公告本

發明專利說明書

101年5月11日修正替換頁

中文說明書替換頁(101年5月)

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：096133935

※ 申請日期：96、9、11　　※IPC 分類：C07D401/12 (2006.01)
C07D413/14 (2006.01)
C07D417/12 (2006.01)
C07D417/14 (2006.01)
C07D495/02 (2006.01)
A61K31/5377 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

特定經取代醯胺、其製法及其用途

CERTAIN SUBSTITUTED AMIDES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商基利康乃狄克股份有限公司
GILEAD CONNECTICUT, INC.

代表人：（中文/英文）

彼德　A　富勒
FULLER, PETER A.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州福斯特市湖濱路 333 號
333 LAKESIDE DRIVE, FOSTER CITY, CA 94404, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

姓　名：(中文/英文)

1. 彼得　A　布隆葛蘭
   BLOMGREN, PETER A.
2. 尚　H　李
   LEE, SEUNG H.
3. 斯考特　A　米卻爾
   MITCHELL, SCOTT A.
4. 蘇建軍
   XU, JIANJUN
5. 艾倫　C　許密特
   SCHMITT, AARON C.

國　籍：(中文/英文)

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.
3. 美國　U.S.A.
4. 中華人民共和國　P.R.C.
5. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年09月11日；60/843,833

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

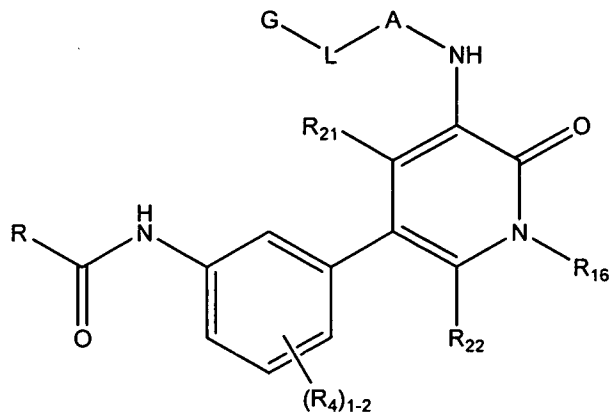
國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明說明至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



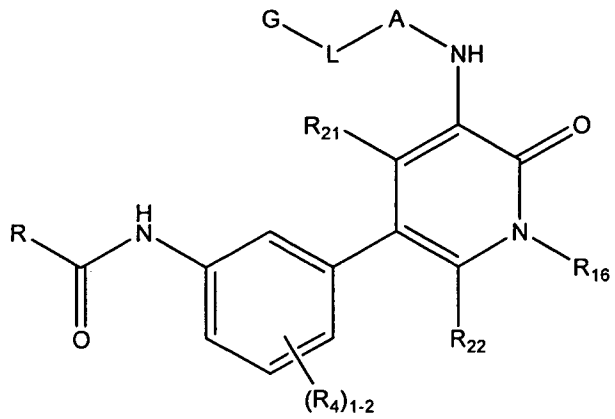
(式1)。

並說明包含本發明之至少一種化學實體連同至少一種選自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥學上可接受之媒劑的醫藥組合物。

並說明治療罹患對抑制Btk活性及/或B細胞活性起反應之特定疾病之患者的方法。並說明用於判定樣本中Btk存在之方法。

六、英文發明摘要：

At least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1



(Formula 1)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof is described herein.

Pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity of the invention, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers adjuvants, and excipients, are described.

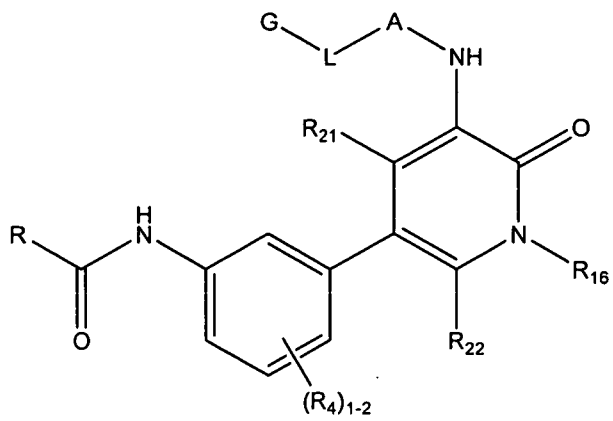
Methods of treating patients suffering from certain diseases responsive to inhibition of Btk activity and/or B-cell activity are described. Methods for determining the presence of Btk in a sample are described.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(式 1)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供特定經取代醯胺及相關化合物、包含該等化合物之組合物及其使用方法。

【先前技術】

作為人類最大酶家族之蛋白激酶涵蓋500種以上蛋白質。布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase，Btk)為酪胺酸激酶之Tec家族之成員，且為早期B細胞生長以及成熟B細胞活化、信號轉導及存活之調控劑。

經由B細胞受體(BCR)之B細胞信號轉導可引起大範圍之生物輸出，其又視B細胞之生長階段而定。須精確調控BCR信號之量值及持續時間。異常BCR介導之信號轉導可導致引起多種自體免疫及/或發炎疾病之失調性B細胞活化及/或病原性自身抗體形成。人類之Btk突變導致X連鎖無丙種球蛋白血症(XLA)。此疾病與B細胞成熟受損、免疫球蛋白產生減少、T細胞非依賴性免疫反應不全及BCR刺激後持續鈣徵象顯著衰減相關。

已在Btk缺乏小鼠模型中確定證明Btk在過敏性病症及/或自體免疫疾病及/或發炎疾病中之作用的證據。舉例而言，在全身性紅斑性狼瘡症(SLE)之標準鼠類臨床前模型中，已顯示Btk缺乏導致疾病進程顯著改善。此外，Btk缺乏小鼠亦可抵抗膠原蛋白誘發之關節炎發展且可更不易患金黃素葡萄球菌誘發之關節炎。

大量證據支持B細胞及體液免疫系統在自體免疫及/或發

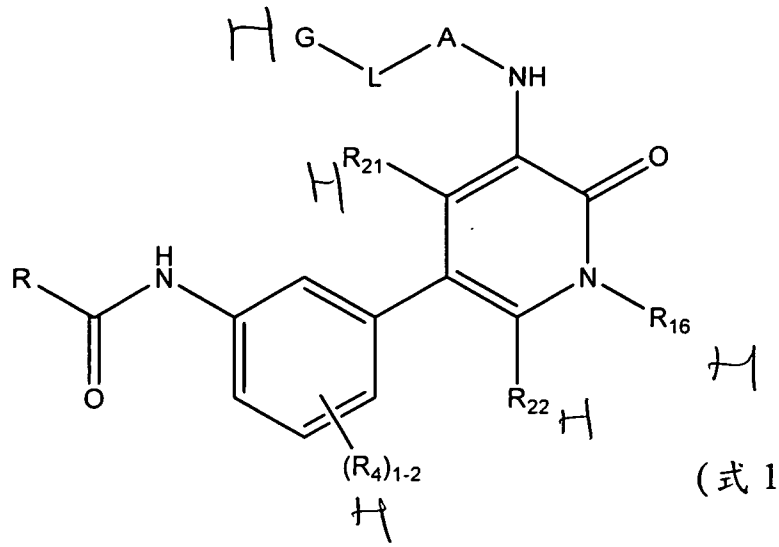
炎疾病之發病機理中之作用。經研發用以使B細胞耗竭之基於蛋白質之療法(諸如利妥昔單抗(Rituxan))表示一種治療許多自體免疫及/或發炎疾病之方法。由於Btk在B細胞活化中之作用，因此Btk之抑制劑可適用作B細胞介導之病原活性(諸如自身抗體產生)之抑制劑。

Btk亦表現於肥大細胞及單核細胞中且已顯示對該等細胞之功能而言很重要。舉例而言，小鼠體內之Btk缺乏與IgE介導之肥大細胞活化受損(TNF-α及其他發炎性細胞激素釋放顯著減少)相關，且人類體內之Btk缺乏與由經活化之單核細胞產生TNF-α大幅減少相關。

因此，抑制Btk活性可適用於治療過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病，諸如：SLE、類風濕性關節炎、多發性血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、重症肌無力、過敏性鼻炎及哮喘。另外，已報導Btk對細胞凋亡起作用；因此，抑制Btk活性可適用於癌症，以及治療B細胞淋巴瘤及白血病。

【發明內容】

提供至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



(式1)

其中：

R係選自視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R_4係選自氫、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烷氧基、鹵基及羥基；

R_{21}及R_{22}係獨立地選自氫及視情況經取代之低碳數烷基；

R_{16}係選自氫、氰基、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之低碳數烷基；

A係選自視情況經取代之5員雜芳基、視情況經取代之噻嗪基、視情況經取代之嘧啶基及視情況經取代之吡嗪基；

L係選自視情況經取代之C_0-C_4伸烷基、視情況經-O-取代之C_0-C_4伸烷基、-(C_0-C_4伸烷基)(SO)-、-(C_0-C_4伸烷基)(SO_2)-及-(C_0-C_4伸烷基)(C=O)-；且

G係選自氫、鹵基、羥基、烷氧基、硝基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之甲脒基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之環

烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基。

提供一種醫藥組合物，其包含本文所述之至少一種化學實體連同至少一種選自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥學上可接受之媒劑。

提供一種套裝醫藥組合物，其包含：

本文所述之醫藥組合物；及

用於使用該組合物以治療罹患對抑制Btk活性起反應之疾病之患者的說明書。

提供一種用於治療患有對抑制Btk活性起反應之疾病之患者的方法，其包含向患者投與有效量之本文所述之至少一種化學實體。

提供一種用於治療患有選自癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、急性發炎反應及過敏性病症之疾病之患者的方法，其包含向患者投與有效量之本文所述之至少一種化學實體。

提供一種用於增加癌細胞對化療之敏感性的方法，其包含向經受化療劑之化療的患者投與一定量之足以增加癌細胞對化療劑之敏感性的本文所述之至少一種化學實體。

提供一種減少用藥錯誤且增強正經治療對抑制Btk活性起反應之疾病之患者之治療順應性的方法，該方法包含提供本文所述之經封裝醫藥製劑，其中說明書另外包括關於經封裝醫藥組合物之禁忌症及不良反應資訊。

提供一種用於抑制ATP水解之方法，該方法包含使表現

Btk之細胞與足以可偵測地降低活體外ATP水解程度之量的本文所述之至少一種化學實體接觸。

提供一種用於判定樣本中Btk存在之方法，其包含在允許偵測Btk活性之條件下使樣本與本文所述之至少一種化學實體接觸，偵測樣本中之Btk活性程度，且自其判定樣本中存在或不存在Btk。

除非其所使用之情形另有指示，否則如本說明書中所用之以下詞語及短語一般意欲具有如下文所陳述之含義。以下縮寫及術語通篇具有所指示之含義：

如本文所用，當任何變數在化學式中出現一次以上時，其每次出現時之定義均獨立於其在每一其他出現時之定義。與"一"及"該"在專利中之常用含義一致，提及(例如)"一種"激酶或"該"激酶包括一或多種激酶。

並非介於兩個字母或符號之間的短線("-")用於表示取代基之連接點。舉例而言，$-CONH_2$係經碳原子連接。

如本文所用之術語"至少一種化學實體"可與術語"化合物"互換。

"可選用"或"視情況"意謂隨後所述之事件或情況可發生或可不發生，且該說明包括該事件或情況發生之情形及其不發生之情形。舉例而言，"視情況經取代之烷基"涵蓋如下文所定義之"烷基"及"經取代之烷基"。熟習此項技術者應瞭解，就含有一或多個取代基之任何基團而言，該等基團並不意欲引入空間上不切實際、合成上不可行及/或本質上不穩定之任何取代或取代型。

"烷基"涵蓋具有指定數目碳原子、通常1至20個碳原子、例如1至8個碳原子、諸如1至6個碳原子之直鏈及支鏈。舉例而言，C_1-C_6烷基涵蓋1至6個碳原子之直鏈與支鏈烷基。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基及類似基團。伸烷基為烷基之另一子集，其係指與烷基相同之殘基，但具有兩個連接點。伸烷基通常將具有2至20個碳原子，例如2至8個碳原子，諸如2至6個碳原子。舉例而言，C_0伸烷基表示共價鍵且C_1伸烷基為亞甲基。當命名具有特定數目碳之烷基殘基時，意欲涵蓋具有彼數目碳之所有幾何異構體；因此，舉例而言，"丁基"意欲包括正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基；"丙基"包括正丙基及異丙基。"低碳數烷基"係指具有一至四個碳之烷基。

"環烷基"表示具有特定數目碳原子、通常3至7個環碳原子之飽和烴環基。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基以及橋式及籠式飽和環基(諸如降莰烷(norbornane))。

"烷氧基"意謂經氧橋連接之指定數目碳原子之烷基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基及類似基團。烷氧基通常將具有1至6個經氧橋連接之碳原子。"低碳數烷氧基"係指具有一至四個碳之烷氧基。

"醯基"係指基團(烷基)-C(O)-、(環烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(雜芳基)-C(O)-及(雜環烷基)-C(O)-，其中該基團係經羰基官能基與母結構連接，且其中烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基係如本文所述。醯基具有指定數目之碳原子，其中酮基之碳包括於經編號之碳原子中。舉例而言，C_2醯基為具有式$CH_3(C=O)$-之乙醯基。

"烷氧羰基"意謂經羰基碳連接之式(烷氧基)(C=O)-之酯基，其中烷氧基具有指定數目之碳原子。因此，C_1-C_6烷氧羰基為具有1至6個經其氧與羰基鍵聯基連接之碳原子的烷氧基。

"胺基"意謂基團$-NH_2$。

術語"胺基羰基"係指基團$-CONR^bR^c$，其中：

R^b係選自H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；且

R^c係選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基；或

R^b及R^c連同其所結合之氮一起形成在雜環烷基環中視情況另包括1或2個選自O、N及S之其他雜原子之視情況經取代之5員至7員含氮雜環烷基；

其中各取代基獨立地經一或多個獨立地選自以下各基之取代基取代：C_1-C_4烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、雜芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4鹵烷基-、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4鹵烷基、鹵基、-OH、$-NH_2$、-C_1-C_4烷基-NH_2、-$N(C_1$-C_4烷基$)(C_1$-C_4烷基)、-$NH(C_1$-C_4烷基)、-$N(C_1$-C_4烷基$)(C_1$-C_4烷基苯

基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、側氧基(作為環烷基或雜環烷基之取代基)、-CO_2H、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4苯基、-C(O)C_1-C_4鹵烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-SO_2(苯基)、-SO_2(C_1-C_4鹵烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(苯基)、-NHSO_2(C_1-C_4烷基)、-NHSO_2(苯基)及-NHSO_2(C_1-C_4鹵烷基)。

"芳基"涵蓋：

5員及6員碳環狀芳環，例如苯；

其中至少一個環為碳環及芳族之雙環狀環系統，例如萘、茚滿及萘滿；及

其中至少一個環為碳環及芳族之三環狀環系統，例如芴。

舉例而言，芳基包括與含有一或多個選自N、O及S之雜原子之5員至7員雜環烷基環稠合之5員及6員碳環狀芳環。對於其中僅一個環為碳環狀芳環之該等經稠合之雙環狀環系統而言，連接點可在碳環狀芳環或雜環烷基環上。由經取代之苯衍生物形成且在環原子上具有自由價之二價基團被命名為經取代之伸苯基。藉由自具有自由價之碳原子移除一個氫原子而衍生自名稱以"基"結尾之單價多環狀烴基之二價基團係藉由向相應單價基團之名稱添加"亞...基"來

命名，例如具有兩個連接點之萘基係稱為亞萘基。然而，芳基並不以任何方式涵蓋下文獨立定義之雜芳基或與之重疊。因此，若一或多個碳環狀芳環與雜環烷基芳環稠合，則所得環系統為如本文所定義之雜芳基而非芳基。

術語"芳氧基"係指基團-O-芳基。

術語"鹵基"包括氟基、氯基、溴基及碘基，且術語"鹵素"包括氟、氯、溴及碘。

"鹵烷基"表示經一或多個鹵素原子、至多最大可允許數目之鹵素原子取代之具有特定數目碳原子的如上文所定義之烷基。鹵烷基之實例包括(但不限於)：三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基及五氟乙基。

"雜芳基"涵蓋：

含有一或多個、例如1至4個或在特定實施例中1至3個選自N、O及S之雜原子之5員至7員芳族單環狀環，其中剩餘環原子為碳；及

含有一或多個、例如1至4個或在特定實施例中1至3個選自N、O及S之雜原子之雙環狀雜環烷基環，其中剩餘環原子為碳且其中至少一個雜原子存在於芳環中。

舉例而言，雜芳基包括與5員至7員環烷基環稠合之5員至7員雜環烷基芳環。對於其中僅一個環含有一或多個雜原子之該等經稠合之雙環狀雜芳基環系統而言，連接點可位於雜芳環或環烷基環上。當雜芳基中S及O原子之總數超過1時，彼等雜原子並不彼此相鄰。在特定實施例中，雜芳基中S及O原子之總數不大於2。在特定實施例中，芳族雜環

中S及O原子之總數不大於1。雜芳基之實例包括(但不限於)：(如自指定優先次序1之鍵聯位置編號)2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑啉基、2,4-咪唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻二唑啉基、四唑基、噻吩基、苯幷噻吩基、呋喃基、苯幷呋喃基、苯幷咪唑啉基、吲哚啉基、噠嗪基、三唑基、喹啉基、吡唑基及5,6,7,8-四氫異喹啉。藉由自具有自由價之原子移除一個氫原子而衍生自名稱以"基"結尾之單價雜芳基之二價基團係藉由向相應單價基團之名稱添加"亞...基"來命名，例如具有兩個連接點之吡啶基為亞吡啶基。雜芳基並不涵蓋如上文所定義之芳基或與之重疊。

經取代之雜芳基亦包括經一或多個氧化物($-O^-$)取代基取代之環系統，諸如吡啶基N-氧化物。

在術語"雜芳基烷基"中，雜芳基及烷基係如本文所定義，且連接點在烷基上。該術語涵蓋(但不限於)：吡啶基甲基、噻吩基甲基及(吡咯基)1-乙基。

"雜環烷基"意謂除1-3個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子以及包含前述雜原子中至少一者之組合以外含有至少2個碳原子之通常具有3至7個環原子的單一脂族環。舉例而言，合適之雜環烷基包括(如自指定優先次序1之鍵聯位置編號)2-吡咯啉基、2,4-咪唑啶基、2,3-吡唑啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基及2,5-哌嗪基。亦涵蓋嗎啉基，包括2-嗎啉基及3-嗎啉基(以指定氧為優先次序1來編號)。

經取代之雜環烷基亦包括經一或多個側氧基部分取代之環系統，諸如哌啶基N-氧化物、嗎啉基-N-氧化物、1-側氧基-1-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-1-硫代嗎啉基；及包含一或多個-SO-或-SO_2-基團之環系統。

"甲脒基"係指基團-C(=NH)-NH_2。

"經取代之甲脒基"係指基團-C(=NR^e)-NR^fR^g，其中R^e、R^f及R^g係獨立地選自：氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜環烷基，其限制條件為R^e、R^f及R^g中之至少一者不為氫且其中經取代之烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基分別係指其中一或多個(諸如至多5個，例如至多3個)氫原子經獨立地選自以下各基之取代基置換之烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基：

-R^a、-OR^b、-O(C_1-C_2烷基)O-(例如亞甲二氧基-)、-SR^b、胍、其中胍氫中之一或多者經低碳數烷基置換之胍、-NR^bR^c、鹵基、氰基、硝基、-COR^b、-CO_2R^b、-$CONR^bR^c$、-$OCOR^b$、-OCO_2R^a、-$OCONR^bR^c$、-NR^cCOR^b、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-CO_2R^b、-$CONR^bR^c$、-NR^cCOR^b、-SOR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^bR^c$及-$NR^cSO_2R^a$，

其中R^a係選自視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^b係選自H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代

之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；且

R^c係獨立地選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基；或

R^b及R^c及其所連接之氮形成視情況經取代之雜環烷基；且

其中各視情況經取代之基團係未經取代或獨立地經一或多個，諸如一個、兩個或三個獨立地選自以下各基之取代基取代：C_1-C_4烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、雜芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4鹵烷基-、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4鹵烷基、鹵基、-OH、$-NH_2$、-C_1-C_4烷基-NH_2、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基苯基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、側氧基(作為環烷基或雜環烷基之取代基)、$-CO_2H$、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、$-CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4苯基、-C(O)C_1-C_4鹵烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、$-SO_2$(C_1-C_4烷基)、$-SO_2$(苯基)、$-SO_2$(C_1-C_4鹵烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2$NH(C_1-C_4烷基)、$-SO_2$NH(苯基)、-NHSO_2(C_1-C_4烷基)、-NHSO_2(苯基)及-NHSO_2(C_1-C_4鹵烷基)。

如本文所用之"調節"係指相對於不存在式1化合物下之激酶活性，激酶活性隨對存在式1化合物之直接或間接反

應的變化。該變化可為活性增加或活性減少，且可歸因於化合物與激酶之直接相互作用，或歸因於化合物與一或多種反過來影響激酶活性之其他因子的相互作用。舉例而言，該化合物之存在可(例如)藉由直接與激酶結合、藉由(直接或間接地)促使另一因子增加或減少激酶活性或藉由(直接或間接地)增加或減少存在於細胞或生物體中之激酶的量來增加或減少激酶活性。

術語"硫烷基"包括以下基團：-S-(視情況經取代之(C_1-C_6)烷基)、-S-(視情況經取代之芳基)、-S-(視情況經取代之雜芳基)及-S-(視情況經取代之雜環烷基)。因此，硫烷基包括基團C_1-C_6烷基硫烷基。

術語"亞磺醯基"包括以下基團：-S(O)-H、-S(O)-(視情況經取代之(C_1-C_6)烷基)、-S(O)-(視情況經取代之芳基)、-S(O)-(視情況經取代之雜芳基)、-S(O)-(視情況經取代之雜環烷基)及-S(O)-(視情況經取代之胺基)。

術語"磺醯基"包括以下基團：-S(O_2)-H、-S(O_2)-(視情況經取代之(C_1-C_6)烷基)、-S(O_2)-(視情況經取代之芳基)、-S(O_2)-(視情況經取代之雜芳基)、-S(O_2)-(視情況經取代之雜環烷基)、-S(O_2)-(視情況經取代之烷氧基)、-S(O_2)-(視情況經取代之芳氧基)、-S(O_2)-(視情況經取代之雜芳氧基)、-S(O_2)-(視情況經取代之雜環氧基)及-S(O_2)-(視情況經取代之胺基)。

如本文所用之術語"經取代"意謂指定原子或基團上之任意一或多個氫係經自指定群作出之選擇而置換，其限制條

件為不超過指定原子之正常價數。當取代基為側氧基(亦即=O)時，則原子上之2個氫經置換。僅當取代基及/或變數之組合產生穩定化合物或適用之合成中間物時，該等組合為可允許的。穩定化合物或穩定結構意欲指代足夠穩固以自反應混合物分離後仍存在且隨後調配為具有至少一種實際效用之試劑的化合物。除非另有規定，否則取代基經命名至核心結構中。舉例而言，應瞭解，當(環烷基)烷基經列舉為可能之取代基時，該取代基與核心結構之連接點位於烷基部分中。

除非另外明確規定，否則術語"經取代"之烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基分別係指其中一或多個(諸如至多5個，例如至多3個)氫原子經獨立地選自以下各基之取代基置換之烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基：

$-R^a$、$-OR^b$、$-O(C_1-C_2$烷基$)O-$(例如亞甲二氧基-)、$-SR^b$、胍、其中胍氫中之一或多者經低碳數烷基置換之胍、$-NR^bR^c$、鹵基、氰基、硝基、側氧基、$-COR^b$、$-CO_2R^b$、$-CONR^bR^c$、$-OCOR^b$、$-OCO_2R^a$、$-OCONR^bR^c$、$-NR^cCOR^b$、$-NR^cCO_2R^a$、$-NR^cCONR^bR^c$、$-CO_2R^b$、$-CONR^bR^c$、$-NR^cCOR^b$、$-SOR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^bR^c$及$-NR^cSO_2R^a$，

其中R^a係選自視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^b係選自H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；且

R^c係選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基；或

R^b及R^c及其所連接之氮形成視情況經取代之雜環烷基；且

其中各視情況經取代之基團係未經取代或獨立地經一或多個，諸如一個、兩個或三個獨立地選自以下各基之取代基取代：C_1-C_4烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、雜芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4鹵烷基-、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4鹵烷基、鹵基、-OH、-NH_2、-C_1-C_4烷基-NH_2、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基苯基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、側氧基(作為環烷基或雜環烷基之取代基)、-CO_2H、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4苯基、-C(O)C_1-C_4鹵烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-SO_2(苯基)、-SO_2(C_1-C_4鹵烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(苯基)、-NHSO_2(C_1-C_4烷基)、-NHSO_2(苯基)及-NHSO_2(C_1-C_4鹵烷基)。

術語"經取代之醯基"係指基團(經取代之烷基)-C(O)-、

(經取代之環烷基)-C(O)-、(經取代之芳基)-C(O)-、(經取代之雜芳基)-C(O)-及(經取代之雜環烷基)-C(O)-，其中該基團係經羰基官能基與母結構連接，且其中經取代之烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基分別係指其中一或多個(諸如至多5個，例如至多3個)氫原子經獨立地選自以下各基之取代基置換之烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基：

$-R^a$、$-OR^b$、$-O(C_1-C_2$烷基$)O-$(例如亞甲二氧基-)、$-SR^b$、胍、其中胍氫中之一或多者經低碳數烷基置換之胍、$-NR^bR^c$、鹵基、氰基、硝基、$-COR^b$、$-CO_2R^b$、$-CONR^bR^c$、$-OCOR^b$、$-OCO_2R^a$、$-OCONR^bR^c$、$-NR^cCOR^b$、$-NR^cCO_2R^a$、$-NR^cCONR^bR^c$、$-CO_2R^b$、$-CONR^bR^c$、$-NR^cCOR^b$、$-SOR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^bR^c$及$-NR^cSO_2R^a$，

其中R^a係選自視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^b係選自H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；且

R^c係選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基；或

R^b及R^c及其所連接之氮形成視情況經取代之雜環烷基；且

其中各視情況經取代之基團係未經取代或獨立地經一或

多個，諸如一個、兩個或三個獨立地選自以下各基之取代基取代：C_1-C_4烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、雜芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4鹵烷基-、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4鹵烷基、鹵基、-OH、-NH_2、-C_1-C_4烷基-NH_2、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基苯基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、側氧基(作為環烷基或雜環烷基之取代基)、-CO_2H、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4苯基、-C(O)C_1-C_4鹵烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-SO_2(苯基)、-SO_2(C_1-C_4鹵烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(苯基)、-NHSO_2(C_1-C_4烷基)、-NHSO_2(苯基)及-NHSO_2(C_1-C_4鹵烷基)。

術語"經取代之烷氧基"係指其中烷基組份經取代之烷氧基(亦即-O-(經取代之烷基))，其中"經取代之烷基"係指其中一或多個(諸如至多5個，例如至多3個)氫原子經獨立地選自以下各基之取代基置換之烷基：

-R^a、-OR^b、-O(C_1-C_2烷基)O-(例如亞甲二氧基-)、-SR^b、胍、其中胍氫中之一或多者經低碳數烷基置換之胍、-NR^bR^c、鹵基、氰基、硝基、-COR^b、-CO_2R^b、-$CONR^bR^c$、-$OCOR^b$、-OCO_2R^a、-$OCONR^bR^c$、

$-NR^cCOR^b$、$-NR^cCO_2R^a$、$-NR^cCONR^bR^c$、$-CO_2R^b$、$-CONR^bR^c$、$-NR^cCOR^b$、$-SOR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^bR^c$及$-NR^cSO_2R^a$，

其中R^a係選自視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^b係選自H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；且

R^c係選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基；或

R^b及R^c及其所連接之氮形成視情況經取代之雜環烷基；且

其中各視情況經取代之基團係未經取代或獨立地經一或多個，諸如一個、兩個或三個獨立地選自以下各基之取代基取代：C_1-C_4烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、雜芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4鹵烷基-、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4鹵烷基、鹵基、-OH、$-NH_2$、-C_1-C_4烷基-NH_2、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基苯基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、側氧基(作為環烷基或雜環烷基之取代基)、$-CO_2H$、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、$-CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、

-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4苯基、-C(O)C_1-C_4鹵烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-SO_2(苯基)、-SO_2(C_1-C_4鹵烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(苯基)、-$NHSO_2$(C_1-C_4烷基)、-$NHSO_2$(苯基)及-$NHSO_2$(C_1-C_4鹵烷基)。在一些實施例中，經取代之烷氧基為"聚烷氧基"或-O-(視情況經取代之伸烷基)-(視情況經取代之烷氧基)，且包括以下基團：諸如-$OCH_2CH_2OCH_3$；及乙二醇醚(諸如聚乙二醇)之殘基；及-$O(CH_2CH_2O)_xCH_3$，其中x為2-20、諸如2-10及例如2-5之整數。其他經取代之烷氧基為羥基烷氧基或-$OCH_2(CH_2)_yOH$，其中y為1-10(諸如1-4)之整數。

術語"經取代之烷氧羰基"係指基團(經取代之烷基)-O-C(O)-，其中該基團係經羰基官能基與母結構連接，且其中經取代係指其中一或多個(諸如至多5個，例如至多3個)氫原子經獨立地選自以下各基之取代基置換之烷基：

-R^a、-OR^b、-O(C_1-C_2烷基)O-(例如亞甲二氧基-)、-SR^b、胍、其中胍氫中之一或多者經低碳數烷基置換之胍、-NR^bR^c、鹵基、氰基、硝基、-COR^b、-CO_2R^b、-$CONR^bR^c$、-$OCOR^b$、-OCO_2R^a、-$OCONR^bR^c$、-NR^cCOR^b、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-CO_2R^b、-$CONR^bR^c$、-NR^cCOR^b、-SOR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^bR^c$及-$NR^cSO_2R^a$，

其中R^a係選自視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之

芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^b係選自H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；且

R^c係選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基；或

R^b及R^c及其所連接之氮形成視情況經取代之雜環烷基；且

其中各視情況經取代之基團係未經取代或獨立地經一或多個，諸如一個、兩個或三個獨立地選自以下各基之取代基取代：C_1-C_4烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、雜芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4鹵烷基-、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4鹵烷基、鹵基、-OH、$-NH_2$、-C_1-C_4烷基-NH_2、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基苯基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、側氧基(作為環烷基或雜環烷基之取代基)、$-CO_2H$、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、$-CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4苯基、-C(O)C_1-C_4鹵烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、$-SO_2$(C_1-C_4烷基)、$-SO_2$(苯基)、$-SO_2$(C_1-C_4鹵烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2$NH(C_1-C_4烷基)、$-SO_2$NH(苯基)、$-NHSO_2$(C_1-C_4烷基)、$-NHSO_2$(苯基)及$-NHSO_2$(C_1-C_4鹵烷基)。

術語"經取代之胺基"係指基團-NHR^d或-NR^dR^d，其中各R^d係獨立地選自：羥基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之醯基、胺基羰基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環烷基、烷氧羰基、亞磺醯基及磺醯基，其限制條件為僅一個R^d可為羥基且其中經取代之烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基分別係指其中一或多個(諸如至多5個，例如至多3個)氫原子經獨立地選自以下各基之取代基置換之烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基：

-R^a、-OR^b、-O(C_1-C_2烷基)O-(例如亞甲二氧基-)、-SR^b、胍、其中胍氫中之一或多者經低碳數烷基置換之胍、-NR^bR^c、鹵基、氰基、硝基、-COR^b、-CO_2R^b、-$CONR^bR^c$、-$OCOR^b$、-OCO_2R^a、-$OCONR^bR^c$、-NR^cCOR^b、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-CO_2R^b、-$CONR^bR^c$、-NR^cCOR^b、-SOR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^bR^c$及-$NR^cSO_2R^a$，

其中R^a係選自視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^b係選自H、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；且

R^c係選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基；或

R^b及R^c及其所連接之氮形成視情況經取代之雜環烷

基；且

其中各視情況經取代之基團係未經取代或獨立地經一或多個，諸如一個、兩個或三個獨立地選自以下各基之取代基取代：C_1-C_4烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、雜芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4鹵烷基-、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4鹵烷基、鹵基、-OH、$-NH_2$、-C_1-C_4烷基-NH_2、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基苯基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、側氧基(作為環烷基或雜環烷基之取代基)、$-CO_2H$、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、$-CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4苯基、-C(O)C_1-C_4鹵烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、$-SO_2$(C_1-C_4烷基)、$-SO_2$(苯基)、$-SO_2$(C_1-C_4鹵烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2$NH(C_1-C_4烷基)、$-SO_2$NH(苯基)、-NHSO_2(C_1-C_4烷基)、-NHSO_2(苯基)及-NHSO_2(C_1-C_4鹵烷基)；且

其中視情況經取代之醯基、胺基羰基、烷氧羰基、亞磺醯基及磺醯基係如本文所定義。

術語"經取代之胺基"亦係指各自如上文所述之基團-NHR^d及NR^dR^d之N-氧化物。N-氧化物可藉由用(例如)過氧化氫或間氯過氧苯甲酸處理相應胺基來製備。熟習此項技術者熟悉進行N-氧化反應之反應條件。

式1化合物包括(但不限於)式1化合物之光學異構體、外消旋體及其其他混合物。在彼等情形中，單一對映異構體或非對映異構體(亦即光活性形式)可藉由不對稱合成或藉由拆分外消旋體而獲得。外消旋體之拆分可(例如)由諸如在解析劑存在下結晶或使用(例如)對掌性高壓液相層析(HPLC)管柱層析之習知方法來完成。另外，式1化合物包括具有碳碳雙鍵之Z型及E型(或順式及反式)化合物。當式1化合物以各種互變異構形式存在時，本發明之化學實體包括化合物之所有互變異構形式。式1化合物亦包括晶形，其包括多晶型物及籠形物。

本發明之化學實體包括(但不限於)式1化合物及其所有醫藥學上可接受之形式。本文所述化合物之醫藥學上可接受之形式包括其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物。在特定實施例中，本文所述之化合物呈醫藥學上可接受之鹽的形式。因此，術語"化學實體"亦涵蓋醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物。

"醫藥學上可接受之鹽"包括(但不限於)：與無機酸形成之鹽，諸如鹽酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、亞磺酸鹽、硝酸鹽及類似鹽；以及與有機酸形成之鹽，諸如蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-羥乙基磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽及烷酸鹽(諸如乙酸鹽)、$HOOC-(CH_2)_n-$

COOH(其中n為0-4)及類似鹽。類似地，醫藥學上可接受之陽離子包括(但不限於)：鈉、鉀、鈣、鋁、鋰及銨。

另外，若式1化合物以酸加成鹽之形式獲得，則可藉由鹼化該酸式鹽之溶液來獲得游離鹼。相反，若產物為游離鹼，則加成鹽、尤其醫藥學上可接受之加成鹽可根據用於自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序藉由將該游離鹼溶解於合適之有機溶劑中且用酸處理該溶液而產生。熟習此項技術者將瞭解可用於製備無毒醫藥學上可接受之加成鹽之各種合成方法。

如上所述，前藥亦屬於化學實體之範疇內，例如式1化合物之酯或醯胺衍生物。術語"前藥"包括當投與患者時(例如在前藥之代謝處理後)變為式1化合物之任何化合物。前藥之實例包括(但不限於)：式1化合物中之官能基(諸如醇基或胺基)之乙酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽及類似衍生物。

術語"溶劑合物"係指藉由溶劑與化合物之相互作用所形成之化學實體。合適之溶劑合物為醫藥學上可接受之溶劑合物，諸如水合物，包括單水合物及半水合物。

術語"螯合物"係指藉由化合物在兩個(或兩個以上)點處與金屬離子配位所形成之化學實體。

術語"非共價複合物"係指藉由化合物與另一分子相互作用所形成之化學實體，其中在該化合物與該分子之間不形成共價鍵。舉例而言，複合可經凡得瓦爾力(van der Waals)相互作用、氫鍵結及靜電相互作用(亦稱作離子鍵結)而發生。

術語"氫鍵"係指負電性原子(亦稱作氫鍵受體)與連接至第二相對負電性原子(亦稱作氫鍵供體)之氫原子之間的締合形式。合適之氫鍵供體及受體在藥物化學中已熟知(G. C. Pimentel及A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960；R. Taylor及O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17，第320-326頁(1984))。

如本文所用之術語"基團"或"片段"為同義的且意欲表示可與分子之一鍵或其他片段連接之分子之官能基或片段。

術語"活性劑"係用於表示具有生物活性之化學實體。在特定實施例中，"活性劑"為具有醫藥效用之化合物。舉例而言，活性劑可為抗癌治療劑。

術語本發明之化學實體之"治療有效量"意謂當投與人類或非人類患者時有效提供諸如改善症狀、減緩疾病進程或預防疾病之治療益處之量，例如，治療有效量可為足以減輕對抑制Btk活性起反應之疾病症狀的量。在一些實施例中，治療有效量為足以減輕癌症症狀、過敏性病症症狀、自體免疫及/或發炎疾病症狀或急性發炎反應症狀之量。在一些實施例中，治療有效量為足以減少生物體中可偵測之癌細胞數目、可偵測地減緩或終止癌性腫瘤生長之量。在一些實施例中，治療有效量為足以使癌性腫瘤縮小之量。在特定情況下，罹患癌症之患者可不呈現待受影響之症狀。在一些實施例中，化學實體之治療有效量為足以防止患者之血液、血清或組織中之癌細胞或癌標記顯著增加

或顯著降低該等癌細胞或癌標記之可偵測含量的量。在本文所述之用於治療過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病及/或急性發炎反應之方法中，治療有效量亦可為當投與患者時足以可偵測地減緩疾病進程或防止化學實體所給予之患者呈現過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病及/或急性發炎反應之症狀的量。在本文所述之用於治療過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病及/或急性發炎反應之特定方法中，治療有效量亦可為足以引起患者血液或血清中之標記蛋白質或細胞類型之量可偵測地減少之量。舉例而言，在一些實施例中，治療有效量為足以顯著降低B細胞活性之本文所述化學實體之量。在另一實例中，在一些實施例中，治療有效量為足以顯著減少B細胞數目之本文所述化學實體之量。在另一實例中，在一些實施例中，治療有效量為足以降低患有疾病重症肌無力之患者血液中之抗乙醯膽鹼受體抗體含量之本文所述化學實體之量。

術語"抑制"指示生物活性或過程之基線活性顯著降低。"抑制Btk活性"係指相對於不存在至少一種化學實體下之Btk活性，Btk活性隨對存在本文所述之至少一種化學實體之直接或間接反應而降低。活性降低可歸因於化合物與Btk之直接相互作用，或歸因於本文所述化學實體與一或多種反過來影響Btk活性之其他因子的相互作用。舉例而言，化學實體之存在可藉由直接與Btk結合、藉由(直接或間接地)促使另一因子降低Btk活性或藉由(直接或間接地)減少存在於細胞或生物體中之Btk的量來降低Btk活性。

抑制Btk活性亦係指在Btk活性之標準生物化學檢定(諸如下文所述之ATP水解檢定)中可觀測地抑制Btk活性。在一些實施例中，本文所述之化學實體具有小於或等於1微莫耳濃度之IC_{50}值。在一些實施例中，化學實體具有小於或等於100奈莫耳濃度之IC_{50}值。在一些實施例中，化學實體具有小於或等於10奈莫耳濃度之IC_{50}值。

"抑制B細胞活性"係指相對於不存在至少一種化學實體下之B細胞活性，B細胞活性隨對存在本文所述之至少一種化學實體之直接或間接反應而降低。活性降低可歸因於化合物與Btk或與一或多種反過來影響B細胞活性之其他因子的直接相互作用。

抑制B細胞活性亦係指在諸如下文所述檢定之標準檢定中可觀測地抑制CD86表現。在一些實施例中，本文所述之化學實體具有小於或等於10微莫耳濃度之IC_{50}值。在一些實施例中，化學實體具有小於或等於1微莫耳濃度之IC_{50}值。在一些實施例中，化學實體具有小於或等於500奈莫耳濃度之IC_{50}值。

"B細胞活性"亦包括一或多種各種B細胞膜受體或膜結合免疫球蛋白(例如IgM、IgG及IgD)之活化、再分配、重組或封端。大多數B細胞亦具有呈抗原-抗體複合物或聚集IgG形式之IgG之Fc部分的膜受體。B細胞亦載運補體(例如C3b、C3d、C4及Clq)之活化組份的膜受體。該等各種膜受體及膜結合免疫球蛋白具有膜流動性且可經歷可引發信號轉導之再分配及封端。

B細胞活性亦包括合成或產生抗體或免疫球蛋白。免疫球蛋白係由B細胞系合成且具有常見之結構特徵及結構單元。五種免疫球蛋白類別(亦即IgG、IgA、IgM、IgD及IgE)係基於其重鏈之結構差異而識別，該等差異包括多肽鏈之胺基酸序列及長度。特定抗原之抗體可在全部或若干類別之免疫球蛋白中偵測或可限於單一類別或子類之免疫球蛋白。自身抗體或自體免疫抗體同樣可屬於一或數類免疫球蛋白。舉例而言，類風濕性因子(IgG之抗體)最常被視為IgM免疫球蛋白，但亦可由IgG或IgA組成。

另外，B細胞活性亦意欲包括由前驅體B淋巴細胞引起B細胞純系擴展(增殖)且分化為抗體合成漿細胞之一系列事件，該分化與抗原結合且與來自其他細胞之細胞激素信號一起發生。

"抑制B細胞增殖"係指抑制異常B細胞(諸如癌性B細胞，例如淋巴瘤B細胞)增殖及/或抑制正常、非病性B細胞。術語"抑制B細胞增殖"表示活體外或活體內B細胞數目之任何顯著減少。因此，抑制活體外B細胞增殖應為與未與化學實體接觸之匹配樣本相比，在與本文所述之至少一種化學實體接觸之活體外樣本中B細胞數目之任何顯著減少。

抑制B細胞增殖亦係指在B細胞增殖之標準胸苷併入檢定(諸如本文所述之檢定)中可觀測地抑制B細胞增殖。在一些實施例中，化學實體具有小於或等於10微莫耳濃度之IC_{50}值。在一些實施例中，化學實體具有小於或等於1微莫耳濃度之IC_{50}值。在一些實施例中，化學實體具有小於或

等於500奈莫耳濃度之IC_{50}值。

"過敏症"或"過敏性病症"係指對物質(過敏原)之後天性過敏。過敏性病狀包括濕疹、過敏性鼻炎或鼻傷風、枯草熱、支氣管哮喘、風疹(蕁麻疹)及食物過敏及其他異位性病狀。

"哮喘"係指特徵為發炎、氣管變窄且氣管對吸入劑反應性增加之呼吸系統病症。哮喘通常(儘管非排他性地)與異位性或過敏性症狀相關。

"顯著"意謂在統計顯著性之標準參數測試(諸如學生T測試)中統計上顯著之任何可偵測之變化，其中$p<0.05$。

"對抑制Btk活性起反應之疾病"為其中抑制Btk激酶提供諸如改善症狀、減慢疾病進程、預防或延遲疾病發作或抑制特定細胞類型(單核細胞、B細胞及肥大細胞)之異常活性之治療益處的疾病。

"治療"意謂對患者疾病之任何治療，其包括：

a) 預防疾病，亦即使疾病之臨床症狀不會出現；

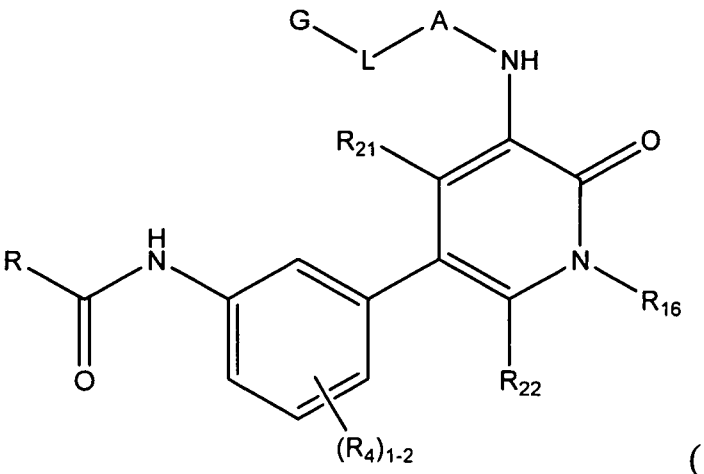
b) 抑制疾病；

c) 減緩或遏止臨床症狀發展；及/或

d) 緩解疾病，亦即使臨床症狀消退。

"患者"係指已成為或將為治療、觀測或實驗之對象的動物，諸如哺乳動物。本發明之方法可適用於人類療法及獸醫應用。在一些實施例中，患者為哺乳動物；在一些實施例中，患者為人類；且在一些實施例中，患者係選自貓及狗。

提供至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



(式1)

其中：

R係選自視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R_4係選自氫、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烷氧基、鹵基及羥基；

R_{21}及R_{22}係獨立地選自氫及視情況經取代之低碳數烷基；

R_{16}係選自氫、氰基、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之低碳數烷基；

A係選自視情況經取代之之5員雜芳基、視情況經取代之噻嗪基、視情況經取代之嘧啶基及視情況經取代之吡嗪基；

L係選自視情況經取代之C_0-C_4伸烷基、視情況經-O-取代之C_0-C_4伸烷基、-(C_0-C_4伸烷基)(SO)-、-(C_0-C_4伸

烷基)(SO_2)-及-(C_0-C_4伸烷基)(C=O)-；且

G係選自氫、鹵基、羥基、烷氧基、硝基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之甲脒基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基。

在特定實施例中，R係選自4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基；及選自經單取代、二取代及三取代之4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基之經取代之4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基，其中取代基係獨立地選自羥基、低碳數烷基、磺醯基、鹵基、低碳數烷氧基及雜芳基。

在特定實施例中，R係選自4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基；及選自經單取代、二取代及三取代之4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基之經取代之4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基，其中取代基為低碳數烷基。

在特定實施例中，R係選自4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基。

在特定實施例中，R係選自5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基；及選自經單取代、二取代及三取代之5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基之經取代之5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基，其中取代基係獨立地選自低碳數烷基。

在特定實施例中，R係選自5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基。

在特定實施例中，R係選自6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]哌喃-2-基及苯并[b]噻吩-2-基。

在特定實施例中，R為選自經單取代、二取代及三取代之苯基之經取代苯基，其中取代基係獨立地選自羥基、低碳數烷基、硫烷基、磺醯基、硝基、視情況經取代之胺基、低碳數烷氧基、經一或多個鹵基取代之低碳數烷基、經一或多個鹵基取代之低碳數烷氧基、經羥基取代之低碳數烷基、經低碳數烷氧基取代之低碳數烷基，及雜芳基。

在特定實施例中，R為經雜環烷基取代之苯基(例如哌啶-1-基)。

在特定實施例中，R為選自經單取代、二取代及三取代之苯基之經取代苯基，其中取代基係獨立地選自羥基、低碳數烷基、磺醯基、鹵基、低碳數烷氧基及雜芳基。

在特定實施例中，R為4-低碳數烷基-苯基。在特定實施例中，R為4-第三丁基-苯基。

在特定實施例中，R為選自經單取代、二取代及三取代之吡啶基之經取代吡啶基，其中取代基係獨立地選自羥基、低碳數烷基、硫烷基、磺醯基、視情況經取代之胺基、低碳數烷氧基、經一或多個鹵基取代之低碳數烷基、經一或多個鹵基取代之低碳數烷氧基、經羥基取代之低碳數烷基、經低碳數烷氧基取代之低碳數烷基，及雜芳基。

在特定實施例中，R為6-低碳數烷基-吡啶基。在特定實施例中，R為6-第三丁基-吡啶基。

在特定實施例中，L係選自視情況經取代之C_0-C_4伸烷

基、視情況經-O-取代之C_0-C_4伸烷基、-(C_0-C_4伸烷基)(SO_2)-及-(C_0-C_4伸烷基)(C=O)-。

在特定實施例中，L係選自視情況經取代之C_0-C_4伸烷基及-(C_0-C_4伸烷基)(C=O)-。

在特定實施例中，L為一共價鍵。在特定實施例中，L為-(C=O)-。

在特定實施例中，G係選自氫、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之烷基。在特定實施例中，G係選自氫、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之低碳數烷基。在特定實施例中，G係選自氫、環烷基及低碳數烷基。在特定實施例中，G係選自氫、環丙基、甲基及第三丁基。

在特定實施例中，G係選自：

-NR_7R_8，其中R_7及R_8係獨立地選自氫、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；或其中R_7及R_8連同其所結合之氮一起形成視情況進一步另包括一或兩個選自N、O及S之其他雜原子之視情況經取代之5員至7員含氮雜環烷基；及

低碳數烷氧基及經一或多個羥基取代之低碳數烷氧基。

在特定實施例中，G係選自：

-NR_7R_8，其中R_7及R_8係獨立地選自氫、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

視情況經取代之哌嗪-1-基；

視情況經取代之哌啶-1-基；

視情況經取代之吡咯啶基；及

經一或多個羥基取代之低碳數烷氧基。

在特定實施例中，G係選自：

-NH-環丙基；

$-NR_7R_8$，其中R_7及R_8係獨立地選自氫及視情況經一或多個選自OH、(C_1-C_4)烷氧基、胺基、NH(C_1-C_4烷基)及N(C_1-C_4烷基)$_2$之取代基取代之(C_1-C_6)烷基；及

$-OCH_2CH_2OH$。

在特定實施例中，G係選自：

嗎啉-4-基；

4-低碳數烷基-哌嗪-1-基；

4-羥基-哌啶-1-基；

4-低碳數烷基-哌嗪-1-基，其中該烷基經一或多個選自CN、OH及SO_2-低碳數烷基之取代基取代；

4-低碳數烷基-哌啶-1-基，其中該烷基經OH取代；

4-羥基-4-低碳數烷基-哌啶-1-基；

3-甲醯胺基-哌啶-1-基；

4-嗎啉基-哌啶-1-基；

吡咯啶-1-基；

3-羥基-3-低碳數烷基-吡咯啶-1-基；及

吡咯啶-2-基。

在特定實施例中，G係選自：

嗎啉-4-基；

4-甲基-哌嗪-1-基；

4-乙基-哌嗪-1-基；

4-異丙基-哌嗪-1-基；

4-羥基-哌啶-1-基；

4-$HOCH_2CH_2$-哌嗪-1-基；

4-$NCCH_2CH_2$-哌嗪-1-基；

4-$SO_2(Me)CH_2CH_2$-哌嗪-1-基；

4-$HOCH_2$-哌啶-1-基；

4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基；

3-甲醯胺基-哌啶-1-基；

4-嗎啉基-哌啶-1-基；

吡咯啶-1-基；

3-羥基-3-甲基-吡咯啶-1-基；及

吡咯啶-2-基。

在特定實施例中，R_4係選自氫、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烷氧基、氰基、鹵基及羥基。在特定實施例中，R_4係選自氫、視情況經取代之低碳數烷基、視情況經取代之低碳數烷氧基、鹵基及羥基。在特定實施例中，R_4係選自甲基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基及氟基。在特定實施例中，R_4為甲基。

在特定實施例中，R_{22}係選自氫及低碳數烷基。在特定實施例中，R_{22}係選自氫及甲基。在特定實施例中，R_{22}為氫。

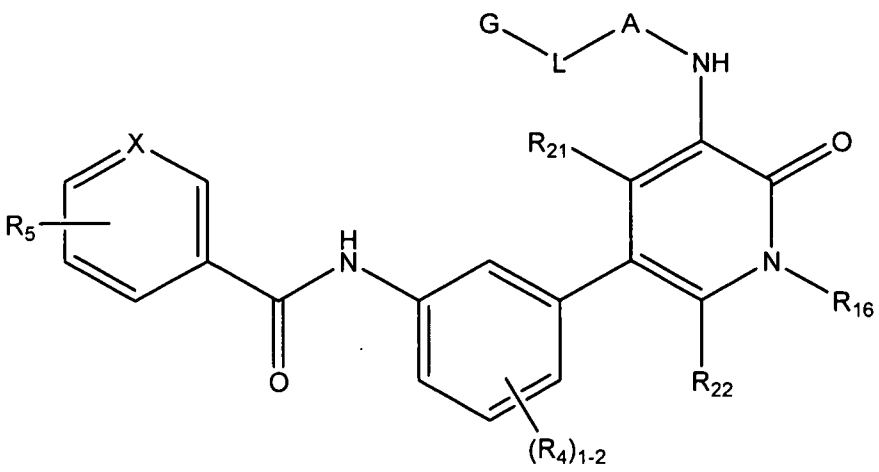
在特定實施例中，R_{16}係選自氫，低碳數烷基，及經選自視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之胺基及視情況

經取代之醯基之基團取代之低碳數烷基。

在特定實施例中，R_{16}係選自氫及低碳數烷基。在特定實施例中，R_{16}係選自氫、甲基及乙基。在特定實施例中，R_{16}係選自甲基及乙基。在特定實施例中，R_{16}為甲基。

在特定實施例中，R_{21}係選自氫及低碳數烷基。在特定實施例中，R_{21}係選自氫及甲基。在特定實施例中，R_{21}為氫。

亦提供至少一種選自式2化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



(式2)

其中R_4、R_{16}、R_{22}、R_{21}、A、L及G係如對於式1化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義，且其中：

R_5係選自氫、羥基、低碳數烷基、磺醯基、視情況經取代之胺基、低碳數烷氧基、經一或多個鹵基取代之低碳數烷基、經一或多個鹵基取代之低碳數烷氧基、經羥基取代之低碳數烷基、視情況經取代之雜環烷基及

視情況經取代之雜芳基；且

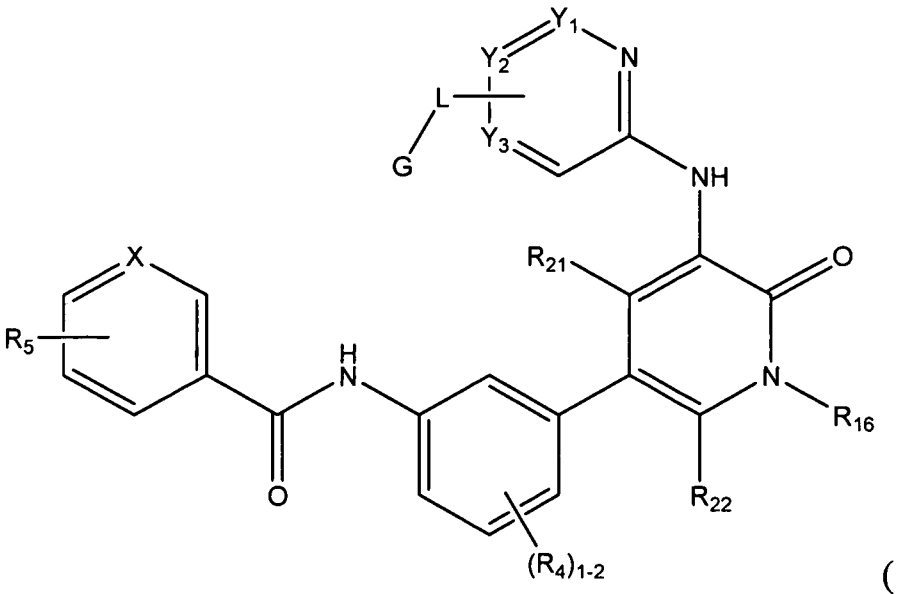
X係選自N及CH。

在特定實施例中，X為CH。

在特定實施例中，X為N。

在特定實施例中，R_5係選自氫、視情況經取代之哌啶基及低碳數烷基。在特定實施例中，R_5係選自氫、視情況經取代之哌啶基、異丙基及第三丁基。在特定實施例中，R_5為第三丁基。

亦提供至少一種選自式3化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



(式3)

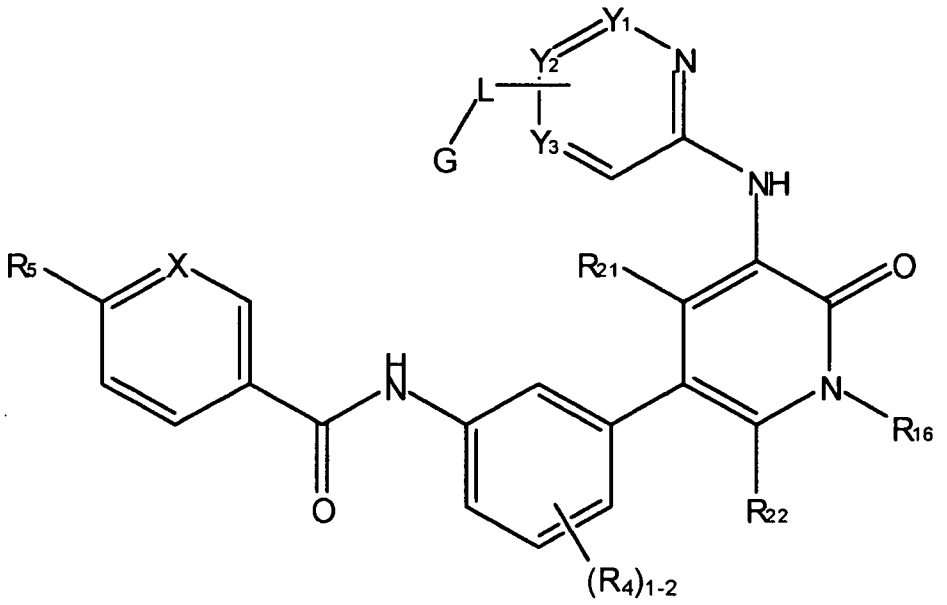
其中R_4、R_{16}、R_{22}、R_{21}、L及G係如對於式1化合物所說明或如前述實施例中任一項所定義，X及R_5係如對於式2化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義，且其中：

Y_1、Y_2及Y_3係獨立地選自N及CH，其限制條件為Y_1、Y_2

及Y_3中之一者為N。

在特定實施例中，Y_1為N且Y_2及Y_3為CH。在特定實施例中，Y_2為N且Y_1及Y_3為CH。在特定實施例中，Y_3為N且Y_2及Y_1為CH。

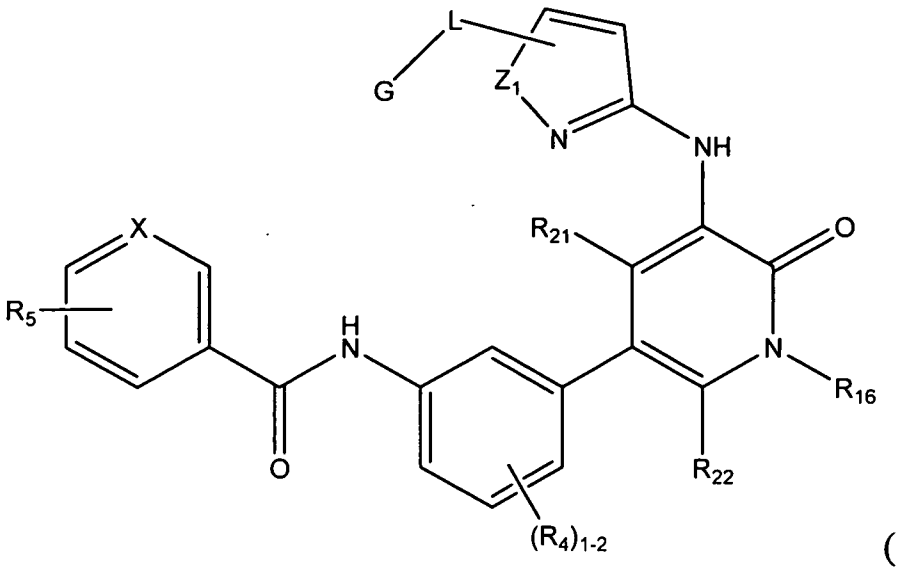
亦提供至少一種選自式4化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



(式4)

其中R_4、R_{16}、R_{22}、R_{21}、L及G係如對於式1化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義，X及R_5係如對於式2化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義，且Y_1、Y_2及Y_3係如對於式3化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義。

亦提供至少一種選自式5化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



(式5)

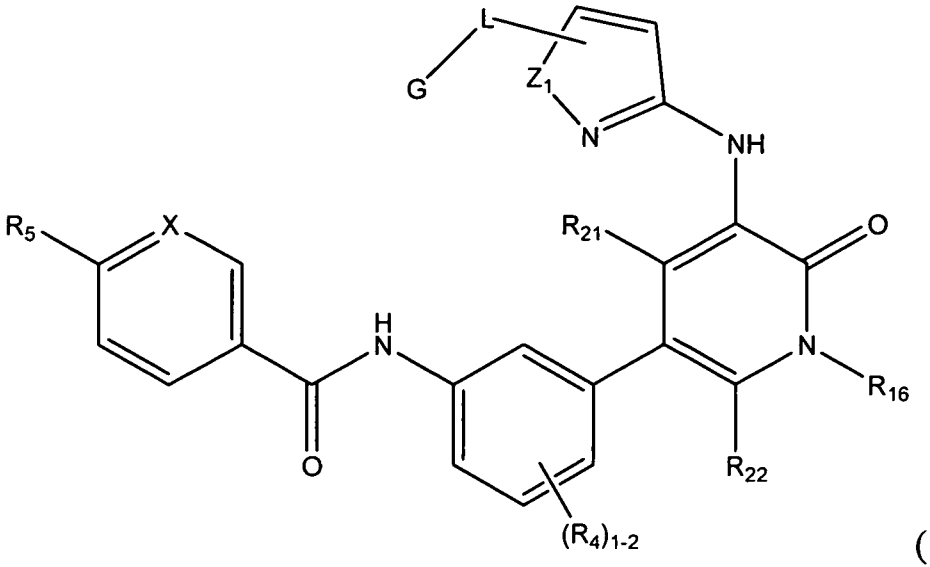
其中R_4、R_{16}、R_{22}、R_{21}、L及G係如對於式1化合物所說明或如前述實施例中任一項所定義，X及R_5係如對於式2化合物所說明或如前述實施例之任一者所定義，且其中：

Z_1係選自O、S及NR_{10}，且

R_{10}係選自氫及視情況經取代之低碳數烷基。

在特定實施例中，Z_1為O。在特定實施例中，Z_1為S。在特定實施例中，Z_1為NR_{10}。在特定實施例中，R_{10}係選自氫及低碳數烷基。在特定實施例中，R_{10}係選自氫及甲基。

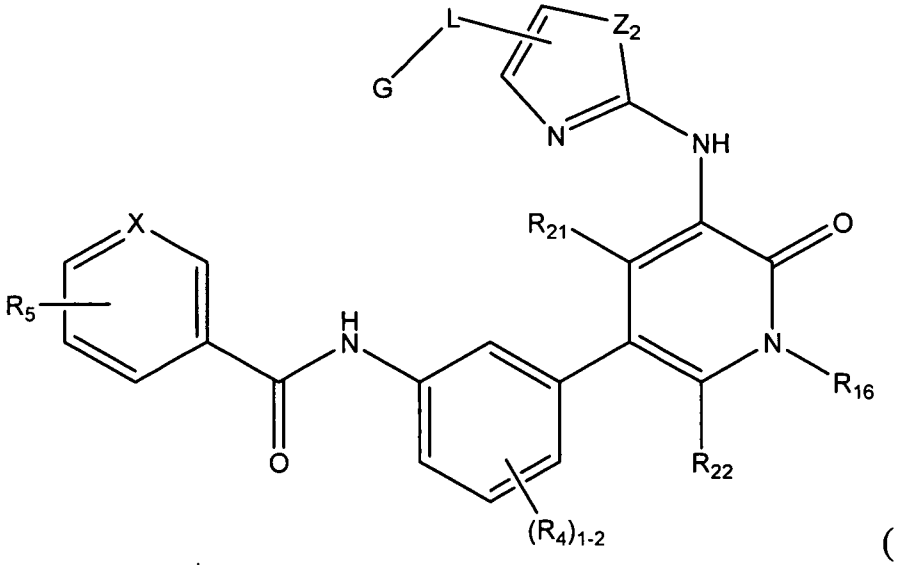
亦提供至少一種選自式6化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



(式6)

其中R_4、R_{16}、R_{22}、R_{21}、L及G係如對於式1化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義，X及R_5係如對於式2化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義，且Z_1係如對於式5化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義。

亦提供至少一種選自式7化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



(式7)

其中R_4、R_{16}、R_{22}、R_{21}、L及G係如對於式1化合物所說

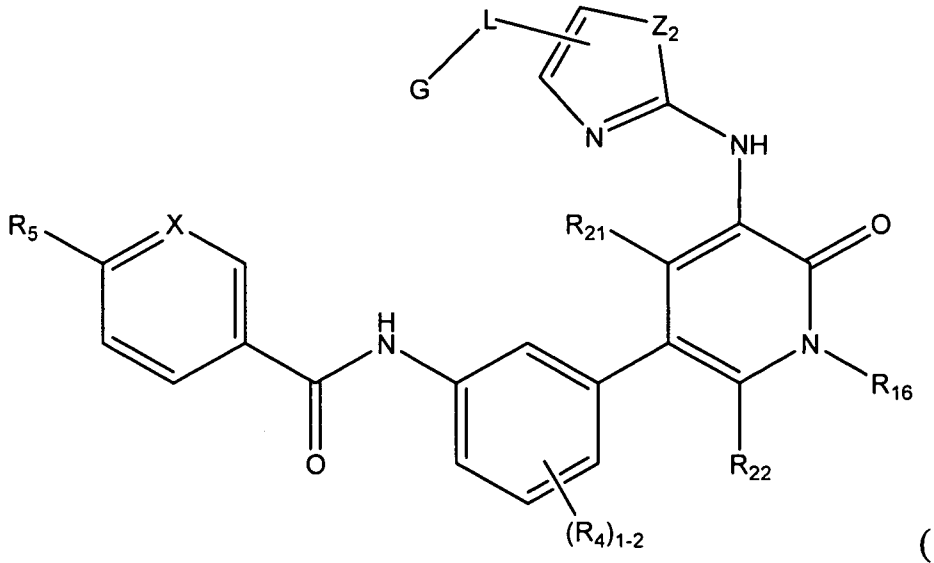
明或如前述實施例中任一者所定義，X及R_5係如對於式2化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義，且其中：

Z_2係選自O、S及NR_{11}，且

R_{11}係選自氫及視情況經取代之低碳數烷基。

在特定實施例中，Z_2為O。在特定實施例中，Z_2為S。在特定實施例中，Z_2為NR_{11}。在特定實施例中，R_{11}係選自氫及低碳數烷基。在特定實施例中，R_{11}係選自氫及甲基。

亦提供至少一種選自式8化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體：



(式8)

其中R_4、R_{16}、R_{22}、R_{21}、L及G係如對於式1化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義，X及R_5係如對於式2化合物所說明或如前述實施例中任一者所定義，且Z_2係如對於式7化合物所說明或如前述實施例中任

一者所定義。

在特定實施例中，式1化合物係選自：

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-6-側氧基-5-(噻唑-2-基胺基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-5-(噁唑-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-5-(5-甲基-噻唑-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-5-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{3-[5-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-5-(5-甲基-異噻唑-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯并[b]噻吩-2-甲酸{3-[5-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-5-(5-甲基-異噁唑-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-6-側氧基-5-(噠嗪-3-基胺基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{3-[5-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{3-[5-(5-第三丁基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺；

N-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-甲醯胺；

4-第三丁基-N-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺；

N-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-甲醯胺；

4-第三丁基-N-(3-(5-(6-(二甲胺基)噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-甲基苯基)苄醯胺；

N-(2-甲基-3-(1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-甲醯胺；

4-第三丁基-N-(2-甲基-3-(5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺；

4-第三丁基-N-(2-甲基-3-(5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺；

4-第三丁基-N-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺；

N-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(2-(2-嗎啉基-2-側氧基乙基)噻唑-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺；

4-第三丁基-N-(3-(5-(5-(4-羥基哌啶-1-羰基)噻唑-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-甲基苯基)苄醯胺；

4-第三丁基-N-(3-(5-(1-異丙基-5-(嗎啉-4-羰基)-1H-吡咯-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-甲基苯基)苄醯胺；

1-(1-甲基-3-(1-甲基-5-(2-甲基-3-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)-1H-吡唑-5-羰基)哌啶-3-甲醯胺；

4-第三丁基-N-(3-(5-(5-(4-羥基哌啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-甲基苯基)苄醯胺；

4-第三丁基-N-(3-(5-(6-(4-異丙基哌嗪-1-基)噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-甲基苯基)苄醯胺；

4-第三丁基-N-(3-(5-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)噠嗪-3-基胺基)-

1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-甲基苯基)苄醯胺；

N-(3-(5-(6-(4-異丙基哌嗪-1-基)噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺；

4-第三丁基-N-(3-{5-[5-(3-羥基-3-甲基-吡咯啶-1-羰基)-噻唑-2-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-苄醯胺；

2-{5-[3-(4-第三丁基-苄醯胺基)-2-甲基-苯基]-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基胺基}-噻唑-5-甲酸甲基醯胺；

4-第三丁基-N-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[1-甲基-5-(嗎啉-4-羰基)-1H-吡唑-3-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-苄醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯并[b]噻吩-2-甲酸{3-[5-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯并[b]噻吩-2-甲酸{3-[5-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-醯胺；

4-第三丁基-N-{3-[5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-6-側氧基-5-(5-吡咯啶-2-基-1H-吡唑-3-基胺基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯

胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸(3-{5-[6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸[3-(5-{6-[4-(2-羥基-乙基)-哌嗪-1-基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-醯胺；

4-第三丁基-N-[3-(5-{6-[4-(2-羥基-乙基)-哌嗪-1-基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-苄醯胺；

4-第三丁基-N-{3-[5-(6-二乙胺基-噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-苄醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸{3-[5-(6-二乙胺基-噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-醯胺；

N-(3-(5-(6-(4-異丙基哌嗪-1-基)噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸(3-{5-[6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸{2-甲基-3-[1-甲基-5-(6-嗎啉-4-基甲基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-醯胺；

N-(3-(5-(6-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-5-(6-嗎啉-4-基甲基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸[3-(5-{6-[(異丙基-甲基-胺基)-甲基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-醯胺；

4-第三丁基-N-[3-(5-{6-[(異丙基-甲基-胺基)-甲基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-苄醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸[3-(5-{6-[4-(2-羥基-乙基)-哌嗪-1-基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-醯胺；

4-第三丁基-N-(3-{5-[6-(4-羥基-哌啶-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-苄醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸(3-{5-[6-(4-羥基-哌啶-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸(3-{5-[6-(4-羥基-哌啶-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸{3-[5-(6-二乙胺基-噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸(2-甲基-3-{1-甲基-5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-噠嗪-3-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-醯胺；

4-第三丁基-N-(3-{5-[6-(2-羥基-乙氧基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-苄醯胺；

N-(2-甲基-3-{5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-4-哌啶-1-基-苄醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸(3-{5-[6-(4-羥甲基-哌啶-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸[3-(5-{6-[4-(2-氰基-乙基)-哌嗪-1-基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-醯胺；

4-第三丁基-N-(3-{5-[6-(4-羥甲基-哌啶-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-苄醯胺；

4-第三丁基-N-[3-(5-{6-[4-(2-氰基-乙基)-哌嗪-1-基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-苄醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸(2-甲基-3-{1-甲基-5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-噠嗪-3-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-醯胺；

4-第三丁基-N-[3-(5-{6-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-苄醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸[3-(5-{6-[4-(2-甲烷磺醯基-乙基)-哌嗪-1-基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸{3-[5-(6-環丙胺基-噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸[3-(5-{6-[4-(2-氰基-乙基)-哌嗪-1-基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸{3-[5-(6-環丙胺基-噠嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-醯胺；

5-第三丁基-吡嗪-2-甲酸(2-甲基-3-{5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸{2-甲基-3-[5-(6-嗎啉-4-基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸[3-(5-{6-[(異丙基-甲基-胺基)-甲基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸{2-甲基-3-[1-甲基-5-(6-嗎啉-4-基甲基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-醯胺；

4-第三丁基-N-[3-(5-{6-[(2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-苄醯胺；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-甲酸[3-(5-{6-[(2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-噠嗪-3-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸(3-{5-[6-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-醯胺；

4-第三丁基-N-(3-{5-[6-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-苄醯胺；

4-(乙基-甲基-胺基)-N-{2-甲基-3-[5-(6-嗎啉-4-基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

4-第三丁基-N-(2-甲基-3-{5-[6-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基)-噠

嗪-3-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-苄醯胺；

4,5,6,7-四氫-苯幷[b]噻吩-2-甲酸(2-甲基-3-{5-[6-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基)-噠嗪-3-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-醯胺；

4-第三丁基-N-{2,4-二氟-5-[5-(6-嗎啉-4-基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-苄醯胺；

苯幷[b]噻吩-2-甲酸{2-甲基-3-[5-(6-嗎啉-4-基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-醯胺；

6-第三丁基-N-{2-甲基-3-[5-(6-嗎啉-4-基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-菸鹼醯胺；

6,7-二氫-4H-噻吩幷[3,2-c]哌喃-2-甲酸{2-甲基-3-[5-(6-嗎啉-4-基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-醯胺；

4-第三丁基-N-{2-甲基-3-[5-(6-嗎啉-4-基-噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-苯基}-2-硝基-苄醯胺；

5-第三丁基-N-(2-甲基-3-(5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)吡啶甲醯胺；

4,4-二甲基-N-(2-甲基-3-(5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)異唍-7-甲醯胺；

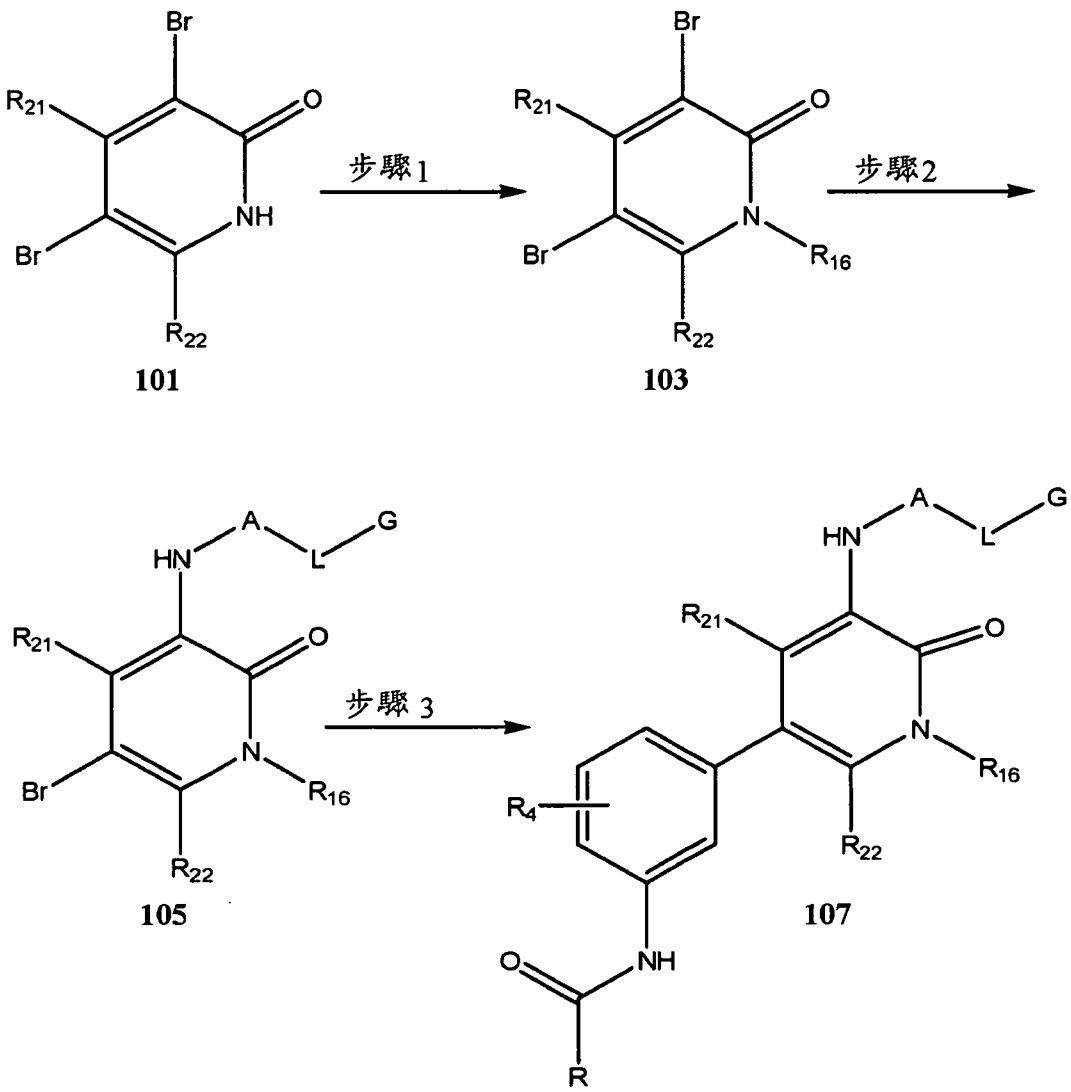
4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺；及

4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺。

【實施方式】

用於獲得本文所述新穎化合物之方法將為一般熟習此項技術者顯而易見，合適之程序說明於(例如)以下反應流程及實例中及本文所引用之文獻中。

反應流程1



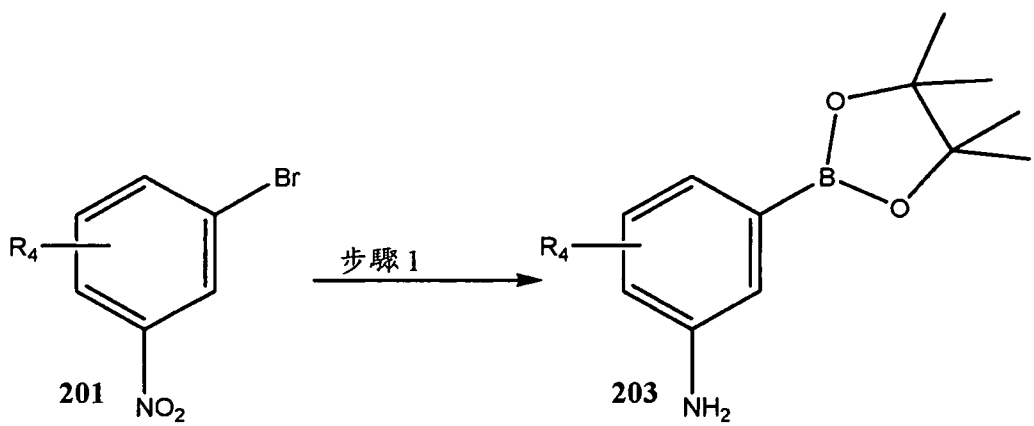
參看反應流程1、步驟1，將過量(諸如約1.1當量)其中Q為離去基(諸如鹵基)之式R_{16}-Q化合物添加至3,5-二溴-1H-吡啶-2-酮及粉末狀碳酸鉀於惰性溶劑(諸如DMF)中之懸浮液中。將混合物在室溫下在氮氣下攪拌約18 h。分離及視

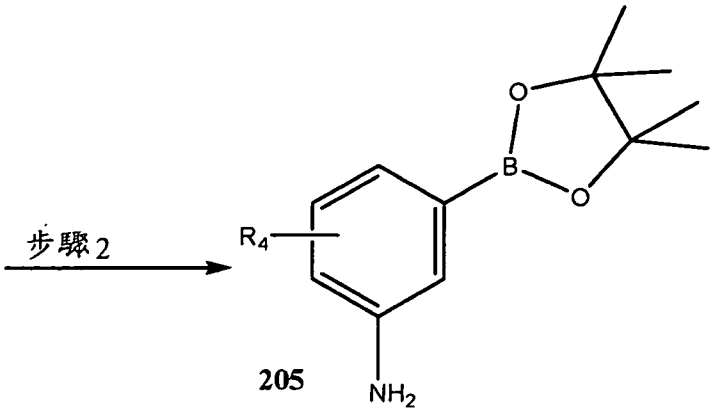
情況純化產物式103化合物。

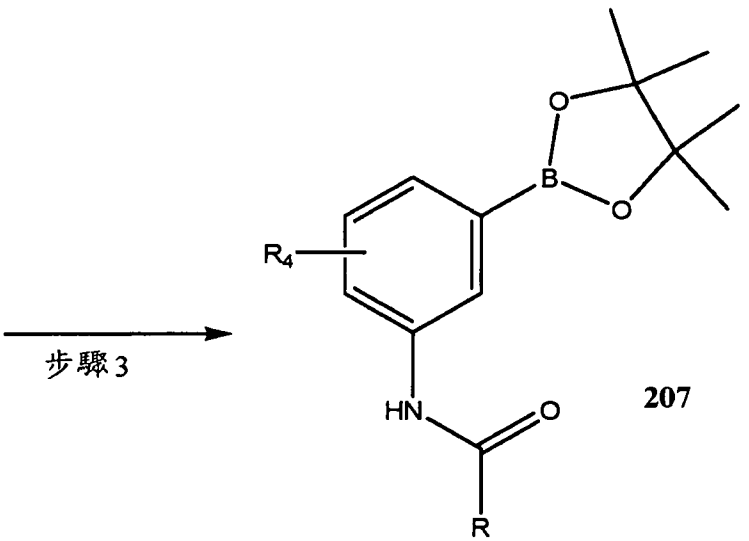
參看反應流程1、步驟2，將過量(諸如約1.2當量)式NH_2-A-L-G化合物、約0.07當量外消旋-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘、約0.05當量參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)及過量(諸如約1.4當量)碳酸銫添加至式103化合物於惰性溶劑(諸如甲苯)中之溶液中。將混合物在約120℃下加熱約6 h。分離及視情況純化產物式105化合物。

參看反應流程1、步驟3，將式105化合物及過量(諸如約1.1當量)以下反應流程2中所示之式207化合物、0.1當量肆(三苯膦)鈀及鹼(諸如碳酸鈉)於溶劑(諸如1,2-二甲氧基乙烷水溶液)中之混合物在密封微波反應器中加熱5分鐘(135℃，300 W)。分離及視情況純化產物式107化合物。

反應流程2







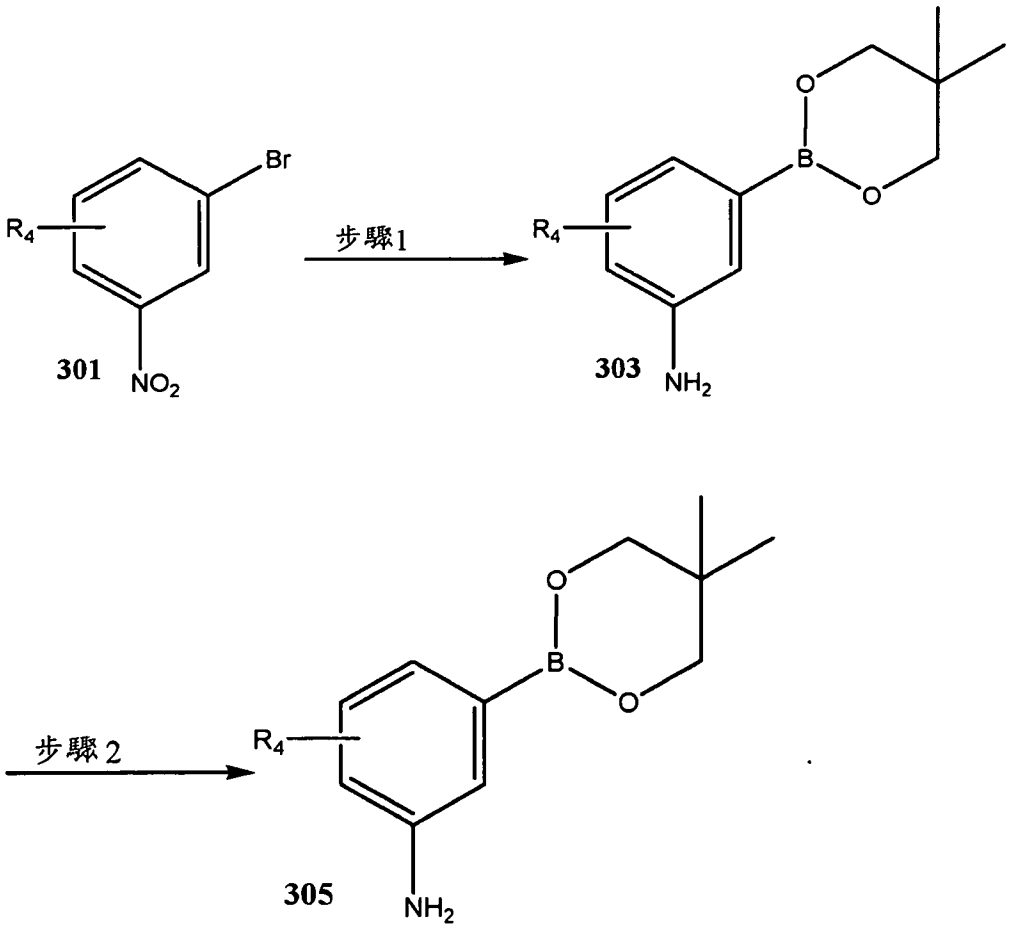
參看反應流程2、步驟1，將約0.03當量[1,1'雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物添加至式201化合物、雙(頻哪醇根基)二硼及鹼(諸如乙酸鉀)之懸浮液中。將反應在約85℃下加熱約20 h。分離及視情況純化產物式203化合物。

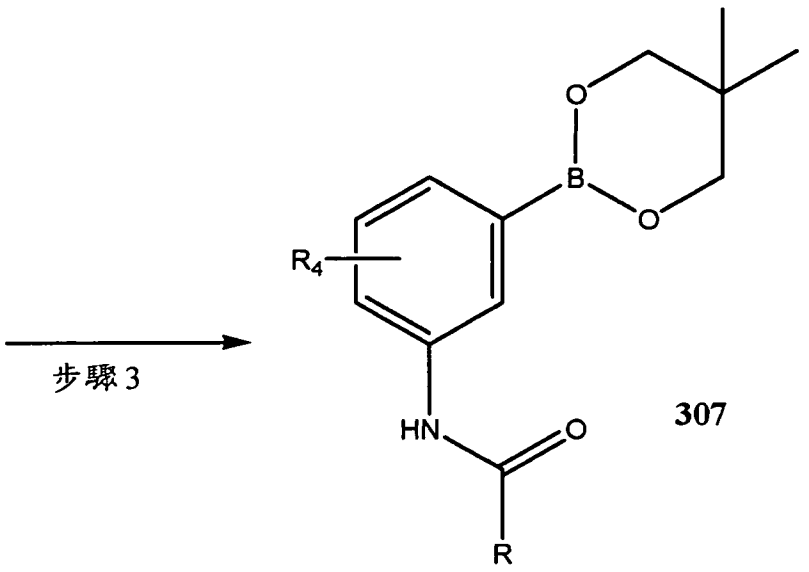
參看反應流程2、步驟2，將10%鈀/木炭添加至式203化合物於極性質子性溶劑(諸如甲醇)中之混合物中。向混合物中添加氫氣。在氫氣球壓力下在室溫下將反應攪拌約13 h。分離及視情況純化產物式205化合物。

參看反應流程2、步驟3，將約1當量RCOCl化合物於惰

性溶劑(諸如二氯甲烷)中之溶液逐份添加至式205化合物及鹼(諸如三乙胺)於惰性溶劑(諸如二氯甲烷)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌約16 h。分離及視情況純化產物式207化合物。

反應流程3





參看反應流程3、步驟1，將式301化合物、過量(諸如約1.2當量)雙(新戊基乙二醯基)二硼及約0.3當量[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈀與二氯甲烷之1:1錯合物及鹼(諸如乙酸鉀)於惰性溶劑(諸如二噁烷)中之混合物在回流下加熱約3 h。分離及視情況純化產物式303化合物。

參看反應流程3、步驟2，在室溫下將式303化合物及10%鈀/碳於惰性溶劑(諸如乙酸乙酯、甲醇)中之混合物用40 psi氫氣處理約2 h。分離及視情況純化產物式305化合物。

參看反應流程3、步驟3，式305化合物及鹼(諸如三乙胺)於惰性溶劑(諸如THF)中之溶液，滴加約1當量式RCOCl酸氯化物處理，混合物在室溫下攪拌約15 min。分離及視情況純化產物式307化合物。

在一些實施例中，本文所述之化學實體以醫藥組合物或調配物形式投與。因此，本發明提供包含至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體連同至少一種選

自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥學上可接受之媒劑之醫藥調配物。

醫藥學上可接受之媒劑須具有足夠高之純度及足夠低之毒性以使其適合於投與至正經治療之動物。媒劑可為惰性的或其可具有醫藥益處。與化學實體結合使用之媒劑之量係足以對每單位劑量化學實體提供實用量之投藥用物質。

醫藥學上可接受之載劑或其組份實例為糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及甲基纖維素；粉末狀黃著膠；麥芽；明膠；滑石；固體潤滑劑，諸如硬脂酸及硬脂酸鎂；硫酸鈣；合成油；植物油，諸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油及玉米油；多元醇，諸如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；海藻酸；磷酸鹽緩衝溶液；乳化劑，諸如TWEENS；濕潤劑，諸如月桂基硫酸鈉；著色劑；調味劑；製錠劑；穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原質水；等張生理食鹽水；及磷酸鹽緩衝溶液。

可選用之活性劑可包括於醫藥組合物中，其不可實質上干擾本發明化學實體之活性。

將有效濃度之至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體與合適之醫藥學上可接受之媒劑混合。在化學實體顯示不足溶解度之情況下，可使用溶解化合物之方法。該等方法為熟習此項技術者所知，且包括(但不限

於)使用諸如二甲亞碸(DMSO)之共溶劑、使用諸如TWEEN之界面活性劑或溶解於碳酸氫鈉水溶液中。

混合或添加本文所述之化學實體後，所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液或類似物。所得混合物之形式視許多因素而定，該等因素包括所欲投藥之模式及化學實體於所選媒劑中之溶解度。足以改善所治療疾病症狀之有效濃度可以實驗來確定。

本文所述之化學實體可經口、局部、非經腸、經靜脈內、經肌肉內注射、經吸入或噴霧、經舌下、經皮、經頰投藥、經直腸、以眼用溶液形式或由其他方式以劑量單位調配物形式投與。

適合於口服使用之劑量調配物包括(例如)錠劑、片劑、口含劑、水性或油性懸浮液、可分散散劑或顆粒、乳液、硬質或軟質膠囊，或糖漿或酏劑。欲口服使用之組合物可根據製造醫藥組合物之技術中已知之任何方法來製備且該等組合物可含有一或多種藥劑，諸如甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑以提供醫藥學上一流及可口之製劑。在一些實施例中，口服調配物含有0.1%至99%之本文所述之至少一種化學實體。在一些實施例中，口服調配物含有至少5%(重量%)之本文所述之至少一種化學實體。一些實施例含有25%至50%或5%至75%之本文所述之至少一種化學實體。

經口投與之組合物亦包括液體溶液、乳液、懸浮液、散劑、顆粒、酏劑、酊劑、糖漿及類似物。適合於製備該等

組合物之醫藥學上可接受之載劑在此項技術中已熟知。口服調配物可含有防腐劑、調味劑、甜味劑(諸如蔗糖或糖精)、味道遮蔽劑及著色劑。

用於糖漿、酏劑、乳液及懸浮液之典型載劑組份包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨糖醇及水。糖漿及酏劑可與例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖之甜味劑一起調配。該等調配物亦可含有緩和劑。

舉例而言，本文所述之化學實體可併入諸如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿或酏劑之口服液體製劑中。此外，含有該等化學實體之調配物在使用前可呈現為與水或其他合適媒劑一起組成之無水產物形式。該等液體製劑可含有習知添加劑，諸如懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、甲基纖維素、葡萄糖/糖、糖漿、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠及氫化食用脂肪)、乳化劑(例如卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯或阿拉伯膠)、可包括食用油(例如杏仁油、分餾椰子油、矽烷酯、丙二醇及乙醇)之非水性媒劑，及防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸)。

對於懸浮液而言，典型懸浮劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、黃著及海藻酸鈉；典型濕潤劑包括卵磷脂及聚山梨醇酯80；且典型防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯及苯甲酸鈉。

水性懸浮液含有與適合於製造水性懸浮液之賦形劑混雜之活性物質。該等賦形劑包括懸浮劑，例如羧甲基纖維素

鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃著膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑；天然產生之磷脂(例如卵磷脂)，或氧化烯與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)，或氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基十六醇)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己醣醇之偏酯之縮合產物(諸如聚氧乙烯山梨糖醇取代物)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己醣醇酐之偏酯之縮合產物(例如聚乙烯脫水山梨糖醇取代物)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯。

油性懸浮液可藉由使活性成份懸浮於例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油之植物油中或諸如液體石蠟之礦物油中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬質石蠟或十六醇。可添加諸如上文所列彼等之甜味劑及調味劑以提供可口之口服製劑。該等組合物可藉由添加諸如抗壞血酸之抗氧化劑而保藏。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油，例如橄欖油或花生油；或礦物油，例如液體石蠟；或該等物質之混合物。合適之乳化劑可為天然產生之膠，例如阿拉伯膠或黃著膠；天然產生之磷脂，例如大豆、卵磷脂；及衍生自脂肪酸及己醣醇、酐之酯或偏酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯；及該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。

適合於藉由添加水而製備水性懸浮液之可分散散劑及顆

粒提供與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混雜之活性成份。合適之分散劑或濕潤劑及懸浮劑由上文已提及之彼等藥劑例示。

錠劑通常包含習知醫藥學上可接受之佐劑，如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露糖醇、乳糖及纖維素；黏合劑，諸如澱粉、明膠及蔗糖；崩解劑，諸如澱粉、海藻酸及交聯羧甲纖維素；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。諸如二氧化矽之助流劑可用於改良粉末混合物之流動特徵。對於外觀而言，可添加諸如FD&C染料之著色劑。諸如阿斯巴甜糖、糖精、薄荷醇、胡椒薄荷及水果香料之甜味劑及調味劑可為供咀嚼錠劑用之適用佐劑。膠囊(包括延時釋放及持續釋放調配物)通常包含上文所揭示之一或多種固體稀釋劑。載劑組份之選擇通常視第二考慮因素(如味道、成本及存放穩定性)而定。

該等組合物亦可藉由習知方法、通常用pH值依賴性塗料或時間依賴性塗料來塗覆，以使得化學實體在胃腸道中在所要局部施用處附近釋放，或在各個時間釋放以延長所要作用。該等劑型通常包括(但不限於)鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙基纖維素、Eudragit塗料、蠟及蟲膠中之一或多者。

用於口服使用之調配物亦可呈現為硬質明膠膠囊形式，其中活性成份與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之惰性固體稀釋劑混合；或呈現為軟質明膠膠囊形式，其中活性成份

與水或例如花生油、液體石蠟或橄欖油之油介質混合。

醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液之形式。該懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等合適之分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之媒劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可使用之可接受之媒劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油常規用作溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可適用於製備可注射劑。

本文所述之化學實體可於無菌介質中非經腸投與。非經腸投藥包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、鞘內注射或輸注技術。視所使用之媒劑及濃度而定，本文所述之化學實體可懸浮或溶解於媒劑中。有利地，可將諸如局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑之佐劑溶解於媒劑中。在用於非經腸投藥之許多組合物中，載劑佔總組合物之至少90重量%。在一些實施例中，用於非經腸投藥之載劑係選自丙二醇、油酸乙酯、吡咯啶酮、乙醇及芝麻油。

本文所述之化學實體亦可以用於經直腸投與藥物之栓劑形式投與。該等組合物可藉由將藥物與合適之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因而將在直腸中熔融以釋放藥物。該等物質包括可可脂及聚乙二醇。

本文所述之化學實體可經調配用於局部施用，諸如用於以凝膠、乳膏及洗劑形式局部施用於皮膚及黏膜(諸如於眼中)及用於施用於眼。局部組合物可呈任何形式，其包括(例如)溶液、乳膏、油膏、凝膠、洗劑、乳劑、清潔劑、增濕劑、噴霧、皮膚貼片及類似物。

可用適當鹽將該等溶液調配為0.01%-10%等張溶液(pH 5-7)。本文所述之化學實體亦可經調配用於以經皮貼片形式經皮投與。

包含本文所述之至少一種化學實體之局部組合物可與此項技術中所熟知之多種載劑物質混雜，該等載劑物質諸如水、醇類、真蘆薈凝膠、尿囊素、甘油、維生素A及E油、礦物油、丙二醇、PPG-2十四醯丙酸鹽及類似物。

適用於局部載劑之其他物質包括(例如)潤膚劑、溶劑、保濕劑、增稠劑及散劑。可單獨或以一或多種物質之混合物形式使用之該等類型物質中每一者之實例如下：

代表性潤膚劑包括十八醇、單蓖麻油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、丙烷-1,2-二醇、丁烷-1,3-二醇、貂油、十六醇、異硬脂酸異丙酯、硬脂酸、棕櫚酸異丁酯、硬脂酸異十六烷酯、油醇、月桂酸異丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、異十六烷醇、棕櫚酸十六烷酯、二甲基聚矽氧烷、癸二酸二正丁酯、十四酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三乙二醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙醯化羊毛脂醇、石油、礦物油、十四酸丁酯、異硬脂酸、棕櫚酸、

亞油酸異丙酯、乳酸月桂酯、乳酸十四烷酯、油酸癸酯及十四酸十四烷酯；推進劑，諸如丙烷、丁烷、異丁烷、二甲醚、二氧化碳及氧化亞氮；溶劑，諸如乙醇、二氯甲烷、異丙醇、蓖麻油、乙二醇單乙醚、二乙二醇單丁醚、二乙二醇單乙醚、二甲亞碸、二甲基甲醯胺、四氫呋喃；保濕劑，諸如甘油、山梨糖醇、2-吡咯啶酮-5-甲酸鈉、可溶性膠原蛋白、鄰苯二甲酸二丁酯及明膠；及散劑，諸如白堊、滑石、漂白土、高嶺土、澱粉、膠、膠態二氧化矽、聚丙烯酸鈉、四烷基銨蒙脫石、三烷基芳基銨蒙脫石、經化學改質之矽酸鎂鋁、經有機改質之微晶高嶺石黏土、水合矽酸鋁、煙霧狀二氧化矽、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉及乙二醇單硬脂酸酯。

本文所述之化學實體亦可以諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒之脂質體傳遞系統形式局部投與。脂質體可由諸如膽固醇、十八胺及磷脂醯膽鹼之多種磷脂形成。

適用於達成化學實體之全身傳遞的其他組合物包括經舌下、經頰及經鼻劑型。該等組合物通常包含以下各物中之一或多者：可溶性填充物質，諸如蔗糖、山梨糖醇及甘露糖醇；及黏合劑，諸如阿拉伯膠、微晶纖維素、羧甲基纖維素及羥丙基甲基纖維素。亦可包括上文所揭示之助流劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑及調味劑。

吸入用組合物通常可以可呈乾粉形式投與之溶液、懸浮液或乳液形式提供或使用習知推進劑(例如二氯二氟甲烷

或三氯氟甲烷)以氣溶膠形式提供。

本發明之組合物亦可視情況包含活性增強劑。活性增強劑可選自以不同方式起作用以增強本文所述化學實體之治療作用或與本文所述化學實體之治療作用無關之多種分子。特定類別之活性增強劑包括皮膚穿透增強劑及吸收增強劑。

本發明之醫藥組合物亦可含有可選自可以不同方式起作用以增強本文所述之至少一種化學實體之治療作用之多種分子的其他活性劑。該等可選用之之其他活性劑當存在時通常以0.01%至15%範圍內之含量用於本發明之組合物中。一些實施例含有組合物之0.1重量%至10重量%。其他實施例含有組合物之0.5重量%至5重量%。

本發明包括套裝醫藥調配物。該等套裝調配物包括包含至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體之醫藥組合物及用於使用該組合物以治療哺乳動物(通常為人類患者)之說明書。在一些實施例中，該等說明書係用於使用醫藥組合物以治療罹患對抑制Btk活性及/或抑制B細胞活性起反應之疾病的患者。本發明可包括(例如)向患者或健康護理供應商或以套裝醫藥調配物中之標籤形式提供處方資訊。處方資訊可包括(例如)關於醫藥調配物之功效、劑量及投藥、禁忌及不良反應資訊。

在所有前述物質中，化學實體可單獨投與、以混合物形式投與或與其他活性劑組合投與。

因此，本發明包括一種治療患有對抑制Btk活性起反應之疾病之患者(例如哺乳動物，諸如人類)之方法，其包含向患有該疾病之患者投與有效量之至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體。

就Btk牽涉於疾病中之程度而言，緩解疾病、緩解疾病症狀、預防及預防性治療均屬於本發明之範疇內。在一些實施例中，本文所述之化學實體亦可抑制其他激酶，因此緩解與該等激酶相關之疾病、緩解與該等激酶相關之疾病症狀、預防及預防性治療與該等激酶相關之病狀亦屬於本發明之範疇內。

治療方法亦包括藉由投與有效濃度之至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體而在罹患對抑制Btk活性起反應之疾病之患者體內藉由活體內抑制ATP結合或Btk水解或由一些其他機制來抑制Btk活性及/或抑制B細胞活性。有效濃度之實例將為足以活體外抑制Btk活性之濃度。有效濃度可(例如)藉由檢定化學實體之血液濃度而以實驗方式確定，或藉由計算生物可用性而以理論方式確定。

在一些實施例中，對抑制Btk活性及/或B細胞活性起反應之病狀為癌症、過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病及/或急性發炎反應。

本發明包括一種藉由投與有效量之至少一種選自式1化

合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體來治療患有癌症、過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病及/或急性發炎反應之患者的方法。

在一些實施例中，可使用本文所述之化學實體而影響之病狀及疾病包括(但不限於)：

過敏性病症，其包括(但不限於)：濕疹、過敏性鼻炎或鼻傷風、枯草熱、支氣管哮喘、風疹(蕁麻疹)及食物過敏及其他異位性病狀；

自體免疫及/或發炎疾病，其包括(但不限於)：牛皮癬、克羅恩氏病(Crohn's disease)、大腸急躁症、蕭格侖氏病(Sjogren's disease)、組織移植排斥反應及移植器官之過急性排斥反應、哮喘、全身性紅斑性狼瘡症(及相關絲球體腎炎)、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎(ANCA相關之血管炎及其他血管炎)、自體免疫溶血性及血小板減少性病狀、古德帕氏症候群(Goodpasture's syndrome)(及相關絲球體腎炎及肺出血)、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、慢性特發性血小板減少性紫癜(ITP)、艾迪森氏病(Addison's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、糖尿病(1型)、敗血性休克、重症肌無力、潰瘍性結腸炎、再生障礙性貧血、腹腔病、韋格納氏肉牙腫病(Wegener's granulomatosis)及其中細胞及抗體由個體之自身組織產生且針對該等組織之其他疾病；

急性發炎反應，其包括(但不限於)：皮膚曬傷、盆腔炎性疾病、發炎性腸病、尿道炎、葡萄膜炎、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、皮炎、齒齦炎、闌尾炎、胰腺炎及膽囊炎；及**癌症**，其包括(但不限於)：惡性血液病，諸如B細胞淋巴瘤及急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性及急性淋巴細胞白血病、毛狀細胞白血病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma)、多發性骨髓瘤及特徵為血液或淋巴系統癌症之其他疾病。

Btk為淋巴瘤B細胞之細胞凋亡的已知抑制劑。缺陷性細胞凋亡有助於人類白血病及淋巴瘤之發病性及耐藥性。因此，進一步提供一種促進或誘發表現Btk之細胞之細胞凋亡的方法，其包含使該細胞與至少一種選自式1化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體接觸。

本發明提供其中至少一種選自式1化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體為給予患者之唯一活性劑之治療方法且亦包括其中至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體與一或多種其他活性劑組合給予患者之治療方法。

因此，在一實施例中，本發明提供一種治療癌症、過敏

性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病及/或急性發炎反應之方法，其包含向有此需要之患者投與有效量之至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體連同可適用於治療癌症、過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病及/或急性發炎反應之第二活性劑。舉例而言，第二藥劑可為消炎劑。用第二活性劑治療可在用至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體治療之前、與此同時或在其之後。在特定實施例中，將至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體與另一活性劑以單一劑型組合。可與本文所述之至少一種化學實體組合使用之合適抗腫瘤治療劑包括(但不限於)：化療劑，例如絲裂黴素C、卡鉑(carboplatin)、紫杉酚(taxol)、順鉑(cisplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、依託泊苷(etoposide)、羥道諾紅黴素(doxorubicin)，或包含前述化療劑中至少一者之組合。放射線治療抗腫瘤劑亦可單獨或與化療劑組合使用。

本文所述之化學實體可適用作化學增敏劑，且因此可適合於與其他化療藥物、尤其為誘發細胞凋亡之藥物組合使用。

本文亦提供一種用於增加癌細胞對化療之敏感性之方法，其包含向經受化療之患者投與化療劑連同足以增加癌細胞對該化療劑之敏感性之量的至少一種選自式1化合物

及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體。

可與本文所述之化學實體組合使用之其他化療藥物之實例包括拓撲異構酶I抑制劑(喜樹鹼或拓朴替康(topotecan))、拓撲異構酶II抑制劑(例如道諾黴素及依託泊苷)、烷基化劑(例如環磷醯胺、美法侖(melphalan)及BCNU)、微管蛋白引導劑(例如紫杉酚及長春鹼)及生物劑(例如抗體，諸如抗CD20抗體；IDEC 8；免疫毒素及細胞激素)、酪胺酸激酶抑制劑(例如Gleevac)及類似物。

本文包括其中至少一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、螯合物、非共價複合物、前藥及混合物之化學實體與消炎劑組合投與之治療方法。消炎劑包括(但不限於)：NSAID、非特異性及COX-2特異性酵素環氧酶抑制劑、金化合物、皮質類固醇、甲胺喋呤(methotrexate)、腫瘤壞死因子受體(TNF)受體拮抗劑、免疫抑制劑及甲胺喋呤。

NSAID之實例包括(但不限於)：布洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、萘普生(naproxen)及萘普生鈉、雙氯芬酸(diclofenac)、雙氯芬酸鈉與米索前列醇(misoprostol)之組合、舒林酸(sulindac)、噁丙嗪(oxaprozin)、二氟尼柳(diflunisal)、吡羅昔康(piroxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬鈣(fenoprofen calcium)、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮鈉(sodium nabumetone)、柳氮磺吡

啶(sulfasalazine)、托美丁鈉(tolmetin sodium)及羥基氯喹(hydroxychloroquine)。NSAID之實例亦包括COX-2特異性抑制劑(亦即，以比對於COX-1之IC_{50}低至少50倍之IC_{50}抑制COX-2之化合物)，諸如塞來昔布(celecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、盧米昔布(lumiracoxib)、依託昔布(etoricoxib)及/或羅非昔布(rofecoxib)。

在又一實施例中，消炎劑為水楊酸鹽。水楊酸鹽包括(但不限於)：乙醯基水楊酸或阿斯匹靈(aspirin)、水楊酸鈉及膽鹼及水楊酸鎂。

消炎劑亦可為皮質類固醇。舉例而言，皮質類固醇可選自皮質酮(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼龍(prednisolone)、潑尼龍磷酸鈉及潑尼松(prednisone)。

在其他實施例中，消炎治療劑為金化合物，諸如硫代蘋果酸金鈉或金諾芬(auranofin)。

本發明亦包括其中消炎劑為諸如二氫葉酸還原酶抑制劑(諸如甲胺喋呤)或二氫乳清酸鹽脫氫酶抑制劑(諸如來氟米特(leflunomide))之代謝抑制劑之實施例。

本發明之其他實施例係關於其中至少一種消炎化合物為抗C5單株抗體(諸如依庫珠單抗(eculizumab)或培克珠單抗(pexelizumab))、TNF拮抗劑(諸如依那西普(entanercept)或為抗TNFα單株抗體之英利昔單抗(infliximab))之組合。

本發明之其他實施例係關於其中至少一種活性劑為諸如甲胺喋呤、來氟米特、環孢黴素、他克莫司(tacrolimus)、

硫唑嘌呤(azathioprine)或黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)之免疫抑制劑化合物之組合。

例如，每日每公斤體重約0.1 mg至140 mg之劑量水平可適用於治療上文所指示之病狀(每日每個患者0.5 mg至7 g)。可與媒劑組合以產生單一劑型之活性成份之量將視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。單位劑型一般將含有1 mg至500 mg活性成份。

給藥頻率亦可視所使用之化合物及所治療之特定疾病而變化。在一些實施例中，例如，對於治療過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病而言，使用每日4次或更少之給藥方法。在一些實施例中，使用每日1次或2次之給藥方法。然而，應瞭解，對於任何特定患者之特定劑量水平將視多種因素而定，該等因素包括所使用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑及排泄速率、藥物組合及經受療法之患者之特定疾病的嚴重性。

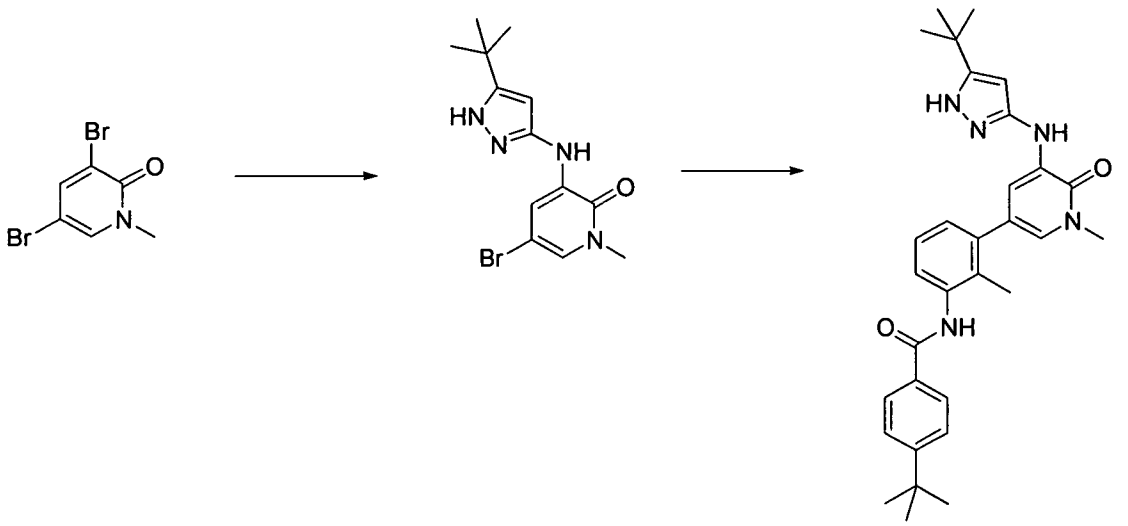
本發明化合物之經標記形式可用作用於識別及/或獲得具有如本文所述之調節激酶活性功能之化合物的診斷特徵。本發明之化合物另外可用於驗證、優化及標準化生物檢定。

本文中之"經標記"意謂化合物直接或間接地經提供可偵測信號之標籤標記，該標籤例如放射性同位素、螢光標記、酶、抗體、粒子(諸如磁性粒子)、化學發光標記或特異性結合分子等。特異性結合分子包括成對物，諸如生物

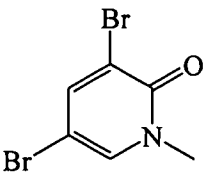
素與抗生蛋白鏈菌素、地高辛(digoxin)與抗地高辛(antidigoxin)等。對於特異性結合成份而言，互補成份通常將由根據如上所述之已知程序提供用以偵測之分子來標記。標籤可直接或間接地提供可偵測信號。

本發明進一步由以下非限制性實例來說明。

實例1

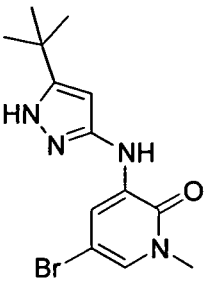


3,5-二溴-1-甲基-1H-吡啶-2-酮



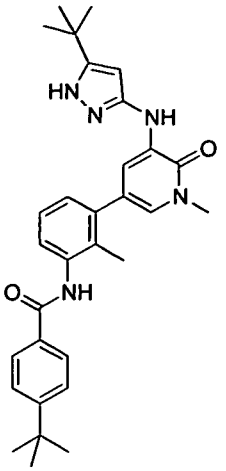
將配備有磁性攪拌器之1-L圓底燒瓶用3,5-二溴-1H-吡啶-2-酮(7.0 g，27.7 mmol)、無水DMF(280 mL)及粉末狀碳酸鉀(-350目，8.4 g，61.1 mmol)裝滿，且將懸浮液在周圍溫度下攪拌15 min。此後，添加碘代甲烷(4.3 g，30.5 mmol)，且在室溫下在氮氣下將混合物再攪拌18 h。接著將反應混合物用水(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析法在

二氧化矽上純化所得殘餘物以得到84%產率(6.2 g)之呈灰白色固體狀之3,5-二溴-1-甲基-1H-吡啶-2-酮：熔點87-88℃；MS (ESI+) *m/z* 266 (M+H)。



5-溴-3-(5-第三丁基-1*H*-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

將5-第三丁基-1*H*-吡唑-3-基胺(167 mg，1.2 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)二苯并哌喃(87 mg，0.15 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(70 mg，0.10 mmol)添加至3,5-二溴-1-甲基-1*H*-吡啶-2-酮(267 mg，1.0 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中且接著添加碳酸銫(977 mg，3 mmol)。接著在回流冷凝器下將燒瓶在120℃下加熱6 h。將混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用EtOAc(3×50 mL)萃取。使粗有機層吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(9:1 CH_2Cl_2:MeOH)純化以得到呈白色固體狀之5-溴-3-(5-第三丁基-1*H*-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(250 mg)。

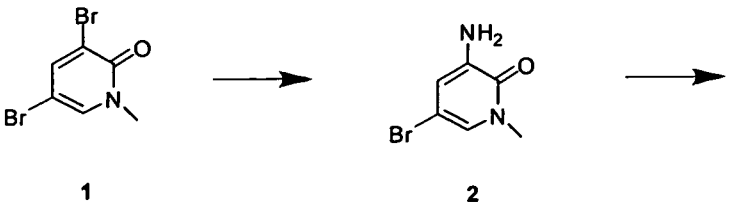


4-第三丁基-N-{3-[5-(5-第三丁基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-苄醯胺

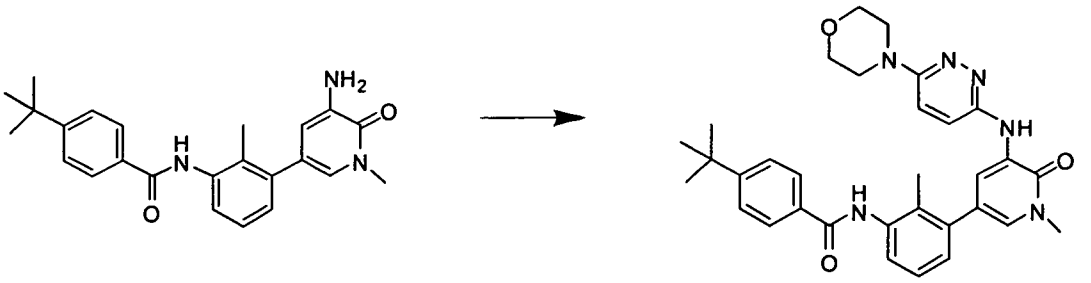
將5-溴-3-(5-第三丁基-1*H*-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(125 mg，0.38 mmol)、4-第三丁基-*N*-[2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-苯基]-苄醯胺(180 mg，0.46 mmol)、肆-(三苯膦)鈀(24 mg，0.02 mmol)、碳酸鈉(400 mg，1.2 mmol)及1,2-二甲氧基乙烷(4 mL)及水(4 mL)之混合物在密封微波反應器中加熱5 min(135℃，300 W)。將混合物用乙酸乙酯稀釋，吸附於矽膠上且經急驟層析(9:1 CH_2Cl_2:MeOH)以得到呈棕褐色固體狀之4-第三丁基-*N*-{3-[5-(5-第三丁基-1*H*-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-苄醯胺(205 mg)。

實例2

4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺(4)

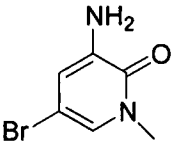


1 2



3 4

3-胺基-5-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-2-酮(2)

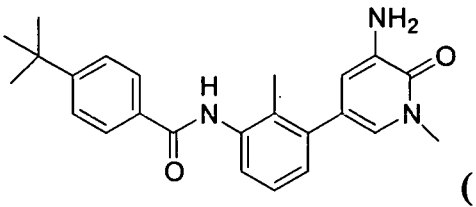


(2)

將配備有磁性攪拌棒之48-mL密封管用二噁烷(15 mL)中之二苯甲酮亞胺(0.43 g，2.4 mmol)、3,5-二溴-1-甲基-1*H*-吡啶-2-酮**(1)**(0.51 g，2.0 mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.025 g，0.040 mmol)、外消旋-BINAP(0.082 g，0.13 mmol)及Cs_2CO_3(0.92 g，2.8 mmol)裝滿。使混合物脫氣15 min後，將其在95℃下加熱16 h。接著，將反應混合物冷卻至室溫且傾入H_2O(10 mL)中。向其中添加二氯甲烷且分離各層。用二氯甲烷(3×10 mL)萃取水相，且將經合併之有機萃取物用H_2O(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。將粗產物溶解於1 N HCl/MeOH(3 mL)中且在室溫下攪拌1 h。接著，向反應混合物中添加飽和$NaHCO_3$(10 mL)及二氯甲烷(10 mL)，且分離各相。用二氯甲烷萃取水層，且

將經合併之有機層用H_2O(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由管柱層析法、以於二氯甲烷/乙醚(1/1)中之0-10% MeOH之梯度純化粗混合物以得到0.22 g(54%)之呈固體狀之3-胺基-5-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-2-酮(2)。

_N_-[3-(5-胺基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-4-第三丁基-苄醯胺(3)



(3)

將配備有磁性攪拌棒之48-mL密封管用DME(10 mL)及1 N Na_2CO_3(5 mL)中之3-胺基-5-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-2-酮**(2)**(0.10 g，0.50 mmol)、4-第三丁基-*N*-[2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯基]-苄醯胺(0.24 g，0.70 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(0.030 g，0.025 mmol)裝滿。使混合物脫氣15 min後，將其在95℃下加熱16 h。接著，將反應混合物冷卻至室溫且傾入H_2O(10 mL)中。向其中添加二氯甲烷且分離各相。用二氯甲烷萃取水層，且將經合併之有機層用H_2O(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由管柱層析法、以於二氯甲烷/乙醚(1/1)中之0-10% MeOH之梯度純化粗混合物以得到0.14 g(68%)之呈固體狀之*N*-[3-(5-胺基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-4-第三丁基-苄醯胺**(3)**。

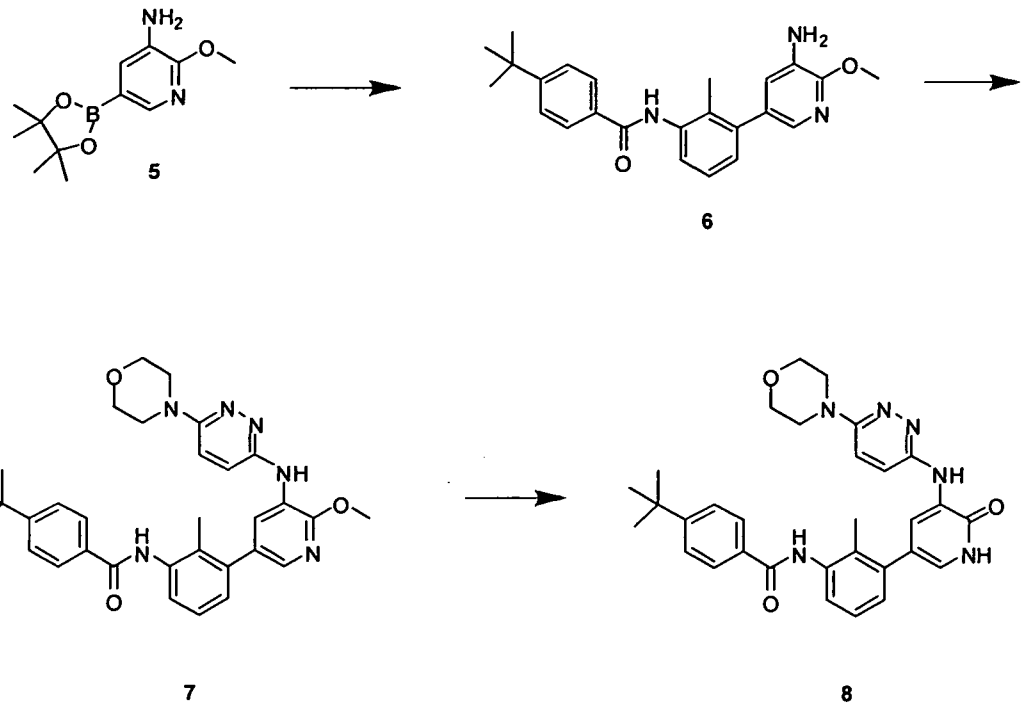
4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺

基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺(4)

將配備有磁性攪拌棒之48-mL密封管用二噁烷(10 mL)中之*N*-[3-(5-胺基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-甲基-苯基]-4-第三丁基-苄醯胺**(3)**(0.39 g，1.0 mmol)、4-(6-氯噠嗪-3-基)嗎啉(0.30 g，1.5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.064 g，0.070 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)二苯幷哌喃(0.058 g，0.10 mmol)及Cs_2CO_3(652 g，2.0 mmol)裝滿。使混合物脫氣15 min後，將其在95℃下加熱16 h。接著，將反應混合物冷卻至室溫且傾入H_2O(10 mL)中。向其中添加二氯甲烷(10 mL)且分離各層。用二氯甲烷(3×10 mL)萃取水相，且將經合併之有機萃取物用H_2O(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由管柱層析法、以於二氯甲烷中之0-33% MeOH之梯度純化粗混合物以得到0.210 g(38%)呈固體狀之4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺(4)：LCMS m/z 553.3365 (M^+)。

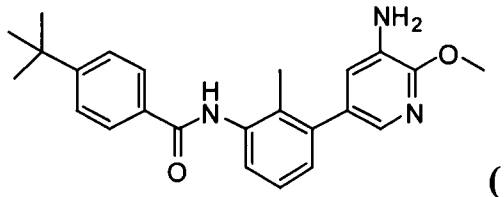
實例3

4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺(8)



5 6 7 8

N-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-4-第三丁基苄醯胺(6)

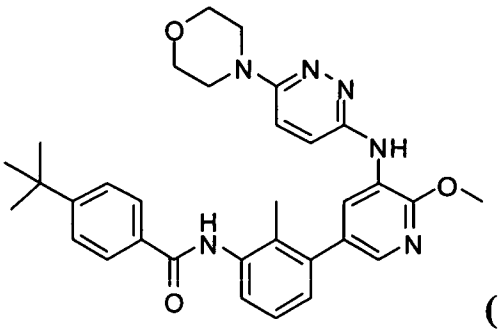


(6)

將配備有磁性攪拌棒之48-mL密封管用DME(10 mL)及1 N碳酸鈉(10 mL)中之2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-3-胺(**5**)(1.0 g，4.0 mmol)、*N*-(3-溴-2-甲基苯基)-4-第三丁基苄醯胺(1.8 g，5.0 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0.20 g，0.20 mmol)裝滿。使混合物脫氣15 min後，將其在95℃下加熱16 h。接著，將反應混合物冷卻至室溫且傾入H_2O(10 mL)中。向其中添加二氯甲烷(20 mL)且分離各層。用二氯甲烷(3×10 mL)萃取水相，且將經合併之有機萃取物用H_2O(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由管柱層析法、以於二氯甲烷中之0-10% MeOH

之梯度純化粗混合物以得到1.0 g(64%)呈固體狀之*N*-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-4-第三丁基苄醯胺(6)。

4-第三丁基-*N*-(3-(6-甲氧基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基)苄醯胺(7)



(7)

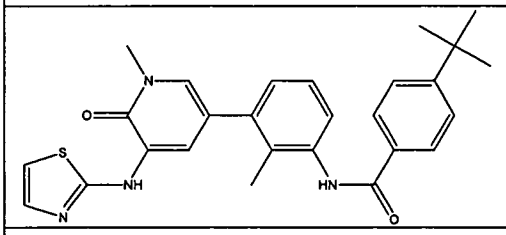
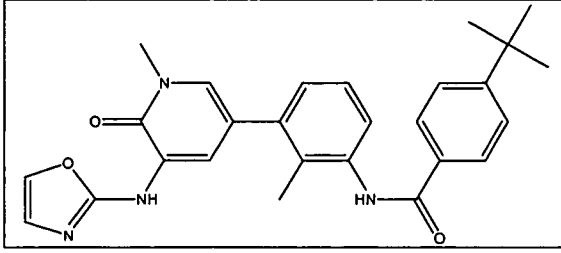
將配備有磁性攪拌棒之48-mL密封管用二噁烷(15 mL)中之*N*-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-4-第三丁基苄醯胺**(6)**(0.39 g，1.0 mmol)、4-(6-氯噠嗪-3-基)嗎啉(0.30 g，1.5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.083 g，0.10 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)二苯并哌喃(0.075 g，0.13 mmol)及Cs_2CO_3(0.65 g，2.0 mmol)裝滿。使混合物脫氣15 min後，將其在95℃下加熱16 h。接著，將反應混合物冷卻至室溫且傾入H_2O(10 mL)中。向其中添加二氯甲烷(20 mL)且分離各層。用二氯甲烷(3×10 mL)萃取水相，且將經合併之有機萃取物用H_2O(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由管柱層析法、以於二氯甲烷中之0-33% MeOH之梯度純化粗混合物以得到0.12 g(22%)呈固體狀之4-第三丁基-*N*-(3-(6-甲氧基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基)苄醯胺(7)。

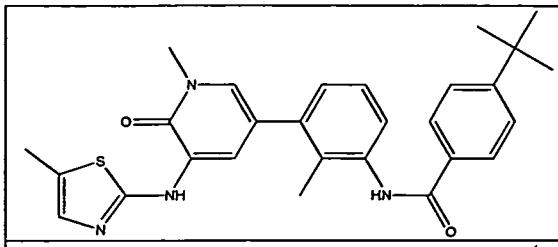
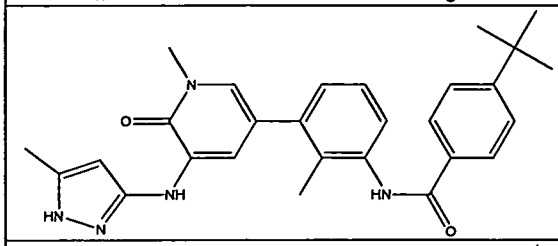
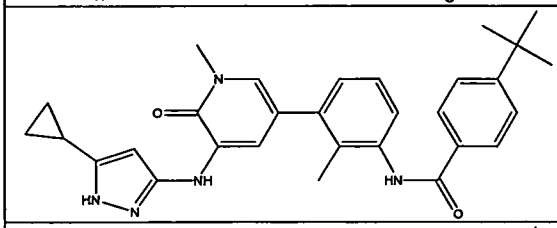
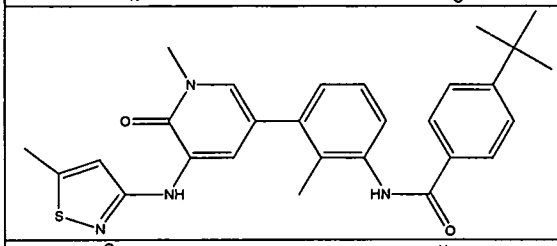
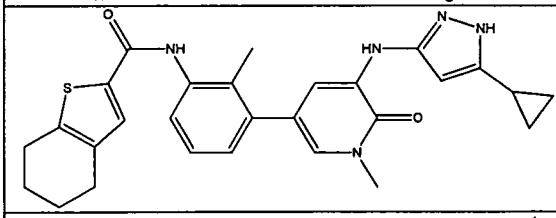
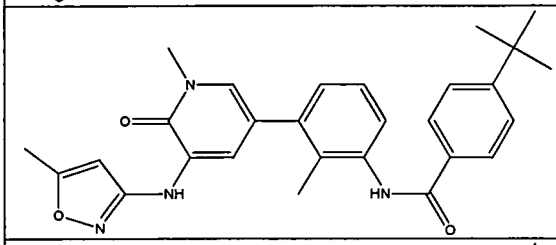
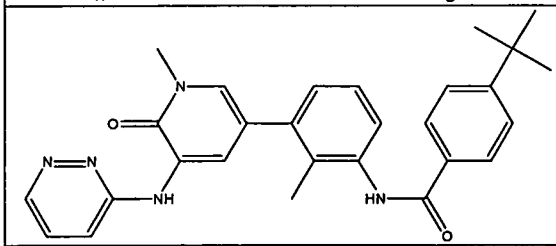
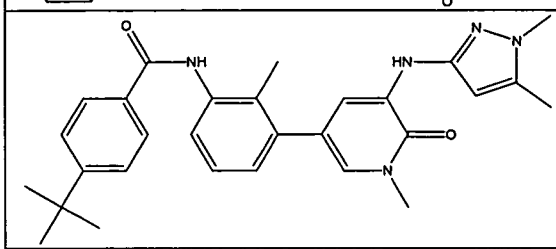
4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺(8)

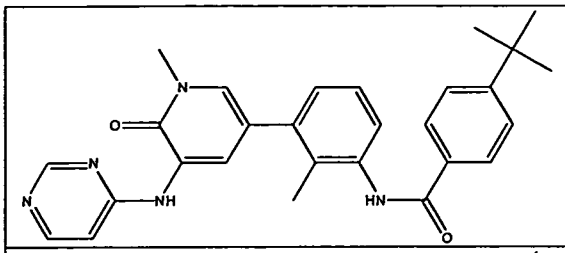
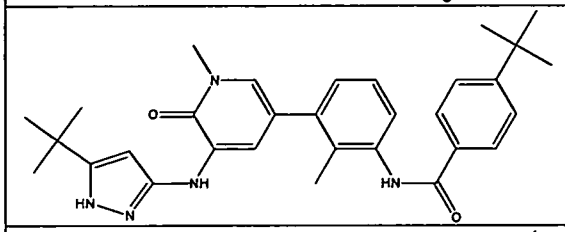
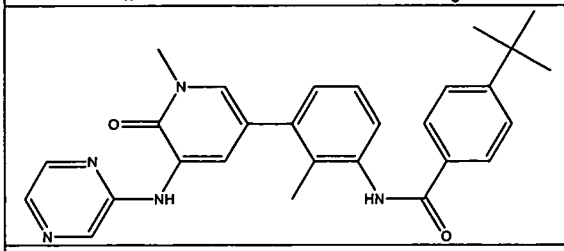
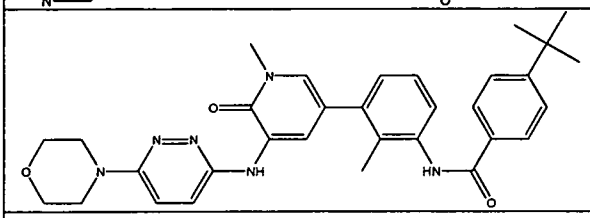
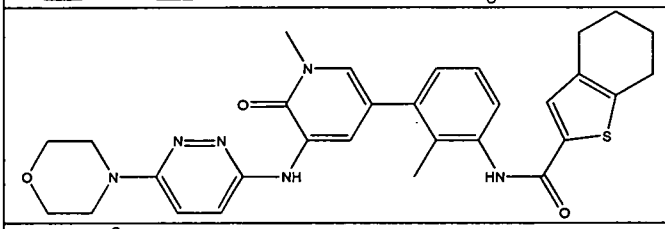
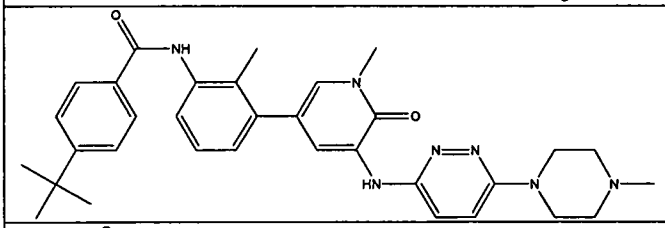
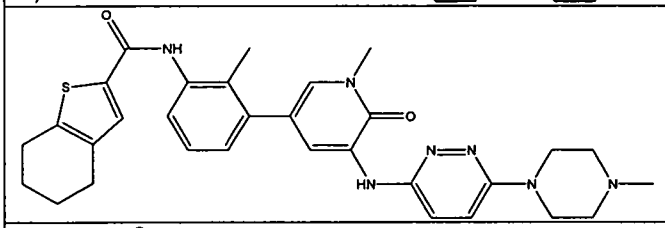
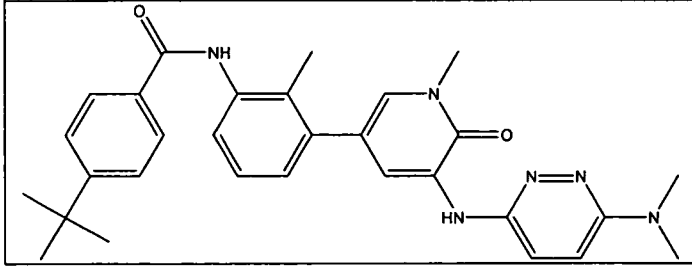
將配備有磁性攪拌器之25-mL圓底燒瓶用4-第三丁基-*N*-(3-(6-甲氧基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基)苄醯胺(7)(0.10 g，0.18 mmol)、二噁烷(3 mL)、H_2O(1 mL)及濃HCl(0.3 mL)裝滿。使反應混合物回流2 h後，將其用10 N NaOH(1 mL)鹼化。接著將混合物用水(5 mL)稀釋，用二氯甲烷(3×5 mL)萃取，用H_2O(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由管柱層析法、以於二氯甲烷中之0-33% MeOH之梯度純化粗混合物以得到0.040 g(41%)呈固體狀之4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺(8)：LCMS m/z 552.2342 (M^+)。

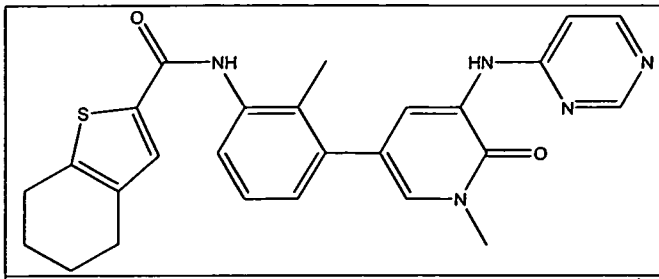
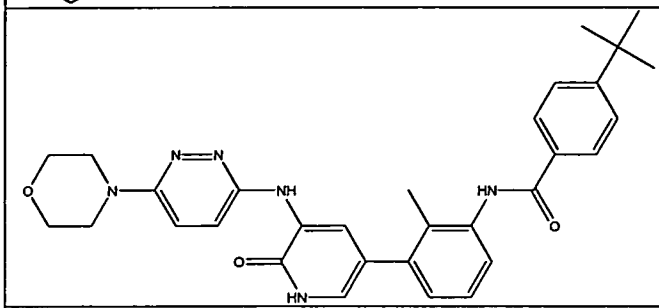
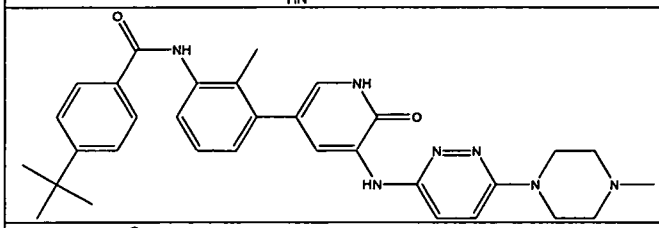
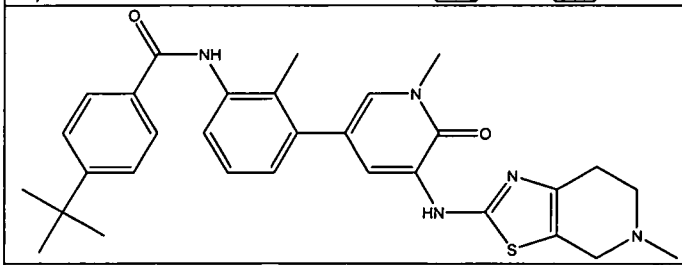
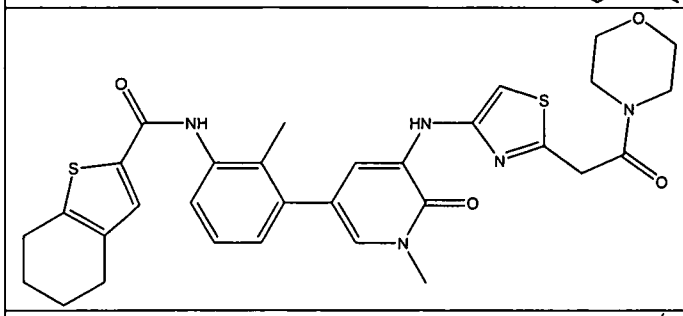
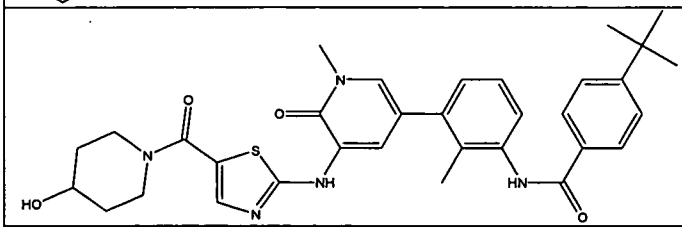
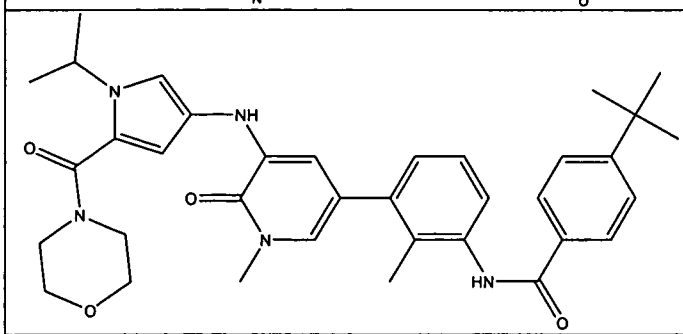
實例4

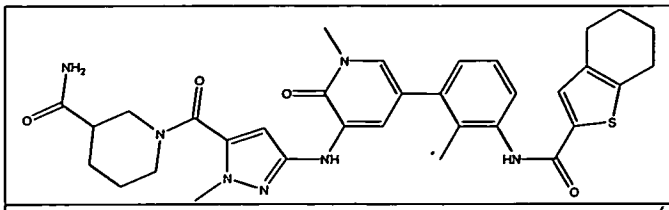
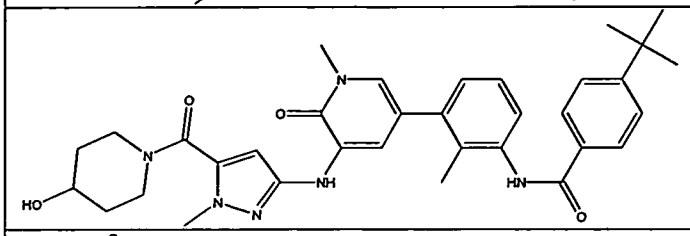
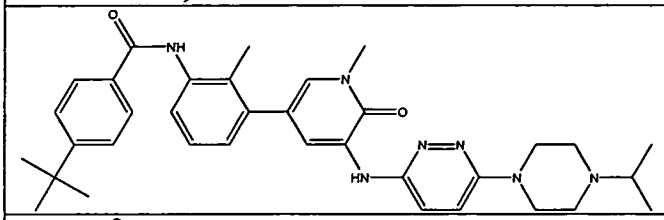
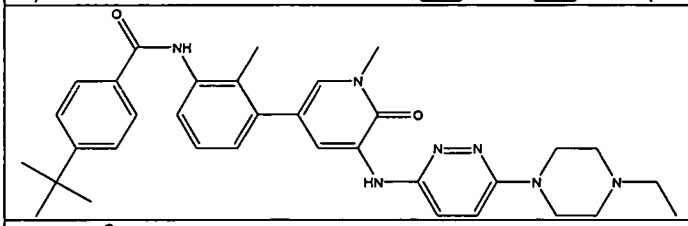
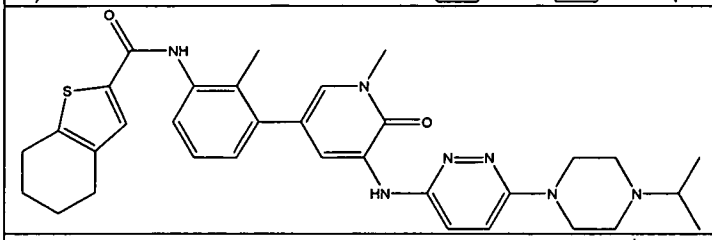
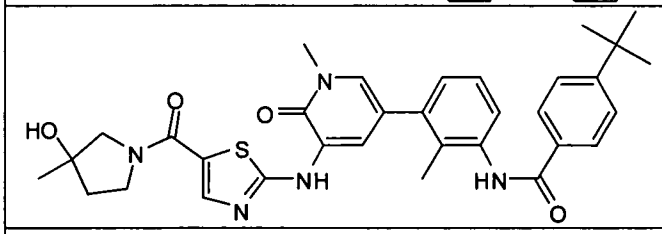
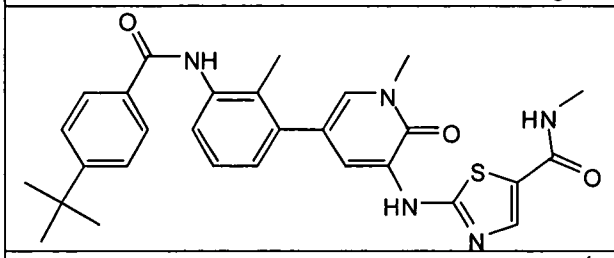
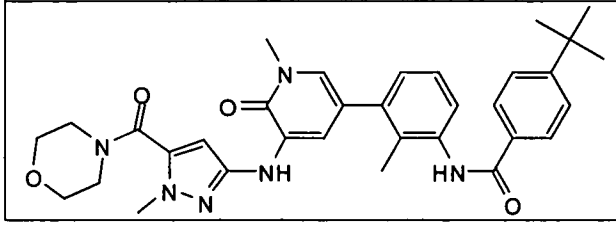
以下化合物係使用類似於實例1、2及3中所述之彼等程序之程序來製備。

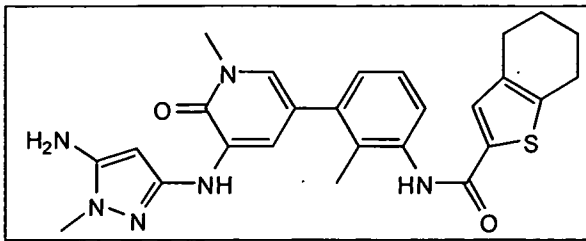
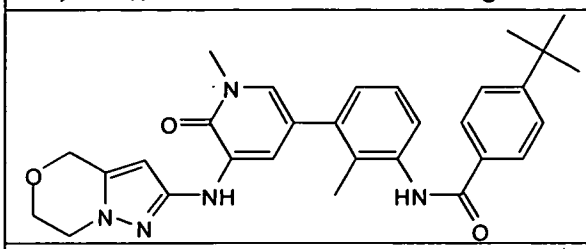
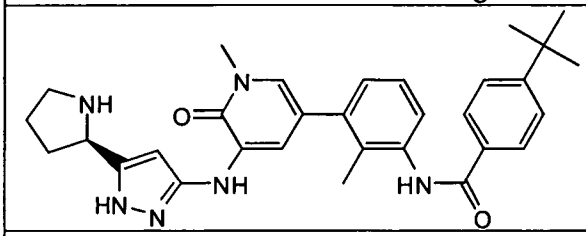
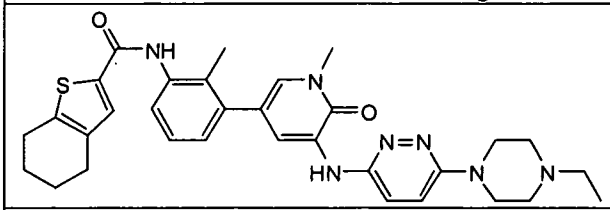
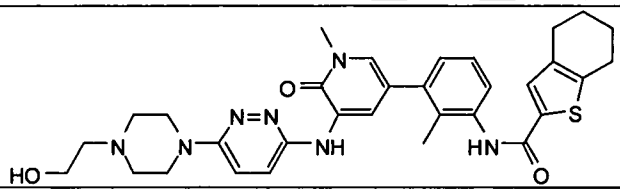
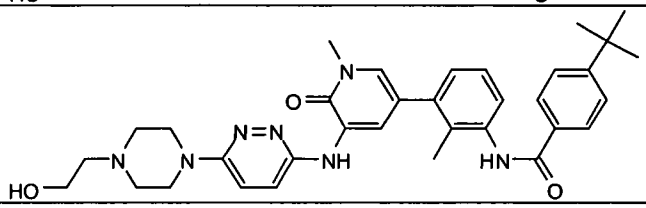
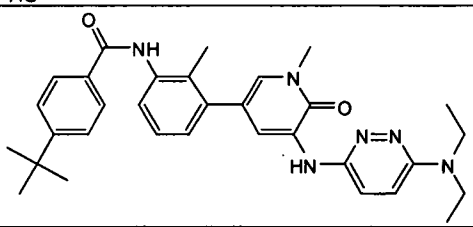
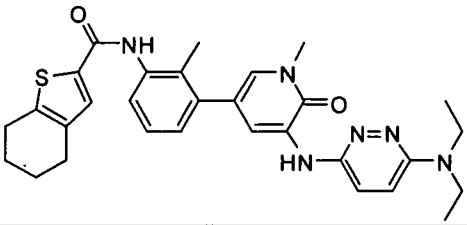
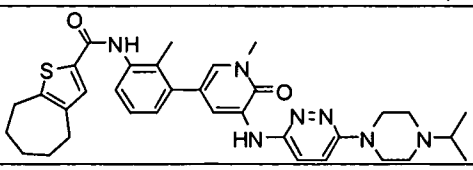
結構	MW	MH+ m/z
	472.19	473.15
	456.22	457.17

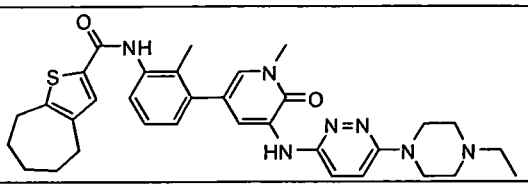
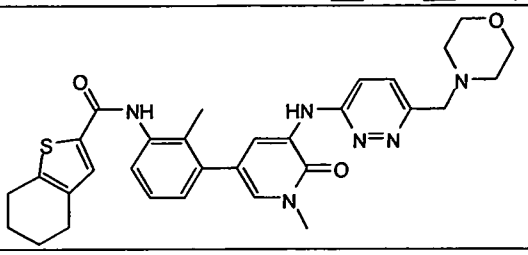
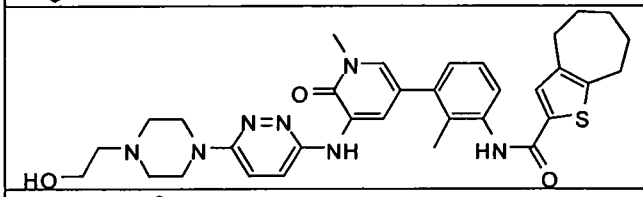
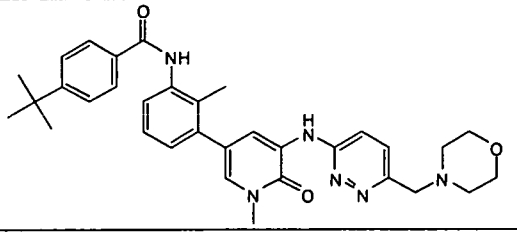
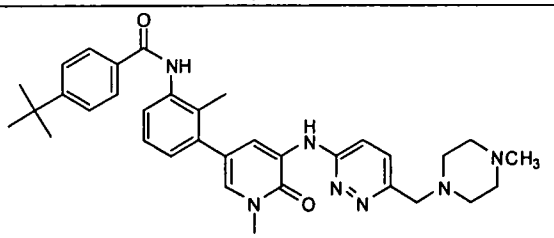
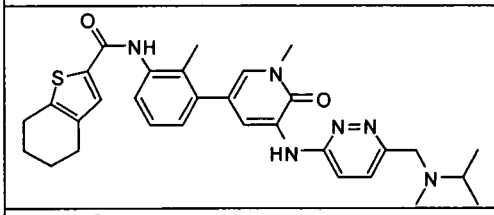
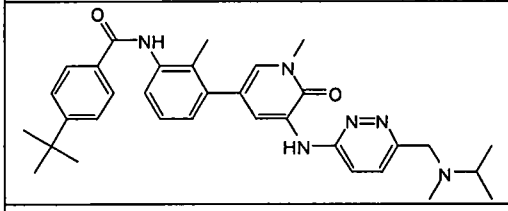
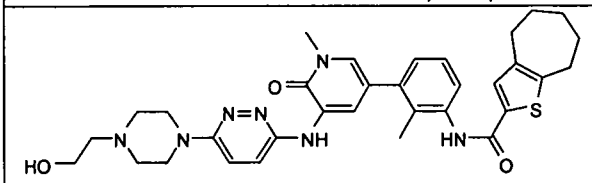
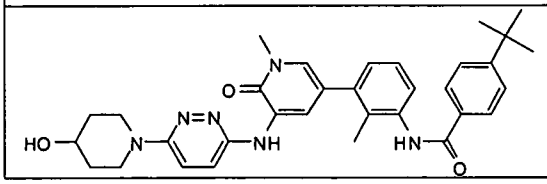
	486.21	487.15
	469.25	470.19
	495.26	496.21
	486.21	487.18
	499.20	500.11
	470.23	471.20
	467.23	468.20
	483.26	484.26

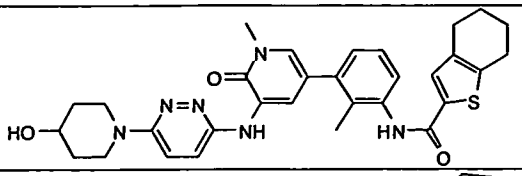
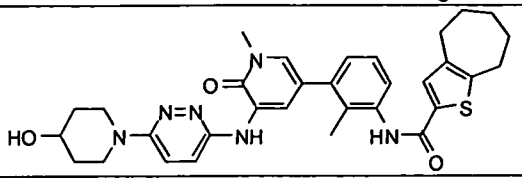
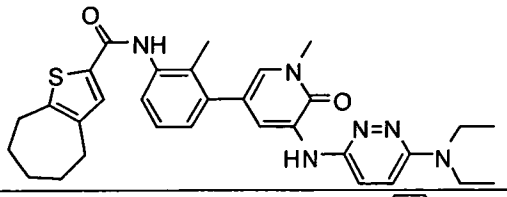
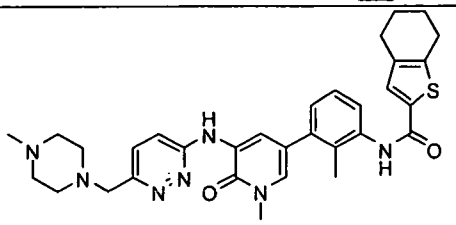
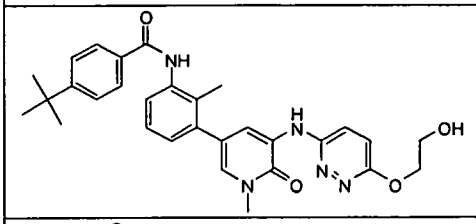
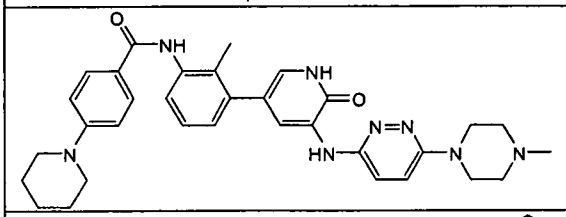
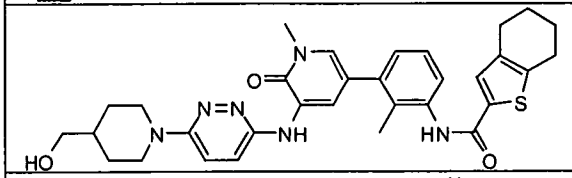
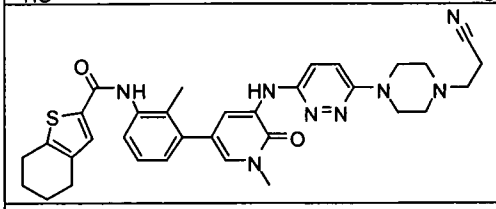
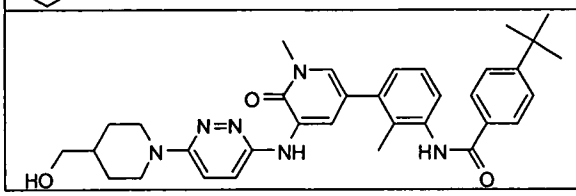
	467.23	468.28
	511.29	512.11
	467.23	468.23
	552.3	553.4465
	556.2	557.3259
	565.3	566.438
	569.3	570.3961
	510.3	511

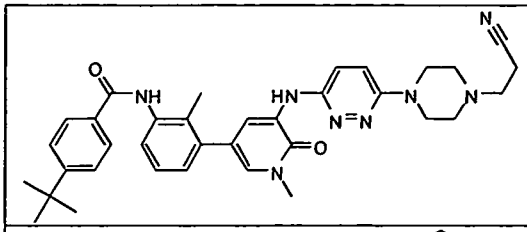
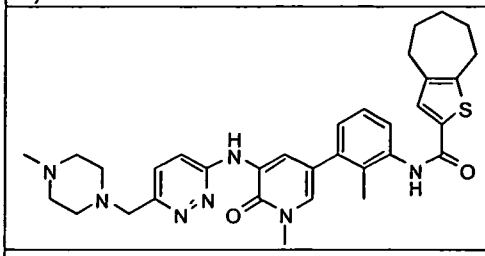
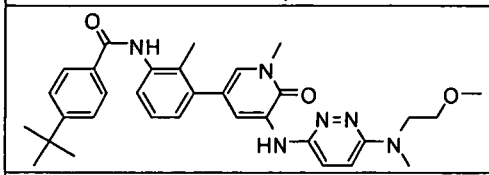
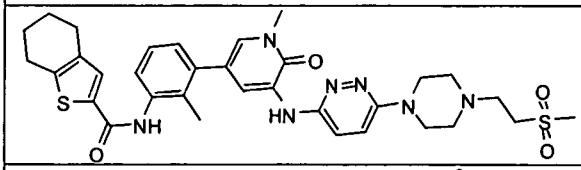
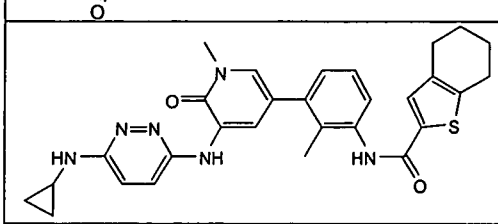
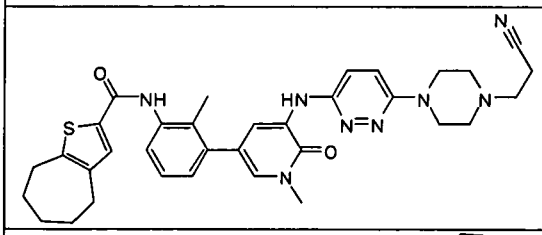
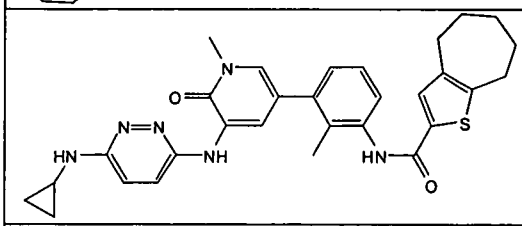
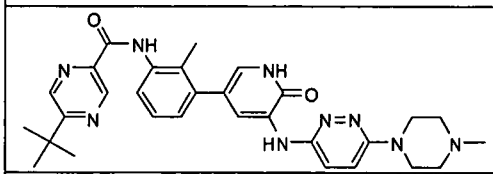
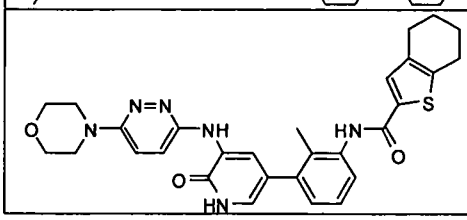
	471.2	472.2588
	538.3	539.4
	551.3	552.2
	541.3	542.52
	603.2	603.44
	599.3	600.28
	609.3	610.75

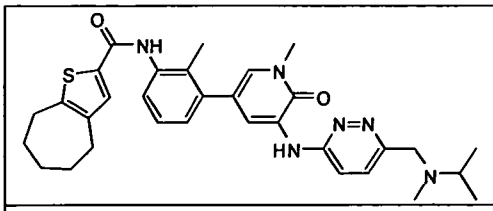
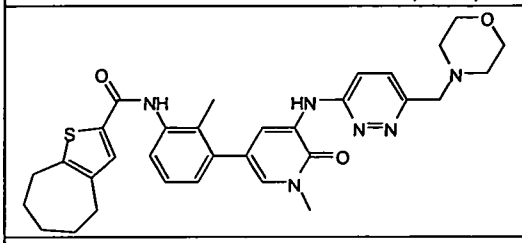
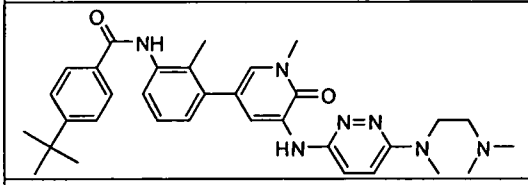
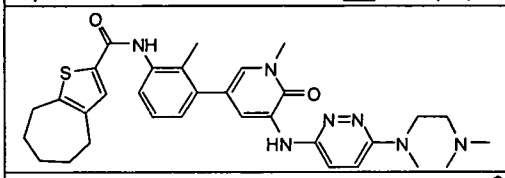
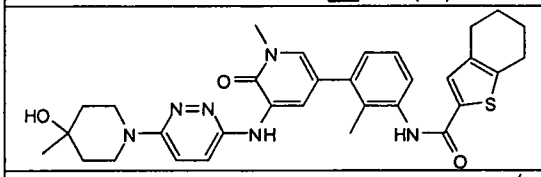
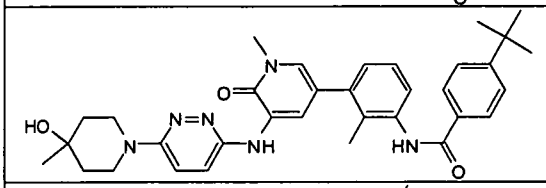
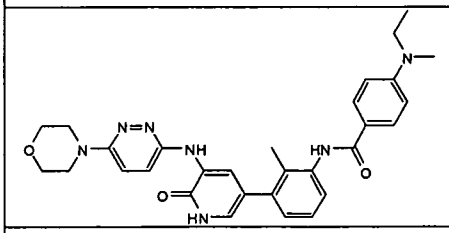
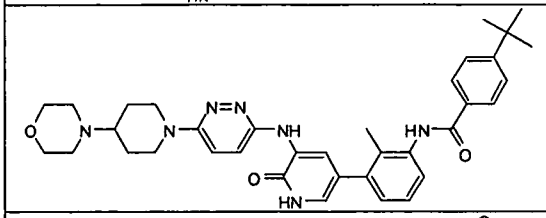
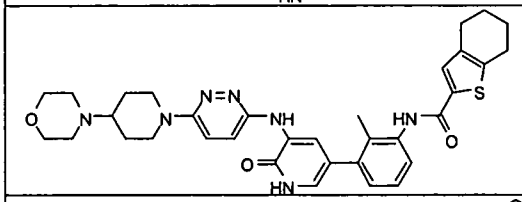
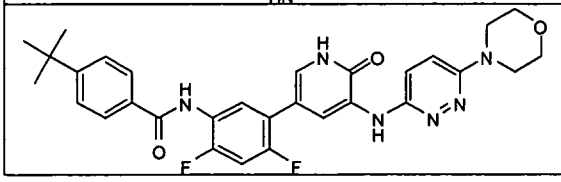
	627.3	628.52
	596.3	597.44
	593.3476	594.376
	579.3319	580.27
	597.2884	598.28
	599.26	600.5
	529.21	530.6
	582.30	583.4

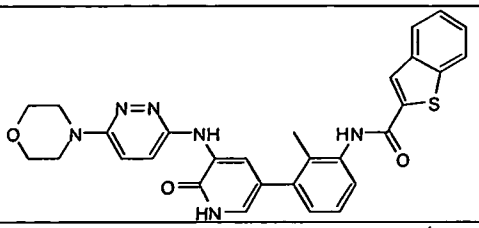
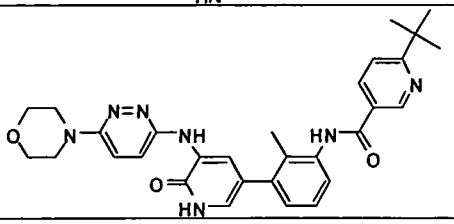
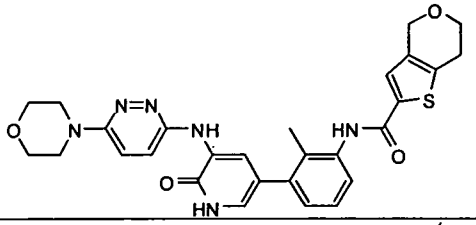
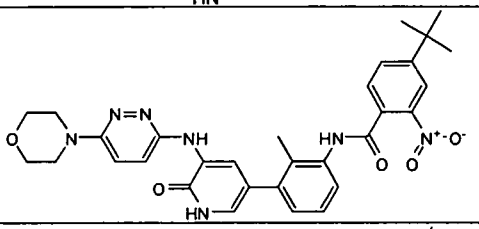
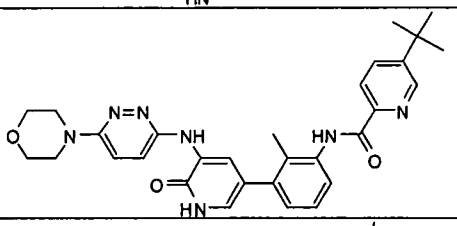
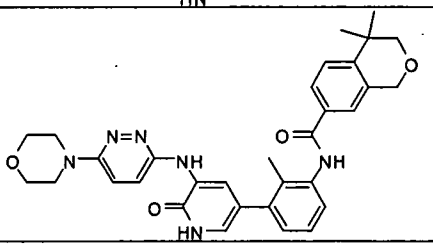
	488.2	489.3
	511.26	512.3
	524.29	525.5
	583.27	584.2
	599.27	600.1
	595.33	596.2
	538.31	539.1
	542.25	543.1
	611.3	612.2

	597.29	598.3
	570.24	571.13
	531.19	532.08
	566.30	567.16
	579.33	580.2
	556.26	557.1
	552.32	553.2
	613.28	614.1
	566.3	567.1

	570.24	571.0
	584.26	585.0
	556.26	557.4
	583.27	584.2
	527.25	528.1
	578.31	580.0
	584.26	585.1
	608.27	609.1
	580.32	581.2

	604.33	605.2
	597.29	598.2
	554.30	555.2
	661.25	662.1
	526.22	527.2
	622.28	623.2
	540.23	541.2
	553.29	554.2
	542.21	543.1

	570.28	571.3
	584.26	585.2
	567.33	568.2
	585.29	586.2
	584.26	585.2
	580.32	581.2
	539.26	540.2
	621.34	622.2
	625.28	626.3
	560.23	561.1

	538.18	539.1
	539.26	540.2
	544.19	545.1
	583.25	584.2
	539.26	540.3
	566.26	567.0

實例5

生物化學Btk分析法

可用於測試本申請案中所揭示之化合物的一種標準生物化學Btk激酶分析法之通用程序如下。

製備含有1X細胞信號轉導激酶緩衝液(25 mM Tris-HCl，pH 7.5，5 mM β-甘油磷酸鹽，2 mM二硫蘇糖醇，0.1 mM Na_3VO_4，10 mM $MgCl_2$)、0.5 μM Promega PTK生

物素標記肽受質2及0.01% BSA之不加Btk酶之母體混合物。製備含有1X細胞信號轉導激酶緩衝液、0.5 μM PTK生物素標記肽受質2、0.01% BSA及100奈克/孔(0.06 mU/孔)Btk酶之加Btk酶之母體混合物。Btk酶係如下製備：將具有C末端V5及6x His標記之全長人類野生型Btk(寄存編號NM-000061)次選殖至pFastBac載體中以用於製造載運該經抗原決定基標記之Btk之桿狀病毒。桿狀病毒之產生係基於詳述於已公開方法"Bac至Bac之桿狀病毒表現系統(Bac-toBac Baculovirus Expression Systems)"(目錄號10359-016及10608-016)中之Invitrogen說明書來完成。採用繼代3病毒感染Sf9細胞以過度表現重組Btk蛋白質。接著使用Ni-NTA管柱將Btk蛋白質純化至均質。依據敏感性Sypro-Ruby染色法，最終蛋白質製劑之純度大於95%。在水中製備200 μM ATP之溶液且用1 N NaOH將其調整至pH 7.4。取1.25 μL含於5% DMSO中之化合物轉移至96孔½面積Costar聚苯乙烯盤中。分別以11點劑量反應曲線(起始濃度為10 μM；稀釋1:2)來測試化合物。各取18.75 μL量之不加酶之母體混合物(作為陰性對照)及加酶之母體混合物轉移至96孔½面積Costar聚苯乙烯盤中之適當孔中。將5 μL之200 μM ATP添加至96孔½面積Costar聚苯乙烯盤中之混合物中，以達成40 μM之最終ATP濃度。使反應在室溫下培育1小時。用含有30 mM EDTA、20 nM SA-APC及1 nM PT66 Ab之Perkin Elmer 1X偵測緩衝液使反應終止。使用具有使用激發濾光片330 nm、發射濾光片665 nm及第二發

射濾光片615 nm之Perkin Elmer Envision之時差式螢光計來讀取該分析盤。隨後計算IC_{50}值。

實例6

Ramos細胞Btk分析法

可用於測試本申請案中所揭示之化合物的標準細胞Btk激酶分析法之另一通用程序如下。

在測試化合物存在下以0.5×10^7個細胞/毫升之密度將Ramos細胞在37℃下培育1小時。接著藉由在37℃下與10 μg/ml抗人類IgM $F(ab)_2$一起培育5分鐘來刺激細胞。將細胞集結成塊、溶解，且對經清除之溶解產物進行蛋白質分析法。使等蛋白質量之各樣本經受使用任一抗磷酸化Btk(Tyr223)抗體(細胞信號轉導技術3531號)之SDS-PAGE及西方墨點法以評估Btk自體磷酸化或抗Btk抗體(BD轉導實驗室611116號)從而控制各溶解產物中Btk之總量。

實例7

B細胞增殖分析法

可用於測試本申請案中所揭示之化合物的標準細胞B細胞增殖分析法之通用程序如下。

使用B細胞分離套組(Miltenyi Biotech，目錄號130-090-862)自8-16週齡Balb/c小鼠之脾純化B細胞。將測試化合物在0.25% DMSO中稀釋且與2.5×10^5個經純化之小鼠脾B細胞一起培育30 min，之後添加10 μg/ml之抗小鼠IgM抗體(Southern Biotechnology Associates，目錄號1022-01)至100 μl之最終體積。培育24小時後，添加1 μCi ^{3}H-胸苷且

將盤再培育36小時，之後使用對於SPA[^{3}H]胸苷吸收分析法系統(Amersham Biosciences # RPNQ 0130)之製造商方法來收集。在microbeta計數器(Wallace Triplex 1450，Perkin Elmer)中對基於SPA珠粒之螢光進行計數。

實例8

T細胞增殖分析法

可用於測試本申請案中所揭示之化合物的標準T細胞增殖分析法之通用程序如下。

使用Pan T細胞分離套組(Miltenyi Biotech，目錄號130-090-861)自8-16週齡Balb/c小鼠之脾純化T細胞。將測試化合物在0.25% DMSO中稀釋且與在37℃下用10 μg/ml之抗CD3(BD 553057號)及抗CD28(BD 553294號)抗體中之每一者預塗覆90 min之透明平底盤中之最終體積為100 μl之2.5×10^{5}個經純化之小鼠脾T細胞一起培育。培育24小時後，添加1 μCi ^{3}H-胸苷且將盤再培育36小時，之後使用對於SPA[^{3}H]胸苷吸收分析法系統(Amersham Biosciences # RPNQ 0130)之製造商方法來收集。在microbeta計數器(Wallace Triplex 1450，Perkin Elmer)中對基於SPA珠粒之螢光進行計數。

實例9

CD86抑制分析法

可用於測試本申請案中所揭示之化合物的對於抑制B細胞活性之標準分析法之通用程序如下。

藉由紅血球溶解(BD Pharmingen 555899號)自8-16週齡

Balb/c小鼠之脾純化全部小鼠脾細胞。將測試化合物稀釋於0.5% DMSO中且與透明平底盤(Falcon 353072)中之最終體積為200 μl之1.25×10^{6}個脾細胞在37℃下一起培育60 min。接著以添加15 μg/ml IgM(Jackson ImmunoResearch 115-006-020)來刺激細胞，且在37℃、5% CO_2下培育24小時。培育24小時後，將細胞轉移至錐形底透明96孔盤中且藉由以1200×g×5 min離心而集結成塊。由CD16/CD32(BD Pharmingen 553142號)預先阻斷細胞，接著用CD19-FITC (BD Pharmingen 553785號)、CD86-PE(BD Pharmingen 553692號)及7AAD(BD Pharmingen 51-68981E號)染色三次。將細胞在BD FACSCalibur上分類且挑選CD19$^+$/7AAD$^-$群體。相對於測試化合物濃度來量測CD86表面在經挑選之群體上的表現程度。

實例10

B-ALL細胞存活分析法

以下為使用XTT讀數機以量測活細胞數目之標準B-ALL細胞存活試驗法之程序。該分析法可用於測試本申請案中所揭示之化合物抑制培養物中之B-ALL細胞存活之能力。可使用之一種人類B細胞急性淋巴母細胞白血病株為SUP-B15，其為可得自ATCC之人類前B細胞ALL株。

將SUP-B15前B-ALL細胞以5×10^{5}個細胞/毫升之濃度塗於在100 μl之Iscove氏培養基+20% FBS中之多個96孔微量滴定盤中。接著以0.4% DMSO之最終濃度添加測試化合物。將細胞在37℃下用5% CO_2培育至多3天。3天後，使細

胞依1:3分割至含有測試化合物之新鮮96孔盤中且使其再生長至多3天。各歷經24小時後，將50 μl之XTT溶液(Roche)添加至平行測定之96孔盤中之一者中且按照製造商指示在2小時、4小時及20小時讀取吸光度讀數。接著在分析法線性範圍(0.5-1.5)內讀取僅經DMSO處理之細胞之OD讀數且相對於僅經DMSO處理之細胞量測經化合物處理之孔中之活細胞的百分數。

實例11

以上實例中所揭示之化合物係在本文所述之Btk生物化學分析法(實例5)中測試且彼等化合物中之特定者顯示小於或等於1微莫耳濃度之IC_{50}值。彼等化合物中之特定者顯示小於或等於100 nM之IC_{50}值。彼等化合物中之特定者顯示小於或等於10 nM之IC_{50}值。

以上實例中所揭示之一些化合物係在B細胞增殖分析法(如實例7所述)中測試且顯示小於或等於10微莫耳濃度之IC_{50}值。彼等化合物中之特定者顯示小於或等於1微莫耳濃度之IC_{50}值。彼等化合物中之特定者在該分析法中顯示小於或等於500 nM之IC_{50}值。

彼等化合物中之特定者並不抑制T細胞增殖且當在本文所述之條件(如實例8所述)下分析法時具有大於或等於5微莫耳濃度之IC_{50}值。

本文所揭示之特定化合物對於抑制T細胞增殖而言顯示比對於抑制B細胞增殖之彼等化合物之IC_{50}值大至少3倍且在一些情況下大5倍或甚至10倍之IC_{50}值。

本文所揭示之一些化合物係在抑制B細胞活性之分析法中(在實例9所述之條件下)測試且顯示小於或等於10微莫耳濃度之IC_{50}值。彼等化合物中之特定者顯示小於或等於1微莫耳濃度之IC_{50}值。彼等化合物中之特定者在該分析法中顯示小於或等於500 nM之IC_{50}值。

本文所揭示之一些化合物係在B細胞白血病細胞存活分析法中(在實例10所述之條件下)測試且顯示小於或等於10微莫耳濃度之IC_{50}值。

本文所揭示之一些化合物顯示生物化學活性與基於細胞之活性。舉例而言，本文所揭示之一些化合物在本文所述之Btk生物化學分析法(實例5)中顯示小於或等於10微莫耳濃度之IC_{50}值且在本文所述之基於細胞之分析法(除T細胞分析法以外)中之至少一者(實例6、7、9或10)中顯示小於或等於10微莫耳濃度之IC_{50}值。彼等化合物中之特定者在本文所述之Btk生物化學分析法(實例5)中顯示小於或等於1微莫耳濃度之IC_{50}值且在本文所述之基於細胞之分析法(除T細胞分析法以外)中之至少一者(實例6、7、9或10)中顯示小於或等於10微莫耳濃度之IC_{50}值。彼等化合物中之特定者顯示小於或等於0.1微莫耳濃度之IC_{50}值且在本文所述之基於細胞之分析法(除T細胞分析法以外)中之至少一者(實例6、7、9或10)中顯示小於或等於10微莫耳濃度之IC_{50}值。

儘管已展示及說明一些實施例，但在不偏離本發明之精神及範疇下可對其進行各種修改及替代。舉例而言，為達

成建構申請專利範圍之目的，並不希望下文所陳述之申請專利範圍以比其文字語言更窄之任何方式來解釋，且由此並不希望說明書之例示性實施例曲解申請專利範圍。因此，應瞭解，本發明已經由說明且並不限制申請專利範圍之範疇而加以說明。

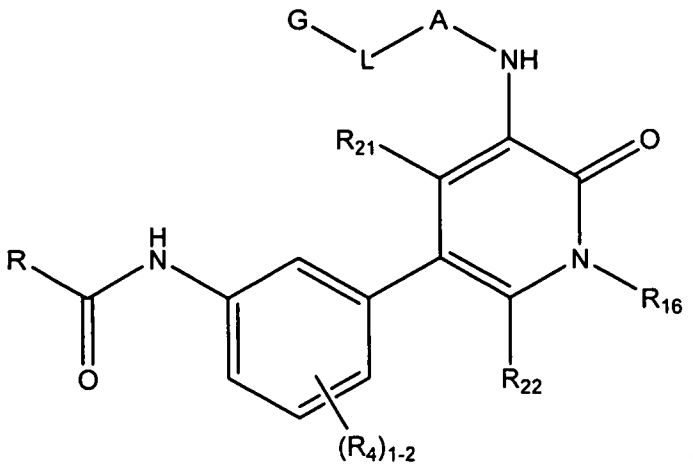
公告本

第096133935號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(102年2月)

十、申請專利範圍：

102年2月7日修正本

1. 一種選自式1化合物及其醫藥學上可接受之鹽及混合物之化合物：



(式1)

其中：

R係選自視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R_4係選自氫、視情況經取代之C_1-C_4烷基、視情況經取代之C_1-C_4烷氧基、鹵基及羥基；

R_{21}及R_{22}係獨立地選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基；

R_{16}係選自氫、氰基、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之C_1-C_4烷基；

A係選自視情況經取代之5員雜芳基、視情況經取代之噻嗪基、視情況經取代之嘧啶基及視情況經取代之吡嗪基；

L係選自視情況經取代之C_0-C_4伸烷基、視情況經-O-取代之C_0-C_4伸烷基、-(C_0-C_4伸烷基)(SO)-、-(C_0-C_4伸烷基)(SO_2)-及-(C_0-C_4伸烷基)(C=O)-；且

G係選自氫、鹵基、羥基、烷氧基、硝基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之甲脒基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基。

2. 如請求項1之化合物，其中R係選自4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基；及選自經單取代、二取代及三取代之4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基之經取代之4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基，其中該等取代基係獨立地選自羥基、C_1-C_4烷基、磺醯基、鹵基、C_1-C_4烷氧基及雜芳基。

3. 如請求項2之化合物，其中R係選自4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基；及選自經單取代、二取代及三取代之4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基之經取代之4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基，其中該等取代基為C_1-C_4烷基。

4. 如請求項3之化合物，其中R係選自4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基。

5. 如請求項1之化合物，其中R係選自5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基；及選自經單取代、二取代及三取代之5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基之經取代之5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基，其中該等取代基係獨立地選自C_1-C_4烷基。

6. 如請求項5之化合物，其中R係選自5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基。

7. 如請求項1之化合物，其中R係選自6,7-二氫-4H-噻吩幷

[3,2-c]哌喃-2-基及苯幷[b]噻吩-2-基。

8. 如請求項1之化合物，其中R為選自經單取代、二取代及三取代之苯基之經取代苯基，其中該等取代基係獨立地選自羥基、C_1-C_4烷基、硫烷基、磺醯基、硝基、視情況經取代之胺基、C_1-C_4烷氧基、經一或多個鹵基取代之C_1-C_4烷基、經一或多個鹵基取代之C_1-C_4烷氧基、經羥基取代之C_1-C_4烷基、經C_1-C_4烷氧基取代之C_1-C_4烷基，及雜芳基。

9. 如請求項8之化合物，其中R為選自經單取代、二取代及三取代之苯基之經取代苯基，其中該等取代基係獨立地選自羥基、C_1-C_4烷基、磺醯基、鹵基、C_1-C_4烷氧基及雜芳基。

10. 如請求項9之化合物，其中R為4-C_1-C_4烷基-苯基-。

11. 如請求項10之化合物，其中R為4-第三丁基-苯基。

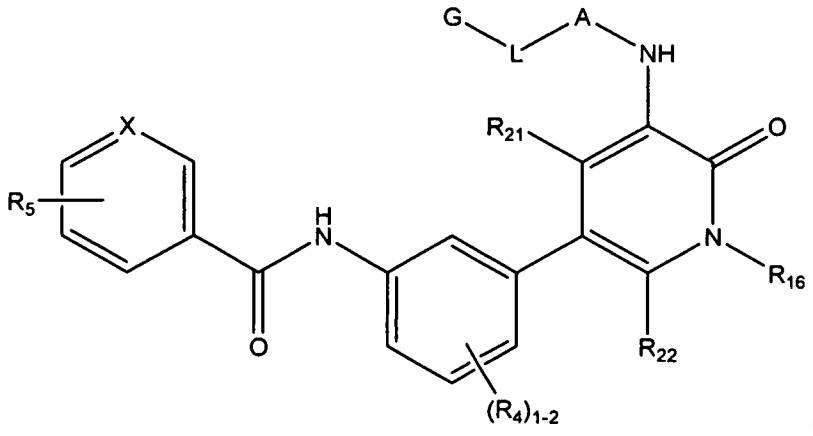
12. 如請求項1之化合物，其中R為經雜環烷基取代之苯基。

13. 如請求項1之化合物，其中R為選自經單取代、二取代及三取代之吡啶基之經取代吡啶基，其中該等取代基係獨立地選自羥基、C_1-C_4烷基、硫烷基、磺醯基、視情況經取代之胺基、C_1-C_4烷氧基、經一或多個鹵基取代之C_1-C_4烷基、經一或多個鹵基取代之C_1-C_4烷氧基、經羥基取代之C_1-C_4烷基、經C_1-C_4烷氧基取代之C_1-C_4烷基，及雜芳基。

14. 如請求項13之化合物，其中R為6-C_1-C_4烷基-吡啶基。

15. 如請求項14之化合物，其中R為6-第三丁基-吡啶基。

16. 如請求項1之化合物，其中該式1化合物係選自式2化合物：



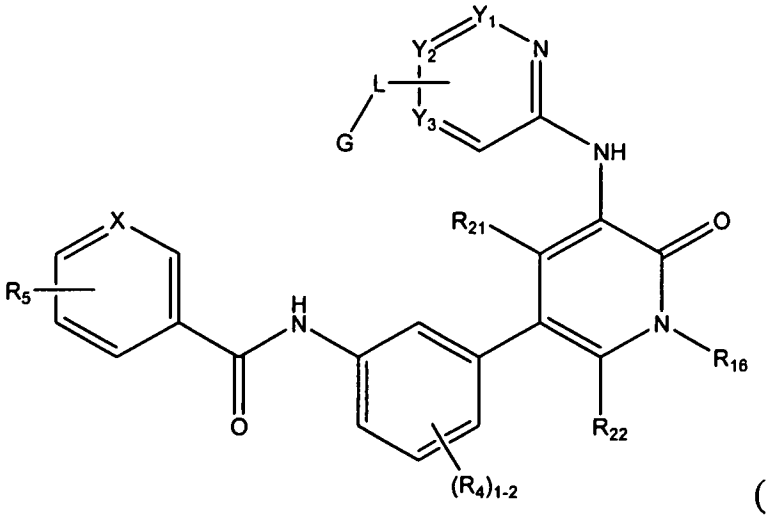
(式2)

其中：

R_5係選自氫、羥基、C_1-C_4烷基、磺醯基、視情況經取代之胺基、C_1-C_4烷氧基、經一或多個鹵基取代之C_1-C_4烷基、經一或多個鹵基取代之C_1-C_4烷氧基、經羥基取代之C_1-C_4烷基、視情況經取代之雜環烷基及視情況經取代之雜芳基；且

X係選自N及CH。

17. 如請求項16之化合物，其中該式2化合物係選自式3化合物：

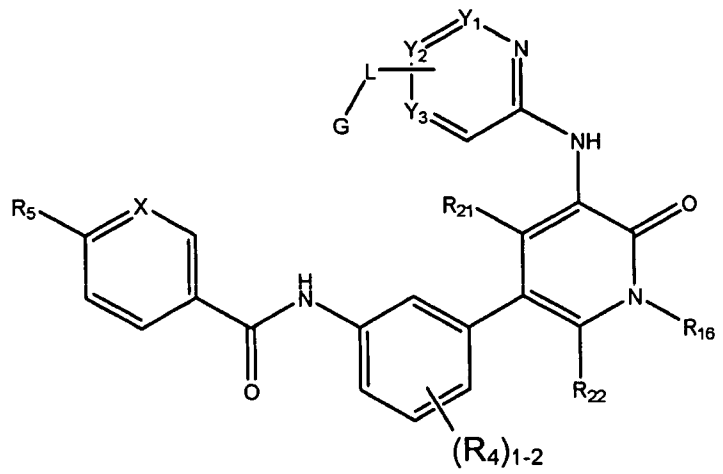


(式3)

其中：

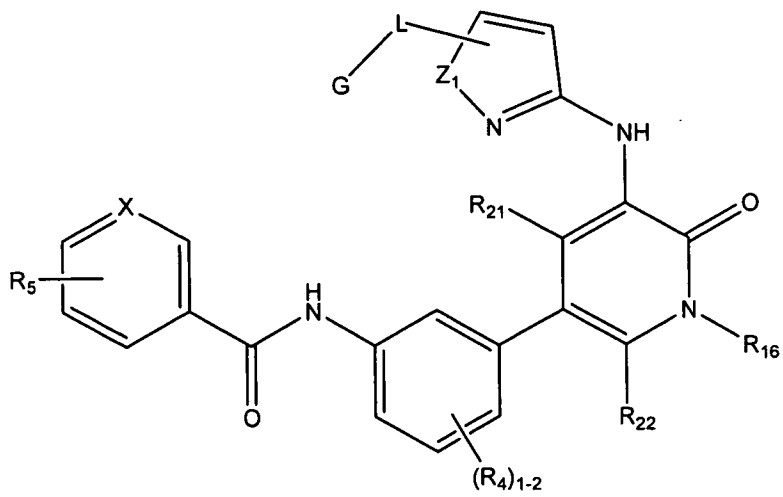
Y_1、Y_2及Y_3係獨立地選自N及CH，其限制條件為Y_1、Y_2及Y_3中之一者為N。

18. 如請求項17之化合物，其中該式3化合物係選自式4化合物：



(式4)。

19. 如請求項16之化合物，其中該式2化合物係選自式5化合物：



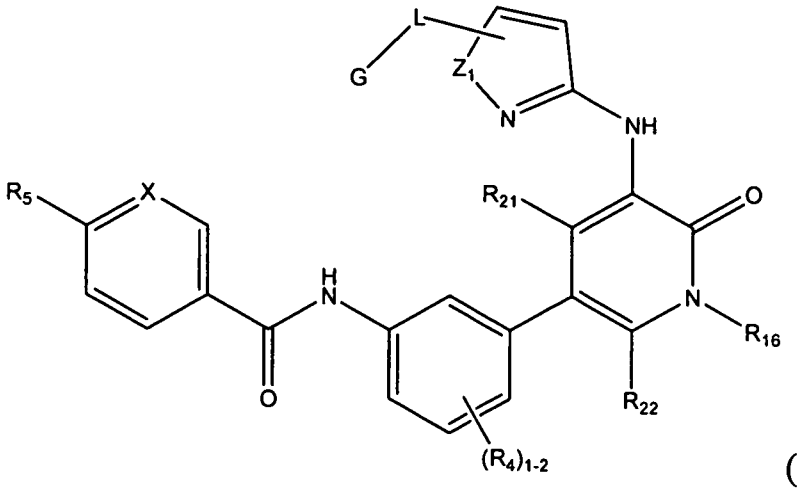
(式5)

其中Z_1係選自O、S及NR_{10}，且

R_{10}係選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基。

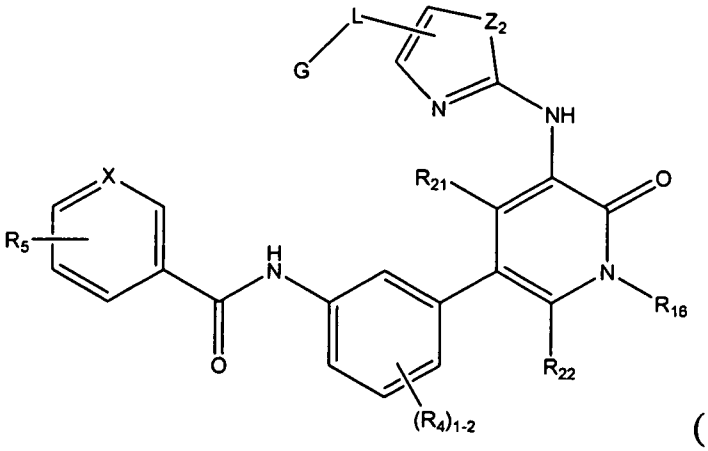
20. 如請求項19之化合物，其中該式5化合物係選自式6化合

物：



(式6)。

21. 如請求項16之化合物，其中該式2化合物係選自式7化合物：



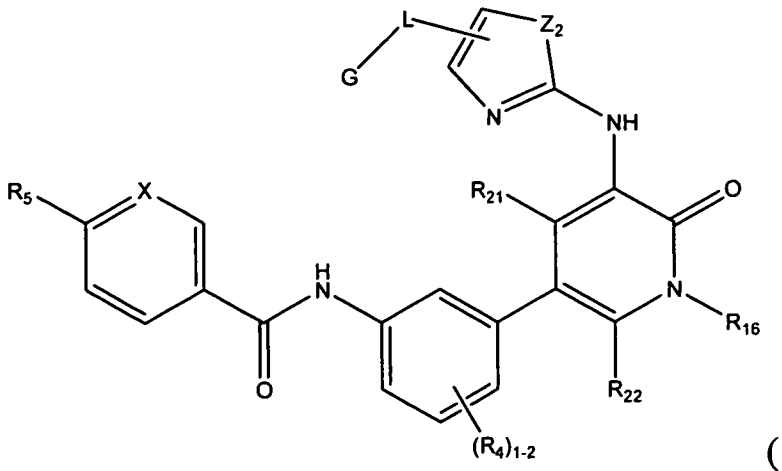
(式7)

其中：

Z_2係選自O、S及NR_{11}，且

R_{11}係選自氫及視情況經取代之C_1-C_4烷基。

22. 如請求項21之化合物，其中該式7化合物係選自式8化合物：



(式8)。

23. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中L係選自視情況經取代之C_0-C_4伸烷基、視情況經-O-取代之C_0-C_4伸烷基、-(C_0-C_4伸烷基)(SO_2)-及-(C_0-C_4伸烷基)(C=O)-。

24. 如請求項23之化合物，其中L係選自視情況經取代之C_0-C_4伸烷基及-(C_0-C_4伸烷基)(C=O)-。

25. 如請求項24之化合物，其中L為一共價鍵。

26. 如請求項24之化合物，其中L為-(C=O)-。

27. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中G係選自氫、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之烷基。

28. 如請求項27之化合物，其中G係選自氫、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之C_1-C_4烷基。

29. 如請求項28之化合物，其中G係選自氫、環烷基及C_1-C_4烷基。

30. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中G係選自：

-NR_7R_8，其中R_7及R_8係獨立地選自氫、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；或其中R_7及R_8連同其所結合之氮一起形成視情況進一步另包括一或兩個選自N、O及S之其他雜原子之視情況經取代之5

員至7員含氮雜環烷基；及

C_1-C_4烷氧基及經一或多個羥基取代之C_1-C_4烷氧基。

31. 如請求項30之化合物，其中G係選自：

$-NR_7R_8$，其中R_7及R_8係獨立地選自氫、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基；

視情況經取代之哌嗪-1-基；

視情況經取代之哌啶-1-基；

視情況經取代之吡咯啶基；及

經一或多個羥基取代之C_1-C_4烷氧基。

32. 如請求項31之化合物，其中G係選自：

-NH-環丙基；

$-NR_7R_8$，其中R_7及R_8係獨立地選自氫及視情況經一或多個選自OH、$(C_1$-$C_4)$烷氧基、胺基、$NH(C_1$-C_4烷基$)$及$N(C_1$-C_4烷基$)_2$之取代基取代之$(C_1$-$C_6)$烷基；及

$-OCH_2CH_2OH$。

33. 如請求項31之化合物，其中G係選自：

嗎啉-4-基；

4-C_1-C_4烷基-哌嗪-1-基；

4-羥基-哌啶-1-基；

4-C_1-C_4烷基-哌嗪-1-基，其中該烷基係經一或多個選自CN、OH及SO_2-C_1-C_4烷基之取代基取代；

4-C_1-C_4烷基-哌啶-1-基，其中該烷基係經OH取代；

4-羥基-4-C_1-C_4烷基-哌啶-1-基；

3-甲醯胺基-哌啶-1-基；

4-嗎啉基-哌啶-1-基；

吡咯啶-1-基；

3-羥基-3-C_1-C_4烷基-吡咯啶-1-基；及

吡咯啶-2-基。

34. 如請求項33之化合物，其中G係選自：

嗎啉-4-基；

4-甲基-哌嗪-1-基；

4-乙基-哌嗪-1-基；

4-異丙基-哌嗪-1-基；

4-羥基-哌啶-1-基；

4-$HOCH_2CH_2$-哌嗪-1-基；

4-$NCCH_2CH_2$-哌嗪-1-基；

4-$SO_2(Me)CH_2CH_2$-哌嗪-1-基；

4-$HOCH_2$-哌啶-1-基；

4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基；

3-甲醯胺基-哌啶-1-基；

4-嗎啉基-哌啶-1-基；

吡咯啶-1-基；

3-羥基-3-甲基-吡咯啶-1-基；及

吡咯啶-2-基。

35. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中R_4係選自氫、視情況經取代之C_1-C_4烷基、視情況經取代之C_1-C_4烷氧基、氰基、鹵基及羥基。

36. 如請求項35之化合物，其中R_4係選自氫、視情況經取代

之C_1-C_4烷基、視情況經取代之C_1-C_4烷氧基、鹵基及羥基。

37. 如請求項36之化合物，其中R_4係選自甲基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基及氟基。

38. 如請求項37之化合物，其中R_4為甲基。

39. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中R_{22}係選自氫及C_1-C_4烷基。

40. 如請求項39之化合物，其中R_{22}係選自氫及甲基。

41. 如請求項40之化合物，其中R_{22}為氫。

42. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中R_{16}係選自氫，C_1-C_4烷基，及經選自視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之胺基及視情況經取代之醯基之基團取代之C_1-C_4烷基。

43. 如請求項42之化合物，其中R_{16}係選自氫及C_1-C_4烷基。

44. 如請求項43之化合物，其中R_{16}係選自氫、甲基及乙基。

45. 如請求項44之化合物，其中R_{16}係選自甲基及乙基。

46. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中R_{21}係選自氫及C_1-C_4烷基。

47. 如請求項46之化合物，其中R_{21}係選自氫及甲基。

48. 如請求項47之化合物，其中R_{21}為氫。

49. 如請求項16至22中任一項之化合物，其中X為CH。

50. 如請求項16至22中任一項之化合物，其中X為N。

51. 如請求項16至22中任一項之化合物，其中R_5係選自氫、視情況經取代之哌啶基及C_1-C_4烷基。

52. 如請求項51之化合物，其中R_5係選自氫、視情況經取代之哌啶基、異丙基及第三丁基。

53. 如請求項52之化合物，其中R_5為第三丁基。

54. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中該化合物在Btk活性之活體外生物化學分析法中顯示10微莫耳濃度或更小之IC_{50}。

55. 如請求項41之化合物，其中該化合物在Btk活性之活體外生物化學分析法中顯示1微莫耳濃度或更小之IC_{50}。

56. 如請求項55之化合物，其中該化合物在Btk活性之活體外生物化學分析法中顯示0.1微莫耳濃度或更小之IC_{50}。

57. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中該化合物在抑制B細胞活性之分析法中顯示10微莫耳濃度或更小之IC_{50}。

58. 如請求項57之化合物，其中該化合物在抑制B細胞活性之分析法中顯示1微莫耳濃度或更小之IC_{50}。

59. 如請求項58之化合物，其中該化合物在抑制B細胞活性之分析法中顯示500奈莫耳濃度或更小之IC_{50}。

60. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中該化合物在抑制T細胞增殖之分析法中顯示之IC_{50}值比在抑制B細胞增殖之分析法中該化合物所顯示之IC_{50}值大至少3倍。

61. 如請求項60之化合物，其中該化合物在抑制T細胞增殖之分析法中顯示之IC_{50}值比在抑制B細胞增殖之分析法中該化合物所顯示之IC_{50}值大至少5倍。

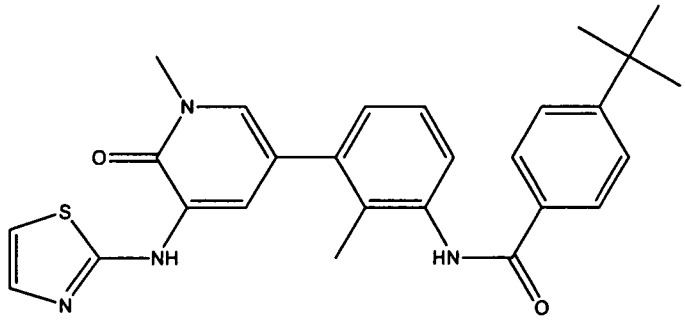
62. 如請求項61之化合物，其中該化合物在抑制T細胞增殖

之分析法中顯示之IC_{50}值比在抑制B細胞增殖之分析法中該化合物所顯示之IC_{50}值大至少10倍。

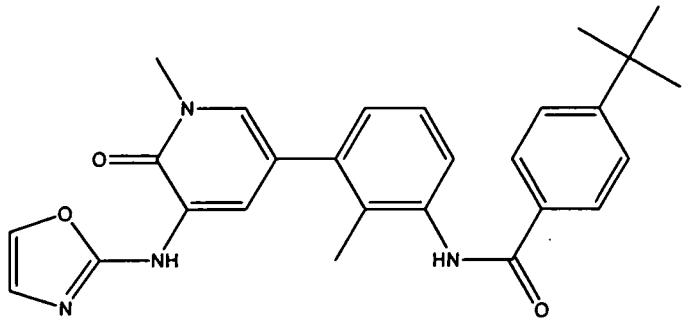
63. 如請求項1至22中任一項之化合物，其中該化合物在B-ALL細胞存活分析法中顯示10微莫耳濃度或更小之IC_{50}。

64. 如請求項1之化合物，其中該式1化合物係選自4-第三丁基-N-{3-[5-(5-第三丁基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-苄醯胺、4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(1-甲基-5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺、4-第三丁基-*N*-(2-甲基-3-(5-(6-嗎啉基噠嗪-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)苄醯胺及其醫藥學上可接受之鹽。

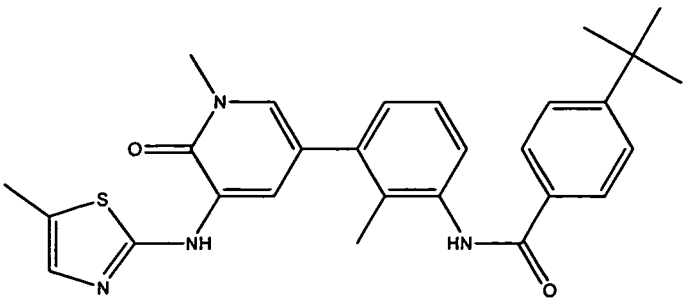
65. 如請求項1之化合物，其中式1化合物係選自於以下化合物及其醫藥學上可接受之鹽：

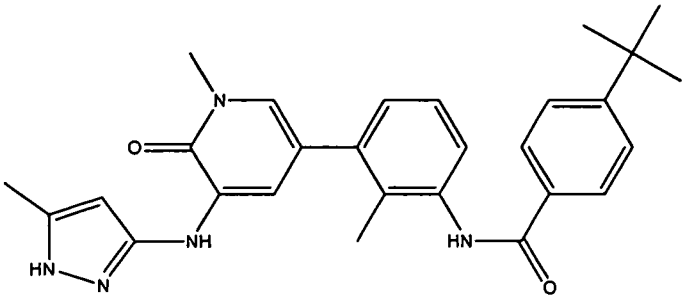


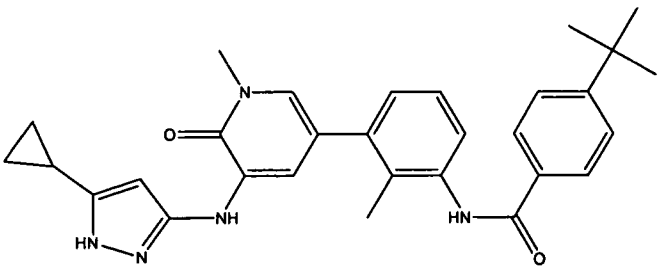
;

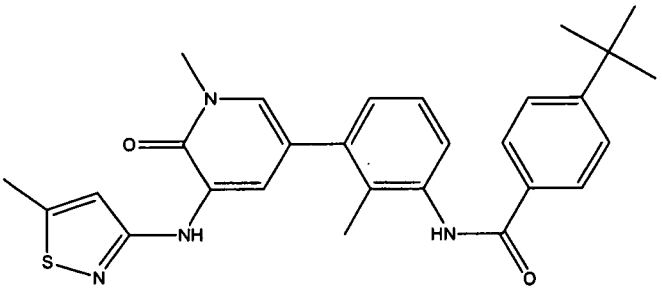


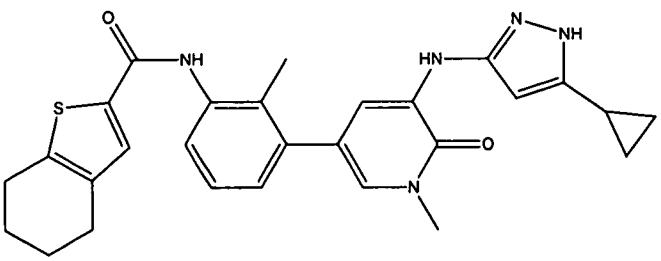
;

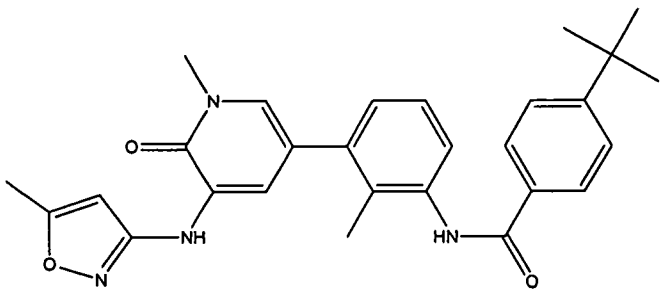

;

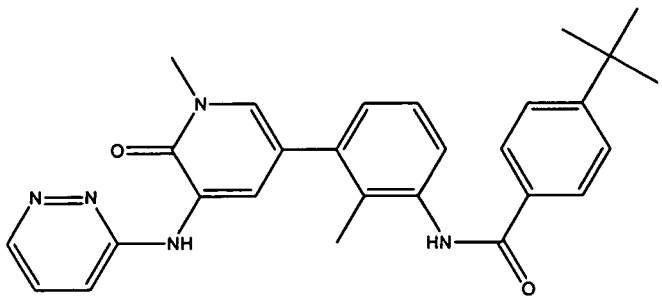

;

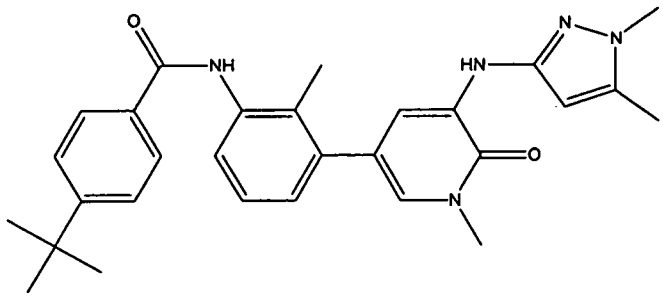

;

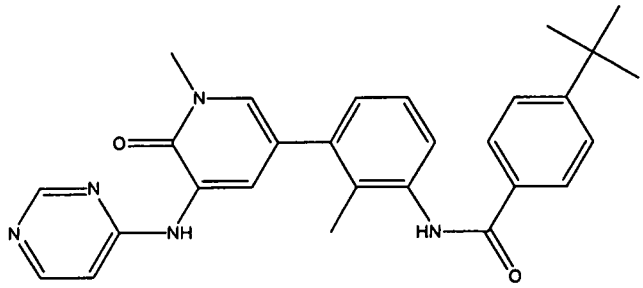

;

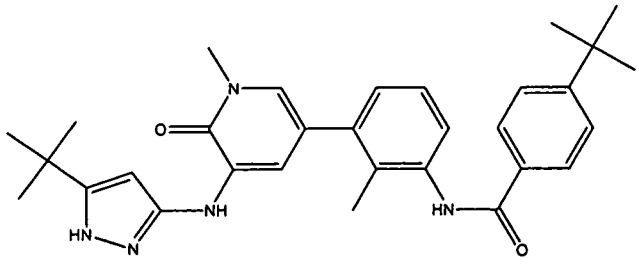

;

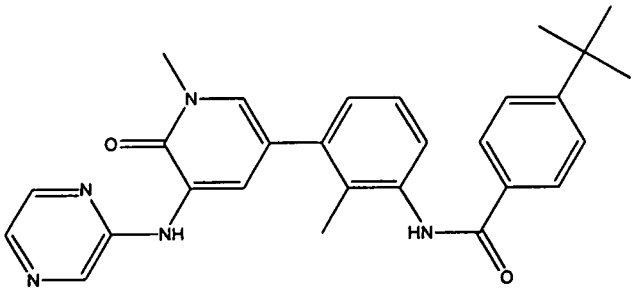

;

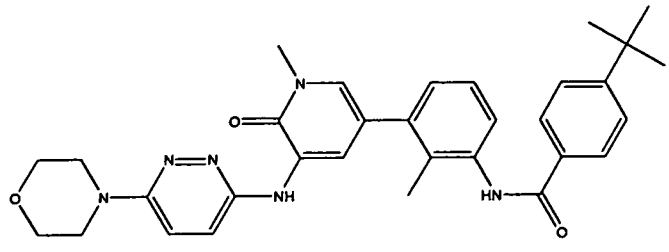

;

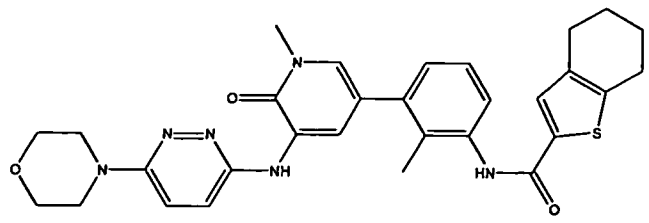

;

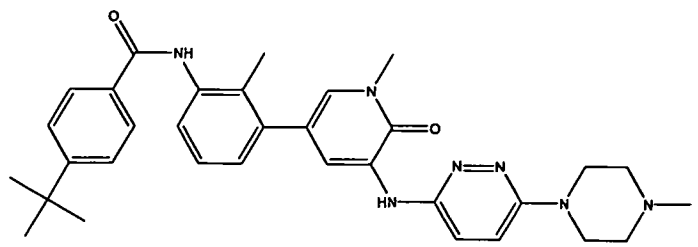

;

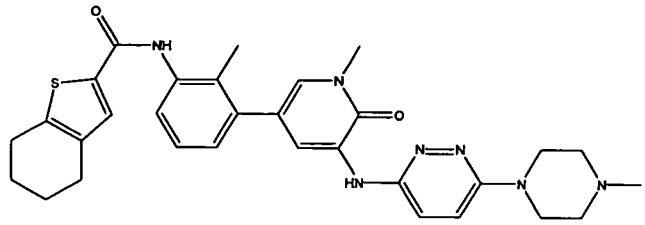

;

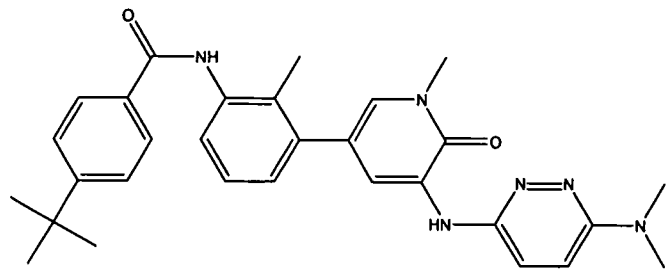

;

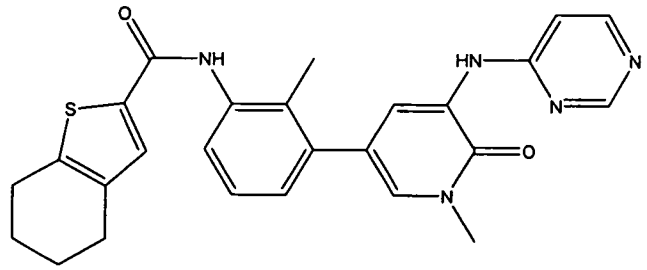

;

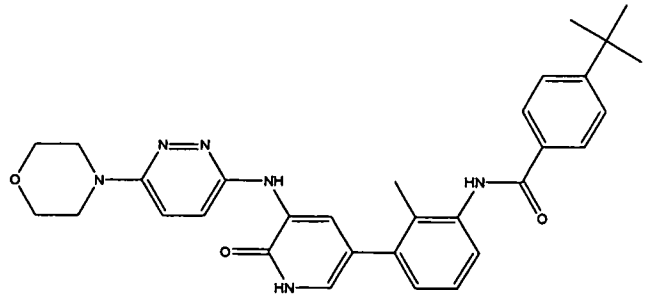

;

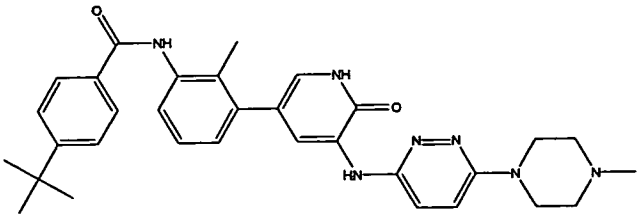

;

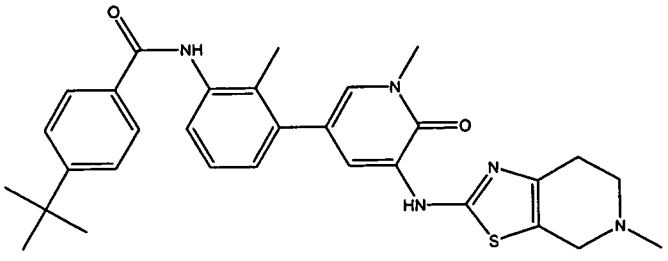

;

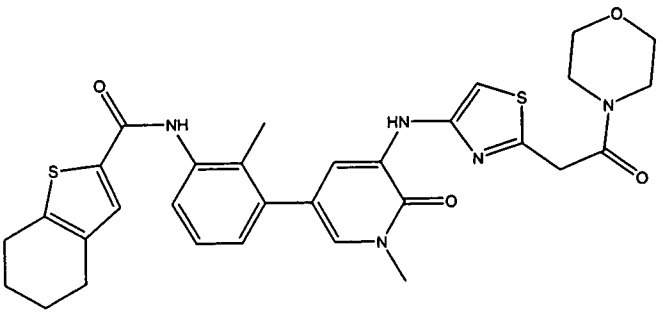

;

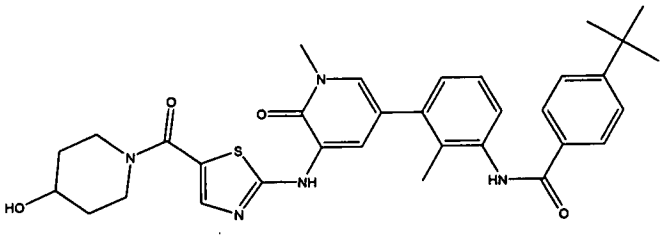

;

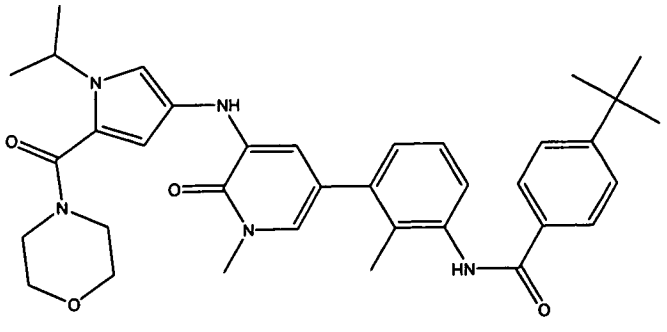

;

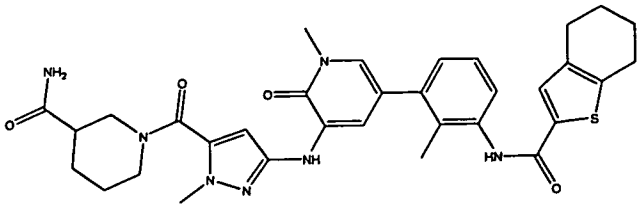

;

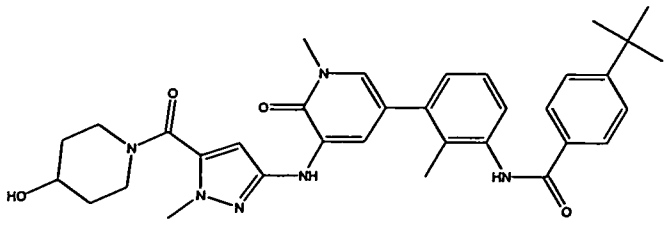

;

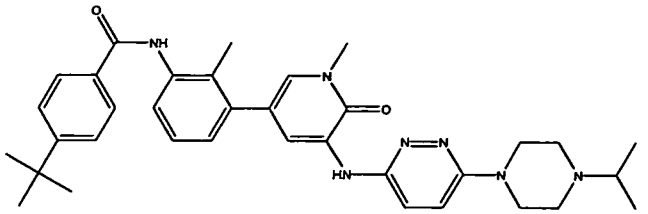

;

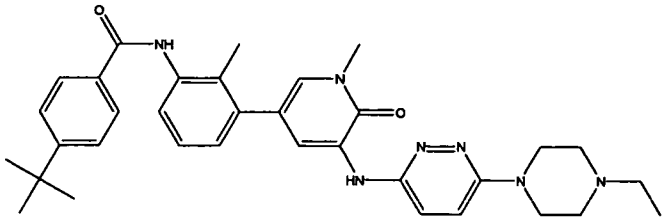

;

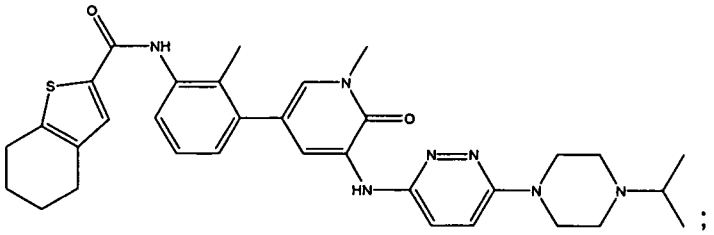

;

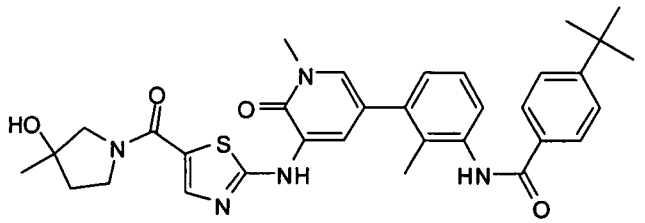

;

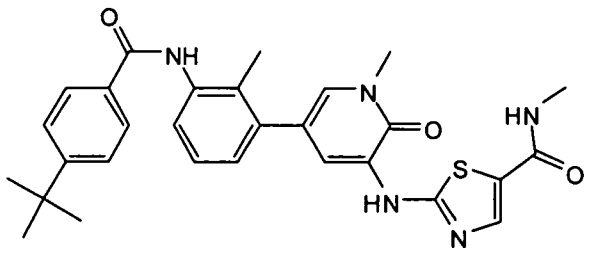

;

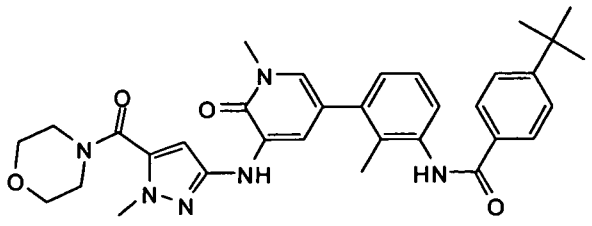

;

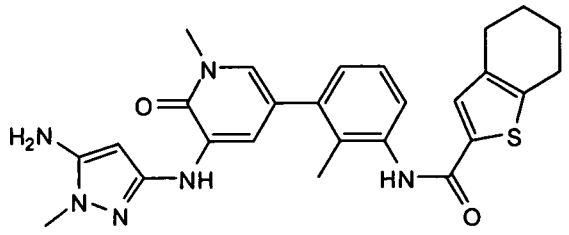

;

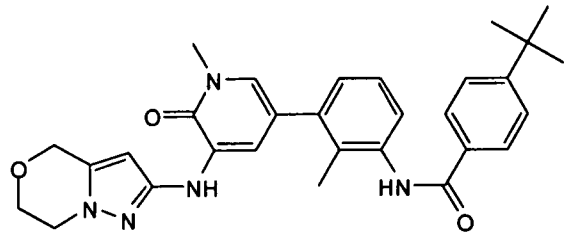

;

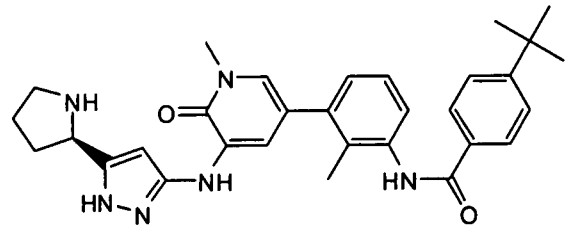

;

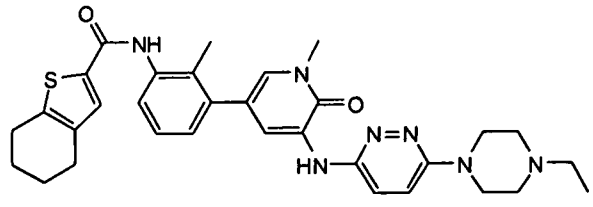

;

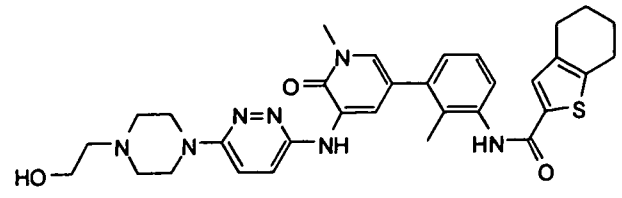

;

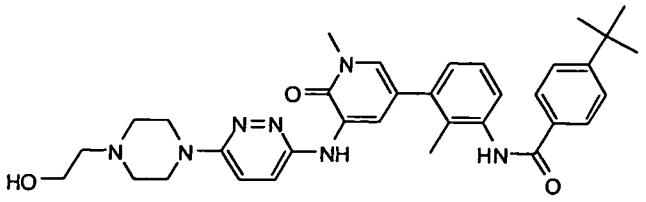

;

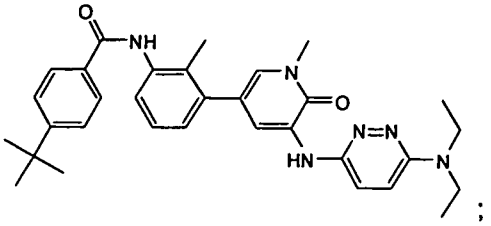

;

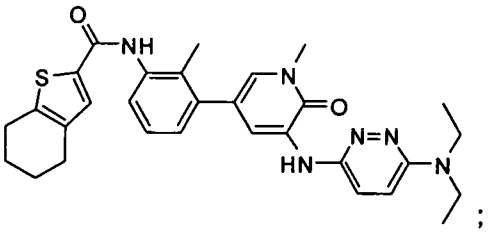

;

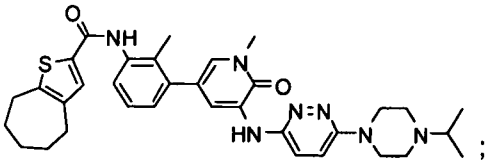

;

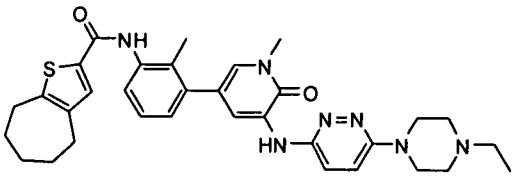

;

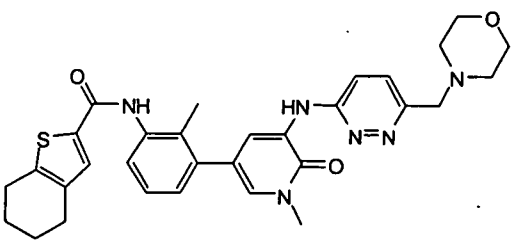

;

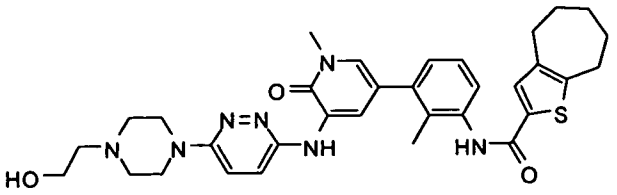

;

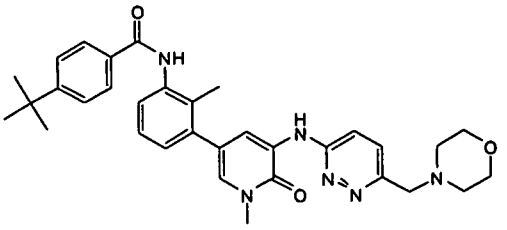

;

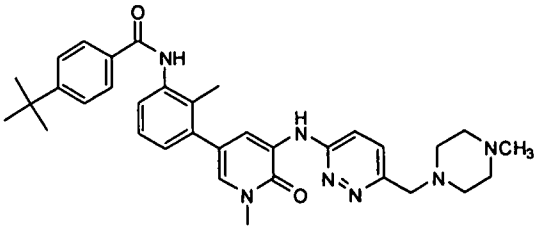

;

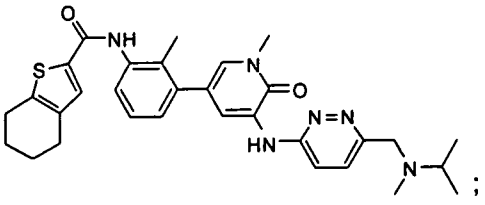

;

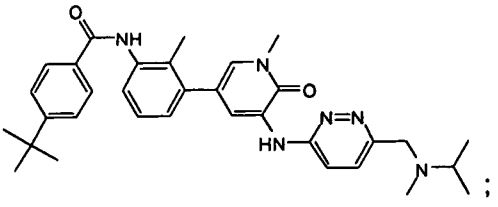

;

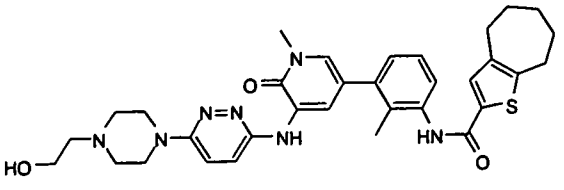

;

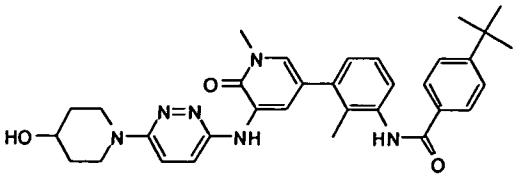

;

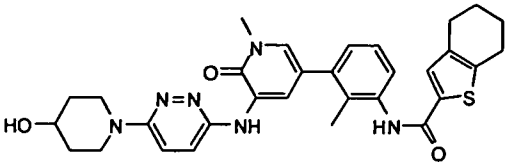

;

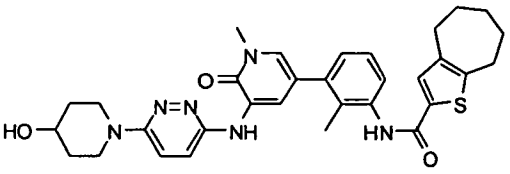

;

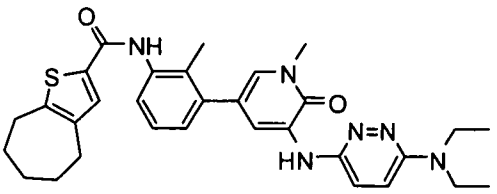

;

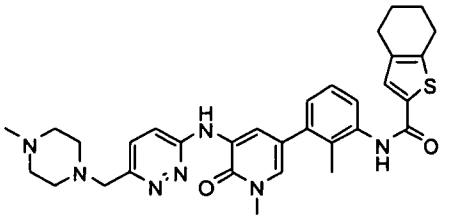

;

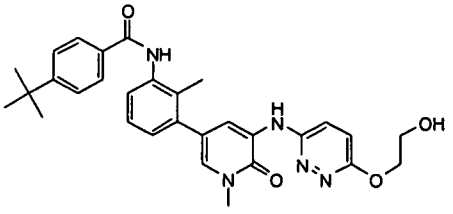

;

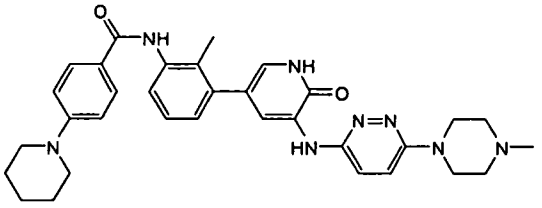

;

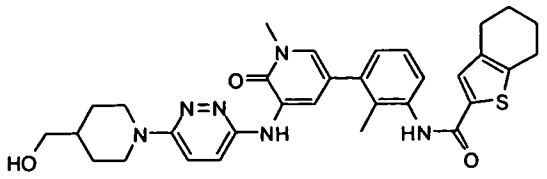

;

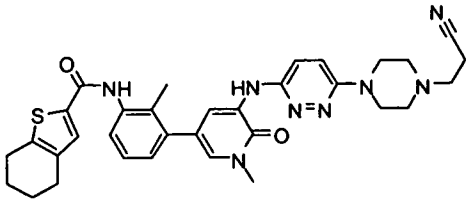

;

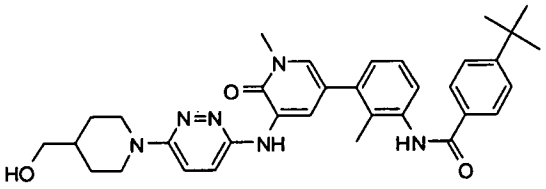

;

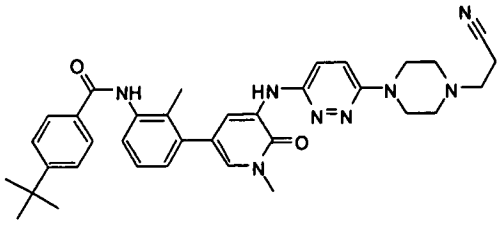

;

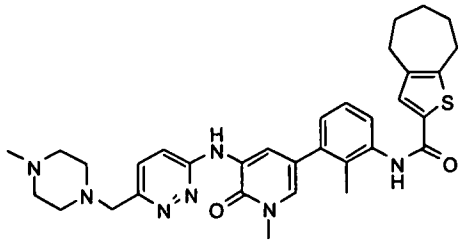

;

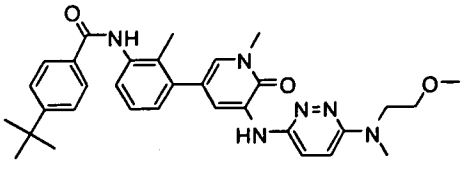

;

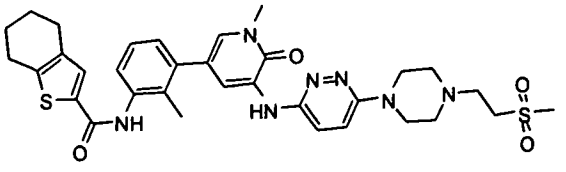

;

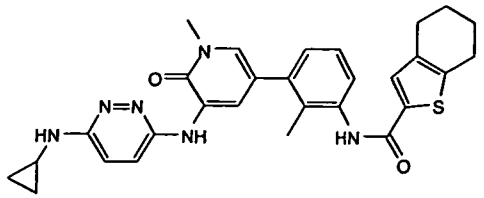

;


;

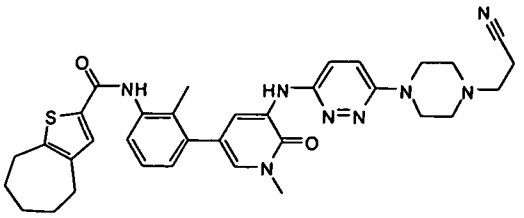

;


;

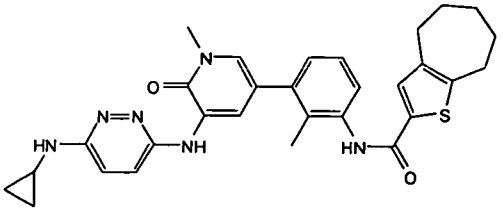

;



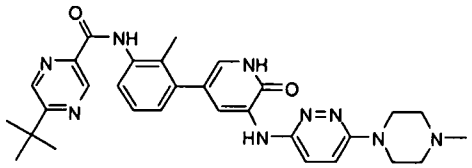
;



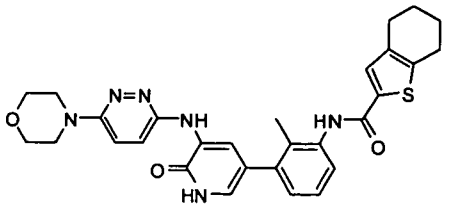
;



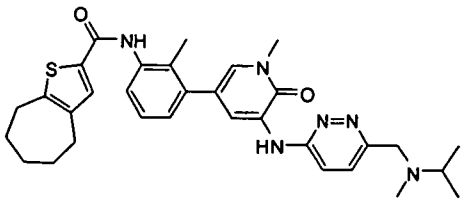
;



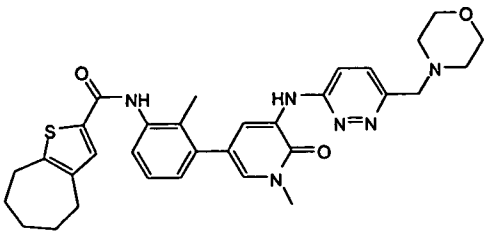
;

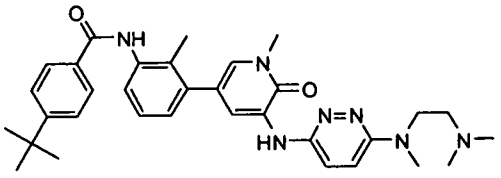


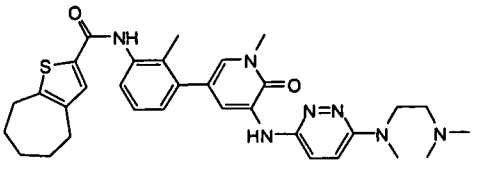
;

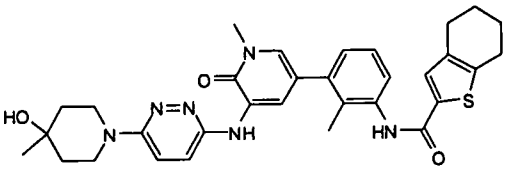


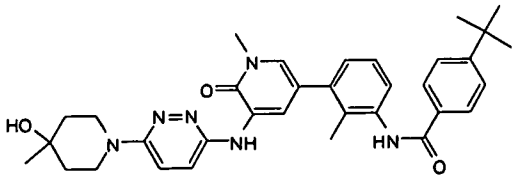
;

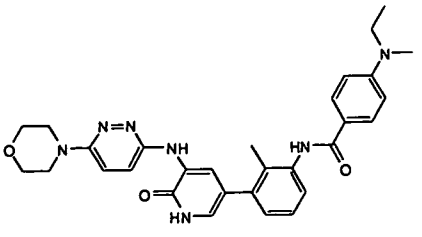

;

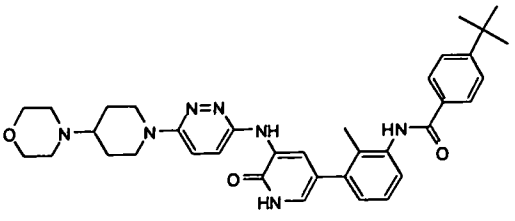

;

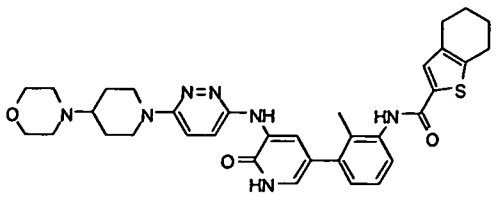

;

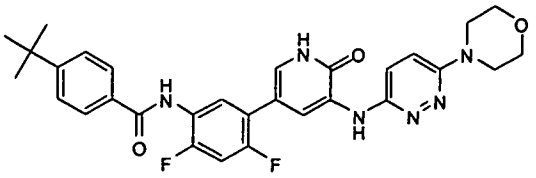

;

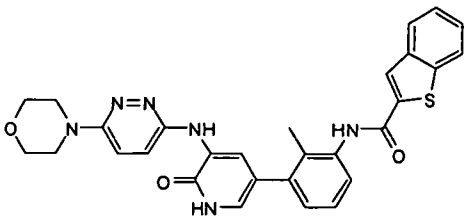

;

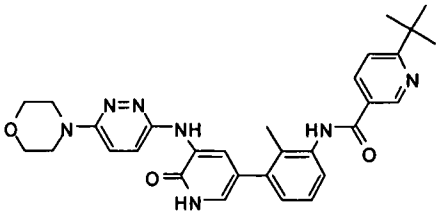

;

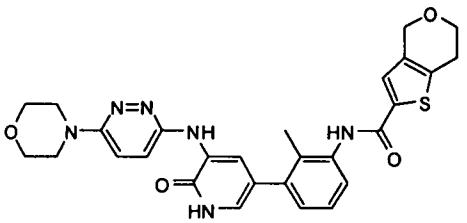

;

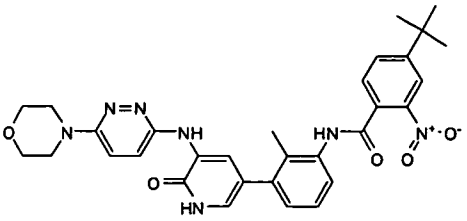

;


;

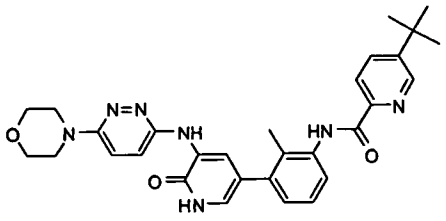

;


;

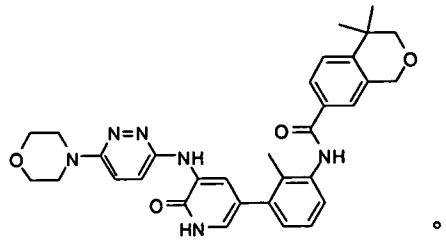

;


;

(5)



；



。

66. 如請求項1之化合物，其中

R 為4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基或經單取代、二取代或三取代之4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩-2-基，其中該等取代基係獨立地選自羥基、C_1-C_4烷基、磺醯基、鹵基、C_1-C_4烷氧基及雜芳基；

5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基或經單取代、二取代或三取代之5,6,7,8-四氫-4H-環庚幷[b]噻吩-2-基，其中取代基係獨立地選自C_1-C_4烷基；

6,7-二氫-4H-噻吩幷[3,2-c]哌喃-2-基及苯幷[b]噻吩-2-基；

經雜環烷基取代之苯基；或

6-C_1-C_4烷基-吡啶基；

R_4 為氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵基或羥基；

R_{21}和R_{22}獨自為氫或C_1-C_4烷基；

R_{16} 為氫，C_1-C_4烷基或經選自於烷氧基、胺基或醯基之基團取代的C_1-C_4烷基；

A 為5員雜芳基、噠嗪基、嘧啶基或吡嗪基；

L 為 C_0-C_4 伸烷基、-O-C_0-C_4 伸烷基、-(C_0-C_4 伸烷基)(SO)-、-(C_0-C_4 伸烷基)(SO_2)- 或 -(C_0-C_4 伸烷基)(C=O)-；

G 為氫、環烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、經一或多個羥基取代的C_1-C_4烷氧基，NR_7R_8、嗎啉-4-基、4-C_1-C_4烷基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-C_1-C_4烷基-哌嗪-1-基，其中該烷基經一或多個選自CN、OH及SO_2-C_1-C_4烷基之取代基取代、4-C_1-C_4烷基-哌啶-1-基，其中該烷基經OH取代、4-羥基-4-C_1-C_4烷基-哌啶-1-基、3-甲醯胺基-哌啶-1-基、4-嗎啉基-哌啶-1-基、吡咯啶-1-基、3-羥基-3-C_1-C_4烷基-吡咯啶-1-基或吡咯啶-2-基；

R_7和R_8各自獨立為氫、環烷基或視情況經一個或多個選自於OH、(C_1-C_4)烷氧基、胺基、NH(C_1-C_4烷基)及N(C_1-C_4烷基)$_2$的取代基取代之(C_1-C_6)烷基。

67. 如請求項66之化合物，其中

R_4 為甲基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或氟基；

R_{21}和R_{22}獨自為氫或甲基；

R_{16} 為氫或C_1-C_4烷基；

L 為共價鍵或-(C=O)-；

G 為氫、環丙基、甲基或第三丁基。

68. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至67中任一項之化合物連同至少一種選自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥學上

可接受之媒劑。

69. 如請求項68之醫藥組合物，其中該組合物係以選自可注射流體、氣溶膠、乳膏、凝膠、錠劑、丸劑、膠囊、糖漿、眼用溶液及經皮貼片之形式調配。

70. 一種套裝醫藥組合物，其包含：

如請求項68或69之醫藥組合物；及

指示該組合物用於治療罹患對抑制Btk活性起反應之疾病之患者的說明書。

71. 如請求項70之套裝醫藥組合物，其中該對抑制Btk活性起反應之疾病為癌症。

72. 如請求項70之套裝醫藥組合物，其中該對抑制Btk活性起反應之疾病係選自過敏性病症、自體免疫疾病、發炎疾病及急性發炎反應。

73. 如請求項70之套裝醫藥組合物，其中該等說明書另外包括關於該套裝醫藥組合物之禁忌及不良反應資訊。

74. 一種如請求項1至64中任一項之化合物於製備治療對抑制Btk活性起反應之疾病之藥物的用途。

75. 如請求項74之用途，其中所述之藥物係適合投與人類。

76. 如請求項74之用途，其中所述之藥物係適合投與貓及狗。

77. 如請求項74至76中任一項之用途，其中該對抑制Btk活性起反應之疾病為癌症。

78. 如請求項77之用途，其中該對抑制Btk活性起反應之疾病為B細胞淋巴瘤及白血病。

79. 如請求項74至76中任一項之用途，其中所述之藥物係適合經靜脈內、經肌肉內及非經腸投與。

80. 如請求項74至76中任一項之用途，其中所述之藥物係適合經口投與。

81. 一種如請求項1至67中任一項之化合物於製備治療癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、急性發炎反應及過敏性病症之藥物的用途 。

82. 如請求項81之用途，其中該患者為人類。

83. 如請求項81之用途，其中該患者係選自貓及狗。

84. 如請求項81至83中任一項之用途，其中所述之藥物係適合經靜脈內、經肌肉內及非經腸投與。

85. 如請求項81至82中任一項之用途，其中所述之藥物係適合經口投與。

86. 一種如請求項1至67中任一項之化合物於製備增加癌細胞對化療劑敏感性之藥物的用途。

87. 一種用於抑制ATP水解之活體外方法，該方法包含使表現Btk之細胞與足以可偵測地降低活體外ATP水解程度之量的如請求項1至67中任一項之化合物接觸。

88. 如請求項87之活體外方法，其中該等細胞為哺乳動物細胞。

89. 如請求項88之活體外方法，其中該細胞為人類細胞。

90. 如請求項88之活體外方法，其中該細胞係來自貓及狗。

91. 一種用於判定樣本中Btk存在之方法，其包含在允許偵測Btk活性之條件下使該樣本與如請求項1至67中任一項

之化合物接觸，偵測該樣本中之Btk活性程度，且由此判定該樣本中存在或不存在Btk。

92. 一種用於抑制B細胞活性之活體外方法，其包含使表現Btk之細胞與足以可偵測地降低活體外B細胞活性之量的如請求項1至67中任一項之化合物接觸。

93. 一種如請求項68或69之組合物於製備治療對抑制Btk活性起反應之疾病之藥物的用途。

94. 如請求項92之用途，其係用於癌症的治療。

95. 如請求項92之用途，其係用於自體免疫疾病、發炎疾病、急性發炎反應或過敏性病症的治療。

96. 如請求項68或69之組合物，其係用於治療對抑制Btk活性起反應之疾病。

97. 一種如請求項68或69之組合物於製備增加癌細胞對化學療法之敏感性之藥物的用途。