



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201642860 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：105112168

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/4704(2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/34 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/04/22

美國

62/151,205

(71)申請人：塞爾基因定量細胞研究公司 (美國) CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.

(US)

美國

(72)發明人：貝坦科特胡安曼努爾 BETANCORT, JUAN MANUEL (US)；史塔福德傑佛瑞艾倫

STAFFORD, JEFFREY ALAN (US)；史丹斯菲爾德萊恩 STANSFIELD, RYAN

(US)；維爾詹姆士馬文 VEAL, JAMES MARVIN (US)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：8 共 76 頁

(54)名稱

布羅莫結構域抑制劑

BROMODOMAIN INHIBITOR

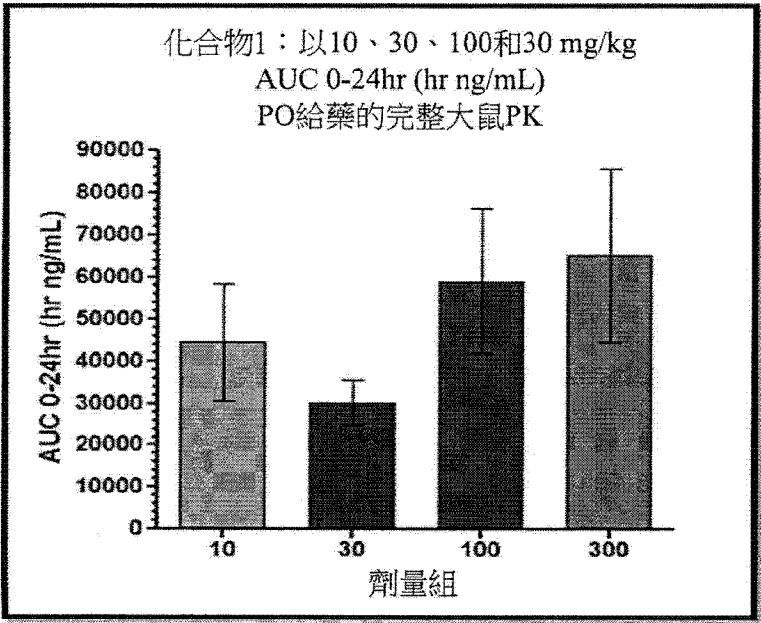
(57)摘要

本文描述布羅莫結構域抑制劑 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮，包括其結晶形式、非結晶形式、溶劑化物及水合物，以及包括此布羅莫結構域抑制劑之醫藥組成物。在一些實施例中，醫藥組成物包含藉由微粉化或噴霧乾燥分散液來處理之 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含至少一種聚合物。在一些實施例中，醫藥組成物包含固體聚合物基質，該固體聚合物基質包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮及至少一種聚合物。包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物可用於治療癌症或腫瘤疾病。

Described herein is the bromodomain inhibitor 4-[2-(cyclopropylmethoxy)-5-methylsulfonylphenyl]-2-methylisoquinolin-1-one, including crystalline forms, amorphous forms, solvates, and hydrates thereof, as well as pharmaceutical compositions that include this bromodomain inhibitor. In some embodiments the pharmaceutical composition comprises 4-[2-(cyclopropylmethoxy)-5-methyl sulfonylphenyl]-2-methylisoquinolin-1-one that has been processed by micronization or spray dried dispersion. In some embodiments, the pharmaceutical composition further comprises at least one polymer. In some embodiments, the pharmaceutical compositions comprises a solid polymer matrix comprising 4-[2-(cyclopropylmethoxy)-5-methylsulfonylphenyl]-2-methylisoquinolin-1-one and at least one polymer. Pharmaceutical compositions comprising 4-[2-(cyclopropylmethoxy)-5-methylsulfonylphenyl]-2-methylisoquinolin-1-one are useful for the treatment of cancer or neoplastic disease.

指定代表圖：

第5圖



201642860

【發明摘要】

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 47/38, 47/34 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

【中文發明名稱】布羅莫結構域抑制劑

【英文發明名稱】BROMODOMAIN INHIBITOR

【中文】

本文描述布羅莫結構域抑制劑 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮，包括其結晶形式、非結晶形式、溶劑化物及水合物，以及包括此布羅莫結構域抑制劑之醫藥組成物。在一些實施例中，醫藥組成物包含藉由微粉化或噴霧乾燥分散液來處理之 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含至少一種聚合物。在一些實施例中，醫藥組成物包含固體聚合物基質，該固體聚合物基質包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮及至少一種聚合物。包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物可用於治療癌症或腫瘤疾病。

【英文】

Described herein is the bromodomain inhibitor 4-[2-(cyclopropylmethoxy)-5-methylsulfonylphenyl]-2-methylisoquinolin-1-one, including crystalline forms, amorphous forms, solvates, and hydrates thereof, as well as pharmaceutical compositions that include this bromodomain inhibitor. In some embodiments the pharmaceutical composition comprises 4-[2-(cyclopropylmethoxy)-5-methylsulfonylphenyl]-2-methylisoquinolin-1-one that has been processed by

micronization or spray dried dispersion. In some embodiments, the pharmaceutical composition further comprises at least one polymer. In some embodiments, the pharmaceutical compositions comprises a solid polymer matrix comprising 4-[2-(cyclopropylmethoxy)-5-methylsulfonylphenyl]-2-methylisoquinolin-1-one and at least one polymer. Pharmaceutical compositions comprising 4-[2-(cyclopropylmethoxy)-5-methylsulfonylphenyl]-2-methylisoquinolin-1-one are useful for the treatment of cancer or neoplastic disease.

【指定代表圖】第(5)圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】布羅莫結構域抑制劑

【英文發明名稱】BROMODOMAIN INHIBITOR

【0001】 本申請案要求2015年4月22日申請之美國臨時專利申請案第62/151,205號的優先權權益，該申請案出於所有目的以引用方式全部併入本文。

【技術領域】

【0002】 本發明實施例提供適用於治療癌症之化合物及醫藥組成物，例如像4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮。

【先前技術】

【0003】 在此項技術中存在對於癌症及腫瘤疾病之有效治療劑的需要。

【發明內容】

【0004】 本發明實施例提供布羅莫結構域抑制劑，化合物4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮(「化合物1」)，該化合物包括其結晶形式、非結晶形式、溶劑化物及水合物；以及包括此化合物之醫藥組成物。

【0005】 至少一個實施例提供包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異-喹啉-1-酮之結晶形式A的醫藥組成物。在具體實施例中，4-[2-(環丙基-甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異-喹啉-1-酮之結晶形式A展現7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、

23.6、和24.5 2 θ 下之X射線粉末繞射(X-ray powder diffraction; XRPD)2 θ 反射峰。

【0006】至少一個實施例提供包含非結晶4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物。

【0007】在至少一個實施例中，醫藥組成物包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮和至少一種固體基質聚合物。相關實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲-氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係約1:1至約1:9。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:1。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:2。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:3。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:4。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:5。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基

磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:6。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:7。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:8。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:9。

【0008】至少一個實施例提供包含聚乙炔基-吡咯啉酮衍生物之固體基質。至少一個實施例提供包含纖維素衍生物之固體基質。纖維素衍生物可為羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯或羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯中之至少一者。另一個實施例提供醫藥組成物，其中纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素。另一個實施例提供醫藥組成物，其中纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素酞酸酯。另一個實施例提供醫藥組成物，其中纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯。另一個實施例提供醫藥組成物，其中纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯。

【0009】在至少一個實施例中，醫藥組成物包含非結晶4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮和固體聚合物基質。

【0010】 在一些實施例中，醫藥組成物包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之噴霧乾燥分散液，並且視情況進一步包含固體聚合物基質。在一些實施例中，醫藥組成物包含微粉化4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基-磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮，並且視情況進一步包含固體聚合物基質。

【0011】 至少一個實施例提供包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由包含噴霧乾燥之過程來製備。

【0012】 至少一個實施例提供包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由包含超臨界CO₂溶液(RESS)微粉化快速擴展之過程來製備。

【0013】 至少一個實施例提供包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮和固體基質聚合物之醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基-異喹啉-1-酮藉由噴霧乾燥來處理，並且固體基質聚合物係聚乙烯吡咯啉酮衍生物。

【0014】 至少一個實施例提供包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮和固體

基質聚合物之醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由噴霧乾燥來處理，並且固體基質聚合物係纖維素衍生物。

【0015】至少一個實施例提供用於治療癌症之藥物，其中藥物包含包括4-[2-(環丙基-甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物，其中醫藥組成物包括4-[2-(環丙基甲-氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之噴霧乾燥分散液，視情況具有固體基質聚合物。至少一個實施例提供用於治療癌症之藥物，其中藥物包含包括4-[2-(環丙基甲-氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物，其中醫藥組成物藉由包括噴霧乾燥分散液之過程來製備，視情況具有固體基質聚合物。癌症可為睪丸中之核蛋白(NUT)中線癌(NMC)、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌或黑素瘤。癌症可為伯基特淋巴瘤。癌症可為膠質母細胞瘤(GBM)、基底細胞癌、胰腺、多發性骨髓瘤或急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia; AML)。

【0016】至少一個實施例提供治療有需要的受試者之癌症之方法，該方法包含向受試者投與包含4-[2-(環丙基-甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物，其中醫藥組成物藉由包括噴霧乾燥分散液之過程來製備。在某些實施例中，癌症係NMC、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌或黑素瘤。在另一實施例

中，癌症係伯基特淋巴瘤。在其他實施例中，癌症係GBM、基底細胞癌、胰腺、多發性骨髓瘤或AML。

【圖式簡單說明】

【0017】 第1圖示出化合物1之結晶形式A之X射線粉末繞射(X-ray powder diffraction; XRPD)圖樣。

【0018】 第2圖示出非結晶化合物1的XRPD圖樣。

【0019】 第3圖呈現4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮(化合物1)之結晶形式A之差示掃描量熱法(differential scanning calorimetry; DSC)實驗的資料。

【0020】 第4圖示出來自化合物1之結晶形式A之比重測定蒸氣吸附(gravimetric vapour sorption; GVS)/(DVS)等溫線實驗的資料。◆週期1吸附；■週期1解吸附；▲週期2吸附；□週期2解吸附；■週期3吸附。

【0021】 第5圖係化合物1之結晶形式A之完整大鼠藥代動力學(pharmacokinetic; PK)研究之AUG 0-20 hr(hr ng/mL)的條形圖。在10 mg/kg、30 mg/kg、100 mg/kg或300 mg/kg下PO給藥。

【0022】 第6圖示出來自6 hr小鼠PK研究之資料，其中在包含化合物1及聚合物之四種不同調配物中，化合物1以噴霧乾燥分散液(spray dried dispersion; SDD)形式來處理。

【0023】 第7圖例示SDD中的非結晶化合物1之XRPD圖樣。

【0024】 第8a圖例示使用包含化合物1之SDD的大鼠PK研究，展示AUC 0-24hr(hr*ng/mL)；在10 mg/kg、30 mg/kg、100 mg/kg或300 mg/kg下經口投與(PO)給藥。第8b圖例示使用包含化合物1之SDD的犬PK研究，展示AUC 0-24hr(hr*ng/mL)；在1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg下PO給藥。

【實施方式】

【0025】 應瞭解本發明不限於本文所述特定方法、協定及試劑等，並且因為此類方法、協定及試劑等可變化。本文使用之術語僅出於描述特定實施例之目的，並且不意欲限制本發明之範圍，本發明之範圍僅由申請專利範圍來界定。

【0026】 所識別的所有專利案及其他出版物出於描述並揭示例如在此等出版物中所描述的可結合本發明來使用之方法之目的而以引用方式併入本文，但是不提供與本文提供之術語不一致的術語之定義。此等出版物僅因其揭露內容在本申請案之申請日期之前而加以提供。在此方面無論如何不應理解為承認由於先前發明或任何其他原因，本發明人無權使本發明享有優先權。關於日期之所有陳述或關於此等文件之內容之表述基於申請人可獲得之資訊並且不構成關於此等文件之日期或內容之正確性的任何認可。

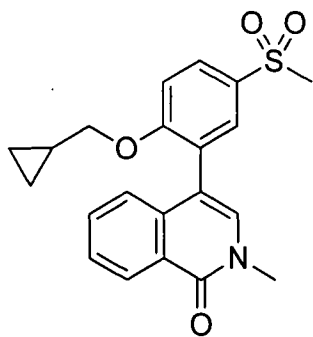
【0027】 除非上下文另外明確規定，否則如本文及申請專利範圍中所用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」

包括複數個參考物。在整個本說明書中，除非另外指示，否則「包含」係包含性地而非排外性地使用，以使得所陳述整數或整數群組可包括一或多個其他未陳述整數或整數群組。除非例如由「二者任一」來限定，否則術語「或」係包含性的。因此，除非上下文另外指示，否則措詞「或」意謂特定清單中之任一項並且亦包括此清單之多個項之任何組合。除了在工作實例中以外，或當另外指示時，表達成分之數量或本文使用之反應條件的所有數字應理解為在一切情況下由術語「約」來限定。

【0028】標題僅出於便利而提供並且不應理解為以任何方式限制本發明。除非另有定義，否則本文中使用的技術和科學術語具有與普通熟習此項技術者通常理解的含義相同的含義。本文使用之術語僅出於描述特定實施例之目的，並且不意欲限制本發明之範圍，本發明之範圍僅由申請專利範圍來界定。為使本發明可較容易地理解，首先定義某些術語。額外定義在整個實施方式中闡明

【0029】本文描述的布羅莫結構域抑制劑化合物（即，化合物1）係布羅莫結構域4（BRD4）抑制劑。在初步體外研究中，除了其他癌症相關抑制活性以外，在多種不同細胞系（Raji，人伯基特淋巴瘤細胞；HL-60，人前白血病細胞；及NCI-H460，人非小細胞肺癌細胞）中觀察到BRD4抑制。參見美國專利申請案第14/517,705號。

【0030】 「化合物1」或「4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮」、「該化合物」或任何其他合適名稱係指具有以下結構之化合物：



【0031】 在本發明實施例之上下文中，4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮或化合物1等包括其結晶形式、非結晶形式、溶劑化物、水合物及其醫藥學上可接受之鹽，除非上下文需要具體說明（例如，「結晶形式A」）；以及包括此化合物之醫藥組成物。除非另外說明，否則本文描繪之結構意欲包括以下化合物，該等化合物僅在構成此化合物之一或多種原子處存在一或多種同位素富集原子或非天然比例之原子同位素方面有所不同。

【0032】 因此，如本文描述，化合物1可以各種固體形式來製備，包括但不限於非結晶相、結晶形式、研磨形式、微粉化形式、奈米顆粒形式。在一些實施例中，化合物1係非結晶的。在一些實施例中，化合物1係非結晶及無水的。在一些實施例中，化合物1係結晶的。在一些實施例中，化合物1係結晶及無水的。在一些實施例中，化合物1係結晶及研磨的。在一些實施例中，化合物1係結晶的並且呈微粉化形式。在一些實施例中，化合物

1 係非結晶並且呈微粉化形式。在一些實施例中，化合物 1 係結晶的並且呈奈米顆粒形式。在一些實施例中，化合物 1 係非結晶的並且用額外有機材料來分散。在一些實施例中，化合物 1 係非結晶的並且與聚合物基質賦形劑組合。在一些實施例中，化合物 1 係非結晶的並且藉由噴霧乾燥分散液來處理。

【0033】 因此，如本文描述，化合物 1 可呈溶劑化物形式。溶劑化物含有化學計算或非化學計算量之溶劑，並且可在藥物物質合成或分離，或藥物產物調配或分離過程期間使用醫藥學上可接受之溶劑來形成，諸如水、乙醇、甲醇、甲基第三丁基醚(methyl tert-butyl ether; MTBE)、二異丙基醚(diisopropyl ether; DIPE)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、異丙醇、甲基異丁基酮(methyl isobutyl ketone; MIBK)、甲基乙基酮(methyl ethyl ketone; MEK)、丙酮、硝基甲烷、四氫呋喃(tetrahydrofuran; THF)、二氯甲烷(dichloromethane; DCM)、二噁烷、庚烷、甲苯、茴香醚、乙腈等。在一態樣中，溶劑化物使用但是不限於第 3 類溶劑來形成。溶劑之種類定義於例如 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), *Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R5)* (2011 年 2 月) 中。在一些實施例

中，化合物 1 之溶劑化物係無水的。水合物係在溶劑係水時形成之特定溶劑化物；並且醇化物在溶劑係醇時形成。在一些實施例中，化合物 1 之溶劑化物係水合物。在一些實施例中，化合物 1 以無溶劑形式存在。

非結晶化合物 1

【0034】 在一些實施例中，化合物 1 係非結晶的。在一些實施例中，非結晶化合物 1 具有展示缺乏結晶度之 X 射線粉末繞射 (X-Ray Powder Diffraction; XRPD) 圖樣。第 2 圖例示非結晶化合物 1 的 XRPD 圖樣。一個實施例提供包含非結晶 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮的醫藥組成物。

形式 A 化合物 1

【0035】 在一些實施例中，化合物 1 係結晶的。在一些實施例中，化合物 1 係結晶形式 A。第 1 圖展示結晶化合物 1 形式 A 之 XRPD 圖樣。因此，一些實施例提供包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式 A 的醫藥組成物。

【0036】 一個實施例提供包含展現選自 7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23.6 及 24.5 2θ 之至少一個 XRPD 反射峰之 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式 A 的醫藥組成物。一個實施例提供包含展現選自 7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23.6 及 24.5 2θ 之至少兩個 XRPD

反射峰之 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式 A 的醫藥組成物。一個實施例提供包含展現選自 7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23.6 及 24.5 2θ 之至少三個 XRPD 反射峰之 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式 A 的醫藥組成物。一個實施例提供包含展現選自 7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23.6 及 24.5 2θ 之至少四個 XRPD 反射峰之 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式 A 的醫藥組成物。一個實施例提供包含展現 7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23.6、及 24.5 2θ 下之 XRPD 反射峰之 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式 A 的醫藥組成物。一個實施例提供包含展現第 1 圖之 XRPD 圖樣之 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式 A 的醫藥組成物。

製備結晶形式

【0037】 在一些實施例中，4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式如實例中概述來製備。應注意本文提供之溶劑、溫度及其他反應條件可變化。

合適溶劑

【0038】 可投與哺乳動物諸如人之治療劑必須遵循規章準則來製備。此等政府調控準則被稱為優良藥品製造

規範 (Good Manufacturing Practice; GMP) 。 GMP 準則概述活性治療劑之可接受污染水準，例如像最終產物中之殘留溶劑之量。較佳溶劑係適合於在 GMP 設施中使用並且符合工業安全性之溶劑。溶劑之種類在例如 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), *Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R5)*, (February 2011) 中定義。

【0039】 溶劑分類成三個類別。第1類溶劑係有毒的並且應避免。第2類溶劑係在製造治療劑期間限制性使用之溶劑。第3類溶劑係具有較低毒性潛力及對於人類健康較低風險之溶劑。第3類溶劑之資料指示其在急性或短期研究中毒性較小並且在遺傳毒性研究中呈陰性。

【0040】 避免其在藥物產品中之可量測量的第1類溶劑之實例包括苯、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、1,1-二氯乙烷及1,1,1-三氯乙烷。

【0041】 第2類溶劑之實例係乙腈、氯苯、氯仿、環己烷、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲醯胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基環己烷、N-甲基吡咯啉、硝基甲烷、吡啶、環丁砜、四氫化萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烷及二甲苯。

【0042】 具有低毒性之第3類溶劑之實例包括乙酸、丙酮、茴香醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、第三丁基甲基醚(*tert*-butylmethyl ether; MTBE)、異丙基苯、二甲亞碸、乙醇、乙酸乙酯、乙基醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯及四氫呋喃。

【0043】 活性醫藥成分(active pharmaceutical ingredient; API)中之殘留溶劑來源於API之製造。在一些情況下，溶劑不能藉由實際製造技術來完全移除。適當選擇用於合成API之溶劑可增強產量，或確定諸如晶體形式、純度及溶解性之特性。因此，溶劑係合成過程中之臨界參數。亦可考慮從API帶入藥物成品中之殘留溶劑之量。

【0044】 在一些實施例中，包含化合物1之組成物包括有機溶劑。在一些實施例中，包含化合物1之組成物包含殘留量或痕量之有機溶劑。在一些實施例中，包含化合物1之組成物包含殘留量之第3類溶劑。在一些實施例中，有機溶劑係第3類溶劑。在一些實施例中，第3類溶劑選自由以下組成之群：乙酸、丙酮、茴香醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、第三丁基甲基醚、異丙基苯、二甲亞碸、乙醇、乙酸乙酯、乙基醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-

丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯及四氫呋喃。在一些實施例中，第3類溶劑選自乙酸乙酯、乙酸異丙酯、第三丁基甲基醚、庚烷、異丙醇及乙醇。

某些術語

【0045】 關於醫藥組成物、調配物或成分之術語「可接受」或「醫藥學上可接受」意謂對於所治療受試者之一般健康狀況沒有持續有害作用，不消除化合物之生物活性或性質，並且被視為相對無毒的。

【0046】 本文中使用的藉由投與特定化合物或醫藥組成物來「改善」特定疾病、病症或病狀之症狀係指可歸因於或與化合物或組成物投藥相關之任何嚴重程度之減輕、發作延緩、發展減慢或持續時間縮短，無論持久的或暫時的，持續的或瞬時的。

【0047】 「生物利用率」係指遞送至所研究動物或人類之全身循環之劑量中之API(例如，化合物1)的百分比。在靜脈內投與時之藥物之總暴露($AUC_{(0-\infty)}$)通常定義為100%生物利用($F\%$)。「經口生物利用率」係指如與靜脈內注射相比，當醫藥組成物經口攝取時API(例如，化合物1)被吸收至全身循環中之程度。

【0048】 「血漿濃度」係指受試者之血液中之血漿組分中之化合物1之濃度。應瞭解化合物1之血漿濃度可在受試者之間顯著變化，歸因於相對於代謝作用之變化性及/或與其他治療劑之可能相互作用。根據本文揭示之一

個實施例，化合物 1 之血漿濃度可在不同受試者之間變化。同樣地，諸如最大血漿濃度 (C_{max}) 或達到最大血漿濃度之時間 (T_{max})，或血漿濃度時間曲線下之總面積 ($AUC_{(0-\infty)}$) 之值可在不同受試者之間變化。由於此變化性，構成化合物 1 之「治療有效量」所需之量可在不同受試者之間變化。

【0049】本文中使用的術語「有效量」或「治療有效量」係指可在一定程度上緩解所治療之疾病或病狀之一或多種症狀之所投與藥劑或化合物的足夠的量。結果包括疾病之病徵、症狀或起因之減少及/或減輕，或任何其他所要之生物系統之改變。例如，治療用途之「有效量」為包含本文中揭示之化合物之組成物提供疾病症狀臨床上顯著地減少而無不當副作用所需之量。任何個體病例中之適當的「有效量」使用技術測定，如劑量遞增研究。術語「治療有效量」包括例如預防有效量。本文揭示之化合物之「有效量」係有效達成所需藥理作用或治療改善而沒有過度不良副作用的量。應瞭解「有效量」或「治療有效量」可在不同受試者之間變化，歸因於化合物 1 之代謝作用之變化，受試者之年齡、體重、一般狀況，所治療之病狀，所治療病狀之嚴重程度，及處方醫師之判斷。僅舉例而言，治療有效量可藉由常規實驗來判定，包括但不限於劑量遞增臨床試驗。

【0050】術語「增強」表示效力或所要作用之持續時間的增加或延長。舉例而言，「增強」治療劑之作用係

指在治療疾病、病症或病狀期間在效力或持續時間方面增加或延長治療劑作用之能力。本文中使用的「增強有效量」係指足以增強治療劑在治療疾病、病症或病狀中之作用之量。當對患者使用時，用於該用途之有效量取決於該疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、早先的治療、患者之健康狀態及對藥物之反應以及治療醫師之判斷。

【0051】本文中使用的術語「調節」表示直接或間接與靶標相互作用以致改變靶標活性，包括例如增強靶標活性、抑制靶標活性、限制靶標活性、或延長靶標活性。

【0052】如本文使用，術語「調節劑」係指改變分子之活性之化合物。舉例而言，與不存在調節劑時之活性強度相比，調節劑可導致分子之某種活性之強度增加或減少。在某些實施例中，調節劑係抑制劑，該抑制劑減少分子之一或多種活性之強度。在某些實施例中，抑制劑完全阻止分子之一或多種活性。在某些實施例中，調節劑係活化劑，該活化劑增加分子之至少一種活性之強度。在某些實施例中，調節劑之存在導致產生在不存在調節劑時未出現之活性。

【0053】「視情況」或「視情況地」意謂所述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及該事件或情形不發生之情況。

【0054】「醫藥學上可接受的鹽」包括酸及鹼加成鹽。本文描述之取代雜環衍生物化合物中之任一者之醫

藥學上可接受之鹽意欲包括任何及所有醫藥學合適鹽形式。化合物 1 之醫藥學上可接受之鹽係醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼添加鹽。

【0055】如本文使用之術語「預防有效量」係指可在一定程度上緩解所治療之疾病、病狀或病症之一或多種症狀之投與患者之組成物的量。在此等預防性應用中，此等量可取決於患者之健康狀態、體重等。藉由常規實驗，包括但不限於劑量遞增臨床試驗來判定此等預防有效量被視為完全在此項技術之技能範圍內。

【0056】如本文使用之術語「受試者」係指作為治療、觀察或實驗之對象的動物。僅舉例而言，受試者可為但是不限於動物，諸如哺乳動物，包括人或非人靈長類動物。術語患者及受試者可互換使用。

【0057】如本文使用，術語「靶標活性」係指能夠藉由選擇性調節劑來調節之生物活性。某些示例性靶標活性包括但不限於結合親和力、信號轉導、酶活性、腫瘤生長、炎症或炎症相關過程，及改善與疾病或病狀相關之一或多種症狀。

【0058】本文中使用的術語「治療」包括減輕、減弱或改善疾病或病狀症狀，防止其他症狀，改善或防止症狀之潛在代謝起因，抑制疾病或病狀(例如阻止疾病或病狀發展)，緩解疾病或病狀，引起疾病或病狀退化，緩解由疾病或病狀所引起之病狀，或終止疾病或病狀之症狀。術語「治療」包括但不限於預防性及/或治療性治療。

醫藥組成物 / 調配物

【0059】 醫藥組成物可以習知方式，使用有助於將活性化合物加工成可在醫藥學上使用之製劑的一或多種生理學上可接受之載劑包括賦形劑及佐劑來調配。適當調配物視所選投藥途徑而定。如適當並且如在此項技術中理解，可使用理解為醫藥學上可接受之任何熟知技術、載劑及賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑及調配物在此項技術中為已知的。參見例如 REMINGTON: SCIENCE & PRACTICE OF PHARMACY, 第19版 (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995); PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Lieberman & Lachman, eds., Marcel Dekker, New York, NY, 1980); PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS & DRUG DELIVERY SYSTEMS, 第7版 (Lippincott Williams & Wilkins, 1999)。

【0060】 如本文使用之醫藥組成物或醫藥調配物係指化合物1與其他賦形劑例如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或持續或控制釋放之構件的混合物。醫藥組成物可促進將化合物1投與受試者，諸如哺乳動物。在實施本文提供之治療或使用方法中，治療有效量之化合物1總體上在醫藥組成物中投與患有將要治療之疾病、病症或病狀之受試者。受試者可為哺乳動物，諸如人。治療有效量取決於疾病之嚴重程度、受試者之年

齡及相對健康狀況、所使用之化合物之效力及其他因素而廣泛地變化。化合物1可單獨或與作為混合物之組分之一或多種治療劑組合使用。化合物1可在治療疾病病狀中用作唯一的治療性療法，或與一或多種治療劑或治療模式組合。

【0061】 在一些實施例中，包含結晶化合物1之醫藥組成物配製用於固態經口投與。在其他實施例中，包含結晶化合物1之醫藥組成物配製用於經由除經口以外的其他途徑投與。本文所述之醫藥組成物包括但不限於水性液體分散液、自乳化分散液、固溶體、脂質體分散液、氣溶膠、固體劑型、散劑、錠劑、膠囊、丸劑、立即釋放調配物、快速融化調配物、持續釋放調配物、控制釋放調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多顆粒調配物或包含混合立即及控制釋放形式之調配物。因此，本文所述之醫藥組成物可藉由多種投與途徑來投與受試者，包括但不限於經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、口腔、局部、直腸或經皮投與途徑。

【0062】 包括化合物1之醫藥組成物可習知方式，諸如僅舉例而言藉助於習知混合、微粉化、噴霧乾燥分散液、奈米顆粒形成、溶解、造粒、糖衣錠製作、細磨、乳化、囊封、包埋或壓縮過程來製造。

【0063】 本文所述之醫藥組成物可配製以經由任何習知手段包括但不限於經口、非經腸(例如，靜脈內、皮下

或肌肉內)、口腔、鼻內、直腸或經皮投與途徑來投與受試者(例如，哺乳動物)。

【0064】 因此，一個實施例提供包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由噴霧乾燥來處理，並且固體基質聚合物係聚乙烯吡咯啶酮衍生物。

【0065】 一個實施例提供包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由噴霧乾燥來處理，並且固體基質聚合物係纖維素衍生物。

【0066】 另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲-氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係約1:1至約1:9。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:1。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:2。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:3。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-

甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:4。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:5。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:6。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:7。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:8。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率係1:9。

【0067】 另一個實施例提供醫藥組成物，其中纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素。另一個實施例提供醫藥組成物，其中纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素酞酸酯。另一個實施例提供醫藥組成物，其中纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯。另一個實施例提供醫藥組成物，其中纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯。另一個實施例提供醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮係非結晶的並且組成物藉由SDD來製備。

劑型

【0068】 本文所述之包括化合物1的醫藥組成物可配製成任何合適劑型，包括但不限於固體經口劑型、控制釋放調配物、快速融化調配物、泡騰調配物、錠劑、散劑、丸劑、膠囊、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多顆粒調配物，及混合立即釋放及控制釋放調配物。

【0069】 經口使用之劑型可藉由將至少一種合適固體賦形劑與至少化合物1混合，視情況研磨所得混合物以形成顆粒，並且視情況在添加合適助劑之後處理顆粒之混合物以獲得錠劑或糖衣錠核心來獲得。合適的賦形劑包括例如醫藥學上可接受之填充劑如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇；纖維素製劑如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑如聚乙烷基吡咯啉酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。若需要，可添加崩解劑，如交聯的交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烷基吡咯啉酮、瓊脂、或海藻酸或其鹽如海藻酸鈉。

【0070】 可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之壓接式膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟質密封膠囊。壓接式膠囊可含有與賦形劑諸如填充劑例如乳糖、黏合劑例如澱粉或潤滑劑例如滑石粉或硬脂酸鎂以及視情況選用之穩定劑混合的活性成分，亦即化合物1。在軟質膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於

適合液體，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇中。此外，可添加穩定劑。經口投與之所有調配物應呈適合於此投與之劑量。

【0071】 在一些實施例中，本文揭示之固體劑型可呈以下形式：錠劑(包括懸浮錠劑、快速融化錠劑、咬破崩解錠劑、快速崩解錠劑、泡騰錠劑或小膠囊)、丸劑、散劑(包括無菌封裝散劑、可施配散劑或泡騰散劑)、膠囊(包括軟質或硬質膠囊，例如，由來自動物之明膠或來自植物之HPMC製成之膠囊，或「分散型膠囊」)、固體分散體、固溶體、可生物蝕解的劑型、持續釋放劑型、控制釋放劑型、脈衝釋放劑型、多顆粒劑型或球團或顆粒，或可呈氣溶膠形式。在其他實施例中，劑型係散劑。在其他實施例中，劑型呈錠劑形式，包括但不限於快速融化錠劑。另外，本文所述劑型可以單一膠囊形式或以多個膠囊劑型來投與。在一些實施例中，劑型以兩個或三個或四個膠囊或錠劑來投與。

【0072】 在一些實施例中，固體劑型例如錠劑、泡騰錠劑及膠囊藉由將化合物1之顆粒與至少一種醫藥賦形劑混合以形成整體摻混組成物來製備。當提到該等整體摻混組成物為均質時，其意謂化合物1之顆粒均勻地分散在組成物中以致該組成物可容易地再分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。個別單位劑型亦可包括膜塗層，該等塗層在經口攝取後或在與稀釋劑接觸後崩解。此等劑型可藉由習知藥理學技術來製造。

【0073】 習知藥理學技術包括，例如，以下方法之一者或組合：(1)乾式混合、(2)直接壓縮、(3)研磨、(4)乾式或非水性造粒、(5)濕式造粒或(6)融合。參見例如 Lachman 等人，THEORY & PRACTICE OF INDUS. PHARM. (Lea & Febiger, 1986)。其他方法包括例如噴霧乾燥、鍋塗佈、熔體造粒、造粒、流化床噴霧乾燥或塗佈(例如沃斯特塗佈)、切向塗佈、頂部噴淋、壓錠、擠出等。

【0074】 藥物吸收係受由許多物理化學因素驅策的複雜過程。舉例而言，顆粒大小可在緩慢溶解藥物之吸收中發揮主要作用。固體顆粒之溶解率經常與表面積成比例，並且表面積直接與顆粒大小相關。經口使用之劑型可藉由研磨或其他物理手段以減少API、賦形劑或其混合物之顆粒大小來獲得。微粉化係減少固體材料之顆粒大小之直徑的過程。在至少一個實施例中，化合物1係微粉化。在一些實施例中，微粉化化合物1藉由物理手段諸如研磨或粉碎來獲得。在其他實施例中，微粉化化合物1藉由超臨界RESS過程來獲得。在一些實施例中，微粉化化合物1具有約200 nm至約600 nm、約600 nm至約1,000 nm、約1,000 nm至約1,400 nm，或約1400 nm至約1,800 nm之顆粒大小分佈。在一些實施例中，微粉化化合物1係結晶形式A。在一些實施例中，微粉化化合物1係非結晶的。

【0075】 至少一個實施例提供包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮的醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由噴霧乾燥來製備。

【0076】 一個實施例提供包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮的醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由RESS過程來製備。

【0077】 經口使用之劑型亦可藉由使用噴霧乾燥或熔體擠出技術來獲得。通常，由使用噴霧乾燥技術產生之材料係非結晶API於固體基質內之分散體。所得固體分散體展現增加藥物表面積、減少藥物結晶度，並且可提供API在儲存期間之增加穩定性。固體基質通常係水溶性或水可混溶的有機或無機聚合物。

【0078】 合適基質聚合物包括來源於以下物質之基質聚合物：糖諸如乳糖、葡萄糖、蔗糖(例如，Dipac[®])、右旋糖、糊精、糖漿、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如，Xylitab[®])、多醣酸、微晶葡萄糖、直鏈澱粉；纖維素製劑諸如澱粉、玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、預膠凝澱粉馬鈴薯澱粉、微晶纖維素(例如，Avicel[®])、落葉松阿拉伯半乳聚糖；蛋白質諸如明膠；天然或合成樹膠諸如阿拉伯樹膠、甘地樹膠、車前子殼膠漿、黃蓍樹膠；有機聚合物諸如甲基纖維素、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙

基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如, Klucel[®])、乙基纖維素(例如, Ethocel[®])、羥基丙甲基纖維素(HPMC)、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、交聯羧甲基纖維素、甲基纖維素(例如, Methocel[®])、羥基丙基甲基纖維素(例如, Hypromellose或Pharmacoat[®])、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯(HS-LF及HS)、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(AquaSolve[®]、HPMC-AS)、HPMCAS-L、HMPCAS-M、HPMCAS-H; 合成聚合物諸如聚乙酸乙烯酯(PVA)、聚乙酸乙烯酯酞酸酯(PVAP)、交聚維酮(交聯聚乙烷基N-吡咯啉酮)、聚乙基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物、聚乙基吡咯啉酮(PVP, 例如, Povidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10、Povidone[®] K-12)、聚乙二醇; 或黏土諸如矽酸鎂鋁(例如, Veegum[®])或膨潤土(吸收性頁矽酸鋁黏土)。

【0079】處理步驟諸如進料溶液製備、進料溶液霧化及噴霧乾燥器入口及出口溫度以在此項技術中熟知的方法來優化。參見例如REMINGTON'S PHARM. SCI., 第20版(2000)。在一些實施例中, 本文所述醫藥固體劑型包括藉由噴霧乾燥來處理之化合物1。在一些實施例中, 本文所述劑型包含包括化合物1之固體基質, 該化合物經由噴霧乾燥分散液來併入固體基質中。

【0080】 本文所述醫藥固體劑型可包括化合物1及至少一種醫藥學上可接受之添加劑諸如相容載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、增味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、潤濕劑、塑化劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多個組合。在仍然其他態樣中，使用標準塗佈程序（諸如在例如 REMINGTON'S, 2000 中所描述之程序），在化合物1之調配物周圍提供膜塗層。在一實施例中，將化合物1之一些或所有顆粒塗佈。在另一實施例中，將化合物1之一些或所有顆粒微膠囊化。在仍然另一實施例中，化合物1之顆粒既不微膠囊化亦不塗佈。

【0081】 用於本文所述固體劑型中之合適載劑包括但不限於阿拉伯樹膠、明膠、膠狀二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糖糊精、甘油、矽酸鎂、酪氨酸鈉、大豆卵磷脂、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸二鉀、硬脂醯乳酸鈉、角叉菜膠、甘油單酯、甘油二酯、預膠凝澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯、蔗糖、微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇等。

【0082】 用於本文所述固體劑型中之合適填充劑包括但不限於乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉、葡萄糖、葡萄糖結合物、葡聚糖、澱粉、預膠凝澱粉、羥丙基甲基纖維素 (hydroxy-propylmethycellulose; HPMC)、羥基

丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯 (hydroxypropylmethyl-cellulose acetate stearate; HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇等。

【0083】 為了盡可能有效地將API從固體劑型基質中釋放，經常在調配物中使用崩解劑，尤其在劑型使用黏合劑來壓縮時。崩解劑藉由在水分吸收至劑型中時之膨脹或毛細管作用來有助於使劑型基質破裂。用於本文所述固體劑型中之合適崩解劑包括但不限於天然澱粉諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉、預膠凝澱粉諸如National 1551或Amijel[®]，或羥基乙酸澱粉鈉諸如Promogel[®]或Explotab[®]，纖維素諸如木材產品，甲基結晶纖維素，例如，Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]及Solka-Floc[®]，甲基纖維素，交聯羧甲基纖維素，或交聯纖維素，諸如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol[®])，交聯羧甲基纖維素，或交聯的交聯羧甲基纖維素，交聯澱粉諸如羥基乙酸澱粉鈉，交聯聚合物諸如交聚維酮，交聯聚乙烯吡咯啉酮，褐藻酸鹽諸如褐藻酸或褐藻酸鹽諸如褐藻酸鈉，黏土諸如Veegum[®] HV(矽酸鎂鋁)，樹膠諸如瓊脂、瓜爾膠、槐豆、刺梧桐、果膠或黃蓍膠，羥基乙酸澱粉鈉，膨潤土，天然海綿，界面活性劑，樹脂諸如陽離子交換樹脂，柑橘果肉，月桂基硫酸鈉，月

桂基硫酸鈉與澱粉之組合等。在本文提供之一些實施例中，崩解劑選自由以下組成之群：天然澱粉、預膠凝澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素、交聯的交聯羧甲基纖維素、交聯澱粉諸如羥基乙酸澱粉鈉、交聯聚合物諸如交聚維酮、交聯聚乙烯吡咯啉酮、褐藻酸鈉、黏土或樹膠。在本文提供之一些實施例中，崩解劑係交聯羧甲基纖維素鈉。

【0084】黏合劑賦予固體經口劑型調配物內聚力。舉例而言，在粉末填充膠囊調配物中，黏合劑有助於形成可填充至軟或硬殼膠囊中之插塞；並且對於錠劑調配物而言，其確保在壓縮之後錠劑保持完整並且有助於在壓縮或填充步驟之前確保摻混均勻性。適合於用作本文所述固體劑型中之黏合劑的材料包括但不限於羧甲基纖維素，甲基纖維素(例如，Methocel[®])，羥基丙基甲基纖維素(例如 Hypromellose USP Pharmaccoat-603，羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯(Aquoate HS-LF及HS)，羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(HPMC-AS)，羥乙基纖維素，羥丙基纖維素(例如，Klucel[®])，乙基纖維素(例如，Ethocel[®])，及微晶纖維素(例如，Avicel[®])，微晶葡萄糖，直鏈澱粉，矽酸鎂鋁，多醣酸，膨潤土，明膠，聚乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物，交聚維酮，聚維酮，澱粉，預膠凝澱粉，黃蓍膠，糊精，糖，諸如蔗糖(例如，Dipac[®])，葡萄

糖，右旋糖，糖漿，甘露糖醇，山梨糖醇，木糖醇(例如，Xylitab[®])，乳糖，天然或合成樹膠諸如阿拉伯樹膠，黃蓍膠，甘地樹膠、車前子殼膠漿，澱粉，聚乙烯吡咯啉酮(例如，Povidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10及Povidone[®] K-12)，落葉松阿拉伯半乳聚糖，Veegum[®]，聚乙二醇，蠟，褐藻酸鈉等。

【0085】 通常，20%至70%之黏合劑含量可用於粉末填充明膠膠囊調配物中。錠劑調配物中之黏合劑用量取決於採用直接壓縮、濕式造粒、碾壓或使用可充當中等黏合劑之其他賦形劑諸如填充劑而變化。熟習此項技術之配方設計師可確定調配物之黏合劑含量，但是錠劑調配物中之高達70%之黏合劑含量係常見的。

【0086】 用於本文所述固體劑型中之合適潤滑劑或助流劑可包括硬脂酸，氫氧化鈣，滑石粉，玉米澱粉，硬脂醯富馬酸鈉，鹼金屬及鹼土金屬鹽諸如鋁、鈣、鎂、鋅，硬脂酸，硬脂酸鈉，硬脂酸鎂，硬脂酸鋅，蠟，Stearowet[®]，硼酸，苯甲酸鈉，乙酸鈉，氯化鈉，白胺酸，聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇諸如Carbowax[™]，PEG 4000，PEG 5000，PEG 6000，丙二醇，油酸鈉，山嶺酸甘油酯，棕櫚醯硬脂酸甘油酯，苯甲酸甘油酯，月桂基硫酸鎂或鈉等。在本文提供之一些實施例中，潤滑劑選自由以下組成之群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石粉、玉米澱粉、硬脂醯富馬酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈉、

硬脂酸鎂、硬脂酸鋅及蠟。在一些實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0087】 用於本文所述固體劑型中之合適稀釋劑包括但不限於糖(包括乳糖、蔗糖及葡萄糖)、多醣(包括葡萄糖結合物及麥芽糖糊精)、多元醇(包括甘露糖醇、木糖醇及山梨糖醇)、環糊精等。在本文提供之一些實施例中，稀釋劑選自由以下組成之群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、葡萄糖結合物、麥芽糖糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、環糊精、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、修飾澱粉、微晶纖維素、微纖維素及滑石粉。在本文提供之一些實施例中，稀釋劑係微晶纖維素。

【0088】 術語「非水溶性稀釋劑」表示通常用於配製醫藥組成物及劑型之化合物，諸如磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、修飾澱粉及微晶纖維素及微纖維素(例如，具有約 0.45 g/cm^3 之密度，例如 Avicel，粉狀纖維素)及滑石粉。

【0089】 用於本文所述固體劑型中之合適潤濕劑包括例如油酸、甘油基單硬脂酸酯、山梨醇酐單油酸酯、山梨醇酐單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、四級銨化合物(例如 Polyquat 10[®])、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、多庫酯鈉、三乙酸甘油酯、維生素E TPGS及類似者。

【0090】 用於本文所述固體劑型中之合適界面活性劑包括例如月桂基硫酸鈉、山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、甘油基單硬脂酸酯、環氧乙烷與環氧丙烯之共聚物例如 Pluronic® (BASF) 等。在本文提供之一些實施例中，界面活性劑選自由以下組成之群：月桂基硫酸鈉、山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、甘油基單硬脂酸酯、環氧乙烷與環氧丙烯之共聚物。在本文提供之一些實施例中，界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

【0091】 用於本文描述之固體劑型中之合適懸浮劑包括但不限於聚乙烯吡咯啉酮，例如，聚乙烯吡咯啉酮 K12、聚乙烯吡咯啉酮 K17、聚乙烯吡咯啉酮 K25 或聚乙烯吡咯啉酮 K30，聚乙二醇，例如，聚乙二醇可具有約 300 至約 6000 或約 3350 至約 4000 或約 7000 至約 5400 之分子量，乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物 (S630)，羧甲基纖維素鈉，甲基纖維素，羥基丙甲基纖維素，聚山梨醇酯-80，羥乙基纖維素，褐藻酸鈉，樹膠諸如例如黃蓍樹膠及阿拉伯樹膠，瓜爾膠，黃原膠類包括黃原膠，糖，纖維素塑料諸如例如羧甲基纖維素鈉，甲基纖維素，羧基甲基纖維素鈉，羥丙基甲基纖維素，羥乙基纖維素，聚山梨醇酯-80，褐藻酸鈉，聚乙氧基化山梨醇酐單月桂酸酯，聚乙氧基化山梨醇酐單月桂酸酯，聚維酮等。

【0092】 用於本文所述固體劑型中之合適抗氧化劑包括例如丁羥甲苯 (butylated hydroxytoluene; BHT)、抗壞血酸鈉、生育酚或生育三烯酚。

【0093】 應瞭解在用於本文所述固體劑型中之添加劑之間存在顯著重疊。因此，以上列出之添加劑應理解為僅僅示例性的，並且不限制可包括於本文所述固體劑型中之添加劑之類型。此等添加劑之量可藉由熟習此項技術者，根據所需特定性質來容易地判定。

【0094】 在其他實施例中，將醫藥調配物之一或多個層塑化。作為例示，塑化劑總體上係較高沸點固體或液體。可添加塗料組成物之約0.01重量%至約50重量%(w/w)之合適塑化劑。塑化劑包括但不限於酞酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三乙酸甘油酯、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、固醇、硬脂酸酯及蓖麻油。

【0095】 壓縮錠劑係藉由使如上所述調配物之整體摻混物壓縮來製備之固體劑型。在各種實施例中，被設計成在口腔中溶解之壓縮錠劑包括一或多種調味劑。在其他實施例中，壓縮錠劑包括包圍最終壓縮錠劑之膜(即，膜塗層)。在一些實施例中，膜塗層可提供化合物1從調配物中之延遲釋放。在其他實施例中，膜塗層有助於患者順應性(例如，Opadry[®]塗層或用於使經口投與舒適化之糖塗層)。包括Opadry[®]之膜塗層通常在錠劑重量

之約1%至約3%範圍內。如提及，在一些實施例中，壓縮錠劑包括一或多種額外賦形劑。

【0096】 膠囊可例如藉由將化合物1之調配物之整體摻混物安置於膠囊內部來製備。在一些實施例中，調配物(非水性懸浮液及溶液)安置於軟明膠膠囊中。在其他實施例中，調配物安置於標準明膠膠囊或非明膠膠囊諸如包含HPMC之膠囊中。在其他實施例中，調配物安置於分散型膠囊中，其中膠囊可完整吞咽或可在進食之前將膠囊打開並且將內含物灑在食物上。在一些實施例中，治療劑量劃分成多個(例如，兩個、三個或四個)膠囊。在一些實施例中，調配物之全部劑量以膠囊形式遞送。

【0097】 在各種實施例中，將化合物1之顆粒及一或多種賦形劑乾式摻混並且壓縮成具有足以提供醫藥組成物之硬度的丸塊，諸如錠劑，該醫藥組成物在經口投與之後之預定時間範圍內基本上崩解，從而將調配物釋放至胃腸液中：諸如在少於約30分鐘內、在少於約35分鐘內、在少於約40分鐘內、在少於約45分鐘內、在少於約50分鐘內、在少於約55分鐘內或在少於約60分鐘內。

【0098】 在另一態樣中，劑型可包括微膠囊化調配物。在一些實施例中，一或多種其他相容材料存在於微膠囊化材料中。示例性材料包括但不限於pH調節劑、蝕解促進劑、消泡劑、抗氧化劑、調味劑及載劑材料諸如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶

劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑及稀釋劑。適用於微膠囊化之材料包括與化合物1相容之材料，該材料將化合物1與調配物之其他非相容賦形劑或組分充分分離。

【0099】 與化合物1微膠囊化相容之材料可包括延遲化合物1之體內釋放之材料。適用於延遲包括本文描述之化合物之調配物之釋放的示例性微膠囊化材料包括但不限於羥基丙基纖維素醚類(hydroxypropyl cellulose ether; HPC)諸如 Klucel[®] 或 Nisso HPC，低取代羥基丙基纖維素醚類(low-substituted hydroxypropyl cellulose ether; L-HPC)，羥基丙基甲基纖維素醚類(hydroxypropyl methyl cellulose ether; HPMC)諸如 Seppifilm-LC，Pharmacoat[®]，Metolose SR，Methocel[®]-E，Opadry YS，PrimaFlo，Benecel MP824 及 Benecel MP843，甲基纖維素聚合物諸如 Methocel[®]-A，羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯 Aqoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)及 Metolose[®]，乙基纖維素(Ethylcellulose; EC)及其混合物諸如 E461，Ethocel[®]，Aqualon[®]-EC，Surelease[®]，聚乙烯醇(PVA)諸如 Opadry AMB，羥乙基纖維素諸如 Natrosol[®]，羧甲基纖維素及羧甲基纖維素之鹽(carboxymethylcellulose; CMC) 諸如 Aqualon[®]-CMC，聚乙烯醇及聚乙二醇共聚物諸如 Kollicoat IR[®]，甘油單酯(Myverol)，甘油三酯

(K L X)，聚乙二醇，修飾食物澱粉，丙烯酸聚合物及丙烯酸聚合物與纖維素醚類之混合物諸如 Eudragit[®] EPO、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S12.5、Eudragit[®] NE30D和Eudragit[®] NE 40D，乙酸纖維素酞酸酯，sepifilm諸如HPMC與硬脂酸之混合物，環糊精，及此等材料之混合物。

【0100】 在其他實施例中，塑化劑諸如聚乙二醇，例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800、硬脂酸、丙二醇、油酸及三乙酸甘油酯併入微膠囊化材料中。在其他實施例中，適用於延遲醫藥組成物之釋放的微膠囊化材料來自USP或官定處方書(National Formulary; NF)。在其他實施例中，微膠囊化材料係Klucel™ 經丙基纖維素。在其他實施例中，微膠囊化材料係Methocel™ 纖維素醚。

【0101】 微膠囊化合物1可藉由普通熟習此項技術者已知之方法來配製。此等已知方法包括例如噴霧乾燥過程、旋轉盤-溶劑過程、熱熔過程、噴霧冷卻方法、流化床、靜電沉積、離心擠出、旋轉懸浮分離、液體-氣體或固體-氣體界面處之聚合、壓力擠出或噴霧溶劑萃取浴。除了此等方法以外，亦可使用多種化學技術，例如，錯合凝聚、溶劑蒸發、聚合物-聚合物不相容性、液體媒介

物中之界面聚合、原位聚合、液體中乾燥及液體媒介物中之去溶劑化。此外，亦可使用其他方法諸如碾壓、擠出/滾圓、凝聚或奈米顆粒塗佈。

【0102】 在一實施例中，將化合物1之顆粒微膠囊化，然後配製成以上形式之一者。在仍然另一實施例中，一些或大多數顆粒在進一步配製之前藉由使用標準塗佈程序，諸如REMINGTON'S, 2000所描述之程序來塗佈。

【0103】 在其他實施例中，化合物1之固體劑量調配物用一或多個層來塑化(塗佈)。作為例示，塑化劑總體上係較高沸點固體或液體。可添加塗料組成物之約0.010重量%至約50重量%(w/w)之合適塑化劑。塑化劑包括但不限於酞酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三乙酸甘油酯、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、固醇、硬脂酸酯及蓖麻油。

【0104】 在其他實施例中，包括具有化合物1之調配物之粉末可配製成包括一或多種醫藥賦形劑及調味劑。此粉末可例如藉由將調配物及任擇醫藥賦形劑混合以形成整體摻混組成物來製備。額外實施例亦包括懸浮劑及/或潤濕劑。此整體摻混物均勻細分成單位劑量封裝或多劑量封裝單位。

【0105】 在一些實施例中，提供醫藥調配物，該等調配物包括化合物1之顆粒及用於經口投與受試者之至少

一種分散劑或懸浮劑。調配物可為用於懸浮液粉末或顆粒之，並且在與水混合後，獲得大致上均勻懸浮液。

【0106】 應瞭解在用於本文所述之水性分散液或懸浮液中之以上列出添加劑之間存在重疊，因為給定添加劑經常由在此領域中之不同實際工作者以不同方式來分類，或通常用於多種不同功能中之任一者。因此，以上列出之添加劑應理解為僅僅示例性的，並且不限制可包括於本文所述調配物中之添加劑之類型。此等添加劑之量可藉由熟習此項技術者，根據所需特定性質來容易地判定。

布羅莫結構域抑制

【0107】 染色質係構成染色體之DNA與蛋白質之複合物。組蛋白係染色質之主要蛋白質組分，該等組蛋白充當線軸，DNA圍繞該等線軸進行捲繞。染色質結構之變化受到組蛋白之共價修飾及非組蛋白結合蛋白質的影響。已知在各種部位修飾組蛋白之若干類別之酶。

【0108】 表觀遺傳學為對由除下伏DNA序列變化以外之機制引起之可遺傳基因表現變化的研究。在表觀遺傳調控中起作用之分子機制包括DNA甲基化及染色質/組蛋白修飾。

【0109】 真核生物體之基因組在細胞核內高度組織化。將人類基因組之三十億個核苷酸封裝至細胞核中需要極大壓縮，其中染色體以核酸與被稱為染色質之蛋白質之複合物形式存在。組蛋白為染色質之主要蛋白質組

分。存在總計六類組蛋白(H1、H2A、H2B、H3、H4及H5)，其組織成兩個類別：核心組蛋白(H2A、H2B、H3及H4)及連接子組蛋白(H1及H5)。染色質之基本單位係核小體，該核小體包含包裹在核心組蛋白八聚體周圍之約147個DNA鹼基對，該八聚體包括核心組蛋白中之每一者之兩個拷貝：H2A、H2B、H3及H4。然後，此等核小體單位進一步藉由核小體之聚集及折疊來組織並縮合以形成高度縮合染色質結構。一系列不同縮合狀態係可能的，並且染色質結構之緊密性在細胞週期期間變化，在細胞分裂過程期間最緊湊。

【0110】 因此，染色質結構在調控基因轉錄中發揮關鍵作用，該基因轉錄不能在高度縮合染色質中有效地發生。染色質結構藉由組蛋白，尤其組蛋白H3及H4之一系列翻譯後修飾來控制，並且最通常在延伸超過核心核小體結構之「組蛋白尾」內。此等翻譯後修飾包括乙醯化、甲基化、磷酸化、核糖基化SUMO化、泛素化、瓜氨酸化、去亞胺基化及生物素化。除了組蛋白尾以外，可修飾組蛋白H2A及H3之核心。給定染色質中之組蛋白之功能，組蛋白修飾對於各種生物過程諸如基因表達、DNA複製、DNA修復及染色體縮合發揮重要作用

組蛋白乙醯化及布羅莫結構域

【0111】 組蛋白乙醯化總體上與啟動基因轉錄相關聯，因為已知修飾可藉由改變靜電狀態來放鬆DNA與組蛋白八聚體之相互作用。除了此物理變化以外，已知具

體蛋白質結合至組蛋白內之乙醯化離胺酸殘基以便根據表觀遺傳密碼來起作用。布羅莫結構域係蛋白質內的較小(~ 110 個胺基酸)獨特結構域，在組蛋白的情形下，該等結構域通常但是並非獨佔地結合至乙醯化離胺酸殘基。大約五十種蛋白質已知含有布羅莫結構域，並且其在細胞內具有一系列功能。

【0112】 含有布羅莫結構域之蛋白質之BET家族包含四種蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4及BRD-t)，該等蛋白質含有能夠結合至緊鄰定位之兩個乙醯化離胺酸殘基的串列布羅莫結構域，從而增加相互作用之特異性。識別組蛋白上之乙醯化離胺酸的含有布羅莫結構域之蛋白質(諸如BET蛋白質及非BET蛋白質)牽涉於增生疾病中。舉例而言，純合子BRD4剔除小鼠在胚胎植入之後不久即死亡且其維持內細胞群之能力受損且雜合子BRD4剔除小鼠顯示與增生速率降低相關之出生前及出生後生長缺陷。BRD4調控在M/G1期間表達之基因，包括生長相關基因，並且在整個細胞週期中保持結合至染色質。Dey等人，20 Mol. Biol. Cell 4899 (2009)。BRD4亦在實體上與介體及P-TEFb(細胞週期蛋白依賴性激酶9[CDK9]、週期蛋白K、週期蛋白T或週期蛋白T2a或T2b之異源二聚體)關聯以促進轉錄伸長。Yang等人，24 Oncogene 1653 (2005); Yang等人，19 Mol. Cell 535 (2005)。CDK9與c-Myc依賴性轉錄有聯繫，並且由此為慢性淋巴細胞白

血病 (CLL) 中之證實靶標。Phelps 等人, 113 *Blood* 2637 (2009); Rahl 等人, 141 *Cell* 432 (2010)。

【0113】此外，在患有致死中線癌，攻擊性形式之人鱗狀細胞癌之患者中，BRD4 易位至睪丸中之核蛋白 (NUT 蛋白質)。French 等人, 159 *Am. J. Pathol.* 1987 (2001)。對於 RNAi 之體外分析支援 BRD4 在複現染色體易位 $t(15;19)(q13;p13.1)$ 中之病因作用，該易位限定致死中線癌。French 等人, 63 *Cancer Res.* 304 (2003)。另外，已經發現在體外及在體內抑制 BRD4 布羅莫結構域導致 BRD4-NUT 細胞系之生長停止 / 分化。Filippakopoulos 等人, *Selective Inhibition of BET Bromodomains*, 468 *Nature* 1067 (2010)。

【0114】含有布羅莫結構域之蛋白質 (諸如 BET 蛋白) 亦已牽涉於發炎性疾病中。BET 蛋白質 (例如，BRD2、BRD3、BRD4 及 BRDT) 調控組蛋白乙醯化依賴性染色質複合物之組裝，該等複合物控制炎症性基因表達。Hargreaves 等人, 138 *Cell* 129 (2009); LeRoy 等人, 30 *Molec. Cell* 51 (2008); Jang 等人, 19 *Molec. Cell* 523 (2005); Yang 等人, 19 *Molec. Cell* 535 (2005)。關鍵發炎性基因 (次級反應基因) 在 BET 子族之布羅莫結構域抑制後下調，且非反應性基因 (初級反應基因) 為轉錄作準備。BET 布羅莫結構域抑制在體內防止 LPS 誘導之內毒素休克及細菌誘

導之敗血症。Nicodeme 等人, *Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic*, 468 Nature 1119 (2010)。

【0115】亦發現含有布羅莫結構域之蛋白質(諸如 BET 蛋白)在病毒性感染中起作用。舉例而言, BRD4 牽涉於基底上皮細胞之人乳頭瘤病毒(human papilloma virus; HPV)感染之初級及持續階段中, 其中 BRD4 結合保持病毒基因組作為染色體外游離基因。在一些 HPV 毒株中, BRD4 結合至 HPV 轉錄活化蛋白質, E2(早期蛋白質 2), 將病毒基因組栓系至受感染細胞染色體。BRD4-E2 結合對於轉錄活化 E2 及抑制兩種 HPV 癌蛋白(早期蛋白質 E6]及早期蛋白質 7[E7])之轉錄係至關緊要的。破壞 BRD4 或 BRD4-E2 相互作用會阻斷 E2 依賴性基因活化。BRD4 亦起作用將其他類別之病毒基因組(例如, 疱疹病毒、愛潑斯坦-巴爾病毒)栓系至感染細胞之染色質。Kurg, *in* DNA REPLICATION - CURRENT ADVANCES 613 (Seligmann 編, InTech, Rijeka, Croatia, 2011)。

【0116】亦發現含有布羅莫結構域之蛋白質結合至除了組蛋白以外之蛋白質上之乙醯化離胺酸殘基。舉例而言, CREB 結合蛋白轉錄共活化劑(CBP)之布羅莫結構域允許識別具有乙醯化 Lys382 之 p53。布羅莫結構域與乙醯基-p53 之間之相互作用在 DNA 破壞後發生並且

促進 p 5 3 誘導的 C D K 抑制劑 p 2 1 之轉錄活化及細胞週期停止。

【0117】 另一種新穎含有布羅莫結構域之蛋白質係 B A Z 2 B，其生物功能據信與 A C F 1，果蠅 B A Z 2 B 直系同源物類似地起作用。A C F 複合物在染色質組裝期間建立有規則的核小體間隔及影響靶標基因座處之不同重塑結果方面發揮作用。

【0118】 一個實施例提供調控細胞中之基因轉錄之方法，包含使含有布羅莫結構域之蛋白質與化合物 1 之化合物接觸。另一個實施例提供抑制布羅莫結構域介導的識別蛋白質之乙醯基離胺酸區域之方法，包含使布羅莫結構域與化合物 1 之化合物接觸。

藥物及治療方法

【0119】 本文所述之組成物通常適用於抑制表觀遺傳調控中涉及之一或多種蛋白質之活性。因此，至少一個實施例提供藉由使細胞，或細胞內的染色質與化合物 1 接觸來調節表觀遺傳調控的方法，該調控藉由一或多種含有亦稱為布羅莫結構域之乙醯基-離胺酸識別基元之蛋白質(例如，B E T 蛋白質，諸如 B R D 2、B R D 3、B R D 4 或 B R D T 及非 B E T 蛋白質，諸如 C B P、A T A D 2 A、G C N 5 L、B A Z 2 B、F A L Z、T A F 1 或 B R P F 1)或其突變體來介導。至少一個實施例提供藉由向受試者投與包含化合物 1 之醫藥組成物來調節表觀遺傳調控之方法，該調控藉由一或多種含有亦稱為布羅莫結構域之乙醯基-

離胺酸識別基元之蛋白質(例如，BET蛋白質，諸如BRD2、BRD3、BRD4或BRDT及非BET蛋白質，諸如CBP、ATAD2A、GCN5L、BAZ2B、FALZ、TAF1或BRPF1)或其突變體來介導。在一些實施例中，含有布羅莫結構域之蛋白質係BET蛋白質。在一些實施例中，BET蛋白質係BRD4。

【0120】 一些實施例提供藉由使細胞，或細胞內的染色質與化合物1接觸來抑制含有布羅莫結構域之蛋白質之活性的方法，該蛋白質諸如BET蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4或BRDT)、非BET蛋白質(諸如CBP、ATAD2A、GCN5L、BAZ2B、FALZ、TAF1或BRPF1)或其突變體。一些實施例提供抑制受試者的含有布羅莫結構域之蛋白質，諸如BET蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4或BRDT)、非BET蛋白質(諸如CBP、ATAD2A、GCN5L、BAZ2B、FALZ、TAF1或BRPF1)或其突變體之活性的方法，包含向受試者投與包含化合物1之醫藥組成物的步驟。在一些實施例中，含有布羅莫結構域之蛋白質係BET蛋白質。在一些實施例中，BET蛋白質係BRD4。

【0121】 在一些實施例中，提供抑制生物樣品中之含有布羅莫結構域之蛋白質，諸如BET蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4或BRDT)、非BET蛋白質(諸如CBP、ATAD2A、GCN5L、BAZ2B、FALZ、TAF1或BRPF1)或其突變體之活性的方法，包含使該生物樣品

與化合物 1 接觸之步驟。在一些實施例中，含有布羅莫結構域之蛋白質係 BET 蛋白質。在一些實施例中，BET 蛋白質係 BRD4。

【0122】 可根據本發明方法來治療之疾病及病狀包括癌症、腫瘤疾病及其他增生病症。因此，一個態樣係治療患有癌症、腫瘤疾病及其他增生病症之受試者的方法，該方法包含向受試者投與包含化合物 1 之醫藥組成物。在一實施例中，人患者用包含如本文描述之化合物 1 之醫藥組成物來治療，其中化合物 1 以有效地可量測地抑制受試者之含有布羅莫結構域之蛋白質活性（諸如 BRD2、BRD3、BRD4 或 BRDT）之量存在。

【0123】 本發明更提供一種治療罹患癌症、腫瘤疾病或其他增生病症之受試者（諸如人類）的方法。該方法包含向需要此治療之受試者投與治療有效量之包含如本文描述之化合物 1 的醫藥組成物，該化合物藉由抑制布羅莫結構域（例如 BRD4）及通常藉由調節基因表現以誘導各種細胞效應，特定言之誘導或抑制基因表現、停滯細胞增生、誘導細胞分化及 / 或誘導細胞凋亡來起作用。

【0124】 本發明更係關於一種藉由向需要此治療之哺乳動物（特定言之為人類）投與有效量之包含如本文描述化合物 1 之醫藥組成物來治療或改善癌症、腫瘤疾病或另一增生性病症的方法。在本發明之一些態樣中，欲藉由本發明之方法治療之疾病為癌症。

【0125】 一個實施例提供治療有需要的患者之癌症之方法，該方法包含向患者投與包含4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之醫藥組成物，其中醫藥組成物通過包括噴霧乾燥分散之過程來製備。

【0126】 至少一個實施例提供治療癌症、腫瘤疾病或其他增生病症之藥物，其中藥物包含如本文描述之化合物1。藥物可包含包括化合物1及聚合物基質之醫藥組成物。藥物可包含醫藥組成物，其中化合物1係非結晶化合物1或形式A化合物1。藥物可包含醫藥組成物，其中化合物1微粉化。

【0127】 在一些實施例中，藉由包含化合物1之藥物治療之癌症係NUT中線癌、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌或黑素瘤。在一些實施例中，癌症係伯基特淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係膠質母細胞瘤(GBM)、基底細胞癌、胰腺癌、多發性骨髓瘤或急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia; AML)。

實例

【0128】 實施本文揭示之方法的以下成分、調配物、過程及程序對應於如上所述之成分、調配物、過程及程序。其他實施例及用途對於熟習此項技術者根據本發明之揭示內容將顯而易知。提供以下實例僅作為各種實施例之說明且絕不應解釋為限制本發明。

實例 1：合成 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮(化合物 1)

【0129】 除非另外提及，否則試劑及溶劑如從商業供應商接收時原樣使用，諸如 Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover,

Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)和Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)。

【0130】普通熟習此項技術者已知之方法經由各種參考圖書及資料庫來識別。合適參考圖書及論文詳述適用於製備本文描述之化合物的反應物之合成，或提供描述製備之文章之參考。參見例如 SYNTHETIC ORGANIC CHEM. (John Wiley & Sons, Inc., NY); Sandler 等人, ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS (第2版, Acad. Press, NY, 1983); House, MODERN SYNTHETIC REACTIONS (第2版, W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA, 1972); Gilchrist, HETEROCYCLIC CHEM. (第2版, John Wiley & Sons, NY, 1992); March, ADV. ORGANIC CHEM.: REACTIONS, MECH. & STRUCTURE (第4版, Wiley-Intersci., NY, 1992)。額外合適參考圖書及論文詳述適用於製備本文描述之化合物的反應物之合成，或提供描述此等製備之文章之參考。參見例如 Fuhrhop & Penzlin, ORGANIC SYNTHESIS: CONCEPTS, METHODS, STARTING MATERIALS: SECOND, REVISED

& ENLARGED ED. (John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5, 1994); Hoffman, ORGANIC CHEM., AN INTERMEDIATE TEXT (Oxford Univ. Press, ISBN 0-19-509618-5, 1996); Larock, COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS: GUIDE TO FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS (第2版, Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4, 1999); Otera (編.), MODERN CARBONYL CHEM. (Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1, 2000); Patai, PATAI'S 1992 GUIDE TO THE CHEM. OF FUNCTIONAL GROUPS (Intersci. ISBN: 0-471-93022-9, 1992); Solomons, ORGANIC CHEM. (第7版, John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0, 2000); Stowell, INTERMEDIATE ORGANIC CHEM. (第2版 Wiley-Intersci., ISBN: 0-471-57456-2, 1993); INDUS. ORGANIC CHEM.: STARTING MATS. & INTERMEDIATES: AN ULLMANN'S ENCYCLO. (John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 1999), 共8卷; ORGANIC REACTIONS (John Wiley & Sons, 1942-2000), 超過55卷; CHEM. OF

FUNCTIONAL GROUPS (John Wiley & Sons), 73 卷。

【0131】 特定及類似反應物亦可經由美國化學學會之化學摘要服務編制之已知化學品之索引來識別，該等索引可在大多數公共及大學圖書館中，以及經由線上資料庫來獲得(關於更多細節，可聯繫哥倫比亞特區華盛頓市美國化學學會)。已知但是不可在目錄中購得之化學品可藉由定製化學合成機構來製備，其中許多標準化學供應機構(例如，以上列出之機構)提供定製合成服務。製備並選擇本文描述之取代雜環衍生物化合物之醫藥鹽的參考文獻係 Stahl & Wermuth, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002)。

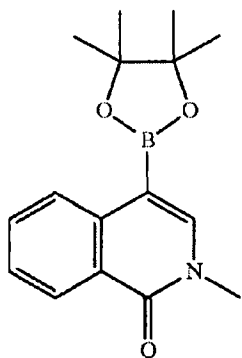
【0132】 合成取代雜環衍生物之一般方法提供於但是不限於以下參考文獻：WO 2009/158396；WO 2005/63768；WO 2006/112666；Briet等人，58 Tetrahedron 5761 (2002)；WO 2008/77550；WO 2008/77551；WO 2008/77556；WO 2007/12421；WO 2007/12422；US 2007/99911；WO 2008/77550；Havera等人，42 J. Med. Chem. 3860 (1999)；WO 2004/29051；及 US 2009/0054434。合成取代雜環衍生物之額外實例發現於以下參考文獻中：WO 2012/171337；WO 2011/044157；WO 2009/097567；WO

2005/030791; EP 203216; Becknell 等人, 21
 Bioorg. & Med. Chem. Letters 7076 (2011);
 Svechkarev 等人, 770 Вісник Харківського
 національного університету імені
 В.Н.Каразіна 201 (2007); Coskun 等人, 35
 Synth. Commc'ns 2435 (2005); Alvarez 等人,
 15 Sci. Synth. 839 (2005); Kihara 等人, 53
 Heterocycles 359 (2000); Couture 等人, 7 J.
 Chem. Soc'y 789 (1999); Kihara 等人, 48
 Heterocycles 2473 (1998); Couture 等人, 52
 Tetrahedron 4433 (1996); Couturre 等人, 37
 Tetrahedron Letters 3697 (1996); Natsugari
 等人, 38 J. Med. Chem. 3106 (1995); Moehrle
 等人, 321 Archiv der Pharm. 759 (1988); Gore
 等人, 3 J. Chem. Soc'y 481 (1999); Narasimhan
 等人, 3 J. Chem. Soc'y, Chem. Commc'ns 191
 (1987); Henry 等人, 40 J. Org. Chem. 1760
 (1975); Berti, 90 Gazzetta Chimica Italiana
 559 (1960); Berti 等人, 49 Annali di Chimica
 2110, 1253 (Rome, Italy, 1959); WO
 2012/000595; Couture 等人, 52 Tetrahedron
 4433 (1996); WO 2010/069504; WO
 2010/069504; WO 2006/030032; WO
 2005/095384; US 2005/0222159; WO

2013/064984; Mishra 等人, 2013 Eur. J. Org. Chem. 693 (2013); Vachhani 等人, 69 Tetrahedron 359 (2013); Xie 等人, 45 Eur. J. Med. Chem. 210 (2010); Mukaiyama 等人, 15 Bioorg. & Med. Chem. 868 (2007); JP 2005/089352; Wang 等人, 9 Molecules 574 (2004); WO 2000/023487; US 2006/0287341; CN 103183675 ; Hares 等人, 32 Egyptian J. Pharm. Sci. 303 (1991); DE 2356005; DE 2133898; DE 2133998; DE 2011970; 美國專利案第 3,816,422 號; Staehle 等人, 8 Justus Liebigs Annalen der Chem. 1275 (1973)。合成本文揭示之取代雜環衍生物化合物之額外方法易於由熟習此項技術者得到。

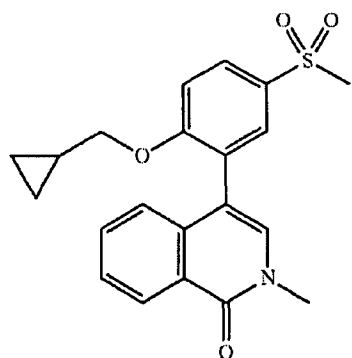
【0133】 關於合成化合物 1，將無水溶劑及烘箱乾燥玻璃儀器用於對於水分或氧氣敏感之合成轉換。產量未優化。反應時間係近似的並且未優化。除非另外提及，否則管柱層析及薄層層析 (thin layer chromatography; TLC) 在矽膠上執行。光譜以 ppm(δ) 為單位給出並且耦合常數(J) 以赫茲為單位報告。對於 ^1H NMR 光譜，溶劑峰用作參考峰。

步驟 1：2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)異喹啉-1-酮



【0134】 在氮氣下，將4-溴-2-甲基異喹啉-1-酮 (100 mg, 0.42 mmol)、雙(頻那醇)二硼(214 mg, 0.84 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(31 mg, 0.04 mmol)及乙酸鉀(104 mg, 1.05 mmol)於二噁烷(2 mL)中之懸浮液在90℃下加熱135 min。然後，混合物冷卻至室溫(RT)並且用乙酸乙酯(8 mL)稀釋。混合物用NaHCO₃(8 mL)及鹽水(8 mL)之水性飽和溶液洗滌。將有機相分離，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由正相管柱層析(10% - 90% EtOAc/己烷)純化以給出標題化合物(44 mg, 37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (ddd, J=8.2, 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.38 (s, 12H). LCMS: 286 (M+H)⁺。

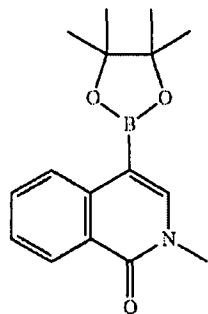
步驟2：4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮



【0135】 歷時約 3 min， N_2 鼓泡穿過 2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)異喹啉-1-酮 (51 mg, 0.14 mmol)、2-溴-1-(環丙基甲氧基)-4-甲基磺醯基苯 (30 mg, 0.13 mmol)、水性 1M K_3PO_4 (0.3 mL) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 0.013 mmol) 於二噁烷 (1.15 mL) 中之混合物，然後在 $100^\circ C$ 下微波處理 1 hr，然後使用乙酸乙酯、經由無水 Na_2SO_4 之栓塞過濾以傳遞並沖洗。在 4 min 內用己烷中之 5%-50% EA 溶離並且繼續 50% 等度 EA 的矽膠層析純化給出標題化合物 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 0.09 (m, 2H), 0.29 (m, 1H), 0.35 (m, 1H), 0.94 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 7.16 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.65 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). LCMS: 384 ($M+H$) $^+$ 。

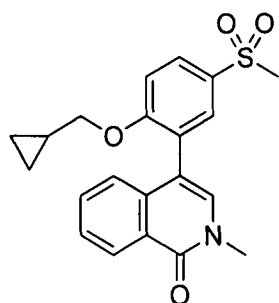
【0136】 或者，4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮可製備如下。

步驟 1：2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)異喹啉-1-酮



【0137】 4-溴-2-甲基異喹啉-1-酮(8.0 g, 33.6 mmol)、雙(頻那醇)二硼(17.1 g, 67.2 mmol)、KOAc(6.6 g, 67.2 mmol)、Pd₂(dba)₃(3.1 g, 3.36 mmol)及X-Phos(1.6 g, 3.36 mmol)於無水二噁烷(200 mL)中之混合物在60℃下攪拌12小時。將反應混合物濃縮，並且殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EA=15:1)純化以給出呈固體形式之標題化合物(6.0 g, 62%)。

步驟 2：4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮



【0138】 來自步驟 1 之標題化合物(5.0 g, 17.5 mmol)、2-溴-1-(環丙基甲氧基)-4-甲基磺醯基苯(6.4 g, 21 mmol)、K₃PO₄(9.3 g, 43.9 mmol)及Pd(dppf)Cl₂(1.4 g, 1.75 mmol)於二噁烷/水

(100 mL/10 mL)中之混合物在60℃下攪拌12小時。反應混合物在減壓下濃縮並且殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA:DCM=1:4)純化。將適當溶離份組合並且在減壓下濃縮。將所得固體從DCM/MTBE(1:1, 50 mL)重結晶以給出呈白色固體形式之標題化合物(4.0 g, 60%)。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.51 (dd, J₁=8.0 Hz, J₂=0.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J₁=8.4 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.11-0.09 (m, 2H). LCMS: 384.1 (M+H)⁺。還參見美國專利申請案第14/517,705號。

實例 2. 體外酶抑制檢定

【0139】 雜環衍生物BRD4抑制劑化合物1之IC₅₀之測定執行如下。將His標記BRD4選殖、表達並且純化至均質性。Filipakopoulos等人, 468 Nature 1067-73 (2010)。BRD4結合及抑制藉由使用AlphaScreen技術(Life Technologies)來監測生物素化 H4-四乙醯肽 (AnaSpec, H4K5/8/12/16(Ac), 生物素標記)與靶標之相互作用來評估。在384孔ProxiPlate中, 在DMSO(最終0.4% DMSO)或含化合物1稀釋系列之DMSO存在下將BRD4(BD1)(最終2 nM)與肽(最終15 nM)組合於50

mM HEPES (pH 7.3)、10 mM NaCl、0.25 mM TCEP、0.1% (w/v) BSA及0.005% (w/v) Brij-35中。在RT下孵育20 min之後， α 鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒及鎳螯合物受體珠粒添加至5 μ g/mL之最終濃度。在2小時平衡之後，在Envision儀器上讀取各盤且使用四參數非線性曲線擬合來計算 IC_{50} 。將化合物1抑制BRD4活性之能力量化並且判定相應 IC_{50} 值。為了比較，相關化合物，2-甲基-4-苯基異喹啉-1-酮，在此檢定中具有2.782 μ M之 IC_{50} 。化合物1在此檢定中展示 ≤ 0.5 μ M之 IC_{50} 值，如表1示出。

實例 3. 體外基於細胞的檢定

【0140】 執行比色細胞增生檢定(細胞-MTS檢定)來評估本文揭示之雜環衍生物BRD4抑制劑影響所建立癌細胞系之增殖的能力。

【0141】 檢定原則：細胞-MTS檢定係7天板基比色檢定，該檢定量化在存在或不存在測試化合物下的新產生NADH的量。NADH水準用於量化癌細胞增生。

【0142】 檢定方法：具有各種驅動突變之所建立癌細胞系從美國菌種保藏中心(ATCC)獲得並且根據ATCC協定來常規繼代。關於常規檢定，此等細胞以在培養7天之後實現~90%融合的密度來接種。將Raji，人伯基特淋巴瘤細胞(cMYC)以每96孔15,000個細胞接種。將HL-60，人前白血病細胞(NRAS, p16, p53, c-Myc擴增)以每96孔5,000個細胞接種。將NCI-H460，人

非小細胞肺癌細胞 (K R A S , P I K 3 C A , S T L K 1 1 , p 1 6) 以每96孔3,000個細胞接種。將塗覆細胞孵育24 hr , 並且其後細胞接受化合物1之11點稀釋 , 最終濃度在100 μM至2.0 nM範圍內。細胞在藥物存在下在37℃及5% CO₂下孵育168 hr。在此孵育期結束時,將80 μL 培養基移除並且添加20 μL 之CellTiter96® Aqueous非放射性細胞增生檢定溶液 (Promega)。細胞孵育直到達到>0.6之OD₄₉₀為止。IC₅₀值使用IDBS XLfit軟體包來計算並且包括背景減除OD₄₉₀值並且相對於DMSO對照標準化。將細胞增生IC₅₀值上傳並且使用Chem Biography Platform存檔。表1提供體外酶抑制檢定實驗及使用化合物1執行之體外基於細胞的檢定實驗的結果。

表 1. 4 - [2 - (環 丙 基 甲 氧 基) - 5 - 甲 基 磺 醯 基 苯 基] - 2 - 甲 基 異 喹 啉 - 1 - 酮 (化 合 物 1) 之 體 外 活 性

	B R D 4	R a j i	H L - 6 0	H 4 6 0
I C ₅₀ , 以 μ M 為 單 位 :	≤ 0.5 μ M	≤ 0.5 μ M	≤ 0.5 μ M	> 5.0 μ M

實例 4：製備結晶形式 A 化合物 1

【0143】 將化合物1之矽膠管柱層析純化(60:40 Hex/EtOAc至100% EtOAc)的純溶離份收集,經由拋光過濾器過濾並且濃縮至~800 mL-1000 mL。將所得漿液過濾並且用Hex/EtOAc(50:50, 2 x 200 mL)

之混合物洗滌。淡黃色固體在真空中在室溫下乾燥以提供 128.6 g 之純化化合物 1。

【0144】向裝配有頂置式攪拌器、熱電偶、冷凝器、加熱包及氮入口之 3 升 3 頸圓底燒瓶饋入過濾 THF (840 mL) 中之化合物 1 (140.6 g)。將漿液加熱至 40 °C - 45 °C 並且保持 1 小時。然後，將漿液過濾並且固體用 THF (100 及 50 mL) 洗滌兩次。固體在真空中在 30 °C - 35 °C 下乾燥以提供 128.4 g 之結晶化合物 1。

實例 5a：化合物 1 之 XRPD 研究

【0145】XRPD 圖樣亦在 Bruker AXSD8 進階繞射儀上收集，該繞射儀使用 CuK α 輻射 (40 kV, 40 mA)， θ -2 θ 角度計，及 V4 發散度及接收縫隙，Ge 單色器及 Lynxeye 偵測器。用於資料收集之軟體係 Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1 並且資料使用 Diffrac Plus EVA v15.0.0.0 來分析並呈現。

【0146】使用接收時原樣的粉末，樣品在環境條件下以平盤樣本形式運作。將樣品輕輕地填充於在拋光、零背景 (510) 矽晶圓中切出之腔穴中。在分析期間，樣品在其自身平面上旋轉。資料收集之細節：角範圍：2 2 θ 至 42 ° 2 θ ；步長：0.05 ° 2 θ ；收集時間：0.5 s/步進。第 1 圖示出形式 A 化合物 1 之 XRPD 繞射圖。有效 XRPD 反射峰包括但不限於 7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23.6 及 24.5 2 θ 下之峰。

實例 5b：非結晶化合物 1 之 XRPD 研究

【0147】結晶化合物1(516 mg)溶解於二氯甲烷(11 mL)中。溶劑在真空(40 °C, 30 mbar)下移除。殘留固體進一步在真空(25 °C, 0 mbar)下乾燥30 min並且藉由XRPD分析。XRPD繞射圖未展示繞射峰。第2圖示出非結晶化合物1的XRPD繞射圖。

實例6：形式A化合物1之差示掃描量熱法(DSC)研究

【0148】DSC資料在裝配有三十四個(34)位置自動取樣器之Mettler DSC 823E上收集。儀器使用合格鉬針對能量及溫度來校準。通常針孔鋁鍋中之0.5 mg-5 mg之每個樣品(例如, 4.877 mg)以10 °C/min從25 °C加熱至350 °C。在樣品上保持50 mL/min之氮氣吹掃。儀器控制及資料分析軟體係STAR^e v12.1。Wg⁵⁻¹積分 -599.85 mJ 標準化 -122.99 Jg⁻¹。在224.33 °C下顯示發動；可歸因於樣品熔化之明顯吸熱出現於224.95 °C，並且在第3圖中例示。

實例7：形式A化合物1之比重測定蒸氣吸附(Gravimetric Vapour Sorption; GVS)研究

【0149】吸附等溫線使用SMS DVS Intrinsic吸水分析器來獲得，該分析器藉由DVS Intrinsic控制軟體v1.0.1.2(或v1.0.1.3)控制。樣品溫度藉由儀器控制保持在25 °C下。濕度藉由將乾燥及潮濕氮氣流，以200 mL/min之總流量混合來控制。相對濕度藉由定位於樣品附近之校準Rotronic探針(動態範圍1.0%RH-100%RH)來量測。樣品隨著%RH而變化之

重量變化(質量鬆弛)不斷地藉由微量天平(精確度 $\pm 0.005\text{ mg}$)來監測。

【0150】 通常在環境條件下，將 $5\text{ mg}-20\text{ mg}$ 之樣品安置於稱量絲網不銹鋼籃中。樣品在 $40\%\text{ RH}$ 及 25°C (典型室內條件)下加載及卸載。標準等溫線在 25°C 下以 $10\%\text{ RH}$ 間隔在 $0\%\text{ RH}-90\%\text{ RH}$ 範圍內執行。資料分析使用 Microsoft Excel 使用 DVS 分析套件 v6.2 (或 6.1 或 6.0) 來執行。第4圖例示等溫吸附線資料之圖表。

實例 8：形式 A 化合物 1 之水溶液溶解性研究

【0151】 使用動力搖瓶方法，化合物 1 形式 A， $\text{pH}=7.4$ 於 50 mM 磷酸鹽緩衝液中之溶解性判定為 $2.6\text{ }\mu\text{g/mL}-3.7\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。

實例 9：經口投與化合物 1 之結晶形式 A 之後，確定大鼠中之劑量比例性的藥物動力學研究

【0152】 在以 1% 吐溫、 $40\%\text{ PEG }400$ 及 59% 之 $0.5\%\text{ HPMC}$ 中之懸浮液形式在 10 mg/kg 、 30 mg/kg 、 100 mg/kg 或 300 mg/kg 下經口投與雌性 Sprague Dawley 大鼠時，化合物 1 之結晶形式 A 提供非線性暴露水準 ($\text{AUC } 0-24\text{ hr}$)。此研究之概述例示於第5圖中。

實例 10：製備化合物 1 之噴霧乾燥分散液

【0153】 噴霧乾燥分散液 (spray-dried dispersion; SDD) 藉由將化合物 1 於二氯甲烷中之溶液與聚乙烯吡咯啉酮 (PVP K12 PF) 或羥基丙基甲基纖

維素 (Methocel E5 LV) 以 1:1 或 1:3 之化合物 1:聚合物比率混合來製備，由此產生四個獨特組合，隨後使用實驗室規模 Buchi 噴霧乾燥器 (Buchi B290 參數：入口 $T^{\circ} 80^{\circ}\text{C}$ ；出口 $T^{\circ} 57^{\circ}\text{C}$ ；吸氣器 100%；噴嘴空氣 30 mm；泵速 25%；設置：開放迴路) 將每個製劑噴霧乾燥。實例 11：經口投與化合物 1 之各種 SDD 製劑之後 6 小時確定小鼠中之血漿暴露水準的 PK 研究

【0154】 為了確定如上所述製備之四種 SDD 之血漿暴露水準，製劑中之每一者以 0.5% MC 中之懸浮液形式經口投與雌性 CD-1 小鼠。第 6 圖例示此實驗之結果。概括：

在具有 1:1 之化合物 1:聚合物比率的包含 PVP 聚合物之組成物中，化合物 1 具有 7,193 hr ng/mL 之平均 AUC 0-6 hr。

在具有 1:3 之化合物 1:聚合物比率的包含 PVP 聚合物之組成物中，化合物 1 具有 8,872 hr ng/mL 之平均 AUC 0-6 hr。

在具有 1:1 之化合物 1:聚合物比率的包含 HPMC 聚合物之組成物中，化合物 1 具有 10,484 hr ng/mL 之平均 AUC 0-6 hr。

在具有 1:3 之化合物 1:聚合物比率的包含 HPMC 聚合物之組成物中，化合物 1 具有 24,430 hr ng/mL 之平均 AUC 0-6 hr。

實例 12：以 1:3 之化合物 1:聚合物比率製備具有 HPMC 之化合物 1 之 SDD

【0155】噴霧乾燥分散液藉由以 1:3 化合物 1:聚合物比率將化合物 1 於二氯甲烷中之溶液與羥基丙基甲基纖維素 (Methocel E5 LV)(hydroxypropyl methylcellulose; HPMC)混合，將混合物攪拌隔夜，然後使用實驗室規模Buchi噴霧乾燥器來噴霧乾燥來製備。

實例 13：呈具有 HPMC 之 SDD 形式之化合物 1)之 XRPD 研究

【0156】如實例 12 製備之 25% 化合物 1:HPMC(即，比率 1:3)噴霧乾燥分散液之XRPD繞射圖在第7圖中示出。

實例 14：經口投與化合物 1 之 SDD 之後確定大鼠或犬中之劑量比例性的 PK 研究

【0157】在以經口劑型(0.5% 甲基纖維素(methylcellulose; MC)懸浮液)形式投與雌性 Sprague Dawley大鼠時，如實例12描述製備為25% 化合物 1:HPMC SDD之化合物 1展示10 mg/k至300 mg/k劑量範圍內之近似劑量比例性。結果展示於第8a圖中。當製備為如實例12描述25% 化合物 1:HPMC SDD之化合物 1以經口劑型(0.5% MC懸浮液)形式投與雄性小獵犬時，證實1 mg/kg-10 mg/kg劑量範圍內之近似劑量比例性。結果在第8b圖中展示。

【符號說明】

【 0 1 5 8 】

無

【生物材料寄存】

【 0 1 5 9 】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【 0 1 6 0 】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

・
・

・
・

【發明申請專利範圍】

- 【第1項】 一種包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式 A 的醫藥組成物。
- 【第2項】 一種包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之結晶形式 A 的醫藥組成物，該結晶形式 A 之特徵在於展現 7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23.6 及 24.5 $2-\theta(2\theta)$ 下之 XRPD 反射峰。
- 【第3項】 一種包含非結晶 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮的醫藥組成物。
- 【第4項】 一種包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮的醫藥組成物，其中該 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由噴霧乾燥來製備。
- 【第5項】 一種包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮的醫藥組成物，其中該 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由 RESS 過程來微粉化。
- 【第6項】 一種包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮及固體基質聚合物的

醫藥組成物。

【第7項】 如請求項6所述之醫藥組成物，其中該固體基質聚合物係聚乙烯吡咯啉酮或聚乙烯吡咯啉酮衍生物。

【第8項】 如請求項6所述之醫藥組成物，其中該固體基質聚合物係纖維素衍生物。

【第9項】 如請求項8所述之醫藥組成物，其中該纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素。

【第10項】 如請求項8所述之醫藥組成物，其中該纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素酞酸酯。

【第11項】 如請求項8所述之醫藥組成物，其中該纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯。

【第12項】 如請求項8所述之醫藥組成物，其中該纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯。

【第13項】 如前述請求項中任一項所述之醫藥組成物，其中該4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮藉由噴霧乾燥來處理。

【第14項】 如前述請求項中任一項所述之醫藥組成物，其中4-[2-(環丙基甲-氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物的比率係約1:1至約1:9。

【第15項】 如請求項10所述之醫藥組成物，其中

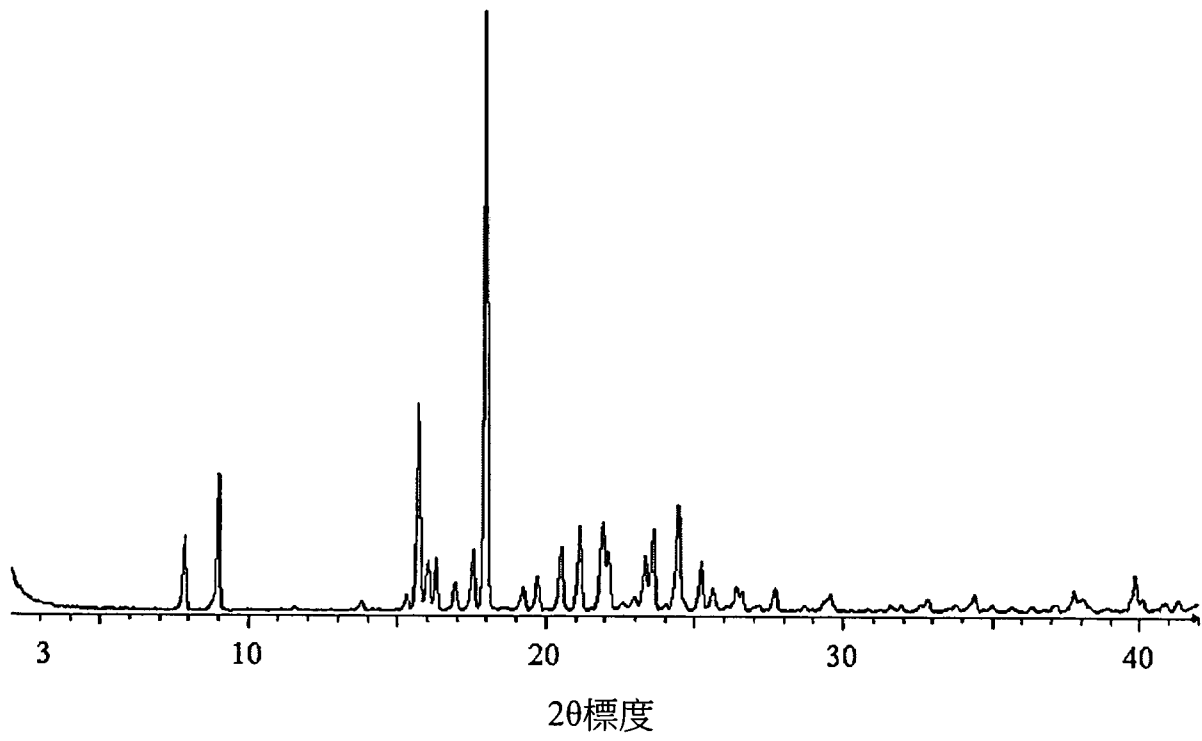
4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮與固體基質聚合物之比率選自 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8 或 1:9。

【第 16 項】 如前述請求項中任一項所述之醫藥組成物製備用於治療癌症或其他腫瘤疾病之藥物的用途。

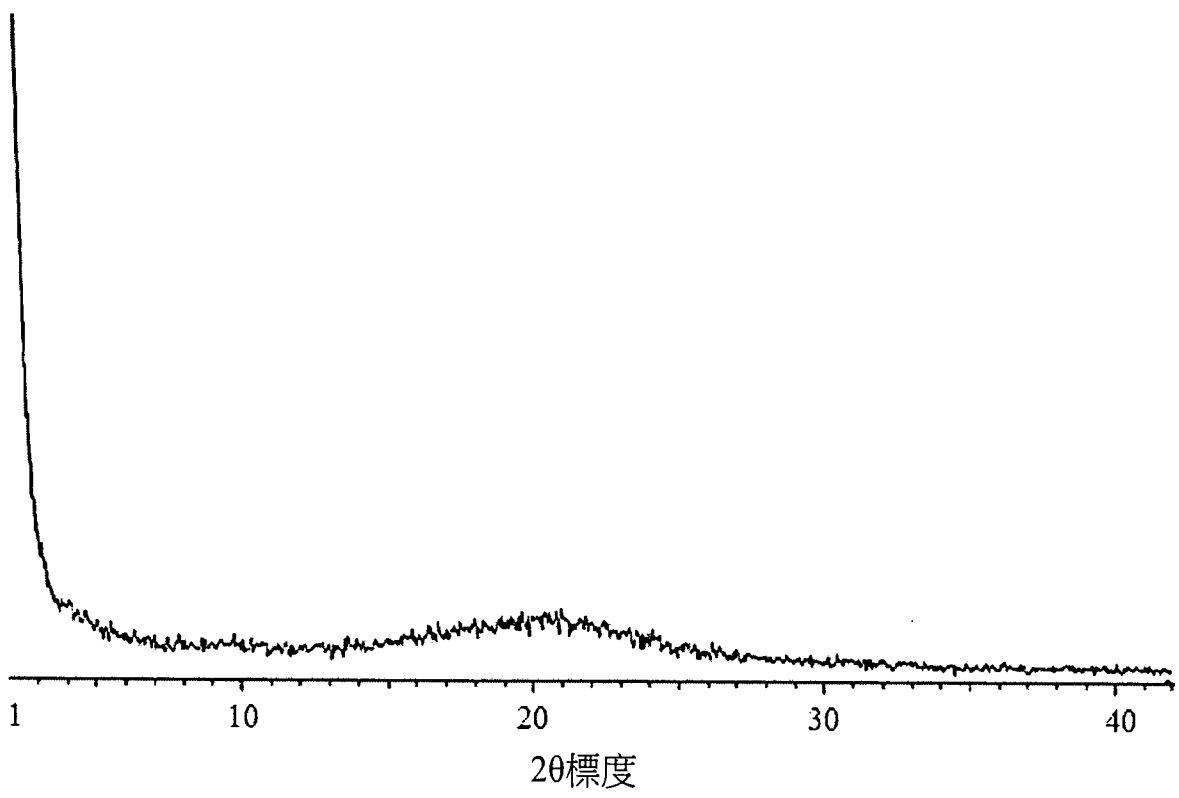
【第 17 項】 如請求項 16 所述之用途，其中該醫藥組成物包含固體聚合物基質，該固體聚合物基質包含 4-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲基磺醯基苯基]-2-甲基異喹啉-1-酮之非結晶形式及選自聚乙烯吡咯啉酮或羥基丙基甲基纖維素之聚合物，其中該固體聚合物基質係噴霧乾燥分散液。

圖式

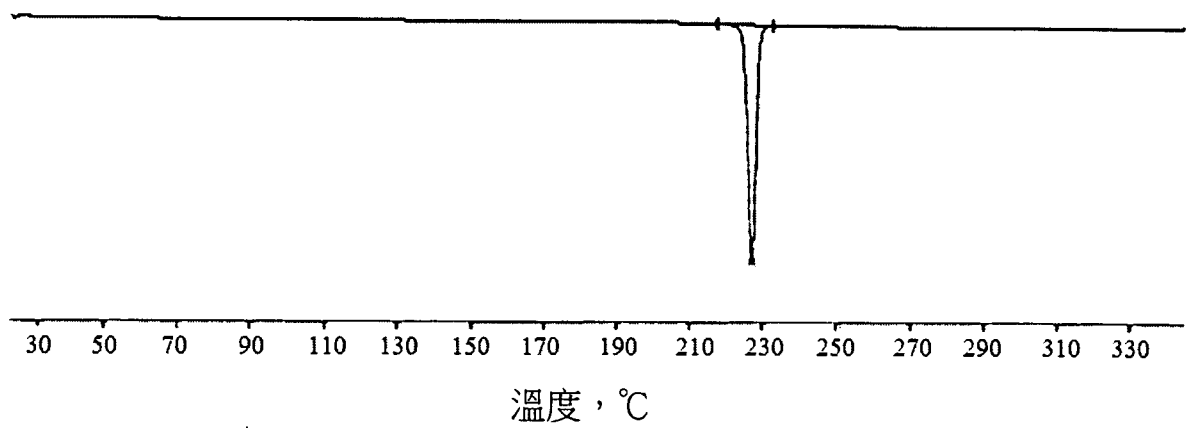
第1圖



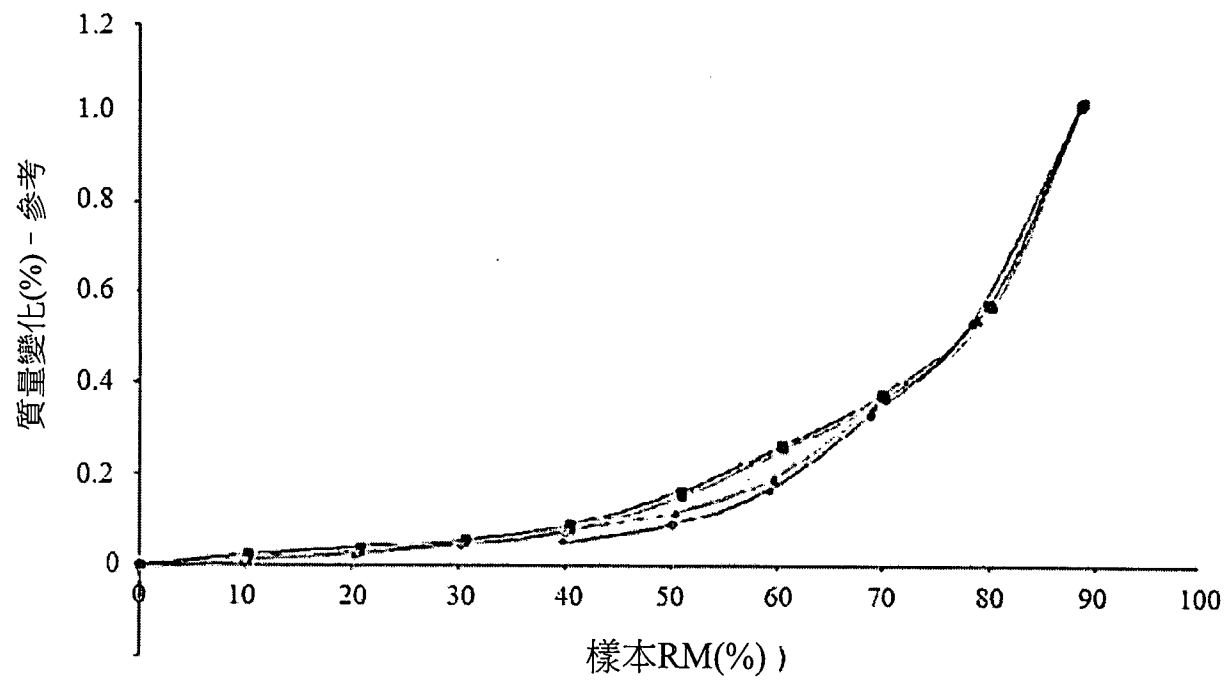
第2圖



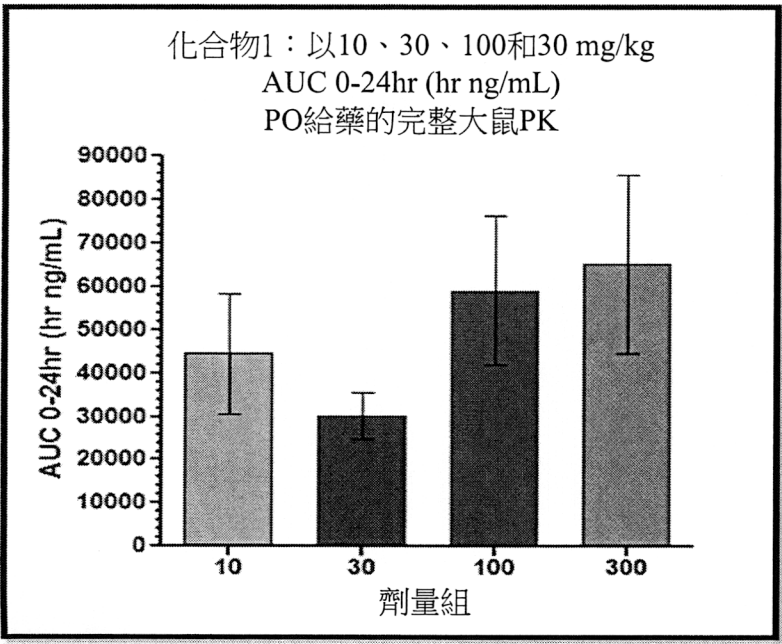
第3圖



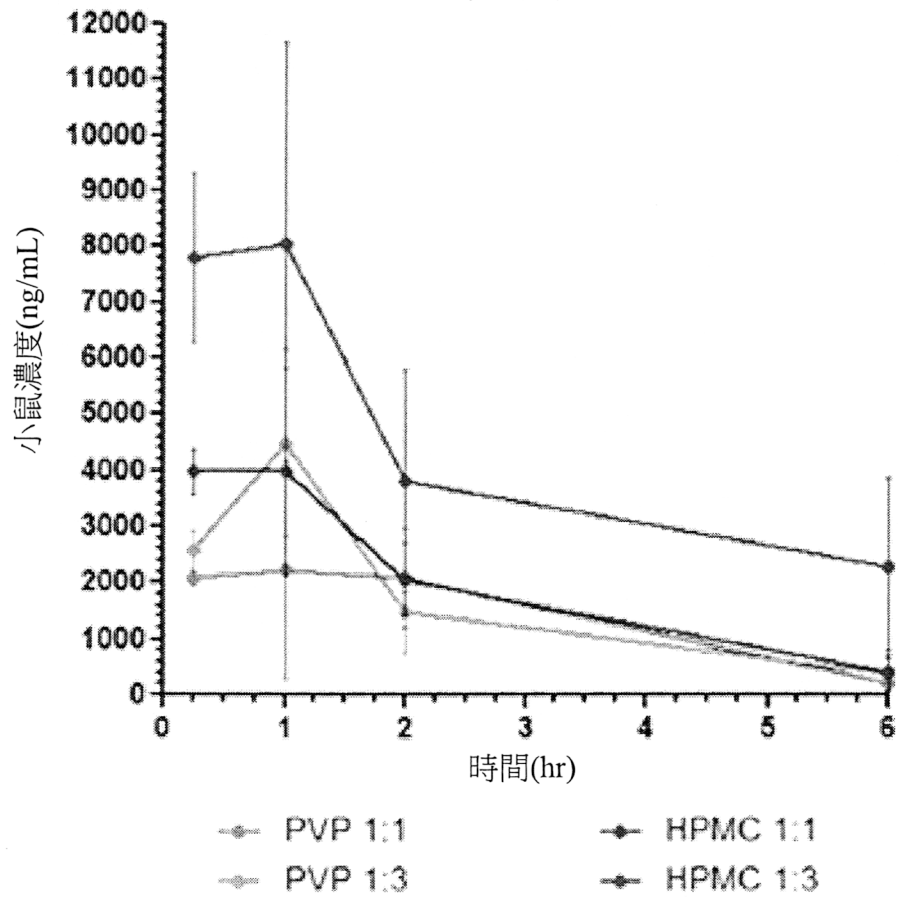
第4圖



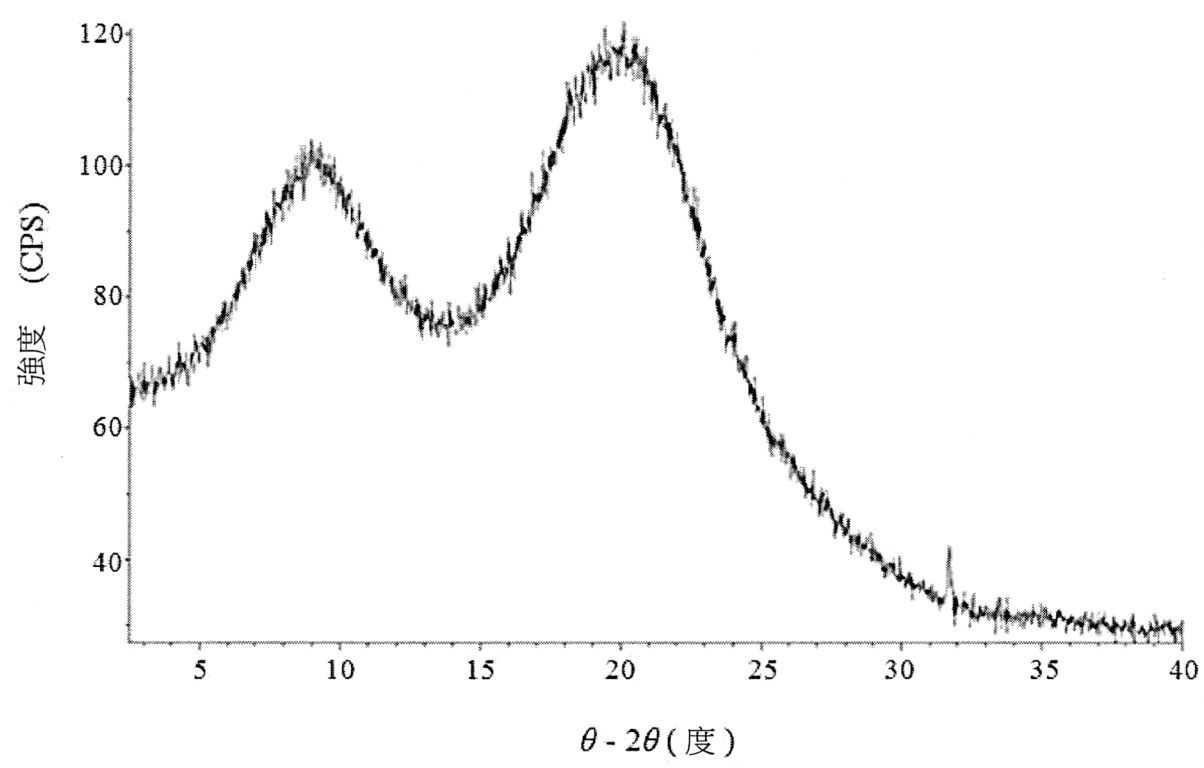
第5圖



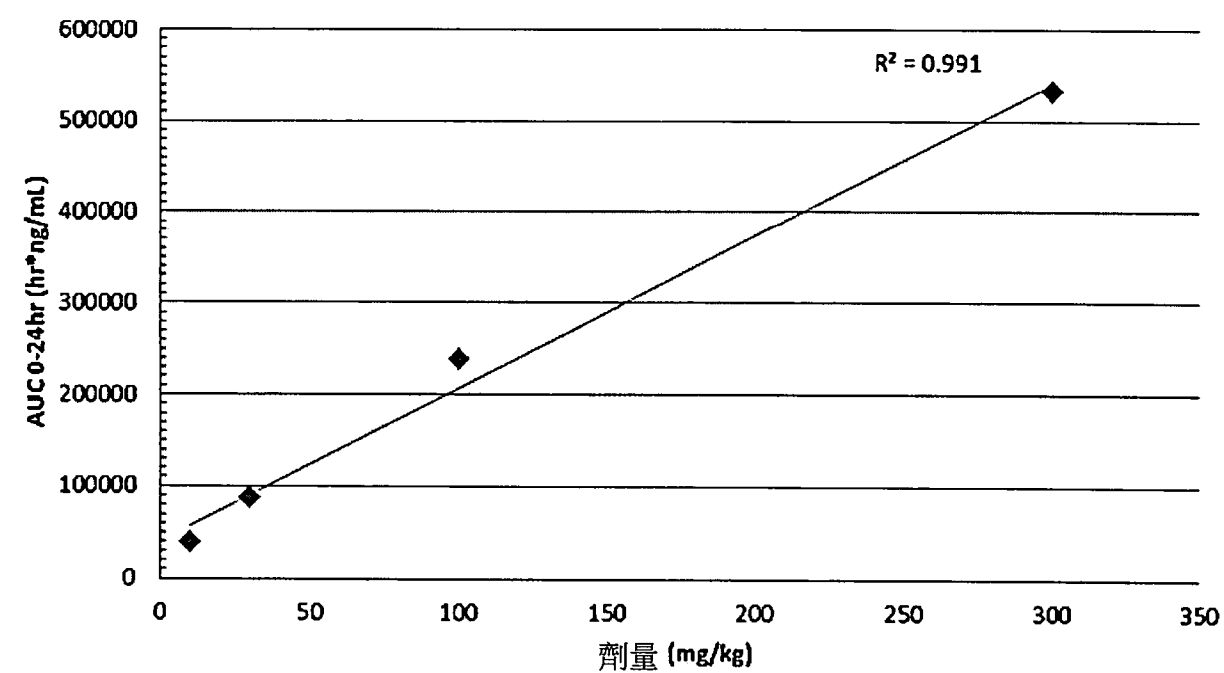
第6圖



第7圖



第8a圖



第8b圖

