在本文介绍的化合物范围内。仅作为实例,在一个实施方案中,式 (I) 的化合物的互变异构形式具有式 (IA) 的结构:

[0490]



式(IA);

[0491] 其中:

[0492] L 是一个键、 CH_2 、O、 NR_2 、S、CO、 $\text{C} = \text{NR}_2$ 或 $\text{C} = \text{N-OR}_2$;

[0493] T 是一个键、 C_1 - C_6 亚烷基或 C_3 - C_6 亚环烷基;

[0494] A 是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基任选地被至少一个 R_1 取代;

[0495] Y 和 Z 各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 杂烯基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基和 C_2 - C_{10} 杂环烷基,其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 杂烯基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基和 C_2 - C_{10} 杂环烷基任选地被至少一个 R_1 取代;或者

[0496] Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 杂环烷基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基,其中 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 杂环烷基、 C_4 - C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代;

[0497] 其中当 Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成包含氮原子的 C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_4 - C_{10} 杂环烯基时,该 C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_4 - C_{10} 杂环烯基的氮原子任选地被 W 取代,而且该 C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_4 - C_{10} 杂环烯基的碳原子任选地被至少一个 X 取代;

[0498] W 选自 J、 $\text{C}(=\text{O})-\text{J}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{J}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2-\text{J}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}_2)-\text{J}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_2)\text{NR}_2-\text{J}$ 、 $\text{C}(=\text{N-OR}_3)-\text{J}$ 、 $\text{C}(=\text{S})-\text{J}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_{\nu}-\text{J}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_{\nu}\text{O}-\text{J}$;

[0499] X 是 F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{SR}_2$ 、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_2)\text{N}(\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N-OR}_2)\text{N}(\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{\nu}\text{R}_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_{\nu}\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_{\nu}\text{R}_2$;

[0500] J 是 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $-C_2-C_6$ 烯炔、 C_2-C_6 杂环烷基、芳基或杂芳基，其任选地被至少一个 R_1 取代；

[0501] v 是 1 或 2；

[0502] R_b 是 NH_2 、OH、 OSO_3H 或 $NHSO_3H$ ；

[0503] R_1 选自 F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR_2$ 、 $-OR_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 $-OC_1-C_6$ 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、苯基、 $-NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2NR_2C(=O)R_2$ 、 $-N(R_2)_2$ ，其中任选地 $N(R_2)_2$ 的两个 R_2 基团与它们所连接的氮原子形成 C_2-C_6 杂环烷基环、 $-NR_2C(=O)R_2$ 、 $-NR_2C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-CO_2R_2$ 、 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-S(=O)R_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 、 $-SO_3H$ 和至少一种氨基酸片段；

[0504] R_2 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0505] R_3 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 SO_3H ；或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或互变异构形式。

[0506] 在一个实施方案中，是式 (IA) 的化合物，其中 R_b 是 NH_2 。在另一个实施方案中，是式 (IA) 的化合物，其中 L 是 O 而且 A 是芳基。在一个进一步的实施方案中，是式 (IA) 的化合物，其中 T 是一个键或 CH_2 。在另一个实施方案中，Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_{10} 杂环烷基、 C_4-C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基，其中 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_{10} 杂环烷基、 C_4-C_{10} 杂环烯基、芳基或杂芳基任选地被至少一个 X 取代。

[0507] 此外，本文描述的化合物可以以非溶剂化物的形式存在，也可以与例如水、乙醇等药学上可接受的溶剂组成溶剂化物的形式存在。本文介绍的化合物的溶剂化物形式也被认为是本文中公开的。

[0508] “载体”或“载体材料”包括药学中的赋形剂，而且基于与本文公开的化合物如式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 化合物的相容性以及所需剂型的释放特征性质而选择。示范的载体材料包括例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂、稀释剂等。参见例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 和 Lachman, L. 编, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

[0509] “可测量的血清浓度”或“可测量的血浆浓度”描述血清或血浆浓度，典型地以施用后吸收到血流中的每 ml、dl 或 l 血清中的 mg、 μg 或 ng 治疗剂来测量。本文使用的可测量的血浆浓度典型地以 ng/ml 或 $\mu g/ml$ 测量。

[0510] “药效学”是指决定在作用部位相对于药物浓度观察到的生物反应的因素。“药代动力学”是指决定在作用部位达到和保持适当药物浓度的因素。

[0511] 本文使用的“稳定状态”是当在一个给药间隔内药物施用量等于药物排除量时导致平台期或恒定的血浆药物暴露。

[0512] 剂型

[0513] 此外，本文描述的包含式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC) 或 (IIID) 化合

物的药物组合物,在一些实施方案中,被配制为任何合适的剂型,包括但不限于水性口服分散剂、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆剂、悬浮液等,供待治疗的患者口服摄入,固体口服剂型、气雾剂、控释制剂、速溶制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉末、丸剂、糖衣剂、胶囊、延释制剂、缓释制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂、和混合的即释和控释制剂。

[0514] 本文描述的固体剂型,任选地包含本文描述的化合物和一种或多种药学上可接受的添加剂,例如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、湿润剂、抗泡沫剂、抗氧化剂、防腐剂、或其一种或多种组合。在又一些其它方面,使用标准包衣程序,例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences,第 20 版(2000)中描述的那些,围绕式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)或(IIID)的化合物的制剂提供薄膜包衣。在一个实施方案中,式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)或(IV)的化合物的一些或全部颗粒被包衣。在另一个实施方案中,式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)或(IV)的化合物的一些或全部颗粒被微囊化。在又一个实施方案中,式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)或(IV)的化合物的颗粒未被微囊化也未被包衣。

[0515] 供口服使用的药物制剂可以如下获得:将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文描述的化合物混合,任选地研磨得到的混合物,加入合适的辅料后(如果需要的话)加工颗粒混合物,以获得片剂或糖锭芯。合适的赋形剂包括例如填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、土豆淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其它,例如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要的话,可以加入崩解剂,例如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或者藻酸或其盐例如藻酸钠。

[0516] 糖锭芯具有合适的包衣。为这一目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆溶液、以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以加入到片剂或糖锭包衣中,以识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0517] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制造的推入配合式胶囊、以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨糖醇制造的密封软胶囊。推入配合式胶囊可以包含与填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉、和/或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁、以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外,可以加入稳定剂。供口服施用的所有制剂应当处于适合此类施用的剂量。

[0518] 在一些实施方案中,本文公开的固体剂型可以处于片剂(包括混悬片剂、速溶片剂、咀嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂或囊片)、丸剂、粉末(包括无菌包装的粉末、可分配的粉末或泡腾粉末)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊,例如用动物源的明胶或植物源的HPMC制造的胶囊、或“撒布胶囊”)、固体分散剂、固溶体、生物溶蚀剂型、控释制剂、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、小丸剂、颗粒或气雾剂形式。在其它实施方案中,药物制剂处于粉末形式。在又一些其它的实施方案中,药物制剂处于片剂形式,包括但不限于速溶片剂。此外,本文描述的药物制剂可以作为单一胶囊或多胶囊剂型施用。在一些实施方案中,药物制剂以两或三或四个胶囊或片剂施用。

[0519] 在一些实施方案中,固体剂型例如片剂、泡腾片剂和胶囊,通过将式(I)、(IA)、

(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID)、或 (IV) 中的任一种化合物的颗粒与一种或多种药物赋形剂混合形成大量共混组合物来制备。当这些大量共混组合物被称作均质时,是指式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的颗粒均匀分散地遍布在组合物中,使得该组合物可被轻易细分成等效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。个体单位剂量也可以包含薄膜包衣,其在口服摄入时或与稀释剂接触时崩解。这些制剂可以通过常规药理学技术制造。

[0520] 常规药理学技术包括例如下列方法之一或其组合:(1) 干混,(2) 直接压制,(3) 碾磨,(4) 干法或非水法制粒,(5) 湿法制粒,或(6) 融合。参见例如,Lachman 等,The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1986)。其它方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如沃斯特包衣法)、切向包衣、顶部喷雾、制片、挤出等。

[0521] 本文描述的药物固体剂型可以包含本文描述的化合物和一种或多种药学上可接受的添加剂,例如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、湿润剂、抗泡沫剂、抗氧化剂、防腐剂、或其一种或多种组合。在又一些其它方面,使用标准包衣程序,例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences,第 20 版(2000)中描述的那些,围绕式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC) 或 (IIID) 中的任一种化合物的制剂提供薄膜包衣。在一个实施方案中,式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的一些或全部颗粒被包衣。在另一个实施方案中,式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的一些或全部颗粒被微囊化。在又一个实施方案中,式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的颗粒未被微囊化也未被包衣。

[0522] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的载体,包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、甘油、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰乳酸钠、卡拉胶、单甘油酯、二甘油酯、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露醇等。

[0523] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的填充剂,包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0524] 为了将式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物从固体剂型基质中尽可能有效率地释放出来,在制剂中经常使用崩解剂,特别是当剂型是用粘合剂压制的时。当水分被吸收到剂型中时,崩解剂通过膨胀或毛细作用,帮助破裂剂型基质。供在本文描述的固体剂型中使用的合适的崩解剂,包括但不限于天然淀粉例如玉米淀粉或土豆淀粉,预胶化淀粉例如 National 1551 或 Amijel[®],或羧基乙酸淀粉钠例如 Promogel[®]或 Explotab[®],纤维素例如木制品,甲基结晶纤维素例如 Avicel[®]、Avicel[®]PH101、Avicel[®]PH102、Avicel[®]PH105、Elcema[®]P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]和 Solka-Floc[®],甲基纤维素,交联羧甲基纤维素,或交联的纤维素例如交联的羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联的羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素,交联的淀

粉例如羧基乙酸淀粉钠,交联的聚合物例如交联聚维酮,交联的聚乙烯吡咯烷酮,藻酸盐例如藻酸或藻酸的盐例如藻酸钠,粘土例如 Veegum® HV (硅酸镁铝),胶例如琼脂、瓜尔豆胶、槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄蓍胶,羧基乙酸淀粉钠,膨润土,天然海绵,表面活性剂,树脂例如阳离子交换树脂,柑橘渣,十二烷基硫酸钠,十二烷基硫酸钠与淀粉的组合,等等。

[0525] 粘合剂给予了固体口服剂型制剂粘结性:对粉末填充的胶囊制剂,它们有助于可以被填充到软或硬壳胶囊中的填充体的形成,而对片剂制剂,它们确保片剂在压制后保持完整,而且在压制或填充步骤前帮助保证共混的均匀度。在本文描述的固体剂型中适合用作粘合剂的材料,包括但不限于羧甲基纤维素,甲基纤维素(例如 Methocel®),羟丙基甲基纤维素(例如 Hypromellose USP Pharmaccoat-603,羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯(Aquate HS-LF 和 HS),羟乙基纤维素,羟丙基纤维素(例如 Klucel®),乙基纤维素(例如 Ethocel®),和微晶纤维素(例如 Avicel®),微晶右旋糖,直链淀粉,硅酸镁铝,多糖酸,膨润土,明胶,聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物,交联聚维酮,聚维酮,淀粉,预胶化淀粉,黄蓍胶,糊精,糖例如蔗糖(例如 Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇(例如 Xylitab®)、乳糖,天然或合成的胶例如阿拉伯胶、黄蓍胶、达瓦树胶、isapol 皮的胶浆,淀粉,聚乙烯吡咯烷酮(例如 Povidone® CL、Kollidon® CL、Polyplasdone® XL-10 和 Povidone® K-12),落叶松阿拉伯半乳聚糖, Veegum®,聚乙二醇,蜡,藻酸钠,等等。

[0526] 一般而言,在粉末填充的明胶胶囊制剂中使用 20-70% 的粘合剂水平。无论是直接压制、湿法制粒、碾压还是使用其它赋形剂(例如自身可充当适度的粘合剂的填充剂),片剂制剂中的粘合剂使用水平是变化的。本领域中熟练的配制者可以为制剂确定粘合剂水平,但最高达 70% 的粘合剂使用水平在片剂制剂中是常见的。

[0527] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的润滑剂或助流剂,包括但不限于硬脂酸,氢氧化钙,滑石,玉米淀粉,硬脂富马酸钠,碱金属和碱土金属盐例如铝盐、钙盐、镁盐、锌盐,硬脂酸,硬脂酸钠,硬脂酸镁,硬脂酸锌,蜡, Stearowet®,硼酸,苯甲酸钠,醋酸钠,氯化钠,亮氨酸,聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇例如 Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000,丙二醇,油酸钠,山萘酸甘油酯,棕榈酸硬脂酸甘油酯,苯甲酸甘油酯,十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸钠,等等。

[0528] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的稀释剂,包括但不限于糖(包括乳糖、蔗糖和右旋糖)、多糖(包括葡萄糖结合剂和麦芽糊精)、多元醇(包括甘露醇、木糖醇和山梨糖醇)、环糊精等。

[0529] 术语“非水溶性稀释剂”代表在药物制剂中典型地使用的化合物,例如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉和微晶纤维素、以及微纤维素(例如具有的密度为约 $0.45\text{g}/\text{cm}^3$,例如 Avicel、粉末纤维素)和滑石。

[0530] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的湿润剂,包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如 Polyquat 10®)、油酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、甘油三乙酸酯、维生素 E TPGS 等。

[0531] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的表面活性剂,包括例如十二烷基硫酸钠、失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、polaxomers、胆

盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷共聚物例如 Pluronic® (BASF), 等等。

[0532] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的悬浮剂, 包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮, 例如聚乙烯吡咯烷酮 K12、聚乙烯吡咯烷酮 K17、聚乙烯吡咯烷酮 K25 或聚乙烯吡咯烷酮 K30; 聚乙二醇, 例如聚乙二醇可具有从约 300 到约 6000、或约 3350 到约 4000、或约 7000 到约 5400 的分子量; 乙烯基吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物 (S630); 羧甲基纤维素钠; 甲基纤维素; 羟丙基甲基纤维素; 聚山梨醇酯 -80; 羟乙基纤维素; 藻酸钠; 树胶, 例如黄蓍胶和阿拉伯胶; 瓜尔豆胶; 黄原胶类包括黄原胶; 糖; 纤维索材料, 例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素; 聚山梨醇酯 -80; 藻酸钠; 聚乙氧基失水山梨糖醇单月桂酸酯; 聚乙氧基失水山梨糖醇单月桂酸酯; 聚维酮等。

[0533] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的抗氧化剂, 包括例如丁羟甲苯 (BHT)、抗坏血酸钠和生育酚。

[0534] 应当意识到, 在本文描述的固体剂型中使用的添加剂之间存在相当大的重叠。因此, 上面列出的添加剂应当仅被认为是示范性的, 并没有限制本文描述的固体剂型中可以包含的添加剂的类型。本领域技术人员依照所需的特定性质, 可以轻易地确定此类添加剂的量。

[0535] 在其它实施方案中, 药物制剂的一层或多层被增塑。说明性地, 增塑剂一般是高沸点的固体或液体。合适的增塑剂可以添加包衣组合物的约 0.01% 到约 50% 重量比 (w/w)。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、甘油三乙酸酯、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸盐和蓖麻油。

[0536] 压制的片剂是通过压制上面描述的制剂的大量共混物而制备的固体剂型。在各种实施方案中, 被设计为在口中溶解的压制片剂将包含一种或多种调味剂。在其它实施方案中, 压制片剂将包含围绕最终的压制片剂的薄膜。在一些实施方案中, 薄膜包衣可以提供式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物从制剂中的延释。在其它实施方案中, 薄膜包衣有助于患者的依从性 (例如 Opadry® 包衣或糖包衣)。薄膜包衣包括 Opadry®, 典型地为约 1% 到约 3% 的片重范围。在其它实施方案中, 压制的片剂包含一种或多种赋形剂。

[0537] 通过例如将上面描述的式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的制剂的大量共混物放置到胶囊内部, 可以制备胶囊。在一些实施方案中, 制剂 (非水性悬浮液和溶液) 被放置在明胶软胶囊中。在其它实施方案中, 制剂被放置在标准明胶胶囊或非明胶胶囊例如包含 HPMC 的胶囊中。在其它实施方案中, 制剂被放置在撒布胶囊中, 其中胶囊可以被整个吞下或者胶囊可以在食用前被打开并将内容物撒布到食物上。在一些实施方案中, 治疗剂量被分到多个 (例如二、三或四个) 胶囊中。在一些实施方案中, 制剂的全部剂量以一个胶囊的形式递送。

[0538] 在各种实施方案中, 式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的颗粒和一种或多种赋形剂干混并压制成块, 例如片剂, 其具有的硬度足以提供在口服施用后少于约 30 分钟、少于约 35 分钟、少于约 40 分钟、少于约 45 分钟、少于约 50 分钟、少于约 55 分钟、或少于约 60 分钟内基本崩解从而将制剂释放到胃肠液中的药物组合物。

[0539] 另一方面,剂型可以包括微囊化的制剂。在一些实施方案中,微囊化材料中存在一种或多种其它相容的材料。示范的材料包括但不限于 pH 调节剂、溶蚀促进剂、抗泡沫剂、抗氧化剂、调味剂、和载体材料例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂和稀释剂。

[0540] 对本文描述的微囊化有用的材料,包括与式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物相容的材料,其足以隔离式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物和其它不相容的赋形剂。与式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物相容的材料,是在体内延迟式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的释放的那些。

[0541] 对延迟包含本文描述的化合物的制剂的释放有用的示范的微囊化材料,包括但不限于羟丙基纤维素醚 (HPC) 例如 Klucel[®] 或 Nisso HPC, 低取代的羟丙基纤维素醚 (L-HPC), 羟丙基甲基纤维素醚 (HPMC) 例如 Seppifilm-LC、Pharmacoat[®]、Metolose SR、Methocel[®] -E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824 和 Benecel MP843, 甲基纤维素聚合物例如 Methocel[®] -A, 羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯 Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS) 和 Metolose[®], 乙基纤维素 (EC) 及其混合物例如 E461、Ethocel[®]、Aqualon[®] -EC、Surelease[®], 聚乙烯醇 (PVA) 例如 Opadry AMB, 羟乙基纤维素例如 Natrosol[®], 羧甲基纤维素 (CMC) 和羧甲基纤维素的盐例如 Aqualon[®] -CMC, 聚乙烯醇和聚乙二醇的共聚物例如 Kollicoat IR[®], 单甘油酯 (Myverol), 三甘油酯 (KLX), 聚乙二醇, 改性食物淀粉, 丙烯酸聚合物和丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物例如 Eudragit[®] EP0、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S12.5、Eudragit[®] NE30D 和 Eudragit[®] NE 40D, 纤维素醋酸酯邻苯二甲酸酯, sepifilms 例如 HPMC 和硬脂酸的混合物, 环糊精, 以及这些材料的混合物。

[0542] 在又一些其它的实施方案中, 增塑剂例如聚乙二醇例如 PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350 和 PEG 800, 硬脂酸, 丙二醇, 油酸和甘油三乙酸酯被并入到微囊化材料中。在其它实施方案中, 对延迟药物组合物的释放有用的微囊化材料来自 USP 或国家处方集 (NF)。在又一些其它的实施方案中, 微囊化材料是 Klucel。在又一些其它的实施方案中, 微囊化材料是 methocel。

[0543] 微囊化的式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物, 可以通过本领域普通技术人员已知的方法配制。此类已知方法包括例如喷雾干燥法、旋转盘-溶剂法、热熔法、喷雾冷却法、流化床、静电沉积、离心挤出、旋转悬浮分离、液-气或固-气界面聚合、压力挤出或喷雾溶剂萃取浴。除了这些以外, 还可以使用数种化学技术, 例如复合凝聚、溶剂蒸发、聚合物间不相容、液体介质中的界面聚合、原位聚合、液中干燥、和在液体介质中去溶剂化。此外, 也可以使用其它方法例如碾压、挤出/滚圆、凝聚或纳米颗粒包衣。

[0544] 在一个实施方案中, 式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的颗粒, 在被配制成以上形式中的一种之前被微囊化。在又一个实施方案中, 一些或大多数颗粒在被进一步配制之前通过使用标准包衣程序包衣, 例如在

Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 20 版 (2000) 中描述的那些。

[0545] 在其它实施方案中,式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的固体剂量制剂被增塑(包衣)了一层或多层。说明性地,增塑剂一般是高沸点的固体或液体。合适的增塑剂可以添加包衣组合物的约 0.01% 到约 50% 重量比 (w/w)。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、甘油三乙酸酯、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸盐和蓖麻油。

[0546] 在其它实施方案中,包括本文描述的式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的制剂的粉末,可以被配制为包含一种或多种药物赋形剂和调味剂。这样的粉末可以通过例如将制剂和任选的药物赋形剂混合形成大量共混组合物来制备。另外的实施方案还包括悬浮剂和/或湿润剂。这一大量共混物被均匀细分成单位剂量包装或多剂量包装单位。

[0547] 在又一些其它的实施方案中,泡腾粉末也依照本公开内容制备。已经使用泡腾盐来将药物分散在水中供口服施用。泡腾盐是在干燥的混合物中包含药剂的颗粒或粗粉,通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸组成。当本文描述的组合物盐加入到水中时,酸和碱反应释放二氧化碳气体,从而导致了“泡腾”。泡腾盐的实例包括例如以下成分:碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠的混合物、柠檬酸和/或酒石酸。任何导致二氧化碳释放的酸碱组合,都可以用于代替碳酸氢钠和柠檬酸与酒石酸的组合,只要成分适合药用,并且得到的 pH 约 6.0 或更高。

[0548] 在其它实施方案中,本文描述的包含式 (A) 的化合物的制剂是固体分散剂。生产此类固体分散剂的方法是本领域已知的,而且包括但不限于例如美国专利号 4,343,789、5,340,591、5,456,923、5,700,485、5,723,269、和美国公开申请 2004/0013734,其各自特地并入作为参考。在又一些其它的实施方案中,本文描述的制剂是固溶体。固溶体同时并入了物质与活性剂和其它赋形剂,使得加热混合物导致了药物溶解,然后冷却得到的组合物,以提供固体共混物,其可以被进一步配制或直接加入到胶囊中或压制成片剂。生产此类固溶体的方法是本领域已知的,而且包括但不限于例如美国专利号 4,151,273、5,281,420 和 6,083,518,其各自特地并入作为参考。

[0549] 包括本文描述的制剂(其包含式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物)的药物固体口服剂型,可以被进一步配制,以提供式 (A) 的化合物的控释。控释是指式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物在延长的时间段内从其并入的剂型中依照所需特征释放。控释特征包括例如持续释放、延长释放、脉冲释放和延迟释放特征。相对于即释组合物,控释组合物允许药剂在延长的时间段内依照预定特征对个体递送。此类释放速率可以在延长的时间段提供药剂的治疗有效水平,从而与常规的快速释放剂型相比,在提供更长的药理反应时期的同时使副作用最小化。此类更长的反应时期提供了相应的短效即释制剂无法达到的许多固有益处。

[0550] 在一些实施方案中,本文描述的固体剂型可以被配制为肠溶衣延释口服剂型,即,如本文描述的药物组合物的口服剂型,其利用肠溶衣影响在胃肠道的小肠中的释放。肠溶衣剂型可以是压制或模制或挤出的片剂/模(包衣或未包衣的),包含活性成分和/或其它组合物成分的颗粒、粉末、小丸、珠或颗粒,它们自身包衣或未包衣。肠溶衣口服剂型还可以

是胶囊（包衣或未包衣的），包含固体载体或组合物的小丸、珠或颗粒，它们自身包衣或未包衣。

[0551] 本文使用的术语“延释”是指这样的递送，其使得释放可以在肠道中的一些一般可预测的位置完成，该位置比如果无延释改变时释放会完成的位置更居于远端。在一些实施方案中，延迟释放的方法是包衣。任何包衣应当以足够的厚度应用，使得整个包衣不在 pH 低于约 5 的胃肠液中溶解，但在 pH 约 5 及以上确实溶解。可以预期，显示 pH 依赖的溶解度特征的任何阴离子聚合物，可以在本文描述的方法和组合物中用作肠溶衣，以实现向下胃肠道的递送。在一些实施方案中，本文描述的聚合物是阴离子羧酸聚合物。在其它实施方案中，聚合物及其相容的混合物，以及它们的一些性质，包括但不限于：

[0552] 紫胶虫胶，也叫做纯化虫胶，是由昆虫的树脂分泌物获得的精制产物。这一包衣在 pH > 7 的介质中溶解；

[0553] 丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的性能（主要是它们在生物流体中的溶解度）可以基于取代的程度和类型而变化。合适的丙烯酸聚合物的实例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸铵共聚物。Eudragit 系列 E、L、S、RL、RS 和 NE (Rohm Pharma) 可作为在有机溶剂、水性分散剂或干粉中溶解的而得到。Eudragit 系列 RL、NE 和 RS 在胃肠道中是不溶的，但是可渗透的，而且主要用于靶向结肠。Eudragit 系列 E 在胃中溶解。Eudragit 系列 L、L-30D 和 S 在胃中是不溶的，而在肠中溶解；

[0554] 纤维素衍生物。合适的纤维素衍生物的实例是：乙基纤维素；纤维素的部分醋酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。基于取代的程度和类型，性能可以变化。纤维素醋酸酯邻苯二甲酸酯 (CAP) 在 pH > 6 溶解。Aquateric (FMC) 是基于水性的体系，而且是颗粒 < 1μm 的喷雾干燥的 CAP 假胶乳。Aquateric 中的其它成分可以包括 Pluronic、Tweens 和乙酰化单甘油酯。其它合适的纤维素衍生物包括：纤维素醋酸酯偏苯三酸酯 (Eastman)；甲基纤维素 (Pharmacoat, Methocel)；羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)；羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCS)；和羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯（例如 AQOAT (Shin Etsu)）。基于取代的程度和类型，性能可以变化。举例来说，HPMCP 例如 HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F 级是合适的。基于取代的程度和类型，性能可以变化。例如，合适级别的羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯包括但不限于 AS-LG (LF)，其在 pH 5 溶解；AS-MG (MF)，其在 pH 5.5 溶解；和 AS-HG (HF)，其在更高的 pH 溶解。这些聚合物作为颗粒或细粉提供，用于水性分散剂；

[0555] 聚乙烯基醋酸酯邻苯二甲酸酯 (PVAP)。PVAP 在 pH > 5 溶解，而且它对水汽和胃液可渗透的少得多。

[0556] 在一些实施方案中，包衣可以而且通常确实包含增塑剂和其它可能的包衣赋形剂例如着色剂、滑石和 / 或硬脂酸镁，这些是本领域熟知的。合适的增塑剂包括柠檬酸三乙酯 (Citroflex 2)、甘油三乙酸酯（三醋酸甘油酯）、柠檬酸乙酰基三乙酯 (Citroflex A2)、Carbowax 400 (聚乙二醇 400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇和邻苯二甲酸二丁酯。特别地，阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常将包含 10-25% 重量比的增塑剂，特别是邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和甘油三乙酸酯。使用常规的包衣技术例如喷雾或锅包衣来应用包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型在到达肠道中的所需局部递送部位前保持完整。

[0557] 除了增塑剂以外，着色剂、防粘剂、表面活性剂、抗泡沫剂、润滑剂（例如棕榈蜡或

PEG) 也可以加入到包衣中,以溶解或分散包衣材料,并改善包衣性能和包衣产物。

[0558] 在其它实施方案中,本文描述的包含式 (A) 的化合物的制剂使用脉冲剂型递送。脉冲剂型能够在可控的延迟时间后在预定的时间点或在特定位点提供一个或多个即释脉冲。包括本文描述的制剂(其包含式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物)的脉冲剂型,可以使用本领域已知的各种脉冲制剂施用。例如,此类制剂包括但不限于在美国专利号 5,011,692、5,017,381、5,229,135 和 5,840,329 中描述的那些,其各自特地并入作为参考。适合与本制剂一起使用的其它脉冲释放的剂型,包括但不限于例如美国专利号 4,871,549、5,260,068、5,260,069、5,508,040、5,567,441 和 5,837,284,其全都特地并入作为参考。在一个实施方案中,控释剂型是脉冲释放的固体口服剂型,其包含至少两组颗粒(即,多颗粒),这些颗粒各自包含本文描述的制剂。当被哺乳动物摄入时,第一组颗粒提供式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的基本立即的剂量。第一组颗粒可以未包衣,或者包含包衣和/或密封剂。第二组颗粒包括包衣颗粒,其在所述制剂中包含总剂量的约 2%到约 75%、约 2.5%到约 70%、或约 40%到约 70%重量比的式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物,与一种或多种粘合剂混合。包衣包含药学上可接受的成分,其量足以在摄入后在第二剂量释放前提供约 2 小时到约 7 小时的延迟。合适的包衣包括一种或多种可差异降解的包衣,例如,仅作为实例,pH 敏感的包衣(肠溶衣),例如单独的或与纤维素衍生物例如乙基纤维素共混的丙烯酸树脂(例如 Eudragit® EP0、Eudragit® L30D-55、Eudragit® FS30D Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® RD100、Eudragit® E100、Eudragit® L12.5、Eudragit® S12.5、Eudragit® NE30D、Eudragit® NE 40D®),或非肠溶衣,其具有变化的厚度,以提供包含式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC) 或 (IIID) 中的任一种化合物的制剂的差异释放。

[0559] 许多其它类型的控释系统是本领域普通技术人员已知的,而且适合与本文描述的制剂一起使用。此类递送系统的实例包括例如基于聚合物的系统,例如聚乳酸和聚羟基乙酸、聚酞和聚己内酯;多孔基质;为脂质的基于非聚合物的系统,包括甾醇例如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸,或中性脂肪例如单-、二-和三甘油酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;肽基系统;蜡包衣,生物溶蚀剂型,使用常规粘合剂压制的片剂,等等。参见例如 Liberman 等, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 第 2 版, 第 1 卷, 209-214 页 (1990); Singh 等, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第 2 版, 751-753 页 (2002); 美国专利号 4,327,725、4,624,848、4,968,509、5,461,140、5,456,923、5,516,527、5,622,721、5,686,105、5,700,410、5,977,175、6,465,014 和 6,932,983,其各自特地并入作为参考。

[0560] 在一些实施方案中,提供药物制剂,其包含本文描述的式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的颗粒和至少一种分散剂或悬浮剂,供对个体口服施用。该制剂可以是供悬浮的粉末和/或颗粒,而且当与水混合时获得基本均匀的悬浮液。

[0561] 供口服施用的液体制剂剂型可以是水性悬浮液,其选自包括但不限于药学上可接受的水性口服分散剂、乳液、溶液、酞剂、凝胶和糖浆的组。参见例如 Singh 等, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第 2 版, 754-757 页 (2002)。除了式 (A) 的化合物的颗粒以外,该液体剂型还可以包含添加剂,例如:(a) 崩解剂;(b) 分散剂;(c) 湿润剂;(d) 至少

一种防腐剂、(e) 增稠剂、(f) 至少一种甜味剂,和 (g) 至少一种调味剂。在一些实施方案中,水性分散剂可以进一步包含结晶抑制剂。

[0562] 本文描述的水性悬浮液和分散剂可以保持在均匀状态,如 USP 药剂师药典 (2005 版,905 章) 中所定义的,至少保持 4 小时。均匀性应当通过跟测定整个组合物的均匀性一致的取样方法测定。在一个实施方案中,水性悬浮液可以通过持续不到 1 分钟的物理振荡,重悬为均匀悬浮液。在另一个实施方案中,水性悬浮液可以通过持续不到 45 秒的物理振荡,重悬为均匀悬浮液。在又一个实施方案中,水性悬浮液可以通过持续不到 30 秒的物理振荡,重悬为均匀悬浮液。在又一个实施方案中,不需要振荡来保持均匀的水性分散剂。

[0563] 在水性悬浮液和分散剂中使用的崩解剂的实例,包括但不限于淀粉例如天然淀粉,例如玉米淀粉或土豆淀粉,预胶化淀粉例如 National 1551 或 Amijel[®],或羧基乙酸淀粉钠例如 Promogel[®]或 Explotab[®];纤维素例如木制品,甲基结晶纤维素例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH 101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH1105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]和 Solka-Floc[®],甲基纤维素,交联羧甲纤维素,或交联的纤维素例如交联的羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol[®])、交联的羧甲基纤维素或交联的交联羧甲纤维素;交联的淀粉例如羧基乙酸淀粉钠;交联的聚合物例如交联聚维酮;交联的聚乙烯吡咯烷酮;藻酸盐例如藻酸或藻酸的盐例如藻酸钠;粘土例如 Veegum[®] HV (硅酸镁铝);胶例如琼脂、瓜尔豆胶、槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄耆胶;羧基乙酸淀粉钠;膨润土;天然海绵;表面活性剂;树脂例如阳离子交换树脂;柑橘渣;十二烷基硫酸钠;十二烷基硫酸钠与淀粉的组合;等等。

[0564] 在一些实施方案中,适合本文描述的水性悬浮液和分散液的分散剂,是本领域已知的,而且包括例如亲水聚合物、电解质、Tween[®] 60 或 80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP;商业上称作 Plasdane[®]) 和基于碳水化合物的分散剂,例如羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚 (例如 HPC、HPC-SL 和 HPC-L)、羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚 (例如 HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M 和 HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯、非晶态纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA)、聚乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物 (Plasdane[®],例如 S-630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物 (也称作泰洛沙泊)、泊洛沙姆 (例如 Pluronic F68[®]、F88[®]和 F108[®],其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);和 poloxamines (例如 Tetronic 908[®],也称作 Poloxamine 908[®],其是四官能的嵌段共聚物,源自环氧丙烷和环氧乙烷向乙二胺的相继加成 (BASF Corporation, Parsippany, N. J.))。在其它实施方案中,分散剂选自不包含以下试剂中的一种的组:亲水聚合物;电解质;Tween[®] 60 或 80;PEG;聚乙烯吡咯烷酮 (PVP);羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚 (例如 HPC、HPC-SL 和 HPC-L);羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚 (例如 HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M 和 Pharmacoat[®] USP 2910 (Shin-Etsu));羧甲基纤维素钠;甲基纤维素;羟乙基纤维素;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯;非晶态纤维素;硅酸镁铝;三乙醇胺;聚乙烯醇 (PVA);4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物;泊洛沙姆 (例如 Pluronic F68[®]、F88[®]和 F108[®],其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);或 poloxamines (例如 Tetronic 908[®],也称作 Poloxamine 908[®])。

[0565] 适合本文描述的水性悬浮液和分散液的湿润剂,是本领域已知的,而且包括但不限于十六醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯(例如可商业购买的Tweens®),例如 Tween 20®和 Tween 80®(ICI Specialty Chemicals))和聚乙二醇(例如 Carbowaxs 3350®和 1450®以及 Carbopol 934®(Union Carbide))、油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、甘油三乙酸酯、维生素 E TPGS、牛磺胆酸钠、二甲基硅油、磷脂酰胆碱等。

[0566] 对于本文描述的水性悬浮液或分散液合适的防腐剂包括例如山梨酸钾、尼泊金酯(例如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯)、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其它酯例如尼泊金丁酯、醇例如乙醇或苯甲醇、酚类化合物例如苯酚、或季铵化合物例如苯扎氯铵。本文使用的防腐剂以足以抑制微生物生长的浓度并入到剂型中。

[0567] 对于本文描述的水性悬浮液或分散液合适的增稠剂包括但不限于甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Plasdon® S-630、卡波姆、聚乙烯醇、藻酸盐、阿拉伯胶、壳聚糖及其组合。增稠剂的浓度将取决于选择的用剂和所需的粘度。

[0568] 适合本文描述的水性悬浮液或分散液的甜味剂的实例,包括例如阿拉伯胶糖浆、安赛蜜 K、阿力甜、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘潘趣酒(citrus punch)、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、甜蜜素、cylamate、右旋糖、桉树、丁香酚、果糖、水果潘趣酒(fruit punch)、姜、甘草亭酸、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵盐(MagnaSweet®)、麦芽酚、甘露醇、枫树、药蜀葵、薄荷醇、薄荷奶油、混合浆果、新橙皮苷 DC、纽甜、橙子、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet®粉末、覆盆子、沙士、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨糖醇、绿薄荷、绿薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜菊糖、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、安赛蜜钾、甘露醇、talin、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、奇异果甜蛋白、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇,或这些调味成分的任何组合,例如茴香-薄荷醇、樱桃-茴香、肉桂-橙子、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉树、橙子-奶油、香草-薄荷,及其混合物。在一个实施方案中,水性液体分散液可以包含浓度范围为水性分散液体积的约 0.001%到约 1.0%的甜味剂或调味剂。在另一个实施方案中,水性液体分散液可以包含浓度范围为水性分散液体积的约 0.005%到约 0.5%的甜味剂或调味剂。在又一个实施方案中,水性液体分散液可以包含浓度范围为水性分散液体积的约 0.01%到约 1.0%的甜味剂或调味剂。

[0569] 除了上面列出的添加剂以外,液体制剂还可以包含本领域常用的惰性稀释剂例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂。示范的乳化剂是乙醇,异丙醇,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,二甲基甲酰胺,十二烷基硫酸钠,多库酯钠,胆固醇,胆固醇酯,牛磺胆酸,磷脂酰胆碱,油例如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油,甘油,四氢糠醇,聚乙二醇,失水山梨糖醇的脂肪酸酯,或这些物质的混合物,等等。

[0570] 在一些实施方案中,本文描述的药剂制剂可以是自乳化药物递送系统(SEDSS)。乳液是不互溶的一个相在另一个相中的分散液,通常为小液滴的形式。一般地,乳液通过剧烈

的机械分散生成。和乳液或微乳液相反, SEDDS 加入到过量的水中时不需任何外部机械分散或振荡, 即可自发形成乳液。SEDDS 的一个优点是仅需温和混合来让小液滴遍布在溶液中。此外, 水或水相可以在施用前不久加入, 这确保了不稳定的或疏水性的活性成分的稳定性。因此, SEDDS 为疏水活性成分的口服和肠胃外递送提供了有效的递送系统。SEDDS 可以提供疏水活性成分的生物利用度的改善。生产自乳化剂型的方法是本领域已知的, 而且包括但不限于例如美国专利号 5, 858, 401、6, 667, 048 和 6, 960, 563, 其各自特地并入作为参考。

[0571] 应当会意识到, 在本文描述的水性分散液或悬浮液中使用的上面列出的添加剂之间存在重叠, 因为指定添加剂经常被领域中的不同从业者进行不同的分类, 或者针对数种不同功能中的任一种进行使用。因此, 上面列出的添加剂应当仅被认为是示范性的, 而不是限制本文描述的制剂中可以包含的添加剂的类型。本领域技术人员依照所需的特定性质, 可以轻易地确定此类添加剂的量。

[0572] 鼻内制剂

[0573] 鼻内制剂是本领域已知的, 而且在例如美国专利号 4, 476, 116、5, 116, 817 和 6, 391, 452 中描述, 其各自特地并入作为参考。依照本领域熟知的这些和其它技术制备的包含式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的制剂, 使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、氟碳化合物和 / 或其它本领域已知的增溶剂或分散剂, 在盐水中被制备为溶液。参见例如 Ansel, H. C. 等, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第六版 (1995)。优选地, 这些组合物和制剂使用合适的无毒的药学上可接受的成分制备。这些成分是熟悉鼻腔剂型制备的技术人员已知的, 而且其中一些可以在本领域的标准参考书 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 第 21 版, 2005 中找到。合适的载体的选择高度依赖于所需鼻腔剂型的确切性质, 例如溶液、悬浮液、软膏或凝胶。除了活性成分以外, 鼻腔剂型一般还包含大量水。还可以存在少量其它成分, 例如 pH 调节剂、乳化剂或分散剂、防腐剂、表面活性剂、胶凝剂或缓冲剂以及其它稳定剂和增溶剂。鼻腔剂型应当与鼻腔分泌物等渗。

[0574] 对于通过吸入施用, 本文描述的式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物可以处于气雾剂、雾或粉末形式。本文描述的药物组合物以气雾剂喷雾表现形式, 从增压包装或喷雾器中使用合适的喷射剂方便地递送, 该喷射剂例如是二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在增压气雾剂的情况下, 通过提供一个阀来递送定量, 可以决定剂量单位。在吸入器或吹入器中使用的 (例如, 仅作为实例) 明胶的胶囊和药盒, 可以被配制为包含本文描述的化合物与合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0575] 口腔制剂

[0576] 包含式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的口腔制剂, 可以使用本领域已知的多种制剂施用。例如, 此类制剂包括但不限于美国专利号 4, 229, 447、4, 596, 795、4, 755, 386 和 5, 739, 136, 其各自特地并入作为参考。另外, 本文描述的口腔剂型可以进一步包含生物可溶蚀 (可水解) 的聚合物载体, 该聚合物载体也用于将剂型粘附至口腔粘膜。制备口腔剂型, 以便于在预定的时间段内逐步溶蚀, 其中实质上自始至终提供式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物的递送。如本领域技术人员将意识到的, 口腔药物递送避免了口服药物施用

所遇到的缺点,例如缓慢吸收、活性剂被胃肠道中存在的流体降解和 / 或肝脏中的首过失活。对于生物可溶蚀(水解)的聚合物载体,将意识到,实际上可以使用任何此类载体,只要不危害所需药物释放特征即可,而且载体与式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)或(IV)中的任一种化合物和可能在口腔剂量单位中存在的任何其它成分相容。一般地,聚合物载体包含粘附在口腔粘膜的湿表面上的亲水(水可溶的和可膨胀的)聚合物。本文中有用的聚合物载体的实例包括丙烯酸聚合物和共聚物,例如称作“卡波姆”的那些(Carbopol®),可从 B. F. Goodrich 获得,是一种这样的聚合物)。其它成分也可以被并入到本文描述的口腔剂型中,包括但不限于崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、调味剂、着色剂、防腐剂等。对于口腔或舌下施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂或凝胶的形式。

[0577] 透皮制剂

[0578] 本文描述的透皮制剂可以使用本领域已描述过的多种装置施用。例如,此类装置包括但不限于美国专利号 3,598,122、3,598,123、3,710,795、3,731,683、3,742,951、3,814,097、3,921,636、3,972,995、3,993,072、3,993,073、3,996,934、4,031,894、4,060,084、4,069,307、4,077,407、4,201,211、4,230,105、4,292,299、4,292,303、5,336,168、5,665,378、5,837,280、5,869,090、6,923,983、6,929,801 和 6,946,144,其各自特地全文并入作为参考。

[0579] 本文描述的透皮剂型可以并入某些本领域常规的药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,本文描述的透皮制剂包含至少三种成分:(1)式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)或(IIID)中的任一种化合物的制剂;(2)渗透促进剂;和(3)水性佐剂。另外,透皮制剂可以包含另外的成分,例如但不限于胶凝剂、乳膏和软膏基质等。在一些实施方案中,透皮制剂可以进一步包含织造或非织造的背衬材料,以增强吸收并防止透皮制剂从皮肤上移除。在其它实施方案中,本文描述的透皮制剂可以保持饱和或过饱和状态,以促进向皮肤中的扩散。

[0580] 适合本文描述的化合物的透皮施用的制剂,可以使用透皮递送装置和透皮递送贴片,而且可以是亲脂性乳液或缓冲的水性溶液,溶解和 / 或分散在聚合物或粘合剂中。此类贴片可以被构造为供药剂的连续、脉冲或按需递送。更进一步地,本文描述的化合物的透皮递送可以通过离子电渗贴片等手段完成。此外,透皮贴片可以提供式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)或(IIID)中的任一种化合物的可控递送。通过使用控速膜,或通过将化合物捕获在聚合物基质或凝胶内,可以减慢吸收速率。相反,可以使用吸收促进剂来增加吸收。吸收促进剂或载体可以包括可吸收的药学上可接受的溶剂,以协助穿过皮肤。例如,透皮装置为绷带形式,其包含背衬部分;储层,其包含化合物,任选地包含载体;任选的控速屏障,以在延长的时间段内以受控的预定速率向宿主的皮肤递送化合物;和将该装置固定在皮肤上的工具。

[0581] 可注射的制剂

[0582] 适合肌肉内、皮下或静脉内注射的包含式(I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)或(IV)中的任一种化合物的制剂,可以包括生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,以及供重配成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或运载体的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二

醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛 (cremophor) 等)、其合适的混合物、植物油 (例如橄榄油) 和可注射的有机酯例如油酸乙酯。例如, 通过使用包衣例如卵磷脂, 在分散液情况下通过保持所需颗粒大小, 以及通过使用表面活性剂, 可以保持适当的流动性。适合皮下注射的制剂还可以包含添加剂例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过各种抗细菌剂和抗真菌剂例如尼泊金酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等, 可以确保阻止微生物的生长。也可能需要包含等渗剂例如糖、氯化钠等。可注射的药物形式的延长吸收可以通过使用诸如单硬脂酸铝和明胶等吸收延迟剂引起。

[0583] 对于静脉内注射, 本文描述的化合物可以被配制到水性溶液中, 优选地, 生理学上相容的缓冲液例如 Hank' s 溶液、Ringer' s 溶液或生理盐水缓冲液中。对于经粘膜施用, 在制剂中使用适合被渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂是本领域公知的。对于其它肠胃外注射, 适当的制剂可以包括水性或非水性溶液, 优选地包含生理学上相容的缓冲液或赋形剂。此类赋形剂是本领域公知的。

[0584] 肠胃外注射可以包括团注或连续输注。供注射的制剂可以存在于单位剂型例如安瓿中或添加了防腐剂的多剂量容器中。本文描述的化合物组合可以处于适合肠胃外注射的形式, 如在油性或水性运载体中的无菌悬浮液、溶液或乳液, 而且可以包含配制用剂例如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂。供肠胃外施用的药物制剂包括水可溶形式的活性化合物的水性溶液。此外, 活性化合物的悬浮液可以被制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或运载体包括脂肪油例如芝麻油, 或合成的脂肪酸酯例如油酸乙酯或三甘油酯, 或脂质体。水性注射悬浮液可以包含增加悬浮液粘度的物质, 例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地, 悬浮液还可以包含合适的稳定剂或增加化合物溶解度的用剂, 以允许制备高度浓缩的溶液。或者, 活性成分可以处于粉末形式, 供在使用前用合适的运载体例如无菌无热原水重配。

[0585] 其它制剂

[0586] 在某些实施方案中, 可以使用对药物化合物的递送系统, 例如脂质体和乳液。在某些实施方案中, 本文提供的组合还可以包含粘膜粘附聚合物, 选自例如羧甲基纤维素、卡波姆 (丙烯酸聚合物)、聚 (甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸 / 丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖。

[0587] 在一些实施方案中, 本文描述的化合物可以局部施用, 而且可以被配制到多种可局部施用的组合中, 例如溶液、悬浮液、洗液、凝胶、糊剂、药棒、香膏、乳膏或软膏中。此类药物化合物可以包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲液和防腐剂。

[0588] 本文描述的化合物还可以被配制到直肠组合物例如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、胶状栓剂或保留灌肠剂中, 其包含常规栓剂基质例如可可脂或其它甘油酯, 以及合成的聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮、PEG 等。在组合物的栓剂形式中, 首先融化的是低熔点蜡, 例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物, 任选地与可可脂联合。

[0589] 给药方法和治疗方案的实例

[0590] 本文描述的化合物, 在一些实施方案中, 用于制备供抑制 Btk 或其同系物或供治疗至少部分受益于 Btk 或其同系物的抑制的疾病或状况的药物。另外, 在需要此类治疗的个体中治疗本文描述的任何疾病或状况的方法, 包括以治疗有效量对所述个体施用药物组合物, 该药物组合物包含至少一种本文描述的式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、

(IIID) 或 (IV) 中的任一种化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的 N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药、或药学上可接受的溶剂化物。

[0591] 在其它实施方案中,施用包含本文描述的化合物的组合物,以供预防性和 / 或治疗性治疗。在治疗应用中,对已患有疾病或状况的患者施用该组合物,其施用量足以治愈或至少部分阻止疾病或状况的症状。对这一应用有效的量将取决于疾病或状况的严重程度和进程,先前的治疗,患者的健康状况、体重和对药物的应答,以及治疗医师的判断。

[0592] 在预防应用中,对易感或有风险患有特定疾病、病症或状况的患者施用包含本文描述的化合物的组合物。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在这一应用中,精确的量也取决于患者的健康状态、体重等。当在患者中使用时,对这一应用有效的量将取决于疾病、病症或状况的严重程度和进程,先前的治疗,患者的健康状况和对药物的应答,以及治疗医师的判断。

[0593] 在一些实施方案中,对患者定期施用激酶抑制剂,例如一日三次、一日两次、一日一次、每隔一天一次或每 3 天一次。在其它实施方案中,对患者间断地施用激酶抑制剂,例如一日两次接着一日一次接着一日三次;或每星期的前两天;或一星期的第一、第二和第三天。在一些实施方案中,间断给药与定期给药是同样有效的。在进一步的或替代的实施方案中,仅在患者表现出特定症状时,例如疼痛发作、或发热发作、或炎症发作、或皮肤病发作时,施用激酶抑制剂。

[0594] 在患者的状况不改善的情况下,根据医生的自由裁量,化合物的施用可以长期施用,即一个延长的时间段,包括患者生命的整个持续时间内,目的是改善或者控制或限制患者的疾病或状况的症状。

[0595] 在患者的状态确实改善的情况下,根据医生的自由裁量,化合物的施用可以连续给予;或者,施用的药物剂量可以暂时减少或暂时中止某个长度的时间(即“休药期”)。休药期的长度可以在 2 天和 1 年之间变化,包括,仅作为实例,2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、10 天、12 天、15 天、20 天、28 天、35 天、50 天、70 天、100 天、120 天、150 天、180 天、200 天、250 天、280 天、300 天、320 天、350 天或 365 天。休药期期间的剂量减少可以为约 10% - 约 100%,包括,仅作为实例,约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%、约 50%、约 55%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%、约 95% 或约 100%。

[0596] 一旦患者状况发生改善,如果必要的话,施用维持剂量。随后,剂量或施用频率或二者同时可以根据症状的变化减少到疾病、病症或状况的改善得以保持的水平。但是,当症状有任何复发时患者可能需要长期的间断治疗。

[0597] 对应于此量的指定药剂的量将取决于例如特定的化合物、疾病或状况及其严重程度、需要治疗的个体或宿主的特性(例如体重)等因素而变化,而且依照该病例的特定情况进行确定,所述情况包括例如施用的具体药剂、施用途径、所治疗的状况和所治疗的个体或宿主。但是,一般而言,对成人治疗使用的剂量典型地在每天约 0.02 到约 5000mg 或每天约 1 到约 1500mg 的范围内。所需剂量可以方便地存在于单一剂量中或作为分开的剂量存在,所述分开的剂量同时(或在短时间段内)或以适当间隔施用,例如每天二、三、四或更多次亚剂量。

[0598] 本文描述的药物组合物可以处于适合精确剂量的单一施用的单位剂型中。在单位

剂型中,制剂被分成包含适量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以是包含离散量的制剂的包装的形式。非限制性实例是包装的片剂或胶囊,和小瓶或安瓿中的粉末。水性悬浮组合物可以包装在不可再次密封的单剂量容器中。或者,可以使用可再次密封的多剂量容器,在该情况下,组合物中典型包含防腐剂。仅作为实例,供肠胃外注射的制剂可以存在于包括但不限于安瓿的单位剂型中,或添加了防腐剂的多剂量容器中。

[0599] 前述范围仅是提示性的,因为对于独立的治疗方案,变量数目很大,而且距离这些推荐值的相当大的偏移并非不常见的。此类剂量可以改变,取决于许多变量,不限于使用的化合物的活性、所治疗的疾病或状况、施用模式、独立个体的需求、所治疗的疾病或状况的严重程度,和从业者的判断。

[0600] 此类治疗方案的毒性和治疗效果,可以通过标准药理学程序在细胞培养或实验动物中测定,包括但不限于 LD₅₀ 值(群体的 50%致死剂量)和 ED₅₀ 值(群体的 50%治疗有效剂量)的测定。有毒和治疗效果之间的剂量比率是治疗指数,而且它可以表示成 LD₅₀ 值和 ED₅₀ 值之间的比率。显示高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养试验和动物研究获得的数据可以用于制定在人中使用的剂量范围。此类化合物的剂量优选地位于包括 ED₅₀ 值、具有最小毒性的循环浓度范围内。剂量可以在这一范围内变化,这取决于使用的剂型和利用的施用途径。

[0601] 增加选择性的给药策略

[0602] 本文描述了选择性针对一种或多种 ACK(包括 Btk、Btk 同系物和 Btk 激酶半胱氨酸同系物)的激酶抑制剂。在一些实施方案中,本文描述的抑制剂也可逆地与其它激酶(在一些实施方案中,其中一些也是 ACK)结合。作为增强选择性特征的手段,此类抑制剂这样配制(配方包括抑制剂的化学修饰,在药物组合物中使用赋形剂,及其组合),使得相对于非 ACK,其药代动力学特征更有利于增强抑制剂对 ACK 的选择性。仅作为实例,ACK 被配制为具有短的血浆半衰期。在其它实施方案中,ACK 被配制为具有延长的血浆半衰期。

[0603] 在一个实施方案中,是选择性且不可逆地与选自 Btk、Btk 同系物和 Btk 激酶半胱氨酸同系物的蛋白酪氨酸激酶结合的激酶抑制剂,其中该激酶抑制剂可逆且非选择性地与大量蛋白酪氨酸激酶结合,而且进一步地其中该激酶抑制剂的血浆半衰期小于约 4 小时。在这样一个实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Btk、Jak3、Blk、Bmx、Tec 和 Itk 中的至少一种结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Btk 结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Jak3 结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Tec 结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Btk 和 Tec 结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Blk 结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂可逆且非选择性地与大量 src 家族蛋白激酶抑制剂结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂的血浆半衰期小于约 3 小时。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂的血浆半衰期小于约 2 小时。

[0604] 在一个实施方案中,是选择性且不可逆地与选自 Btk、Btk 同系物和 Btk 激酶半胱氨酸同系物的蛋白酪氨酸激酶结合的激酶抑制剂,其中该激酶抑制剂可逆且非选择性地与大量蛋白酪氨酸激酶结合,而且进一步地其中该激酶抑制剂的血浆半衰期大于约 12 小时。在这样一个实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Btk、Jak3、Blk、Bmx、Tec 和 Itk 中的至少一种结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Btk 结

合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Jak3 结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Tec 结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Btk 和 Tec 结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂选择性且不可逆地与 Btk 结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂可逆且非选择性地与大量 src 家族蛋白激酶抑制剂结合。在一个进一步的实施方案中,激酶抑制剂激酶抑制剂的血浆半衰期大于约 16 小时。

[0605] 在此类给药方法的另一方面,是包含任何前述 ACK 抑制剂和药学上可接受的赋形剂的药物制剂。在一些实施方案中,此类药物制剂配制为用于选自口服施用、肠胃外施用、口腔施用、鼻腔施用、局部施用或直肠施用的施用途径。在某些实施方案中,药物制剂被配制为供口服施用。

[0606] 在此类给药方法的另一方面,是治疗类风湿性关节炎的方法,包括对个体施用任何前述选择性且不可逆地与 Btk 和 Tec 结合的 ACK 抑制剂。

[0607] 在此类给药策略的一个进一步的方面,是治疗 B 细胞增生性疾病或肥大细胞增生性疾病的方法,包括对需要的患者施用任何前述 ACK 抑制剂的药物组合物。

[0608] 在此类给药策略的一个进一步的方面,是治疗类风湿性关节炎或状况的方法,包括对需要的患者施用任何前述 ACK 抑制剂的药物组合物。在此类给药策略的一个进一步的方面,是治疗以活动过度的 B 细胞为特征的疾病的方法,包括对需要的患者施用任何前述 ACK 抑制剂的药物组合物。在此类给药策略的一个进一步的方面,是治疗以活动过度的肥大细胞为特征的疾病的方法,包括对需要的患者施用任何前述 ACK 抑制剂的药物组合物。在此类给药策略的一个进一步的方面,是治疗以活动过度的 B 细胞和活动过度的肥大细胞为特征的疾病的方法,包括对需要的患者施用任何前述 ACK 抑制剂的药物组合物。在使用此类给药策略的任一前述治疗方法中,药物组合物一日施用一次或比一日一次更不频繁地施用。

[0609] 试剂盒 / 制品

[0610] 为了在本文描述的治疗应用中使用,本文还描述了试剂盒和制品。此类试剂盒可以包括载体、包装或容器,其被分隔以接纳一个或多个容器例如小瓶、管子等,各个容器包含在本文描述的方法中使用的一种单独的元件。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器和试管。容器可以由诸如玻璃或塑料等多种材料构成。

[0611] 本文提供的制品包含包装材料。供包装药物产品使用的包装材料,包括例如美国专利号 5,323,907、5,052,558 和 5,033,252。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管子、吸入器、泵、袋子、小瓶、容器、注射器、瓶子和适合所选制剂和预期的施用和治疗模式的任何包装材料。大量本文提供的化合物和组合物的制剂被考虑作为对任何受益于 Btk 的抑制或其中 Btk 是症状或起因的中介物或贡献者的疾病、病症或状况的多种治疗。

[0612] 举例来说,容器可以包括一种或多种本文描述的化合物,任选地在组合物中或与另一种药剂联合,如本文公开的。容器任选地具有无菌接入口(例如容器可以是静脉内溶液袋或带有可被皮下注射针头刺穿的塞子的小瓶)。此类试剂盒任选地包含化合物,以及识别描述或标签或与其在本文描述的方法中的用途相关的说明书。

[0613] 试剂盒典型地将包括一个或多个额外容器,各自含有从商业和使用者的角度期望供使用本文所述化合物的一种或多种各种材料(例如试剂,任选地以浓缩形式,和 / 或装

置)。此类材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针头、注射器；托架(carrier)、包装、容器、小瓶和 / 或管子标签——该标签列出了内容物和 / 或使用说明,以及带有使用说明的包装插入物。典型地也将包括一套说明书。

[0614] 标签可以在容器上或与容器关联。当形成标签的字母、数字或其它字符附着、模塑或铭刻于容器自身时,标签可以在容器上;当它存在于托座或也支撑容器的托架内时,例如作为包装插入物,标签可以与容器关联。标签可以用来指示内容物被用于的具体治疗应用。标签还可以指示内容物的使用说明,例如用于本文描述的方法中。

[0615] 在某些实施方案中,药物组合物可以存在于包装或分配器装置中,其可以包含一个或多个包含本文提供的化合物的单位剂型。包装可以例如包含金属箔或塑料薄膜,例如泡罩包装。包装或分配器装置可以附有供施用的说明书。包装或分配器还可以附有与容器关联的、为管理药物制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通知,该通知反映出该药物形式被该机构批准供人或兽医施用。此类通知,举例来说,可以是经美国食品和药品管理局批准用于处方药的标签,或批准的产品插入物。在相容的药物载体中配制的包含本文提供的化合物的组合物还可以制备,放置在适当容器中,并标注供治疗指出的病症。

实施例

[0616] 以下具体的非限制性的实施例将被解释为仅是说明性的,并不以任何方式限制本公开内容。

[0617] 化合物的合成

[0618] 实施例 1:4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(2a)的制备

[0619] 4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(中间体2)如在国际专利公开号 WO 01/019829 中公开般制备。简要地,将4-苯氧基苯甲酸(48g)加入到亚硫酸氯(100mL)中,并在温和的回流下加热1小时。通过蒸馏除去亚硫酸氯,残余的油在甲苯中溶解,在80°C/20毫巴除去挥发性材料。得到的酰氯在甲苯(200mL)和四氢呋喃(35mL)中溶解。加入丙二腈(14.8g),溶液在-10°C搅拌的同时加入含二异丙基乙胺(57.9g)的甲苯(150mL),同时保持温度低于0°C。在0°C 1小时后,将混合物在20°C搅拌过夜。通过过滤,除去胺的盐酸盐,滤液在真空中蒸发。将残余物在乙酸乙酯中溶解,用1.25M硫酸洗涤,然后用盐水洗涤,用硫酸钠干燥。蒸发溶剂,得到半固体残余物,将其用少量乙酸乙酯处理,得到4.1g的1,1-二氰基-2-羟基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯,为白色固体(熔点160-162°C)。蒸发滤液,得到56.58(96%)1,1-二氰基-2-羟基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯,为灰褐色固体,其纯度足以供下一步使用。

[0620] 将1,1-二氰基-2-羟基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯(56.5g)在乙腈(780mL)和甲醇(85mL)中在0°C在氮气下搅拌,同时加入二异丙基乙胺(52.5mL),接着加入2M的三甲基甲硅烷基重氮甲烷(150mL)的THF溶液。将反应液在20°C搅拌2天,然后加入2g硅胶(供色谱用)。褐色溶液在真空中蒸发,残余物在乙酸乙酯中溶解,用水然后用盐水充分洗涤,干燥并蒸发。残余物用二乙醚(3x250mL)萃取,从不溶的油中倾出。蒸发醚萃取物,得到22.5g 1,1-二氰基-2-甲氧基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯,为浅橙色固体。不溶的油通过快速色谱法纯化,得到15.0g橘红色的油。

[0621] 1,1-二氰基-2-甲氧基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯(22.5g)和1,1-二氰基-2-甲

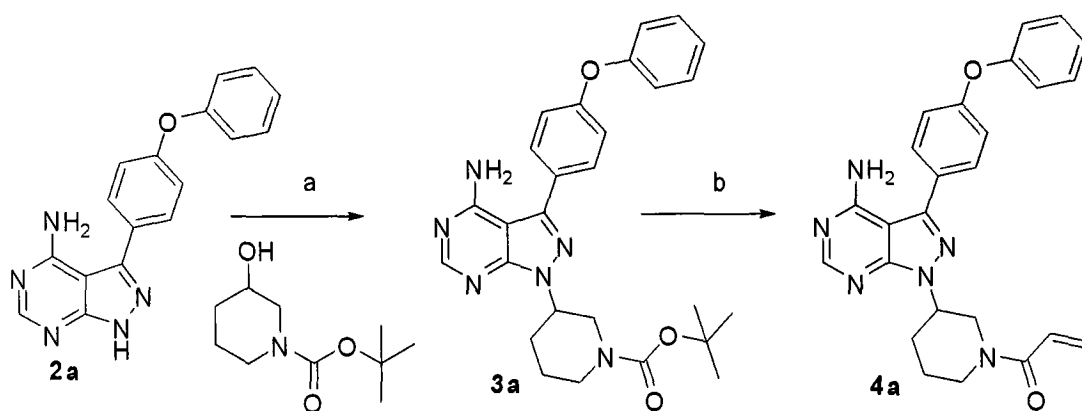
氧基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯(油)(15g)用水合肼(18mL)的乙醇(25mL)溶液处理,在蒸气浴上加热1小时。加入乙醇(15mL),接着加入水(10mL)。收集沉淀的固体,用乙醇:水(4:1)洗涤,然后在空气中干燥,得到3-氨基-4-氰基-5-(4-苯氧基苯基)吡唑,为浅橙色固体。

[0622] 将3-氨基-4-氰基-5-(4-苯氧基苯基)吡唑(29.5g)悬浮在甲酰胺(300mL)中,在180°C在氮气下加热4小时。将反应混合物冷却到30°C,加入水(300mL)。收集固体,用水然后用甲醇充分洗涤,在空气中干燥,得到4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶。

[0623] 实施例1a:1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(4)的合成

[0624] 方案V.

[0625]



[0626] 化合物4a的合成;a)聚合物结合的三苯基膦(TPP)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、四氢呋喃(THF);b)HCl/二氧杂环己烷;然后丙烯酰氯、三乙胺(TEA)。

[0627] 本文描述的化合物遵循方案III中概述的步骤合成。方案III所示的反应条件的一个详细的说明性实施例,描述的是1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物4a)的合成。

[0628] 将101mg 4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和330mg 聚合物结合的三苯基膦(TPP)(polymerlab)与5mL四氢呋喃(THF)混合在一起。向混合物中加入3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg;2.0当量),接着加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.099mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物以除去树脂,浓缩反应混合物,通过快速色谱法(戊烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到中间体3a(55mg)。

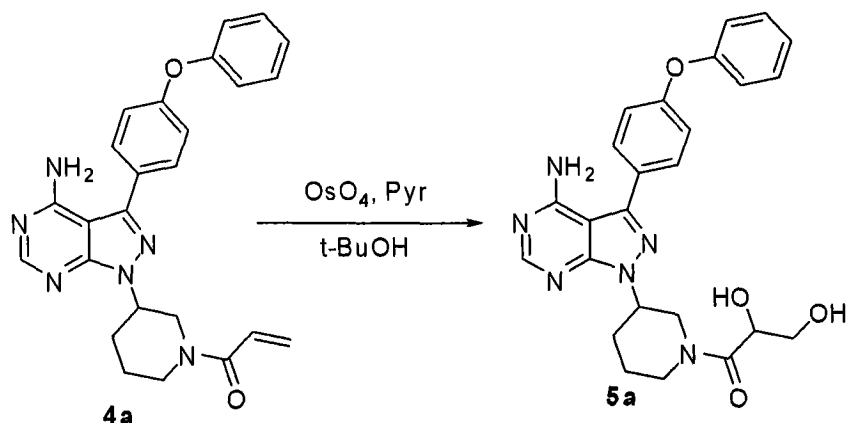
[0629] 中间体3a(48.3mg)用1mL 4N HCl的二氧杂环己烷溶液处理1小时,然后浓缩至干。残余物在二氯甲烷中溶解,加入三乙胺(0.042mL),接着加入丙烯酰氯(0.010mL)。2小时后停止反应。反应混合物用5%(重量比)柠檬酸水溶液洗涤,然后用盐水洗涤。有机层用MgSO₄干燥,浓缩。快速色谱法(使用CH₂Cl₂/MeOH=25/1)得到22mg化合物4a,为白色固体。MS(M+1):441.2;¹H-NMR(400MHz):8.26, s, 1H;7.65, m, 2H;7.42, m, 2H;7.1-7.2, m, 5H;6.7-6.9, m, 1H;6.1, m, 1H;5.5-5.7, m, 1H;4.7, m, 1H;4.54, m, 0.5H;4.2, m, 1H;4.1, m, 0.5H;3.7, m, 0.5H;3.2, m, 1H;3.0, m, 0.5H;2.3, m, 1H;2.1, m, 1H;1.9, m, 1H;1.6, m, 1H。

[0630] 实施例1b:3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌

啉-1-基)-2,3-二羟基丙-1-酮(5a)的合成

[0631] 方案 VI.

[0632]

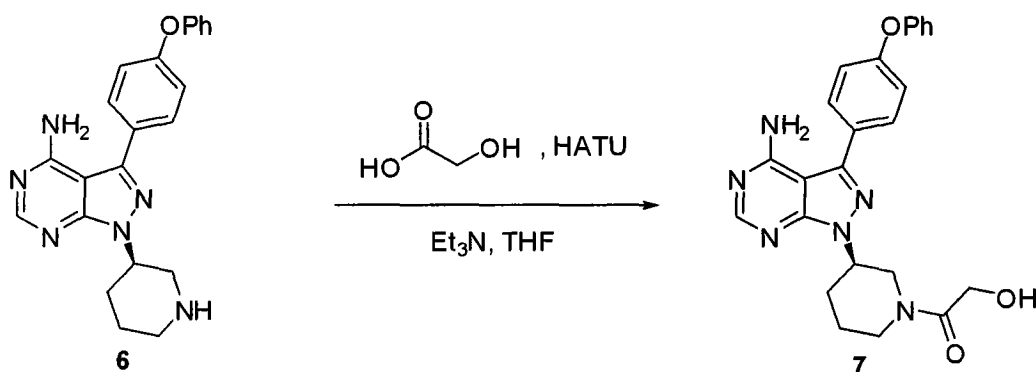


[0633] 将1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基))-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(4a, 220mg)、OsO₄(2.5wt%, t-BuOH中, 6.9mL)和吡啶(0.04mL)的混合物在室温下搅拌18小时。向混合物中加入饱和NaHSO₃水溶液(6mL), 搅拌另外一小时。用EtOAc(30mL、15mL和5mL)萃取混合物水溶液。将合并的有机萃取剂干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并在真空中蒸发。粗产物在少量二氯甲烷中溶解, 通过快速色谱法(硅胶, 含5% MeOH的CH₂Cl₂到含10% MeOH的CH₂Cl₂)纯化, 得到题示化合物, 为白色固体(105mg)。

[0634] 实施例2:(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基))-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)-2-羟基乙酮(7)的合成

[0635] 方案 VII.

[0636]



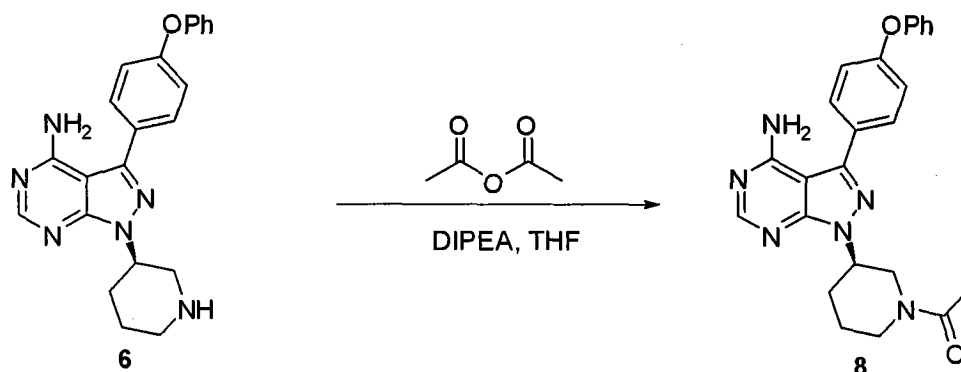
[0637] 向在冰浴中搅拌的(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啉-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(6)(38.62g)、羟基乙酸(9.13g)和三乙胺(27.90mL)在THF(500mL)中的混合物中, 一次性加入HATU(45.63g)。让反应液升温至室温, 并搅拌过夜(16hrs)。通过旋转蒸发除去溶剂。残余物用二氯甲烷(500mL)稀释, 用NaOH水溶液(10%, 300mL)洗涤。滤去固体, 分离双层体系。有机层用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 在真空中蒸发。残余物在一定程度的加热下用乙腈(300mL)研碎, 并冷却到室温。混合物在室温下静置过夜(16小时)后, 过滤。收集到的固体用少量乙腈洗涤, 在高度真空下干燥, 得到题示化合物, 为略带粉红色的白色粉末(34.8g)。

[0638] 实施例3:(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基))-1H-吡唑并[3,4-d]嘧

啉-1-基)哌啉-1-基)乙酮(8)的合成

[0639] 方案 VIII.

[0640]

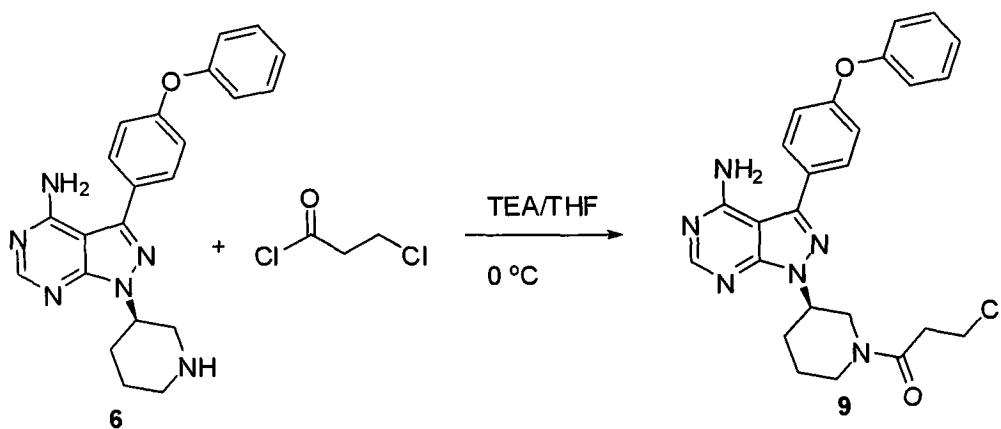


[0641] 向(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啉-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啉-4-胺(6) (0.05g) 在 THF(1mL) 中的溶液中,加入乙酸酐(12.8 μ L) 和 DIPEA(23.1 μ L)。将反应液在室温下搅拌 2 小时。制备反应混合物样品供 LC/MS 分析。用 H₂O : ACN = 6 : 4 稀释 10 μ L 反应混合物,得到 0.1mg/mL 的制剂。LC/MS 确认得到的产物(具有的 m/z 是 429)是题示化合物。

[0642] 实施例 4:(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啉-1-基)哌啉-1-基)-3-氯丙-1-酮(9)的合成

[0643] 方案 IX.

[0644]



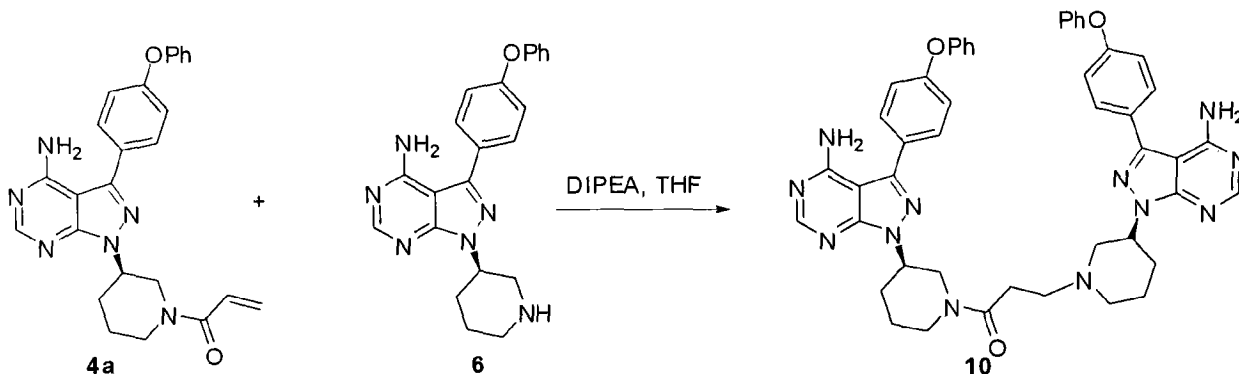
[0645] 向冷却到 0°C 的(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啉-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啉-4-胺(6) (0.40g, 1.04mmol) 和 TEA (0.29mL, 2.08mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中,加入 3-氯丙酰氯 (0.132g, 2.08mmol)。在 0°C 搅拌 1hr 后,反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,用水 (50mL) 洗涤。干燥有机层 (MgSO₄),过滤,浓缩,收集 0.49g 白色固体。白色固体提交至快速色谱法 (5% MeOH/EtOAc),得到 0.31g (62%) 的(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啉-1-基)哌啉-1-基)-3-氯丙-1-酮(9),为白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 8.25(s, 1H), 7.64(d, 2H, J = 8.5Hz), 7.40(m, 2H), 7.20-7.00(m, 7H), 4.60(m, 1H), 4.12-3.10(m, 6H), 2.94-1.60(m, 6H)。

[0646] 实施例 5:1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啉-1-基)哌啉-1-基)-3-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧

啉-1-基)哌啉-1-基)丙-1-酮(10)的合成

[0647] 方案 X.

[0648]



[0649] 所需题示化合物(10)在碱性条件下合成。例如,化合物4a(52mg)和化合物6(46mg)在无水THF(0.6mL)中溶解。向反应混合物中加入DIPEA(20 μ L),并加热到30-35 $^{\circ}$ C。将反应液持续搅拌48小时。反应混合物经Prep TLC(丙酮:MeOH 1:1)得到所需题示化合物10。

[0650] 抑制剂化合物的治疗用途

[0651] 实施例6:Btk的体外抑制活性

[0652] 如下面所述,在无细胞激酶试验和BCR诱导的钙通量的细胞功能试验中,测定本文公开的化合物的Btk IC₅₀值。

[0653] 使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)法,测定Btk激酶活性。使用96孔试验板,在50 μ L反应体积中执行测量。激酶、抑制剂、ATP(在激酶的K_m)和1 μ M肽底物(生物素-AVLESEEELYSSARQ-NH₂)在pH 7.4的反应缓冲液中温育一小时,该反应缓冲液由20mM Tris、50mM NaCl、MgCl₂(5-25mM,取决于激酶)、MnCl₂(0-10mM)、1mM DTT、0.1mM EDTA、0.01%牛血清白蛋白、0.005% Tween-20和10% DMSO组成。通过加入在25 μ L 1x Lance缓冲液(Perkin-Elmer)中的1.2当量的EDTA(相对于二价阳离子),淬灭反应。在25 μ L体积中,加入在1x Lance缓冲液中的链霉亲和素-APC(Perkin-Elmer)和Eu-标记的p-Tyr100抗体(Perkin-Elmer),得到的终浓度分别是100nM和2.5nM,让混合物温育一小时。在多模式读板器上测量TR-FRET信号,激发波长(λ_{ex})为330nm,检测波长(λ_{em})为615和665nm。通过665nm和615nm下的荧光比测定活性。对各个化合物,在化合物的各种浓度下测量酶活性。阴性对照反应在抑制剂不存在下重复六份执行,而且使用两个无酶对照来测定基线荧光水平。使用程序BatchK_i(Kuzmic等,(2000),Anal. Biochem. 286:45-50)获得抑制常数K_i(app)。依照以下等式获得IC₅₀值:

[0654] $IC_{50} = \{K_i(app)/(1+[ATP]/K_m^{ATP})\} + [E]_{总}/2$;对所有激酶, $[ATP] = K_m^{ATP}$, $[Btk]_{总} = 0.5nM$,而 $[Lck]_{总} = 6nM$ 。

[0655] 依照制造商的说明书,钙通量基于荧光的试验在FlexStation II384荧光成像读板器(Molecular Devices)中执行。简单地说,洗涤在补充了10% FBS(Invitrogen)的RPMI培养基中活跃生长的Ramos细胞(ATCC),以约 5×10^5 个细胞/100 μ L/孔重新接种到96孔板中的低血清培养基中。要测定的化合物在DMSO中溶解,然后在低血清培养基中稀释到终浓度范围0-10 μ M(稀释系数为0.3)。然后向各孔中加入稀释过的化合物(终DMSO浓度

为 0.01%), 在 37 度 5% CO₂ 培养箱中培养一小时。然后向各孔中加入 100 μl 钙敏感染料 (来自 Calcium 3 测定试剂盒, Molecular Devices), 培养另外一小时。用山羊抗人 IgM 抗体 (80ug/ml; Jackson ImmunoResearch) 刺激化合物处理过的细胞, 在 FlexStation II384 中使用 $\lambda_{\text{ex}} = 485\text{nm}$ 和 $\lambda_{\text{em}} = 538\text{nm}$ 读数 200 秒。使用内置的 SoftMax 程序 (Molecular devices) 记录和分析相对荧光单位 (RFU) 和 IC₅₀ 值。

[0656] 实施例 7 : Btk 的抑制

[0657] 通过测定许多细胞生化和功能的终点, 本文公开的化合物的性质得到进一步表征。特别地, 我们试图评估这些化合物对 Btk 的抑制与对密切相关的蛋白激酶 Lck、Lyn 和 Syk 的抑制相比的选择性。在抗 IgM 刺激的 Ramos 细胞 (人的 B 细胞系) 中, 检测了 PLC- γ 1 的 Btk 依赖的磷酸化; Btk 上的酪氨酸 551 的 Lyn 和 Syk 依赖的磷酸化; 和 BCR 激活的钙通量。测量了本文公开的化合物对 Jurkat 细胞的效果, 其中在人的 T 细胞系中, T 细胞受体介导的 Ca²⁺ 通量需要的是 Lck 和 Itk, 而不是 Btk。

[0658] 实施例 8 : 本文描述的化合物治疗类风湿性关节炎的用途

[0659] 本文描述的化合物的体内功效在类风湿性关节炎的小鼠模型中进行评估。在 Balb/c 小鼠中, 通过施用抗胶原蛋白抗体和脂多糖 (LPS) 诱发关节炎。参见 Nandakumar 等, (2003), Am. J. Pathol. 163 : 1827-1837。雌性 Balb/c 小鼠在第 0 天用 100mg/kg 针对 II 型胶原蛋白的 Chemicon mAb 混合物静脉内处理, 在第 1 天用 1.25mg/kg 的 LPS 腹膜内处理。从第 2 天开始, 直到第 12 天, 测试化合物在甲基纤维素基的水性悬浮液制剂中, 以 1、3、10 和 30mg/kg 每日一次口服施用。在第 12 天, 在施用测试化合物剂量的 0.5 和 2 小时后收集血样。测试化合物的血清浓度通过 LC/MS/MS 量化。给药后二十四小时, 测试化合物的水平低于可量化的水平。

[0660] 实施例 9 : 肥大细胞脱颗粒的抑制

[0661] 通过在 1ng/ml IL-3、50ng/ml IL-6、100ng/ml SCF 的存在下培养 9 周, 人的 CD34+ 细胞分化成肥大细胞。细胞和 IgE+IL-4 一起培养 4 天, 然后通过抗 IgE 交联来诱导脱颗粒。脱颗粒使用氨基己糖苷酶试验来定量。测定化合物在 MC 脱颗粒中的 IC₅₀ 值。具有所需 IC₅₀ 值的化合物可用于炎症性疾病例如哮喘的治疗。

[0662] 实施例 10 : 药物组合物 :

[0663] 为了说明性目的, 下面描述的组合物被介绍为含有本文描述的化合物; 在此类药物组合物中任选地使用任何本文描述的化合物。

[0664] 实施例 10a : 肠胃外组合物

[0665] 为了制备适合通过注射施用的肠胃外药物组合物, 100mg 式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物的水溶性盐在 DMSO 中溶解, 然后与 10mL 0.9% 无菌盐水混合。将混合物并入到适合通过注射施用的剂量单位形式中。

[0666] 实施例 10b : 口服组合物

[0667] 为了制备供口服递送的药物组合物, 100mg 式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物与 750mg 淀粉混合。将混合物并入到适合口服施用的口服剂量单位中, 例如明胶硬胶囊中。

[0668] 实施例 10c : 舌下 (硬锭剂) 组合物

[0669] 为了制备供口腔递送的药物组合物,例如硬锭剂,100mg 式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物与 420mg 与 1.6mL 轻玉米糖浆、2.4mL 蒸馏水和 0.42mL 薄荷提取物混合的糖粉混合。混合物温和地共混,并倒入模具中,以形成适合口腔施用的锭剂。

[0670] 实施例 10d :吸入组合物

[0671] 为了制备供吸入递送的药物组合物,20mg 式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物与 50mg 无水柠檬酸和 100mL 0.9% 氯化钠溶液混合。将混合物并入到适合吸入施用的吸入递送单位例如喷雾器中。

[0672] 实施例 10e :直肠凝胶组合物

[0673] 为了制备供直肠递送的药物组合物,100mg 式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物与 2.5g 甲基纤维素(1500mPa)、100mg 尼泊金甲酯、5g 甘油和 100mL 纯净水混合。然后将得到的凝胶混合物并入到适合直肠施用的直肠递送单位例如注射器中。

[0674] 实施例 10f :局部凝胶组合物

[0675] 为了制备局部凝胶药物组合物,100mg 式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物与 1.75g 羟丙基纤维素、10mL 丙二醇、10mL 肉豆蔻酸异丙酯和 100mL 纯化的醇 USP 混合。然后将得到的凝胶混合物并入到适合局部施用的容器例如管子中。

[0676] 实施例 10g :眼用溶液组合物

[0677] 为了制备眼用溶液药物组合物,100mg 式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID) 或 (IV) 的化合物或其它本文描述的吡唑并嘧啶化合物与 0.9g NaCl 在 100mL 纯净水中混合,并使用 0.2 微米过滤器过滤。然后将得到的等渗溶液并入到适合眼部施用的眼部递送单位例如滴眼液容器中。