



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103096716 B

(45) 授权公告日 2016.03.02

(21) 申请号 201180039445.5

A61P 35/00(2006.01)

(22) 申请日 2011.08.08

A61P 37/00(2006.01)

(30) 优先权数据

61/372,349 2010.08.10 US

(56) 对比文件

US 20100029610 A1, 2010.02.04,

CN 87102493 A, 1987.10.14,

CN 1359375 A, 2002.07.17,

US 7741330 B1, 2010.06.22,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.02.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/046926 2011.08.08

彭涛 周家驹. 酪氨酸激酶抑制剂的研
究新进展. 《化学进展》. 2002, 第 14 卷 (第 5 期), 参
见第 355-358 页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/021444 EN 2012.02.16

审查员 陈翠翠

(73) 专利权人 西建阿维拉米斯研究公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 史蒂芬·理查德·维特沃斯基

威廉·弗雷德里克·韦斯特林三世

里奇兰德·韦恩·特斯特

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 刘国伟

(51) Int. Cl.

C07D 239/48(2006.01)

A61K 31/505(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

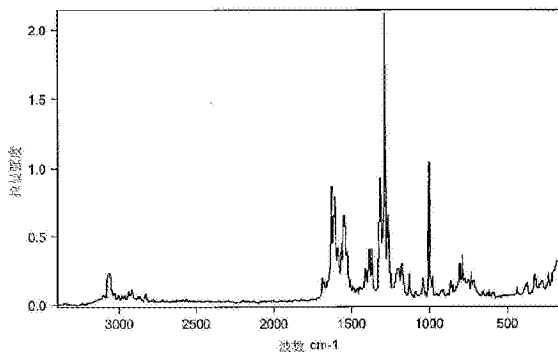
权利要求书3页 说明书19页 附图10页

(54) 发明名称

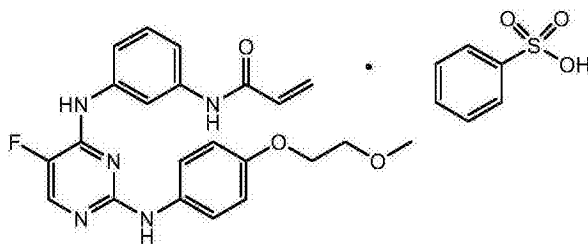
BTK 抑制剂的苯磺酸盐

(57) 摘要

本发明提供一种盐形式和其组合物,其适用
作一种或一种以上蛋白质激酶的抑制剂并且展现
所述抑制剂的所要特征。



1. 一种化合物 2 的固体形式：



2.

所述固体形式具有在 $6.21 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $9.48 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $13.29 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 2 个选自表 1 中 $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰：

表 1

$2-\theta \pm 0.1$	$2-\theta \pm 0.1$
	20.70
	21.78
11.79	22.21
	23.33
14.67	23.82
16.71	24.19
17.18	24.44
17.59	24.99
19.07	25.47
19.60	26.78
19.96	27.89

2. 根据权利要求 1 所述的固体形式，其具有在 $6.21 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $9.48 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $13.29 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 3 个选自表 1 中 $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰。

3. 根据权利要求 1 所述的固体形式，其具有在 $6.21 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $9.48 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $13.29 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 4 个选自表 1 中 $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰。

4. 根据权利要求 1 所述的固体形式，其具有在 $6.21 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $9.48 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $13.29 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 5 个选自表 1 中 $2-\theta$ 的值 ± 0.1

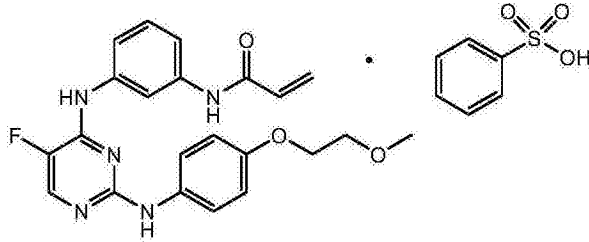
的额外的峰。

5. 根据权利要求 1 所述的固体形式, 其具有在 $6.21 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $9.48 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $13.29 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 6 个选自表 1 中 $^\circ$ $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰。

6. 根据权利要求 1 所述的固体形式, 其具有在 $6.21 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 、 $9.48 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $13.29 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 7 个选自表 1 中 $^\circ$ $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰。

7. 根据权利要求 1 所述的固体形式, 其具有如图 2 中所描绘的 PXRD。

8. 一种化合物 2 的固体形式:



2,

所述固体形式具有在 $8.38 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $11.12 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 3 个选自表 3 中 $^\circ$ $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰:

表 3

$2-\theta \pm 0.1$	$2-\theta \pm 0.1$
7.29	19.43
	20.00
8.79	20.53
	22.08
12.99	22.38
13.88	23.21
14.65	23.66
15.57	24.34
16.56	24.60
16.89	26.22
17.04	27.93

17.69	28.78
18.35	29.76
19.10	

9. 根据权利要求 8 所述的固体形式, 其具有在 $8.38 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $11.12 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 4 个选自表 3 中 $^\circ$ $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰。

10. 根据权利要求 8 所述的固体形式, 其具有在 $8.38 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $11.12 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 5 个选自表 3 中 $^\circ$ $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰。

11. 根据权利要求 8 所述的固体形式, 其具有在 $8.38 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $11.12 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 6 个选自表 3 中 $^\circ$ $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰。

12. 根据权利要求 8 所述的固体形式, 其具有在 $8.38 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $11.12 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 7 个选自表 3 中 $^\circ$ $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰。

13. 根据权利要求 8 所述的固体形式, 其具有在 $8.38 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 和 $11.12 \pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 的 PXRD 峰且在其 PXRD 中具有至少 8 个选自表 3 中 $^\circ$ $2-\theta$ 的值 ± 0.1 的额外的峰。

14. 根据权利要求 8 所述的固体形式, 其特征在于如图 6 中所描绘的形式 P22 的 PXRD 图谱。

15. 一种组合物, 其包含根据权利要求 1-14 中任一项所述的固体形式和医药学上可接受的载剂或赋形剂。

16. 一种根据权利要求 1-14 中任一项所述的固体形式或根据权利要求 15 所述的组合物用于制备用来抑制 BTK 的药物的用途。

17. 一种根据权利要求 1-14 中任一项所述的固体形式或根据权利要求 15 所述的组合物用于制备用来治疗 BTK 介导的病症的药物的用途。

18. 根据权利要求 17 所述的用途, 其中所述病症是选自自体免疫性疾病、异种免疫性疾病、发炎性疾病、癌症、骨骼与关节疾病或血栓栓塞病症。

19. 根据权利要求 18 所述的用途, 其中所述病症是选自类风湿性关节炎、多发性硬化症、糖尿病、B 细胞慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病、非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin' s lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin' s lymphoma)、多发性骨髓瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、骨癌、骨转移、骨质疏松症、大肠急躁症、克罗恩氏病 (Crohn' s disease)、全身性红斑狼疮或与肾移植相关的病症。

BTK 抑制剂的苯磺酸盐

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本发明主张 2010 年 8 月 10 日申请的美国临时申请案第 61/372349 号的优先权，其全文以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明提供一种盐形式和其组合物，其适用作蛋白质激酶的抑制剂。

背景技术

[0004] 近年来，由于对与疾病相关的酶和其它生物分子的结构有了更充分的了解，因而对搜寻新颖治疗剂提供了极大的帮助。已成为广泛研究对象的一个重要酶类别是蛋白质激酶。

[0005] 蛋白质激酶构成负责控制细胞内多种信号转导过程的结构上相关的酶的大家族。由于蛋白质激酶的结构和催化功能的保守，因此认为其是从共同祖先基因演化而来。几乎所有激酶都含有类似的 250-300 个氨基酸的催化域。激酶可根据其磷酸化的底物而归类于多个家族（例如蛋白质 - 酪氨酸、蛋白质 - 丝氨酸 / 苏氨酸、脂质等）。

[0006] 一般来说，蛋白激酶通过影响磷酸基从三磷酸核苷到信号传导途径中所涉及的蛋白质受体的转移而介导细胞内信号传导。这些磷酸化过程充当可调节或调控目标蛋白质生物功能的分子开 / 关转换器。对多种细胞外刺激和其它刺激起反应，最终触发这些磷酸化过程。所述刺激的实例包括环境和化学应力信号（例如渗透压冲击、热冲击、紫外辐射、细菌内毒素和 H_2O_2 ）、细胞激素（例如白细胞介素 -1 (interleukin-1 ;IL-1) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ;TNF- α)) 和生长因子（例如粒细胞巨噬细胞群落刺激因子 (granulocyte macrophage-colony-stimulating factor ;GM-CSF) 和纤维母细胞生长因子 (fibroblast growth factor ;FGF)）。细胞外刺激可影响与细胞生长、迁移、分化、激素分泌、转录因子活化、肌肉收缩、葡萄糖代谢、蛋白质合成控制和细胞周期调控相关的一种或一种以上细胞反应。

[0007] 许多疾病与由如上文所述的蛋白质激酶介导的过程触发的异常细胞反应有关。这些疾病包括（但不限于）自体免疫性疾病、发炎性疾病、骨骼疾病、代谢疾病、神经和神经退化性疾病、癌症、心血管疾病、过敏症和哮喘、阿兹海默氏病 (Alzheimer' s disease) 和激素相关疾病。因此，仍需要寻找适用作治疗剂的蛋白质激酶抑制剂。

发明内容

[0008] 现已发现本发明的新颖盐形式和其组合物适用作一种或一种以上蛋白质激酶的抑制剂并且展现所述抑制剂的所要特征。一般来说，这种盐形式和其医药学上可接受的组合物适用于治疗如本文详细描述的一种或多种疾病或病症或减轻其严重性。

附图说明

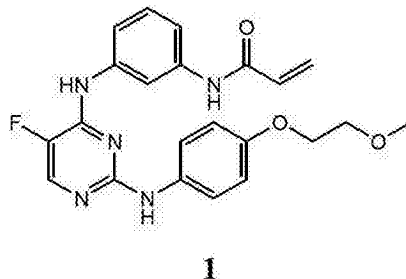
- [0009] 图 1 描绘化合物 2 形式 P1 的 FT- 拉曼光谱 (Raman spectrum) (3400-100cm⁻¹)。
- [0010] 图 2 描绘化合物 2 形式 P1 的 PXRD 图。
- [0011] 图 3 描绘化合物 2 形式 P1 的 TG-FTIR。
- [0012] 图 4 描绘展示冷却步骤 2 的化合物 2 形式 P1 的 DSC 热分析图。
- [0013] 图 5 描绘展示 4 步骤加热和冷却过程的化合物 2 形式 P1 的 DSC 热分析图。
- [0014] 图 6 描绘化合物 2 形式 P22 的 PXRD 图与化合物 2 形式 P1 的 PXRD 图的比较。
- [0015] 图 7 描绘化合物 2 形式 P22 的 FT- 拉曼光谱 (3400-100cm⁻¹)。
- [0016] 图 8 描绘化合物 2 形式 P22 的 TG-FTIR。
- [0017] 图 9 描绘根据下文实例 3 制备的化合物 2 形式 P22 的 ¹H NMR。
- [0018] 图 10 描绘化合物 2 形式 P22 的 DSC 热分析图。

具体实施方式

[0019] 本发明的某些方面的一般性描述：

[0020] 2010 年 2 月 4 日公开的美国公开专利申请案第 US 20100029610 号 (“’ 610 公开案”，其全文以引用的方式并入本文中) 描述某些 2,4- 经二取代的嘧啶化合物，其共价并且不可逆地抑制一种或一种以上蛋白质激酶的活性，包括布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton’s tyrosine kinase; “BTK”)，其是 TEC- 激酶的成员。所述化合物包括化合物 1：

[0021]



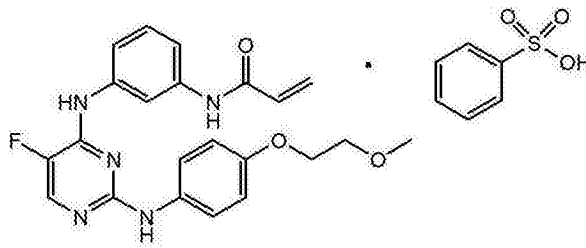
[0022] 化合物 1 (N-(3-(5-氟-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺) 指定为化合物编号 I-182 并且化合物 1 的合成详细描述于’ 610 公开案的实例 20 中。

[0023] 化合物 1 在多种分析和治疗模型中有活性，证明能共价并且不可逆地抑制 BTK (在酶促和细胞分析中)。值得注意的是，发现化合物 1 在活体外和活体内都会抑制 B 细胞增殖。因此，化合物 1 适用于治疗一种或一种以上与 BTK 活性相关的病症。

[0024] 需要提供化合物 1 的盐形式，其与化合物 1 相比赋予例如改良的水溶性、稳定性和容易调配的特征。因此，本发明提供化合物 1 的苯磺酸盐。

[0025] 根据一个实施例，本发明提供由化合物 2 表示的化合物 1 的苯磺酸盐：

[0026]



2。

[0027] 所属领域的技术人员将了解苯磺酸与化合物 1 离子键结合形成化合物 2。预期化合物 2 可以多种物理形式存在。举例来说,化合物 2 可呈溶液、悬浮液或固体形式。在某些实施例中,化合物 2 呈固体形式。当化合物 2 呈固体形式时,所述化合物可以是非晶形、结晶或其混合物。下文更详细地描述示范性固体形式。

[0028] 在其它实施例中,本发明提供实质上不含杂质的化合物 2。如本文中所用,术语“实质上不含杂质”的意思是化合物不含大量外来物质。所述外来物质可包括过量苯磺酸、过量化合物 1、残余溶剂或可由化合物 2 的制备和 / 或分离产生的任何其它杂质。在某些实施例中,存在至少约 95 重量%的化合物 2。在本发明的其它实施例中,存在至少约 99 重量%的化合物 2。

[0029] 根据一个实施例,化合物 2 以至少约 97 重量%、97.5 重量%、98.0 重量%、98.5 重量%、99 重量%、99.5 重量%、99.8 重量%的量存在,其中百分比以所述组合物的总重量计。根据另一个实施例,相对于 HPLC 色谱图的总面积,化合物 2 含有不超过约 3.0HPLC 面积%的总有机杂质,并且在某些实施例中,不超过约 1.5HPLC 面积%的总有机杂质。在其它实施例中,相对于 HPLC 色谱图的总面积,化合物 2 含有不超过约 1.0HPLC 面积%的任何单一杂质;不超过约 0.6HPLC 面积%的任何单一杂质,并且在某些实施例中,不超过约 0.5HPLC 面积%的任何单一杂质。

[0030] 所描绘化合物 2 的结构还打算包括化合物 2 的所有互变异构形式。另外,这里描绘的结构还打算包括仅在同位素增浓原子存在方面不同的化合物。举例来说,除氢经氘或氚置换或碳经 ^{13}C 或 ^{14}C 增浓碳置换外具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。

[0031] 化合物 2 的固体形式:

[0032] 已发现化合物 2 可以多种形式存在。所述形式包括多晶型物、溶剂合物、水合物和非晶形物。所有这些形式都由本发明涵盖。在某些实施例中,本发明提供呈一种或一种以上固体形式的混合物形式的化合物 2,所述固体形式选自多晶型物、溶剂合物、水合物和非晶形化合物 2。

[0033] 如本文中所用,术语“多晶型物”是指(非溶剂化形式的)不同晶体结构,在所述结构中化合物可结晶。如本文中所用,术语“溶剂合物”是指具有化学计量或非化学计量的量的溶剂并入晶体结构中的晶体形式。类似地,术语“水合物”是指具有化学计量或非化学计量的量的水并入晶体结构中的晶体形式。

[0034] 在某些实施例中,化合物 2 是结晶固体。在其它实施例中,化合物 2 是实质上不含非晶形化合物 2 的结晶固体。如本文中所用,术语“实质上不含非晶形化合物 2”的意思是化合物不含大量非晶形化合物 2。在某些实施例中,存在至少约 95 重量%的结晶化合物 2。在本发明的其它实施例中,存在至少约 99 重量%的结晶化合物 2。

[0035] 在某些实施例中,化合物 2 是纯晶体形式并且因此不具有并入晶体结构中的任何水或溶剂。已发现化合物 2 可以至少一种不同纯(意即无水)晶体形式或多晶型物形式存在。在一些实施例中,本发明提供在本文中称为形式 P1 的化合物 2 的多晶型形式。在某些实施例中,本发明提供在本文中称为形式 P22 的化合物 2 的多晶型形式。

[0036] 在某些实施例中,本发明提供化合物 2 的形式 P1。根据一方面,化合物 2 的形式 P1 具有与图 2 中所描绘的实质上类似的粉末 X 射线衍射图。根据另一个实施例,化合物 2 的形式 P1 的特征在于其在其粉末 X 射线衍射图中具有一个或一个以上选自约 6.21、约 9.48 和约 13.29° 2-θ 的峰。在一些实施例中,化合物 2 的形式 P1 的特征在于其在其粉末 X 射线衍射图中具有两个或两个以上选自约 6.21、约 9.48 和约 13.29° 2-θ 的峰。化合物 2 的形式 P1 的特征在于其在其粉末 X 射线衍射图中具有选自位于约 6.21、约 9.48 和约 13.29° 2-θ 处的峰的所有三个峰。

[0037] 如本文中所示,术语“约”在提及° 2-θ 值使用时是指所指定值 ±0.1° 2-θ。下文描述制备化合物 2 的形式 P1 的方法。

[0038] 在某些实施例中,本发明提供化合物 2 的形式 P22。根据一方面,化合物 2 的形式 P22 具有与图 6 中所描绘的实质上类似的粉末 X 射线衍射图。根据另一个实施例,化合物 2 的形式 P22 的特征在于其在其粉末 X 射线衍射图中具有一个或一个以上选自约 7.29、约 8.38 和约 11.12° 2-θ 的峰。在一些实施例中,化合物 2 的形式 P22 的特征在于其在其粉末 X 射线衍射图中具有两个或两个以上选自约 7.29、约 8.38 和约 11.12° 2-θ 的峰。化合物 2 的形式 P22 的特征在于其在其粉末 X 射线衍射图中具有选自位于约 7.29、约 8.38 和约 11.12° 2-θ 处的峰的所有三个峰。

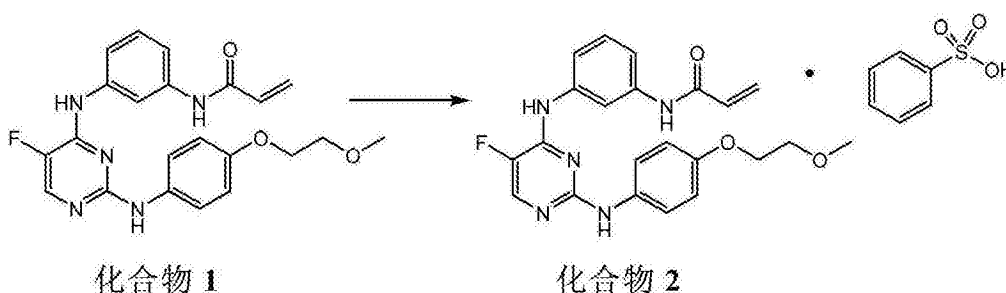
[0039] 在一些实施例中,形式 P22 的特征在于熔点为 194°C。下文描述制备化合物 2 的形式 P22 的方法。

[0040] 根据另一个实施例,本发明提供呈非晶形固体形式的化合物 2。非晶形固体已为所属领域的技术人员所熟知并且通常通过例如尤其冻干、熔融和从超临界流体沉淀的方法制备。

[0041] 提供化合物 2 的通用方法:

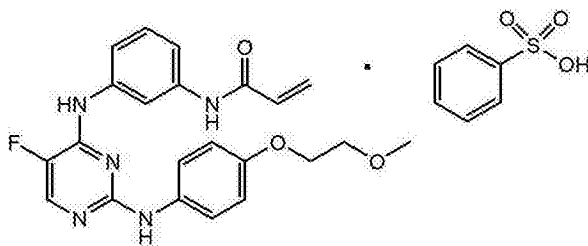
[0042] 化合物 1 是根据在' 610 公开案中详细描述的方法来制备,所述公开案的全文以引用的方式并入本文中。化合物 2 是根据以下流程由化合物 1 制备。

[0043]



[0044] 如上文通用流程中所描绘,化合物 2 是由化合物 1 通过将化合物 1 与苯磺酸组合形成其苯磺酸盐来制备。因此,本发明的另一方面提供制备化合物 2 的方法:

[0045]

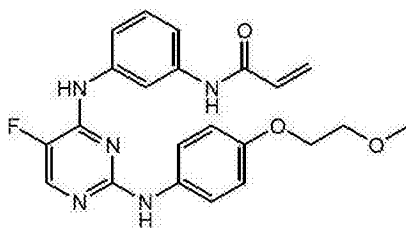


化合物 2

[0046] 所述方法包含以下步骤：

[0047] 提供化合物 1：

[0048]



化合物 1

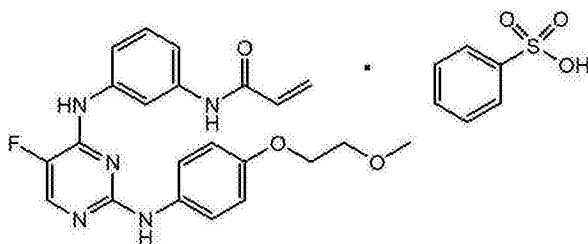
[0049] 将化合物 1 与苯磺酸在合适溶剂中组合；和

[0050] 视情况分离化合物 2。

[0051] 合适溶剂可溶解一种或一种以上反应组分，或者合适溶剂可利于搅拌一种或一种以上反应组分的悬浮液。适用于本发明的合适溶剂的实例是质子性溶剂、极性非质子性溶剂或其混合物。在某些实施例中，合适溶剂包括醚、酯、醇、酮或其混合物。在某些实施例中，合适溶剂是甲醇、乙醇、异丙醇或丙酮，其中所述溶剂是无水的或与水或庚烷组合。在其它实施例中，合适溶剂包括四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚、叔丁醇、正丁醇和乙腈。在另一个实施例中，合适溶剂是无水乙醇。在一些实施例中，合适溶剂是 MTBE。

[0052] 根据另一个实施例，本发明提供制备化合物 2 的方法：

[0053]

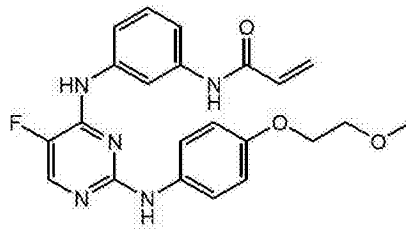


化合物 2

[0054] 所述方法包含以下步骤：

[0055] 将化合物 1：

[0056]



化合物 1

[0057] 与合适溶剂组合并且视情况加热以形成其溶液；

[0058] 向所述溶液中加入苯磺酸；和

[0059] 视情况分离化合物 2。

[0060] 如上文一般描述，将化合物 1 溶解于合适溶剂中，视情况在加热下进行。在某些实施例中，化合物 1 在约 50°C 到约 60°C 下溶解。在其它实施例中，化合物 1 在约 50°C 到约 55°C 下溶解。在其它实施例中，化合物 1 在溶剂的沸腾温度下溶解。在其它实施例中，化合物 1 在不进行加热下溶解。

[0061] 在某些实施例中，将约 1 当量苯磺酸加入化合物 1 中以得到化合物 2。在其它实施例中，将小于 1 当量的苯磺酸加入化合物 1 中以得到化合物 2。在其它实施例中，将大于 1 当量的苯磺酸加入化合物 1 中以得到化合物 2。在其它实施例中，将约 0.9 当量到约 1.1 当量的苯磺酸加入化合物 1 中以得到化合物 2。在另一个实施例中，将约 0.99 当量到约 1.01 当量的苯磺酸加入化合物 1 中以得到化合物 2。

[0062] 应了解，苯磺酸可以任何合适形式加入化合物 1 与合适溶剂的混合物中。举例来说，苯磺酸可以固体形式或以于合适溶剂中的溶液或悬浮液形式加入。合适溶剂可以是与化合物 1 组合的溶剂相同的合适溶剂或可以是不同溶剂。根据一个实施例，苯磺酸以固体形式加入。在某些实施例中，苯磺酸在加入化合物 1 中之前与合适溶剂组合。根据另一个实施例，苯磺酸以于合适溶剂中的溶液形式加入。在其它实施例中，溶解苯磺酸的合适溶剂是极性质子性或极性非质子性溶剂。所述溶剂包括水、醇、醚和酮。所述溶剂的实例包括水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚、叔丁醇、正丁醇和乙腈。在某些实施例中，合适溶剂是选自上文所述的溶剂并且是无水的。根据一个实施例，苯磺酸溶解于 MTBE 中。

[0063] 在某些实施例中，将含有化合物 2 的所得混合物冷却。在其它实施例中，将含有化合物 2 的混合物冷却到 20°C 以下。

[0064] 在某些实施例中，化合物 2 从混合物中沉淀。在另一个实施例中，化合物 2 从混合物中结晶。在其它实施例中，化合物 2 在溶液接种（意即将化合物 2 的晶体加入溶液中）后从溶液中结晶。

[0065] 结晶化合物 2 可从反应混合物中沉淀出来，或可通过经例如蒸发、蒸馏、过滤（例如纳米过滤、超滤）、逆渗透、吸收和反应的方法除去部分或所有溶剂、通过加入例如庚烷的反溶剂、通过冷却或通过这些方法的不同组合来产生。

[0066] 如上文一般描述，视情况分离化合物 2。应了解，化合物 2 可通过所属领域的技术人员已知的任何合适物理手段分离。在某些实施例中，通过过滤从上清液中分离沉淀的固体化合物 2。在其它实施例中，通过倾析上清液从上清液中分离沉淀的固体化合物 2。

[0067] 在某些实施例中，通过过滤从上清液中分离沉淀的固体化合物 2。

[0068] 在某些实施例中,在空气中干燥分离的化合物 2。在其它实施例中,在减压下,视情况在高温下干燥分离的化合物 2。

[0069] 用途、调配和投药

[0070] 医药学上可接受的组合物

[0071] 根据另一个实施例,本发明提供一种组合物,其包含化合物 2 和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。本发明的组合物中化合物 2 的量使得能有效地显著抑制生物样品或患者中的蛋白质激酶,尤其是至少一种 TEC- 激酶或其突变体。在某些实施例中,本发明的组合物中化合物 2 的量使得能有效地显著抑制生物样品或患者中的至少一种 TEC- 激酶或其突变体。在某些实施例中,本发明的组合物经调配用于授予需要所述组合物的患者。在一些实施例中,本发明的组合物经调配用于经口授予患者。

[0072] 如本文中所示,术语“患者”的意思是动物,优选为哺乳动物,并且最优选为人类。

[0073] 术语“医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指并不破坏用其调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可用于本发明组合物中的医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白质,例如人类血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶状二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素基物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物;聚乙二醇和羊毛脂。

[0074] 本发明的组合物可经口、肠外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入储集器授予。如本文中所示的术语“肠外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。组合物优选经口、腹膜内或静脉内授予。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可使用合适分散剂或湿润剂和悬浮剂根据所属领域中已知的技术来调配。无菌可注射制剂也可以是于无毒肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于 1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒剂和溶剂包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。此外,习惯使用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[0075] 出于这一目的,可采用任何温和不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(例如油酸和其甘油酯衍生物)适用于制备可注射剂,医药学上可接受的天然油(例如橄榄油或蓖麻油,尤其是呈其聚氧乙基化形式)同样适用。这些油溶液或悬浮液也可含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或通常用于调配医药学上可接受的剂型(包括乳液和悬浮液)的类似分散剂。其它常用表面活性剂(例如吐温(Tweens)、司盘(Spans))和常用于制造医药学上可接受的固体、液体或其它剂型的其它乳化剂或生物可用性增强剂也可用于调配目的。

[0076] 本发明的医药学上可接受的组合物可以任何经口可接受的剂型经口授予,所述剂型包括(但不限于)胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于经口使用的片剂的情况下,常用载剂包括乳糖和玉米淀粉。也通常加入例如硬脂酸镁的润滑剂。对于以胶囊形式经口授予来说,适用稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当需要水性悬浮液用于经口使用时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。需要时,也可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0077] 或者,本发明的医药学上可接受的组合物可以用于直肠投药的栓剂形式授予。这

些栓剂可通过将药剂与合适非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下是固体,但在直肠温度下是液体并且因此将在直肠中融化以释放药物。所述物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0078] 本发明的医药学上可接受的组合物也可局部投予,尤其是当治疗目标包括通过局部施用容易达到的区域或器官(包括眼、皮肤或下肠道的疾病)时。容易为这些区域或器官的每一者制备合适局部调配物。

[0079] 下肠道的局部施用可以直肠栓剂调配物(参见上文)或以合适灌肠剂调配物实现。也可使用局部经皮贴片。

[0080] 对于局部施用来说,医药学上可接受的组合物可调配于含有悬浮或溶解于一种或一种以上载剂中的活性组分的合适软膏中。用于局部投予本发明化合物的载剂包括(但不限于)矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,所提供的医药学上可接受的组合物可调配于含有悬浮或溶解于一种或一种以上医药学上可接受的载剂中的活性组分的合适洗剂或乳膏中。合适载剂包括(但不限于)矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0081] 对于眼科用途,所提供的医药学上可接受的组合物可在有或无例如氯苄烷铵(benzylalkonium chloride)的防腐剂存在下调配为于 pH 值经调节的等张无菌生理盐水中的微米尺寸化悬浮液或优选调配为于 pH 值经调节的等张无菌生理盐水中的溶液。或者,对于眼科用途,医药学上可接受的组合物可调配于例如矿脂的软膏中。

[0082] 本发明的医药学上可接受的组合物也可通过鼻用气溶胶或吸入投予。根据医药调配技术中所熟知的技术制备所述组合物,并且可采用苯甲醇或其它合适防腐剂、增强生物可用性的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它传统增溶剂或分散剂而制备为于生理盐水中的溶液。

[0083] 在一些实施例中,本发明的医药学上可接受的组合物经调配用于经口投予。

[0084] 可与载剂物质组合以产生单一剂型组合物的本发明化合物的量将视所治疗宿主、特定投药模式而变化。在某些实施例中,所提供的组合物经调配成使得向接受这些组合物的患者投予 0.01-100 毫克/千克体重/天的剂量的化合物 2。

[0085] 还应了解,任何特定患者的特定剂量和治疗方案将视多种因素而定,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、投药时间、排出率、药物组合和治疗医师的判断和所治疗特定疾病的严重性。组合物中化合物 2 的量也将视组合物中的特定化合物而定。

[0086] 化合物和医药学上可接受的组合物的用途

[0087] 本文所述的化合物 2 和组合物一般适用于抑制一种或一种以上酶的蛋白质激酶活性。受到本文所述化合物 2 和组合物抑制并且适用于本文所述方法的激酶实例包括 BTK 和其它 TEC- 激酶,包括 ITK、TEC、BMX 和 RLK,或其突变体。

[0088] 布鲁顿酪氨酸激酶(“BTK”)(TEC- 激酶的成员)是在除 T 淋巴细胞和自然杀手细胞以外的所有造血细胞类型中表达的一种关键信号传导酶。BTK 在连接细胞表面 B 细胞受体(B-cell receptor; BCR)刺激与下游细胞内反应的 B 细胞信号传导途径中发挥必要作用。

[0089] BTK 是 B 细胞发育、活化、信号传导和存活的一种关键调节剂 (黑崎 (Kurosaki), 免疫学新见 (Curr Op Imm), 2000, 276-281; 谢费尔 (Schaeffer) 和施瓦茨贝里 (Schwartzberg), 免疫学新见 (Curr Op Imm) 2000, 282-288)。此外, BTK 在许多其它造血细胞信号传导途径中起作用, 例如巨噬细胞中的 Toll 样受体 (Toll like receptor; TLR) 和细胞激素受体介导的 TNF- α 产生、肥大细胞中的 IgE 受体 (Fc_ ϵ _RI) 信号传导、抑制 B 谱系淋巴细胞中的 Fas/APO-1 细胞凋亡信号传导和胶原蛋白刺激的血小板聚集。参见例如 C. A. 杰弗里斯 (C. A. Jeffries) 等人, (2003), 生物化学杂志 (Journal of Biological Chemistry) 278 :26258-26264; N. J. 霍华德 (N. J. Horwood) 等人, (2003), 实验医学杂志 (The Journal of Experimental Medicine) 197 :1603-1611; 易威奇 (Iwaki) 等人, (2005), 生物化学杂志 (Journal of Biological Chemistry) 280(48) :40261-40270; 瓦西列夫 (Vassilev) 等人 (1999), 生物化学杂志 (Journal of Biological Chemistry) 274(3) :1646-1656; 和奎克 (Quek) 等人 (1998), 当代生物学 (Current Biology) 8(20) :1137-1140。

[0090] BTK 中具有突变的患者的 B 细胞发育完全阻断, 使得几乎完全不存在成熟 B 淋巴细胞和浆细胞、Ig 水平严重降低和对唤回抗原的体液反应受到完全抑制 (概述于维希宁 (Vihinen) 等人生物科学前沿 (Frontiers in Bioscience) 5 :d917-928 中)。缺乏 BTK 的小鼠还具有减少的周边 B 细胞数量和大为降低的 IgM 和 IgG3 血清水平。小鼠中的 BTK 缺失对由抗 IgM 诱导的 B 细胞增殖具有深远影响, 并且抑制对非胸腺依赖性 II 型抗原的免疫反应 (埃姆尔 (Ellmeier) 等人, 实验医学杂志 (J Exp Med) 192 :1611-1623 (2000))。BTK 还在经由高亲和力 IgE 受体 (Fc_ ϵ _RI) 活化肥大细胞中发挥关键作用。缺乏 BTK 的鼠类肥大细胞在 Fc_ ϵ _RI 交联后具有减少的脱粒并且促发炎症性细胞激素产生减少 (川上 (Kawakami) 等人白细胞生物学杂志 (Journal of Leukocyte Biology) 65 :286-290)。

[0091] 化合物 2 是 BTK 抑制剂并且因此适用于治疗一种或一种以上与 BTK 活性相关的病症。因此, 在一些实施例中, 本发明提供治疗 BTK 介导的病症的方法, 其包含向有需要的患者投予化合物 2 或其医药学上可接受的组合物的步骤。

[0092] 如本文中所示, 术语“BTK 介导的”病症或病状的意思是已知 BTK 或其突变体发挥作用的任何疾病或其它有害病状。因此, 本发明的另一个实施例涉及治疗一种或一种以上已知 BTK 或其突变体发挥作用的疾病或减轻其严重性。特定来说, 本发明涉及治疗选自增殖性病症或自体免疫性病症的疾病或病状或减轻其严重性的方法, 其中所述方法包含向有需要的患者投予本发明的化合物 2 或组合物。

[0093] 在一些实施例中, 本发明提供治疗一种或一种以上与 BTK 相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法。在一些实施例中, 疾病或病状是自体免疫性疾病, 例如发炎性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔氏病 (Still' s disease)、青少年关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto' s thyroiditis)、沃德氏甲状腺炎 (Ord' s thyroiditis)、葛瑞夫兹氏病 (Graves' disease)、休格连氏综合症 (Sjogren' s syndrome)、多发性硬化症、格-巴二氏综合症 (Guillain-Barre syndrome)、急性散播性脑脊髓炎、艾迪森氏病 (Addison' s disease)、眼球斜视阵挛-肌阵挛综合症 (opsoclonus-myoclonus syndrome)、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗体综合症、再生障碍性贫血、自体免疫性肝炎、乳糜泻、古巴士德氏综合症 (Goodpasture' s syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性

肝硬化、瑞特氏综合症 (Reiter' s syndrome)、高安氏动脉炎 (Takayasu' s arteritis)、颞动脉炎、温型自体免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病 (Wegener' s granulomatosis)、牛皮癣、全身脱毛、白塞氏病 (Behcet' s disease)、慢性疲劳、自主神经障碍、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直 (neuromyotonia)、硬皮病或外阴疼痛。在一些实施例中, 疾病或病状是过度增殖性疾病或免疫介导的疾病, 包括移植器官或组织的排斥反应和后天免疫缺乏综合症 (Acquired Immunodeficiency Syndrome ;AIDS, 也称为 HIV)。

[0094] 在一些实施例中, 本发明提供治疗一种或一种以上与 BTK 相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法, 其中所述疾病或病状是选自异种免疫性病状或疾病, 其包括 (但不限于) 移植物抗宿主疾病、移植、输注、全身性过敏反应、过敏症 (例如对植物花粉、乳胶、药物、食物、昆虫毒物、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂等的过敏症)、I 型过敏、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和异位性皮肤炎。

[0095] 在一些实施例中, 本发明提供治疗一种或一种以上与 BTK 相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法, 其中所述疾病或病状是选自发炎性疾病, 例如哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮肤炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳房炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰脏炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎 (pneumonitis)、肺炎 (pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、耳咽管炎、窦炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0096] 在一些实施例中, 本发明提供治疗一种或一种以上与 BTK 相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法, 其中所述疾病或病状是选自癌症。在一实施例中, 癌症是 B 细胞增殖性病状, 例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、B 细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤 / 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤 (也称为浆细胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin' s lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin' s lymphoma)、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、结内边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma) / 白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。在一些实施例中, 癌症是乳癌、前列腺癌或肥大细胞癌 (例如肥大细胞瘤、肥大细胞白血病、肥大细胞肉瘤、全身性肥大细胞增多症)。在一个实施例中, 癌症是骨癌。在另一个实施例中, 癌症具有其它原发性起源并且转移到骨骼中。

[0097] 在一些实施例中, 本发明提供治疗一种或一种以上与 BTK 相关的疾病或病状或减轻其严重性的方法, 所述疾病或病状包括骨骼与关节疾病, 包括 (但不限于) 类风湿性关节炎、血清阴性脊椎关节病 (包括僵直性脊椎炎、牛皮癣性关节炎和瑞特氏病)、白塞氏病、休格连氏综合症、全身性硬化症、骨质疏松症、骨癌和骨转移。

[0098] 在一些实施例中, 本发明提供治疗一种或一种以上与 BTK 相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法, 其中所述疾病或病状是选自血栓栓塞病症, 例如心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉绕通术后再闭塞、主动脉冠状动脉绕通术后再狭窄、中风、短暂性局部缺血、周边动脉闭塞病症、肺栓塞或深静脉血栓形成。

[0099] 在一些实施例中,本发明提供治疗一种或一种以上与 BTK 相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法,所述疾病和病状包括感染性和非感染性发炎过程和自体免疫性与其它发炎性疾病。这些自体免疫性与发炎性疾病、病症和综合症包括发炎性骨盆疾病、尿道炎、皮肤晒伤、窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮炎、齿龈炎、阑尾炎、胰脏炎、胆囊炎、丙种球蛋白血症、牛皮癣、过敏症、克罗恩氏病 (Crohn' s disease)、大肠急躁症、溃疡性结肠炎、休格连氏病、组织移植排斥反应、移植器官的超急性排斥反应、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease ;COPD)、自体免疫性多腺体病 (也称为自体免疫性多腺体综合症)、自体免疫性秃头症、恶性贫血、肾小球肾炎、皮炎、多发性硬化症、硬皮病、血管炎、自体免疫性溶血性和血小板减少性病况、古巴士德氏综合症、动脉粥样硬化、艾迪森氏病、帕金森氏病 (Parkinson' s disease)、阿兹海默氏病、I 型糖尿病、败血性休克、全身性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus ;SLE)、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、青少年关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、异位性皮炎、退化性关节疾病、白斑病、自体免疫性垂体低能症、格-巴二氏综合症、白塞氏病、硬皮病、蕈样真菌病、急性发炎性反应 (例如急性呼吸窘迫综合症和局部缺血 / 再灌注损伤) 和葛瑞夫兹氏病。

[0100] 在一些实施例中,本发明提供治疗一种或一种以上与 BTK 相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法,所述疾病和病状是选自类风湿性关节炎、多发性硬化症、糖尿病、B 细胞慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨癌、结肠直肠癌、胰腺癌、骨转移、骨质疏松症、大肠急躁症、克罗恩氏病、狼疮和肾移植。

[0101] BTK 是 TEC- 激酶的成员,所述成员在 Btk 的相同位置 Cys481 处具有共同的半胱氨酸,其如' 610 公开案中所述也能够受到不可逆抑制。因此,受到本文所述化合物 2 和组合物抑制并且适用于本文所述方法的激酶实例包括除 BTK 以外的其它 TEC- 激酶,包括 ITK、TEC、BMX 和 RLK,或其突变体。

[0102] 化合物 2 作为 TEC- 激酶或其突变体的抑制剂的活性可在活体外、活体内或于细胞系中进行分析。活体外分析包括确定磷酸化活性的抑制和 / 或后续功能性结果或活化 TEC- 激酶或其突变体的 ATP 酶活性的分析。另一种活体外分析法定量化合物 2 结合 TEC- 激酶的能力。可通过在结合之前放射性标记抑制剂、分离抑制剂 /TEC- 激酶 (意即 TEC、BTK、ITK、RLK 和 BMX 复合物) 并且确定放射性标记的结合量来测量抑制剂结合性。分析化合物 2 作为 TEC- 激酶或其突变体的抑制剂的详细条件在' 610 公开案中详细阐述。

[0103] 蛋白质酪氨酸激酶是一种催化磷酸根从 ATP 或 GTP 转移到位于蛋白质底物上的酪氨酸残基的酶。受体酪氨酸激酶通过经由磷酸化过程活化第二信息效应子从细胞外部传输信号到内部。多种细胞过程是由这些信号推动,包括增殖、碳水化合物利用、蛋白质合成、血管生成、细胞生长和细胞存活。

[0104] 如本文中所述,术语“治疗”是指逆转、减轻如本文中所述的疾病或病症或其一种或一种以上症状、延迟其发作或抑制其进展。在一些实施例中,可在已发展出一种或一种以上症状后授予所述治疗。在其它实施例中,可在症状不存在时授予所述治疗。举例来说,可在症状发作之前对易感个体 (例如根据症状病史和 / 或根据遗传或其它易感性因素) 授予

所述治疗。也可在症状已消退后继续进行治疗,例如以防止或延迟其复发。

[0105] 非受体酪氨酸激酶的 TEC 家族(本文中称为“TEC-激酶”)在经由抗原-受体(例如 TCR、BCR 和 Fc 受体)的信号传导中发挥重要作用(概述于 A 米勒(Miller A)等人免疫学新见(Current Opinion in Immunology)14 ;331-340(2002)中)。TEC-激酶是 T 细胞活化所必需的。所述家族的两个成员 Itk、Rlk 和在 T 细胞中于抗原受体接合的下游活化并且向下游效应子(包括 PLC- γ)传输信号。在小鼠中 Itk 与 Rlk 的组合缺失造成 TCR 反应的完全抑制,包括增殖、细胞激素产生和对细胞内寄生物(弓虫(*Toxoplasma gondii*))的免疫反应(谢费尔(Schaeffer)等人,科学(Science)284 ;638-641(1999))。缺乏 ITK/RLK 的 T 细胞可使 TCR 接合后出现细胞内信号传导;但肌醇三磷酸的产生、钙移动和 MAP 激酶活化都减少。Tec-激酶也是 B 细胞发育和活化所必需的。

[0106] TEC-激酶包括 5 个家族成员,其主要在造血细胞中表达:TEC、BTK、ITK(也称为 TSK 和 EMT)、RLK(也称为 TXK)和 BMX(也称为 ETK)。其它相关 TEC-激酶已在黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)、斑马鱼(zebrafish)(斑马鱼(*Danio rerio*))、虎纹鳐(skate)(晶吻鳐(*Raja eglanteria*))和海胆(紫海胆(*Anthocidaris crassispina*))中发现。

[0107] 化合物 2 是一种或一种以上 TEC-激酶的抑制剂并且因此适用于治疗一种或一种以上与一种或一种以上 TEC-激酶的活性相关的病症。因此,在某些实施例中,本发明提供治疗 TEC 介导的病症的方法,其包含向有需要的患者授予化合物 2 或其医药学上可接受的组合物的步骤。

[0108] 如本文中所示,术语“TEC 介导的病状”的意思是已知 TEC-激酶发挥作用的任何疾病或其它有害病状。所述病状包括本文中和 M 梅尔彻斯(Melcher, M)等人,“TEC 家族激酶在发炎性疾病中之作用(The Role of TEC Family Kinases in Inflammatory Processes)”,医药化学中的消炎和抗过敏药(Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry),第 6 卷,第 1 期,第 61-69 页(2007 年 2 月)中所述者。因此,本发明的另一个实施例涉及治疗一种或一种以上已知 TEC-激酶发挥作用的疾病或减轻其严重性。特定来说,本发明涉及治疗选自以下的疾病或病状或减轻其严重性的方法:自体免疫性、发炎性、增殖性和过度增殖性疾病和免疫介导的疾病,包括移植器官或组织的排斥反应和后天免疫缺乏综合症(AIDS)(也称为 HIV),其中所述方法包含向有需要的患者授予化合物 2 或其组合物。

[0109] 在一些实施例中,本发明提供治疗一种或一种以上与 TEC-激酶相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法,所述疾病和病状包括呼吸道疾病,包括(但不限于)可逆性阻塞性气管疾病,包括哮喘,例如支气管、过敏性、内因性、外因性和粉尘哮喘,尤其是慢性或顽固性哮喘(例如迟发性哮喘气管高反应性)和支气管炎。在一些实施例中,本发明提供治疗一种或一种以上与 TEC-激酶相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法,所述疾病和病状包括那些以鼻粘膜发炎为特征的病状,包括急性鼻炎、过敏性、萎缩性鼻炎和慢性鼻炎,包括干酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化脓性鼻炎、干燥性鼻炎和药物性鼻炎;膜性鼻炎,包括浮膜性、纤维素性和伪膜性鼻炎和腺病性鼻炎;季节性鼻炎,包括神经性鼻炎(枯草热)和血管舒缩性鼻炎、类肉瘤病、农夫肺和相关疾病、纤维样肺和特发性间质性肺炎。

[0110] 在一些实施例中,本发明提供治疗一种或一种以上与 TEC-激酶相关的疾病和病

状或减轻其严重性的方法,所述疾病和病状包括骨骼与关节疾病,包括(但不限于)类风湿性关节炎、血清阴性脊椎关节病(包括僵直性脊椎炎、牛皮癣性关节炎和瑞特氏疾病)、白塞氏病、休格连氏综合症、全身性硬化症、骨质疏松症、骨癌和骨转移。

[0111] 在一些实施例中,本发明提供治疗一种或一种以上与 TEC- 激酶相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法,所述疾病和病状包括皮肤疾病和病症,包括(但不限于)牛皮癣、全身性硬化症、异位性皮肤炎、接触性皮肤炎和其它湿疹性皮肤炎、脂溢性皮肤炎、扁平苔癣、天疱疮、大疱性天疱疮、大疱性表皮松懈、荨麻疹、血管性皮肤炎、血管炎、红斑、皮肤嗜伊红细胞增多症(cutaneous eosinophilias)、葡萄膜炎、秃头症、脱发和春季结膜炎。

[0112] 在一些实施例中,本发明提供治疗一种或一种以上与 TEC- 激酶相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法,所述疾病和病状包括胃肠道疾病和病症,包括(但不限于)乳糜泻、直肠炎、嗜伊红细胞性胃肠炎、肥大细胞增多症、胰脏炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、对远离消化道的部位起作用的食物相关性过敏症,例如偏头痛、鼻炎和湿疹。

[0113] 在一些实施例中,本发明提供治疗一种或一种以上与 TEC- 激酶相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法,所述疾病和病状包括其它组织的疾病和病症和全身性疾病,包括(但不限于)多发性硬化症、动脉粥样硬化、红斑狼疮、全身性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎、重症肌无力、I 型糖尿病、肾病综合症、嗜伊红细胞增多性筋膜炎、超 IgE 综合症、瘤型麻风、塞扎里综合症(sezary syndrome)和特发性血小板减少性紫癜、血管成形术后再狭窄、肿瘤(例如白血病、淋巴瘤和前列腺癌)和动脉粥样硬化。

[0114] 在一些实施例中,本发明提供治疗一种或一种以上与 TEC- 激酶相关的疾病和病状或减轻其严重性的方法,所述疾病和病状包括同种异体移植排斥反应,包括(但不限于)例如肾、心脏、肝、肺、骨髓、皮肤和角膜移植后的急性和慢性同种异体移植排斥反应;和慢性移植物抗宿主疾病。

[0115] 在一些实施例中,本发明涉及治疗一种或一种以上如上文所列举的与 TEC- 激酶相关的疾病或病状或减轻其严重性的方法,其中所述方法包含向有需要的患者授予本发明的化合物 2 或组合物。

[0116] 根据本发明的方法,化合物 2 和其组合物可使用有效治疗癌症、自体免疫性病症、神经退化性或神经病症、精神分裂症、骨相关病症、肝病或心脏病或减轻其严重性的任何量和任何投药途径授予。所需确切量将视个体的物种、年龄和一般状况、感染的严重性、特定药剂、其投药模式等而在个体间变化。本发明的化合物 2 和组合物优选调配成剂量单位形式以便于剂量的授予和均一性。如本文中所使用的表述“剂量单位形式”是指适于待治疗患者的药剂的物理离散单位。然而,应了解,本发明的化合物和组合物的总日用量将由主治医师在合理医学判断的范围内决定。用于任何特定患者或生物体的具体有效剂量将视多种因素而定,包括所治疗的病症和病症的严重性;所用具体化合物的活性;所用具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用具体化合物的投药时间、投药途径和排出率;治疗持续时间;与所用具体化合物组合或同时使用的药物;和医学技术中熟知的类似因素。

[0117] 本发明的医药学上可接受的组合物可视所治疗感染的严重性而经口、经直肠、肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经颊、以经口或经鼻喷雾形式等授予人类和其它动物。在某些实施例中,本发明化合物可以每天每千克个体体重约

0.01 毫克到约 50 毫克并且优选每天每千克个体体重约 1 毫克到约 25 毫克的剂量每天一次或一次以上经口或肠外投予,以获得所要治疗效果。

[0118] 用于经口投药的液体剂型包括(但不限于)医药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除化合物 2 外,液体剂型也可含有所属领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯,和其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物也可包括佐剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和加香剂。

[0119] 可根据已知技术使用合适分散剂或湿润剂和悬浮剂调配可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可以是于肠外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如于 1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒剂和溶剂包括水、林格氏溶液、U. S. P. 和等张氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油习惯用作溶剂或悬浮介质。出于这一目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成单甘油酯和二甘油酯。此外,在可注射剂的制备中使用脂肪酸,例如油酸。

[0120] 可注射调配物可例如通过经由细菌截留过滤器过滤或通过并入杀菌剂来灭菌,所述可注射调配物呈可在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0121] 为延长本发明的化合物 2 的作用,通常需要减缓化合物从皮下或肌肉内注射的吸收。这可通过使用具有水溶性差的结晶或非晶形物质的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则视其溶解速率而定,溶解速率又可取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将化合物溶解或悬浮于油性媒剂中来延迟肠外投予的化合物的吸收。可注射的积存形式通过在生物可降解聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物的微胶囊基质来制备。视化合物与聚合物的比率和所采用的特定聚合物的性质而定,可控制化合物的释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也通过将化合物包覆于与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备可注射积存调配物。

[0122] 用于直肠或阴道投药的组合物优选为栓剂,所述栓剂可通过将本发明的化合物 2 与合适非刺激性赋形剂或载剂(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,所述赋形剂或载剂在室温下是固体但在体温下是液体并且因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[0123] 用于经口投药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在所述固体剂型中,化合物 2 与至少一种医药学上可接受的惰性赋形剂或载剂(例如柠檬酸钠或磷酸氢二钙)和/或以下物质混合:a) 填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅胶;b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 保湿剂,例如甘油;d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶解阻滞剂,例如石蜡;f) 吸收促进剂,例如四级铵化合物;g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸附剂,例如高岭土和膨润土;和 i) 润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可包含缓冲剂。

[0124] 也可使用类似类型的固体组合物作为使用例如乳糖 (lactose 或 milk sugar) 以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可制备成具有包衣和外壳, 例如肠溶包衣和医药调配技术中熟知的其它包衣。其可视情况含有遮光剂, 并且也可具有使其仅在或优先在肠道的特定部分中释放或视情况以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。类似类型的固体组合物也可用作使用例如乳糖 (lactose 或 milk sugar) 以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0125] 化合物 2 也可呈具有一种或一种以上如上所述的赋形剂的微囊封形式。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可制备成具有包衣和外壳, 例如肠溶包衣、释放控制包衣和医药调配技术中熟知的其它包衣。在这些固体剂型中, 活性化合物可与至少一种惰性稀释剂混合, 例如蔗糖、乳糖或淀粉。如同在通常实践中, 所述剂型也可包含除惰性稀释剂以外的其它物质, 例如压片润滑剂和其它压片助剂, 例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下, 剂型也可包含缓冲剂。其可视情况含有遮光剂, 并且也可具有使其仅在或优先在肠道的特定部分中释放或视情况以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0126] 用于局部或经皮授予本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾、吸入剂或贴片。需要时, 在无菌条件下将活性组分与医学上可接受的载剂和任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用调配物、滴耳剂和滴眼剂也涵盖于本发明的范围内。此外, 本发明涵盖使用经皮贴片, 所述经皮贴片具有向身体控制传递化合物的额外优点。所述剂型可通过将化合物溶解或分散于合适介质中来制备。也可使用吸收增强剂来提高化合物穿过皮肤的流量。可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0127] 根据一个实施例, 本发明涉及抑制生物样品中的蛋白质激酶活性的方法, 其包含使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0128] 根据另一个实施例, 本发明涉及抑制生物样品中 TEC- 激酶或其突变体的活性的方法, 其包含使所述生物样品与化合物 2 或包含所述化合物的组合物接触的步骤。在某些实施例中, 本发明涉及不可逆地抑制生物样品中 TEC- 激酶或其突变体的活性的方法, 其包含使所述生物样品与化合物 2 或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0129] 如本文中所述的术语“生物样品”包括 (但不限于) 细胞培养物或其萃取物; 由哺乳动物获得的活组织检查物质或其萃取物; 和血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其萃取物。

[0130] 抑制生物样品中的蛋白质激酶或选自 TEC- 激酶的蛋白质激酶或其突变体的活性适用于所属领域的技术人员已知的多种目的。所述目的的实例包括 (但不限于) 输血、器官移植、生物试样贮存和生物分析。

[0131] 本发明的另一个实施例涉及抑制患者的蛋白质激酶活性的方法, 其包含向所述患者授予化合物 2 或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0132] 根据另一个实施例, 本发明涉及抑制患者的一种或一种以上 TEC- 激酶或其突变体的活性的方法, 其包含向所述患者授予化合物 2 或包含所述化合物的组合物的步骤。根据某些实施例, 本发明涉及不可逆地抑制患者的一种或一种以上 TEC- 激酶或其突变体的

活性的方法,其包含向所述患者授予化合物 2 或包含所述化合物的组合物的步骤。在其它实施例中,本发明提供治疗有需要的患者的由一种或一种以上 TEC- 激酶或其突变体介导的病症的方法,其包含向所述患者授予化合物 2 或其医药学上可接受的组合物的步骤。所述病症在本文中详细描述。

[0133] 本发明每一方面的所有特征都在加以必要变更下适用于所有其它方面。

[0134] 为了能更全面地理解本文所描述的本发明,阐述以下实例。应了解,这些实例仅用于说明性目的,而不应解释为以任何方式限制本发明。

[0135] 例证

[0136] 如下文实例中所述,在某些示范性实施例中,化合物是根据以下通用程序制备。应了解,尽管通用方法描述某些本发明化合物的合成,但以下通用方法和所属领域的技术人员已知的其它方法可用于本文所述的所有化合物和这些化合物中每一者的子类 and 种类。

[0137] 通用程序

[0138] 在具有 Cu-K α 辐射和 LynxEye 检测器的布鲁克 (Bruker) D8Advance 上获得粉末 X 射线衍射图。使粉末样品沉积于零背景抛光硅样品固持器上并且在测量期间旋转。如下执行测量:40kV/40mA 管功率,0.02° 2- θ 步长,37 秒步进时间,和 2.5-50° 2- θ 扫描范围。

[0139] 在布鲁克 DPX-300MHz 型 NMR 光谱仪上获得质子核磁共振 (^1H NMR) 光谱。使用 30° 激发脉冲,在 1 秒脉冲延迟下,以 16 次扫描,在 300.13MHz 下记录 ^1H NMR 光谱。使用氘化 DMSO 作为溶剂。

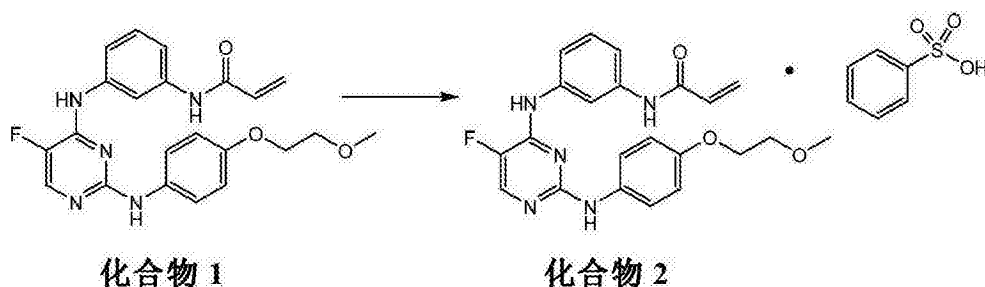
[0140] 在帕金埃尔默 (Perkin Elmer) DSC7 上使用封闭金坩埚获得 DSC 数据。在氮气下填充和干燥样品。所述仪器在 -50°C 到 250°C 下以 10K/min 加热样品。

[0141] 使用耐驰热微量天平 (Netzsch Thermo-Microbalance) TG 209 和布鲁克 FT-IR 光谱仪 Vector 22 获得 TG-FTIR 数据。在氮气氛围下在铝坩埚 (具有微孔) 上测量样品并且以 10K/min 从 25°C 加热到 250°C。

[0142] 实例 1

[0143] 制备化合物 2 (形式 P1)

[0144]



[0145] 化合物 1 是根据' 610 公开案的实例 20 中详细描述的方法来制备,所述公开案的全文以引用的方式并入本文中。

[0146] 如下制备化合物 1 的苯磺酸盐,意即化合物 2。在氮气下将化合物 1 加入 MTBE 中以形成浆料并且将混合物加热到 50-55°C。加入含苯磺酸的 MTBE 并且搅拌所得混合物 1 小时。使混合物冷却到 0-5°C 并且搅拌 1 小时。通过过滤收集所得固体,接着在真空下在 65-70°C 下干燥,得到化合物 2。所得物质的表征表明化合物 2 呈结晶形式并且这种结晶形

式称为形式 P1。

[0147] 化合物 2 形式 P1 的 FT- 拉曼光谱描绘于图 1 中。

[0148] 化合物 2 形式 P1 的 PXRD 描绘于图 2 中。下表 1 列出所观测到的化合物 2 形式 P22 的 X 射线衍射峰, 其中每一值以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示。

[0149] 表 1. 所观测到的化合物 2(形式 P1) 的 X 射线衍射峰

[0150]

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

[0151] 化合物 2 形式 P1 的 TG-FTIR 描绘于图 3 中。所得热分析图显示在 130-160 $^{\circ}\text{C}$ 的步骤中损失约 0.9 重量%二氯甲烷(残余溶剂)。

[0152] 化合物 2 形式 P1 的 DSC 描绘于图 4 和图 5 中。

[0153] 实例 2

[0154] 化合物 2 的溶解度

[0155] 在十七种溶剂和两种溶剂混合物中通过手动稀释结合目测来测量化合物 2 在室温下的溶解度。结果汇总于下表 2 中。

[0156] 表 2 化合物 2 的溶解度

	溶剂	溶解度 mg/mL	溶剂	溶解度 mg/mL
[0157]	水	<1	THF	~2
	甲苯	<1	丙酮	~2.5
	TBME	<1	乙二醇	22<S<17
	1,4-二噁烷	<1	甲醇	26<S<29
	乙酸乙酯	<1	苯甲醇	97<S<194
	CH ₂ Cl ₂	<1	DMF	>184
[0158]	异丙醇	<1	吡啶	>234
	苯甲醚	<1	1:1 DMF:H ₂ O	71<S<106
	CH ₃ CN	~2	3:7 DMF:H ₂ O	16<S<18
	乙醇	~2	-	-

[0159] 实例 3

[0160] 制备化合物 2(形式 P22)

[0161] 将化合物 2(82.2mg) 悬浮于甲基乙基酮 (6mL) 中并且将悬浮液加热到 68°C, 同时添加 8mL 甲基乙基酮。获得澄清溶液并且加热到 75°C。使溶液冷却到 5°C 并且部分蒸发溶剂, 获得白色沉淀物。通过过滤器离心回收所得固体, 得到形式 P22。表征物质并且结果如下:

[0162] 化合物 2 形式 P22 与形式 P1 的 PXRD 图的比较描绘于图 6 中。形式 P22 的 FT-拉曼光谱描绘于图 7 中。形式 P22 的 TG-FTIR 谱描绘于图 8 中。形式 P22 的 ¹H NMR 描绘于图 9 中并且与化合物 2 与其苯磺酸盐的比率为 1 : 1 的结构一致。DSC 热分析图描绘于图 10 中并且显示在 193.7°C 下具有单一吸热过程。

[0163] 下表 3 列出所观测到的化合物 2 的形式 P22 的 X 射线衍射峰, 其中每一值以 ° 2-θ 表示。

[0164] 表 3. 所观测到的化合物 2(形式 P22) 的 X 射线衍射峰

[0165]

2-θ	2-θ
7.29	19.43
8.38	20.00
8.79	20.53
11.12	22.08
12.99	22.38
13.88	23.21
14.65	23.66

15.57	24.34
16.56	24.60
16.89	26.22
17.04	27.93
17.69	28.78
18.35	29.76
19.10	

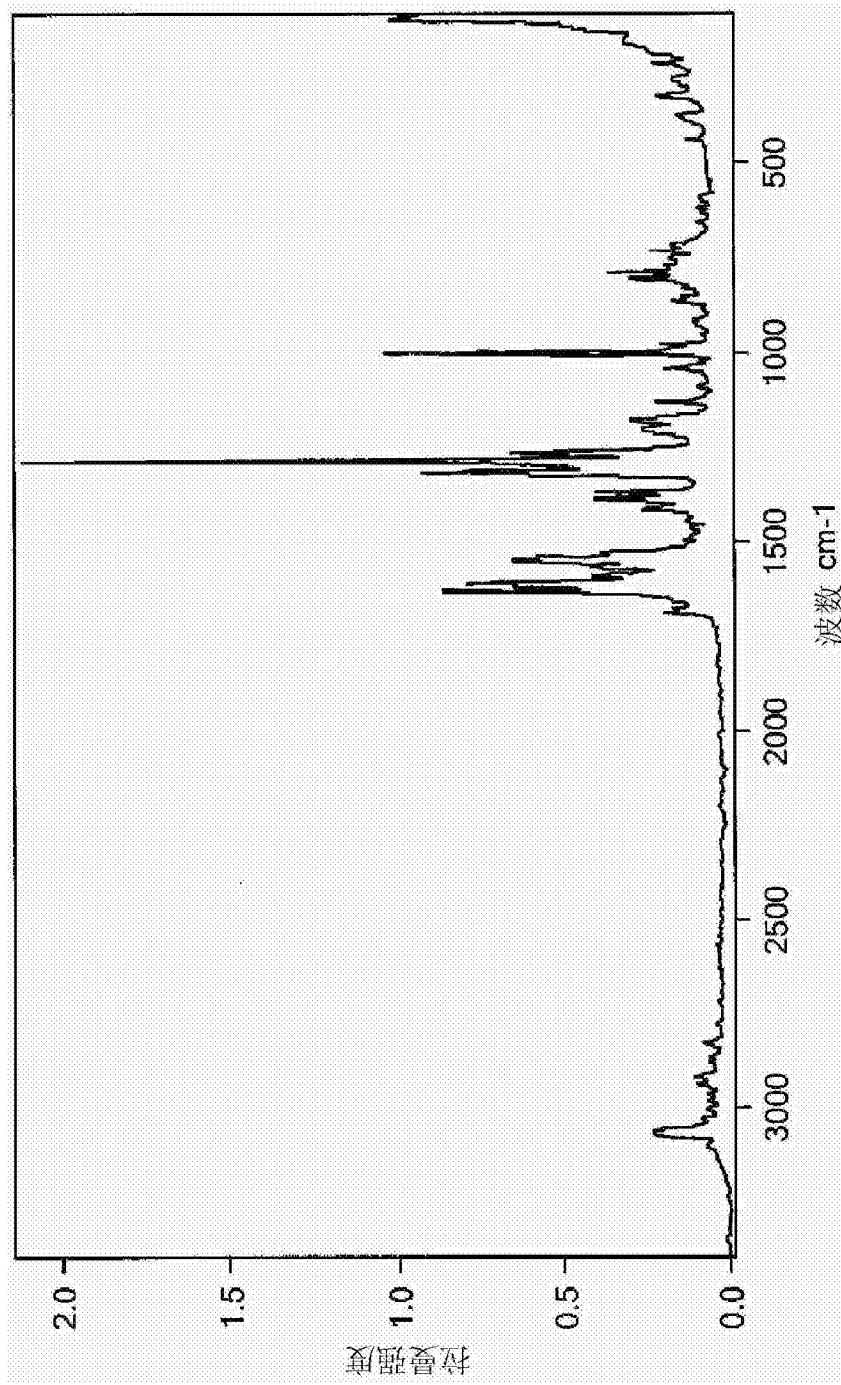


图 1

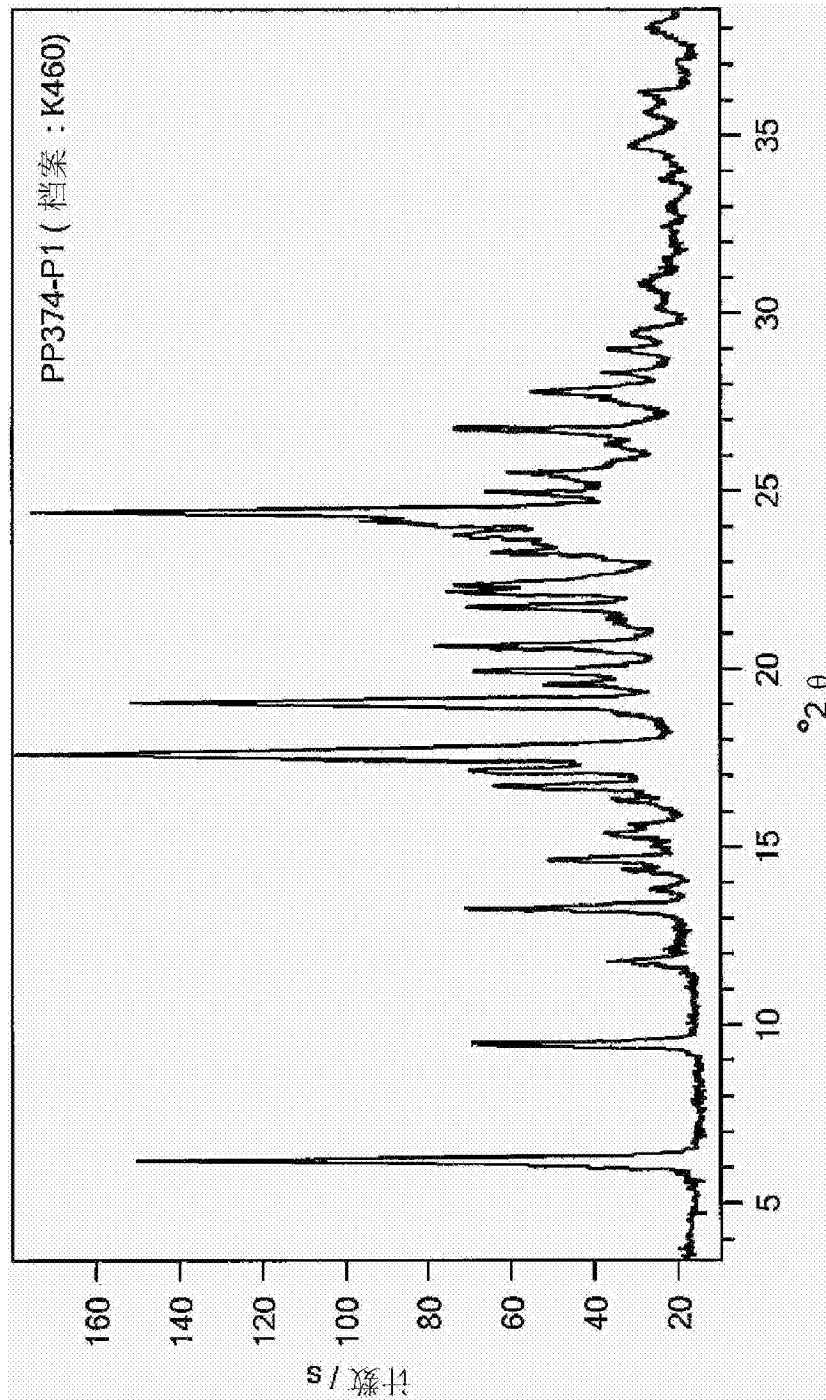


图 2

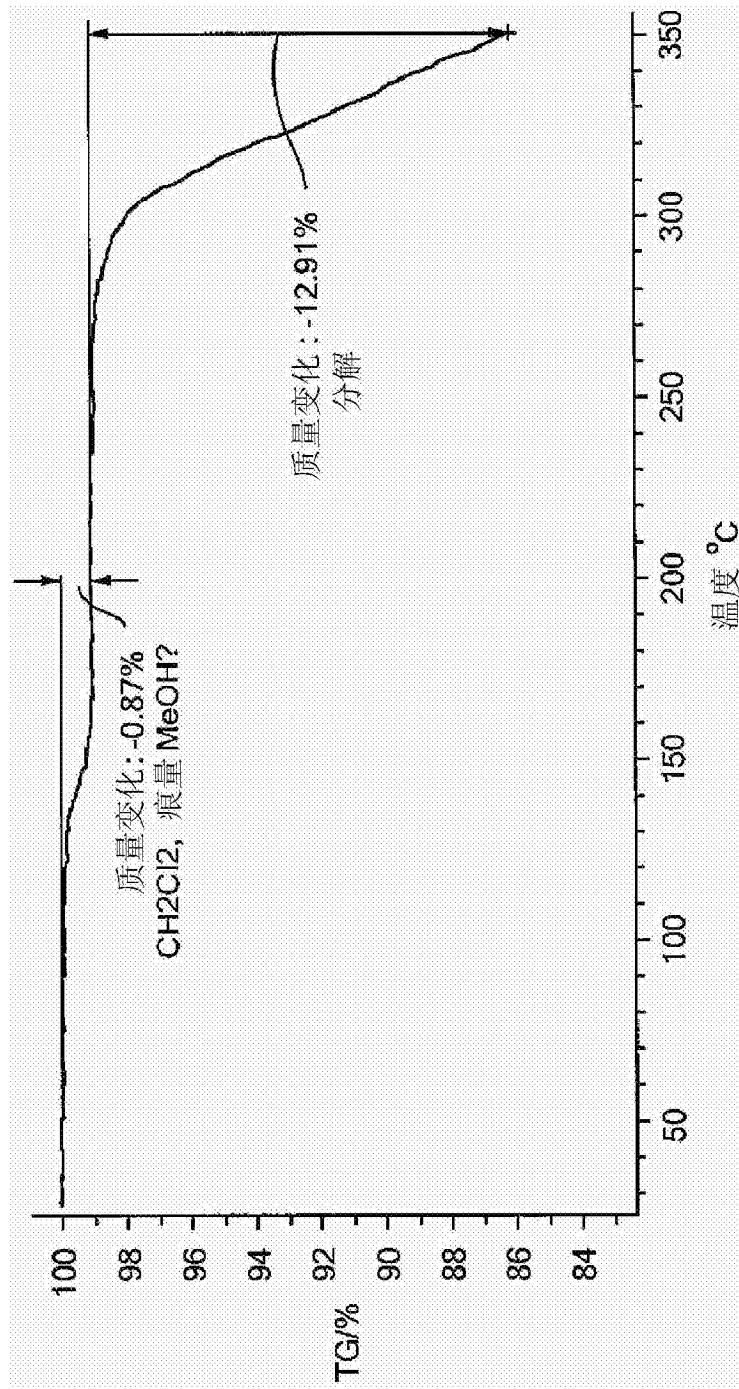


图 3

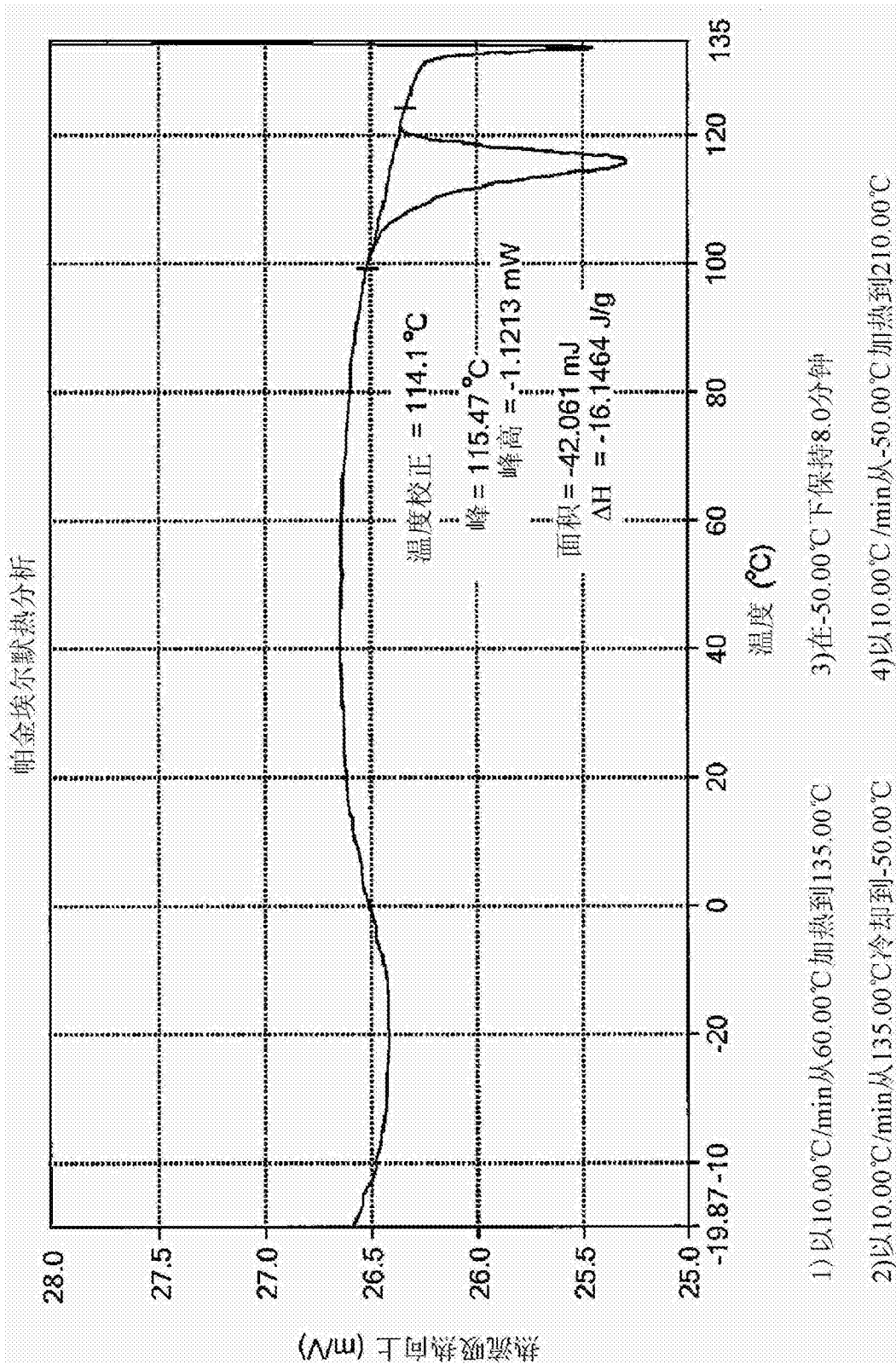


图 4

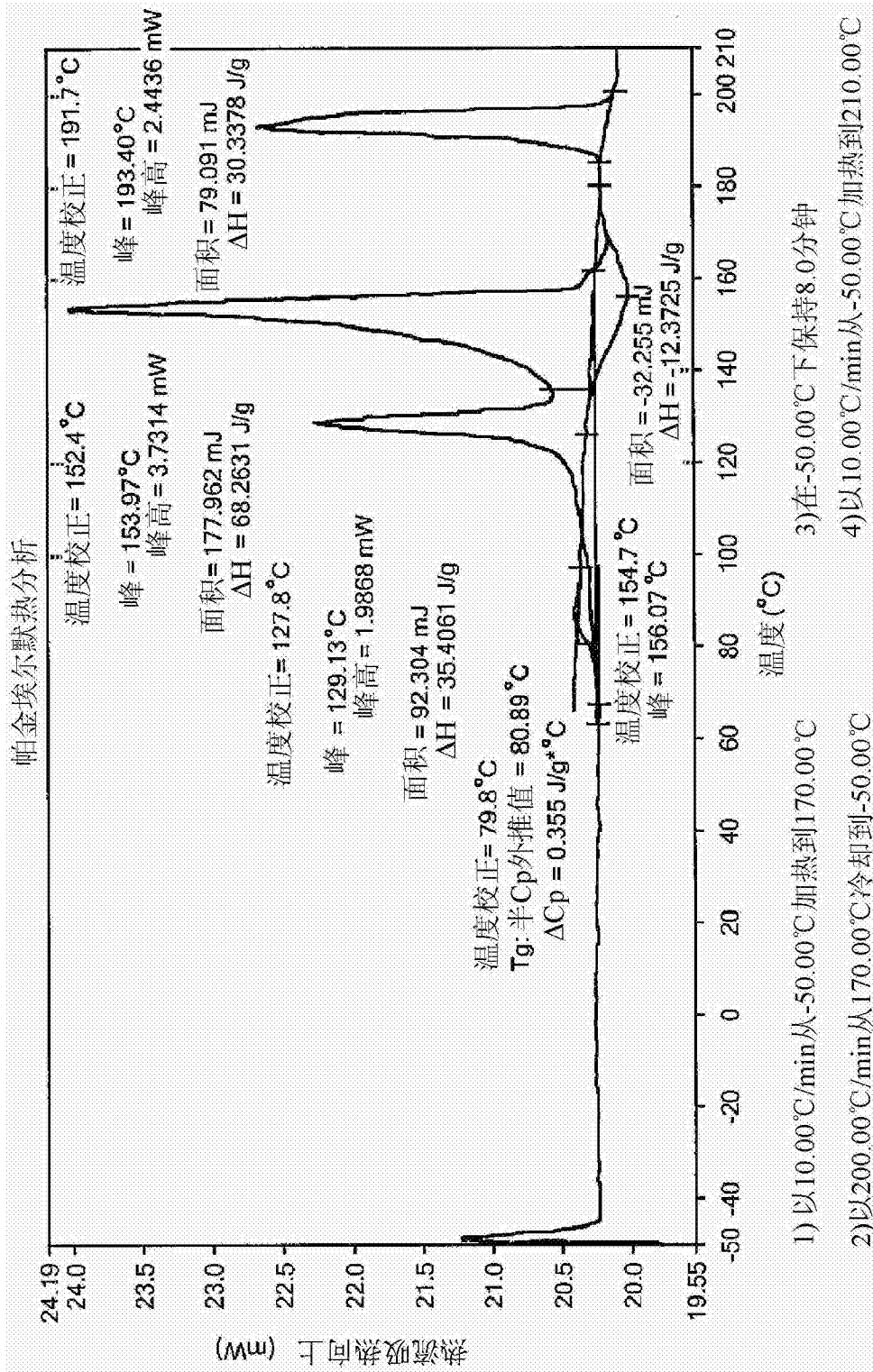


图 5

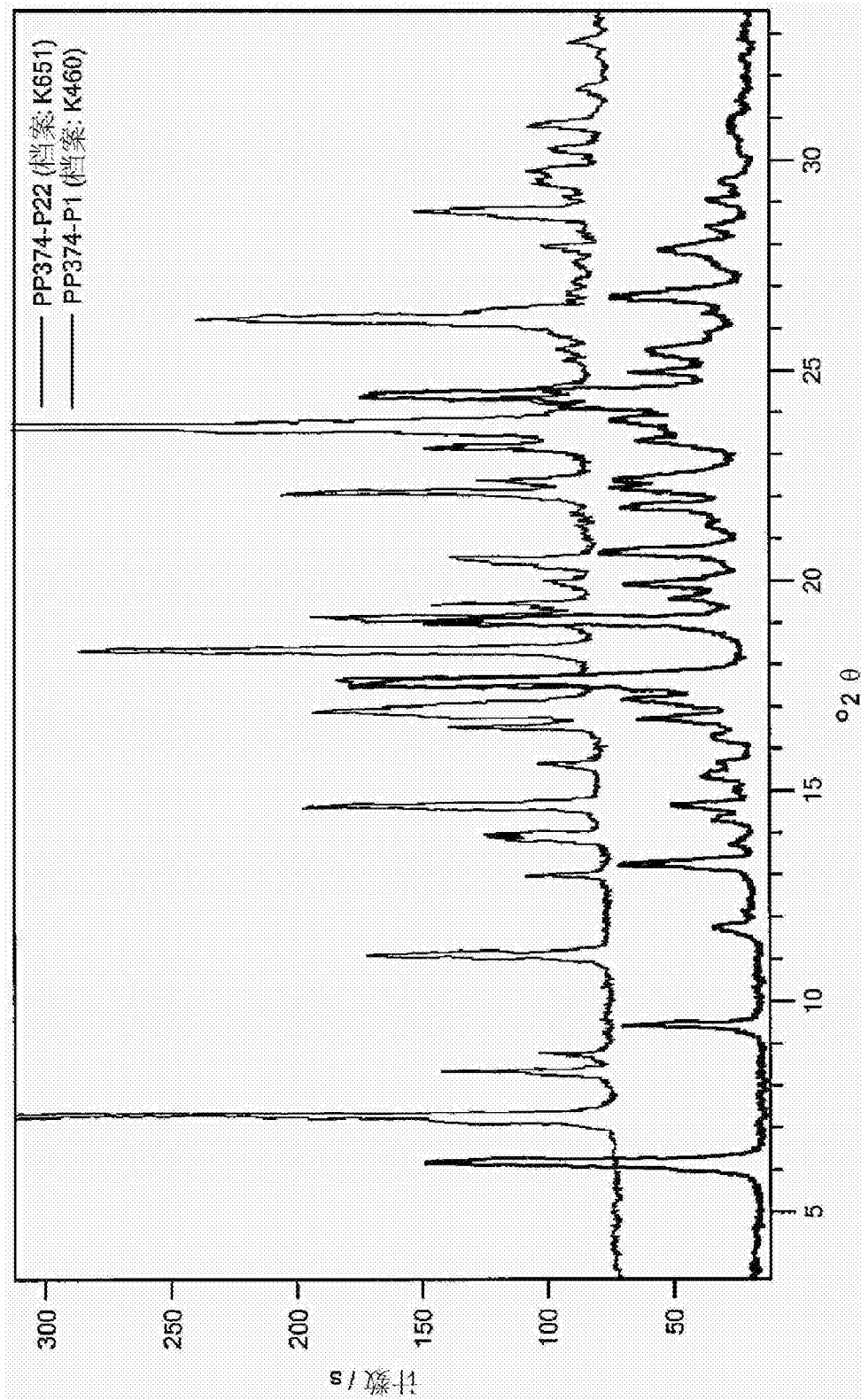


图 6

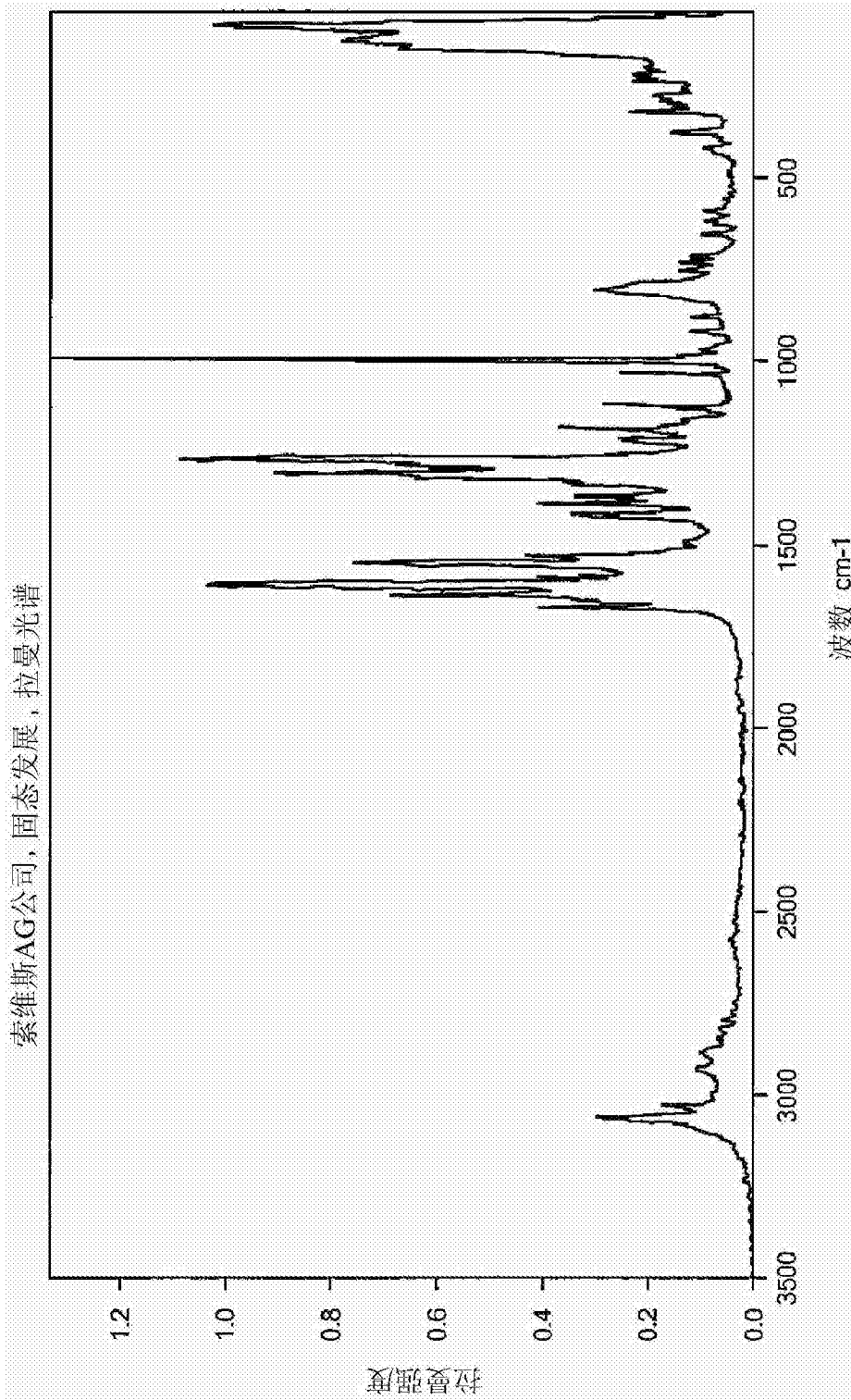


图 7

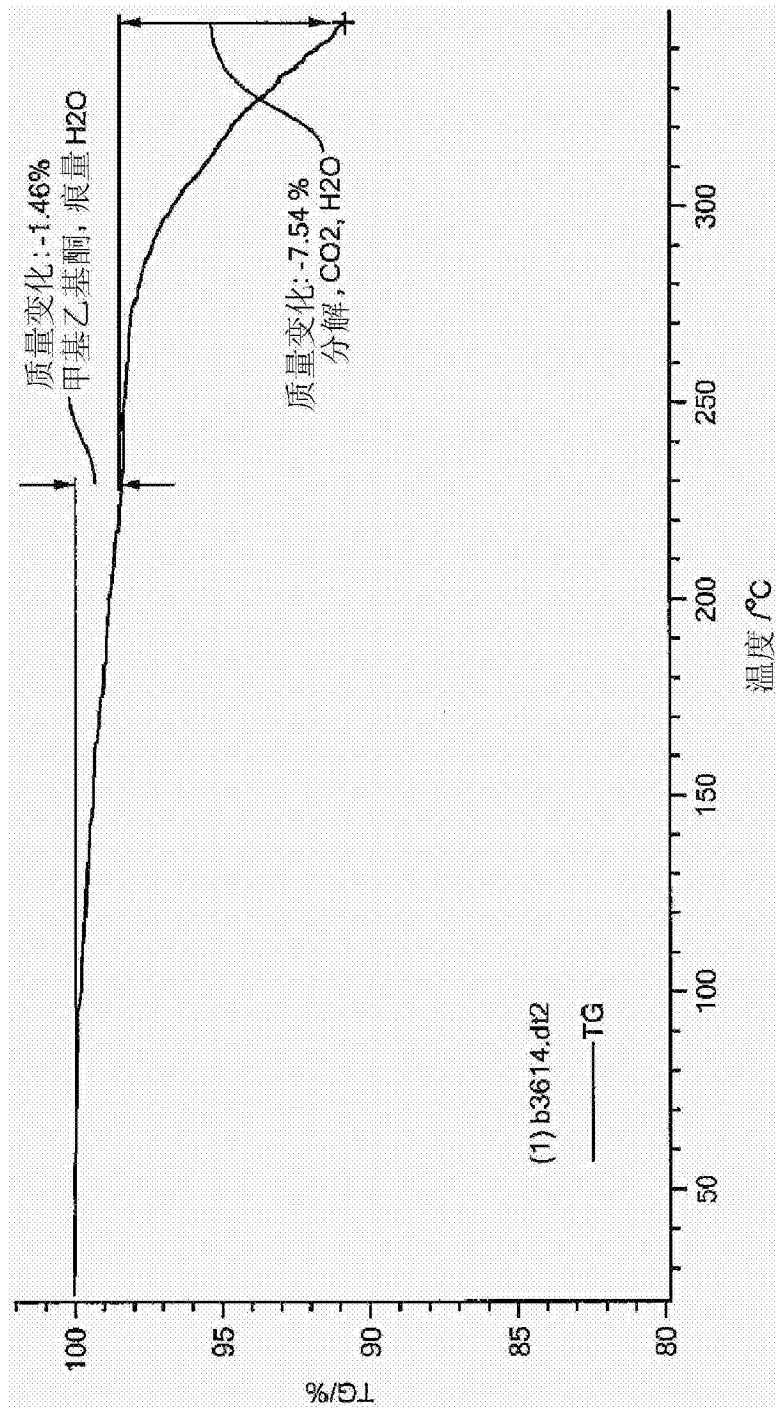


图 8

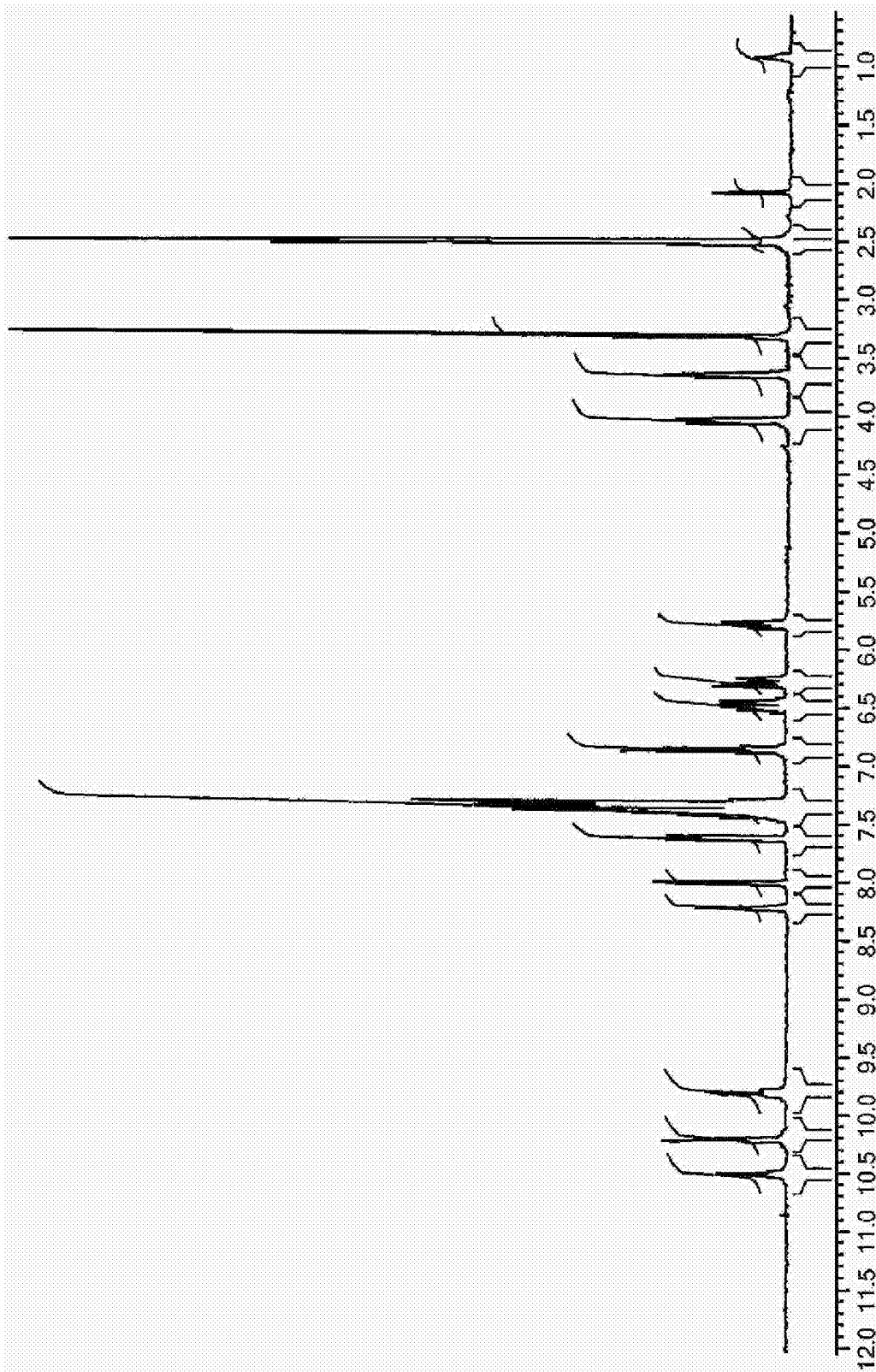


图 9

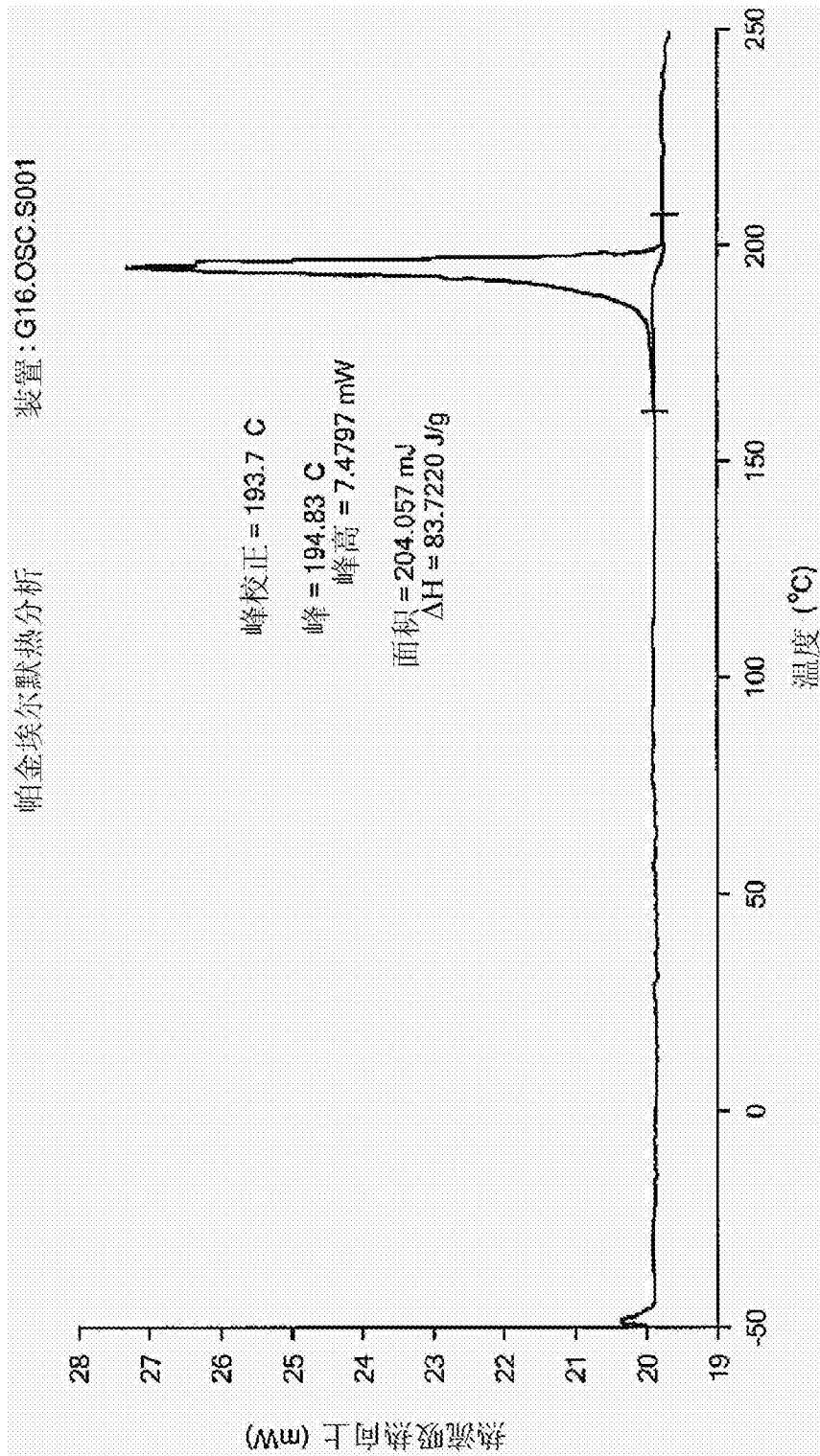


图 10