



(21) 申請案號：107107562

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 07 日

(51) Int. Cl. :

*C07D471/04 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**C07D213/79 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)**A61P35/02 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/03/08 美國

62/468,688

(71) 申請人：美商林伯士拉克許米公司 (美國) NIMBUS LAKSHMI, INC. (US)

美國

(72) 發明人：葛林伍德 傑諾米 羅伯特 GREENWOOD, JEREMY ROBERT (AU)；瑪斯 卡格

E MASSE, CRAIG E. (US)；羅森 瓊 P LAWSON, JON P. (US)；亞林 尚

— 巴蒂斯特 ARLIN, JEAN-BAPTISTE (FR)；皮爾森 大衛 PEARSON, DAVID

(GB)；洛克雷 強納森 詹姆士 LOUGHREY, JONATHAN JAMES (GB)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：63 項 圖式數：7 共 116 頁

(54) 名稱

TYK2 抑制劑、其用途及生產方法

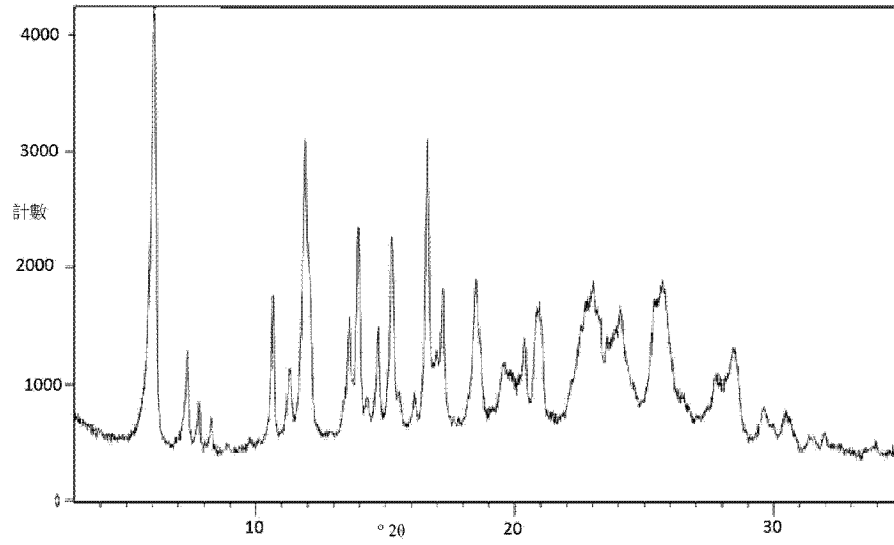
TYK2 INHIBITORS, USES, AND METHODS FOR PRODUCTION THEREOF

(57) 摘要

本發明提供可用作酪胺酸激酶 2 (Tyrosine Kinase 2；Tyk2) 抑制劑之化合物、其固體形式及組合物、生產該等之方法及使用該等治療 Tyk2 介導疾病之方法。

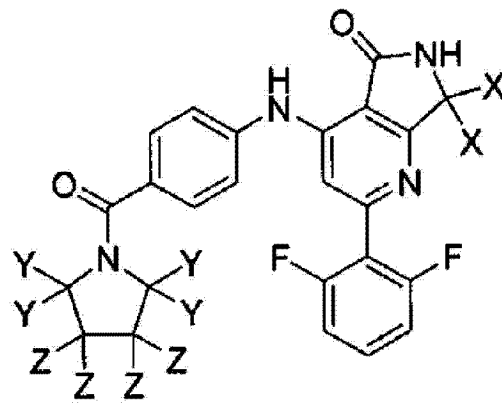
The present invention provides compounds useful as inhibitors of Tyrosine Kinase 2 (Tyk2), solid forms and compositions thereof, methods of producing the same, and methods of using the same in the treatment of Tyk2-mediated diseases.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

TYK2抑制劑、其用途及生產方法

【英文發明名稱】

TYK2 INHIBITORS, USES, AND METHODS FOR PRODUCTION THEREOF

【技術領域】

本發明係關於可用於抑制非受體酪胺酸-蛋白激酶2（「TYK2」）（亦稱為酪胺酸激酶2）之化合物及方法。本發明亦提供彼等化合物之固體形式、包含該等化合物之醫藥上可接受之組合物、該等化合物之生產方法及使用該等化合物及組合物治療各種病症之方法。

【先前技術】

近年來，藉由更佳地理解與疾病相關之酶及其他生物分子之結構來大力輔助對於新治療劑之研究。作為廣泛研究之標的物之一類重要酶係蛋白激酶家族。

蛋白質激酶構成負責控制細胞內之各種信號轉導過程之結構相關酶之大家族。蛋白質激酶可視為係源自常見祖先基因（因其結構及催化功能之保守）。幾乎所有激酶皆含有類似之250-300個胺基酸催化結構域。激酶可藉其所磷酸化之基質（例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等）而分成諸多家族。

一般而言，蛋白質激酶藉由實現自三磷酸核苷至蛋白質受體之涉及信號傳導路徑之磷醯基轉移來介導細胞內信號傳導。該等磷酸化事件用作可調節或調控靶蛋白生物功能之分子導通/關斷開關。該等磷酸化事件最

終因應各種細胞外刺激及其他刺激而觸發。該等刺激之實例包括環境及化學應力信號(例如滲透衝擊、熱衝擊、紫外線輻射、細菌內毒素及 H_2O_2)、細胞介素(例如介白素-1 (IL-1)、介白素-8 (IL-8)及腫瘤壞死因子 α (TNF- α))及生長因子(例如顆粒球巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)及成纖維細胞生長因子(FGF))。細胞外刺激可影響一或多種與以下有關之細胞反應：細胞生長、遷移、分化、激素分泌、轉錄因子活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成之控制及細胞循環之調控。

許多疾病與由激酶介導之事件觸發之異常細胞反應相關。該等疾病包括但不限於自體免疫疾病、發炎性疾病、骨病、代謝疾病、神經學及神經退化性疾病、癌症、心血管疾病、過敏及哮喘、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及激素相關疾病。因此，仍需要探尋可用作治療劑之蛋白質激酶抑制劑。

【發明內容】

【圖式簡單說明】

圖1繪示化合物1之游離鹼之形式I'的X-射線粉末繞射(XRPD)圖。

圖2繪示化合物1之甲磺酸鹽之形式I的X射線粉末繞射圖。

圖3繪示化合物1之甲磺酸鹽之形式II的X射線粉末繞射圖。

圖4繪示化合物1之甲磺酸鹽之形式III的X射線粉末繞射圖。

圖5繪示化合物1之甲磺酸鹽之形式IV的X射線粉末繞射圖。

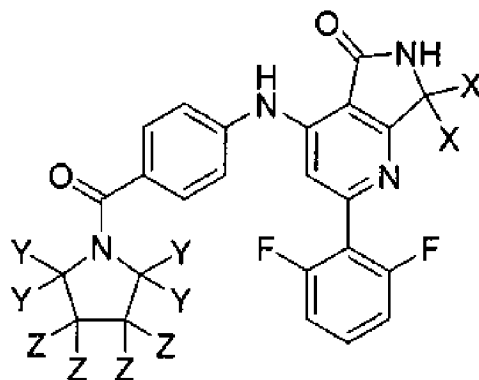
圖6繪示化合物1之甲磺酸鹽之形式V的X射線粉末繞射圖。

圖7繪示化合物1及化合物9在狗中之藥物動力學研究的結果。

【實施方式】

本發明之某些態樣之一般說明：

現已驚人地發現，下式I之化合物及其醫藥上可接受之鹽係具有有利的類藥性之強效選擇性Tyk2抑制劑：



I

其中X、Y及Z中之每一者獨立地係氫或氬。

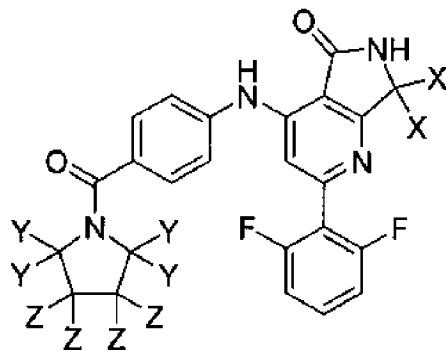
式I化合物在各種分析及治療模型(包括展現Tyk2之抑制、增殖性病征及發炎性疾病之治療之彼等)中有活性。

另外，本發明提供式I化合物之固體形式及其醫藥上可接受之鹽，其賦予期望特徵，例如改良之水性溶解性、穩定性及易於調配。

亦揭示用於生產式I化合物之新穎合成方法、以及該等化合物之合成中之新穎中間體。該等方法及中間體由於高產率、有利的物理化學性質及與最先進相比減少使用毒性試劑或溶劑而適用於大規模生產。

化合物

如上文概述，本發明提供式I化合物：



I

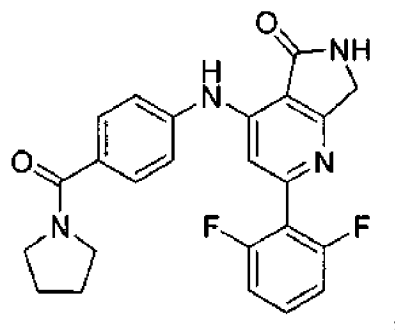
其中X、Y及Z中之每一者獨立地係氫或氘。

在一些實施例中，X係氫。在一些實施例中，X係氘。

在一些實施例中，Y係氫。在一些實施例中，Y係氘。

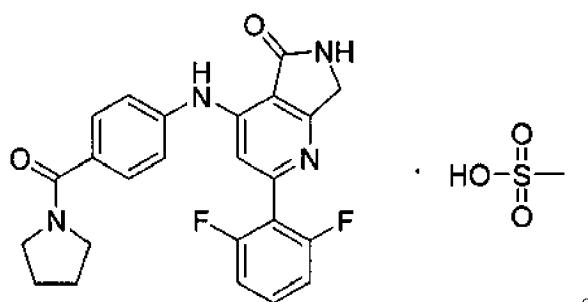
在一些實施例中，Z係氫。在一些實施例中，Z係氘。

在一些實施例中，X、Y及Z中之每一者係氫，藉此提供化合物1：



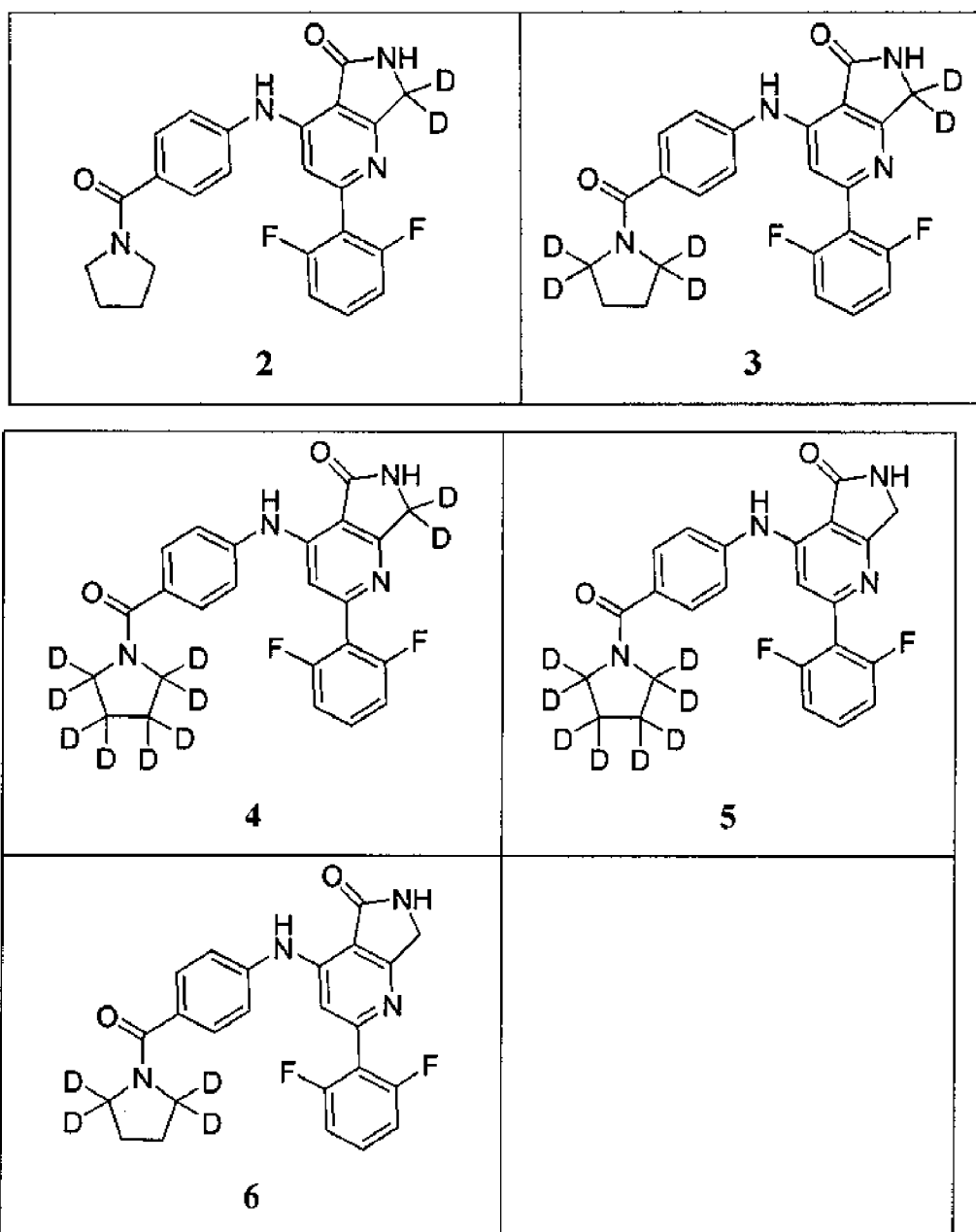
此處繪示為其游離鹼。然而，為了避免疑問，除非另外陳述，否則術語「化合物1」意欲涵蓋上文繪示為其游離鹼或其醫藥上可接受之鹽的化合物。

在一些實施例中，本發明提供化合物1之甲磺酸鹽，本文中亦表示為化合物1M：



化合物1M

在一些實施例中，本發明提供帶有一或多個氘原子替代氫(即其中X、Y或Z中之一或多者係氘)的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該等化合物包括以下化合物或其醫藥上可接受之鹽：



在一些實施例中，本發明提供式I化合物之甲磺酸鹽。在一些實施例中，本發明提供上表中之化合物**2**、**3**、**4**、**5**或**6**中之一者之甲磺酸鹽。

化合物1之固體形式

在一些實施例中，本發明提供化合物1之固體形式。在一些實施例中，本發明提供實質上不含雜質之化合物1之固體形式。如本文所用術語「實質上不含雜質」意指化合物不含大量外來物質。該外來物質可包括殘餘溶劑或可自化合物1之製備及/或分離產生之任何其他雜質。在某些實施

例中，存在至少約95重量%之化合物1。在本發明之又一些實施例中，存在至少約99重量%之化合物1。

根據一實施例，化合物1係以至少約97.0重量%、97.5重量%、98.0重量%、98.5重量%、99.0重量%、99.5重量%或99.8重量%之量存在，其中重量比係基於組合物之總重量。根據另一實施例，相對HPLC層析圖之總面積，化合物1含有不超過約3.0面積% HPLC之總有機雜質，且在某些實施例中不超過約1.5面積% HPLC之總有機雜質。在其他實施例中，相對HPLC層析圖之總面積，化合物1含有不超過約1.0%面積% HPLC之任何單一雜質，且在某些實施例中不超過約0.5面積% HPLC之任何單一雜質。

在一些實施例中，化合物1係以游離鹼形式存在。在一些實施例中，化合物1係以醫藥上可接受之鹽形式存在。

在一些實施例中，本發明提供化合物1之游離鹼之固體形式。在一些實施例中，本發明提供呈醫藥上可接受之鹽形式之化合物1的固體形式。在一些實施例中，本發明提供化合物1M之固體形式。

針對化合物1繪示之結果亦意指包括化合物1之所有互變異構形式。另外，此處繪示之結構亦意指包括除明確定義之任何同位素富集原子外僅一或多個同位素富集之原子之存在不同的化合物。舉例而言，具有本發明結構之化合物(氫由氘或氚置換、或碳由¹³C-或¹⁴C-富集碳置換者除外)皆屬本發明範疇內。

已發現，化合物1可以各種固體形式存在。該等形式包括多形體、溶劑合物、水合物及非晶形。本發明涵蓋所有該等形式。在某些實施例中，本發明提供呈一或多種選自多形體、溶劑合物、水合物及非晶形化合物1

之固體形式的混合物形式之化合物1。

在一些實施例中，化合物1之固體形式係非晶形固體。在某些實施例中，本發明提供呈實質上不含結晶化合物1之非晶形固體形式的化合物1。如本文所用術語「實質上不含結晶化合物1」意指化合物不含大量結晶化合物1。在某些實施例中，存在至少約95重量%之非晶形化合物1。在本發明之其他實施例中，存在至少約99重量%之非晶形化合物1。在一些實施例中，本發明提供非晶形化合物1游離鹼。在一些實施例中，本發明提供呈其醫藥上可接受之鹽形式之非晶形化合物1。在一些實施例中，本發明提供非晶形化合物1M。

如本文所用術語「多形體」係指化合物可結晶之不同晶體結構中之任一者。如本文所用術語「溶劑合物」係指具有化學計量或非化學計算量之納入晶體結構中之溶劑的晶體形式。類似地，術語「水合物」尤其係指具有化學計量或非化學計算量之納入晶體結構中之水的晶體形式。

在某些實施例中，化合物1之固體形式係結晶固體。在一些實施例中，化合物1係實質上不含非晶形化合物1之結晶固體。如本文所用術語「實質上不含非晶形化合物1」意指化合物不含大量非晶形化合物1。在某些實施例中，存在至少約95重量%之結晶化合物1。在本發明之其他實施例中，存在至少約99重量%之結晶化合物1。

在一些實施例中，化合物1之固體形式係淨晶體形式，且因此其晶體結構中未納入任何水或其他溶劑。現已發現，化合物1可以至少一種不同淨(即無水、非溶劑合物)晶體形式存在。化合物1之該等淨晶體形式包括化合物1甲磺酸鹽之形式I，其詳細闡述於本文中。

在一些實施例中，本發明提供化合物1之溶劑化結晶型。化合物1之

該等溶劑化結晶型包括化合物1甲磺酸鹽之形式II、形式III、形式IV及形式V及化合物1游離鹼之形式I'。

在一些實施例中，本發明提供選自稱作形式I、形式II、形式III、形式IV或形式V之彼等中之任一者的化合物1之結晶型。本文闡述製備化合物1之形式I至V及I'中之每一者之方法。

在一些實施例中，本發明提供稱作形式I'之化合物1游離鹼之多晶型。

在一些實施例中，本發明提供化合物1之形式I'，其具有實質上類似於圖1中所繪示之粉末X射線繞射圖。

如本文所用術語「約」在提及 $^{\circ}2\theta$ 值使用時係指在示例中闡述之試樣製備及數據收集條件下獲得的所述值 $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ 。熟習此項技術者應瞭解，特定XRPD獲取參數之變化將影響XRPD圖及所獲得之 $^{\circ}2\theta$ 之特定值。

在一些實施例中，化合物1游離鹼之形式I'的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個選自下表1中之彼等之峰。

表1：化合物1形式I'之XRPD峰

位置($^{\circ}2\theta$)	高度(cts)	相對強度 (%)
6.0700	3707.10	100.00
7.3496	836.02	22.55
7.8002	407.26	10.99
8.2782	265.83	7.17
10.6599	1241.31	33.48
11.3113	599.19	16.16
11.9037	2584.87	69.73
12.0950	1324.71	35.73
13.6129	990.01	26.71
13.9542	1758.35	47.43

14.2840	291.51	7.86
14.7169	877.59	23.67
15.2495	1647.47	44.44
16.1252	243.38	6.57
16.6247	2437.44	65.75
17.2152	1134.51	30.60
18.5017	1226.40	33.08
19.5802	480.66	12.97
20.3658	686.09	18.51
20.8783	910.68	24.57
21.0155	789.21	21.29
23.0207	1113.59	30.04
23.2783	802.57	21.65
24.0781	874.50	23.59
25.4085	960.57	25.91
25.7185	1165.97	31.45
27.7872	434.24	11.71
28.4799	712.66	19.22
29.6081	290.82	7.85
30.4683	272.67	7.36

在一些實施例中，化合物1游離鹼之形式I'的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個選自表1中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式I'的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個選自表1中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式I'的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個選自表1中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式I'的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有五個或更多個選自表1中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式I'的特徵在於其X射線繞射圖中具有表1中之10個峰。在一些實施例中，化合物1之形式I'的特徵在於其X射線繞射圖中具有表1中之15個峰。在一些實施例中，化合物1之形式I'的特徵在於其X射線繞射圖中具有表1中之20個峰。在一些

實施例中，化合物1之形式I'的特徵在於其X射線繞射圖中具有表1中之所有峰。

在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個2 θ 角度選自以下之峰：約6.07、約11.90、約16.62及約13.95 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約6.07、約11.90、約16.62及約13.95 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約6.07、約11.90、約16.62及約13.95 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約6.07、約11.90、約16.62及約13.95 $^{\circ}$ 。

在一些實施例中，本發明提供稱作形式I之化合物1甲磺酸鹽之淨結晶型。在一些實施例中，本發明提供化合物1之形式I，其具有實質上類似於圖2中所繪示之粉末X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個選自下表2中之彼等的峰。

表2. 化合物1形式I之XRPD峰

位置($^{\circ}2\theta$)	高度(cts)	相對強度 (%)
6.4222	1147.42	21.11
9.1780	3154.55	58.05
11.1364	942.06	17.34
12.8488	509.43	9.37
13.2993	550.44	10.13
13.7913	645.33	11.87

14.3702	2858.25	52.60
14.9145	974.99	17.94
15.9065	1315.52	24.21
16.8833	2940.50	54.11
17.4864	359.10	6.61
18.3945	689.97	12.70
19.4147	926.98	17.06
19.8920	5434.42	100.00
20.2035	2099.61	38.64
21.5878	728.59	13.41
22.0900	2636.56	48.52
22.3198	1378.87	25.37
22.9101	1703.48	31.35
24.1420	1656.01	30.47
24.3748	1723.15	31.71
24.8519	626.03	11.52
25.5296	695.16	12.79
25.8669	426.82	7.85
26.4749	531.54	9.78
28.4433	624.17	11.49
28.9463	417.47	7.68
33.4565	287.82	5.30

在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個選自表2中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個選自表2中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個選自表2中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有五個或更多個選自表2中之彼

等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其X射線繞射圖中具有表2中之所有峰。

在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個2 θ 角度選自以下之峰：約19.89、約9.17、約16.88、約14.37及約22.09 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約19.89、約9.17、約16.88、約14.37及約22.09 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約19.89、約9.17、約16.88、約14.37及約22.09 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約19.89、約9.17、約16.88、約14.37及約22.09 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式I的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有2 θ 角度選自以下之所有五個峰：約19.89、約9.17、約16.88、約14.37及約22.09 $^{\circ}$ 。

在一些實施例中，本發明提供稱作形式II之化合物1甲磺酸鹽之溶劑化結晶型。在一些實施例中，本發明提供化合物1之形式II，其具有實質上類似於圖3中所繪示之粉末X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個選自下表3中之彼等的峰。

表3. 化合物1形式II之XRPD峰

位置($^{\circ}2\theta$)	高度(cts)	相對強度 (%)
7.9701	468.93	9.76
8.5228	1009.03	21.00

8.8961	2628.33	54.70
11.1290	1097.72	22.84
12.8376	1017.53	21.18
13.5921	493.97	10.28
13.9687	389.59	8.11
14.3776	432.91	9.01
14.5002	381.24	7.93
15.5065	239.88	4.99
15.9553	884.48	18.41
16.3484	2878.72	59.91
16.8545	489.38	10.18
17.0635	2694.94	56.08
17.5257	2143.00	44.60
17.8231	481.65	10.02
18.2699	1426.17	29.68
18.6763	2651.44	55.18
20.0515	696.36	14.49
20.2098	2505.87	52.15
20.6367	1224.33	25.48
21.0566	403.56	8.40
21.2443	1588.61	33.06
21.6209	482.85	10.05
21.9825	357.82	7.45
22.2727	4805.20	100.00
23.4728	1259.25	26.21
23.8021	595.12	12.38
24.0065	446.43	9.29
25.1612	429.55	8.94
25.3060	372.12	7.74
25.8238	1488.96	30.99

26.0253	3229.27	67.20
26.4504	3972.97	82.68
26.7143	1826.14	38.00
27.3448	392.77	8.17
27.5209	998.53	20.78
27.8190	357.86	7.45
28.1462	1975.32	41.11
28.5573	694.14	14.45
29.1064	441.49	9.19
29.4033	598.69	12.46
29.5376	653.19	13.59
30.1886	278.35	5.79
31.8732	848.14	17.65
32.5997	670.08	13.94
33.0026	338.47	7.04
33.6470	268.16	5.58

在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個選自表3中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個選自表3中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個選自表3中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有五個或更多個選自表3中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其X射線繞射圖中具有表3中之所有峰。

在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個 2θ 角度選自以下之峰：約22.27、約26.45、約26.02、約16.34及約17.06 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末

X射線繞射圖中具有兩個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約22.27、約26.45、約26.02、約16.34及約17.06 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約22.27、約26.45、約26.02、約16.34及約17.06 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約22.27、約26.45、約26.02、約16.34及約17.06 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式II的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有五個峰：約22.27、約26.45、約26.02、約16.34及約17.06 $^{\circ}$ 。

在一些實施例中，本發明提供稱作形式III之化合物1甲磺酸鹽之溶劑化結晶型。在一些實施例中，本發明提供化合物1之形式III，其具有實質上類似於圖4中所繪示之粉末X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物1之形式III的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個選自下表4中所列示之彼等的峰。

表4. 化合物1形式III之XRPD峰

位置($^{\circ}2\theta$)	高度(cts)	相對強度 (%)
7.6100	318.58	34.04
9.0773	96.96	10.36
9.8524	353.97	37.82
11.1997	78.66	8.41
11.8535	255.91	27.35
13.1453	165.85	17.72
14.2078	273.03	29.18
15.6943	148.26	15.84
16.9586	550.52	58.83

17.2500	324.76	34.70
18.1827	935.85	100.00
18.5648	603.68	64.51
19.7502	116.00	12.40
20.1432	91.76	9.81
21.9569	470.43	50.27
24.3804	135.50	14.48
25.4532	333.87	35.68
26.4804	285.80	30.54

在一些實施例中，化合物1之形式III的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個選自表4中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個選自表4中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個選自表4中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有五個或更多個選自表4中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其X射線繞射圖中具有表4中之所有峰。

在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個 2θ 角度選自以下之峰：約18.18、約18.56、約16.95、約21.95及約9.85°。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個 2θ 角度選自以下之峰：約18.18、約18.56、約16.95、約21.95及約9.85°。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個 2θ 角度選自以下之峰：約18.18、約18.56、約16.95、約21.95及約9.85°。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多

個2 θ 角度選自以下之峰：約18.18、約18.56、約16.95、約21.95及約9.85 $^{\circ}$ 。
 在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有2 θ 角度選自以下之所有五個峰：約18.18、約18.56、約16.95、約21.95及約9.85 $^{\circ}$ 。

在一些實施例中，本發明提供稱作形式IV之化合物1甲磺酸鹽之溶劑化結晶型。在一些實施例中，本發明提供化合物1之形式IV，其具有實質上類似於圖5中所繪示之粉末X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個選自下表5中之彼等的峰。

表5. 化合物1形式IV之XRPD峰

位置($^{\circ}2\theta$)	高度(cts)	相對強度 (%)
9.0868	217.58	16.34
9.9380	112.78	8.47
11.2015	139.55	10.48
11.6693	532.94	40.03
12.4562	1116.21	83.84
13.5565	475.43	35.71
14.3279	297.10	22.32
16.2841	734.91	55.20
17.5789	573.88	43.11
17.7956	1331.34	100.00
18.2686	633.58	47.59
20.8156	206.11	15.48
21.2458	669.21	50.27
22.7697	444.50	33.39
22.8359	453.11	34.03

24.3821	1035.69	77.79
24.4269	991.19	74.45
25.0192	343.23	25.78
26.0048	819.45	61.55
26.3650	561.69	42.19
26.6839	561.23	42.16
28.2069	458.32	34.43
29.0196	498.54	37.45
29.4230	75.94	5.70

在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個選自表5中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個選自表5中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個選自表5中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有五個或更多個選自表5中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其X射線繞射圖中具有表5中之所有峰。

在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個選自在約17.79、約12.45、約24.38、約26.00及約16.28 °之彼等峰的峰。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個2θ角度選自以下之峰：約17.79、約12.45、約24.38、約26.00及約16.28 °。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個2θ角度選自以下之峰：約17.79、約12.45、約24.38、約26.00及約16.28 °。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多

個 2θ 角度選自以下之峰：約17.79、約12.45、約24.38、約26.00及約16.28°。在一些實施例中，化合物1之形式IV的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有 2θ 角度選自以下之所有五個峰：約17.79、約12.45、約24.38、約26.00及約16.28°。

在一些實施例中，本發明提供稱作形式V之化合物1甲磺酸鹽之溶劑化結晶型。在一些實施例中，本發明提供化合物1之形式V，其具有實質上類似於圖6中所繪示之粉末X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有選自下表6中之彼等的峰。

表6. 化合物1形式V之XRPD峰

位置($^{\circ}2\theta$)	高度(cts)	相對強度 (%)
8.8015	11290.03	90.50
9.1530	1790.47	14.35
11.0991	11252.14	90.19
13.3400	12475.81	100.00
13.8062	953.33	7.64
14.3632	1444.62	11.58
15.9141	1800.60	14.43
16.8514	6543.25	52.45
18.1930	941.79	7.55
18.2976	1975.37	15.83
19.4061	686.44	5.50
19.9458	2405.91	19.28
22.1386	654.92	5.25
22.2572	2187.88	17.54
23.9392	1769.38	14.18
25.4909	5485.33	43.97

25.5616	2667.47	21.38
26.8123	4452.31	35.69
26.8876	2092.66	16.77
28.4313	785.08	6.29
33.5285	664.61	5.33

在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個選自表5中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個選自表5中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個選自表5中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有五個或更多個選自表5中之彼等之峰。在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其X射線繞射圖中具有表5中之所有峰。

在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有一或多個2 θ 角度選自以下之峰：約13.34、約8.80、約11.10、約16.85及約25.49 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有兩個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約13.34、約8.80、約11.10、約16.85及約25.49 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有三個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約13.34、約8.80、約11.10、約16.85及約25.49 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有四個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約13.34、約8.80、約11.10、約16.85及約25.49 $^{\circ}$ 。在一些實施例中，化合物1之形式V的特徵在於其粉末X射線繞射圖中具有2 θ 角度選自以下之所有五個峰：約13.34、約8.80、約11.10、約16.85及

約25.49°。

化合物及定義：

本發明化合物包括概述於上文中之彼等，且進一步由本文所揭示之種類、子類及物種予以闡釋。除非另有說明，否則如本文中所使用，以下定義應適用。出於本發明之目的，根據元素週期表(CAS版，Handbook of Chemistry and Physics，第75版)鑑別化學元素。另外，有機化學之一般原理闡述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，編輯：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，其全部內容係以引用方式併入本文中。

如本文中所用術語「醫藥上可接受之鹽」係指在正確醫學判斷範圍內適用於接觸人類及低等動物組織而不會產生過度毒性、刺激、過敏反應及諸如此類且具有與合理效益/風險比相稱之彼等鹽。醫藥上可接受之鹽為業內所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細闡述醫藥上可接受之鹽，亦闡述於Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use，第2修訂版，P. Heinrich Stahl及Camille G. Wermuth編輯，Wiley，2011年4月中，其中之每一者以引用方式併入本文中。本發明化合物之醫藥上可接受之鹽包括衍生自適宜無機及有機酸及鹼之彼等。醫藥上可接受之無毒酸加成鹽的實例係胺基與無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(例如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用業內所用之其他方法(例如離子交換)形成之鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯

磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。

衍生自適當鹼之鹽包括金屬離子(包括鋁、鋅、鹼金屬、鹼土金屬)、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及諸如此類。其他醫藥上可接受之鹽包括(若適當)衍生自無毒銨、四級銨及一級、二級或三級胺陽離子之彼等，包括(但不限於)衍生自天然或非天然胺基酸之彼等。代表性基於胺或銨之鹽包括但不限於衍生自以下之彼等：精胺酸、甜菜鹼、哈胺、膽鹼、二乙胺、離胺酸、苜星青黴素、2-(二乙基胺基)-乙醇、乙醇胺、1-(2-羥基乙基)-吡咯啉、二乙醇胺、氨、地阿諾(deanol)、N-甲基-葡萄糖胺、胺丁三醇、三乙醇胺、4-(2-羥基乙基)-嗎啉、1H-咪唑、乙二胺、六氫吡嗪、普魯卡因及苯乙苄胺。

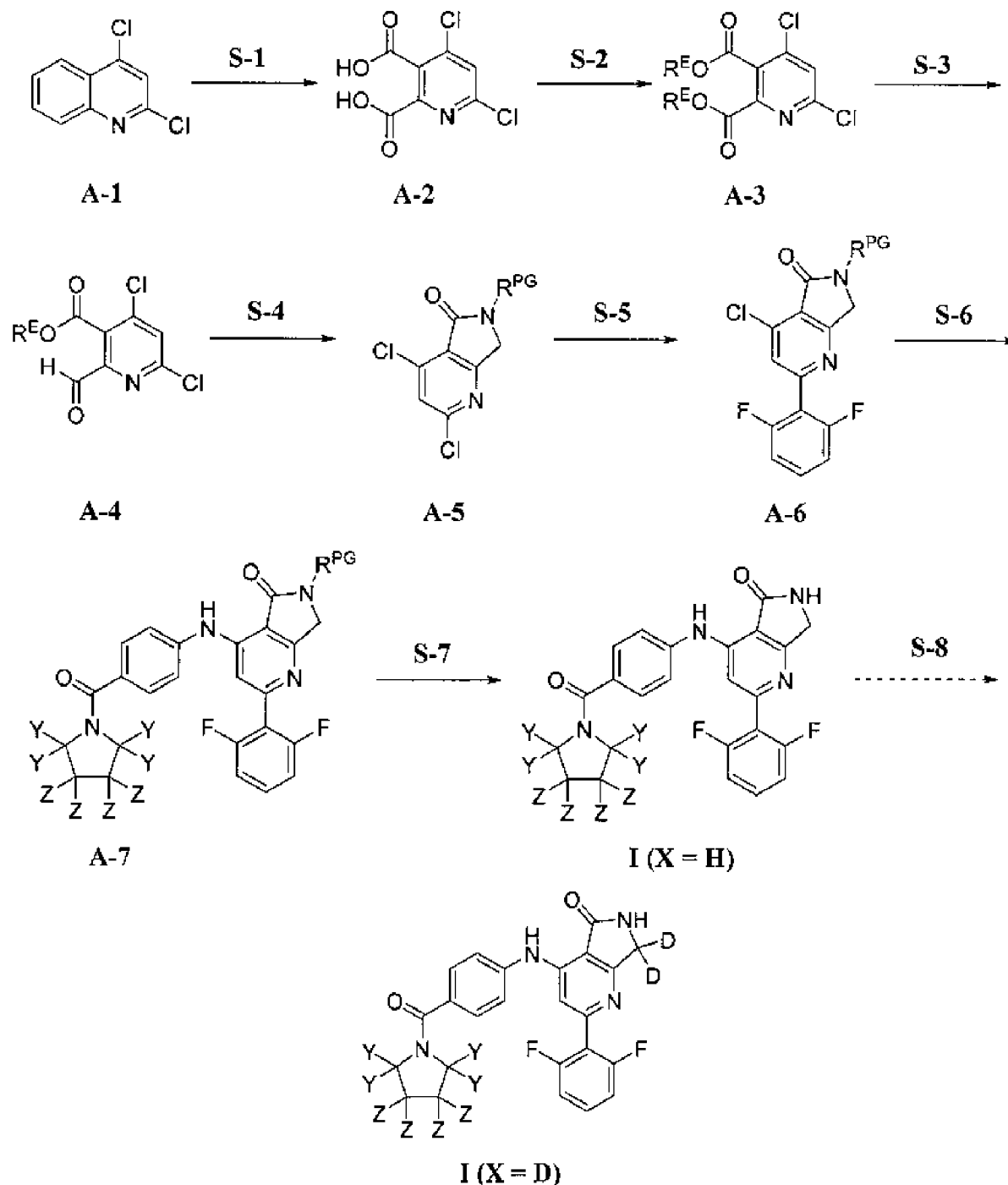
3. 提供本發明化合物之一般方法

在一些實施例中，本發明提供用於生產式I化合物之合成方法及合成中間體。

在一些實施例中，本發明之式I化合物(包括但不限於化合物1)通常可

根據下文方案1中繪示之方法來製備，其中X、Y、Z、R^E及R^{PG}中之每一者係如本文中種類及子類中所定義，二者皆單獨及組合。

合成1. 式I化合物之合成.



如本文所用，R^E係C₁₋₆脂肪族基團。在一些實施例中，R^E係C₁₋₆烷基。在一些實施例中，R^E係甲基或乙基。在一些實施例中，R^E係乙基。

如本文所用，R^{PG}係胺保護基團。在一些實施例中，R^{PG}係視情況經

取代之苄基或二苯甲基。在一些實施例中， R^{PG} 係視情況經取代之苄基。在一些實施例中， R^{PG} 係由一或多個甲氧基取代之苄基。在一些實施例中， R^{PG} 係2,4-二甲氧基苄基。

在一些實施例中，步驟**S-1**包含中間體**A-1**之氧化，藉此形成中間體**A-2**。在一些實施例中，氧化係由過碘酸鹽及鈦介導。在一些實施例中，過碘酸鹽係過碘酸鈉。在一些實施例中，鈦係 $RuCl_3$ 水合物。

在一些實施例中，步驟**S-2**包含二酸中間體**A-2**之酯化，藉此形成二酯中間體**A-3**。在一些實施例中，酯化係鹼催化的。在一些實施例中，酯化試劑係硫酸二烷基酯。在一些實施例中，酯化試劑係硫酸二乙基酯。在一些實施例中，鹼係碳酸鹽鹼。在一些實施例中，鹼係碳酸鉀。在一些實施例中，酯化係在極性非質子溶劑中實施。在一些實施例中，極性非質子溶劑係環狀脲。在一些實施例中，極性非質子溶劑係DMPU。

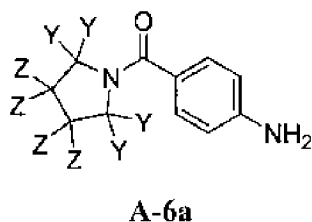
在一些實施例中，步驟**S-3**包含二酯中間體**A-3**之選擇性單還原以提供式**A-4**之中間體。在一些實施例中，選擇性單還原係利用氫化物還原劑完成。在一些實施例中，氫化物還原劑係氫化鋁。在一些實施例中，氫化物還原劑係DIBAL-H。在一些實施例中，選擇性單還原係在有機溶劑中實施。在一些實施例中，有機溶劑係甲苯。在一些實施例中，反應係在介於 $-70^{\circ}C$ 至 $-80^{\circ}C$ 之間之溫度下執行。在一些實施例中，反應保持於介於 $-70^{\circ}C$ 至 $-80^{\circ}C$ 之間之溫度直至經測定完全消耗**A-3**，且隨後於介於 $-70^{\circ}C$ 至 $-80^{\circ}C$ 之間之溫度下淬滅。在一些實施例中，用於淬滅反應之試劑包含甲醇。在一些實施例中，用於淬滅反應之試劑包含甲醇及鹽酸。

在一些實施例中，步驟**S-4**包含利用經保護氮合成子還原環化式**A-4**之中間體以提供式**A-5**之中間體。在一些實施例中，經保護之氮合成子具

有式 $R^{PG}-NH_2$ 。在一些實施例中，還原係使用氫化物試劑完成。在一些實施例中，氫化物試劑係硼氫化物。在一些實施例中，氫化物試劑係三乙醯氧基硼氫化物。在一些實施例中，氫化物試劑係三乙醯氧基硼氫化鈉。在一些實施例中，反應係在有機溶劑中執行。在一些實施例中，有機溶劑係甲苯。

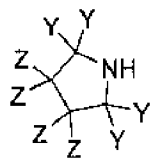
在一些實施例中，步驟**S-5**包含利用二氟苯基合成子使式**A-5**之中間體進行芳基偶合以提供式**A-6**之中間體。在一些實施例中，二氟苯基合成子係有機金屬試劑。在一些實施例中，二氟苯基合成子係芳基鋅試劑。在一些實施例中，芳基偶合係鈀催化之偶合。在一些實施例中，芳基偶合係Negishi偶合。在一些實施例中，芳基鋅試劑係自相應2-溴-1,3-二氟苯製備。在一些實施例中，用有機金屬前體處理2-溴-1,3-二氟苯。在一些實施例中，用異丙基氯化鎂 – 氯化鋰複合物處理2-溴-1,3-二氟苯以形成芳基鎂氯化鋰中間體。在一些實施例中，使芳基鎂氯化鋰中間體與鋅鹽接觸以形成芳基鋅試劑。在一些實施例中，鋅鹽係 $ZnCl_2$ 。在一些實施例中，與式**A-5**之中間體之芳基偶合係由鈀觸媒催化。在一些實施例中，鈀觸媒係 $Pd(PPh_3)_4$ 。在一些實施例中，芳基偶合係在醚溶劑中執行。在一些實施例中，醚溶劑係THF。

在一些實施例中，步驟**S-6**包含用式**A-6a**之苯胺使式**A-6**之中間體芳基胺化：



其中Y及Z獨立地係氫或氘，藉此形成式**A-7**之中間體。在一些實施

例中，式**A-6a**之苯胺係藉由用式**A-6-b**之相應吡咯啉胺化對-胺基苯甲醯氯來形成：



A-6b

其中Y及Z獨立地係氫或氘。在一些實施例中，芳基胺化係由鈀觸媒系統催化。在一些實施例中，鈀觸媒系統包含Pd₂(dba)₃及Xantphos。在一些實施例中，芳基胺化係在有機溶劑中執行。在一些實施例中，有機溶劑係二噁烷。

在一些實施例中，步驟**S-7**包含自式**A-7**之中間體移除R^{PG}，藉此形成式**I**化合物，其中X係氫。在一些實施例中，R^{PG}之移除包含使式**A-7**之中間體與酸接觸。在一些實施例中，酸包含白蛋白酸。在一些實施例中，酸包含氫溴酸。在一些實施例中，酸包含乙酸中之氫溴酸。在一些實施例中，反應係在額外溶劑中執行。在一些實施例中，額外溶劑係二氯甲烷。

在一些實施例中，步驟**S-8**包含式**I**化合物(其中X係氫)之氫/氘交換，藉此形成式**I**化合物(其中X係氘)。在一些實施例中，氫/氘交換係在氘化溶劑中發生。在一些實施例中，氘化溶劑包含D₂O。在一些實施例中，氘化溶劑包含氘化甲醇。在一些實施例中，氘化溶劑包含CH₃OD。在一些實施例中，氘化溶劑包含CD₃OD。在一些實施例中，氘化溶劑包含CDCl₃。在一些實施例中，氘化溶劑包含D₂O、CH₃OD、CD₃OD或CDCl₃中之兩者或更多者之混合物。在一些實施例中，氫/氘交換係由鹼促進。在一些實施例中，鹼係衍生自氘化溶劑中之鈉金屬。

使用、調配及投與及醫藥上可接受之組合物

根據另一實施例，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥上可接受

之鹽、酯或酯之鹽及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑的組合物。本發明組合物中之化合物之量使得可有效地可量測地抑制生物試樣或患者中之Tyk2。在某些實施例中，本發明組合物中之化合物之量使得可有效地可量測地抑制生物試樣或患者中之Tyk2。在某些實施例中，本發明組合物經調配用於投與需要該組合物之患者。在一些實施例中，本發明組合物係經調配用於向患者經口投與。

如本文所用術語「化合物」意指式I (包括(但不限於)化合物1)或其固體形式之Tyk2抑制劑。在一些實施例中，化合物係化合物1或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物係化合物1之游離鹼。在一些實施例中，化合物係化合物1之固體形式。在一些實施例中，化合物係化合物1之結晶型。在一些實施例中，化合物係化合物1之形式I'、形式I、形式II、形式III、形式IV或形式V。在一些實施例中，化合物係化合物1之游離鹼之多形體。在一些實施例中，化合物係化合物1之形式I'。在一些實施例中，化合物係化合物1之甲磺酸鹽。在一些實施例中，化合物係化合物1之形式I。在一些實施例中，化合物係化合物1之溶劑合物。在一些實施例中，化合物係非晶形化合物1。

如本文中所用術語「患者」意指動物，較佳係哺乳動物，且最佳係人類。

術語「醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物中之醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑包括(但不限於)抗黏著劑、黏合劑、塗料、著色劑、崩解劑、矯味劑、助流劑、潤滑劑、防腐劑、吸收劑及媒劑。載劑、佐劑及稀釋劑之實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化

鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(例如人類血清白蛋白)、緩衝物質(例如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠狀二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

「醫藥上可接受之衍生物」意指本發明化合物之任何無毒鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，其在投與接受者時能直接或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。

本文所用術語「其抑制性活性代謝物或殘餘物」意指其代謝物或殘餘物亦係Tyk2之抑制劑。

本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入型儲存器投與。如本文中所用術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，經口、經腹膜腔內或經靜脈內投與該等組合物。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。該等懸浮液可根據業內已知之技術使用適宜的分散劑或濕潤劑及懸浮劑進行調配。無菌可注射製劑亦可為存於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如作為1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑尤其係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。另外，照慣例採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。

出於此目的，可採用任一溫和不揮發性油，包括合成之單-或二-甘油酯。脂肪酸(例如油酸及其甘油酯衍生物)可用於製備可注射物，例如天然

之醫藥上可接受之油類，例如橄欖油或蓖麻油，其尤其呈其聚氧乙烯化型式。該等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，例如羧甲基纖維素或類似分散劑，其通常用於調配包括乳液及懸浮液在內之醫藥上可接受之劑型。亦可將其他常用表面活性劑(例如Tween、Span及其他通常用於製造醫藥上可接受之固體、液體或其他劑型之乳化劑或生物利用度增強劑)用於調配目的。

本發明之醫藥上可接受之組合物可以任何經口可接受劑型經口投與，該等劑型包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在供經口使用之錠劑之情形下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，例如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與而言，有用的稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。在經口使用需要水性懸浮液時，可將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若有需要，則亦可添加某些甜味劑、矯味劑或著色劑。

另一選擇為，本發明之醫藥上可接受之組合物可以直腸投與之栓劑形式投與。可藉由將藥劑與適宜非刺激性賦形劑混合來製備該等組合物，該賦形劑在環境溫度下為固體但在直腸溫度下為液體，且因此可在直腸中融化而釋放藥物。該等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥上可接受之組合物亦可局部投與，尤其在治療靶包括可藉由局部施加易於達到之區域或器官(包括眼睛、皮膚或下腸道之疾病)時。針對該等區域或器官中之每一者之適宜局部調配物可輕易地製備。

可以直腸栓劑調配物(參見上文)或適宜灌腸調配物來實現下腸道之局部施加。亦可使用局部經皮貼劑。

對於局部施加而言，可將所提供之醫藥上可接受之組合物調配於含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適宜軟膏中。用於局部投與

本發明化合物之載劑包括但不限於礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。另一選擇為，可將所提供之醫藥上可接受之組合物調配於含有懸浮或溶解於一或多種醫藥上可接受之載劑中之活性組分的適宜洗劑或乳霜中。適宜載劑包括但不限於礦物油、山梨醇酐單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蠟、鯨蠟醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

對於眼部應用而言，可將所提供之醫藥上可接受之組合物調配為於等滲、pH經調節之無菌鹽水中之微粒化懸浮液，或較佳調配為於等滲、pH經調節之無菌鹽水中之溶液，其含有或不含防腐劑，例如氯苄烷銨。另一選擇為，對於眼部應用而言，可將醫藥上可接受之組合物調配於軟膏(例如礦脂)中。

亦可藉由經鼻氣溶膠或吸入來投與本發明之醫藥上可接受之組合物。根據醫藥調配領域熟知之技術來製備該等組合物且可採用苯甲醇或其他適宜防腐劑、用於增強生物利用度之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習用增溶劑或分散劑將其製備為鹽水溶液。

最佳地，將本發明之醫藥上可接受之組合物調配用於經口投與。該等調配物可與或不與食物一起投與。在一些實施例中，本發明之醫藥上可接受之組合物不與食物一起投與。在其他實施例中，本發明之醫藥上可接受之組合物係與食物一起投與。

可與載劑材料組合以產生呈單一劑型之組合物之本發明化合物的量應端視所治療主體、特定投與模式而改變。較佳地，所提供之組合物應經調配，以使得可向接受該等組合物之患者投與介於0.01 mg/kg體重/天至100 mg/kg體重/天之抑制劑之間之劑量。

亦應瞭解，用於任一特定患者之具體劑量及治療方案可取決於多種因素，包括所採用具體化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療特定疾病之嚴重程度。組合物中本發明化合物之量亦將取決於組合物中之特定化合物。

化合物及其組合物之用途

醫藥用途

本文所述化合物及組合物通常可用於抑制一或多種酶之激酶活性。在一些實施例中，由本發明之化合物及方法抑制之激酶係TYK2。

TYK2係蛋白激酶之傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)家族的非受體酪胺酸激酶成員。哺乳動物JAK家族由四個成員組成：TYK2、JAK1、JAK2及JAK3。JAK蛋白(包括TYK2)對於細胞介素信號傳導係必不可少的。TYK2與I型及II型細胞介素受體以及干擾素I及III型受體之細胞質結構域相關，且在細胞介素結合時由彼等受體活化。參與TYK2活化之細胞介素包括干擾素(例如IFN- α 、IFN- β 、IFN- κ 、IFN- δ 、IFN- ϵ 、IFN- τ 、IFN- ω 及IFN- ζ (亦稱為限制素(limitin)))及介白素(例如IL-4、IL-6、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-22、IL-23、IL-27、IL-31、製瘤素M、睫狀神經營養因子、心臟營養素1、心臟營養素樣細胞介素及LIF)。Velasquez等人，「A protein kinase in the interferon α/β signaling pathway,」 Cell (1992) 70:313；Stahl等人，「Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 β receptor components,」 Science (1994) 263:92；Finbloom等人，「IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential

assembly of Stat1 and Stat3 complexes in human T cells and monocytes,」 J. Immunol. (1995) 155:1079 ; Bacon等人, 「Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of Jak2 and Tyk2: differential use of Janus family kinases by IL-2 and IL-12,」 J. Exp. Med. (1995) 181:399 ; Welham 等人, 「Interleukin-13 signal transduction in lymphohemopoietic cells: similarities and differences in signal transduction with interleukin-4 and insulin,」 J. Biol. Chem. (1995) 270:12286 ; Parham 等人, 「A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R,」 J. Immunol. (2002) 168:5699。活化之TYK2隨後繼續進一步磷酸化信號傳導蛋白, 例如STAT家族之成員, 包括STAT1、STAT2、STAT4及STAT6。

由IL-23之TYK2活化與發炎性腸病(IBD)、克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎相關聯。Duerr 等人, 「A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene,」 Science (2006) 314:1461-1463。TYK2作為IL-23之下游效應物亦在牛皮癬、關節黏連性脊椎炎及貝歇氏症(Behçet's disease)中起作用。Cho 等人, 「Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease,」 N. Engl. J. Med (2011) 365:1612-1623 ; Cortes 等人, 「Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci,」 Nat. Genet. (2013) 45(7):730-738 ; Remmers 等人, 「Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2

regions associated with Behçet's disease,」 Nat. Genet. (2010) 42:698-702。2,622名患有牛皮癬之個體之全基因體關聯研究鑑別疾病易感性與TYK2之間之關聯。Strange等人，「A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1,」 Nat. Genet. (2010) 42:985-992。TYK2之剔除或酪胺酸磷酸化抑制劑抑制顯著減輕IL-23及IL-22二者誘導之皮膚炎。Ishizaki等人，「Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation,」 Intl. Immunol. (2013), doi: 10.1093/intimm/dxt062。

TYK2亦在諸如氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺癌及囊性纖維化等呼吸疾病中起作用。杯形細胞增生(GCH)及黏液分泌過多係由IL-13誘導之TYK2活化介導，其進而活化STAT6。Zhang等人，「Docking protein Gab2 regulates mucin expression and goblet cell hyperplasia through TYK2/STAT6 pathway,」 FASEB J. (2012) 26:1-11。

降低之TYK2活性導致保護關節免於膠原抗體誘導之關節炎，即人類類風濕性關節炎之模型。在機理上，降低之Tyk2活性降低 T_h1/T_h17 相關細胞介素及基質金屬蛋白酶及發炎之主要標記的產生。Ishizaki等人，「Tyk2 deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice,」 Intl. Immunol. (2011) 23(9):575-582。

與對照相比，TYK2剔除小鼠在實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE，多發性硬化(MS)之動物模型)中顯示完全抵抗，在脊髓中無CD4T細胞之浸潤，此表明在MS中，TYK2對致病性CD4介導疾病之發展至關重要。Oyamada等人，「Tyrosine Kinase 2 Plays Critical Roles in the

Pathogenic CD4 T Cell Responses for the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis,」 J. Immunol. (2009) 183:7539-7546。此確證先前研究將增加之TYK2表現與MS易感性聯繫起來。Ban等人，「Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor,」 Eur J. Hum. Genet. (2009) 17:1309-1313。TYK2之功能突變之喪失導致神經元之脫髓鞘減少及髓鞘再生增加，此進一步表明TYK2抑制劑在治療MS及其他CNS脫髓鞘病症中之作用。

TYK2係IL-12及IL-23二者共同之唯一信號傳導信使。TYK2剔除減少小鼠中甲基化BSA注射誘導之足墊厚度、咪喹莫特(imiquimod)誘導之牛皮癬樣皮膚發炎及硫酸葡聚糖鈉或2,4,6-三硝基苯磺酸誘導之結腸炎。

各種I型IFN信號傳導基因與全身性紅斑狼瘡(SLE，一種自體免疫病症)的接合連接及相關性研究顯示功能突變喪失與TYK2之間之強的顯著相關性且降低具有受侵襲成員之家族中之SLE的盛行率。Sigurdsson等人，「Polymorphisms in the Tyrosine Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus,」 Am. J. Hum. Genet. (2005) 76:528-537。患有SLE之個體針對未受侵襲之同類群組的全基因體相關性研究顯示TYK2基因座與SLE之間之高度相關性。Graham等人，「Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus,」 PLoS Genetics (2011) 7(10):e1002341。

已顯示TYK2在維持腫瘤監督中起重要作用，且TYK2剔除小鼠顯示受損之細胞毒性T細胞反應，且加速腫瘤發展。然而，該等效應與天然殺手(NK)及細胞毒性T淋巴球之有效抑制相關，表明TYK2抑制劑將高度適

於自體免疫病症或移植排斥之治療。儘管其他JAK家族成員(例如JAK3)在免疫系統中具有相似作用，但由於TYK2涉及更少且更密切相關之信號傳導路徑從而導致更少脫靶效應，因此被視為優異靶標。Simma等人，「Identification of an Indispensable Role for Tyrosine Kinase 2 in CTL-Mediated Tumor Surveillance,」 *Cancer Res.* (2009) 69:203-211。

然而，與Simma等人在T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)研究中觀察到之減少之腫瘤監督矛盾的是，T-ALL經由TYK2經由STAT1介導之信號轉導高度依賴於IL-10以經由上調抗細胞凋亡蛋白BCL2維持癌細胞存活。TYK2、而非其他JAK家族成員之減弱減少細胞生長。促使癌細胞存活之TYK2之特異性活化突變包括FERM結構域(G36D、S47N及R425H)、JH2結構域(V731I)及激酶結構域(E957D及R1027H)之彼等活化突變。然而，亦鑑別TYK2之激酶功能對於增加癌細胞存活係必需的，此乃因除了活化突變(E957D)外特徵亦在於激酶失活突變(M978Y或M978F)之TYK2酶導致轉變失敗。Sanda等人，「TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia,」 *Cancer Disc.* (2013) 3(5):564-577。

因此，TYK2之選擇性抑制已視為患有IL-10及/或BCL2成癮腫瘤之患者的適宜靶標，例如70%之成人T細胞白血病病例。Fontan等人，「Discovering What Makes STAT Signaling TYK in T-ALL,」 *Cancer Disc.* (2013) 3:494-496。

TYK2介導之STAT3信號傳導亦已顯示可介導由類澱粉- β (A β)肽引起之神經元細胞死亡。A β 投與後STAT3之降低之TYK2磷酸化導致減少之神經元細胞死亡，且在阿茲海默氏病患者之死後腦中觀察到STAT3之磷

酸化增加。Wan等人，「Tyk/STAT3 Signaling Mediates β -Amyloid-Induced Neuronal Cell Death: Implications in Alzheimer's Disease,」 J. Neurosci. (2010) 30(20):6873-6881。

JAK-STAT信號傳導路徑之抑制亦參與毛髮生長以及與斑禿相關之脫髮的逆轉。Xing等人，「Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition,」 Nat. Med. (2014) 20:1043-1049；Harel等人，「Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth,」 Sci. Adv. (2015) 1(9):e1500973。

因此，抑制TYK2活性之化合物係有益的，尤其對JAK2具有選擇性之彼等化合物。該等化合物應遞送有利地治療本文所述病況中之一或多者而無與JAK2抑制相關之副作用的藥理學反應。

即使TYK2抑制劑為業內已知，但仍繼續需要提供具有更有效或有利的醫藥相關性質之新穎抑制劑。舉例而言，具有增加之活性、對其他JAK激酶(尤其JAK2)具有選擇性及ADMET (吸收、分佈、代謝、排泄及/或毒性)性質之化合物。因此，在一些實施例中，本發明提供對JAK2顯示選擇性之TYK2抑制劑。

可在活體外、在活體內或在細胞系中分析本發明中所用化合物作為TYK2或其突變體之抑制劑之活性。活體外分析包括測定活化TYK2或其突變體之磷酸化活性及/或後續功能後果或ATP酶活性之抑制的分析。替代活體外分析量化抑制劑結合TYK2之能力。可藉由以下方式量測抑制劑結合：在結合之前對抑制劑實施放射性標記，分離抑制劑/TYK2複合物且測定所結合放射性標記之量。另一選擇為，可藉由運行競爭實驗測定抑制劑結合，其中將新抑制劑與結合至已知放射性配體之TYK2一起培育。可

用於分析TYK2抑制劑之代表性活體外及活體內分析包括(例如)全文以引用方式併入本文中之每一參考文獻中闡述及揭示之彼等分析。用於分析在本發明用作TYK2或其突變體之抑制劑之化合物之詳細條件陳述於下文實例中。

如本文中所用術語「治療(treatment、treat及treating)」係指逆轉、緩解如本文所闡述之疾病或病症或其一或多種症狀、延遲其發作或抑制其進展。在一些實施例中，可在已發生一或多種症狀後投與治療。在其他實施例中，可在不存在症狀之情況下投與治療。舉例而言，可在症狀發作前(例如，鑒於症狀之歷史及/或鑒於遺傳或其他易感性因素)向易感個體投與治療。亦可在症狀消退後繼續治療以(例如)預防或延遲其復發。

所提供化合物係TYK2抑制劑且因此可用於治療一或多種與TYK2或其突變體之活性相關之病症。因此，在一些實施例中，本發明提供治療TYK2介導之病症之方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥上可接受之組合物的步驟。

如本文中所使用，本文所用之術語「TYK2介導之」病症、疾病及/或病況意指已知TYK2或其突變體起作用之任一疾病或其他有害病況。因此，本發明之另一實施例係關於治療一或多種已知TYK2或其突變體起作用之疾病或減弱其嚴重程度。該等TYK2介導之病況包括(但不限於)自體免疫病症、發炎病症、增殖性病症、內分泌病症、神經病症及與移植相關之病症。

在一些實施例中，本發明提供治療一或多種病症之方法，其中該等病症係選自自體免疫病症、發炎病症、增殖性病症、內分泌病症、神經病症及與移植相關之病症，該方法包含向有需要之患者投與包含有效量之本

發明化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物。

在一些實施例中，該病症係自體免疫病症。在一些實施例中，該病症係選自1型糖尿病、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、牛皮癬、貝歇氏症、POEMS症候群、克隆氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

在一些實施例中，該病症係發炎病症。在一些實施例中，發炎病症係類風濕性關節炎、氣喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、肝腫大、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病。

在一些實施例中，該病症係增殖性病症。在一些實施例中，增殖性病症係血液癌症。在一些實施例中，增殖性病症係白血病。在一些實施例中，白血病係T細胞白血病。在一些實施例中，T細胞白血病係T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)。在一些實施例中，增殖性病症係真性紅血球增多症、骨髓纖維化、特發性或血小板增多症。

在一些實施例中，該病症係內分泌病症。在一些實施例中，內分泌病症係多囊性卵巢症候群、克魯松氏症候群(Crouzon's syndrome)或1型糖尿病。

在一些實施例中，該病症係神經病症。在一些實施例中，神經病症係阿茲海默氏病。

在一些實施例中，增殖性病症與TYK2之一或多個活化突變相關。在一些實施例中，TYK2之活化突變係FERM結構域、JH2結構域或激酶結構域之突變。在一些實施例中，TYK2之活化突變係選自G36D、S47N、R425H、V731I、E957D及R1027H。

在一些實施例中，該病症與移植相關。在一些實施例中，與移植相關之病症係移植排斥或移植物抗宿主病。

在一些實施例中，該病症與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與I型干擾素信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-10信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-12信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-23信號傳導相關。

本發明化合物亦可用於治療皮膚之發炎性或過敏性病況，例如牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮症、白斑病、過敏性血管炎、蕁麻疹、大疱性類天疱瘡、紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、副腫瘤性天疱瘡、後天性水疱性表皮松解症、尋常瘡瘡及皮膚之其他發炎性或過敏性病況。

本發明化合物亦可用於治療其他疾病或病況(例如具有發炎性組分之疾病或病況)，例如，治療眼睛疾病及病況(例如眼過敏性、結膜炎、乾燥性角結膜炎及春季結膜炎)、侵襲鼻子之疾病(包括過敏性鼻炎)及涉及或具有自體免疫組分或病因之發炎性疾病，包括自體免疫血液學病症(例如溶血性貧血、再生障礙性貧血、單純紅血球性貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮症、韋格納氏肉芽腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活動型肝炎、重症肌無力、史蒂文斯-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克隆氏病)、腸躁症候群、乳糜瀉、齒根骨膜炎、透明膜病、腎病、腎小球疾病、酒精性肝病、多發性硬化、內分泌眼病、格雷夫斯氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化、原發性膽汁性硬化、葡萄膜炎(前葡萄膜炎及後葡萄膜炎)、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、乾燥性角結膜炎及春季角結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、全身

性幼年型特發性關節炎、隱熱蛋白相關之週期性症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、腎小球性腎炎(具有及無腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小病變腎病變)、慢性肉芽腫病、子宮內膜異位症、鉤端螺旋體病腎病、青光眼、視網膜疾病、老化、頭痛、疼痛、複雜性區域疼痛症候群、心肥大、肌萎縮、異化病症、肥胖症、胎兒生長遲緩、高膽固醇血症、心臟病、慢性心臟衰竭、間皮瘤、止汗外胚層發育不良、貝賽特氏病(Behcet's disease)、色素失調症、柏哲德氏病(Paget's disease)、胰臟炎、遺傳性週期性發熱症候群、氣喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、嚴重、支氣管炎及鍛煉誘導之氣喘)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、嗜伊紅球增多症、過敏性、過敏反應、鼻竇炎、眼過敏性、二氧化矽誘導之疾病、COPD (損害、氣道發炎、支氣管高反應性、重塑或疾病進展減少)、肺病、囊性纖維化、酸誘導之肺損傷、肺高血壓、多神經病變、白內障、肌肉發炎結合全身性硬化、包涵體肌炎、重症肌無力、甲狀腺炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、扁平苔癬、1型糖尿病或2型糖尿病、闌尾炎、異位性皮膚炎、氣喘、過敏症、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥、結腸炎、結膜炎、克隆氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髌炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨-舒二氏紫斑病(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病變、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、多肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎

盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、眼色素層炎、陰道炎、血管炎或外陰炎。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係選自急性及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、全身性幼年型特發性關節炎(SJIA)、隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS)及骨關節炎。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係 T_h1 或 T_h17 介導之疾病。在一些實施例中， T_h17 介導之疾病係選自全身性紅斑狼瘡、多發性硬化及發炎性腸病(包括克隆氏病或潰瘍性結腸炎)。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係選自薛格連氏症候群、過敏性病徵、骨關節炎、眼睛之病況(例如眼過敏性、結膜炎、乾燥性角結膜炎及春季結膜炎)及侵襲鼻子之疾病(例如過敏性鼻炎)。

此外，本發明提供根據本文定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽或水合物或溶劑化合物的用途，其用於製備用於治療自體免疫病症、發炎病症或增殖性病徵或結合移植通常出現之病症的藥劑。

組合療法

端視欲治療之特定病況或疾病而定，可與本發明化合物及組合物組合投與額外治療劑，該等治療劑通常經投與以治療該病況。如本文中所使用，通常投與以治療特定疾病或病況之額外治療劑稱為「適於所治療之疾病或病況」。

在某些實施例中，所提供組合或其組合物與另一治療劑組合投與。

亦可與本發明組合組合之藥劑之實例包括(不限於)：用於阿茲海默氏

病之治療劑，例如Aricept[®]及Excelon[®]；用於HIV之治療劑，例如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森病之治療劑，例如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅吡尼洛(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴隱亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexephendyl)及金剛烷胺；用於治療多發性硬化(MS)之藥劑，例如β干擾素(例如，Avonex[®]及Rebif[®])、Copaxone[®]及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於氣喘之治療劑，例如沙丁胺醇(albuterol)及Singulair[®]；用於治療精神分裂症之藥劑，例如再普樂(zyprexa)、維思通(risperdal)、思瑞康(seroquel)及氟派醇(haloperidol)；抗發炎劑，例如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺及磺胺塞拉金(sulfasalazine)；免疫調節及免疫阻抑性藥劑，例如環孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及磺胺塞拉金；神經營養因子，例如，乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥藥、離子通道阻斷劑、利蘆噻唑(riluzole)及抗帕金森病藥；用於治療心血管疾病之藥劑，例如β-阻斷劑、ACE抑制劑、利尿藥、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及史他汀(statin)；用於治療肝病之藥劑，例如皮質類固醇、消膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒藥；用於治療血液病症之藥劑，例如皮質類固醇、抗白血病藥及生長因子；延長或改良藥物動力學之藥劑，例如細胞色素P450抑制劑(即，代謝破壞抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如，酮康唑(ketokenazole)及利托那韋)及用於治療免疫缺陷病症之藥劑，例如γ-球蛋白。

在某些實施例中，本發明之組合療法或其醫藥上可接受之組合物與

單株抗體或siRNA治療劑組合投與。

彼等額外藥劑可與所提供組合療法分開投與作為多個劑量方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，其以單一組合物與本發明化合物混合至一起。若作為多個劑量方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依序或在一段時間內彼此、通常在5小時內彼此提交。

如本文中所用術語「組合(combination、combined)」及相關術語係指同時或依序投與本發明治療劑。舉例而言，本發明組合可與另一治療劑同時或依序以分開的單位劑型或以單一單位劑型一起投與。

存在於本發明組合物中之額外治療劑之量將不超過在包含該治療劑作為唯一活性藥劑之組合物中通常投與之量。較佳地，本文所揭示組合物中額外治療劑之量將在包含該藥劑作為唯一治療活性藥劑之組合物中通常所存在量之約50%至100%之範圍內。

在一個實施例中，本發明提供包含式I化合物及一或多種額外治療劑之組合物。該治療劑可與式I化合物一起投與，或可在式I化合物投與之前或之後投與。在下文中進一步詳細闡述適宜治療劑。在某些實施例中，式I化合物可在治療劑之前高達5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5、小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。在其他實施例中，式I化合物可在治療劑之後高達5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5、小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。

在另一實施例中，本發明提供藉由向有需要之患者投與式I化合物及

一或多種額外治療劑來治療發炎性疾病、病症或病況之方法。該等額外治療劑可為小分子或重組生物試劑且包括(例如)乙醯胺酚(acetaminophen)、非類固醇抗發炎藥物(NSAID)(例如阿斯匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac)(Lodine®)及塞來昔布(celecoxib))、秋水仙鹼(colchicine)(Colcrys®)、皮質類固醇(例如普賴松(prednisone)、普賴蘇穠(prednisolone)、甲基普賴蘇穠、氫化可體松(hydrocortisone)及諸如此類)、丙磺舒(probenecid)、別嘌呤醇(allopurinol)、非布索坦(februxostat)(Uloric®)、磺胺塞拉金(Azulfidine®)、抗瘧疾藥(例如羥基氯喹(hydroxychloroquine)(Plaquenil®)及氯喹(chloroquine)(Aralen®))、胺甲喋呤(methotrexate)(Rheumatrex®)、金鹽(例如硫化葡糖金(Solganal®)、硫蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(auranofin)(Ridaura®))、D-青黴胺(D-penicillamine)(Depen®或Cuprimine®)、硫唑喋呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)(Leukeran®)、環孢素(Sandimmune®)、來氟米特(leflunomide)(Arava®)及「抗TNF」藥劑(例如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英利昔單抗(infliximab)(Remicade®)、戈利木單抗(golimumab)(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)(Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab)(Humira®))、「抗IL-1」藥劑(例如阿那白滯素(anakinra)(Kineret®)及利納西普(rilonacept)(Arcalyst®))、卡那單抗(canakinumab)(Ilaris®)、抗Jak抑制劑(例如托法替尼(tofacitinib))、抗體(例如利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®))、「抗T細胞」藥劑(例如阿巴西普(abatacept)(Orencia®))、「抗IL-6」藥劑(例如托珠單抗(tocilizumab)(Actemra®))、雙氯芬酸

(diclofenac)、可體松(cortisone)、玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)、單株抗體(例如他尼珠單抗(tanezumab))、抗凝劑(例如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及殺鼠靈(warfarin) (Coumadin®))、止瀉藥(例如地芬諾酯(diphenoxylate) (Lomotil®)及洛哌丁胺(loperamide) (Imodium®))、膽汁酸結合劑(例如消膽胺)、阿洛司瓊(alosetron) (Lotronex®)、魯比前列酮(lubiprostone) (Amitiza®)、輕瀉劑(例如鎂乳(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®)、抗膽鹼藥或鎮痙藥(例如雙環維林(dicyclomine) (Bentyl®)、Singulair®)、 β -2激動劑(例如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、異丙喘寧(metaproterenol) (Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate) (Maxair®)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate) (Brethaire®)、昔萘酸沙美特羅(salmeterol xinafoate) (Serevent®)及福莫特羅(formoterol) (Foradil®))、抗膽鹼藥劑(例如異丙托溴銨(ipratropium bromide) (Atrovent®)及噻托銨(tiotropium) (Spiriva®))、吸入皮質類固醇(例如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide) (Azmecort®)、莫米松(mometasone) (Asthmanex®)、布地奈德(budesonide) (Pulmocort®)及氟尼縮松(flunisolide) (Aerobid®))、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸鈉(cromolyn sodium)(Intal®)、甲基黃嘌呤(例如茶鹼(theophylline) (Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼)、IgE抗體(例如奧馬珠單抗(omalizumab) (Xolair®))、核苷逆轉錄酶抑制劑(例如齊多夫定(zidovudine) (Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir) (Ziagen®)、阿巴卡韋/

拉米夫定(lamivudine) (Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、去羥肌苷(didanosine) (Videx®)、恩曲他濱(emtricitabine) (Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(stavudine) (Zerit®)及紮昔他賓(zalcitabine) (Hivid®)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(例如地拉韋定(delavirdine) (Rescriptor®)、依法韋倫(efavirenz) (Sustiva®)、奈韋拉平(nevairapine) (Viramune®)及依曲韋林(etravirine) (Intelence®))、核苷酸逆轉錄酶抑制劑(例如泰諾福韋(tenofovir) (Viread®))、蛋白酶抑制劑(例如氨普那韋(amprenavir) (Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir) (Reyataz®)、達如那韋(darunavir) (Prezista®)、呖山那韋(fosamprenavir) (Lexiva®)、茆地那韋(indinavir) (Crixivan®)、洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(Kaletra®)、奈芬那韋(nelfinavir) (Viracept®)、利托那韋(Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir) (Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(tipranavir) (Aptivus®))、進入抑制劑(例如恩夫韋肽(enfuvirtide) (Fuzeon®)及馬拉維洛(maraviroc) (Selzentry®))、整合酶抑制劑(例如雷特格韋(raltegravir) (Isentress®)、多柔比星(doxorubicin) (Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(vincristine) (Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib) (Velcade®)及地塞米松(dexamethasone) (Decadron ®)與雷利竇邁(lenalidomide) (Revlimid ®)之組合)或其任一組合。

在另一實施例中，本發明提供治療類風濕性關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：非類固醇抗發炎藥物(NSAID) (例如阿斯匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞來昔布)、皮質類固醇(例如普賴松、普賴蘇穠、甲基普賴

蘇糴、氫化可體松及諸如此類)、磺胺塞拉金(Azulfidine®)、抗瘧疾藥(例如羥基氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®))、胺甲喋呤(Rheumatrex®)、金鹽(例如硫化葡糖金(Solganal®)、硫蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®))、D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytosan®)、氮芥苯丁酸(Leukeran®)、環孢素(Sandimmune®)、來氟米特(Arava®)及「抗TNF」藥劑(例如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®))、「抗IL-1」藥劑(例如阿那白滯素(Kineret®)及利納西普(Arcalyst®))、抗體(例如利妥昔單抗(Rituxan®))、「抗T細胞」藥劑(例如阿巴西普(Orencia®))及「抗IL-6」藥劑(例如托珠單抗(Actemra®))。

在一些實施例中，本發明提供治療骨關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：乙醯胺酚、非類固醇抗發炎藥物(NSAID) (例如阿斯匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞來昔布)、雙氯芬酸、可體松、玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)及單株抗體(例如他尼珠單抗)。

在一些實施例中，本發明提供治療全身性紅斑狼瘡之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：乙醯胺酚、非類固醇抗發炎藥物(NSAID) (例如阿斯匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞來昔布)、皮質類固醇(例如普賴松、普賴蘇糴、甲基普賴蘇糴、氫化可體松及諸如此類)、抗瘧疾藥(例如羥基氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®))、環磷醯胺(Cytosan®)、胺甲喋呤(Rheumatrex®)、硫唑嘌呤(Imuran®)及抗凝劑(例如肝素(Calciparine®)

或Liquaemin®)及殺鼠靈(Coumadin®))。

在一些實施例中，本發明提供治療克隆氏病、潰瘍性結腸炎或發炎性腸病之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：美沙拉明(mesalamine) (Asacol®)、磺胺塞拉金(Azulfidine®)、止瀉藥(例如地芬諾酯(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®))、膽汁酸結合劑(例如消膽胺)、阿洛司瓊(Lotronex®)、魯比前列酮(Amitiza®)、輕瀉劑(例如鎂乳、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®)及抗膽鹼藥或鎮痙藥(例如雙環維林(Bentyl®))、抗TNF療法、類固醇及抗生素(例如甲硝唑(Flagyl)或賽普沙辛(ciprofloxacin))。

在一些實施例中，本發明提供治療氣喘之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：Singulair®、 β -2激動劑(例如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、異丙喘寧(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、昔萘酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®))、抗膽鹼藥(例如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®))、吸入皮質類固醇(例如普賴松、普賴蘇穩、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®)、色甘酸鈉(Intal®)、甲基黃嘌呤(例如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyll®、Theo-24®)及胺茶鹼)及IgE抗體(例如奧馬珠單抗(Xolair®))。

在一些實施例中，本發明提供治療COPD之方法，其包含向有需要之

患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑： β -2激動劑(例如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、異丙喘寧(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、昔萘酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)、抗膽鹼藥(例如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®))、甲基黃嘌呤(例如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyll®、Theo-24®)及胺茶鹼)、吸入皮質類固醇(例如普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®)。

在另一實施例中，本發明提供治療血液學惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、多柔比星(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、普賴松、hedgehog信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛-JAK抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供治療實體腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、多柔比星(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、普賴松、hedgehog信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛-JAK抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供治療血液學惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及Hedgehog (Hh)信號傳導路徑抑制劑。在

一些實施例中，血液學惡性病係DLBCL (Ramirez 等人，「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma」 Leuk. Res. (2012),於7月17日在線發佈，且其全部內容以引用方式併入本文中)。

在另一實施例中，本發明提供治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytosan®)、多柔比星(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、普賴松、hedgehog信號傳導抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供治療多發性骨髓瘤之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：硼替佐米(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)、hedgehog信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑與雷利竇邁(Revlimid®)之組合。

在另一實施例中，本發明提供治療疾病或減輕疾病之嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及BTK抑制劑，其中該疾病係選自發炎性腸病、關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、血管炎、特發性血小板減少紫斑症(ITP)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾病(Still's disease)、幼年型關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷氏病(Graves' disease)、自體免疫甲狀腺炎、薛格連氏症候群、多發性硬化、全身性硬化、神經萊姆病(Lyme neuroborreliosis)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性瀰漫性腦脊髓炎、艾迪森氏病、斜視

性眼陣攣-肌陣攣症候群、強直性脊柱炎、抗磷脂抗體症候群、再生障礙性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫胃炎、惡性貧血、乳糜瀉、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少紫斑症、視神經炎、硬皮症、原發性膽汁性硬化、賴特氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顛動脈炎、溫自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、牛皮癬、全身脫毛、貝賽特氏病、慢性疲勞、自主神經障礙、膜性腎小球性腎病變、子宮內膜異位症、間質性膀胱炎、尋常天庖瘡、大庖性類天庖瘡、神經性肌強直、硬皮症、外陰痛、過度增殖疾病、移植器官或組織排斥、獲得性免疫缺陷症候群(AIDS，亦稱作HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主病、移植、轉輸、過敏反應、過敏(例如，對植物花粉、乳膠、藥物、食物、昆蟲毒素、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂等過敏)、I型過敏性、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎、氣喘、闌尾炎、異位性皮膚炎、氣喘、過敏症、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥、結腸炎、結膜炎、克隆氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髌炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨-舒二氏紫斑病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病變、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、多肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、眼色素層炎、陰道炎、血管炎、或外陰炎、B細胞增殖病症(例如瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性

淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤(亦稱作漿細胞骨髓瘤)、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、何傑金氏淋巴瘤、漿細胞瘤、結節外邊緣區B細胞淋巴瘤、結節邊緣區B細胞淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、縱膈(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病)、乳癌、前列腺癌或肥大細胞癌(例如，肥大細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身性肥大細胞增多症)、骨癌、結腸直腸癌、胰臟癌、骨及關節疾病(包括但不限於類風濕性關節炎、血清陰性脊椎關節病(包括強直性脊柱炎、牛皮癬性關節炎及賴特氏疾病)、貝賽特氏病、薛格連氏症候群、全身性硬化、骨質疏鬆症、骨癌、骨轉移)、血栓栓塞性病(例如，心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈分流術後再閉塞、主動脈冠狀動脈分流術後再狹窄、中風、短暫缺血、周邊動脈阻塞性病、肺栓塞、深靜脈血栓形成)、發炎性骨盆疾病、尿道炎、皮膚曬傷、鼻竇炎、肺炎、腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、牙齦炎、闌尾炎、胰臟炎、膽囊炎、無 γ 球蛋白血症、牛皮癬、過敏症、克隆氏病、腸躁症候群、潰瘍性結腸炎、薛格連氏疾病、組織移植排斥、移植器官超急性排斥、氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自體免疫多腺疾病(亦稱作自體免疫多腺症候群)、自體免疫脫髮、惡性貧血、腎小球性腎炎、皮肌炎、多發性硬化、硬皮症、血管炎、自體免疫溶血及血小板減少狀態、古巴士德氏症候

群、動脈粥樣硬化、艾迪森氏病、帕金森氏病、阿茲海默氏病、糖尿病、敗血性休克、全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少紫斑症、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、異位性皮膚炎、變性關節疾病、白斑病、自體免疫垂體功能減退、格林-巴利症候群、貝賽特氏病、硬皮病、蕈樣真菌病、急性發炎反應(例如急性呼吸窘迫症候群及缺血/再灌注損傷)及格雷氏病。

在另一實施例中，本發明提供治療疾病或減輕疾病之嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自癌症、神經變性病、血管生成病症、病毒疾病、自體免疫疾病、發炎病症、激素相關疾病、與器官移植相關之病況、免疫缺陷病症、破壞性骨病症、增殖病症、傳染病、與細胞死亡相關之病況、凝血酶誘導之血小板聚集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、肝病、涉及T細胞活化之病理性免疫病況、心血管病症及CNS病症。

在另一實施例中，本發明提供治療疾病或減輕疾病之嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自良性或惡性腫瘤、腦、腎(例如，腎細胞癌(RCC))、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺、陰道、子宮內膜、子宮頸、睪丸、生殖泌尿道、食管、喉、皮膚、骨或甲狀腺癌或實體腫瘤、肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經胚細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌(尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤)或頭頸腫瘤、表皮增殖過度、牛皮癬、前列腺增生、贅瘤形成、上皮特徵贅瘤形成、腺瘤、腺癌、角質棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤(包括(例如)非何傑金氏淋

巴瘤(NHL)及何傑金氏淋巴瘤(亦稱作何傑金氏或何傑金氏病))、乳房癌、濾泡癌、未分化癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤或白血病、包括考登症候群(Cowden syndrome)、Lhermitte-Dudos病及Bannayan-Zonana症候群之疾病或PI3K/PKB路徑異常活化之疾病、任何類型或成因之氣喘(包括固有(非過敏性)氣喘及非固有(過敏性)氣喘、輕度氣喘、中度氣喘、嚴重氣喘、支氣管炎氣喘、鍛煉誘導之氣喘、職業性氣喘及細菌感染後誘導之氣喘)、急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺、氣道或肺病(COPD、COAD或COLD)(包括慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難、肺氣腫)以及隨其他藥物療法(具體而言，其他吸入藥物療法)發生之氣道超敏反應加劇、任何類型或成因之支氣管炎(包括但不限於急性、花生仁吸入性、卡他性、格魯布性、慢性或結核性支氣管炎)、任何類型或成因之塵肺病(一種發炎性、通常為職業性的肺病，無論慢性或急性皆常常伴有氣道阻塞且由反覆吸入粉塵而引發)(包括(例如)鋁塵肺、炭塵肺、石棉塵肺、石末塵肺、毛髮塵肺、鐵塵肺、矽塵肺、煙草塵肺及棉塵肺)、呂弗勒氏症候群(Loffler's syndrome)、嗜伊紅球性、肺炎、寄生性(具體而言後生動物)感染(包括熱帶嗜伊紅球增多症)、支氣管肺曲黴菌病、結節性多動脈炎(包括丘格-斯特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome))、嗜伊紅球性肉芽腫及由藥物-反應引發之侵襲氣道之嗜伊紅球相關病症、牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮症、白斑病、過敏性血管炎、蕁麻疹、大疱性類天疱瘡、紅斑狼瘡、天疱瘡、後天性水疱性表皮鬆解症、結膜炎、乾燥性角結膜炎及春季結膜炎、侵襲鼻子之疾病(包括過敏性鼻炎)及涉及或具有自體免疫組分或病因之發炎性疾病，包括自體免疫血液學病症(例如溶血

性貧血、再生障礙性貧血、單純紅血球性貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮症、韋格納氏肉芽腫病、皮膚炎、慢性活動型肝炎、重症肌無力、史蒂文斯-約翰遜症候群、特發性口炎性腹瀉、自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克隆氏病)、內分泌眼病、格雷夫斯氏病、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化、原發性膽汁性硬化、葡萄膜炎(前葡萄膜炎及後葡萄膜炎)、乾燥性角結膜炎及春季角結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎及腎小球性腎炎(具有及無腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小病變腎病變、再狹窄、心臟擴大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風及鬱血性心臟衰竭、阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、杭丁頓氏病、及腦缺血及由創傷性損傷、麩胺酸鹽神經毒性及低氧引起之神經變性疾病。

在一些實施例中，本發明提供治療疾病或減輕疾病之嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及Bcl-2抑制劑，其中該疾病係發炎病症、自體免疫病症、增殖病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症。在一些實施例中，該病症係增殖病症、狼瘡或狼瘡性腎炎。在一些實施例中，增殖病症係慢性淋巴球性白血病、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、何傑金氏病、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、骨髓發育不良症候群、淋巴瘤、血液腫瘤或實體腫瘤。

在一些實施例中，本發明提供治療疾病或減輕疾病之嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與TYK2假激酶(JH2)結構域結合化合物及TYK2激酶(JH1)結構域結合化合物。在一些實施例中，該疾病係自體免疫病症、發炎病症、增殖性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病

症。在一些實施例中，JH2結合化合物係式I化合物。其他適宜JH2結構域結合化合物包括以下中所述之彼等：WO2014074660A1、WO2014074661A1、WO2015089143A1，每一者之內容以引用方式併入本文中。適宜JH1結構域結合化合物包括WO2015131080A1中所述之彼等，該案件之內容以引用方式併入本文中。

根據本發明方法之化合物及組合物可使用可有效治療自體免疫病症、發炎病症、增殖性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症或減輕其嚴重程度的任何量及任何投與途徑來投與。端視個體物種、年齡及一般狀況、感染嚴重程度、特定藥劑、其投與模式及諸如此類，所需確切量可隨個體而變化。本發明化合物較佳調配為劑量單位形式以便於投與及統一劑量。如本文中所使用，表達「劑量單位形式」係指適於欲治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應理解，本發明化合物及組合物之總日用量將由主治醫師在合理的醫學判斷範圍內決定。任一特定患者或生物體之具體有效劑量值可取決於多個因素，包括所治療病症及病症之嚴重程度；所用具體化合物之活性；所用具體組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用具體化合物之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療持續時間；與所用具體化合物組合或同時使用之藥物；及醫療技術中熟知之類似因素。如本文中所用術語「患者」意指動物，較佳係哺乳動物，且最佳係人類。

端視所治療感染之嚴重程度而定，本發明之醫藥上可接受之組合物可以下列方式投與人類及其他動物：經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜腔內、局部(以粉劑、軟膏或滴劑形式)、經頰(以經口或鼻噴霧形式)或諸如此類。在某些實施例中，本發明化合物可以約0.01 mg/kg

至約50 mg/kg且較佳約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重/天之劑量值每天一或多次經口或非經腸投與以獲得期望治療效應。

用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物外，液體劑型可含有業內通常使用之惰性稀釋劑(例如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(具體而言棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及山梨醇酐之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包括佐劑，例如潤濕劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適宜分散或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為存於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑尤其係水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。另外，照慣例採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成甘油單酸酯或甘油二酸酯。此外，在可注射製劑中使用諸如油酸等脂肪酸。

可注射調配物可藉由(例如)經由細菌截留過濾器過濾或藉由納入滅菌劑來滅菌，該等滅菌劑呈無菌固體組合物形式且可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

為延長本發明化合物之效應，通常期望自皮下或肌內注射來減緩化合物之吸收。此可藉由使用具有較差水溶性之結晶或非晶型材料的液體懸

浮液來完成。化合物之吸收速率則取決於其溶解速率，而溶解速率進而可取決於晶體大小及晶體形式。或者，非經腸投與化合物之延遲吸收係藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來完成。可注射儲積形式係藉由在生物可降解聚合物(例如聚乳酸-聚甘醇酸)中形成化合物之微囊基質來製備。根據化合物對聚合物之比率及所採用特定聚合物之性質，可控制化合物之釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。儲積可注射調配物亦係藉由使化合物陷獲於與身體組織相容之脂質粒或微乳液中來製備。

用於直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適宜無刺激性賦形劑或載劑(例如可可油、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體，且由此可在直腸或陰道腔內融化並釋放活性化合物。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在該等固體劑型中，將活性化合物與至少一種惰性、醫藥上可接受之賦形劑或載劑(例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下各項混合：a)填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，例如甘油；d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶解阻滯劑，例如石蠟；f)吸收促進劑，例如四級銨化合物；g)潤濕劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；h)吸收劑，例如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉；及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。

在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等賦形劑的軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用相似類型之固體組合物作為填充劑。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及包殼，例如腸溶包衣及醫藥調配領域熟知之其他包衣。其可視情況含有遮光劑且亦可為視情況以延遲方式僅或優先在腸道的某一部分中釋放活性成分的組合物。可使用之包埋用組合物的實例包括聚合物質及蠟。在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等賦形劑的軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用相似類型之固體組合物作為填充劑。

活性化合物亦可呈具有一或多種上述賦形劑之微囊封形式。可使用諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣等包衣及包殼來製備錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及粒劑的固體劑型。在該等固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(例如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。該等劑型除惰性稀釋劑以外亦可包括如同通常實踐一般的額外物質，例如壓片潤滑劑及其他壓片助劑(例如硬脂酸鎂及微晶纖維素)。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑且亦可為視情況以延遲方式僅或優先在腸道之某一部分中釋放活性成分的組合物。可使用之包埋用組合物的實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、膏糊、乳霜、洗劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼劑。在無菌條件下將活性組分與醫藥上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦在本發明之範疇內。另外，本發明涵蓋使用經皮貼劑，其具有提供化合物至身體之受控遞送的額外優點。該等劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來

增加化合物橫跨皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

根據一個實施例，本發明係關於抑制生物試樣中之蛋白激酶活性之方法，其包含使該生物試樣與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸之步驟。

根據另一實施例，本發明係關於抑制生物試樣中之TYK2或其突變體之方法，其包含使該生物試樣與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸之步驟。在某些實施例中，本發明係關於不可逆地抑制生物試樣中之TYK2或其突變體之方法，其包含使該生物試樣與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸之步驟。

在另一實施例中，本發明提供相對於JAK1、JAK2及JAK3中之一或多者選擇性抑制TYK2之方法。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3超過2倍選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3超過5倍選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3超過10倍選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3超過50倍選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3超過100倍選擇性。

本文所用術語「生物試樣」包括(但不限於)細胞培養物或其萃取物；自哺乳動物獲得之活體組織檢查材料或其萃取物；及血液、唾液、尿、糞便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

生物試樣中TYK2 (或其突變體)活性之抑制可用於熟習此項技術者已知之多種目的。該等目的之實例包括(但不限於)輸血、器官移植、生物樣品儲存及生物分析。

本發明之另一實施例係關於抑制患者之蛋白激酶活性之方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物之步驟。

根據另一實施例，本發明係關於抑制患者中TYK2或其突變體之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。根據某些實施例，本發明係關於不可逆地抑制患者中TYK2或其突變體中之一或多者之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物之步驟。在其他實施例中，本發明提供治療有需要之患者之由TYK2或其突變體介導之病症的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或其醫藥上可接受之組合物之步驟。該等病症詳細闡述於本文中。

端視欲治療之特定病況或疾病而定，通常投與以治療該病況之額外治療劑亦可存於本發明組合物中。如本文中所使用，通常投與以治療特定疾病或病況之額外治療劑稱為「適於所治療之疾病或病況」。

本發明化合物亦可有利地與其他治療性化合物組合使用。在一些實施例中，其他治療性化合物係抗增殖性化合物。該等抗增殖性化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷基化化合物；組蛋白去乙酰基酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環氧合酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗腫瘤抗代謝藥物；鉑化合物；靶向/降低蛋白或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物；戈那瑞林(gonadorelin)激動劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙磷酸化合物；生物反應調節劑；抗增殖性抗體；類肝素酶抑制劑；Ras致癌同型異構體之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液惡性病之化合物；靶向、降低或抑制

Flt-3活性之化合物；Hsp90抑制劑，例如購自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-丙烯胺基格爾德黴素 (allylaminogeldanamycin) ，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(temozolomide) (Temodal[®])；驅動蛋白紡錘蛋白抑制劑，例如購自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或購自CombinatoRx之噴他脒(pentamidine)/氯丙嗪(chlorpromazine)；MEK抑制劑，例如購自Array BioPharma之ARRY142886、購自AstraZeneca之AZD6244、購自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸(leucovorin)。本文所用術語「芳香酶抑制劑」係指抑制雌激素產生(例如，受質雄烯二酮及睪固酮分別轉化成雌酮及雌二醇)之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其係阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)，且具體而言非類固醇，尤其胺魯米特(aminoglutethimide)、羅穀亞胺(rogletimide)、吡啶并格魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睪內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑(vorozole)、法曲唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦係以商品名Aromasin[™]銷售。福美司坦係以商品名Lentaron[™]銷售。法曲唑係以商品名Afema[™]銷售。阿那曲唑係以商品名Arimidex[™]銷售。來曲唑係以商品名Femara[™]或Femar[™]銷售。胺魯米特係以商品名Orimeten[™]銷售。本發明包含芳香酶抑制劑之化學治療劑的組合尤其可用於治療激素受體陽性腫瘤(例如乳房腫瘤)。

本文所用術語「抗雌激素藥」係指在雌激素受體層面上拮抗雌激素作用之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群

(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)及鹽酸雷洛昔芬。他莫昔芬係以商品名Nolvadex™銷售。鹽酸雷洛昔芬係以商品名Evista™銷售。氟維司群可以商品名Faslodex™投與。本發明包含抗雌激素之化學治療劑之組合尤其可用於治療雌激素受體陽性腫瘤(例如，乳房腫瘤)。

如本文所用術語「抗雄激素」係指任何能夠抑制雄性激素之效應之物質且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide) (Casodex™)。本文所用術語「戈那瑞林激動劑」包括(但不限於)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以商品名Zoladex™投與。

如本文所用術語「拓樸異構酶I抑制劑」包括(但不限於)托泊替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecin)及其類似物(9-硝基喜樹鹼)及巨分子喜樹鹼結合物PNU-166148。伊立替康可以(例如)其市售形式(例如以商標Camptosar™)投與。托泊替康係以商品名Hycamptin™銷售。

本文所用術語「拓樸異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蔥環類抗生素(蔥環)，例如多柔比星(包括脂質體調配物，例如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)、蔥醌類米托蔥醌及洛索蔥醌(losoxantrone)、及鬼臼毒素(podophyllotoxine)類依託泊昔(etoposide)及替尼泊昔(teniposide)。依託泊昔係以商品名Etopophos™銷售。替尼泊昔係以商品名VM 26-Bristol銷售。多柔比星係以商品名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。泛艾黴素係以商品名Farmorubicin™銷售。伊達比星係以以商品名Zavedos™銷售。米托蔥醌係以商品名Novantron銷售。

術語「微管活性劑」係指微管穩定、微管去穩定化合物及微管蛋白

(microtublin)聚合抑制劑，包括但不限於紫杉烷(taxane)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)；長春花生物鹼，例如長春鹼(vinblastine)或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞濱(vinorelbine)；迪莫利德(discodermolide)；秋水仙鹼(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。太平洋紫杉醇係以商品名Taxol™銷售。多西他賽係以商品名Taxotere™銷售。硫酸長春鹼係以商品名Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼係以商品名Farmistin™銷售。

本文所用術語「烷基化化合物」包括(但不限於)環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺係以商品名Cyclostin™銷售。異環磷醯胺係以商品名Holoxan™銷售。

術語「組蛋白去乙醯基酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係指抑制組蛋白去乙醯基酶並具有抗增殖活性之化合物。」此包括(但不限於)辛二醯苯胺異羧酸(SAHA)。

術語「抗腫瘤抗代謝藥物」包括(但不限於)5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化化合物(例如5-氮胞苷(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine))、胺甲蝶呤及依達曲沙(edatrexate)及葉酸拮抗劑(例如培美曲塞(pemetrexed))。卡培他濱係以商品名Xeloda™銷售。吉西他濱係以商品名Gemzar™銷售。

本文所用術語「鉑化合物」包括(但不限於)碳鉑、順鉑(cis-platin，cisplatinum)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。碳鉑可(例如)以其市售形式(例如以商標Carboplat™)投與。奧沙利鉑可(例如)以其市售形式(例如以商標Eloxatin™)投與。

如本文所用術語「靶向/降低蛋白或脂質激酶活性、或蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括(但不限於)蛋白酪氨酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，例如a) 靶向、降低或抑制血小板衍生之生長因子-受體(PDGFR)之活性之化合物，例如靶向、降低或抑制PDGFR之活性之化合物，尤其抑制PDGF受體之化合物，例如N-苯基-2-嘓啶-胺衍生物，例如伊馬替尼(imatinib)、SU101、SU6668及GFB111；b) 靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子-受體(FGFR)之活性之化合物；c) 靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體I(IGF-IR)之活性之化合物，例如靶向、降低或抑制IGF-IR之活性之化合物，尤其抑制IGF-I受體或靶向IGF-I受體或其生長因子之細胞外結構域之抗體的激酶活性之化合物；d) 靶向、降低或抑制Trk受體酪氨酸激酶家族之活性之化合物或ephrin B4抑制劑；e) 靶向、降低或抑制Ax1受體酪氨酸激酶家族之活性之化合物；f) 靶向、降低或抑制Ret受體酪氨酸激酶之活性之化合物；g) 靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪氨酸激酶之活性之化合物，例如伊馬替尼；h) 靶向、降低或抑制作為PDGFR家族之一部分之C-kit受體酪氨酸激酶之活性之化合物，例如靶向、降低或抑制c-Kit受體酪氨酸激酶家族之活性之化合物，尤其抑制c-Kit受體之化合物，例如伊馬替尼；i) 靶向、降低或抑制c-Abl家族之成員、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體之活性的化合物，例如靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物之活性之化合物，例如N-苯基-2-嘓啶-胺衍生物，例如伊馬替尼或尼羅替尼(nilotinib) (AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；來自ParkeDavis之PD173955；或達沙替尼(dasatinib) (BMS-354825)；j) 靶向、降低或抑制蛋白激酶C (PKC)及絲

胺酸/蘇胺酸激酶之Raf家族之成員、MEK、SRC、JAK/泛-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、BTK及TEC家族之成員及/或細胞週期蛋白依賴性激酶家族(CDK)之成員之活性的化合物，包括星狀孢菌素(staurosporine)衍生物，例如米哌妥林(midostaurin)；其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚抑素1 (Bryostatin 1)、哌立福辛(Perifosine)；伊莫福辛(ilmofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異噻啉化合物；FTI；PD184352或QAN697 (P13K抑制劑)或AT7519 (CDK抑制劑)；k) 靶向、降低或抑制蛋白酪胺酸激酶抑制劑之活性之化合物，例如靶向、降低或抑制蛋白酪胺酸激酶抑制劑之活性之化合物包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或酪胺酸磷酸化抑制劑，例如酪胺酸磷酸化抑制劑A23/RG-50810；AG 99；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 213；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490；酪胺酸磷酸化抑制劑B44；酪胺酸磷酸化抑制劑B44 (+)鏡像異構物；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555；AG 494；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 556、AG957及阿達福汀(adaphostin) (4-[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，阿達福汀)；l) 靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶之表皮生長因子家族(呈均-或異二聚體形式之EGFR₁ ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突變體之活性之化合物，例如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族之活性之化合物尤其係抑制EGF受體酪胺酸激酶家族之成員(例如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4)或結合至EGF或EGF相關配體之化合物、蛋白質或抗體，CP 358774、ZD 1839、ZM 105180；曲妥珠單抗(trastuzumab) (Herceptin™)、西妥昔單抗(cetuximab) (Erbix™)、艾瑞莎(Iressa)、得

舒緩 (Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m) 靶向、降低或抑制c-Met受體之活性之化合物，例如靶向、降低或抑制c-Met之活性之化合物，尤其抑制c-Met受體或靶向c-Met之細胞外結構域或結合至HGF之抗體之激酶活性的化合物，n) 靶向、降低或抑制一或多個JAK家族成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或泛-JAK)之激酶活性之化合物，包括(但不限於) PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕克替尼(pacritinib)、莫麥樂替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼及魯索替尼(ruxolitinib)；o) 靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)之激酶活性之化合物，包括(但不限於) ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕利昔(buparlisib)、匹曲利昔(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達特利昔(dactolisib)、XL-147、XL-765及艾代拉裡斯(idelalisib)；及q) 靶向、降低或抑制hedgehog蛋白(Hh)或平滑受體(SMO)路徑之信號傳導效應之化合物，包括(但不限於)環杷明(cyclopamine)、維莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、艾瑞斯莫德吉(erismodegib)及IPI-926(薩瑞德吉(saridegib))。

如本文所用術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)針對磷脂酰肌醇-3-激酶家族(包括但不限於PI3K α 、PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、p110- α 、p110- β 、p110- γ 、p110- δ 、p85- α 、p85- β 、p55- γ 、p150、p101及p87)中之一或多種酶具有抑制活性的化合物。可用於本發明中之PI3K抑制劑之實例包括(但不限於) ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布

帕利昔、匹曲利昔、PF-4691502、BYL-719、達特利昔、XL-147、XL-765及艾代拉裡斯。

如本文所用術語「**BTK**抑制劑」包括(但不限於)針對布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase, **BTK**)具有抑制活性之化合物，包括但不限於AVL-292及依魯替尼(ibrutinib)。

如本文所用術語「**SYK**抑制劑」包括(但不限於)具有針對脾酪胺酸激酶(SYK)之抑制活性之化合物，包括(但不限於) PRT-062070、R-343、R-333、愛思萊爾(Excellair)、PRT-062607及福他替尼(福他替尼)。

如本文所用術語「**Bcl-2**抑制劑」包括(但不限於)針對B細胞淋巴瘤2蛋白(**Bcl-2**)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿樸棉子酚(apogossypol)、Ascenta之泛-**Bcl-2**抑制劑、薑黃素(curcumin) (及其類似物)、雙重**Bcl-2/Bcl-xL**抑制劑(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根納三思(Genasense)(G3139)、HA14-1 (及其類似物；參見WO2008118802)、納韋托克斯(navitoclax) (及其類似物，參見US7390799)、NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University)、奧巴克拉(obatoclax) (及其類似物，參見WO2004106328)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ. of Michigan)及維尼托克萊克斯(venetoclax)。在一些實施例中，**Bcl-2**抑制劑係小分子治療劑。在一些實施例中，**Bcl-2**抑制劑係擬肽。

BTK抑制性化合物之其他實例及可由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病況可參見WO2008039218及WO2011090760，該等案件之內容以引用方式併入本文中。

SYK抑制性化合物之其他實例及可由該等化合物與本發明化合物之

組合治療之病況可參見 WO2003063794、WO2005007623 及 WO2006078846，該等案件之內容以引用方式併入本文中。

PI3K抑制性化合物之其他實例及可由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病況可參見 WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554及WO2007044729，該等案件之內容以引用方式併入本文中。

JAK抑制性化合物之其他實例及可由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病況可參見 WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246及WO2007070514，該等案件之內容以引用方式併入本文中。

其他抗血管生成化合物包括關於其活性具有另一機制(例如與蛋白質或脂質激酶抑制無關)之化合物，例如沙利竇邁 (thalidomide) (Thalomid™)及TNP-470。

可用於與本發明化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑之實例包括(但不限於)硼替佐米、雙硫侖(disulfiram)、兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、鹽孢菌醯胺A (salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770及MLN9708。

靶向、降低或抑制蛋白或脂質磷酸酶之活性之化合物係(例如)磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25之抑制劑，例如岡田酸(okadaic acid)或其衍生物。

誘導細胞分化過程之化合物包括(但不限於)視黃酸、 α -、 γ -或 δ -生育酚或 α -、 γ -或 δ -生育三烯酚。

本文所用術語環氧合酶抑制劑包括(但不限於) Cox-2抑制劑、5-烷基取代之2-芳基胺基苯基乙酸及衍生物(例如塞來昔布(Celebrex™)、羅非昔布(rofecoxib) (Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib))或5-烷基-2-芳基胺基苯基乙酸(例如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、羅美昔布(lumiracoxib)。

本文所用術語「雙膦酸化合物」包括(但不限於)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸係以商品名Didronel™銷售。氯膦酸係以商品名Bonfos™銷售。替魯膦酸係以商品名Skelid™銷售。帕米膦酸係以商品名Aredia™銷售。阿侖膦酸係以商品名Fosamax™銷售。伊班膦酸係以商品名Bondranat™銷售。利塞膦酸係以商品名Actonel™銷售。唑來膦酸係以商品名Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係指抑制哺乳動物雷帕黴素靶標(mTOR)且具有抗增殖活性之化合物，例如西羅莫司(sirolimus) (Rapamune®)、依維莫司(everolimus) (Certican™)、CCI-779及ABT578。

本文所用術語「類肝素酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解之化合物。該術語包括(但不限於) PI-88。如本文所用術語「生物反應調節劑」係指淋巴因子或干擾素。

本文所用術語「Ras致癌同型異構體抑制劑」(例如H-Ras、K-Ras或N-Ras)係指靶向、降低或抑制Ras之致癌活性的化合物，例如「法尼基(farnesyl)轉移酶抑制劑」，例如L-744832、DK8G557或R115777 (Zarnestra™)。本文所用術語「端粒酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制端

粒酶活性之化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性之化合物尤其係抑制端粒酶受體之化合物，例如特洛他汀(telomestatin)。

本文所用術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物。靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物包括(但不限於)本阿米德(bengamide)或其衍生物。

本文所用術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物包括(但不限於)波替單抗(Bortezomid) (Velcade™)及MLN 341。

本文所用術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原擬肽及非擬肽抑制劑、四環素衍生物，例如氧肟酸鹽擬肽抑制劑巴馬司他(batimastat)及其可口服生物利用之類似物馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、普啉司他(prinomastat) (AG3340)、美斯大(metastat) (NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

本文所用術語「用於治療血液惡性病之化合物」包括(但不限於)FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，其係靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物；干擾素、1-β-D-阿拉伯呔喃基胞嘧啶(arabinofuransylcytosine) (ara-c)及必速凡(bisulfan)；ALK抑制劑，其係靶向、降低或抑制間變型淋巴瘤激酶之化合物；及Bcl-2抑制劑。

靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物尤其係抑制Flt-3R受體激酶家族成員之化合物、蛋白質或抗體，例如PKC412、米喏妥林、星狀孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

本文所用術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向、降低或抑制

HSP90之固有ATP酶活性之化合物；經由泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客體蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶活性之化合物尤其係抑制HSP90之ATP酶活性的化合物、蛋白質或抗體，例如，17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG，一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)及HDAC抑制劑。

本文所用術語「抗增殖性抗體」包括(但不限於)曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、爾必得舒(erbitux)、貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin™)、利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®)、PRO64553 (抗CD40)及2C4抗體。抗體意指完整單株抗體、多株抗體、由至少2個完整抗體形成之多特異性抗體及抗體片段，只要其呈現期望之生物活性即可。

為治療急性髓性白血病(AML)，本發明化合物可與標準白血病療法組合使用、尤其與用於治療AML之療法組合使用。具體而言，可組合投與本發明化合物與(例如)法尼基轉移酶抑制劑及/或用於治療AML之其他藥物，例如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊昔、米托蒽醌、伊達比星、碳鉑及PKC412。在一些實施例中，本發明提供治療與ITD及/或D835Y突變相關之AML之方法，其包含一起投與本發明化合物與一或多種FLT3抑制劑。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自奎紮替尼(quizartinib) (AC220)、星狀孢菌素衍生物(例如米喏妥林或來他替尼(lestaurtinib))、索拉菲尼(sorafenib)、坦度替尼(tandutinib)、LY-2401401、LS-104、EB-10、法米替尼(famitinib)、NOV-110302、NMS-P948、AST-487、G-749、SB-1317、S-209、SC-110219、AKN-028、

飛達替尼(fedratinib)、陶紮替尼(tozasertib)及舒尼替尼(sunitinib)。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自奎紮替尼、米哌妥林、來他替尼、索拉菲尼及舒尼替尼。

其他抗白血病化合物包括(例如) Ara-C (一種嘧啶類似物)，其係去氧胞苷之2- α -羥基核糖(阿拉伯糖苷(arabinoside))衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱(fludarabine)之嘌呤類似物。靶向、降低或抑制組織蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑活性之化合物(例如丁酸鈉及辛二醯苯胺異羥肟酸(SAHA))抑制稱作組織蛋白去乙酰酶之酶之活性。具體 HDAC 抑制劑包括 MS275、SAHA、FK228 (先前稱作 FR901228)、曲古抑菌素A (Trichostatin A)及揭示於US 6,552,065中之化合物，包括但不限於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥上可接受之鹽及N-羥基-3-[4-[(2-羥基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。本文所用之生長抑素受體拮抗劑係指靶向、治療或抑制生長抑素受體之化合物，例如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞破壞方法係指諸如電離輻射等方法。上文及下文所提及之術語「電離輻射」意指以電磁射線(例如X-射線及 γ 射線)或粒子(例如 α 及 β 粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射提供於(但不限於)輻射療法中且已為業內所知。參見Hellman之Principles and Practice of Oncology中之Principles of Radiation Therapy, Cancer, Devita等人編輯，第4版，第1卷，第248頁至第275頁(1993))。

亦包括EDG黏合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。本文所用術語「EDG黏合劑」係指一類調節淋巴球再循環之免疫抑制劑，例如

FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括但不限於氟達拉濱及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其與抗ALL之ara-C組合)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其係脛基脲或2-脛基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物。

具體而言，亦包括VEGF之彼等化合物、蛋白質或單株抗體，例如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其醫藥上可接受之鹽、琥珀酸1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪；Angiostatin™；Endostatin™；鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐珠單抗；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，例如rhuMAb及RHUFab、VEGF適配體，例如Macugen；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgG1抗體、血管酶(Angiozyme) (RPI 4610)及貝伐珠單抗(Avastin™)。

本文所用之「光動力學療法」係指使用某些習知作為光敏化合物之化學物質來治療或預防癌症的療法。光動力學療法之實例包括使用諸如Visudyne™及卟吩姆鈉(porfimer sodium)等化合物進行治療。

本文所用之「血管穩定類固醇」係指阻斷或抑制血管生成之化合物，例如阿奈可他(anecortave)、曲安奈德(triamcinolone)、氫化可體松、11- α -表位氫化皮質醇、11-脫氫皮甯醇(cortexolone)、17 α -羥孕酮、皮質酮、去氧皮質酮、甾酮、雌酮及地塞米松。

含有皮質類固醇之植入體係指諸如氟輕鬆(fluocinolone)及地塞米松等化合物。

其他化學治療化合物包括(但不限於)植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應調節劑，較佳係淋巴因子或干擾素；反義寡核苷酸或寡核苷酸衍

生物；shRNA或siRNA；或各種化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

本發明化合物亦可用作共治療化合物與其他藥物(例如，抗發炎、支氣管擴張或抗組胺原料藥)組合使用，特別在治療阻塞性或發炎性氣道疾病(例如，彼等上文所提及者)中作為(例如)該等藥物治療活性之增效劑或作為降低該等藥物所需劑量或潛在副作用之方法。本發明化合物可與其他藥物混合於固定醫藥組合物中或其可在其他原料藥之前、同時或之後單獨投與。因此，本發明包括如上述所述本發明化合物與抗發炎、支氣管擴張、抗組胺或鎮咳原料藥之組合，本發明之該化合物及該原料藥係於相同或不同醫藥組合物中。

適宜抗發炎藥物包括類固醇，具體而言糖皮質類固醇，例如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松；非類固醇糖皮質激素受體激動劑；LTB₄拮抗劑，例如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247；LTD₄拮抗劑，例如孟魯斯特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，例如西洛司特(cilomilast) (Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast) (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering- Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline) (Almirall Prodesfarma)、PD189659 / PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12- 281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID、阿普斯特(Apremilast) (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)；A_{2a}激動劑；A_{2b}拮抗劑；及β-2腎上腺素受體激動劑，例如沙

丁胺醇(albuterol, salbutamol)、異丙喘寧、特布他林、沙美特羅、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅及其醫藥上可接受之鹽。適宜支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗毒蕈鹼化合物，具體而言異丙托溴銨、氧托溴銨(oxitropium bromide)、噻托銨鹽及CHF 4226 (Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。在一些實施例中，根據本發明之化合物或組合物係與阿普斯特一起在相同組合物中或在不同醫藥組合物中投與。

適宜抗組胺原料藥包括鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、乙醯胺酚、富馬酸克雷滿汀(clemastine fumarate)、異丙嗪(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)、阿伐斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮卓斯汀(azelastine)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑斯汀(mizolastine)及特非那定(terfenadine)。

本發明化合物與抗發炎藥物之其他有用之組合係具有以下之彼等：趨化介素受體(例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5)拮抗劑，尤其CCR-5拮抗劑，例如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH- 55700及SCH-D及Takeda拮抗劑，例如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化銨(TAK-770)。

藉由代號、通用名或商品名鑑別之活性化合物的結構可自標準綱要「The Merck Index」之現行版本或自(例如)國際專利(例如IMS World

Publications)等數據庫獲得。

本發明化合物亦可與已知治療過程(例如投與激素或輻射)組合使用。在某些實施例中，所提供化合物作為輻射敏化劑尤其用於治療對放射療法展現較差敏感性之腫瘤。

本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能組合療法採取固定組合或彼此獨立地交錯或給予之本發明化合物及一或多種其他治療化合物之投與、或固定組合及一或多種其他治療化合物之組合投與之形式。除外或另外，本發明化合物尤其可與化學療法、放射療法、免疫療法、光電療法、手術介入或該等療法之組合組合投與用於腫瘤療法。長期療法同樣可能，如同在其他治療策略背景中之佐劑療法一般，如上文所述。其他可能治療係用以維持患者腫瘤消退後之狀態之療法或甚至(例如)處於風險之患者中之化學預防療法。

彼等額外藥劑可與含有本發明化合物之組合物分開投與作為多個劑量方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，其以單一組合物與本發明化合物混合至一起。若作為多個劑量方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依序或在一段時間內彼此、通常在5小時內彼此提交。

如本文中所用術語「組合(combination、combined)」及相關術語係指同時或依序投與本發明治療劑。舉例而言，本發明化合物可與另一治療劑以單獨單位劑型或以單一單位劑型一起同時或依序投與。因此，本發明提供包含本發明化合物、額外治療劑及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑之單一單位劑型。

可與載劑材料組合以產生單一劑型之本發明化合物及額外治療劑(於包含如上文所述治療劑之彼等組合物中)的量可端視所治療宿主及特定投

與模式而變化。較佳地，本發明組合物應經調配使得可投與0.01 - 100 mg/kg體重/天本發明化合物之劑量。

在包含額外治療劑之彼等組合物中，該額外治療劑及本發明化合物可協同地起作用。因此，該等組合物中額外治療劑之量將小於僅利用該治療劑之單一療法中所需量。在該等組合物中，可投與0.01 - 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 體重/天額外治療劑之劑量。

存在於本發明組合物中之額外治療劑之量將不超過在包含該治療劑作為唯一活性藥劑之組合物中通常投與之量。較佳地，本文所揭示組合物中額外治療劑之量將在包含該藥劑作為唯一治療活性藥劑之組合物中通常所存在量之約50%至100%之範圍內。

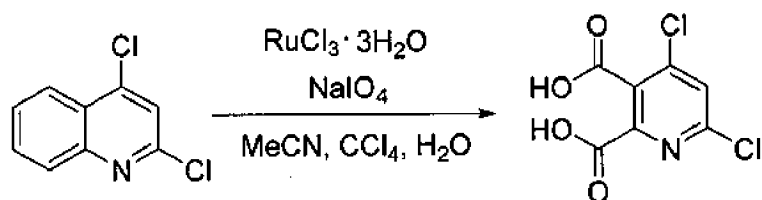
本發明化合物或其醫藥組合物亦可納入組合物中用於塗佈可植入醫療器件(例如假體、人工瓣膜、血管移植物、支架及導管)。例如，血管支架已用於克服再狹窄(損傷後血管壁再狹窄)。然而，使用支架或其他可植入器件之患者存在血塊形成或血小板活化之風險。該等不需要之效應可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥上可接受之組合物預塗佈該器件得以預防或減輕。經本發明化合物塗佈之可植入器件係本發明之另一實施例。

例示

如下文實例中所繪示，在某些實例性實施例中，化合物及固體形式係根據前述一般程序製備。應瞭解，儘管一般方法繪示本發明某些化合物之合成，但以下方法及熟習此項技術者已知之其他方法可適用於如本文所述所有化合物及該等化合物中每一者之子類及物種。

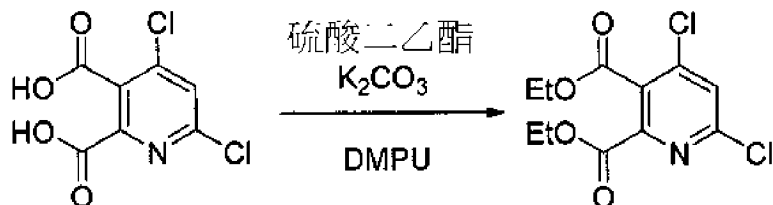
實驗程序：

實例1.



將過碘酸鈉(10.4 kg, 12.0 eq.)、乙腈(8 L, 10 V)、四氯化碳(8 L, 10 V)及水(12 L, 15 V)裝入50 L反應器中。添加氯化鈮三水合物(4.9 g, 0.6 % eq.)並將混合物於25°C下攪拌30分鐘。於25°C下經60分鐘逐份添加2,4-二氯喹啉(800 g, 1.0 eq.)，隨後將混合物於該溫度下劇烈攪拌24小時。在起始喹啉完全消耗時，過濾混合物並用34 L熱乙酸乙酯洗滌濾餅。分離水層並用13 L熱乙酸乙酯萃取，合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥，隨後過濾，於50°C下在真空下蒸發。將殘餘物與4.8 L二氯甲烷一起研磨，且過濾所形成之固體並在真空下乾燥，從而產生灰白色固體狀產物**A-2** (1153 g, 97.2 %產率)。

實例2.



將前述步驟之二酸**A-2** (1153 g, 1.0 eq.)及DMPU (8 L, 7 V)裝入20 L反應器中並將混合物加熱至85°C並保持1小時。經10分鐘分兩批添加碳酸鉀(1553 g, 2.3 eq.)並將混合物於85°C下攪拌20分鐘。經90分鐘添加硫酸二乙酯(1.73 L, 4.3 eq.)，將溫度維持於80°C至90°C，且於該溫度下將混合物再攪拌10小時。一旦起始二酸及單酯藉由LC-MS測定為以小於2%存在，即經50分鐘將混合物冷卻至室溫，隨後進一步冷卻至0°C。添加水(17 L, 15 V)及庚烷(11.5 L, 10 V)，並使水層及有機層分離。將水層用庚烷(11.5 L，隨後6 L)萃取兩次，且將合併之有機層用鹽水(11.5 L)洗滌，

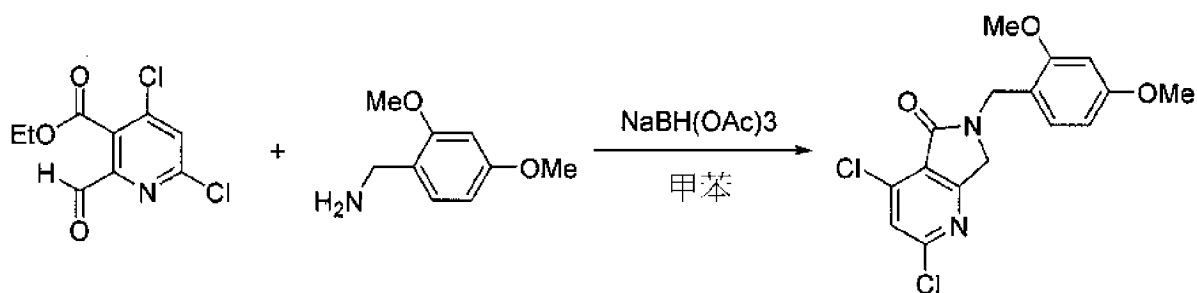
隨後於50°C下在真空下濃縮，從而產生油狀二酯產物(1112 g, 78%產率)。

實例3.



將實例2之二酯(500 g, 1.0 eq.)及甲苯(10 L, 20 V)裝入20 L反應器中並冷卻至-78°C。經70分鐘向反應器中逐滴添加DIBAL-H (1M, 於甲苯中, 3 L, 1.75 eq.)，將溫度維持介於-80°C與-70°C之間，隨後於該溫度下將混合物額外攪拌20分鐘。在藉由TLC顯示起始材料完全消耗時，經40分鐘逐滴添加甲醇(1 L, 2 V)，將溫度維持介於-80°C與-70°C之間。經30分鐘向上述反應混合物中逐滴添加4 N HCl (400 mL, 8 V)，保持溫度低於-50°C。使反應升溫至室溫並分離水層並用甲苯(2.5 L, 5 V)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，隨後於50°C下在真空下濃縮，從而產生7.5 L溶液，其直接用於下一步驟。

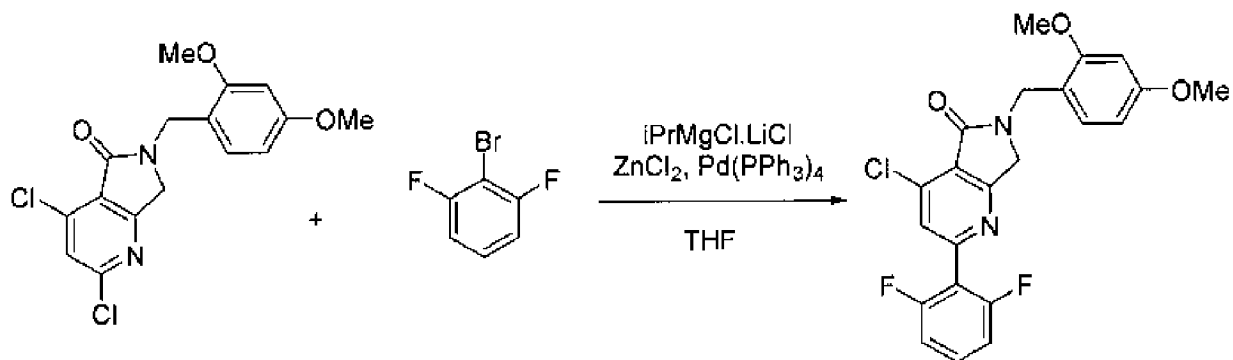
實例4.



向10 L反應器中添加實例3之醛於甲苯中之溶液(7.5 L, 1.0 eq.)並冷卻至0°C。經20分鐘向反應器中逐滴添加2,4-二甲氧基苄基胺(286 g, 1.0 eq.)，將溫度維持介於0°C與10°C之間。經50分鐘向反應器中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(544.5 g, 1.5 eq.)，並將混合物於室溫下攪拌3小時。

在藉由TLC顯示起始材料完全消耗時，添加1 N NaOH (aq.)直至pH介於6-7，之後添加飽和Na₂CO₃ (aq.)直至pH介於9-10。分離水層並用乙酸乙酯(2 x 5 L)洗滌，且將合併之有機層用鹽水(1.25 L)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥，隨後於50°C下在真空下濃縮，從而得到粗產物。於80°C下將粗產物溶解於乙腈(6 L)中以獲得澄清溶液，經2小時將其冷卻至0°C，隨後額外攪拌1小時。藉由過濾收集形成之固體並於50°C下在真空下乾燥，從而產生期望產物(1.57 kg，經2個步驟65%產率，98.9%純度)。

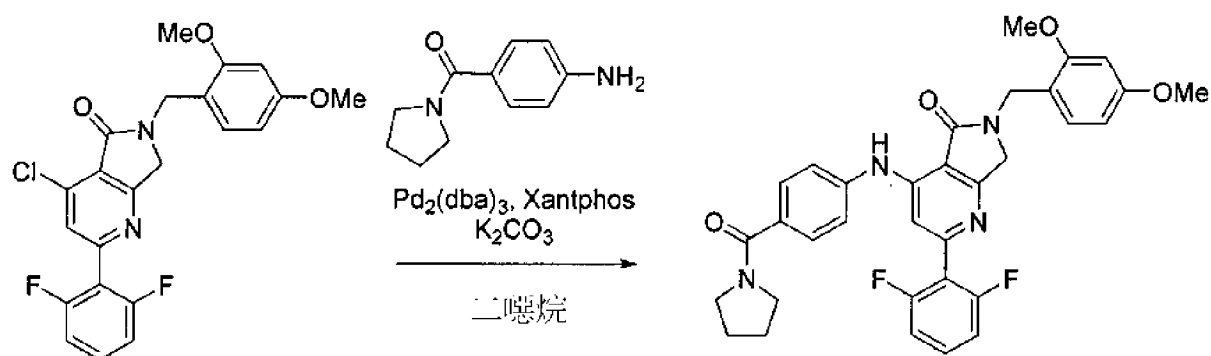
實例5.



將2-溴-1,3-二氟苯(700 g，1.6 eq.)及THF (8 L，10 V)裝入20 L反應器中並冷卻至-78°C。經2小時向反應器中逐滴添加THF中之異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物(4 L，2.3 eq.)，將溫度維持介於-80°C與-70°C之間，且於該溫度下攪拌混合物直至TLC分析指示起始2-溴-1,3-二氟苯完全消耗。向反應器中以單批添加氯化鋅(1.5 kg，4.8 eq.)並於介於-80°C與-70°C之間之溫度下攪拌30分鐘，隨後升溫至0°C。向反應器中添加Pd(PPh₃)₄ (131 g，0.05 eq.)，之後添加實例4之產物(800 g，1.0 eq.)，並將混合物於室溫下攪拌15小時，於是藉由HPLC測定二氯吡啶起始材料完全消耗。將混合物冷卻至0°C，並經1小時向反應器中逐滴添加飽和NH₄Cl水溶液(8 L，10 V)，且將混合物攪拌30分鐘，隨後過濾。將水溶液用8 L乙酸乙酯萃取兩次，且將合併之有機層用鹽水(4 L)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，隨後於50

°C下在真空下濃縮，從而得到粗產物。將此粗產物與利用900 g實例4之產物之單獨批料之粗產物合併，並與MTBE (34 L)一起研磨並過濾，隨後將固體裝入具有3.8 L乙腈之20 L反應器並於室溫下攪拌1小時。於室溫下逐滴添加MTBE (9.5 L)並保持1小時並額外攪拌1小時。藉由過濾收集固體並於室溫下乾燥，以提供1.1 kg具有97%純度之期望產物。蒸發來自純化之母液並藉由矽膠層析(於石油醚中之乙酸乙酯之33%至55%梯度)純化，從而產生額外550 g粗產物，將其溶解於乙腈(500 mL)中並藉由逐滴添加MTBE (1500 mL)沈澱。藉由過濾收集所形成固體並乾燥，以提供額外430 g具有100%純度之產物。

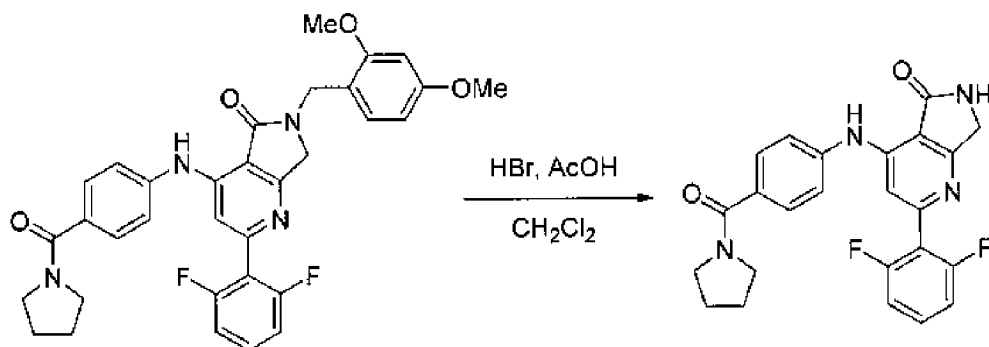
實例6.



向20 L反應器中添加實例5之產物(500 g, 1.0 eq.)及N-(對-胺基苯甲醯基)吡咯啉(224 g, 1.0 eq.)、碳酸鉀(400 g, 2.5 eq.)及1,4-二噁烷(12.5 L, 25 V)並攪拌30分鐘，同時用氫氣流脫氣。向反應器中添加Pd₂(dba)₃ (72.2 g, 0.06 eq.)及Xantphos (80.6 g, 0.12 eq.)並將混合物於室溫下攪拌10分鐘，隨後加熱至100°C並攪拌15小時，於是藉由HPLC測定氯吡啉起始材料完全消耗。過濾混合物並向濾液中添加水(12.5 L)，隨後將混合物用5 L乙酸乙酯萃取兩次。合併有機層並用0.15 N檸檬酸水溶液(各自5 L)洗滌四次，用飽和碳酸氫鈉水溶液(2.5 L)洗滌一次並用鹽水(2.5 L)洗滌一次，隨後經無水硫酸鈉乾燥並於50°C下在真空下濃縮，以提供固體狀粗產

物。於室溫下將粗固體與乙腈(2 V)及MTBE (10 V)一起製漿30分鐘，且過濾所得固體並乾燥，以提供95%純度之期望化合物。可藉由重複乙腈/MTBE製漿過程將該化合物進一步純化至98.6%純度。

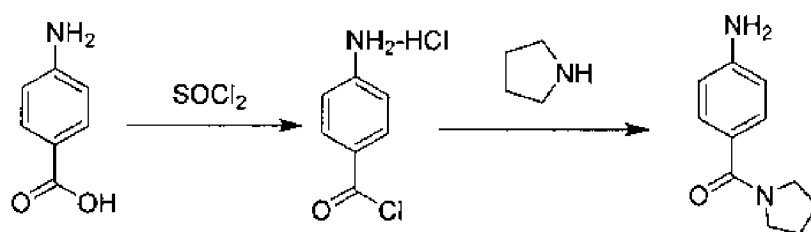
實例7. 化合物1游離鹼



將實例6之產物(1.2 kg, 1.0 eq.)及二氯甲烷(12 L, 10 V)裝入20 L反應器中。在氮氣氛下於20°C至30°C下向反應器中添加氫溴酸(33%，於乙酸中，7.2 L, 6 V)，並於室溫下攪拌15小時，於是藉由HPLC測定二甲氧基苄基起始材料完全消耗。將溶液冷卻至0°C至10°C並添加2 N氫氧化鈉水溶液直至pH大於2，隨後添加固體碳酸氫鈉粉末直至pH介於8與9之間。過濾混合物並將濾液用二氯甲烷(12 L)萃取兩次，併合併有機層，用鹽水(20 L)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥，隨後過濾並在真空下於40°C下濃縮，從而得到粗產物(1.5 kg, 95%純度)。將粗固體裝入具有二氯甲烷(3 L)及MTBE (7.5 L)之20 L反應器中，並於20°C至30°C下將混合物攪拌過夜。藉由過濾收集所得固體並於50°C下乾燥至恆定重量(800 g, 97%純度)。在升溫至30°C的同時將此中間純度產物溶解於32 L二氯甲烷中，並過濾溶液。於50°C下在真空下濃縮濾液直至剩餘3體積，隨後冷卻至室溫。收集所形成固體並於50°C下乾燥至恆定重量(700 g, 98.7%純度)。於30°C下將產物溶解於32 L二氯甲烷中，並添加SiliaMetS (30% w/w)並將混合物加熱回流過夜，隨後冷卻至室溫。過濾混合物並將濾液再次用

SiliaMetS (30% w/w)處理並加熱回流過夜，隨後冷卻至室溫。過濾混合物並於30°C至40°C下在真空下濃縮濾液。向殘餘物中添加MTBE (5 V)並於室溫下攪拌1小時。藉由過濾收集所形成固體，於70°C下在真空下乾燥至恆定重量，以獲得575 g化合物1游離鹼(99.5 %純度)。此物質經測定為化合物1游離鹼之形式I'，其具有圖1中繪示之XRPD圖。藉由將形式I'溶解於二氯甲烷中、之後快速蒸發來製備非晶形化合物1游離鹼。

實例8.



向20 L反應器中裝入對-胺基苯甲酸(700 g, 1.0 eq.)及亞硫醯氯(4 L, 13 eq.)並於50°C至60°C下攪拌過夜，隨後於50°C下在真空下濃縮，以提供粗製醯氯，其不經進一步純化即使用。向20 L反應器中裝入吡咯啉(1300 g, 5 eq.)及二氯甲烷(3.5 L, 5V)並將混合物冷卻至0°C。於0°C至5°C下向反應器中逐滴添加二氯甲烷中之醯氯(3.5 L, 5 V)。一旦藉由HPLC測定反應完成，即添加水(7 L)，且過濾混合物。用二氯甲烷(1.4 L)及水(2.8 L)洗滌濾餅。分離水相並用二氯甲烷(7 L)萃取，且合併有機層，隨後用鹽水(3.5 L)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥，隨後於50°C下在真空下濃縮，從而得到粗產物。將粗製物於正庚烷:二氯甲烷(5:1, 3.5 L)中於室溫下攪拌過夜，隨後藉由過濾收集固體。用二氯甲烷(1.4 L)及水(2.8 L)洗滌濾餅且合併兩種濾餅，隨後於35°C至40°C下與二氯甲烷(2.8 L)一起攪拌過夜，隨後冷卻至15°C並攪拌4小時。藉由過濾收集固體並於50°C下在真空下乾燥至恆定重量，以提供期望產物(660 g, 99%純度)。氘化類似物(即其中Y及

或Z係D之彼等)係藉由相同程序使用相應氬化吡咯啉製備。

實例9. 形式I及非晶形化合物1甲磺酸鹽

於60°C下在攪拌下將化合物1游離鹼(418.5 mg, 0.963 mmol)溶解於THF (15 mL)中。經5分鐘以逐滴方式向此混合物中添加淨甲磺酸(62.6 uL, 0.963 mmol)，從而產生奶油色固體之沈澱。維持加熱30分鐘，隨後將混合物冷卻至室溫並過濾，用冷異丙醇洗滌並在真空下乾燥。此物質經測定為化合物1甲磺酸鹽之形式I，其具有圖2中繪示之XRPD圖。將該物質再溶解於50%水中之1,4-二噁烷中並凍乾，以提供非晶形化合物1甲磺酸鹽。

實例10. 化合物1甲磺酸鹽之形式II之生產

將非晶形化合物1甲磺酸鹽(10 mg)溶解於95%乙腈、5%水(% v/v)中並使其蒸發一週。發現所生產之結晶物質為化合物1甲磺酸鹽之形式II，其具有圖3中繪示之XRPD圖。

實例11. 化合物1甲磺酸鹽之形式III及形式IV之生產

將非晶形化合物1甲磺酸鹽(10 mg)溶解於N,N'-二甲基甲醯胺中以形成飽和溶液，使其經受-20°C下之速冷，引起形成結晶固體。發現此物質為化合物1甲磺酸鹽之形式III，其具有圖4中繪示之XRPD圖。在環境條件下乾燥時，發現形式III轉變成化合物1甲磺酸鹽之形式IV，其具有圖5中繪示之XRPD圖。發現形式IV在環境條件下穩定。

實例12. 化合物1甲磺酸鹽之形式V之生產

將非晶形化合物1甲磺酸鹽(10 mg)溶解於50%水中之二噁烷(% v/v)中並使其蒸發一週。發現所形成結晶物質為化合物1甲磺酸鹽之形式V，其具有圖6中繪示之XRPD圖。在研磨時，發現形式V轉變成形式I。

實例13：X射線粉末繞射(XRPD)分析方法

在PANalytical X'pert Pro繞射儀上實施化合物1之形式I'、I、II、III、IV及V的XRPD分析。將物質輕柔研磨以釋放任何聚集物並裝載至具有Kapton或Mylar聚合物膜之多孔板上以支撐試樣。隨後將多孔板放置於繞射儀中並使用Cu K輻射($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta - 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1 : \alpha_2$ 比率 = 0.5)分析，使用40 kV / 40 mA生成器設置以透射模式運行(步長 $0.0130^\circ 2\theta$)，於 $3.0100^\circ 2\theta$ 開始掃描且於 $35.0100^\circ 2\theta$ 結束。

實例14. Tyk2放射性激酶分析

在反應緩衝液(20 mM Hepes pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.02% Brij35、0.02 mg/mL BSA、0.1 mM Na₃PO₄、2 mM DTT、1% DMSO)中製備肽受質[KKSRGDYMTMQIG] (20 μ M)。添加TYK2 (Invitrogen)激酶，隨後添加DMSO中之化合物。添加³³PATP以在10 μ M之ATP中起始反應。將激酶反應於室溫下培育120 min並點樣於P81離子交換紙(Whatman 編號3698-915)上，且隨後在0.75%磷酸中充分洗滌，之後讀取放射性計數。

對於Tyk2放射性激酶分析，化合物1及其同位素異構物(isotopolog) 2、3、4及5各自提供小於1 nM之IC₅₀值。

實例15. 人類PBMC中IL-12誘導之pSTAT4

自膚色血球層分離人類PBMC且視需要冷凍儲存用於分析。將用於分析之細胞解凍並重新懸浮於含有血清之完全培養基中，隨後將細胞稀釋至 1.67×10^6 個細胞/ml，使得每孔120 μ l為200,000個細胞。將15 μ l化合物或DMSO以期望濃度添加至孔中並於37°C培育1小時。在使用根據製造商之方案由MSD試劑製備及分析之細胞溶解物的pSTAT4及總STAT4分析之

前，添加15 μ l刺激物(最終濃度為1.7 ng/mL IL-12)達30分鐘。分析中化合物之最終DMSO濃度為0.1%。

對於人類PBMC中IL-12誘導之pSTAT4分析，化合物1及其同位素異構物2、3、4及5各自提供小於150 nM之IC₅₀值。

實例16. CACO-2細胞滲透性分析

將Caco-2細胞用培養基稀釋至 6.86×10^5 個細胞/mL，且將50 μ L細胞懸浮液分配至96孔HTS Transwell板之濾孔中。將細胞於37°C、5% CO₂、95%相對濕度下在細胞培養培育器中培養14~18天。每2天更換一次細胞培養基，開始時間不得晚於初始平板接種後24小時。3) 14~18天培育後，將板自培育器移出。將插入物用預熱之HBSS (10 mM HEPES，pH7.4)洗滌兩次並放置於接收器板中。向每一Transwell插入物及接收器孔中分別添加75 μ L及235 μ L緩衝液。隨後將板於37°C下在以150 rpm振盪下培育30 min。在DMSO中以10 mM製備對照化合物原液，且隨後用DMSO稀釋至1 mM，之後用HBSS (10 mM HEPES，pH 7.4)進一步稀釋以得到化合物工作溶液。在DMSO中以10 mM製備測試化合物原液，且隨後用DMSO稀釋至1 mM，之後用HBSS (10 mM HEPES，pH 7.4，4% BSA)進一步稀釋以得到化合物工作溶液。測試化合物及對照化合物之最終濃度為5 μ M。為測定在頂端至基底外側方向上之藥物轉運速率，將75 μ L化合物工作溶液添加至濾孔(頂端隔室)並將235 μ L HBSS (10 mM HEPES，pH7.4，或4% BSA)添加至接收器板(基底外側隔室)。為測定在基底外側至頂端方向上之藥物轉運速率，將235 μ L化合物工作溶液添加至接收器板(基底外側隔室)之每一孔中，且將75 μ L HBSS (10 mM HEPES，pH 7.4，或4% BSA)添加至濾孔(頂端隔室)。該分析一式兩份地

實施。6)將板於37°C下培養2小時。在轉運時段結束時，直接自頂端及基底外側孔移出50 μL 等分試樣並轉移至新板之孔。向每一孔中添加4體積含有內標準品(IS、100 nM阿普唑侖(Alprazolam)、200 nM拉貝洛爾(Labetalol)及200 nM雙氯芬酸(Diclofenac))之冷甲醇。將試樣以3,220 g離心30分鐘。使用與100 μL 超純水混合之100 μL 上清液的等分試樣進行LC-MS/MS分析。7)自Transwell板丟棄溶液。將100 μL 螢蝦黃溶液(100 μM ，於HBSS中)及300 μL HBSS分別添加至Transwell插入物及接收器之每一孔中用於洩漏測定。將板於37°C下培育30分鐘。將來自頂端及基底外側孔之80 μL 等分試樣轉移至固體黑色板，且用Tecan Infinite M 200(激發/發射波長485nm / 530nm)讀取板。藉由LC-MS分析液體部分、頂端及基底外側層以測定 $P_{\text{app}}(\text{A-B})$ 、 $P_{\text{app}}(\text{B-A})$ 及回收率。

實例17. 1 mM ATP Tyk2測徑器分析

將化合物在DMSO中連續稀釋，隨後在1x激酶緩衝液中進一步稀釋：首先向孔中添加5 μL 經緩衝液稀釋之化合物，隨後向孔中添加10 μL Tyk2酶混合物，之後添加10 μL 受質混合物以開始反應。將反應在28°C下培育25分鐘，且隨後添加25 μL 終止緩衝液。藉由測徑器質譜儀讀取反應混合物。分析條件之最終濃度係：25 mM HEPES pH 7.5、0.01% Brij-35、0.01% Triton、0.5 mM EGTA、2 mM DTT、10 mM MgCl_2 、TYK2 4 nM、ATP濃度1000 μM 及P30 3 μM 。

各種化合物之1mM ATP Tyk2測徑器分析的結果提供於表8中。

實例18. 微粒體中之代謝清除率分析

製備含有0.5 mg/mL大鼠或人類肝微粒體、5 mM MgCl_2 、100 mM 磷酸鹽緩衝液及25 $\mu\text{g/mL}$ 丙甲菌素(alamethacin)之主溶液。向每一孔中

添加40 μL 10 mM NADPH溶液及40 μL 20 mM UDPGA溶液。NADPH及UDPGA之最終濃度分別係1 mM及2 mM。將混合物於37°C下預升溫5分鐘。藉由用80 μL 超純 H_2O 代替NADPH及UDPGA溶液來製備陰性對照試樣。陰性對照用於排除化學品本身不穩定導致之誤導因素。此研究一式兩份地實施。利用添加2 μL 400 μM 對照化合物或測試化合物溶液開始反應。此研究中使用雙氯芬酸作為陽性對照。測試化合物或對照化合物之最終濃度為2 μM 。在0、15、30、45及60分鐘時自反應溶液獲取50 μL 等分試樣。藉由在指定時間點添加4體積之具有內標準品(IS) (100 nM阿普唑侖、200 nM伊米帕明(imipramine)、200 nM拉貝洛爾及2 μM 酮洛芬(ketoprofen))之冷乙腈(或甲醇)終止反應。將試樣以3,220 g離心40分鐘以沈澱蛋白質。使用由100 μL 水稀釋之100 μL 上清液的等分試樣進行LC-MS/MS分析。根據標準計算來計算活體外半衰期、放大固有清除率及預測之肝清除率。

針對所選化合物之人類肝微粒體中之固有清除率值(HLM Cl_{int})提供於表8中。

實例19. 動力學溶解性測定分析

在DMSO中以10 mM之濃度製備測試化合物之原液。在DMSO中以30 mM之濃度製備陽性對照化合物之原液。本分析中使用助孕酮作為陽性對照。將30 μL 每一化合物之原液依序放入其適當96孔架中，之後將970 μL PBS (pH7.4)添加至無帽之溶解性試樣板之每一小瓶中。此研究一式兩份地實施。向每一小瓶中添加一個攪拌棒，且隨後使用模製之PTDE/SIL 96孔板蓋密封小瓶。將溶解性試樣板轉移至Thermomixer Comfort板振盪器並於RT下培育2小時，同時以1100 rpm振盪。2小時培育後，使用大磁

鐵移除攪拌棒，且將溶解性試樣板之所有試樣轉移至濾板中。藉由使用真空歧管過濾所有試樣。用甲醇稀釋過濾試樣。製備 $0.3\mu\text{M}$ 、 $0.09\mu\text{M}$ 及 $0.15\mu\text{M}$ 濃度之每一測試化合物之標準物，且藉由LC-MS分析測試試樣及標準物，且使用質譜峰鑑別及量化針對DMSO中已知濃度之標準物量化測試試樣。

針對所選化合物之動力學溶解性測定的結果提供於表8中。

實例21. 進食及禁食模擬胃液及腸液中之溶解分析

向溶解浴中填充900 mL用於測試之培養基，浴溫保持在 37°C ，裝置之旋轉速率為50 rpm，取樣探針之拉伸點恰好設置在培養基表面與盤表面之間之中途。使用Woods裝置將檢品(0.4 g)壓縮至盤中。取樣時間點分別係10、30、60、90、120、150及180。藉由HPLC分析試樣之濃度對已知濃度之試樣製劑(約 0.5 mg/ml)。自濃度對時間之曲線得出溶解速率。

化合物1在禁食模擬胃液(FaSSGF)中之溶解速率係 $57.5\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{min}$ ，且化合物9在禁食模擬胃液中之溶解速率係 $21.2\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{min}$ 。

實例22. 狗中之藥物動力學研究

將在標準試驗條件每籠圈養一隻之雄性Beagle狗(9-14 kg；2.5至5.5歲)禁食約16至17小時，之後投用食物，投用後約2小時返回。藉由經口胃管灌食以 10 mg/kg 投與檢品，該檢品以 1.0 mg/mL 調配於20% HP β CD aq. (pH=5)中，之後用自來水進行10 mL沖洗。藉由靜脈穿刺自頸靜脈收集血樣(約1.5 mL)，且儲存於經 K_2EDTA 處理之管中，隨後離心($3000g$ ， 4°C ，5 min)。轉移血漿試樣並在 -70°C 下儲存直至分析。生物分析：在藉由用含有維拉帕米(verapamil)作為內標準品之冷乙腈(4:1 ACN/血漿，以

體積計)之血漿沈澱進行萃取後，藉由LC/MS/MS (API-5500，反相層析，APCI)測定實驗試樣及血漿校正標準物之濃度。PK分析：使用PK Solver軟體(v2.0)藉由非分室分析(線性梯形擬合)分析個別動物血漿濃度-時間數據。

使用化合物1及9之狗中藥物動力學研究的結果繪示於圖7中。化合物1展現2105 ng/mL之Cmax，而化合物9展現1071 ng/mL之Cmax。化合物1展現18747 ng*hr/mL之AUC (0-t)且化合物9展現10182 ng*hr/mL之AUC (0-t)。

實例22. 局部解剖學極性表面積之計算

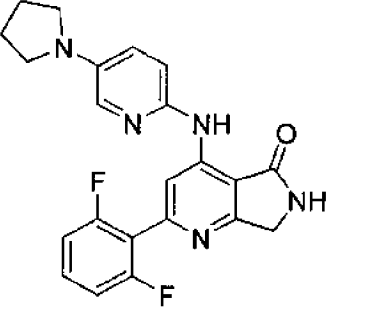
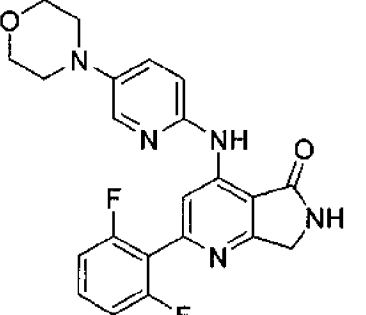
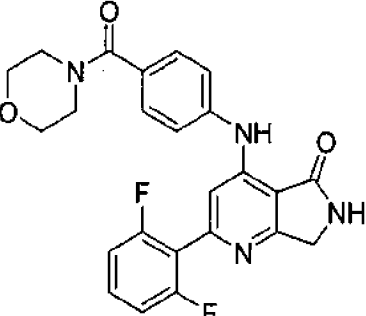
根據Ertl等人J. Med. Chem. (2000), 43, 3714-3717之方法計算極性表面積，且所選化合物之值報告於表8中。

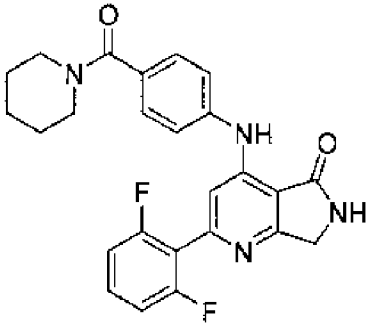
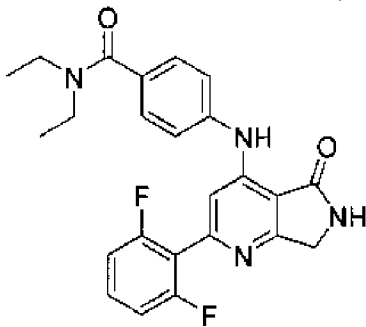
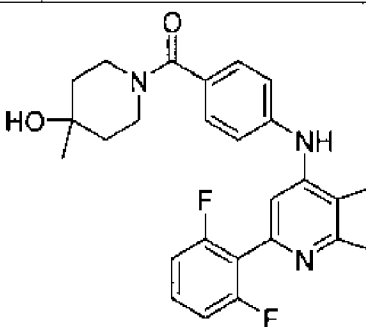
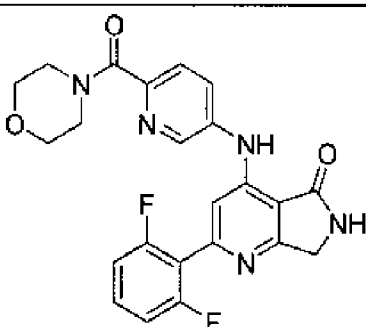
實例23. 基於原子之分配係數之計算

使用Schrodinger LiveDesign 8.1中之AlogP函數計算AlogP值，且所選化合物之值提供於表8中。

可用作用作Tyk2抑制劑之化合物的各種額外化合物之結構繪示於表7中。

表7. 化合物之結構

化合物編號	結構
7	
8	
9	

10	
11	
12	
13	

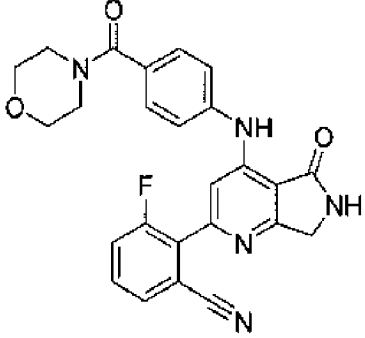
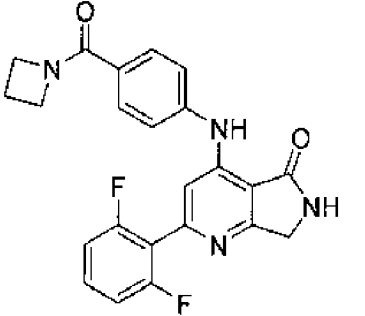
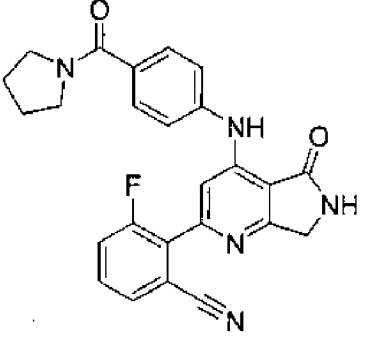
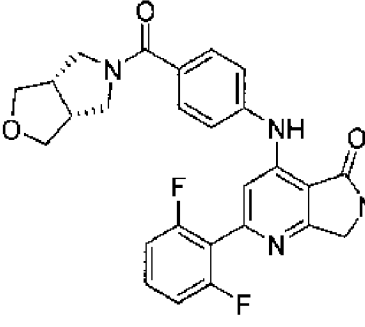
14	
15	
16	
17	

表8. 物理化學、藥效學及藥物代謝動力學數據

化合物	1mM ATP下 之Tyk2 IC ₅₀ (nM)	Kin. Sol. pH 7.4 (μ M)	Caco-2 A-B ($\times 10^6$ cm/s)	Ertl TPSA (\AA^2)	AlogP	HLM Clint (mL/min/kg)
1	56.9	274.31	5.77	74.3	4.1	0.62
2	85.3			74.3	4.1	
3				74.3	4.1	
4	78.5			74.3	4.1	
5	72.6			74.3	4.1	
6	93.2			74.3	4.1	
7	390	<0.5	13.47	70.2	3.9	10.91
8	33	11.92	13.08	79.4	3.2	1.2
9	134	171.55	3.43	83.6	3.4	3
10	90	1.45	4.03	74.3	4.6	7.81
11	119	1.86	5.62	74.3	4.4	
12	136	236.96	0.41	94.6	3.3	
13		251.64	2.89	96.5	2.6	1.9
14	24.2	271.19	2.08	107.4	3.2	0
15	74.1	3.75	7.59	74.3	3.5	1.78
16	17.7	32.86	2.63	98.1	4.0	0
17	88.6	204.67	1.52	83.6	3.1	

儘管已對本發明之許多實施例進行了闡述，但顯而易見，可改變基本實例以提供利用發明化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇將由隨附申請專利範圍而非以實例方式所代表之具體實施例界定。



201840559

【發明摘要】

【中文發明名稱】

TYK2抑制劑、其用途及生產方法

【英文發明名稱】

TYK2 INHIBITORS, USES, AND METHODS FOR PRODUCTION THEREOF

【中文】

本發明提供可用作酪胺酸激酶2 (Tyrosine Kinase 2 ; Tyk2)抑制劑之化合物、其固體形式及組合物、生產該等之方法及使用該等治療Tyk2介導疾病之方法。

【英文】

The present invention provides compounds useful as inhibitors of Tyrosine Kinase 2 (Tyk2), solid forms and compositions thereof, methods of producing the same, and methods of using the same in the treatment of Tyk2-mediated diseases.

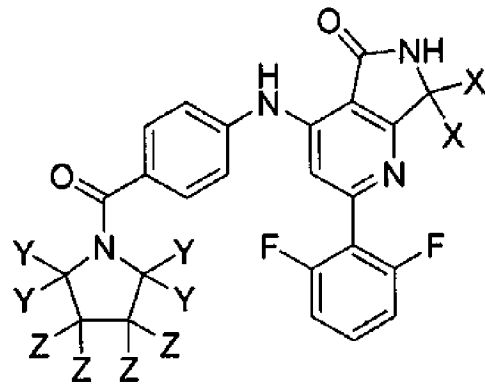
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

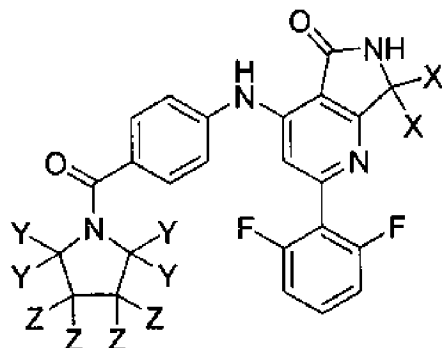


I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物，

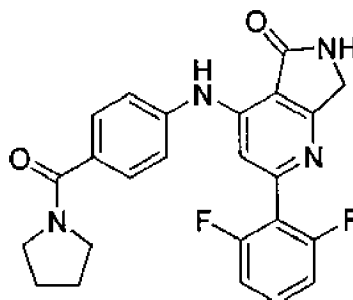


或其醫藥上可接受之鹽，

其中X、Y及Z中之每一者獨立地係氫或氬。

【第2項】

如請求項1之化合物，其具有下式：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第3項】

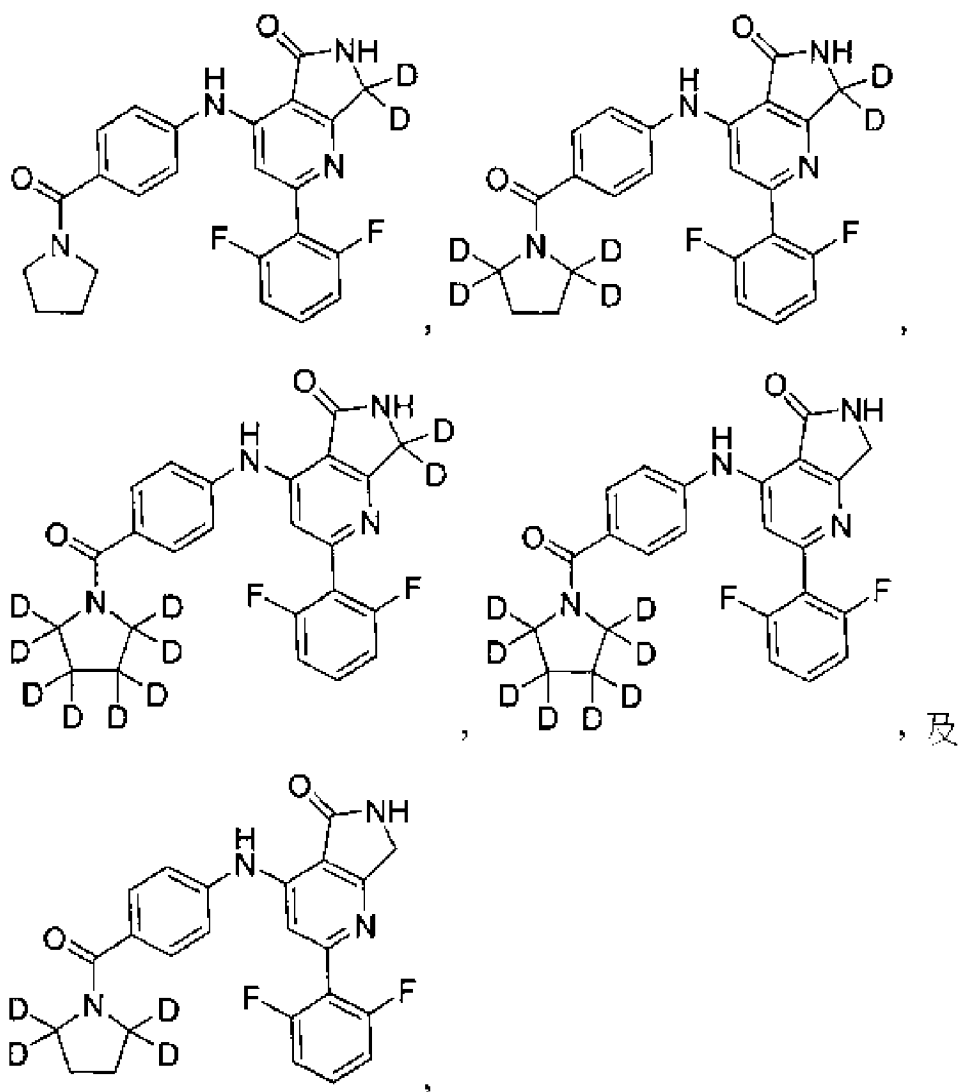
一種如請求項2之化合物之甲磺酸鹽。

【第4項】

一種如請求項2之化合物之游離鹼。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第6項】

一種如請求項4之化合物之甲磺酸鹽。

【第7項】

一種如請求項1之化合物之固體形式。

【第8項】

一種如請求項2之化合物之固體形式。

【第9項】

一種如請求項4之化合物之結晶型，其具有實質上類似於圖1中所繪示之粉末X射線繞射(powder X-ray diffraction；XRPD)圖。

【第10項】

一種如請求項4之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有一或多個20角度選自以下之峰：約6.07、約11.90、約16.62及約13.95°。

【第11項】

一種如請求項4之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有兩個或一或多個20角度選自以下之峰：約6.07、約11.90、約16.62及約13.95°。

【第12項】

一種如請求項4之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有三個或更多個20角度選自以下之峰：約6.07、約11.90、約16.62及約13.95°。

【第13項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其具有實質上類似於圖2中所繪示之粉末X射線繞射(XRPD)圖。

【第14項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有一或多個20角度選自以下之峰：約19.89、約9.17、約16.88、約14.37及約22.09°。

【第15項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有兩個或更多個20角度選自以下之峰：約19.89、約9.17、約16.88、約14.37及約22.09°。

【第16項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有三個或更多個20角度選自以下之峰：約19.89、約9.17、約16.88、約14.37及約22.09°。

【第17項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有四個或更多個

2 θ 角度選自以下之峰：約19.89、約9.17、約16.88、約14.37及約22.09°。

【第18項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其具有實質上類似於圖3中所繪示之粉末X射線繞射(XRPD)圖。

【第19項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有一或多個2 θ 角度選自以下之峰：約22.27、約26.45、約26.02、約16.34及約17.06°。

【第20項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，在其XRPD圖中具有兩個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約22.27、約26.45、約26.02、約16.34及約17.06°。

【第21項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，在其XRPD圖中具有三個或更多個2 θ 角度選自以下之峰：約22.27、約26.45、約26.02、約16.34及約17.06°。

【第22項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其具有實質上類似於圖4中所繪示之粉末X射線繞射(XRPD)圖。

【第23項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有一或多個2 θ 角度選自以下之峰：約18.18、約18.56、約16.95、約21.95及約9.85°。

【第24項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其XRPD圖中具有兩個或更多個

20角度選自以下之峰：約18.18、約18.56、約16.95、約21.95及約9.85°。

【第25項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其在其XRPD圖中具有三個或更多個20角度選自以下之峰：約18.18、約18.56、約16.95、約21.95及約9.85°。

【第26項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其具有實質上類似於圖5中所繪示之粉末X射線繞射(XRPD)圖。

【第27項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其在其XRPD圖中具有一或多個20角度選自以下之峰：約17.79、約12.45、約24.38、約26.00及約16.28°。

【第28項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其在其XRPD圖中具有兩個或更多個20角度選自以下之峰：約17.79、約12.45、約24.38、約26.00及約16.28°。

【第29項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其在其XRPD圖中具有三個或更多個20角度選自以下之峰：約17.79、約12.45、約24.38、約26.00及約16.28°。

【第30項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其具有實質上類似於圖6中所繪示之粉末X射線繞射(XRPD)圖。

【第31項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其在XRPD圖中具有一或多個20角度選自以下之峰：約13.34、約8.80、約11.10、約16.85及約25.49°。

【第32項】

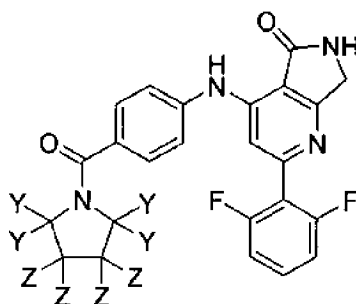
一種如請求項3之化合物之結晶型，其在XRPD圖中具有兩個或更多個20角度選自以下之峰：約13.34、約8.80、約11.10、約16.85及約25.49°。

【第33項】

一種如請求項3之化合物之結晶型，其在XRPD圖中具有三個或更多個20角度選自以下之峰：約13.34、約8.80、約11.10、約16.85及約25.49°。

【第34項】

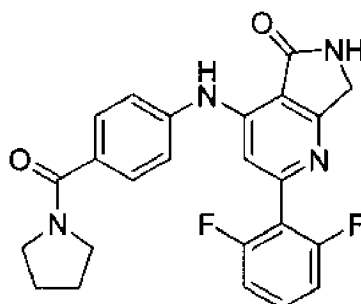
一種生產如請求項1之化合物之方法，其中X係氬，該方法包含使下式化合物：



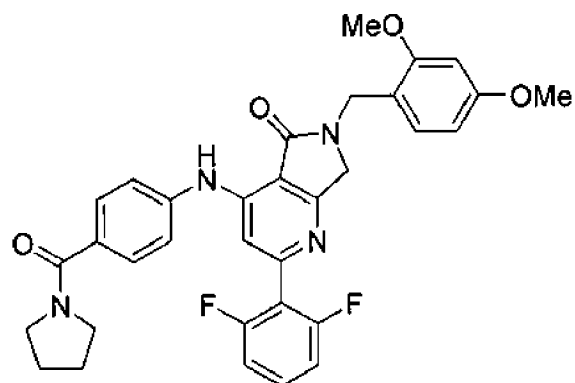
與氬源在鹼存在下接觸。

【第35項】

一種生產下式化合物之方法，



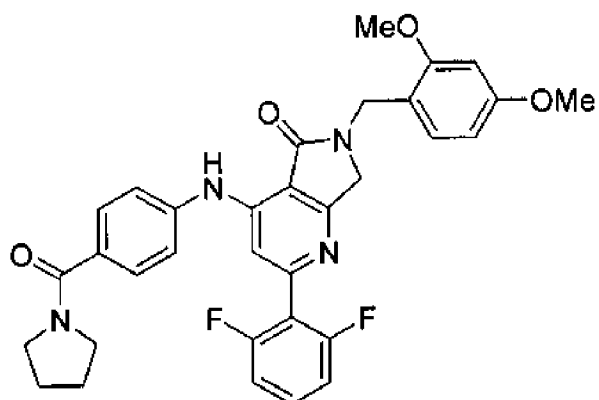
其包含使下式化合物：



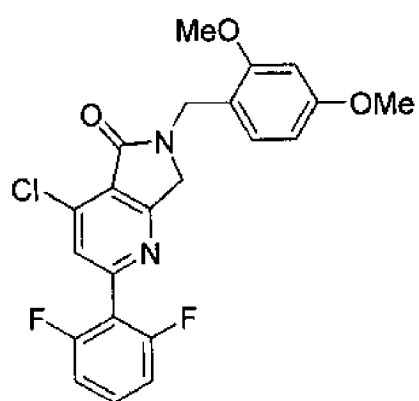
與酸接觸。

【第36項】

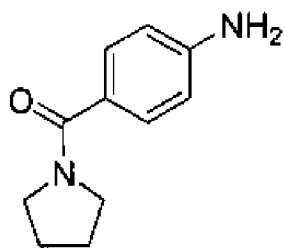
一種生產下式化合物之方法，



其包含使下式化合物：

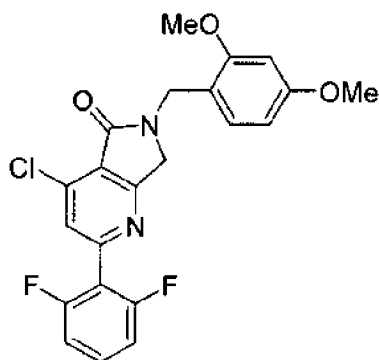


與下式化合物接觸：

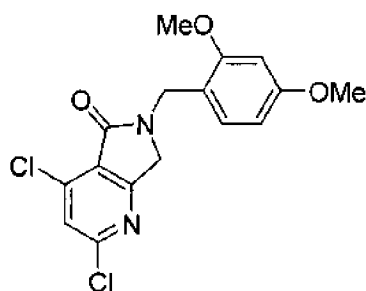


【第37項】

一種生產下式化合物之方法，



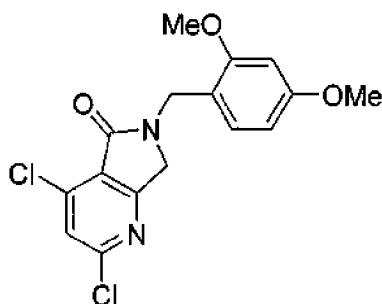
其包含使下式化合物：



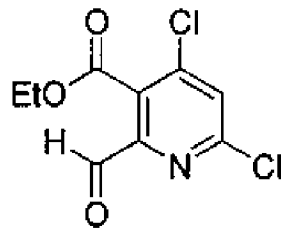
與2,6-二氟苯基鋅合成子接觸。

【第38項】

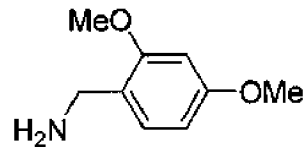
一種生產下式化合物之方法，



其包含使下式化合物：



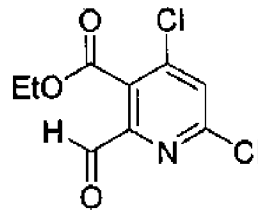
與下式化合物：



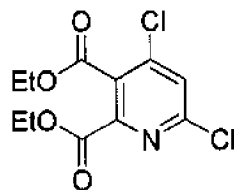
及還原劑接觸。

【第39項】

一種生產下式化合物之方法，



其包含使下式化合物：



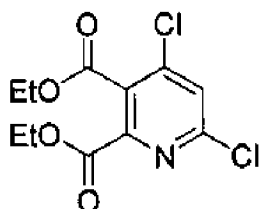
與還原劑接觸。

【第40項】

如請求項39之方法，其中該還原劑係DIBAL-H。

【第41項】

如請求項40之方法，其中使該下式化合物：



與該還原劑於介於-70°C至-80°C之間之溫度下接觸。

【第42項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至6中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

【第43項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項3之化合物及醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

【第44項】

一種抑制生物試樣中之Tyk2酶之活體外方法，其包含使該生物試樣與如請求項1至6中任一項之化合物接觸。

【第45項】

一種如請求項1至6中任一項之化合物之用途，其用於製造用於治療Tyk2介導之病症之藥劑。

【第46項】

如請求項45之用途，其中該Tyk2介導之病症係選自自體免疫病症、發炎病症、增殖性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症。

【第47項】

如請求項46之用途，其中該病症係自體免疫病症。

【第48項】

如請求項47之用途，其中該自體免疫病症係選自1型糖尿病、關節黏連性脊椎炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、全身性硬化、牛皮癬、克隆

氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

【第49項】

如請求項46之用途，其中該病症係發炎病症。

【第50項】

如請求項49之用途，其中該發炎病症係選自類風濕性關節炎、氣喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、克隆氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

【第51項】

如請求項46之用途，其中該病症係增殖性病症。

【第52項】

如請求項51之用途，其中該增殖性病症係血液癌症。

【第53項】

如請求項51之用途，其中該增殖性病症係白血病。

【第54項】

如請求項53之用途，其中該白血病係T細胞白血病。

【第55項】

如請求項54之用途，其中該T細胞白血病係T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia ; T-ALL)。

【第56項】

如請求項51之用途，其中該增殖性病症與TYK2之一或多個活化突變相關。

【第57項】

如請求項46之用途，其中該病症與移植相關。

【第58項】

如請求項57之用途，其中該病症係移植排斥或移植物抗宿主病。

【第59項】

如請求項46之用途，其中該病症係內分泌病症。

【第60項】

如請求項59之用途，其中該內分泌病症係多囊性卵巢症候群、克魯松氏症候群(Crouzon's syndrome)或1型糖尿病。

【第61項】

如請求項46之用途，其中該病症係神經病症。

【第62項】

如請求項61之用途，其中該神經病症係阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

【第63項】

如請求項45之用途，其中該病症與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。

