



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101610676 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 27

(21) 申请号 200680056438. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006. 12. 28

C07D 487/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/826, 720 2006. 09. 22 US

60/828, 590 2006. 10. 06 US

(56) 对比文件

US 2006/0079494 A1, 2006. 04. 13,

US 2004/0006083 A1, 2004. 01. 08,

US 2004/0006083 A1, 2004. 01. 08,

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 05. 21

审查员 冯清伟

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/049626 2006. 12. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02008/039218 EN 2008. 04. 03

(73) 专利权人 药品循环公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 L·霍尼伯格 E·维尔纳 Z·潘

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 梁谋 韦欣华

权利要求书 3 页 说明书 75 页 附图 7 页

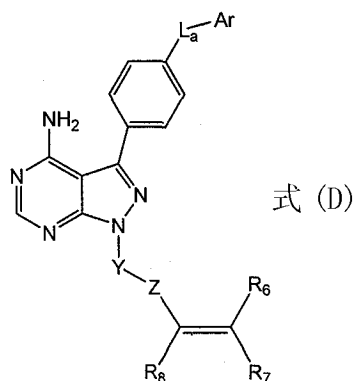
(54) 发明名称

布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂

(57) 摘要

本发明公开了与布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, Btk) 形成共价键的化合物。本发明也描述了 Btk 的不可逆抑制剂。本发明还公开了所述化合物的制备方法。本发明也公开了包含所述化合物的药物组合物。本发明还公开了 Btk 抑制剂单独使用或者与其它治疗药联合使用以治疗自身免疫性疾病或病症、异种免疫性疾病或病症、癌症包括淋巴瘤以及炎性疾病或病症的方法。

1. 一种下式 (D) 的化合物或其药物可接受的盐：



其中：

L_a 是 0；

Ar 是苯基；

Y 是 4 元、5 元、6 元或 7 元环烷基环；或

Y 是 4 元、5 元、6 元或 7 元的杂环烷基环；

Z 是 $C(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 或 $S(=O)_2$ ；

R_7 和 R_8 是 H，或者 R_7 和 R_8 结合在一起形成键；和

R_6 是 H。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 Y 是环己基环。

3. 权利要求 1 的化合物，其中所述 6 元杂环烷基环是哌啶环。

4. 权利要求 1 的化合物，其中所述 5 元杂环烷基环是吡咯烷环。

5. 一种化合物，其选自：

1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮；

N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)丙炔酰胺；

1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-炔-1-酮；

1-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮；

1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)磺酰基乙烯；

1-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)丙烯酰胺；

1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)丙烯酰胺;

1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺和

3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(乙烯基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

或它们的药学上可接受的盐。

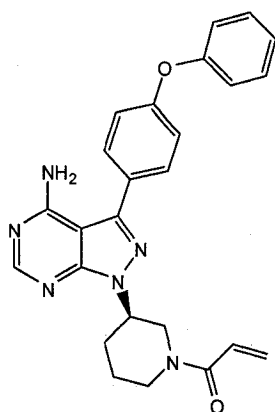
6. 一种药用组合物,其包含治疗有效量的权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药物可接受的赋形剂。

7. 权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂中用途。

8. 权利要求7的用途,其中所述抑制剂能够与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

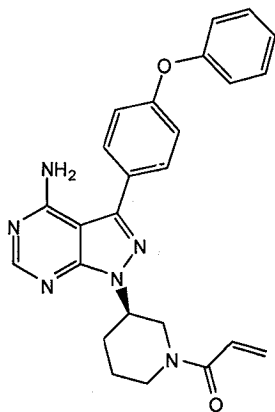
9. 权利要求7或8的用途,其中所述抑制剂用于治疗癌症。

10. 一种化合物,其具有以下结构:



或其药学上可接受的盐。

11. 具有以下结构的化合物:



或其药学上可接受的盐在制备用于抑制布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂中的用途,其中所述抑制剂用于治疗癌症。

布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂

相关申请

[0001] 本申请要求于 2006 年 9 月 22 日申请的、名称为“INHIBITORS OF BRUTON’ S TYROSINE KINASE(布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂)”的美国临时申请号 60/826,720 的权益；以及于 2006 年 10 月 6 日申请的、名称为“INHIBITORS OF BRUTON’ S TYROSINE KINASE(布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂)”的美国临时申请 60/828,590 的权益，两个申请均通过引用结合到本文中。

技术领域

[0002] 本文描述的是化合物、制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物和药物、以及使用这些化合物和组合物抑制酪氨酸激酶活性的方法。

背景技术

[0003] 布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton’ s tyrosine kinase, Btk), 一种非受体酪氨酸激酶 Tec 家族的成员, 是在除了 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞之外的所有造血细胞类型中表达的关键信号酶。Btk 在连接细胞表面 B 细胞受体 (B-cell receptor, BCR) 刺激至下游细胞内应答的 B 细胞信号传导途径中扮演至关重要的角色。

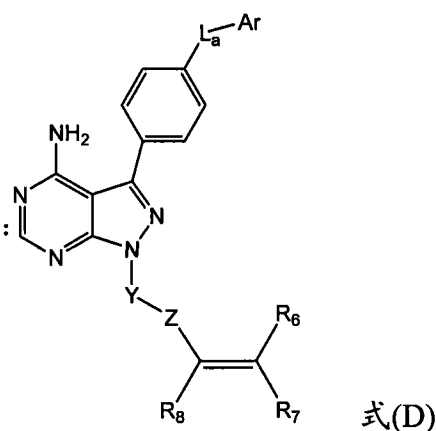
[0004] Btk 是 B 细胞发育、激活、信号传导和存活的关键调节物 (Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281 ; Schaeffer 和 Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288)。另外, Btk 在众多其它造血细胞信号传导途径中起作用, 例如在巨噬细胞中的 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 和细胞因子受体介导的 TNF- α 产生、在肥大细胞中的免疫球蛋白 E 受体 (Fc ϵ RI) 信号传导、在 B- 谱系淋巴样细胞中抑制 Fas/APO-1 细胞凋亡的信号传导以及胶原刺激的血小板聚集。参见例如 C. A. Jeffries 等 (2003), Journal of Biological Chemistry 278 : 26258-26264 ; N. J. Horwood 等 (2003), The Journal of Experimental Medicine 197 : 1603-1611 ; Iwaki 等 (2005), Journal of Biological Chemistry 280 (48) : 40261-40270 ; Vassilev 等 (1999), Journal of Biological Chemistry 274 (3) : 1646-1656 ; Quek 等 (1998), Current Biology 8 (20) : 1137-1140。

发明概述

[0005] 本文描述布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton’ s tyrosine kinase, Btk) 的抑制剂。本文也描述 Btk 的不可逆抑制剂。进一步描述 Btk 的不可逆抑制剂, 其与 Btk 上的半胱氨酸残基形成共价键。本文进一步描述其它酪氨酸激酶的不可逆抑制剂, 其中所述其它酪氨酸激酶因其具有半胱氨酸残基 (包括 Cys 481 残基) 并可以与所述不可逆抑制剂形成共价键而与 Btk 共享同源性 (例如酪氨酸激酶, 本文称为“Btk 酪氨酸激酶半胱氨酸同源物”)。本文也描述用于合成这些不可逆抑制剂的方法, 使用这些不可逆抑制剂治疗疾病 (包括 Btk 的不可逆抑制作用给罹患该病的患者提供治疗益处的疾病) 的方法。还描述药物制剂, 其包含 Btk 的不可逆抑制剂。

[0006] 本文描述的化合物包括那些具有式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的结构化合物, 及其药物可接受的盐、溶剂化物、酯、酸和前体药物。在某些实施方式中, 也提供了具有由式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个所代表的结构的化合物的异构体和化学保护形式。

[0007] 一方面, 本文提供式 (D) 化合物。式 (D) 如下: 其



中: L_a 是 CH_2 、O、NH 或 S; Ar 是取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; Y 是任选取代的基团, 选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基; Z 是 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)_x$ 、 $OS(=O)_x$ 、 $NHS(=O)_x$, 其中 x 是 1 或 2; R_7 和 R_8 独立地选自 H、未取代的 C_1-C_4 烷基、取代的 C_1-C_4 烷基、未取代的 C_1-C_4 杂烷基、取代的 C_1-C_4 杂烷基、未取代的 C_3-C_6 环烷基、取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代的 C_2-C_6 杂环烷基和取代的 C_2-C_6 杂环烷基; 或 R_7 和 R_8 结合在一起形成键; R_6 是 H、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基、 C_1-C_6 烷氧基烷基、 C_1-C_8 烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3-C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2-C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1-C_4 烷基 (芳基)、 C_1-C_4 烷基 (杂芳基)、 C_1-C_4 烷基 (C_3-C_8 环烷基) 或 C_1-C_4 烷基 (C_2-C_8 杂环烷基); 和其药物活性代谢物、或药物可接受的溶剂化物、药物可接受的盐、或药物可接受的前体药物。

[0008] 在任意的和所有的实施方式中, 取代基可以选自所列出的供选择项目的子集合。例如, 在一些实施方式中, L_a 是 CH_2 、O 或 NH。在进一步的一些实施方式中, L_a 是 O 或 NH。在再进一步的一些实施方式中, L_a 是 O。

[0009] 在一些实施方式中, Ar 是取代或未取代的芳基。在进一步的一些实施方式中, Ar 是 6 元芳基。在再进一步的一些实施方式中, Ar 是苯基。

[0010] 在一些实施方式中, x 是 2。在进一步的一些实施方式中, Z 是 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $S(=O)_x$ 、 $OS(=O)_x$ 或 $NHS(=O)_x$ 。在再进一步的一些实施方式中, Z 是 $C(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 或 $S(=O)_2$ 。

[0011] 在一些实施方式中, R_7 和 R_8 独立地选自 H、未取代的 C_1-C_4 烷基、取代的 C_1-C_4 烷基、未取代的 C_1-C_4 杂烷基和取代的 C_1-C_4 杂烷基; 或者 R_7 和 R_8 结合在一起形成键。在进一步的一些实施方式中, R_7 和 R_8 中的每一个是 H; 或者 R_7 和 R_8 结合在一起形成键。

[0012] 在一些实施方式中, R_6 是 H、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基、 C_1-C_6 烷氧基烷基、 C_1-C_8 烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 C_1-C_4 烷基 (芳基)、 C_1-C_4 烷基 (杂芳基)、 C_1-C_4 烷基 (C_3-C_8 环烷基) 或 C_1-C_4 烷基 (C_2-C_8 杂环烷基)。在进一步的一些实施方式中, R_6 是 H、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基、 C_1-C_6 烷氧基烷基、 C_1-C_2 烷基 - $N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_4 烷基 (芳基)、 C_1-C_4

烷基（杂芳基）、 C_1-C_4 烷基（ C_3-C_8 环烷基）或 C_1-C_4 烷基（ C_2-C_8 杂环烷基）。在再进一步的一些实施方式中， R_6 是 H、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基、 $-CH_2-O-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 C_1-C_4 烷基（苯基）或 C_1-C_4 烷基（5 元或 6 元杂芳基）。在更再进一步的一些实施方式中， R_6 是 H、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基、 $-CH_2-O-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基氨基})$ 、 C_1-C_4 烷基（苯基）或 C_1-C_4 烷基（5 元或 6 元杂芳基）。在一些实施方式中， R_6 是 H、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基、 $-CH_2-O-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 C_1-C_4 烷基（苯基）或 C_1-C_4 烷基（5 元或 6 元杂芳基，含有 1 个或 2 个 N 原子）或 C_1-C_4 烷基（5 元或 6 元杂环烷基，含有 1 个或 2 个 N 原子）。

[0013] 在一些实施方式中，Y 是任选取代的基团，选自烷基、杂烷基、环烷基和杂环烷基。在进一步的一些实施方式中，Y 是任选取代的基团，选自： C_1-C_6 烷基； C_1-C_6 杂烷基；4 元、5 元、6 元或 7 元环烷基；以及 4 元、5 元、6 元或 7 元杂环烷基。在再进一步的一些实施方式中，Y 是任选取代的基团，选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 杂烷基、5 元或 6 元环烷基、以及 5 元或 6 元杂环烷基，其含有 1 个或 2 个 N 原子。在更再进一步的一些实施方式中，Y 是 5 元或 6 元环烷基、或者含有 1 个或 2 个 N 原子的 5 元或 6 元杂环烷基。在一些实施方式中，Y 是 4 元、5 元、6 元或 7 元环烷基环；或者 Y 是 4 元、5 元、6 元或 7 元杂环烷基环。

[0014] 对于各个变量，上述基团的任意组合也在本文考虑之中。可以理解的是：本文所提供的化合物上的取代基和取代模式可以由本领域普通技术人员进行选择，以便提供化学上稳定的、且可以使用本领域已知的技术以及本文阐述的技术合成的化合物。

[0015] 一方面，本文提供选自以下的化合物：1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 4）；(E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮（化合物 5）；1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)磺酰乙烯（化合物 6）；1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮（化合物 8）；1-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 9）；N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)丙烯酰胺（化合物 10）；1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 11）；1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 12）；1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 13）；1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 14）；和 (E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮（化合物 15）。

[0016] 在进一步的方面中，提供药用组合物，其包括治疗有效量的至少任意一种本文提供的化合物或其药物可接受的盐、药物活性代谢物、药物可接受的前体药物或药物可接受的溶剂化物。在某些实施方式中，本文提供的组合物还包括药物可接受的稀释剂、赋形剂和/或粘合剂。

[0017] 本文提供配制用于通过适当的途径和方式给药的药用组合物，该药用组合物包含

有效浓度的本文提供的一种或多种化合物、或其药物有效衍生物,其释放有效量用于治疗、预防或改善由酪氨酸激酶活性调节的或者受其影响或者其中涉及酪氨酸激酶活性的疾病、障碍或病症的一种或多种症状。所述有效量和浓度对于改善本文公开的任一种疾病、障碍或病症的症状是有效的。

[0018] 在某些实施方式中,本文提供的是药用组合物,其包含:i) 生理可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂;和 ii) 本文提供的一种或多种化合物。

[0019] 一方面,本文提供通过给予本文提供的化合物来治疗患者的方法。在一些实施方式中,本文提供用于抑制患者的酪氨酸激酶例如 Btk 的活性或者用于治疗患者的从酪氨酸激酶例如 Btk 的抑制中获益的疾病、障碍或病症的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的、本文提供的至少任一种化合物或其药物可接受的盐、药物活性代谢物、药物可接受的前体药物或药物可接受的溶剂化物。

[0020] 另一方面,本文提供的是使用本文公开的化合物来抑制布鲁顿酪氨酸激酶 (Btk) 活性或者治疗从布鲁顿酪氨酸激酶 (Btk) 活性的抑制中获益的疾病、障碍或病症。

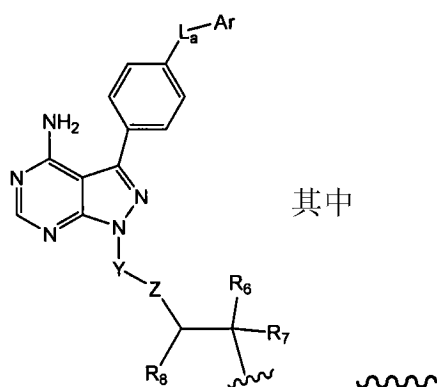
[0021] 在一些实施方式中,将本文提供的化合物给予人。

[0022] 在一些实施方式中,将本文提供的化合物口服给予。

[0023] 在其它实施方式中,用本文提供的化合物来配制用于抑制酪氨酸激酶活性的药物。在进一步的其它实施方式中,用本文提供的化合物来配制用于抑制布鲁顿酪氨酸激酶 (Btk) 活性的药物。

[0024] 本文提供制造品,包括:包装材料;本文提供的化合物或组合物或其药物可接受的衍生物,它们置于包装材料内并且有效地抑制酪氨酸激酶例如 Btk 的活性;和使用说明书,说明书上注明所述化合物或组合物或其药物可接受的盐、药物活性代谢物、药物可接受的前体药物或药物可接受的溶剂化物用于抑制酪氨酸激酶例如 Btk 的活性。

[0025] 另一方面,是被抑制的酪氨酸激酶,包括布鲁顿酪氨酸激酶、布鲁顿酪氨酸激酶同源物或其 Btk 酪氨酸激酶半胱氨酸同源物,它们与具有以下结构的抑制剂共价结合:



其中 表示抑制剂和酪氨酸激酶之间的连接点。在进一步的实施

方式中,所述抑制剂与酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基共价结合。

[0026] 在进一步方面中,本文提供的是通过给予有需要的受治疗者一种含有治疗有效量的至少一种化合物的组合物、从而抑制所述受治疗者的布鲁顿酪氨酸激酶的方法,其中所述化合物的结构为式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中的任一个。在一些实施方式中,有需要的受治疗者罹患自身免疫性疾病,例如炎性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病 (Still's disease)、青少年关节炎、糖尿病、重症肌无力症、桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、奥德甲状腺炎 (Ord's thyroiditis)、

格雷夫斯病 (Graves' disease)、类风湿性关节炎综合征 (**Sjögren's** syndrome)、多发性硬化症、传染性神经元炎 (Guillain-Barré syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病 (Addison' s disease)、视性眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊椎炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻 (coeliac disease)、古德帕斯彻综合征 (Goodpasture' s syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征 (Reiter' s syndrome)、高安动脉炎 (Takayasu' s arteritis)、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病 (Wegener' sgranulomatosis)、银屑病、全身脱毛、贝赫切特病 (**Behçet's** disease)、慢性疲劳、家族性自主神经功能异常、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经肌强直、硬皮病或外阴痛。

[0027] 在其它实施方式中,有需要的受治疗者罹患异种免疫性病症或疾病,例如移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应、I 型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎或特应性皮炎 (atopic dermatitis)。

[0028] 在某些实施方式中,有需要的受治疗者罹患炎性疾病,例如哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎 (pneumonitis)、肺炎 (pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0029] 在进一步的实施方式中,有需要的受治疗者罹患癌症。在一个实施方式中,所述癌症是 B 细胞增生性疾病,例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤 / 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (**Waldenström** macroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、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。在一些实施方式中,如果受治疗者罹患癌症,则除了上面提到的化合物之一以外,还将抗癌药给予所述受治疗者。在一个实施方式中,该抗癌药是促分裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素 (wortmannin) 或 LY294002。

[0030] 在进一步的实施方式中,有需要的受治疗者罹患血栓栓塞性疾病,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、主动脉冠状动脉分流术后再闭塞、主动脉冠状动脉分流术后再狭窄、中风、一过性局部缺血、周围动脉闭塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形成。

[0031] 在进一步方面中,本文提供的是通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的至少一种化合物的组合物以治疗自身免疫性疾病的方法,其中所述化合物的结构为式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中的任一个。在一个实施方式中,所述自身免疫性疾病是关节炎。在另一个实施方式中,所述自身免疫性疾病是狼疮。在一些实施方式中,所述自身免疫性疾病是炎性肠病 (包括克罗恩病 (Crohn' s disease) 和溃疡性结肠炎)、类风湿性关节

炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、青少年关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力症、桥本甲状腺炎、奥德甲状腺炎、格雷夫斯病、类风湿性关节炎综合征、多发性硬化症、传染性神经元炎、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病、视性眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊椎炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯彻综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征、高安动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病、银屑病、全身脱毛、贝赫切特病、慢性疲劳、家族性自主神经功能异常、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经肌强直、硬皮病或外阴痛。

[0032] 在进一步方面中,本文提供通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的至少一种化合物的组合物以治疗异种免疫性病症或疾病的方法,其中所述化合物的结构为式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中的任一个。在一些实施方式中,所述异种免疫性病症或疾病是移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎或特应性皮炎。

[0033] 在进一步方面中,本文提供通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的至少一种化合物的组合物以治疗炎性疾病的方法,其中所述化合物的结构为式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中的任一个。在一些实施方式中,所述炎性疾病是哮喘、炎性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0034] 再一方面,本文提供通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的至少一种化合物的组合物以治疗癌症的方法,其中所述化合物的结构为式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中的任一个。在一个实施方式中,所述癌症是B细胞增生性疾病,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。在一些实施方式中,如果受治疗者罹患癌症,则除了上面提到的化合物之一以外,还将抗癌药给予所述受治疗者。在一个实施方式中,该抗癌药是促分裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或LY294002。

[0035] 另一方面,本文提供通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的至少一种化合物的组合物以治疗血栓栓塞疾病的方法,其中所述化合物的结构为式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中的任一个。在一些实施方式中,所述血栓栓塞疾病是心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉分流术后再闭塞、主动脉冠状动脉分流术后再狭窄、中风、一过性局部缺血、周围动脉闭塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形

成。

[0036] 在进一步方面中,本文提供通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的化合物的组合物以治疗自身免疫性疾病的方法,其中所述化合物与布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键。在一个实施方式中,所述化合物与激活型的布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物不可逆地抑制与其以共价键连接的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0037] 在进一步方面中,本文提供通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的化合物的组合物以治疗异种免疫性病症或疾病的方法,其中所述化合物与布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键。在一个实施方式中,所述化合物与激活型的布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物不可逆地抑制与其以共价键连接的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0038] 在进一步方面中,本文提供通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的化合物的组合物以治疗炎症性疾病的方法,其中所述化合物与布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键。在一个实施方式中,所述化合物与激活型的布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物不可逆地抑制与其以共价键连接的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。又一方面,本文提供通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的化合物的组合物以治疗癌症的方法,其中所述化合物与布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键。在一个实施方式中,所述化合物与激活型的布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物不可逆地抑制与其以共价键连接的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。另一方面,本文提供通过给予有需要的受治疗者一种包含治疗有效量的化合物的组合物以治疗血栓栓塞疾病的方法,其中所述化合物与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶形成共价键。在一个实施方式中,所述化合物与激活型的布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物不可逆地抑制与其以共价键连接的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步或替代的实施方式中,所述化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0039] 另一方面,是调节(包括不可逆地抑制)哺乳动物的 Btk 或其它酪氨酸激酶活性的方法,其中所述其它酪氨酸激酶因其具有半胱氨酸残基(包括 Cys 481 残基)并可以与本文描述的至少一种不可逆抑制剂形成共价键而与 Btk 共享同源性,该方法包括给予该哺乳动物至少一次有效量的至少一种具有式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中任一个的结构的化合物。另一方面,是调节(包括不可逆地抑制)哺乳动物的 Btk 活性的方法,该方法包括给予该哺乳动物至少一次有效量的至少一种具有式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中任一个的结构的化合物。另一方面,是用于治疗依赖 Btk 的或者 Btk 介导的病症或疾病的方法,该方法包括给予哺乳动物至少一次有效量的至少一种具有式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中任一个的结构的化合物。

[0040] 另一方面,是用于治疗炎症的方法,该方法包括给予哺乳动物至少一次有效量的至少一种具有式(A)、式(B)、式(C)或式(D)结构的化合物。

[0041] 又一方面,是用于治疗癌症的方法,该方法包括给予哺乳动物至少一次有效量的至少一种具有式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 结构的化合物。癌症的类型可以包括但不限于胰腺癌和其它实体或血液肿瘤。

[0042] 另一方面,是用于治疗呼吸系统疾病的方法,该方法包括给予哺乳动物至少一次有效量的至少一种具有式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 结构的化合物。该方面的进一步实施方式中,所述呼吸系统疾病是哮喘。该方面的再进一步实施方式中,所述呼吸系统疾病包括但不限于成人呼吸窘迫综合征和过敏性(外源性)哮喘、非过敏性(内源性)哮喘、急性重症哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、过敏原诱发性哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、运动诱发性哮喘、二氧化碳过度通气法(isocapnic hyperventilation)、儿童期发作性哮喘、成人期发作性哮喘、咳嗽变异性哮喘、职业性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、季节性哮喘。

[0043] 另一方面,是用于预防类风湿性关节炎和骨关节炎的方法,该方法包括给予哺乳动物至少一次有效量的至少一种具有式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 结构的化合物。

[0044] 另一方面,是用于治疗皮肤炎症反应的方法,该方法包括给予哺乳动物至少一次有效量的至少一种具有式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 结构的化合物。这些皮肤炎症反应包括例如皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮和瘢痕化。另一方面,是用于减少皮肤、关节或其它组织或器官的牛皮癣损害的方法,该方法包括给予哺乳动物有效量的具有式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 结构的第一化合物。

[0045] 另一方面,是式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 的化合物在制备用于治疗动物的炎性疾病或病症的药物中的用途,其中 Btk 或其它酪氨酸激酶的活性涉及疾病或病症的病理和/或症状,其中所述其它酪氨酸激酶因具有半胱氨酸残基(包括 Cys 481 残基)并可以与本文描述的至少一种不可逆抑制剂形成共价键而与 Btk 共享同源性。该方面的一个实施方式中,所述酪氨酸激酶蛋白是 Btk。该方面的另一个或进一步的实施方式中,所述炎性疾病或病症是呼吸系统疾病、心血管疾病或增生性疾病。

[0046] 在任一前述方面中,是进一步的实施方式,其中给药是肠内给药、非肠胃给药或它们二者,并且其中 (a) 有效量的化合物系统给予哺乳动物;(b) 有效量的化合物口服给予哺乳动物;(c) 有效量的化合物静脉内给予哺乳动物;(d) 有效量的化合物通过吸入给予;(e) 有效量的化合物通过鼻内给药给予;或 (f) 有效量的化合物通过注射给予哺乳动物;(g) 有效量的化合物通过局部(皮肤)给予哺乳动物;(h) 有效量的化合物通过眼部给药给予;或 (i) 有效量的化合物经直肠给予哺乳动物。

[0047] 在任一前述方面中,是进一步的实施方式,其包含单次给予有效量的化合物,包括进一步的实施方式,其中 (i) 该化合物是给予一次;(ii) 该化合物在一天之中多次给予所述哺乳动物;(iii) 频繁地;或 (iv) 连续地。

[0048] 在任一前述方面中,是进一步的实施方式,其包含多次给予有效量的化合物,包括进一步的实施方式,其中 (i) 该化合物是单剂量给予;(ii) 多次给药之间的时间是每 6 小时;(iii) 该化合物是每 8 小时给予哺乳动物。在进一步或替代的实施方式中,所述方法包括停药期,其中该化合物的给予被临时中断或者正在给予的化合物的剂量被临时减少;在停药期结束时,继续给予该化合物。停药期的时间可以是 2 天到 1 年不等。

[0049] 在任一前述方面中,涉及治疗增生性病症(包括癌症)是进一步的实施方式,其包含给予至少一种另外的药物,选自阿仑珠单抗、三氧化二砷、门冬酰胺酶(聚乙二醇修饰的

或非聚乙二醇修饰的)、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、铂基化合物如顺铂、克拉屈滨、柔红霉素 / 阿霉素 / 伊达比星、伊立替康、氟达拉滨、5- 氟尿嘧啶、吉妥珠单抗、甲氨蝶呤、紫杉醇TM、紫杉酚、替莫唑胺、硫鸟嘌呤等其它药物种类, 包括激素类(抗雌激素药、抗雄激素药或促性腺激素释放激素类似物、干扰素类如 α 干扰素、氮芥如白消安或美法仑或双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、类视黄醇如维甲酸、拓扑异构酶抑制剂如伊立替康或托泊替康、酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼或伊马替尼或治疗由这样的治疗所诱发的体征或症状的药物, 包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼 / 昂丹司琼 / 帕洛诺司琼、屈大麻酚。

[0050] 在任一前述方面中, 涉及预防和治疗依赖 Btk 的或酪氨酸激酶介导的疾病或病症是进一步的实施方式, 其包含通过筛选酪氨酸激酶基因单元型而鉴别患者。在进一步或替代的实施方式中, 所述酪氨酸激酶基因单元型是酪氨酸激酶途径基因, 而在更进一步的进一步或替代的实施方式中, 所述酪氨酸激酶基因单元型是 Btk 单元型。

[0051] 在进一步或替代的实施方式中, 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 的化合物是布鲁顿酪氨酸蛋白激酶 (Btk) 的不可逆抑制剂, 而在再进一步或替代的实施方式中, 这些不可逆抑制剂针对 Btk 有选择性。在甚至再进一步或替代的实施方式中, 这些抑制剂在酶的测定试验中的 IC_{50} 为 $10 \mu M$ 以下。在一个实施方式中, Btk 不可逆抑制剂的 IC_{50} 小于 $1 \mu M$, 在另一个实施方式中, IC_{50} 小于 $0.25 \mu M$ 。

[0052] 在进一步或替代的实施方式中, 相对于 Itk 而言, 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步或替代的实施方式中, 相对于 Lck 而言, 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步或替代的实施方式中, 相对于 ABL 而言, 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步或替代的实施方式中, 相对于 CMET 而言, 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步或替代的实施方式中, 相对于 EGFR 而言, 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。在进一步或替代的实施方式中, 相对于 Lyn 而言, 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 的化合物是 Btk 的选择性不可逆抑制剂。

[0053] 在进一步或替代的实施方式中, 所述不可逆 Btk 抑制剂也是 EGFR 的抑制剂。

[0054] 根据下文的详细描述, 本文描述的方法和组合物的其它目的、特征和优势将会是显而易见的。但是, 应该理解的是: 所述详细描述和具体实施例, 虽然给出了具体实施方式, 但是仅仅是以举例说明的方式给出的, 因为从这一详细描述出发, 各种在本公开内容的精神和范围内的变化和修改对本领域技术人员而言将会是显而易见的。本文所用的小节标题是仅仅为了组织的目的, 而不得解释为对所述主题的限制。在本申请中所引用的所有文件或文件部分, 包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文, 通过引用全部结合到本文中用于任何目的。

某些术语

[0055] 除非另外定义, 所有本文使用的科技术语都具有与要求保护的主体所属领域的技术人员一般理解相同的含义。在本文中对于某些术语有多个定义的情况下, 以该小节的定义为准。在引用是 URL 或其它这样的标识符或地址的情况下, 可以理解的是这样的标识符可以改变, 并且因特网上的具体信息可能被加入和消除, 但是可以通过搜索因特网发现等

价信息。附上的参考文献证明这些信息的可利用性和公开散布。

[0056] 应当理解,前面的一般描述和以下详细描述仅是示例性和说明性的,并且不是对要求保护的任何主题的限制。本申请中,使用的术语单数形式包括复数形式,除非另有特别说明。必须注意的是,本说明书和随附权利要求书中使用的术语单数形式包括复数形式,除非上下文中另外明确的表述。在本申请中,使用“或”时是指“和/或”,除非另有说明。而且,使用术语“包括”以及其它形式,例如“包含”、“含有”和“具有”不是限制性的。

[0057] 本文使用的小节标题仅用于组织目的,并不得解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文件或文件部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文,通过引用全部结合到本文中用于任何目的。

[0058] 标准化学术语的定义可以在文献著作中找到,包括 Carey 和 Sundberg 的《ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY》第四版 A 卷(2000)和 B 卷(2001), Plenum Press, New York。除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学等常规方法。除非提供具体的定义,否则与本文描述的分析化学、合成有机化学、以及医学和药物化学等化学上相关的命名和实验室操作和技术,是本领域技术人员已知的。标准技术可以用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂、递药和患者的治疗。标准技术可以用于重组 DNA、寡核苷酸合成、以及组织培养和转化(例如电穿孔、脂质转染法)。举例来说,可以使用附有生产商提供的说明书的试剂盒,或者按照本领域公知的方法,或者按照本文所描述的方法,来实施反应和纯化技术。一般而言,前述技术和步骤可以通过本领域众所周知的和在各种一般文献和更具体文献中描述的常规方法来实施,这些文献在本说明书中被引用和讨论。

[0059] 应该理解的是,本文描述的方法和组合物不被限制为本文描述的特定的方法、方案、细胞系、构建体和试剂,就这一点而论可以进行改变。也可以理解的是,本文使用的术语仅用于描述具体实施方式的目的,并且不意图限制本文描述的方法和组合物的范围,其仅被所附的权利要求限制。

[0060] 所有本文提及的出版物和专利通过引用方式将其全部结合到本文中,用于描述和公开的目的,例如出版物中描述的构建体和方法,其可以用于与本文描述的方法、组合物和化合物联用。仅提供本文讨论的出版物在本申请的申请日之前的公开内容。在此没有解释为一种许可本文所述发明人没有被授权因为在先发明或由于任何其它的原因提前这样的公开。

[0061] “烷基”基团是指脂肪族烃基团。烷基部分可以是“饱和烷基”基团,这是指其不含有任意烯烃或炔烃部分。烷基部分也可以是“不饱和烷基”部分,这是指其含有至少一个烯烃或炔烃部分。“烯烃”部分是指具有至少一个碳-碳双键的基团,“炔烃”部分是指具有至少一个碳-碳三键的基团。烷基部分,不论是饱和的还是不饱和的,都可以是支链、直链或环状的。根据结构,烷基可以是单价基团或双价基团(即亚烷基)。烷基也可以是具有 1-6 个碳原子的“低级烷基”。

[0062] 本文使用的 C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、..... C_1-C_x 。

[0063] “烷基”部分可以具有 1-10 个碳原子(每当在本文中出现,数值范围如“1-10”是指在给定的范围内的每一个整数;例如,“1-10 个碳原子”意味着烷基可以具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子.....,直至 10 个碳原子并包括 10 个碳原子,虽然此定义也包含没

有指定数值范围的术语“烷基”)。本文描述的化合物的烷基可以被指定为“C₁-C₄ 烷基”或类似的指定。仅仅举例来说,“C₁-C₄ 烷基”表明在烷基链中有 1-4 个碳原子,即所述烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。因此,C₁-C₄ 烷基包括 C₁-C₂ 烷基和 C₁-C₃ 烷基。烷基可以是取代或未取代的。典型的烷基包括但决不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基,等等。

[0064] 本文使用的术语“非环烷基”是指不是环状的烷基(即含有至少一个碳原子的直链或支链烷基)。非环烷基可以是完全饱和的或可以包含非环烯烃和/或炔烃。非环烷基可以是任选取代的。

[0065] 术语“烯基”是指一类烷基,其中烷基的起始的两个原子形成双键,该双键不是芳香基的组成部分。也就是说,烯基始于原子 $-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})-\text{R}$,其中 R 是指烯基的其余部分,各 R 可以相同或不同。烯基部分可以是支链、直链或环状的(在此情况下,它也会被称为“环烯基”)。根据结构,烯基可以是单价基团或双价基团(即亚烯基)。烯基可以是任选取代的。烯基的非限制性实例包括 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ 。亚烯基包括但决不限于 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 。烯基可以具有 2-10 个碳原子。烯基也可以是具有 2-6 个碳原子的“低级烯基”。

[0066] 术语“炔基”是指一类烷基,其中烷基的起始的两个原子形成三键。也就是说,炔基始于原子 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$,其中 R 是指炔基的其余部分,各 R 可以相同或不同。炔基部分中的“R”部分可以是支链、直链或环状的。根据结构,炔基可以是单价基团或双价基团(即亚炔基)。炔基可以是任选取代的。炔基的非限制性实例包括但决不限于 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 和 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 。炔基可以具有 2-10 个碳原子。炔基也可以是具有 2-6 个碳原子的“低级炔基”。

[0067] “烷氧基”是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文中定义。

[0068] “羟基烷基”是指本文定义的烷基被至少一个羟基取代。羟基烷基的非限制性实例包括但决不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和 2-(羟基甲基)-3-羟基丙基。

[0069] “烷氧基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的烷氧基取代。

[0070] “烯氧基”是指(烯基)O-基团,其中烯基如本文中定义。

[0071] 术语“烷基氨基”是指 $-\text{N}(\text{烷基})_x\text{H}_y$ 基团,其中 x 和 y 选自 $x=1$ 、 $y=1$ 和 $x=2$ 、 $y=0$ 。当 $x=2$ 时,烷基与它们所连接的 N 原子结合在一起可以任选地形成环系统。

[0072] “烷基氨基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的烷基氨基取代。

[0073] “酰胺”是具有式 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 的化学部分,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳连接)以及杂脂环基(通过环碳连接)。酰胺部分可以在介于氨基酸或肽分子和本文描述的化合物之间形成键,由此形成前体药物。本文描述的化合物上的任何氨基或羧基侧链可以被酰胺化。制备这些酰胺的操作和特定基团是本领域技术人员已知的,并且能容易地在文献资源中找到,如 Greene 和 Wuts 的《Protective Groups in Organic Synthesis》第三版,John Wiley & Sons 出版社,纽约, NY, 1999,在此通过引用将其全部结合到本文中。

[0074] 术语“酯”是指具有式 $-COOR$ 的化学部分, 其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基 (通过环碳连接) 和杂脂环基 (通过环碳连接)。本文描述的化合物上的任意羟基或羧基侧链可以被酯化。制备这些酯的操作和特定基团是本领域技术人员已知的, 并且能容易地在文献资源中找到, 如 Greene 和 Wuts 的《Protective Groups in Organic Synthesis》第三版, John Wiley & Sons 出版社, 纽约, NY, 1999, 在此通过引用将其全部结合到本文中。

[0075] 本文使用的术语“环”是指任意的共价封闭结构。环包括例如碳环 (例如芳基和环烷基)、杂环 (例如杂芳基和非芳香杂环)、芳香基 (例如芳基和杂芳基) 和非芳香基 (例如环烷基和非芳香杂环)。环可以是任选取代的。环可以是单环或多环。

[0076] 本文使用的术语“环系统”是指一个环或多于一个环。

[0077] 术语“元环”可以包含任意环结构。术语“元”是表示构成环的骨架原子的个数。因此, 例如, 环己基、吡啶、吡喃和噻喃是 6 元环; 环戊基、吡咯、呋喃和噻吩是 5 元环。

[0078] 术语“稠合 (的)”是指两个或多个环共用一个或多个键的结构。

[0079] 术语“碳环基”或“碳环”是指环中每一个构成环的原子都是碳原子。碳环包括芳基和环烷基。该术语因此将碳环与环骨架中含有至少一个不同于碳原子的原子 (即杂原子) 的杂环 (“杂环基”) 区分开。杂环包括杂芳基和杂环烷基。碳环和杂环可以是任选取代的。

[0080] 术语“芳香基”是指平面环具有离域的 π 电子系统并且含有 $4n+2$ 个 π 电子, 其中 n 是整数。芳香基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。芳香基可以是任选取代的。术语“芳香基”包括碳环芳基 (例如苯基) 和杂环芳基 (或“杂芳基”或“杂芳香基”) 基团 (例如吡啶)。该术语包括单环或稠环多环 (即共用相邻的碳原子对的环) 基团。

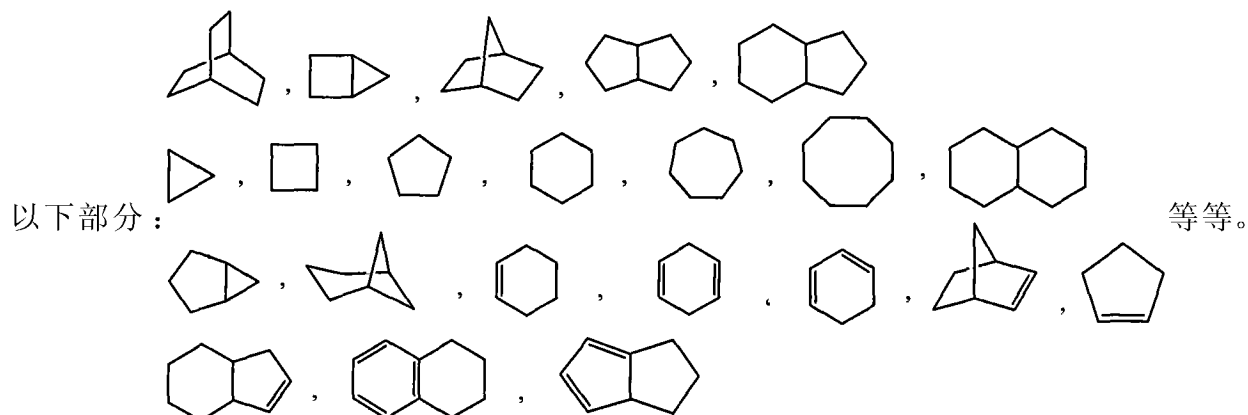
[0081] 本文使用的术语“芳基”是指芳香基环中每一个构成环的原子都是碳原子。芳基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。芳基可以是任选取代的。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基和茚基。根据结构, 芳基可以是单价基团或双价基团 (即亚芳基)。

[0082] “芳氧基”是指 (芳基) $O-$ 基团, 其中芳基如本文中定义。

[0083] “芳烷基”是指本文定义的烷基被芳基取代。非限制性的芳烷基包括苄基、苯乙基等。

[0084] “芳烯基”是指本文定义的烯基被本文定义的芳基取代。

[0085] 术语“环烷基”是指单环或多环基, 其仅含有碳和氢, 并且可以是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的。环烷基包括具有 3-10 个环原子的基团。环烷基的说明性实例包括

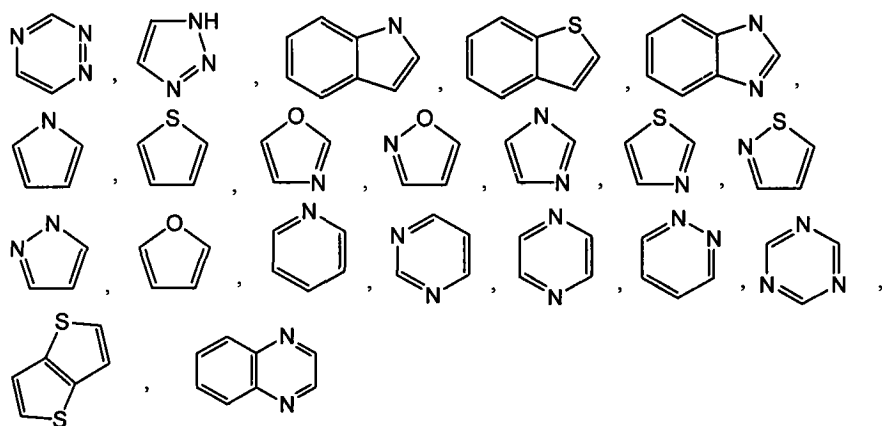


根据结构,环烷基可以是单价基团或双价基团(例如亚环烷基)。环烷基也可以是具有 3-8 个碳原子的“低级环烷基”。

[0086] “环烷基烷基”是指本文定义的烷基被环烷基取代。非限制性的环烷基烷基包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基等。

[0087] 术语“杂环”是指含有 1-4 个杂原子的杂芳基和杂脂环基,所述杂原子每个选自 O、S 和 N,其中每个杂环基在其环系统中具有 4-10 个原子,前提条件是:所述基团的环中不含两个相邻的 O 或 S 原子。本文中,每当杂环中碳原子的数目被指定(例如 C_1-C_6 杂环),则该环中必须存在至少一个其它原子(杂原子)。“ C_1-C_6 杂环”等表述方式仅指该环中的碳原子数,而不是指该环中的原子总数。可以理解的是,杂环可以在环中具有额外杂原子。“4-6 元杂环”等表述方式是指环中所含的原子总数(即 4 元、5 元或 6 元环,其中至少一个原子是碳原子,至少一个原子杂原子,其余的 2-4 个原子是碳原子或杂原子)。在具有两个或更多杂原子的杂环中,那些两个或更多个杂原子可以是彼此相同的或不同的。杂环可以是任选取代的。杂环的连接可以在杂原子上或经过碳原子。非芳香杂环基团包括在它们的环系统中仅具有 4 原子的基团,但是,芳香杂环基团在它们的环系统中必须具有至少 5 个原子。所述杂环基团包括苯稠合的环系统。4 元杂环基的实例是氮杂环丁烷基(衍生自氮杂环丁烷)。5 元杂环基的实例是噻唑基。6 元杂环基的实例是吡啶基,10 元杂环基的实例是喹啉基。非芳香杂环基的实例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻噁烷基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基(thietanyl)、高哌啶基(homopiperidinyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂^草基(oxazepinyl)、二氮杂^草基、硫氮杂^草基(thiazepinyl)、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基和喹嗪基。芳香杂环基的实例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基(furazanyl)、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹喔啉基、蔡啶基和呋喃并吡啶基。前述基团,同衍生自以上列出的基团一样,只要可能的话,都可以是 C-连接的或 N-连接的。例如,衍生自吡咯的基团可以是吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。再者,衍生自咪唑的基团可以是咪唑-1-基或咪唑-3-基(二者都是 N-连接的)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(全都是 C-连接)。所述杂环基包括苯并稠合的环系统和被一个或两个氧代(=O)部分取代的环系统(例如吡咯烷-2-酮)。根据结构,杂环基可以是单价基团或双价基团(即亚杂环基)。

[0088] 术语“杂芳基”或“杂芳香基”是指芳基中包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子。含 N“杂芳香基”或含 N“杂芳基”部分是指芳香基中环上至少有一个骨架原子是氮原子。杂芳基的说明性实例包括以下部分:



等等。根据结构,杂芳基可

以是单价基团或双价基团（即亚杂芳基）。

[0089] 本文使用的术语“非芳香杂环”、“杂环烷基”或“杂脂环基”是指非芳香基环中一个或多个构成环的原子是杂原子。“非芳香杂环”或“杂环烷基”是指环烷基中包括至少一个选自氮、氧和硫的杂原子。所述基团可以与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基环可以由三、四、五、六、七、八、九或多于九个原子构成。杂环烷基环可以是任选取代的。在某些实施方式中，非芳香杂环含有一个或多个羰基或硫代羰基，例如含有氧代和硫代的基团等。杂环烷基的实例包括但不限于内酰胺、内酯、环亚胺、环硫代亚胺、环氨基甲酸酯、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁英、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、吡咯烷酮 (pyrrolidone)、吡咯烷二酮 (pyrrolidione)、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噁唑啉、噁唑烷和 1,3-氧硫杂环戊烷。杂环烷基的说明性实例，也称

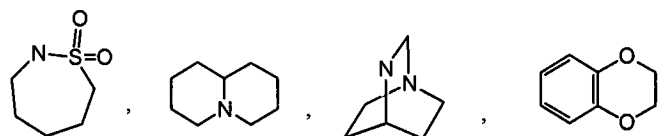
为非芳香杂环，包括：

The structures shown are:

- Thiolan-2-one
- Sulfolane
- Dithiolan-2-one
- Pyrrolidine
- Oxazolidinone
- Isoxazoline
- Thiadiazine
- 2,5-Dihydroisothiazole
- Imidazole
- Tetrahydrofuran
- Furan
- Ethylene oxide
- Pyrrolidine
- Aziridine
- Piperidine
- Morpholine


 等等。术语杂脂环基也

等等。术语杂脂环基也



包括所有环形式的碳水化合物,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。根据结构,杂环烷基可以是单价基团或双价基团(即亚杂环烷基)。

[0090] 术语“卤”或“卤素”或“卤化物”是指氟、氯、溴和碘。

[0091] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括烷基、烯基、炔基

和烷氧基结构,其中至少一个氢被卤素原子置换。在某些实施方式中,如果两个或更多氢原子被卤素原子置换,所述卤素原子彼此都是相同的。在其它实施方式中,如果两个或更多氢原子被卤素原子置换,所述卤素原子彼此不都是相同的。

[0092] 本文使用的术语“氟烷基”,是指烷基中至少有一个氢原子被氟原子置换。氟烷基的实例包括但不限于 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等。

[0093] 本文使用的术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”包括任选取代的烷基、烯基和炔基,其中一个或多个骨架链原子是杂原子,例如氧、氮、硫、硅、磷或它们的组合。所述杂原子(一个或多个)可以位于杂烷基内部的任意位置或在杂烷基与分子的其余部分相连的位置。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。另外,可以至多两个杂原子可以是相连的,例如,举例说明, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0094] 术语“杂原子”是指除了碳或氢以外的原子。杂原子通常独立地选自氧、硫、氮、硅和磷,但不限于这些原子。在其中存在两个或更多杂原子的实施方式中,所述两个或更多杂原子可以是彼此全都相同、或两个或多个杂原子的一些或全都可以是彼此不相同。

[0095] 术语“键”或“单键”是指当通过键连接的原子被视作更大的子结构中的组成部分时,介于两个原子、或两个部分之间的化学键。

[0096] “异氰酸基”基团是指 $-\text{NCO}$ 基团。

[0097] “异硫代氰酸基”基团是指 $-\text{NCS}$ 基团。

[0098] 术语“部分”是指分子的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入分子中或附加在分子上的化学实体。

[0099] “亚磺酰基”基团是指 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ 。

[0100] “磺酰基”基团是指 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}$ 。

[0101] “硫代烷氧基”或“烷硫基”基团是指 $-\text{S}-$ 烷基。

[0102] “烷基硫基烷基”基团是指烷基被 $-\text{S}-$ 烷基取代。

[0103] 本文使用的术语“O-羧基”或“酰氧基”是指式 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 基团。

[0104] “羧基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 基团。

[0105] 本文使用的术语“乙酰基”是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 基团。

[0106] “酰基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 基团。

[0107] 本文使用的术语“三卤代甲磺酰基”是指式 $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2-$ 基团,其中 X 是卤素。

[0108] 本文使用的术语“氰基”是指式 $-\text{CN}$ 基团。

[0109] “氰基烷基”是指本文定义的烷基被至少一个氰基取代。

[0110] 本文使用的术语“N-磺酰氨基”或“磺酰氨基”是指式 $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 基团。

[0111] 本文使用的术语“O-氨基甲酰基(O-carbamyl)”是指式 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_2$ 基团。

[0112] 本文使用的术语“N-氨基甲酰基(N-carbamyl)”是指式 $\text{ROC}(=\text{O})\text{NH}-$ 基团。

[0113] 本文使用的术语“O-硫代氨基甲酰基(O-thiocarbamyl)”是指式 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$ 基团。

[0114] 本文使用的术语“N-硫代氨基甲酰基(N-thiocarbamyl)”是指式 $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}-$ 基团。

[0115] 本文使用的术语“C-酰氨基”是指式 $-C(=O)NR_2$ 基团。

[0116] “氨基羰基”是指 $-CONH_2$ 基团。

[0117] 本文使用的术语“N-酰氨基”是指式 $RC(=O)NH-$ 基团。

[0118] 本文使用的取代基“R”因其本身的出现并且没有个数指定是指选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基（通过环碳连接）和非芳香杂环（通过环碳连接）的取代基。

[0119] 术语“任选取代的”或“取代的”是指所提及的基团可以被一个或多个额外的基团取代，所述额外的基团各自并且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、氰基、卤素、酰基、硝基、卤代烷基、氟烷基、氨基包括单氨基和二取代氨基、和其被保护的衍生物。举例来说，任选的取代基可以是 L_sR_s ，其中每一个 L_s 独立地选自键、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-($ 取代或未取代的 C_1-C_6 烷基 $)$ 或 $-($ 取代或未取代的 C_2-C_6 烯基 $)$ ；并且每一个 R_s 独立地选自 H、 $($ 取代或未取代的 C_1-C_4 烷基 $)$ 、 $($ 取代或未取代的 C_3-C_6 环烷基 $)$ 、杂芳基或杂烷基。可以形成上述取代基的保护衍生物的保护基是本领域技术人员已知的，并且可以在文献如以上 Greene 和 Wuts 中找到。

[0120] 术语“迈克尔 (Michael) 受体部分”是指能够参与迈克尔反应的官能团，其中新共价键在迈克尔受体部分的一部分和供体部分之间形成。所述迈克尔受体部分是亲电子的，而“供体部分”是亲核的。存在于式 (A)、式 (B) 或式 (C) 中任一个的“G”基团是迈克尔受体部分的非限制性实例。

[0121] 术语“亲核体”或“亲核的”是指富电子化合物或其部分。亲核体的实例包括但不限于分子的半胱氨酸残基，例如 Btk 的 Cys 481。

[0122] 术语“亲电子体”或“亲电子的”是指贫电子或缺电子分子或其部分。亲电子体的实例包括但不限于 Micheal 受体部分。

[0123] 本文使用的术语“可接受的”或“药物可接受的”，当涉及制剂、组合物或成分时，是指对被治疗的受治疗者的一般健康状况没有持久的不利影响或不损失化合物的生物活性或性质，并且相对无毒性。

[0124] 本文使用的术语“激动剂”是指化合物因其存在所导致产生的蛋白质的生物活性与由蛋白质的天然配体的存在所产生的生物活性相同，例如 Btk。

[0125] 本文使用的术语“部分激动剂”是指化合物因其存在所导致产生的蛋白质的生物活性与由蛋白质的天然配体的存在所产生的生物活性类型相同，但其强度较低。

[0126] 本文使用的术语“拮抗剂”是指化合物因其存在所导致产生的蛋白质的生物活性强度降低。在某些实施方式中，拮抗剂的存在导致蛋白质的生物活性被完全抑制，例如 Btk。在某些实施方式中，拮抗剂是抑制剂。

[0127] 本文使用的通过给予特定化合物或药用组合物使特定疾病、障碍或病症的症状“改善”，是指可以归咎于或化合物或组合物的给予有关的任意减轻严重程度、延迟发作、减缓进程或缩短持续时间，不论长期还是暂时、持续或间歇的。

[0128] “生物利用度”是指本文公开的化合物例如式 (A)、分子式 (B)、分子式 (C) 或分子式 (D) 中任一个的化合物在给药后被递送至所研究动物或人的体循环所占的重量百分比。药物在静脉内给药时的总暴露 ($AUC_{0-\infty}$) 通常被限定为 100% 生物利用度 (F%)。“口服生

物利用度”是指当药用组合物采用口服相对于静脉内注射,本文公开的化合物例如式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物被吸收后进入体循环的程度。

[0129] “血浆浓度”是指本文公开的化合物,例如式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物在受治疗者血液的血浆成分中的浓度。可以理解的是,由于新陈代谢和 / 或其它治疗药可能的相互作用的变异性,式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的血浆浓度在受治疗者之间可以显著不同。根据本文公开的一个实施方式,式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的血浆浓度在受治疗者之间可以是不同的。同样地,数值如最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 或到达最大血浆浓度 ($T_{\max}$) 的时间、或在血浆浓度时间曲线下的总面积 ($AUC_{0-\infty}$) 在受治疗者之间可以不同。由于这种利用度,构成“治疗有效量”的式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物所必需的量,在受治疗者与受治疗者之间是不同的。

[0130] 本文使用的术语“布鲁顿酪氨酸激酶”,是指来自智人 (*Homo sapiens*) 的布鲁顿酪氨酸激酶,其已公开在例如美国专利第 6326469 号 (GenBank 登录号 NP_000052)。

[0131] 本文使用的术语“布鲁顿酪氨酸激酶同源物”,是指布鲁顿酪氨酸激酶的直向同源物,例如来自小鼠 (GenBank 登录号 AAB47246)、狗 (GenBank 登录号 XP_549139)、大鼠 (GenBank 登录号 NP_001007799)、鸡 (GenBank 登录号 NP_989564) 或斑马鱼 (GenBank 登录号 XP_698117) 的直向同源物,和前述任一融合蛋白,其对于一个或多个布鲁顿酪氨酸激酶底物 (例如具有氨基酸序列“AVLESEEELYSSARQ”的肽底物) 展示出激酶活性。

[0132] 本文使用的术语“共同给药”或类似用语,是指包括将所选择的治疗药给予一名患者,并且意图包括治疗方案,其中通过相同或不同的给药途径或在相同或不同的时间给予这些药物。

[0133] 本文使用的术语“有效量”或“治疗有效量”,是指给予的药物或化合物的足够量,其将在一定程度上减轻被治疗的疾病或病症的一种或多种症状。结果可以是缩小和 / 或减轻征兆、症状或疾病原因或任意其它期望的生物系统的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是所需提供以使疾病的临床症状显著减轻、而不产生过度的毒副作用的组合物量,所述组合物包括本文公开的化合物。对任意个体情况适合的“有效量”可以使用例如逐步增大剂量研究等技术来确定。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。本文公开的化合物的“有效量”是有效达到所期望的药理效果或治疗改善而没有过度的毒副作用的量。可以理解的是,“有效量”或“治疗有效量”在受治疗者之间可以不同,原因在于式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的新陈代谢、受治疗者年龄、体重、一般状况、被治疗的疾病、被治疗疾病的严重程度以及开处方医生的判断的不同。仅举例来说,治疗有效量可以通过常规实验方法来确定,包括但不限于逐步增大剂量临床试验。

[0134] 术语“增强”或“增强的”是指增加或延长期望效果的功效或持续时间。举例来说,治疗药的“增强”效果是指,在疾病、障碍或病症的治疗期间,增加或延长治疗药效果的功效或持续时间的能力。本文使用的“增强的有效量”,是指疾病、障碍或病症的治疗中,足以增强治疗药的效果的量。当用在患者身上时,用于此用途的有效量将取决于疾病、障碍或病症的严重程度和病程、之前的治疗、患者的健康状况和药物反应、以及主治医生的判断。

[0135] 本文使用的术语“同源半胱氨酸”是指本文限定的半胱氨酸残基处于与布鲁顿酪氨酸激酶的半胱氨酸 481 的位置同源的序列位置上。例如,半胱氨酸 482 是布鲁顿酪氨酸激酶的大鼠直向同源物的同源半胱氨酸;半胱氨酸 479 是鸡直向同源物的同源半胱氨酸;

而半胱氨酸 481 是斑马鱼直向同源物中的同源半胱氨酸。在其它实例中,与布鲁顿酪氨酸有关的 TXK 的同源半胱氨酸,Tec 激酶家族成员是 Cys 350。具有同源半胱氨酸的激酶的其他实例见图 1。也参见在万维网 kmase.com/human/kinome/phylogeny.html 中公开的酪氨酸激酶(TK)的序列比对。

[0136] 本文使用的术语“同一的(同一性)”,是指两个或更多个序列或子序列是相同的。另外,本文使用的术语“基本同一的”,是指在通过比较窗口比较和比对最大对应或通过使用比较算法或通过手动比对和目测以测定指定区域时,具有一定百分比的序列单元是相同的两个或更多序列。仅仅举例说明,如果在特定区域,序列单元为约 60%同一性、约 65%同一性、约 70%同一性、约 75%同一性、约 80%同一性、约 85%同一性、约 90%同一性或约 95%同一性,则两个或更多序列可以是“基本同一的”。此百分数是描述两个或更多序列的“百分比同一性”。序列同一性可以在整个序列中,至少约 75-100 序列单元长度的区域,约 50 序列单元的长度的区域,或,其中未指定的区域中存在。此定义也是指测试序列的互补序列。仅仅举例说明,当氨基酸残基相同时,两个或更多多肽序列是同一的;同时如果在特定区域,氨基酸残基是约 60%同一性、约 65%同一性、约 70%同一性、约 75%同一性、约 80%同一性、约 85%同一性、约 90%同一性、或约 95%同一性,两个或更多多肽序列是“基本同一的”。同一性,可以在整个多肽序列的序列中的至少约 75-100 个氨基酸长度的区域,约 50 个氨基酸长度的区域,或,其中未指定的区域中存在。另外,仅仅举例说明,当核酸残基相同时,两个或更多多核苷酸序列是同一的;同时在特定区域,两个或更多多核苷酸序列是“基本同一的”,如果核酸残基是约 60%同一的、约 65%同一的、约 70%同一的、约 75%同一性、约 80%同一性、约 85%同一性、约 90%同一性或约 95%同一性。所述同一性,在整个多核苷酸序列中,可以在至少约 75-100 个核酸长度的区域,约 50 个核酸长度的区域,或,其中未指定的区域中存在。

[0137] 本文使用的术语激酶的“抑制”、“抑制的”或“抑制剂”,是指磷酸转移酶活性被抑制。

[0138] 本文使用的术语“不可逆抑制剂”是指当化合物与靶蛋白(例如激酶)接触时,引起与蛋白质或在蛋白质中形成新共价键,从而使一种或多种靶蛋白的生物活性(例如磷酸转移酶活性)降低或消除,尽管随后存在或不存在不可逆抑制剂。

[0139] 本文使用的术语“不可逆 Btk 抑制剂”是指 Btk 抑制剂,其能与 Btk 的氨基酸残基形成共价键。在一个实施方式中,Btk 的不可逆抑制剂能与 Btk 的 Cys 残基形成共价键;在具体实施方式中,所述不可逆抑制剂能与 Btk 的 Cys 481 残基(或其同源物)或与另一酪氨酸激酶的同源的相应位置中的半胱氨酸残基形成共价键,如图 1 所示。

[0140] 本文使用的术语“分离的”是指将目标组分与非目标组分分离开来或者从中取出目标组分。所述分离的物质可以是干的或半干的状态,或者是溶液状态,包括但不限于水溶液。所述分离的组分可以是同质状态的,或者所述分离的组分可以是包含另外的药物可接受的载体和/或赋形剂的药用组合物的一部分。仅仅举例说明,当核酸或蛋白质不含至少一些自然状态下有的细胞组分、或核酸或蛋白质被浓缩至大于其体内或体外产生的浓度的水平,则该核酸或蛋白质是“分离的”。同样,举例说明,基因在从开放阅读框分离时是分离的,其中开放阅读框邻接基因并编码蛋白质不是目标基因。

[0141] 本文公开的化合物的“代谢物”是当该化合物被代谢时形成的化合物的衍生物。术

语“活性代谢物”是指当该化合物被代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。本文使用的术语“被代谢”，是指特定物质被生物体改变的过程总和（包括但不限于水解反应和由酶催化的反应，例如氧化反应）。因此，酶可以产生特定的结构转变为化合物。例如，细胞色素 P450 催化各种氧化和还原反应，同时二磷酸葡萄糖苷酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子至芳香醇、脂肪族醇、羧酸、胺和游离的巯基的转化。新陈代谢的进一步的信息可以从《The Pharmacological Basis of Therapeutics》，第九版，McGraw-Hill(1996) 获得。本文公开的化合物的代谢物可以通过将化合物给予宿主并分析来自该宿主的组织样品、或通过将化合物与肝细胞在体外孵育并且分析所得化合物来鉴别。这两种方法都是本领域已知的。在一些实施方式中，化合物的代谢物是通过氧化过程形成并与相应的含羟基化合物对应。在一些实施方式中，化合物被代谢为药理活性代谢物。

[0142] 本文使用的术语“调节”，是指直接或间接与靶标相互作用，以改变靶标的活性，仅仅举例来说，包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或者延长靶标的活性。

[0143] 本文使用的术语“调节剂”是指改变分子活性的化合物。例如，与缺少调节剂的活性强度相比，调节剂（物能引起分子某些活性的强度的增加或下降。在某些实施方式中，调节剂是抑制剂，其降低分子的一种或多种活性的强度。在某些实施方式中，抑制剂完全阻止了分子的一种或多种活性。在某些实施方式中，调节剂是活化剂，其增加了分子的至少一种活性的强度。在某些实施方式中，调节剂的存在导致在调节剂不存在时不出现的活性。

[0144] 本文使用的术语“预防有效量”，是指应用于患者的组合物的量，其会在一定程度上缓解所治疗的疾病、病症或障碍的一种或多种症状。在这些预防性的应用中，这样的量可以取决于患者的健康状态、体重等。可以认为本领域技术人员可以通过普通实验确定此预防有效量，包括但不限于逐步增大剂量临床试验。

[0145] 本文使用的术语“选择性结合化合物”是指选择性结合一个或多个靶蛋白的任意部分的化合物。

[0146] 本文使用的术语“选择性结合”是指将化合物选择结合靶蛋白例如 Btk 的能力，化合物对靶蛋白的亲合力要比非靶蛋白的更大一些。在某些实施方式中，特异性结合是指与靶标结合的亲合力至少是与非靶标结合的亲和力的 10 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、1000 倍或 1000 倍以上。

[0147] 本文使用的术语“选择性调节剂”是指相对于非靶标的活性，选择性调节靶标的活性的化合物。在某些实施方式中，特异性调节剂是指调节靶活性是非靶活性的至少 10 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、1000 倍。

[0148] 本文使用的术语“基本纯化的”，是指目标组分，其可以是基本或完全不含在纯化前一般伴随或干扰目标组分的其它组分。仅举例说明，当制备的目标组分包含小于约 30%、小于约 25%、小于约 20%、小于约 15%、小于约 10%、小于约 5%、小于约 4%、小于约 3%、小于约 2% 或小于约 1%（以干重计）的杂质组分时，目标组分可以是“基本纯化的”。因此，“基本纯化的”目标组分可以具有约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99% 或更大的纯度水平。

[0149] 本文使用的术语“受治疗者”，是指作为治疗、观察或实验对象的动物。仅举例来说，受治疗者可以是但不限于哺乳动物，包括但不限于人。

[0150] 本文使用的术语“靶活性”是指能被调节剂选择性调节的生物活性。某些示例性的靶活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或炎症相关过程、以及与疾病或病症相关的一种或多种症状的改善。

[0151] 本文使用的术语“靶蛋白”是指能被选择性结合化合物所结合的蛋白质分子或部分蛋白质。在某些实施方式中，靶蛋白是 Btk。

[0152] 本文使用的术语“治疗”包括减轻、缓解或改善疾病或病症的症状，预防另外的症状，改善或预防潜在的代谢引起的症状，抑制疾病或病症，例如阻止疾病或病症的发展、缓解疾病或病症、引起疾病或病症的消退、缓解疾病或病症引起的状况、或阻止疾病或病症的症状。术语“治疗”包括但不限于预防性和 / 或治疗性治疗。

[0153] 本文使用的 IC_{50} 是指在测量这样的效应的分析中获得最大效应的 50% 抑制，例如 Btk 的抑制的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0154] 本文使用的 EC_{50} 是指测定化合物的剂量、浓度或量，其引起特定测定化合物诱导、刺激或加强的特定反应的 50% 的最大表达的剂量依赖反应。

附图简述

[0155] 图 1 表示 Btk 与其它酪氨酸激酶的序列对比。

[0156] 图 2 表示通过化合物 4 抑制 B 细胞受体诱导的磷脂酶 $-C_{\gamma}$ 磷酸化的说明性细胞数据。在此实例中，无血清培养基中有 2E6 Ramos 细胞 / 孔，用化合物预处理所述细胞 1.5 小时。B 细胞受体用抗 IgM 刺激 3 分钟；包含脱氧核糖核酸酶（DNA 酶）的 10X 裂解液被直接添加至细胞。该样品缓冲液被直接加载至凝胶上。用蛋白质印迹 1 分析该样品 - 磷酸化的 Btk 和 PLC γ 1 以及总 Btk 和 PLC γ 。该印迹被 ChemiDoc CCD 成像并用 ImageQuant 定量。磷酸化条带被标准化至总条带并且计算出 IC_{50} 。

[0157] 图 3 表示说明性的细胞数据，显示化合物 4 和化合物 15 均抑制 DHL-6 细胞的生长。在此实例中，在完全培养基中有 3E4 DHL-6 细胞 / 孔。用化合物以 0.1% DMSO 的最终浓度将该细胞处理指定的时间。使用 Alamar Blue 分析仪，根据标准操作测定细胞数目。

[0158] 图 4 表示说明性的质谱，显示化合物 4 共价修饰 Btk。在此实例中，将 30 μ M 化合物 4 与 6-7 μ M 重组 BTK (Y- > D 突变体、仅激酶结构域) 在室温下温育过夜。通过反相 HPLC 使蛋白质 - 抑制剂复合物脱盐并且在质谱上直接分析以确定分子量。 > 99% 的重组 Btk 蛋白是通过化合物 4 共价修饰的。

[0159] 图 5 表示说明在小鼠模型中通过化合物 4 抑制关节炎发展。

[0160] 图 6 表示说明性的数据，显示化合物 4 的功效与 CAIA 模型中的对类风湿因子和抗瓜氨酸化环肽抗体的减少有关。在这些实例中，相对于溶媒或生理盐水处理，* $p < 0.01$ ；** $p < 0.001$ 。

[0161] 图 7 表示说明关于在小鼠模型中化合物 13 抑制关节炎发展的数据。此化合物 4 的对映异构体在 CAIA 模型中在 10mg/kg 和 30mg/kg 的剂量水平完全抑制关节炎发展。为了比较，提出了关于在相同的小鼠模型中使用地塞米松抑制关节炎发展的数据。

文献引用

[0162] 本说明书中提及的所有出版物和专利申请都通过引用结合到本文中，其程度如同

每个单独的出版物和专利申请具体而单独指明通过引用结合到本文中一样。

发明详述

[0163] 本文描述的方法包括将本文描述的、包含治疗有效量的一种或多种不可逆 Btk 抑制剂化合物的组合物给予有需要的受治疗者。虽然不受理论的束缚,但是 Btk 信号在各种造血细胞功能中所发挥的不同作用,例如 B 细胞受体激活,提示小分子 Btk 抑制剂对于降低各种由多种造血系细胞类型影响或影响多种造血系细胞类型的疾病的风险、或者治疗各种由多种造血系细胞类型影响或影响多种造血系细胞类型的疾病是有用的,所述疾病包括例如自身免疫性疾病、异种免疫性病症或疾病、炎性疾病、癌症(例如 B 细胞增生性疾病)和血栓栓塞疾病。再者,本文描述的不可逆 Btk 抑制剂化合物可以用于抑制其它酪氨酸激酶的小亚型,其通过具有能与不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括 Cys 481 残基)而与 Btk 共有同源性。参见例如在图 1 中的蛋白激酶。因此,酪氨酸激酶的亚型而不是 Btk 也被期望用作许多健康状态中的治疗靶。

[0164] 在一些实施方式中,本文描述的方法可以用于治疗自身免疫性疾病,其包括但不限于类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、青少年关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力症、桥本甲状腺炎、奥德甲状腺炎、格雷夫斯病、类风湿性关节炎综合征、多发性硬化症、传染性神经元炎、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病、视性眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊椎炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯彻综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征、高安动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病、银屑病、全身脱毛、贝赫切特病、慢性疲劳、家族性自主神经功能异常、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经肌强直、硬皮病和外阴痛。

[0165] 在一些实施方式中,本文描述的方法可以用于治疗异种免疫性病症或疾病,其包括但不限于移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应(例如对植物花粉、乳胶、药物、食物、昆虫毒、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂等的变态反应)、I 型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和特应性皮炎。

[0166] 在再一些实施方式中,本文描述的方法可以用于治疗炎性疾病,其包括但不限于哮喘、炎性肠病、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎和外阴炎。

[0167] 在又一些实施方式中,本文描述的方法可以用于治疗癌症例如 B 细胞增生性疾病,其包括但不限于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发

性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 / 白血病和淋巴瘤样肉芽肿病。

[0168] 在又一些实施方式中,本文描述的方法可以用于治疗血栓栓塞疾病,包括但不限于心肌梗塞、心绞痛(包括不稳定心绞痛)、血管成形术或主动脉冠状动脉分流术后的再阻塞或再狭窄、中风、一过性局部缺血、周围动脉闭塞性疾病、肺动脉栓塞和深静脉血栓形成。

[0169] 对每一个以上提及的疾病的症状、诊断测定和预后测定是本领域已知的。参见例如《Harrison's Principles of Internal Medicine[®]》第16版,2004年,The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey等(2006), Cytojournal 3(24)和《Revised European American Lymphoma》(REAL)分类系统(参见例如国家癌症研究所(National Cancer Institute)的运营网站)。

[0170] 许多动物模型对于建立用于治疗任一前述疾病的不可逆 Btk 抑制剂化合物的治疗有效剂量的范围是有用的。

[0171] 例如,用于治疗自身免疫性疾病的不可逆 Btk 抑制剂化合物的剂量可以在患类风湿关节炎的小鼠模型中评价。在此模型中,在 Balb/c 系小鼠中通过给予抗胶原蛋白抗体和脂多糖诱导关节炎。参见 Nandakumar 等(2003), Am. J. Pathol 163 :1827-1837。

[0172] 在其它实例中,用于治疗 B 细胞增生性疾病的不可逆 Btk 抑制剂的剂量可以在例如通过人与小鼠的异种移植模型中检测,其中人 B 细胞淋巴瘤细胞(例如 Ramos 细胞)被植入到免疫缺陷小鼠(例如“裸”鼠)体内,参见例如 Pagel 等(2005), Clin Cancer Res 11(13) :4857-4866。

[0173] 用于治疗血栓栓塞疾病的动物模型也是已知的。

[0174] 用于任一前述疾病的化合物的治疗效力可以在治疗过程期间被优化。例如,被治疗的受治疗者能经受诊断评估,以将疾病症状或病理的缓解与通过给予给定剂量的不可逆 Btk 抑制剂获得的体内 Btk 活性的抑制相联系。本领域已知的细胞分析可以用于确定在不可逆 Btk 抑制剂存在或不存在时的 Btk 的体内活性。例如,由于活化的 Btk 在酪氨酸 223(Y223) 和酪氨酸 551(Y551) 被磷酸化,因此 P-Y223 或 P-Y551- 阳性细胞的磷酸特异性免疫细胞化学染色可以用于检测或定量测定细胞群中 Btk 的激活情况(例如通过 FACS 分析染色的相对于未染色细胞)。参见例如 Nisitani 等(1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 : 2221-2226。因此,给予受治疗者的 Btk 抑制剂化合物的量可以根据需要增加或降低以维持最佳的 Btk 抑制水平,用于治疗受治疗者的疾病状态。

化合物

[0175] 以下描述不可逆 Btk 化合物,其适合用于本文描述的方法,涉及的标准化学术语的定义可以在参考文献中找到(如果本文不在另外限定的话),包括 Carey 和 Sundberg 的《Advanced Organic Chemistry》第四版 A 卷(2000)和 B 卷(2001), Plenum Press, New York。除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学等常规方法。另外, Btk(例如人 Btk)的核酸和氨基酸序列是本领域已知的,例如公开在美国专利第 6326469 号中。除非提供具体的定义,否则与本文描述的分析化学、有机合成化学、以及药物和制药化学的命名法以及本文描述的实验室操作和技术都是本领域已知的。标准技术可以用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递药以及患者的治疗。

[0176] 本文描述的 Btk 抑制剂化合物对于 Btk 和在酪氨酸激酶的氨基酸序列位置中具有半胱氨酸残基的激酶具有选择性,所述酪氨酸激酶与 Btk 中的半胱氨酸 481 的氨基酸序列位置是同源的。参见例如在图 1 中的激酶。本文描述的抑制剂化合物包括迈克尔受体部分。

[0177] 通常,用于本文描述的方法的 Btk 不可逆抑制剂化合物在体外分析中进行鉴定或表征,例如无细胞生物化学的分析或细胞功能分析。这种分析在不可逆 Btk 抑制剂化合物的体外 IC_{50} 测定中是有用的。

[0178] 例如,在一定浓度范围的候选不可逆 Btk 抑制剂化合物存在或不存在的条件下温育激酶后,无细胞的激酶测定可以用于确定 Btk 活性。如果候选化合物实际上是不可逆 Btk 抑制剂,通过使用不含抑制剂的培养基重复洗涤, Btk 激酶活性将不会恢复。参见例如 J. B. Smayl 等 (1999), J. Med. Chem. 42(10):1803-1815。再者,在 Btk 和候选不可逆 Btk 抑制剂之间形成共价复合物,是不可逆 Btk 抑制的有用的指示,其可以通过本领域已知的许多方法容易地确定(例如质谱)。例如,一些不可逆 Btk-抑制剂化合物能与 Btk 的 Cys 481 形成共价键(例如通过迈克尔反应)。

[0179] 对于 Btk 抑制,细胞功能测定包括在一定浓度范围的候选不可逆 Btk 抑制剂化合物的存在或不存在下,测定一个或多个细胞终点,对细胞系中刺激 Btk 介导的途径的效应(例如在 Ramos 细胞中 BCR 激活)。对于测定对 BCR 激活反应有用的终点包括例如 Btk 的自动磷酸化、Btk 靶蛋白的磷酸化(例如 PLC- γ)和胞质钙流量。

[0180] 用于许多无细胞的生物化学测定(例如激酶测定)和细胞功能测定(例如钙流量)的高流通量测定是本领域普通技术人员熟知的。另外,高流通量筛选系统是市售的(参见例如 Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA, 等)。这些系统通常自动操作整个程序,包括所有样品和试剂的吸取移液、液体调配、定时保温和在适合于测定的检测器(一个或多个)上最终读取微量培养板。因此,自动化的系统允许识别和鉴定大量不可逆 Btk 化合物而不需过分努力。

[0181] 不可逆 Btk 抑制剂化合物能用于制备治疗任一前述疾病(例如自身免疫性疾病、炎性疾病、变态反应疾病、B 细胞增生性疾病或血栓栓塞疾病)的药物。

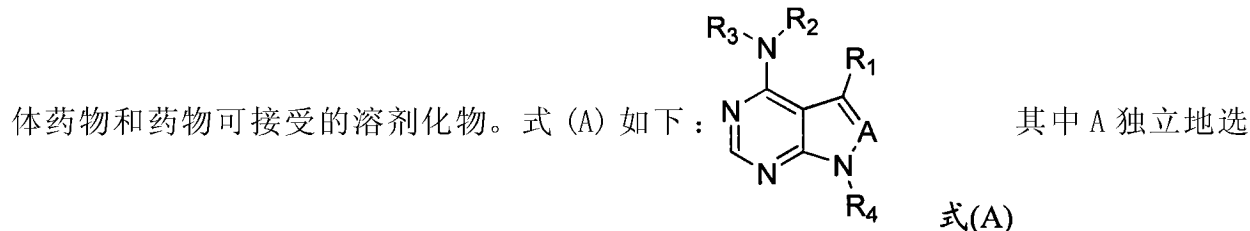
[0182] 在一些实施方式中,用于本文描述的方法的不可逆 Btk 抑制剂化合物抑制 Btk 或 Btk 同源物激酶活性,其体内 IC_{50} 小于 $10\ \mu\text{M}$ 。(例如小于 $1\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.5\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.4\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.3\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.1\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.08\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.06\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.05\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.04\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.03\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.02\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.01\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.008\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.006\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.005\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.004\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.003\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.002\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.001\ \text{M}$ 、小于 $0.00099\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.00098\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.00097\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.00096\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.00095\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.00094\ \mu\text{M}$ 、小于 $0.00093\ \mu\text{M}$ 、小于 0.00092 或小于 $0.00090\ \mu\text{M}$)。

[0183] 在一个实施方式中,所述不可逆 Btk 抑制剂化合物选择性地和不可逆地抑制其靶酪氨酸激酶活化形式(例如酪氨酸激酶的磷酸化形式)。例如,活化 Btk 在酪氨酸 551 被转磷酸化。因此,在这些实施方式中,只有当靶激酶通过信号转导事件被激活时,所述不可逆 Btk 抑制剂才抑制细胞中的靶激酶。

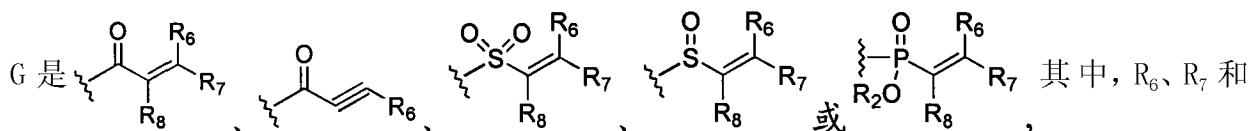
[0184] 本文描述的是式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物。本文也描述的是此化合物的药物可接受的盐、药物可接受的溶剂化物、药物活性代谢物和药物可接受的前

体药物。提供药用组合物,其包括至少一种所述化合物或其药物可接受的盐、药物可接受的溶剂化物、药物活性代谢物或药物可接受的前体药物。在一些实施方式中,当本文公开的化合物包含可氧化氮原子时,通过本领域熟知的方法,该氮原子可以被转化为 N-氧化物。在某些实施方式中,还提供异构体和化学保护形式的化合物,其具有由式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个所代表的结构。

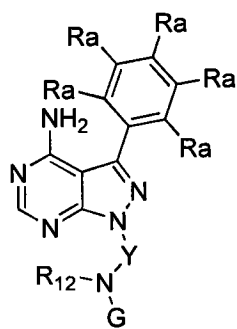
[0185] 一方面是式 (A) 化合物或其药物可接受的盐、药物活性代谢物、药物可接受的前



自 N 或 CR₅; R₁ 是 H、L₂-(取代或未取代的烷基)、L₂-(取代或未取代的环烷基)、L₂-(取代或未取代的烯基)、L₂-(取代或未取代的环烯基)、L₂-(取代或未取代的杂环)、L₂-(取代或未取代的杂芳基) 或 L₂-(取代或未取代的芳基), 其中 L₂ 是键、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、C(=O)、-(取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基) 或 -(取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基); R₂ 和 R₃ 独立地选自 H、低级烷基和取代的低级烷基; R₄ 是 L₃-X-L₄-G, 其中, L₃ 是任选的, 当存在时是键、任选取代或未取代的烷基、任选取代或未取代的环烷基、任选取代或未取代的烯基、任选取代或未取代的炔基; X 是任选的, 当存在时是键、O、-C(=O)、S、-S(=O)、-S(=O)₂、-NH、-NR₉、-NHC(O)、-C(O)NH、-NR₉C(O)、-C(O)NR₉、-S(=O)₂NH、-NHS(=O)₂、-S(=O)₂NR₉、-NR₉S(=O)₂、-OC(O)NH、-NHC(O)O、-OC(O)NR₉、-NR₉C(O)O、-CH=NO、-ON=CH、-NR₁₀C(O)NR₁₀、杂芳基、芳基、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀、-NR₁₀C(=NR₁₁)、-C(=NR₁₁)NR₁₀、-OC(=NR₁₁)或 -C(=NR₁₁)O; L₄ 是任选的, 当存在时是键、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环; 或者 L₃、X 和 L₄ 结合在一起形成含氮杂环;



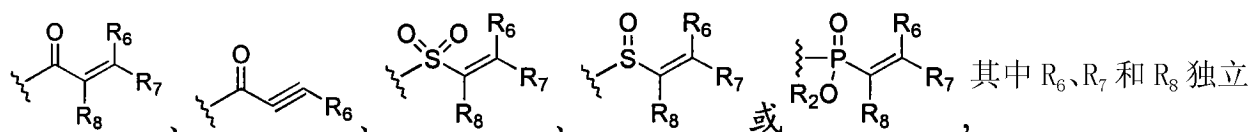
[0186] 在进一步或替代的实施方式中, 式 (A) 化合物具有以下式 (B) 的结构:



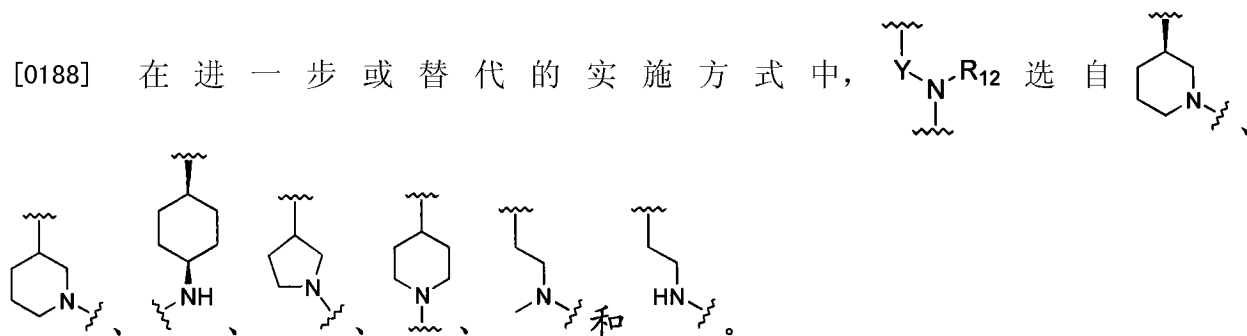
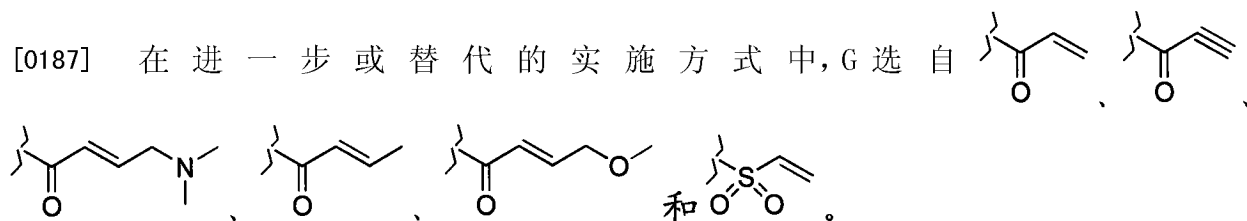
式(B)

其中:Y 是烷基或取代的烷基,或者是 4 元、5 元或 6 元环烷基环;每

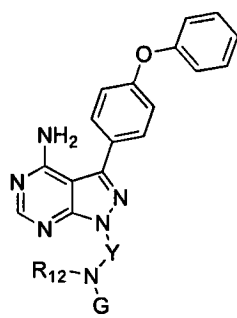
一个 R_a 独立地是 H、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、OH、 NH_2 、 $-\text{L}_a$ -(取代或未取代的烷基)、 $-\text{L}_a$ -(取代或未取代的烯基)、 $-\text{L}_a$ -(取代或未取代的杂芳基)或 $-\text{L}_a$ -(取代或未取代的芳基),其中 L_a 是键、O、S、 $-\text{S}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ 、NH、C(O)、 CH_2 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$;G 是



地选自 H、低级烷基或取代的低级烷基、低级杂烷基或取代的低级杂烷基、取代或未取代的低级环烷基、和取代或未取代的低级杂环烷基; R_{12} 是 H 或低级烷基;或 Y 和 R_{12} 结合在一起形成 4 元、5 元或 6 元杂环;和其药物可接受的活性代谢物、药物可接受的溶剂化物、药物可接受的盐或药物可接受的前体药物。



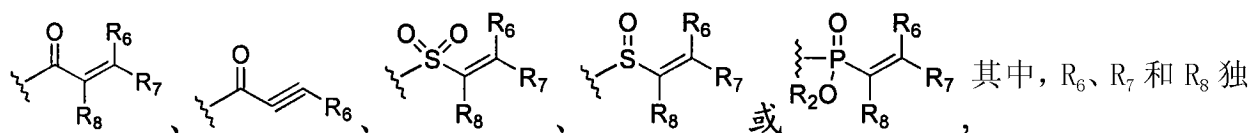
[0189] 在进一步或替代的实施方式中,式(B)化合物具有以下式(C)的结构



式(C)

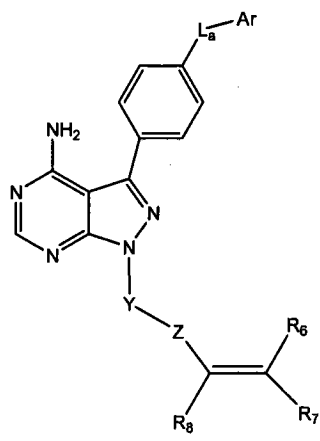
Y 是烷基或取代的烷基,或者是 4 元、5 元或 6 元环烷基

环; R_{12} 是 H 或低级烷基;或 Y 和 R_{12} 结合在一起形成 4 元、5 元或 6 元杂环;G 是



[0190] 在进一步或替代的实施方式中, 式 (A)、式 (B) 或式 (C) 中任一个的“G”基团是任意的基团, 其用于适合于分子的物理或生物性质。使用调整分子的迈克尔受体化学反应性、酸性、碱性、亲油性、溶解度和其它物理性质的基团, 获得这种修饰/改性。通过此修饰调整的 G 的物理和生物性质, 仅仅举例来说, 包括增强迈克尔受体基团的化学反应性、溶解度、体内吸收和体内新陈代谢。另外, 体内新陈代谢可以包括, 仅仅举例说明, 控制体内 PK 性质、中断靶活性、与 cyp450 相互作用有关的潜在毒性、药物-药物相互作用, 等等。再者, 对 G 的改性顾及适合化合物的体内功效, 其通过调整, 举例来说, 特异性和非特异性蛋白质与血浆蛋白质和脂质的连接, 和体内组织分布。

[0191] 在进一步的实施方式中, 是具有式 (D) 结构的化合物:



其中 L_a 是 CH_2 、O、NH 或 S; Ar 是任选取代的芳香碳环

或芳香杂环; Y 是任选取代的烷基、杂烷基、碳环、杂环或其组合; Z 是 $C(O)$ 、 $OC(O)$ 、 $NHC(O)$ 、 $C(S)$ 、 $S(O)_x$ 、 $OS(O)_x$ 、 $NHS(O)_x$, 其中 x 是 1 或 2; 和 R_6 、 R_7 和 R_8 独立地选自 H、烷基、杂烷基、碳环、杂环或其组合。

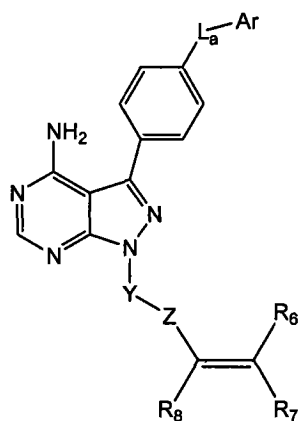
[0192] 在进一步或替代的实施方式中, L_a 是 O。

[0193] 在进一步或替代的实施方式中, Ar 是苯基。

[0194] 在进一步或替代的实施方式中, Z 是 $C(O)$ 。

[0195] 在进一步或替代的实施方式中, R_1 、 R_2 和 R_3 中的每一个是 H。

[0196] 在另一个实施方式中, 本文提供式 (D) 化合物。式 (D) 如下:



其中： L_a 是 CH_2 、O、NH 或 S；Ar 是取代或未取代的芳基、或取

式(D)

代或未取代的杂芳基；Y 是任选取代的基团，选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；Z 是 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)_x$ 、 $OS(=O)_x$ 、 $NHS(=O)_x$ ，其中 x 是 1 或 2； R_7 和 R_8 独立地选自 H、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代的 C_1 - C_4 杂烷基、未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代的 C_2 - C_6 杂环烷基和取代的 C_2 - C_6 杂环烷基；或 R_7 和 R_8 结合在一起形成键； R_6 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基（芳基）、 C_1 - C_4 烷基（杂芳基）、 C_1 - C_4 烷基（ C_3 - C_8 环烷基）或 C_1 - C_4 烷基（ C_2 - C_8 杂环烷基）；和其药物活性代谢物、或药物可接受的溶剂化物、药物可接受的盐或药物可接受的前体药物。

[0197] 对任意的和所有的实施方式，取代基可以选自所列出的供选择项目的子集合。例如，在一些实施方式中， L_a 是 CH_2 、O 或 NH。在进一步的一些实施方式中， L_a 是 O 或 NH。在再进一步的一些实施方式中， L_a 是 O。

[0198] 在一些实施方式中，Ar 是取代或未取代的芳基。在进一步的一些实施方式中，Ar 是 6 元芳基。在再进一步的一些实施方式中，Ar 是苯基。

[0199] 在一些实施方式中， x 是 2。在进一步的一些实施方式中，Z 是 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $S(=O)_x$ 、 $OS(=O)_x$ 或 $NHS(=O)_x$ 。在再进一步的一些实施方式中，Z 是 $C(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 或 $S(=O)_2$ 。

[0200] 在一些实施方式中， R_7 和 R_8 独立地选自 H、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_1 - C_4 杂烷基和取代的 C_1 - C_4 杂烷基；或者 R_7 和 R_8 结合在一起形成键。在进一步的一些实施方式中， R_7 和 R_8 中的每一个是 H；或者 R_7 和 R_8 结合在一起形成键。

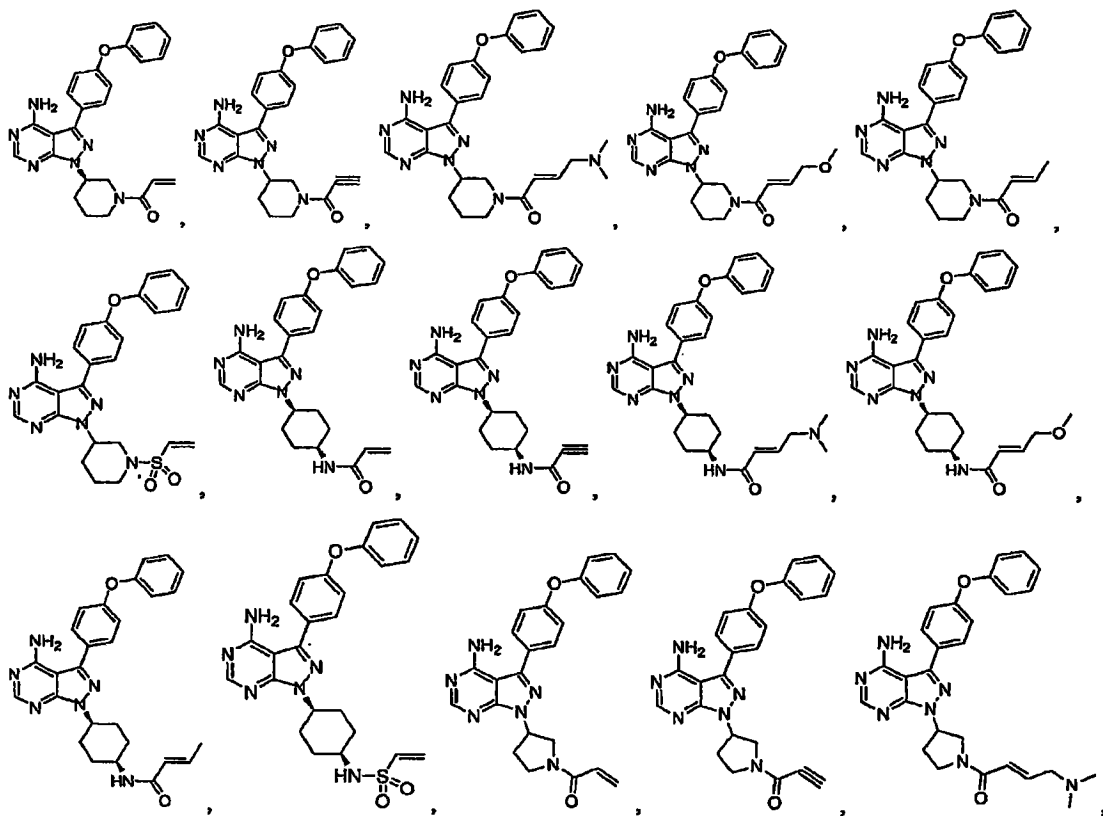
[0201] 在一些实施方式中， R_6 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_2 烷基- $N(C_1$ - C_3 烷基) $_2$ 、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基（芳基）、 C_1 - C_4 烷基（杂芳基）、 C_1 - C_4 烷基（ C_3 - C_8 环烷基）或 C_1 - C_4 烷基（ C_2 - C_8 杂环烷基）。在进一步的一些实施方式中， R_6 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_2 烷基- $N(C_1$ - C_3 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_4 烷基（芳基）、 C_1 - C_4 烷基（杂芳基）、 C_1 - C_4 烷基（ C_3 - C_8 环烷基）或 C_1 - C_4 烷基（ C_2 - C_8 杂环烷基）。在再进一步的一些实施方式中， R_6 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、 $-CH_2-O-(C_1$ - C_3 烷基)、 $-CH_2-N(C_1$ - C_3 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_4 烷基（苯基）或 C_1 - C_4 烷基（5 元或 6 元杂芳基）。在一些实施方式中， R_6 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、 $-CH_2-O-(C_1$ - C_3 烷基)、 $-CH_2-N(C_1$ - C_3 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_4 烷基（苯

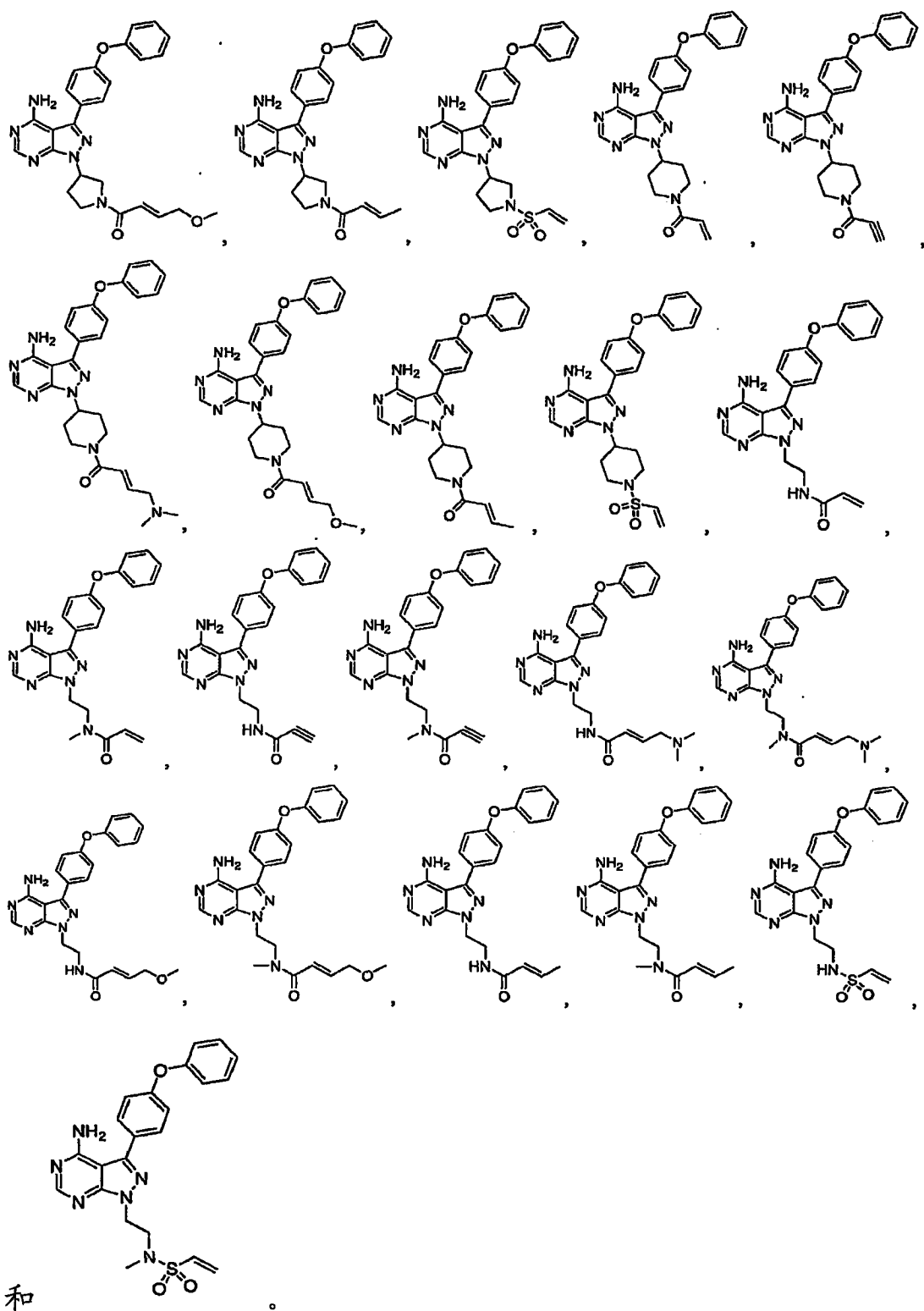
基)或 C_1-C_4 烷基(5元或6元杂芳基,含有1个或2个N原子)或 C_1-C_4 烷基(5元或6元杂环烷基,含有1个或2个N原子)。

[0202] 在一些实施方式中,Y是任选取代的基团,选自烷基、杂烷基、环烷基和杂环烷基。在进一步的一些实施方式中,Y是任选取代的基团,选自 C_1-C_6 烷基; C_1-C_6 杂烷基;4元、5元、6元或7元环烷基;以及4元、5元、6元或7元杂环烷基。在再进一步的一些实施方式中,Y是任选取代的基团,选自 C_1-C_6 烷基; C_1-C_6 杂烷基;5元或6元环烷基;以及5元或6元杂环烷基;并且含有1个或2个N原子。在更再进一步的一些实施方式中,Y是5元或6元环烷基、或者含有1个或2个N原子的5元或6元杂环烷基。

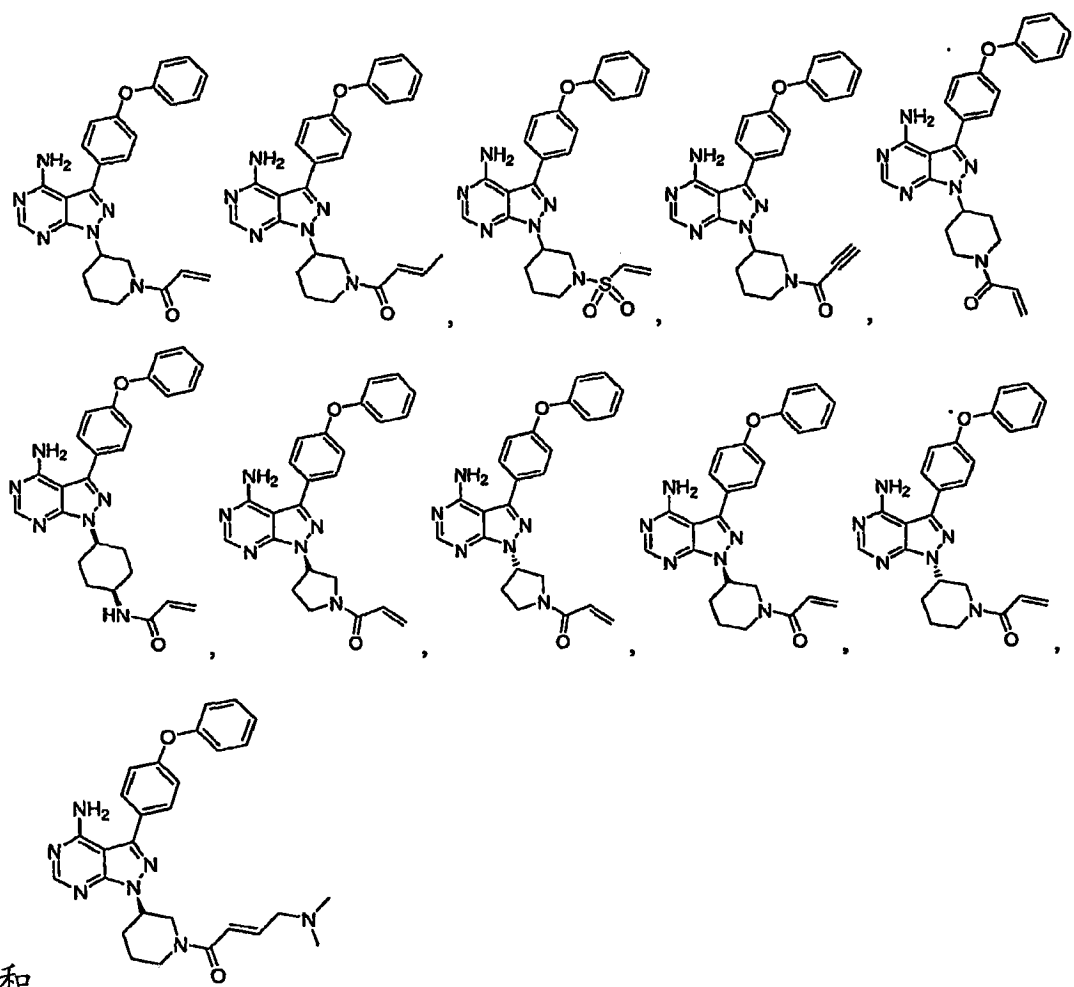
[0203] 对于各个变量,上述基团的任意组合也在本文考虑之中。可以理解的是:本文所提供的化合物上的取代基和取代模式可以由本领域普通技术人员进行选择,以便提供化学上稳定的、且可以使用本领域已知的技术以及本文阐述的技术合成的化合物。

[0204] 式(A)、式(B)、式(C)、式(D)化合物进一步的实施方式包括但不限于选自下列基团的化合物:





[0205] 在再一些实施方式中,本文提供的化合物选自:



[0206] 一方面, 本文提供选自以下的化合物: 1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物4); (E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(化合物5); 1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)磺酰乙烯(化合物6); 1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮(化合物8); 1-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物9); N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)丙烯酰胺(化合物10); 1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物11); 1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物12); 1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物13); 1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物14); 和 (E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮(化合物15)。

[0207] 在整个说明书中, 基团及其取代基可以由本领域技术人员进行选择, 以提供稳定

的部分和化合物。

[0208] 式 (A)、或式 (B)、或式 (C)、或式 (D) 中任一个的化合物能不可逆地抑制 Btk, 并可以用于治疗罹患依赖布鲁顿酪氨酸激酶的或布鲁顿酪氨酸激酶介导的病症或疾病的患者, 包括但不限于癌症、自身免疫性疾病和其它炎性疾病。

化合物的制备

[0209] 使用本领域技术人员已知的标准合成技术或使用本领域已知的方法与本文描述的方法组合, 可以合成式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物。另外, 本文给出的溶剂、温度和其它反应条件可以根据本领域技术而改变。作为进一步的指导, 也可以利用以下的合成方法。

[0210] 所述反应可以按顺序使用, 以提供本文描述的化合物; 或它们可以用于合成片段, 所述片段通过本文描述的方法和 / 或本领域已知的方法随后加入。通过亲电子试剂与亲核试剂的反应形成共价键

[0211] 可以使用各种亲电子试剂或亲核试剂修饰本文描述的化合物, 以形成新的官能团或取代基。标题为“共价键及其前体的实例”的表 1 列出了选择的共价键和前体官能团的实例, 其生产并可以作为对可得的亲电子试剂和亲核试剂组合的种类的指引。前体官能团表示为亲电子基团和亲核基团。表 1: 共价键及其前体的实例

共价键产物	亲电子试剂	亲核试剂
羧酰胺	活性酯	胺 / 苯胺
羧酰胺	酰叠氮	胺 / 苯胺
羧酰胺	酰卤	胺 / 苯胺
酯	酰卤	醇 / 苯酚
酯	酰肼	醇 / 苯酚
羧酰胺	酰肼	胺 / 苯胺
亚胺	醛	胺 / 苯胺
脎	醛或酮	肼
肟	醛或酮	羟胺
烷基胺	烷基卤	胺 / 苯胺
酯	烷基卤	羧酸
硫醚	烷基卤	硫醇

酯	烷基卤	醇 / 苯酚
硫醚	烷基磺酸酯	硫醇
酯	烷基磺酸酯	羧酸
醚	烷基磺酸酯	醇 / 苯酚
酯	酐	醇 / 苯酚
羧酰胺	酐	胺 / 苯胺
苯硫酚	芳基卤	硫醇
芳胺	芳基卤	胺
硫醚	azindine	硫醇
硼酸酯	硼酸酯	乙二醇
羧酰胺	羧酸	胺 / 苯胺
酯	羧酸	醇
肼	酰肼	羧酸
N- 酰基脲或酐	碳二亚胺	羧酸
酯	重氮烷	羧酸
硫醚	环氧化物	硫醇
硫醚	卤代乙酰胺	硫醇
三嗪胺	卤代三嗪	胺 / 苯胺
三嗪基醚	卤代三嗪	醇 / 苯酚
脘	亚氨酸酯	胺 / 苯胺
脲	异氰酸酯	胺 / 苯胺
尿烷	异氰酸酯	醇 / 苯酚

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

保护基的应用

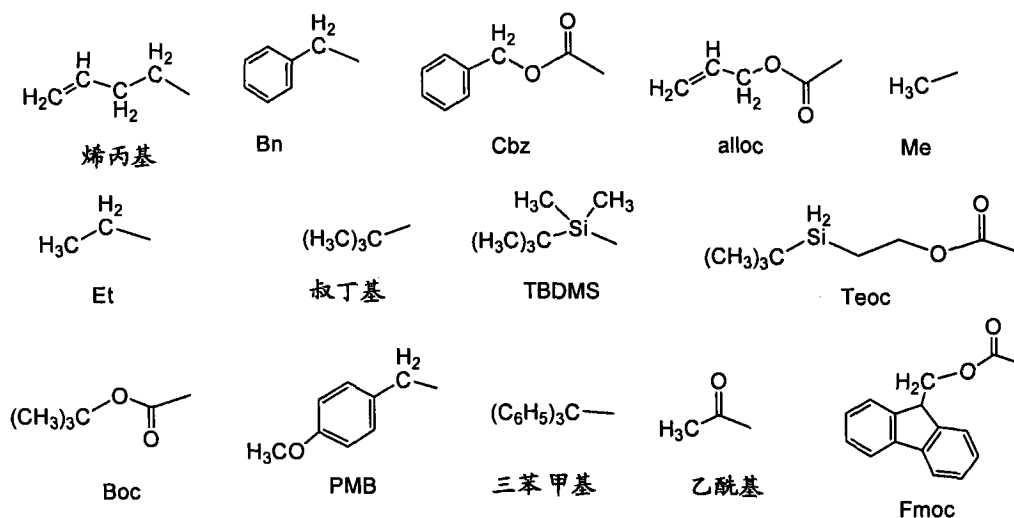
[0212] 在所述的反应中,可能需要保护反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、巯基或羧基,而这些官能团是在最终产品中必需的,以避免它们不期望地参与反应。保护基用于封闭一些或所有反应部分,并防止这样的基团参与化学反应,直至该保护基团被去除。在一个实施方式中,每一个保护基可通过不同方式去除。保护基在完全不同的反应条件下被切断,满足差异化的去除的要求。保护基可以通过酸、碱和氢解被去除。在用可通过氢解去除的 Cbz 基团保护的氨基存在的情况下,例如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基等基团对酸不稳定,并且可以用于保护羧基和羟基活性部分,和对碱不稳定的 Fmoc 基团。羧酸和羟基反应性部分可以在用对酸不稳定的基团如叔丁基氨基甲酸酯封闭的胺存在的情况下,用对碱不稳定基团封闭,例如但不限于甲基、乙基和乙酰基,或用对

酸和碱都稳定但可通过水解去除的氨基甲酸酯封闭。

[0213] 羧酸和羟基反应性部分也可以用可水解去除的保护基团如苄基封闭,同时胺基能与酸形成氢键,可以用对碱不稳定的基团如 Fmoc 封闭。羧酸反应性部分可以通过转化为简单的酯化合物保护,本文例举的,或它们可以用氧化可去除的保护基如 2,4-二甲氧苄基封闭,同时共存的氨基可以用氟化物不稳定的甲硅烷基氨基甲酸酯封闭。

[0214] 然后在酸和碱保护基存在时,烯丙基封端基团是有用的,由于前者稳定并且可以随后通过金属或 π 酸催化剂去除。例如,在酸不稳定的叔丁基氨基甲酸酯或碱不稳定的乙酸胺保护基的存在下,烯丙基-封闭的羧酸可以用 Pd^0 -催化反应进行去保护。然而其它形式的保护基团是树脂,其能与化合物或中间体相连。只要残基连接于树脂,该官能团被封闭并且不能反应。一旦从树脂释放,该官能团能进行反应。

[0215] 典型的封闭/保护基团可以选自:



[0216] 其它保护基,加上详细的技术描述能应用与创建保护基,并且它们的去除在 Greene 和 Wuts 的《Protective Groups in Organic Synthesis》第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 ;以及 Kocienski 的《Protective Groups》, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 中描述,通过引用将其全部结合到本文中。

化合物的合成

[0217] 在某些实施方式中,本文提供的是本文描述的酪氨酸激酶抑制剂化合物的制备方法及其使用方法。在某些实施方式中,本文描述的化合物可以使用以下合成的方案合成。可以使用与下述类似的方法,通过使用适当的可选择的起始原料,合成化合物。

[0218] 本文描述的是抑制酪氨酸激酶例如 Btk 活性的化合物;以及制备它们的方法。本文也描述的此化合物的药物可接受的盐、药物可接受的溶剂化物、药物活性代谢物和药物可接受的前体药物。提供药用组合物,其包含至少一种所述化合物或所述化合物的药物可接受的盐、药物可接受的溶剂化物、药物活性代谢物或药物可接受的前体药物。

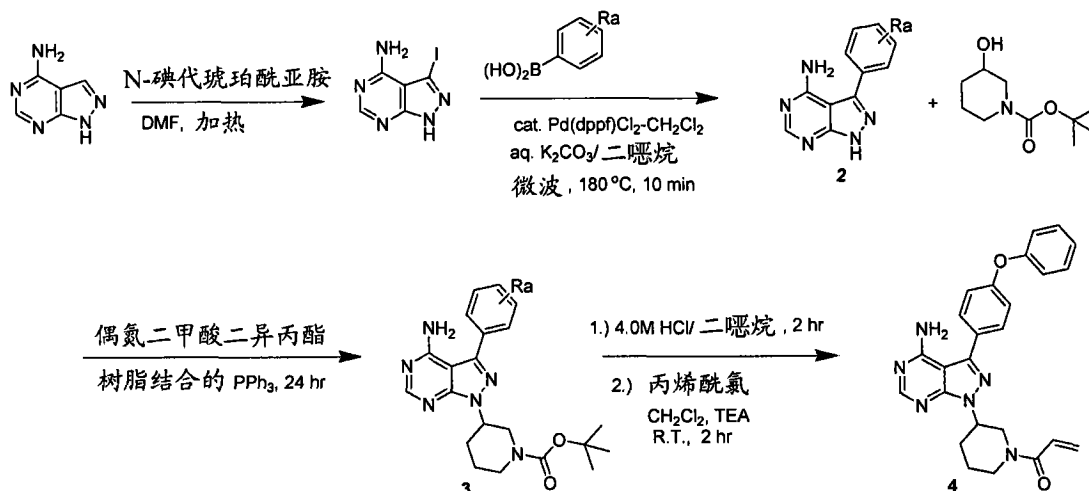
[0219] 用于合成本文描述的化合物的起始原料可以被合成或可以从商业来源获得,例如但不限于 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California) 或 Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)。本文描述的化合物,和其它相关具有不同取代基的化合物可以使用本领域技术人员已知的技术和原料合成,例如所述的例

如在 March 的《ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY》第四版, (Wiley1992); Carey 和 Sundberg 的《ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY》第四版, A 卷和 B 卷 (Plenum 2000, 2001); Green 和 Wuts 的《PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS》第三版, (Wiley1999); Fieser 和 Fieser 的《Reagents for Organic Synthesis》第 1-17 卷 (John Wiley and Sons, 1991); 《Rodd's Chemistry of Carbon Compounds》第 1-5 卷和补充本 (Elsevier Science Publishers, 1989); 《Organic Reactions》第 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991); 以及 Larock 的《Comprehensive Organic Transformations》(VCH Publishers Inc., 1989) (通过引用将其全部结合到本文中)。用于合成本文描述的化合物的其它方法可以参见国际专利申请公布第 WO 01/01982901 号; Arnold 等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10(2000) 2167-2170; Burchat 等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12(2002) 1687-1690。制备本文公开的化合物的一般方法可以来自本领域已知的反应, 并且该反应可以通过由本领域技术人员所认为适当的试剂和条件修改, 以引入本文提供的分子中的各种部分。以下的合成方法可以作为指引利用。

[0220] 如果需要, 反应产物可以使用常规技术分离和纯化, 包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等方法。这些产物可以使用常规方法表征, 包括物理常数和图谱数据。

[0221] 本文描述的化合物可以使用本文描述的合成方法制备为单一异构体或异构体混合物。

[0222] 制备式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的合成方案的非限制性实例见方案 I。方案 I



[0223] 市售的 1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 胺的卤化, 得到合成式 (A)、式 (B)、式 (C) 和 / 或式 (D) 的化合物的入口。在一个实施方式中, 用 N-碘代琥珀酰亚胺处理 1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 胺, 得到 3-碘 -1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 胺。然后, 3-碘 -1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 胺进行金属催化交叉偶联反应。在一个实施方式中, 适当取代的苯基硼酸在碱性条件下进行钯介导的交叉偶联, 形成中间体 2。中间体 2 通过 Mitsunobu 反应与 N-Boc-3-羟基哌啶 (作为非限制性实例) 偶合, 得到 Boc (叔丁氧羰基) 保护的中间体 3。用酸去保护后, 与酰氯偶合, 例如但不限于丙烯酰氯, 从而完成合成得到化合物 4。

[0224] 使用本文描述的合成方法, 以及本领域已知的那些方法, 以好的收率和纯度获得本文公开的酪氨酸激酶抑制剂。按照本文公开的方法制备的化合物通过本领域已知的常规方法纯化, 例如过滤、重结晶、色谱、蒸馏及其组合。

[0225] 对于各个变量,上述基团的任意组合也在本文考虑之中。可以理解的是:本文所提供的化合物上的取代基和取代模式可以由本领域普通技术人员进行选择,以便提供化学上稳定的、且可以使用本领域已知的技术以及本文阐述的技术合成的化合物。

化合物的进一步的形式

[0226] 本文公开的化合物具有式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的结构。可以理解的是,当提及本文描述的化合物时,这是指包括式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物,以及所有落入这些通式范围内的具体化合物,除非另有说明。

[0227] 本文描述的化合物可以具有一个或多个立构中心,并且每一个中心可以存在 R 或 S 构型。本文提供的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体的形式,及其合适的混合物。如果需要,立体异构体可以通过本领域已知的方法获得,例如通过手性色谱柱分离立体异构体。

[0228] 利用已知的方法,例如通过色谱法和 / 或分级结晶,可以基于物理化学性质差异,将非对映异构体的混合物分离为它们的单独的非对映异构体。在一个实施方式中,对映异构体可以通过手性柱色谱分离。在其它实施方式中,可以通过与适当的光学活性化合物(例如醇)反应,将对映异构体的混合物转化为非对映异构体的混合物而分离对映异构体,分离出非对映异构体并转化(例如水解)单独的非对映异构体为相应的纯的对映异构体。所有这些异构体,包括非对映异构体、对映异构体及其混合物被认为是本文描述的组合物的一部分。

[0229] 本文描述的方法和制剂包括使用 N-氧化物、结晶形式(也可以认为是多晶型)、或本文描述的化合物的药物可接受的盐,以及这些具有相同类型活性的化合物的活性代谢物。在一些情况下,化合物可以作为互变异构体存在。所有互变异构体都包括在本文提供的化合物的范围内。另外,本文描述的化合物能以非溶剂化物和溶剂化物的形式存在于药物可接受的溶剂如水、乙醇等中。本文提出的化合物的溶剂化形式也被认为在此公开。

[0230] 可以通过用还原剂例如但不限于硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化物等,在 0°C 至 80°C 下和合适的惰性有机溶剂中,例如但不限于乙腈、乙醇、二噁烷水溶液等中处理,从式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的 N-氧化物制备式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的非氧化形式。

[0231] 在一些实施方式中,将本文描述的化合物制成前体药物。“前体药物”是指剂,其在体内转化为母体药物。前体药物经常是有用的,因为,在一些情况下,它们可以是比母体药物更容易给予。它们可以例如通过口服给药而被生物利用,而母体药物则不可以。所述前体药物在药用组合物中也可以具有比母体药物改善的溶解度。前体药物的实例是(不限于)将本文描述的化合物,其作为酯给予(所述“前体药物”)以促进被传送穿过细胞膜,其中水溶解性不利于此转移,但是其然后被代谢水解为羧酸、活性实体,一旦进入到细胞内,水溶解性是有益的。前体药物的进一步的实例可以是连接于酸基的短肽(聚氨基酸),其中肽被代谢以显示活性部分。在某些实施方式中,在体内给药时,前体药物被化学转化为化合物的生物、药物或治疗活性形式。在某些实施方式中,前体药物通过一个或多个步骤或方法被酶代谢为化合物的生物、药物或治疗活性形式。为生产前体药物,药物活性化合物被修饰,以使该活性化合物在体内给药时再生。所述前体药物可以被设计为改变

药物的代谢稳定性或转运特性,以掩盖副作用或毒性,从而改善药物的作用或改变药物的其它特性或性质。基于对药效方法和药物体内代谢的知识,一旦药物活性化合物是已知的,本领域技术人员就能设计出化合物的前体药物(参见例如《Nogrady(1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach》Oxford University Press, New York, 第388-392页; Silverman(1992)《The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action》Academic Press, Inc., San Diego, 第352-401页, Saulnier等(1994),《Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters》第4卷,第1985页)。

[0232] 本文描述的化合物的前体药物形式,其中所述前体药物在体内代谢,产生如前所述的、包括在权利要求的范围内的衍生物。在一些情况下,本文所述的一些化合物可以是其它衍生物或活性的化合物的前体药物。

[0233] 前体药物经常是有用的,因为在一些情况下,与母体药物相比它们可以被更容易地给药。它们可以例如通过口服给药而被生物利用,而其母体药物则不可以。在药用组合物中,相对于母体药物该前体药物也可以具有改善的溶解度。前体药物可以被设计为可逆的药物衍生物,作为改性剂使用以增强药物转运至特定位点组织。在一些实施方式中,前体药物的设计增加了有效的水溶性。参见例如 Fedorak 等, Am. J. Physiol, 269 : G210-218(1995); McLoed 等, Gastroenterol, 106 : 405-413(1994); Hochhaus 等, Biomed. Chrom., 6 : 283-286(1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87(1987); J. Larsen 等, Int. J. Pharmaceutics, 47, 103(1988); Sinkula 等, J. Pharm. Sci., 64 : 181-210(1975); T. Higuchi 和 V. Stella 的《Pro-drugs as Novel Delivery Systems》the A. C. S. Symposium Series 的第14卷;和 Edward B. Roche 的《Carriers in Drug Design》American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 在此通过引用将其全部结合到本文中。

[0234] 在式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中任一个的化合物的芳香环部分上的位点,可以易于发生各种代谢反应,因此适当的取代基被引入至芳香环结构上,例如,仅仅举例说明,卤素能还原、减小或消除这种代谢途径。

[0235] 本文描述的化合物包括同位素标记的化合物,其与那些本文所述的提供的各种分子式和结构相等,但事实上一个或多个原子、被具有原子不同原子量或质量数与自然界中通常发现的原子置换。可以被引入至这些化合物的同位素的实例包括,氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。某些同位素标记的本文描述的化合物,例如那些其中的放射性同位素,如 ^3H 和 ^{14}C 被引入,可以用于测定药物和/或底物组织分布。再者,用同位素如氘,即 ^2H 的取代,由于更大的代谢的稳定性,能获得某些治疗优点,例如增加的体内半衰期或减少需要剂量。

[0236] 在另外的或进一步的实施方式中,将本文描述的化合物给予有需要的生物体后在其体内代谢产生代谢物,所产生的代谢物然后用于产生期望的效果,包括期望的治疗效果。

[0237] 本文描述的化合物可以被制成和/或被用作药物可接受的盐。药物可接受的盐的类型包括但不限于:(1)酸加成盐、通过将化合物的游离碱形式与药物可接受的无机酸反应形成,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;或与有机酸反应形成,所述有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、

肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等；(2) 盐，其在母体化合物中的酸性质子被金属离子置换时形成，例如碱金属离子（例如锂、钠、钾）、碱土金属离子（例如镁或钙）或铝离子；或与有机碱配位。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡萄糖胺，等等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0238] 药物可接受的盐的相应的平衡离子可以使用各种方法分析和鉴定，所述方法包括但不限于离子交换色谱、离子色谱、毛细管电泳、电感耦合等离子体、原子吸收光谱、质谱或它们的任何组合。

[0239] 使用以下技术的至少一种回收所述盐：过滤、用非溶剂沉淀接着过滤、溶剂蒸发，或水溶液的情况下使用冻干法。

[0240] 应该理解，提及的药物可接受的盐包括溶剂加入形式或其晶体形式，尤其是溶剂化物或多晶型。溶剂化物包含化学计量的或非化学计量的溶剂量，并且可以在与药物可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程期间形成。当溶剂是水时形成水合物，或当溶剂是醇时形成醇化物。本文描述的方法中，本文描述的化合物的溶剂化物可以被方便地制备或形成。另外，本文提供的化合物能以非溶剂化物及溶剂化物形式存在。通常，溶剂化物形式认为与非溶剂化物形式等价，用于本文提供的化合物和方法的目的。

[0241] 应该理解，提及的盐包括溶剂加入形式或其晶体形式，特别是溶剂化物或多晶型。溶剂化物包含化学计量的或非化学计量的溶剂量，并且可以在与药物可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程期间形成。当溶剂是水时形成水合物，或当溶剂是醇时形成醇化物。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解性。各种因素如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度可以导致单一的单晶体形式为主。

[0242] 本文描述的化合物可以是各种形式，包括但不限于无定形、球形和纳米颗粒形式。另外，本文描述的化合物包括结晶形式，也称为多晶型。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解性。各种因素如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度可以导致单一的结晶形式为主。

[0243] 筛选和表征药物可接受的盐、多晶型和/或溶剂化物可以使用多种技术完成，所述技术包括但不限于热分析、X射线衍射、光谱、蒸汽吸着和显微镜方法。热分析方法着重于热化学降解或热物理过程，其包括但不限于多晶型变换，并且这些方法用于分析多晶型之间的关系，测定失重，以发现玻璃化转变温度，或者用于赋形剂相容性研究。这些方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制差示扫描量热法(MDSC)、热重量分析法(TGA)、以及热重量和红外分析(TG/IR)。X射线衍射方法包括但不限于单晶体和粉末衍射计和同步加速器源。使用的各种光谱技术包括但不限于Raman、FTIR、UVIS和NMR(液体和固体状态)。各种显微镜技术包括但不限于偏振光显微镜检术、扫描电子显微镜检术(SEM)与能量分散X射线分析(EDX)、环境扫描电子显微镜检术与EDX(在气体或水蒸汽气氛下)、IR显微镜检术和拉曼(Raman)显微镜检术。

[0244] 在整个此说明书之中,基团及其取代基可以由本领域技术人员进行选择,以提供稳定的部分和化合物。

药用组合物 / 制剂

[0245] 可以使用一种或多种生理可接受的载体以常规的方式配制药用组合物,所述载体包括赋形剂和辅料,其有利于将活性化合物加工为可以药用的制剂。适当的制剂取决于选择的给药途径。任何熟知的技术、载体和赋形剂可以被适当使用,并且如本领域所理解的。本文描述的药用组合物的概要可以参见例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 和 Lachman, L. 编著, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 以及《Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems》第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 在此通过引用将其全部结合到本文中。

[0246] 本文使用的药用组合物是指本文描述的化合物例如式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物与其它化学组分例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。所述药用组合物有利于化合物给予生物体。在实践本文提供的治疗或使用方法中,以药用组合物将治疗有效量的本文描述的化合物给予患有待治疗的疾病、障碍或病症的哺乳动物。优选地,所述哺乳动物是人。治疗有效量可以变化很大,取决于疾病的严重程度、受治疗者的年龄和相对健康状况、使用的化合物的功效等其它因素。所述化合物可以单独使用或者与作为混合物的组分的一种或多种治疗药联合使用。

[0247] 在某些实施方式中,组合物也可以包括一种或多种 pH 调节剂或缓冲剂,包括酸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷;和缓冲剂,例如柠檬酸/葡萄糖、碳酸氢钠和氯化铵。包括所需量的这些酸、碱和缓冲剂是为了将组合物的 pH 维持在可接受的范围内。

[0248] 在其它实施方式中,组合物也可以包括所需的量的一种或多种盐以使组合物的重量摩尔渗透压浓度在可接受的范围内。这些盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或重亚硫酸根阴离子的那些盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0249] 本文使用的术语“药物组合物”是指由多于一种活性成分的混合或组合而成的产品,并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”是指活性成分,例本文描述的化合物与辅剂 (co-agent), 两者都被以单一整体或剂量的形式同时给予患者。术语“非固定组合”是指活性成分,例如本文描述的化合物与合剂,其作为分开的个体同时、一起或连续而没有特定间隔时间限制给予患者,其中此给予在患者体内提供两种化合物的有效水平。后者也应用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多活性成分的联合药物。

[0250] 本文描述的药物制剂可以通过多种给药途径给予受治疗者,所述给药途径包括但不限于口服、肠胃外 (例如静脉内、皮下、肌内)、鼻内、口腔含化、局部、直肠或经皮给药途径。本文描述的药物制剂包括但不限于水成液分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散剂、气雾剂、固体剂型、散剂、即释制剂、控释制剂、速溶制剂、片剂、胶囊剂、丸剂、缓释制剂、延释制剂、脉动释放制剂、多颗粒制剂和混合的即时和控释制剂。

[0251] 包括本文描述的化合物药用组合物可以以常规方式生产,例如,仅仅举例说明,通过常规的混合、溶解、制粒、包糖衣、研磨、乳化、包胶囊、包封或压制等工艺。

[0252] 药用组合物将包括至少一种本文描述的化合物,例如,式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物,以游离酸或游离碱的形式作为活性成分,或以药物可接受的盐形式作为活性成分。另外,本文描述的方法和药用组合物包括使用 N- 氧化物、晶体形式 (也称为多晶型)、以及这些具有相同类型的活性的化合物的活性代谢物。在一些情况下,化合物可以互变异构体存在。所有的互变异构体包括在本文提供的化合物的范围内。另外,本文描述的化合物能以非溶剂化物以及溶剂化物的形式与药物可接受的溶剂如水、乙醇等一起存在。本文提供的化合物的溶剂化物形式也被认为在此公开。

[0253] “消泡剂”减少制造期间的泡沫,所述泡沫能导致水分散体的凝固、在成品膜中含气泡或一般地损伤加工过程。示例性的消泡剂包括硅乳剂或倍半油酸山梨坦。

[0254] “抗氧化剂”包括例如丁羟甲苯 (BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠和生育酚。在某些实施方式中,抗氧化剂增强所需要的化学稳定性。

[0255] 在某些实施方式中,本文提供的组合物也可以包括一种或多种防腐剂,以抑制微生物的活性。合适的防腐剂包括含汞物质,如硼酸苯汞 (merfen) 和硫柳汞;稳定化二氧化氯;和季铵化合物如苯扎氯铵、西曲溴铵和西吡氯铵。

[0256] 本文描述的制剂可以受益于抗氧化剂、金属螯合剂、含硫醇化合物和其它通常的稳定剂。这些稳定剂的实例包括但不限于:(a) 约 0.5% 至约 2% w/v 甘油、(b) 约 0.1% 至约 1% w/v 甲硫氨酸、(c) 约 0.1% 至约 2% w/v 单硫代甘油、(d) 约 1mM 至约 10mM EDTA、(e) 约 0.01% 至约 2% w/v 抗坏血酸、(f) 0.003% 至约 0.02% w/v 聚山梨酯 80、(g) 0.001% 至约 0.05% w/v 聚山梨酯 20、(h) 精氨酸、(i) 肝素、(j) 硫酸葡聚糖、(k) 环糊精、(l) 聚硫酸戊聚糖和其它类肝素、(m) 二价阳离子如镁和锌;或 (n) 它们的组合。

[0257] “粘合剂”传递粘合质量,并且包括例如海藻酸及其盐;纤维素衍生物如羧甲基纤维素、甲基纤维素 (例如 **Methocel**[®])、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素 (例如 **Klucel**[®])、乙基纤维素 (例如 **Ethocel**[®]) 和微晶纤维素 (例如 **Avicel**[®]);微晶葡萄糖;直链淀粉;硅酸镁铝;多糖酸;膨润土;明胶;聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物;交联聚维酮;聚维酮;淀粉;预胶化淀粉;西黄蓍胶、糊精、糖例如蔗糖 (例如 **Dipac**[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇 (例如 **Xylitab**[®]) 和乳糖;天然或合成树胶如阿拉伯胶、西黄蓍胶、印度胶、车前子壳胶浆、聚乙烯吡咯烷酮 (例如 **Polyvidone**[®] CL、**Kollidon**[®] CL、**Polyplasdone**[®] XL-10)、落叶松聚阿拉伯半乳多糖、**Veegum**[®]、聚乙二醇、蜡、海藻酸钠等等。

[0258] “载体”或“载体材料”包括在在药剂学中常用的任意赋形剂,并且将基于与本文公开的化合物的相容性进行选择,例如式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物,以及所需剂型的释放分布性质。示例性的载体材料包括例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂、稀释剂等。“药物相容的载体材料”可以包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、胆固醇、胆固醇酯、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸二钾、纤维素和纤维素结合物、十八烷酰乳酸糖钠、角叉菜胶、

甘油一酯、甘油二酯、预胶化淀粉,等等。参见例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E. 的 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 和 Lachman, L. 编著, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第十七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

[0259] “分散剂”和/或“粘度调节剂”包括这样的材料,其通过液体介质或制粒方法或混合方法控制药物的扩散和均匀性。在一些实施方式中,这些辅剂也促进包衣或可蚀性骨架制剂的效果。示例性扩散促进剂/分散剂包括例如亲水聚合物、电解质、吐温 (Tween)[®] 60 或 80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP; 商业上称作 **Plasdone[®]**) 和基于碳水化合物的分散剂,例如羟丙基纤维素 (例如 HPC、HPC-SL 和 HPC-L)、羟丙基甲基纤维素 (例如 HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M 和 HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸-硬脂酸羟丙基纤维素 (HPMCAS)、非晶体纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA)、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物 (S630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物与环氧乙烷和甲醛 (也称作泰洛沙泊 (tyloxapol))、泊洛沙姆 (poloxamers) (例如普流罗尼克 (Pluronic) **F68[®]**、**F88[®]**和**F108[®]**,其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物); 和泊洛沙胺 (poloxamines) (例如 Tetronic **908[®]**,也称作泊洛沙胺 (Poloxamine) **908[®]**,其是四官能嵌段共聚物,衍生自序贯加入环氧丙烷和环氧乙烷至 1,2-乙二胺 (BASF Corporation, Parsippany, NJ.))、聚乙烯吡咯烷酮 K12、聚乙烯吡咯烷酮 K17、聚乙烯吡咯烷酮 K25 或聚乙烯吡咯烷酮 K30、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物 (S-630)、聚乙二醇 (例如聚乙二醇的分子量可以为约 300 至约 6000、或约 3350 至约 4000、或约 7000 至约 5400)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨酯-80、海藻酸钠、树胶类例如树胶西黄蓍胶和树胶阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶类包括黄原胶、糖、纤维素类例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚山梨酯-80、海藻酸钠、聚乙氧基化单月桂山梨坦、聚乙氧基化单月桂山梨坦、聚维酮、卡波姆、聚乙烯醇 (PVA)、海藻酸盐、壳聚糖及其组合。增塑剂,如纤维素或三乙基纤维素也可以用作分散剂。在脂质体分散体和自乳化分散体中特别有用的分散剂是二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、来自卵的天然磷脂酰胆碱、来自卵的天然磷脂酰甘油、胆固醇和肉豆蔻酸异丙酯。

[0260] 一种或多种浸蚀促进剂与一种或多种扩散促进剂的组合也可以用于本发明化合物中。

[0261] 术语“稀释剂”是指用于在递药之前稀释目标化合物的化合物。稀释剂也可以用于使化合物稳定,因为它们能提供更稳定的环境。溶解在缓冲溶液中的盐 (其也可以提供控制或维持 pH) 在本领域中被用作稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲的盐溶液。在某些实施方式中,稀释剂增加组合物的体积以促进压缩,或产生足够用于胶囊填充的同质混合的体积。这样的化合物包括例如乳糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、微晶纤维素,如 **Avicel[®]**; 磷酸氢钙、磷酸二钙二水合物; 磷酸三钙、磷酸钙; 无水乳糖、喷雾干燥的乳糖; 预胶化淀粉、可压性糖,例如 **Di-Pac[®]** (Amstar); 甘露醇、羟丙基甲基纤维素、醋酸-硬脂酸羟丙基甲基纤维素、蔗糖基稀释剂、糖果店的糖; 硫酸氢钙一水合物、硫酸钙二水合物; 乳酸钙三水合

物、葡聚糖；水解的谷物固形物、直链淀粉；粉状纤维素、碳酸钙；甘氨酸、高岭土；甘露醇、氯化钠；肌醇、膨润土等。

[0262] 术语“崩解”包括当与胃肠液接触时药物剂型的溶出和分散。“分解剂或崩解剂”促进物质的分解或崩解。分解剂的实例包括淀粉，例如天然淀粉如玉米淀粉或马铃薯淀粉，预胶化淀粉如 National 1551 或 **Amijel**[®]，或淀粉羟乙酸钠如 **Promogel**[®] 或 **Explotab**[®]，纤维素如木制品，甲基晶体纤维素，例如 **Avicel**[®]、**Avicel**[®] PH101、**Avicel**[®] PH102、**Avicel**[®] PH105、**Elcema**[®] P100、**Emcocel**[®]、**Vivacel**[®]、**Ming Tia**[®] 和 **Solka-Floc**[®]、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素，或交联纤维素，例如交联的羧甲基纤维素钠 (**Ac-Di-Sol**[®])、交联羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素，交联淀粉如淀粉羟乙酸钠，交联聚合物如交联聚维酮，交联聚乙烯吡咯烷酮，海藻酸类如海藻酸，或海藻酸的盐如海藻酸钠，黏土如 **Veegum**[®] HV (硅酸镁铝)，胶质如琼脂、瓜尔胶、角豆胶、卡拉雅胶、果胶或西黄蓍胶、淀粉羟乙酸钠、膨润土，天然海绵，表面活性剂，树脂如阳离子交换树脂、柑橘浆、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸钠淀粉组合，等等。

[0263] “药物吸收”或“吸收”通常是指药物从给药部位起穿过屏障进入血管或作用部位的移动过程，例如药物从胃肠道移动至门静脉或淋巴系统。

[0264] “肠溶衣”是在胃中保持基本完整，但在小肠或结肠中溶解并释放药物的物质。通常，肠溶衣包含聚合物材料，所述聚合物材料防止在胃的低 pH 环境下释放，但在较高 pH 下，典型的是 pH 6-7 下离子化，因此在小肠或结肠中充分溶解以在其中释放活性剂。

[0265] “浸蚀促进剂”包括控制特定材料在胃肠液中浸蚀的材料。浸蚀促进剂是本领域普通技术人员所熟知的。示例性的浸蚀促进剂包括例如亲水聚合物、电解质、蛋白质、肽和氨基酸。

[0266] “填充剂”包括例如乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖、葡聚糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、蔗糖、木糖醇、拉克替醇、甘露醇、山梨醇、氯化钠、聚乙二醇等化合物。

[0267] 本文描述的制剂中有用的“矫味剂”和 / 或“甜味剂”，包括例如阿拉伯胶糖浆、乙酰舒泛 K、阿力甜、茴香、苹果、阿司帕坦、香蕉、伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔潘趣酒、柑桔奶油、棉花糖、可可、可乐、冰凉樱桃、冰凉柑桔、环己烷氨基磺酸盐 (cyclamate)、环己基氨基磺酸 (cylamate)、葡萄糖、桉树、丁香酚、果糖、水果潘趣酒、姜、甘草次酸盐、甘草 (licorice) 糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽糖、柠檬、酸柚、柠檬乳、甘草酸单铵盐 (**MagnaSweet**[®])、麦芽酚、甘露醇、桉树、药用蜀葵、薄荷醇、薄荷乳、混合的浆果、新橙皮苷 DC、纽甜、橙、梨、桃、欧薄荷、欧薄荷乳、**Prosweet**[®] 粉、覆盆子、根汁汽水、甜酒、糖精、黄樟油精、山梨醇、留兰香、留兰香乳、草莓、草莓乳、甜菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿司帕坦、乙酰舒泛钾、甘露醇、索马甜、sylitol、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士乳、塔盖糖、红橘、竹芋甜素、Tutti Frutti、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇或这些矫味剂成分的任意组合，例如茴香 - 薄荷醇、樱桃 - 茴香、肉桂 - 橙、樱桃 - 肉桂、巧克力 - 薄荷、蜂蜜 - 柠檬、柠檬 - 酸柚、柠檬 - 薄荷、薄荷醇 - 桉树、橙 - 乳、香草 - 薄荷和它们的混合物。

[0268] “润滑剂”和“助流剂”是防止、减少或抑制材料的粘附或摩擦的化合物。示例性

的润滑剂包括例如硬脂酸、氢氧化钙、滑石粉、硬脂酰醇富马酸钠、碳氢化合物如液体石蜡或氢化的植物油如氢化豆油 (**Sterotex**[®])、高级脂肪酸和它们的碱金属和碱土金属盐例如铝盐、钙盐、镁盐、锌盐、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石粉、蜡、**Stearowet**[®]、硼酸、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠、亮氨酸, 聚乙二醇 (例如 PEG-4000) 或甲氧基聚乙二醇如 Carbowax[™]、油酸钠、苯甲酸钠、山萘酸甘油酯、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸钠、胶体二氧化硅如 Syloid[™]、Cab-O-**Sil**[®]、淀粉如玉米淀粉、硅油、表面活性剂, 等等。

[0269] “可测量的血清浓度”或“可测量的血浆浓度”描述血清或血浆浓度, 典型测定给药后被吸收进入血流中的每 ml、dl 或 l 血清中的 mg、 μ g 或 ng 的治疗药。本文使用的可测量的血浆浓度是典型测定的, 单位 ng/ml 或 μ g/ml。

[0270] “药效动力学”是指确定观察到生物效应相对于在作用点的药物浓度的因素。

[0271] “药代动力学”是指确定在作用位点达到和维持适当的药物浓度的因素。

[0272] “增塑剂”是用于软化微囊化材料或膜包衣使其减少脆度的化合物。合适的增塑剂包括例如聚乙二醇如 PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350 和 PEG 800、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纤维素和三醋汀。在一些实施方式中, 增塑剂也可以作为分散剂或湿润剂起作用。

[0273] “增溶剂”包括例如三醋汀、枸橼酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、维生素 E TPGS、二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、N- 羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆盐、聚乙二醇 200-600、四氢呋喃聚乙二醇醚 (glycofurol)、乙二醇单乙基醚 (transcutol)、丙二醇和二甲基异山梨醇酯等化合物。

[0274] “稳定剂”包括例如任何抗氧化剂、缓冲剂、酸、防腐剂等化合物。

[0275] 本文使用的“稳定状态”是在给药间隔, 当给予的药物量等于消除的药物量时而导致平台或持续不变的血浆药物暴露。

[0276] “悬浮剂”包括例如聚乙烯吡咯烷酮例如聚乙烯吡咯烷酮 K12、聚乙烯吡咯烷酮 K17、聚乙烯吡咯烷酮 K25 或聚乙烯吡咯烷酮 K30、乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (S630)、聚乙二醇 (例如聚乙二醇的分子量可以为约 300 至约 6000、或约 3350 至约 4000、或约 7000 至约 5400)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、醋酸-硬脂酸羟甲基纤维素、聚山梨酯-80、羟乙基纤维素、海藻酸钠、树胶类例如树胶西黄蓍胶和树胶阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶类包括黄原胶、糖、纤维素类例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨酯-80、海藻酸钠、聚乙氧基化单月桂山梨坦、聚乙氧基化单月桂山梨坦、聚维酮等化合物。

[0277] “表面活性剂”包括例如十二烷基硫酸钠、多库酯钠、吐温 (Tween) 60 或 80、甘油三乙酸酯、维生素 E TPGS、单油酸失水山梨糖醇酯、聚氧乙烯单油酸失水山梨糖醇酯 (polyoxyethylenesorbitan monooleate)、聚山梨酯、泊洛沙姆、胆盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物例如 **Pluronic**[®] (BASF) 等化合物。一些其它表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油, 例如聚氧乙烯 (60) 氢化蓖麻油; 和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚, 例如辛苯苷醇 10、辛苯苷醇 40。在一些实施方式中, 可以包括表面活性剂以增强物理稳定性或用于其它目的。

[0278] “粘度增强剂”包括例如甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙

基甲基纤维素、醋酸-硬脂酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐、阿拉伯胶、壳聚糖及其组合。

[0279] “湿润剂”包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、单油酸失水山梨糖醇酯、单月桂山梨坦、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯单油酸失水山梨糖醇酯、聚氧乙烯单月桂山梨坦、多库酯钠、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、三醋汀、吐温 80、维生素 E TPGS、铵盐等化合物。

剂型

[0280] 本文描述的组合物可以配制成用于通过任何常规的方式给予受治疗者，所述常规的方式包括但不限于口服、肠胃外（例如静脉内、皮下或肌内）、口腔含化、鼻内、直肠或经皮给药途径。本文使用的术语“受治疗者”用于表示动物，优选为哺乳动物，包括人类或非人类。术语患者和受治疗者在本文中可以互换使用。

[0281] 而且，本文描述的药用组合物，其包含式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物，可以被配制成任何合适的剂型，包括但不限于水性口服分散体、液体制剂、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、膏剂、混悬剂等剂型，用于待治疗患者的口服摄取、固体口服剂型、气雾剂、控释制剂、速溶制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、散剂、丸剂、糖锭剂、胶囊剂、缓释制剂、延释制剂、脉动释放制剂、多颗粒制剂和混合的即释和控释制剂。

[0282] 用于口服的药物制剂可以通过将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文描述的化合物混合而获得，任选地磨碎得到的混合物，如果需要，在加入合适的辅料后进行混合物制粒，以获得片剂或锭剂芯。合适的赋形剂包括例如填充剂如糖类，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素制剂，例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；等等，例如聚乙烯吡咯烷酮 (PVP 或聚维酮) 或磷酸钙。如果需要，可以加入崩解剂，例如交联交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。

[0283] 锭剂芯提供有合适的包衣。为此目的，可以使用浓缩的糖液，其可以任选的包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和 / 或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。片剂或糖锭剂中可以加入染料或颜料，用于鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0284] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制造的推入式胶囊、以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨醇制造的软的密封胶囊。所述推入式胶囊能包含活性成分，其混合于填料如乳糖、粘合剂如淀粉和 / 或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁，和任选的稳定剂。在软胶囊中，活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中，例如脂肪油、液状石蜡或液体聚乙二醇。另外，可以加入稳定剂。用于口服给药的所有制剂应该是适合这种给药的剂型。

[0285] 在一些实施方式中，本文公开的固体剂型可以片剂形式（包括混悬片剂、速溶片剂、咀嚼崩解片剂、速崩片剂、泡腾片剂或胶囊形片剂），丸剂、散剂（包括无菌包装的散剂，非必需散剂或泡腾散剂），胶囊剂（包括软胶囊剂或硬胶囊剂，例如用动物来源的明胶制造的胶囊或者用植物来源的 HPMC 制造的胶囊或“分散型胶囊”）、固体分散体、固溶体、生物可蚀性剂型、控制释放制剂、脉动释放剂型、多颗粒剂型、小药丸、颗粒剂或气雾剂。在其它实施方式中，所述药物制剂是粉末形式的。在又一些实施方式，所述药物制剂是片剂形式的，包括但不限于速溶片剂。另外，本文描述的药物制剂可以作为单一胶囊剂或以多胶囊剂型

用药。在一些实施方式中,药物制剂以两个、或三个、或四个胶囊剂或片剂用药。

[0286] 在一些实施方式中,通过将式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物颗粒与一种或多种药物赋形剂混合,以形成大量混合组合物来制备固体剂型,例如片剂、泡腾片剂和胶囊剂。当提及这些大量混合组合物作为同质物时,是指式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的颗粒均匀地分布在整個组合物中,致使该组合物可以被容易地再分为等效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊剂。所述各自的单位剂量也可以包括膜包衣,其在口服摄取或与稀释剂接触时分解。这些制剂可以通过常规的药学技术制造。

[0287] 常规的药学技术包括例如下述方法中的一个或多个组合:(1) 干混;(2) 直接压片;(3) 研磨;(4) 干法或非水法制粒;(5) 湿法制粒;或(6) 融合。参见例如 Lachman 等, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其它方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如沃斯特包衣法)、切喷包衣、顶喷包衣、压片、挤出等。

[0288] 本文描述的药物固体剂型可以包括本文描述的化合物和一种或多种药物可接受的添加剂,如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、矫味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透增强剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一个或多个组合。又一些方面,使用标准包衣程序,例如那些在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 20 版 (2000) 中所述的,膜包衣被提供于式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的制剂。在一个实施方式中,一些或所有式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的颗粒被包衣。在另一个实施方式中,一些或所有的式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的颗粒被微囊化。在又一个实施方式中,式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的颗粒不进行微囊化和不进行包衣。

[0289] 用于本文描述的固体剂型的合适载体包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、三磷酸钙、磷酸氢二钾、十八烷酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油一酯、甘油二酯、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、醋酸-硬脂酸羟丙基甲基纤维素、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露醇等。

[0290] 用于本文描述的固体剂型的合适填充剂包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖、葡聚糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸-硬脂酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、拉克替醇、甘露醇、山梨醇、氯化钠、聚乙二醇,等等。

[0291] 为了将式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物从固体剂型骨架中尽可能有效地释放,崩解剂经常被用在该制剂中,特别是当剂型经常与粘合剂一起压片的时候。崩解剂有助于剂型骨架的破裂,因为水分被吸收至剂型的溶胀或毛细作用。用于本文描述的固体剂型的合适崩解剂包括但不限于天然淀粉如玉米淀粉或马铃薯淀粉,预胶化淀粉如 National 1551 或 Amijel[®] 或淀粉羟乙酸钠如 Promogel[®] 或 Explotab[®], 纤维素如木制品, 甲基晶体纤维素, 例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®] 和 Solka-Floc[®]、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素,例如交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol[®])、交联羧甲基纤维素或交联交联羧甲基纤

纤维素,交联淀粉如淀粉羟乙酸钠,交联聚合物如交联聚维酮,交联聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸盐如海藻酸或海藻酸的盐如海藻酸钠,黏土如 Vee **胶质**[®] HV (硅酸镁铝),树胶如琼脂、瓜尔胶、角豆胶、卡拉雅胶、果胶或西黄蓍胶、淀粉羟乙酸钠、膨润土、天然海绵、表面活性剂、树脂如阳离子交换树脂、柑橘浆、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸钠淀粉组合等。

[0292] 粘合剂传递粘着性给固体口服剂型的制剂:用于粉末填充的胶囊制剂,它们有助于塞形成,其可以被填充进软壳或硬壳胶囊,并用于片剂制剂,它们确保片剂在压制后保持完整,并且有助于在压片或填充步骤之前,确保混合均匀度。适合用作本文描述的固体剂型中的粘合剂的材料包括但不限于羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如**Methocel**[®])、羟丙基甲基纤维素(例如 Hypromellose USPPharmacoat-603、醋酸-硬脂酸羟丙基甲基纤维素(Aquate HS-LF 和 HS)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如**Klucel**[®])、乙基纤维素(例如**Ethocel**[®])和微晶纤维素(例如**Avicel**[®])、微晶葡萄糖、直链淀粉、硅酸镁铝、多糖酸、膨润土、明胶、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、交联聚维酮、聚维酮、淀粉、预胶化淀粉、西黄蓍胶、糊精、糖,例如蔗糖(例如**Dipac**[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如**Xylitab**[®])、乳糖,天然或合成树胶如阿拉伯胶、西黄蓍胶、印度胶、车前子壳胶浆、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(例如**Povidone**[®] CL、**Kollidon**[®] CL、**Polyplasdone**[®] XL-10 和 **Povidone**[®] K-12)、落叶松聚阿拉伯半乳多糖、**Veegum**[®]、聚乙二醇、蜡、海藻酸钠等。

[0293] 通常,在粉末填充的明胶胶囊制剂中使用浓度为 20-70% 的粘合剂。无论直接压片、湿法制粒、碾压还是使用其它赋形剂如填充剂,其本身都能作为适度的粘合剂,在片剂制剂改变的粘合剂的使用浓度。本领域制剂技术人员能决定制剂的粘合剂的浓度,但在片剂制剂中,可达 70% 的粘合剂的使用水平是一般的。

[0294] 用于本文描述的固体剂型的合适润滑剂或助流剂包括但不限于硬脂酸、氢氧化钙、滑石粉、玉米淀粉、硬脂酰醇富马酸钠、碱金属和碱土金属盐例如铝盐、钙盐、镁盐、锌盐、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌、蜡、**Stearowet**[®]、硼酸、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠、亮氨酸,聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇如 Carbowax[™]、PEG4000、PEG 5000、PEG 6000、丙二醇、油酸钠、山萘酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、十二烷基硫酸钠或十二烷基硫酸镁等。

[0295] 用于本文描述的固体剂型的合适稀释剂包括但不限于糖(包括乳糖、蔗糖和葡萄糖)、多糖(包括葡聚糖结合剂和麦芽糖糊精)、多元醇(包括甘露醇、木糖醇和山梨醇)、环糊精等。

[0296] 术语“非水溶性稀释剂”代表典型用于药物制剂的化合物,例如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉和微晶纤维素和微纤维素(例如密度约为 0.45g/cm³,例如 Avicel、粉状纤维素)和滑石粉。

[0297] 适合用于本文描述的固体剂型的湿润剂包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、单油酸失水山梨糖醇酯、单月桂山梨坦、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯单油酸失水山梨糖醇酯、聚氧乙烯单月桂山梨坦、季铵化合物(例如 Polyquat 10[®])、油酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、三醋汀、维生素 E TPGS 等。

[0298] 用于本文描述的固体剂型的合适表面活性剂包括例如十二烷基硫酸钠、单油酸失水山梨糖醇酯、聚氧乙烯单油酸失水山梨糖醇酯、聚山梨酯、泊洛沙姆、胆盐、单硬脂酸甘油

酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物,例如**Pluronic**[®] (BASF),等等。

[0299] 用于本文描述的固体剂型的合适悬浮剂包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮,例如聚乙烯吡咯烷酮 K12、聚乙烯吡咯烷酮 K17、聚乙烯吡咯烷酮 K25 或聚乙烯吡咯烷酮 K30、聚乙二醇 (例如聚乙二醇的分子量可以为约 300 至约 6000、或约 3350 至约 4000、或约 7000 至约 5400)、乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (S630)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚山梨酯 -80、羟乙基纤维素、海藻酸钠、树胶类例如树胶西黄蓍胶和树胶阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶类包括黄原胶、糖、纤维素类例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨酯 -80、海藻酸钠、聚乙氧基化单月桂山梨坦、聚乙氧基化单月桂山梨坦、聚维酮等。

[0300] 用于本文描述的固体剂型的合适抗氧化剂包括,例如丁羟甲苯 (BHT)、抗坏血酸钠和生育酚。

[0301] 应理解,在用于此描述的固体剂型的添加剂之间存在大量交叉。因此,以上列出的添加剂应被仅仅用作示例性的,并不限制可以包括在本文描述的固体剂型中的添加剂类型。本领域技术人员根据所需的特定性质可以容易地确定这些添加剂的量。

[0302] 在其它实施方式中,一层或多层药物制剂被可塑化。举例来说,增塑剂通常是高沸点固体或液体。可以加入合适的增塑剂,按包衣组合物的重量计为约 0.01% 至约 50% (w/w)。增塑剂包括但不限于酞酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋汀、聚丙二醇、聚乙二醇、枸橼酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0303] 压制片剂是通过压紧上述制剂的松散混合物而制得的固体剂型。在各种实施方式中,被设计为在口腔内溶解的压制片剂将包括一种或多种矫味剂。在其它实施方式中,所述压制片剂将包括包裹在最终压制片剂周围的膜。在一些实施方式中,所述膜包衣能提供从制剂中缓慢释放式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物。在其它实施方式中,所述膜包衣有助于患者顺应性 (例如**Opadry**[®] 包衣或糖包衣)。膜包衣包括**Opadry**[®],典型的范围从片剂重量的约 1% 至约 3%。在其它实施方式中,所述压制片剂包括一种或多种赋形剂。

[0304] 可以如下制备胶囊剂:例如将上述式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的制剂的松散混合物充填入胶囊内。在一些实施方式中,所述制剂 (非水混悬剂和溶液剂) 装入软质明胶胶囊内。在其它实施方式中,将所述制剂装入标准明胶胶囊或非明胶胶囊如含 HPMC 胶囊内。在其它实施方式中,将所述制剂装入分散型胶囊内,其中这样的胶囊可以被整个吞下,或者可以打开这样的胶囊,并将内容物分散于食物后食用。在一些实施方式中,治疗剂量被分为多个 (例如两个、三个或四个) 胶囊剂。在一些实施方式中,制剂的整个剂量以胶囊形式递药。

[0305] 在各种实施方式中,式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的颗粒、以及一种或多种赋形剂被干混并压制成块状物例如片剂,其硬度足以使药用组合剂在口服给药后的约 30 分钟以内、约 35 分钟以内、约 40 分钟以内、约 45 分钟以内、约 50 分钟以内、约 55 分钟以内或约 60 分钟以内基本上崩解,从而将制剂释放至胃肠液。

[0306] 另一方面,剂型可以包括微囊制剂。在一些实施方式中,一种或多种其它相容的材料存在于微囊化材料中。示例性的材料包括但不限于 pH 调节剂、浸蚀促进剂、消泡剂、抗氧化剂、矫味剂和载体材料如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、

润滑剂、湿润剂和稀释剂。

[0307] 对本文描述的微囊化有用的材料包括与式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物相容的材料,其足以使式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物与其它非相容的赋形剂隔离开。与式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物相容的材料,是那些在体内缓慢释放式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的材料。

[0308] 示例性的用于缓慢释放包含本文描述的化合物的制剂的微囊化材料包括但不限于羟丙基纤维素醚 (HPC) 如 **Klucel**[®] 或 NissoHPC、低取代羟丙基纤维素醚 (L-HPC)、羟丙基甲基纤维素醚 (HPMC) 如 Seppifilm-LC、**Pharmacoat**[®]、Metolose SR、**Methocel**[®]-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824 和 Benecel MP843、甲基纤维素聚合物如 **Methocel**[®]-A、醋酸-硬脂酸羟丙基甲基纤维素 Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS) 和 **Metolose**[®]、乙基纤维素 (EC) 及其混合物如 E461、**Ethocel**[®]、**Aqualon**[®]-EC、**Surelease**[®]、聚乙烯醇 (PVA) 如 Opadry AMB、羟乙基纤维素如 **Natrosol**[®]、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素盐 (CMC 盐) 如 **Aqualon**[®]-CMC、聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物如 Kollicoat **IR**[®]、甘油单酯 (Myverol)、甘油三酯 (KLX)、聚乙二醇、改性食物淀粉、丙烯酸聚合物和丙烯酸聚合物与纤维素醚混合物,如 **Eudragit**[®] EP0、**Eudragit**[®] L30D-55、**Eudragit**[®] FS 30D、**Eudragit**[®] L100-55、**Eudragit**[®] L100、**Eudragit**[®] S100、**Eudragit**[®] RD100、**Eudragit**[®] E100、**Eudragit**[®] L12.5、**Eudragit**[®] S12.5、**Eudragit**[®] NE30D 和 **Eudragit**[®] NE 40D、醋酸纤维素、seppifilms 如 HPMC 和硬脂酸的混合物、环糊精以及这些材料的混合物。

[0309] 在又一些实施方式中,增塑剂如聚乙二醇 (例如 PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350 和 PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸和三醋汀被掺入微囊化材料中。在其它实施方式中,用于缓慢释放药用组合物的微囊材料来自 USP 或 National Formulary (NF)。仍然在其它的实施方式中,所述微囊材料是 Klucel。在进一步的其它实施方式中,所述微囊材料是美多秀 (methocel)。

[0310] 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的微囊化化合物可以通过本领域普通技术人员已知的方法配制。这些已知的方法包括例如喷雾干燥法、旋转圆盘溶剂法、热熔法、喷雾冷却法、流化床、静电沉积、离心挤压、旋转悬浮分离、液气或固气界面聚合、压力挤出或喷雾溶剂萃取浴。除了这些方法之外,也可以使用例如复凝聚法、溶剂蒸发、非相容性聚合物-聚合物、液体介质界面聚合、原位聚合、液中干燥法和液体介质中去溶剂化等若干化学技术。而且,也可以使用例如碾压、挤出/滚圆、凝聚或纳米颗粒包衣等其它方法。

[0311] 在一个实施方式中,式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的颗粒在被配制为以上形式的一种后微囊化。仍然在其它实施方式中,一些或大多数颗粒使用标准包衣程序,例如那些在 Remington's Pharmaceutical Sciences,第 20 版 (2000) 中所述的,进一步制剂后包衣。

[0312] 在其它实施方式中,式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的固体剂量制剂以一层或多层成形 (包衣)。举例说明,增塑剂通常是高沸点的固体或液体。可以加入合适的增塑剂,按包衣组合物的重量计 (w/w) 为约 0.01% 至约 50%。增塑剂包括但不限于酞酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋汀、聚丙二醇、聚乙二醇、枸橼

酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0313] 在其它实施方式中,包括本文描述的式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的制剂的粉末,可以被配制为包括一种或多种药物赋形剂和矫味剂的制剂。这些粉末可以如下制备:例如通过混合该制剂和任选的药物赋形剂以形成松散的混合组合物。另外的实施方式也包括悬浮剂和/或湿润剂。此松散混合物被均匀分为单位剂量包装和多剂量包装单位。

[0314] 仍然在其它的实施方式中,泡腾散剂也根据此公开制备。泡腾盐已经用于在水中分散药物以口服用药。泡腾盐是颗粒或粗粉末,在干混合物中包含药物,通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸组成。当本文描述的组合物的盐加到水中,酸和碱反应释放二氧化碳气体,因此导致“泡腾现象”。泡腾盐的实例包括诸如以下的成分:碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠、柠檬酸和/或酒石酸的混合物。任何导致释放二氧化碳的酸碱组合,都能用于替换碳酸氢钠和柠檬酸和酒石酸的组合,只要成分是适合药物使用的,并得到 pH 值约 6.0 或 6.0 以上。

[0315] 在其它实施方式中,本文描述的包括式 (A) 化合物的制剂是固体分散剂。生产此固体分散剂的方法是本领域已知的并且包括但不限于例如美国专利第 4343789、5340591、5456923、5700485、5723269 号和美国公开申请 2004/0013734,所述各文献通过引用结合到本文中。仍然在其它的实施方式中,本文描述的制剂是固溶体。物质与活性药物和其它赋形剂一起掺入固溶体,如此以至加热混合物导致药物溶出,并且得到的组合物然后被冷却以提供固体混合物,其可以被进一步制剂或直接装入胶囊或压成片剂。生产此固溶体的方法是本领域已知的,并且包括但不限于例如美国专利第 4151273、5281420 和 6083518 号,所述各文献通过引用结合到本文中。

[0316] 所述药物固体口服剂型,包括本文描述的制剂,其包括式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物,可以被进一步配制以提供式 (A) 化合物的控释。控释是指,在根据所需的延长的时间段内,从其掺入的药物形式、释放式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物。控制释放的特征包括例如持续释放、延长释放、脉冲释放和缓慢释放特征。对比立即释放组合物,控制释放组合物根据预先决定的特征、在延长的一段时间内、递送药物至受治疗者。此释放速率能在延长的一段时间下、提供有效的药物治疗浓度,从而提供更长的药理效应期间,同时,与常规的快速释放剂型相比,使副作用最小化。此延长的效应期间提供许多内在的益处,不能在相对短的、立即释放制剂中获得。

[0317] 在一些实施方式中,本文描述的固体剂型可以被制剂为肠溶衣缓释口服剂型,即,作为在如此描述的药用组合物的口服剂型,其利用肠溶衣影响释放于胃肠道的小肠中。所述肠溶衣剂型可以被压片或模制或挤出片剂/模子(包衣的或未包衣的),包含活性成分和/或其它组合物组分的颗粒、粉末、小药丸、珠或微粒,其是自身包衣的或未包衣的。所述肠溶衣口服剂型也可以是胶囊(包衣的或未包衣的),包含固体载体或组合物的小药丸、珠或颗粒,其是自身包衣的或未包衣的。

[0318] 本文使用的术语“缓释”是指,在与一般预测的、不使用缓释改变就能获得的肠道位置相比、在更远端的位置释放。在一些实施方式中,用于延迟释放的方法是包衣。应用足够厚度的任何包衣、以至整个包衣不溶于 pH 低于约 5 的胃肠液,但是在 pH 约为 5 和以上时溶解。可以期待的,表现出依赖 pH 的溶解度特征的任意阴离子聚合物,可以作为肠溶衣用

于本文描述的方法和组合物中,以达到递送至胃肠道下部的目的。在一些实施方式中,本文描述的聚合物是阴离子羧酸聚合物。在其它实施方式中,该聚合物及其相容的混合物,以及它们的一些性质,包括但不限于:

[0319] 紫胶,也称作纯化的虫漆,是指从昆虫的树脂分泌物中获得的精制产品。此包衣材料溶解于 $\text{pH} > 7$ 的介质;

[0320] 丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的性能(首先是它们的在生物流体中的溶解度)可以基于取代的程度和类型改变。合适的丙烯酸聚合物的实例,包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸铵共聚物。丙烯酸树脂系列 E、L、S、RL、RS 和 NE(Rohm Pharma)能溶解在有机溶剂,水分散体或干粉是可以获得的。丙烯酸树脂系列 RL、NE 和 RS 在胃肠道内是不溶解的,但是可以渗透,它们主要用于靶向结肠。丙烯酸树脂系列 E 在胃内溶解。丙烯酸树脂系列 L、L-30D 和 S 是在胃内不溶解而在肠内才溶解;

[0321] 纤维素衍生物。合适的纤维素衍生物的实例是:乙基纤维素;纤维素的部分醋酸酯与酞酐的反应混合物。基于取代的程度和类型,所述性能可以改变。醋酐纤维素(CAP)在 $\text{pH} > 6$ 下溶解。Aquateric(FMC)是水溶液体系并且是喷雾干燥的 CAP pseudolatex,其颗粒 $< 1 \mu\text{m}$ 。Aquateric 中的其它组分可以包括普流罗尼克、吐温和乙酰化甘油单酯。其它合适的纤维素衍生物包括:醋酸-1,2,4-苯三酸纤维素(Eastman);甲基纤维素(Pharmacoat, Methocel);羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(EDPMCP);琥珀酸羟丙基甲基纤维素(UPMCS);以及醋酸-琥珀酸羟丙基甲基纤维素(例如 AQOAT(Shin Etsu))。所述性能可以基于取代的程度和类型改变。举例来说,HPMCP,例如 HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F 级是适合的。该性能可以基于取代的程度和类型改变。例如,合适的醋酸-琥珀酸羟丙基甲基纤维素的级别,包括但不限于 AS-LG(LF),其在 $\text{pH} 5$ 下溶解;AS-MG(MF),其在 $\text{pH} 5.5$ 下溶解;以及 AS-HG(HF),其在较高 pH 下溶解。这些聚合物以颗粒或细粉末提供用于水分散体;

[0322] 聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)。PVAP 在 $\text{pH} > 5$ 下溶解,并且其渗透到水蒸气和胃液的要少得多。

[0323] 在一些实施方式中,所述包衣能,并且通常是,包含增塑剂和可能的其它包衣赋形剂如着色剂、滑石粉和/或硬脂酸镁,这些是本领域所熟知的。合适的增塑剂包括枸橼酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋汀(三醋酸甘油酯)、枸橼酸乙酰基三乙酯(Citroflex A2)、Carbowax400(聚乙二醇 400)、酞酸二乙酯、枸橼酸三丁酯、乙酰化甘油单酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇和邻苯二甲酸二丁酯。尤其是,阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常含有 10-25% (重量)的增塑剂、尤其是邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、枸橼酸三乙酯和三醋汀。使用常规的包衣技术,如喷雾或锅包衣,进行包衣。所述包衣厚度,必须充分确保口服剂型完整地到达所需的肠道内的局部释药位置。

[0324] 除了增塑剂之外,着色剂、防粘剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂(例如棕榈蜡或 PEG)可以加入到包衣材料中,以溶解或分散包衣材料,并且改善包衣性能和包衣后的产品;

[0325] 在其它实施方式中,本文描述的、包含式 (A) 化合物的制剂使用脉动剂型递送。脉动剂型能在控制的滞后时间后或在特定位置、在预设的时间点,提供一个或多个立即释放脉冲。脉动剂型包括本文描述的制剂,其包括式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化

合物、可以使用多种本领域已知的脉动制剂给药。例如,这些制剂包括但不限于那些在美国专利第 5011692、5017381、5229135 和 5840329 号中所描述的,所述各文献通过引用结合到本文中。其它适合用于此制剂的脉动释放剂型,包括但不限于例如美国专利第 4871549、5260068、5260069、5508040、5567441 和 5837284 号,通过引用将其全部明确地结合到本文中。在一个实施方式中,所述控制释放剂型是指,包括至少两组颗粒的、脉动释放的固体口服剂型,(即,多颗粒)每一组包含本文描述的制剂。第一组颗粒在哺乳动物摄取后提供基本直接剂量的式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物。第一组颗粒可以是未包衣的或包括包衣和 / 或密封层。第二组颗粒包括包衣颗粒和一种或多种粘合剂,其中按式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物占所述制剂的总剂量的重量计,包衣颗粒包括约 2% 至约 75%、约 2.5% 至约 70%、或约 40% 至约 70% 的式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物,并且与一种或多种粘合剂混合。该包衣材料包括足够量的药物可接受的成分,以在摄取后、且在第二剂药物释放之前、提供约 2 小时至约 7 小时的延迟。合适的包衣材料包括一种或多种差异降解的包衣材料,例如仅仅举例说明,pH 敏感的包衣(肠溶衣)如丙烯酸树脂(例如 **Eudragit**[®] EP0、**Eudragit**[®] L30D-55、**Eudragit**[®] FS 30D、**Eudragit**[®] L100-55、**Eudragit**[®] L100、**Eudragit**[®] S100、**Eudragit**[®] RD100、**Eudragit**[®] E100、**Eudragit**[®] L12.5、**Eudragit**[®] S12.5 和 **Eudragit**[®] NE30D、**Eudragit**[®] NE 40D[®]),单独或与纤维素衍生物例如乙基纤维素混合;或非肠溶衣,其具有各种厚度以提供包含式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的制剂的差异释放。

[0326] 许多其它类型的控释系统是那些本领域普通技术人员已知的,并且适合用于本文描述的制剂。这些递送系统的实例包括例如聚合物基系统,例如聚乳酸和聚乙醇酸、聚酞和聚己酸内酯;多孔基质;脂质的非聚合物基系统,包括甾体类,例如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸,或中性脂肪,例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;肽基系统;蜡包衣,生物可蚀性剂型,使用常规的粘合剂等的压制片剂。参见例如 Liberman 等, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 第 2 版,第 1 卷,第 209-214 页 (1990);Singh 等, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第 2 版,第 751-753 页 (2002);美国专利第 4327725、4624848、4968509、5461140、5456923、5516527、5622721、5686105、5700410、5977175、6465014 和 6932983 号,所述各文献通过引用结合到本文中。

[0327] 在一些实施方式中,提供药物制剂,其包含本文描述的式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的颗粒和至少一种分散剂或悬浮剂,用于口服给予受治疗者。所述制剂可以是混悬剂的粉末和 / 或颗粒,一旦与水混合就获得基本均匀的混悬液。

[0328] 用于口服给药的液体制剂剂型可以是水混悬液,其选自包括但不限于药物可接受的口服水分散体、乳剂、溶液剂、酞剂、凝胶剂和糖浆剂。参见例如 Singh 等, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第 2 版,第 754-757 页 (2002)。除式 (A) 化合物的颗粒之外,所述液体剂型还可以包括诸如以下的添加剂:(a) 崩解剂;(b) 分散剂;(c) 湿润剂;(d) 至少一种防腐剂;(e) 粘度增强剂;(f) 至少一种甜味剂;和 (g) 至少一种矫味剂。在一些实施方式中,所述水分散体还可包括结晶抑制剂。

[0329] 本文描述的水混悬液和分散体能保持均匀状态至少 4 小时,如 *The USP Pharmacists' Pharmacopeia* (2005 年版本,第 905 章)中所述的。所述均匀性将通过与测

定整个组合物的均匀性的取样方法一样测定。在一个实施方式中,水混悬液可以通过物理振摇持续不到 1 分钟,被再混悬为均匀的混悬液。在另一个实施方式中,水混悬液可以通过物理振摇持续不到 45 秒,被再混悬为均匀的混悬液。在再一个实施方式中,水混悬液可以通过物理振摇持续不到 30 秒,被再混悬为均匀的混悬液。在又一个实施方式中,不需要振摇以维持均匀的水分散体。

[0330] 用于水混悬液和分散体的崩解剂的实例包括但不限于淀粉,例如天然淀粉如玉米淀粉或马铃薯淀粉,预胶化淀粉如 National1551 或 **Amijel**[®]、或淀粉羟乙酸钠如 **Promogel**[®] 或 **Explotab**[®];纤维素如木制品、甲基晶体纤维素,例如 **Avicel**[®]、**Avicel**[®] PH101、**Avicel**[®] PH102、**Avicel**[®] PH105、**Elcema**[®] P100、**Emcocel**[®]、**Vivacel**[®]、**Ming Tia**[®] 和 **Solka-Floc**[®]、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素例如交联羧甲基纤维素钠 (**Ac-Di-Sol**[®])、交联羧甲基纤维素或交联交联羧甲基纤维素;交联淀粉如淀粉羟乙酸钠;交联聚合物如交联聚维酮;交联聚乙烯吡咯烷酮;海藻酸盐如海藻酸或海藻酸的盐如海藻酸钠;黏土如 **Veegum**[®] HV(硅酸镁铝);树胶如琼脂、瓜尔胶、角豆胶、卡拉雅胶、果胶或西黄蓍胶;淀粉羟乙酸钠;膨润土;天然的海绵;表面活性剂;树脂如阳离子交换树脂;柑橘浆;十二烷基硫酸钠;十二烷基硫酸钠淀粉组合;等等。

[0331] 在一些实施方式中,适合用于本文描述的水混悬液和分散体的分散剂是本领域已知的,并且包括例如亲水聚合物、电解质、**吐温**[®] 60 或 80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP;商业称作 **Plasdone**[®])、以及碳水化合物基分散剂,例如羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如 HPC、HPC-SL 和 HPC-L)、羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如 HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M 和 HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基-纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸-硬脂酸羟丙基甲基纤维素、非晶体纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA);聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物 (**Plasdone**[®],例如 S-630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物与环氧乙烷和甲醛(也称作泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如普流罗尼克 **F68**[®]、**F88**[®] 和 **F108**[®],其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);和泊洛沙胺(例如 **Terronic 908**[®],也称作泊洛沙胺 **908**[®],其是四官能团嵌段共聚物,衍生自序贯添加环氧丙烷和环氧乙烷至乙二胺 (BASF Corporation, Parsippany, NJ.))。在其它实施方式中,所述分散剂选自不包含以下一种试剂:亲水聚合物;电解质;**吐温**[®] 60 或 80;PEG;聚乙烯吡咯烷酮 (PVP);羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如 HPC、HPC-SL 和 HPC-L);羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如 HPMCK100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M 和 **Pharmacoat**[®] USP2910 (Shin-Etsu));羧甲基纤维素钠;甲基纤维素;羟乙基纤维素;羟丙基甲基-纤维素邻苯二甲酸酯;醋酸-硬脂酸羟丙基甲基-纤维素;非晶体纤维素;硅酸镁铝;三乙醇胺;聚乙烯醇 (PVA);4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物与环氧乙烷和甲醛;泊洛沙姆(例如普流罗尼克 **F68**[®]、**F88**[®] 和 **F108**[®],其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);或泊洛沙胺(例如 **Tetronic 908**[®],也称作泊洛沙胺 **908**[®])。

[0332] 适合用于本文描述的水混悬液和分散体的湿润剂是本领域已知的,并且包括但不限于十六醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯(例如市售的**吐温**[®],例如**吐温20**[®]和**吐温80**[®] (ICISpecialty Chemicals)) 和聚乙二醇(例如 **Carbowaxs 3350**[®] 和

1450[®]和 Carbopol 934[®] (Union Carbide))、油酸、单硬脂酸甘油酯、司盘 80、单月桂山梨坦、三乙醇胺油酸酯、吐温 80、聚氧乙烯单月桂山梨坦、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、三醋汀、维生素 E TPGS、牛磺胆酸钠、西甲硅油、磷脂酰胆碱等。

[0333] 用于本文描述的水混悬液或分散体的合适防腐剂包括例如山梨酸钾、对羟基苯甲酸酯（例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯）、苯甲酸及其盐、其它对羟基苯甲酸酯，如对羟基苯甲酸丁酯，醇如乙醇或苯甲醇，酚化合物如苯酚或季铵化合物如苯扎氯铵。将本文使用的防腐剂掺入剂型中，其浓度足以抑制微生物的生长。

[0334] 用于本文描述的水混悬液或分散体的合适粘度增强剂，包括但不限于甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Plasdon[®] S-630、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐、阿拉伯胶、壳聚糖及其组合。粘度增强剂的浓度取决于所选择的辅料和所需要的粘度。

[0335] 适合用于本文描述的水混悬液或分散体的甜味剂的实例包括例如阿拉伯胶糖浆、乙酰舒泛 K、阿力甜、茴香、苹果、阿司帕坦、香蕉、伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔潘趣酒、柑桔乳、棉花糖、可可、可乐、冰凉樱桃、冰凉柑桔、环己烷氨基磺酸盐、环己基氨基磺酸、葡萄糖、桉树、丁香酚、果糖、水果潘趣酒、姜、甘草次酸盐、甘草 (licorice) 糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽糖、柠檬、酸柚、柠檬乳、甘草酸单铵盐、(MagnaSweet[®])、麦芽酚、甘露醇、槭树、药用蜀葵、薄荷醇、薄荷乳、混合的浆果、新橙皮苷 DC、纽甜、橙、梨、桃、欧薄荷、欧薄荷乳、Prosweet[®]粉、覆盆子、根汁汽水、甜酒、糖精、黄樟油精、山梨醇、留兰香、留兰香乳、草莓、草莓乳、甜菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿司帕坦、乙酰舒泛钾、甘露醇、索马甜、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士乳、塔盖糖、红橘、竹芋甜素、Tutti Frutti、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇或这些矫味剂成分的任意组合，例如茴香 - 薄荷醇、樱桃 - 茴香、肉桂 - 橙、樱桃 - 肉桂、巧克力 - 薄荷、蜂蜜 - 柠檬、柠檬 - 酸柚、柠檬 - 薄荷、薄荷醇 - 桉树、橙 - 乳、香草 - 薄荷及其混合物。在一个实施方式中，所述水成液分散体可以包含甜味剂或矫味剂，其浓度范围是水分散体体积的约 0.001% 至约 1.0%。在另一个实施方式中，所述水成液分散体可以包含甜味剂或矫味剂，其浓度范围是水分散体体积的约 0.005% 至约 0.5%。在又一个实施方式中，所述水成液分散体可以包含甜味剂或矫味剂，其浓度范围是水分散体体积的约 0.01% 至约 1.0%。

[0336] 除以上列出的添加剂之外，所述液体制剂也可以包括本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂。乳化剂的实例是乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、胆固醇、胆固醇酯、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、油例如棉子油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、失水山梨糖醇脂肪酸酯或这些物质的混合物，等等。

[0337] 在一些实施方式中，本文描述的药物制剂可以是自乳化递药系统 (SEDDS)。乳剂是指一个不混溶的相在另一个中的分散体，通常是小滴的形式。通常，乳剂是使用剧烈的机械分散制造的。与乳剂或微乳剂相对照，SEDDS 当加至过量的水没有任何外部机械分散或搅拌时自发形成乳剂。SEDDS 的优点是其仅需温和混合就能在整个溶液中分散为小滴。另外，水或水相可以仅在给药之前加入，以确保不稳定或疏水活性成分的稳定性。因此，所述 SEDDS 提供有效的递药系统用于口服和非肠胃递送疏水活性成分。SEDDS 可以改善疏水活

性成分的生物利用度。生产自乳化剂型的方法是本领域已知的,并且包括但不限于例如美国专利第 5858401、6667048 和 6960563 号,通过引用将其结合到本文中。

[0338] 可以理解,在用于本文描述的水分散体或水混悬液的上述添加剂之间存在重叠,由于给定的添加剂经常被本领域的不同职业者不同分类,或是通常用于任意的几种不同功能。因此,上面列出的添加剂仅仅作为添加剂类型的实例,并且不限制,其可以包括在本文描述的制剂中。根据所需的具体性质,这些添加剂的量可以由本领域技术人员很容易地确定。

鼻内制剂

[0339] 鼻内制剂是本领域已知的,并且描述在例如美国专利第 4476116、5116817 和 6391452 号,所述各文献通过引用结合到本文中。使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、碳氟化合物和 / 或其它本领域已知的增溶剂或分散剂,将包括式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的制剂制备为盐溶液,其中所述化合物根据这些和其它本领域熟知的技术制备。参见例如 Ansel, H. C. 等, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第六版 (1995)。优选这些组合物和制剂使用合适的、无毒的、药物可接受的成分制备。这些成分是本领域技术人员已知的,用于制备鼻剂型,并且这些中的一些可以在 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 第 21 版, 2005- 本领域标准参考书中发现。选择合适的载体主要取决于所需的鼻剂型的确切性质,例如溶液剂、混悬剂、软膏剂或凝胶剂。除活性成分之外,鼻剂型通常包含大量水。也可以存在较少量的其它成分,如 pH 调节剂、乳化剂或分散剂、防腐剂、表面活性剂、胶凝剂或缓冲剂和其它稳定剂和增溶剂。所述鼻剂型将是与鼻分泌物等渗的。

[0340] 对于吸入给药,本文描述的式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物可以是气溶胶、雾或粉末形式。本文描述的药用组合物,方便地从加压包装或喷雾器中、与合适的抛射剂、以气雾剂形式喷雾,所述抛射剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。此加压的气雾剂的剂量单位可以通过递送一定量的阀决定。胶囊和药筒,例如,仅仅举例说明,用于吸入器或吹入器的明胶可以被制成包含粉末与本文描述的化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

口腔制剂

[0341] 口腔制剂包括式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物,可以使用本领域已知的各种制剂给予。例如,这些制剂包括但不限于美国专利第 4229447、4596795、4755386 和 5739136 号,所述各文献通过引用结合到本文中。另外,本文描述的口腔剂型还可包括生物蚀解的(水解的)聚合物载体,其也用于粘附剂型于口腔粘膜。所述口腔剂型被精制,以在预定的时间期间逐渐侵蚀,其中,实质上始终提供递送式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物。令本领域技术人员赞赏的是,口腔递药可以避免口服药物给药所遇到的不利情况,例如缓慢吸收、由于胃肠道存在的体液和 / 或肝脏内首过失活的活性药物的降解。关于生物蚀解的(水解的)聚合物载体,令人赞赏的是事实上可以使用任意的这些载体,只要所需药物释放特征不被削弱,并且所述载体与式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物、以及任何其它存在于口腔剂量单元中的组分相容。通常,所述聚合物载体包

含亲水的（水溶解的和可溶胀的）聚合物其粘附于口腔粘膜的湿表面。本文有用的聚合物载体的实例包括丙烯酸聚合物和共聚物，例如那些称作“卡波姆”（**Carbopol**[®]，可以从 B. F. Goodrich 获得，是一个此聚合物）。也可以在本文描述的口腔剂型中掺入其它组分，包括但不限于崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、矫味剂、着色剂、防腐剂等。对于口腔或舌下给药，该组合物可以是以常规方式配制的片剂、锭剂或凝胶剂形式。

经皮制剂

[0342] 本文描述的经皮制剂可以使用本领域已经描述的各种装置给予。例如，这些装置包括但不限于美国专利第 3598122、3598123、3710795、3731683、3742951、3814097、3921636、3972995、3993072、3993073、3996934、4031894、4060084、4069307、4077407、4201211、4230105、4292299、4292303、5336168、5665378、5837280、5869090、6923983、6929801 和 6946144 号，通过引用将其每一个的全部明确结合到本文中。

[0343] 本文描述的经皮剂型可以掺入本领域常规的某些药物可接受的赋形剂。在一个实施方式中，本文描述的经皮制剂包括至少三种组分：(1) 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的制剂；(2) 渗透增强剂；和 (3) 水性辅剂。另外，经皮的制剂可以包括另外的组分，例如但不限于胶凝、乳膏基质和软膏基质，等等。在一些实施方式中，所述经皮制剂还可包括织造或非织造衬料，以增强吸收，防止经皮制剂从皮肤移除。在其它实施方式中，本文描述的经皮制剂能维持饱和的或过饱和状态，以促进扩散到皮肤中。

[0344] 适合用于本文描述的化合物的经皮给药的制剂，可以使用经皮递药装置和经皮递药贴剂，并且可以是亲脂乳剂或缓冲水溶液剂，溶解和 / 或分散在聚合物或胶粘剂中。此贴剂可以用于构建连续的、脉动的或按所需递送药物。再者，本文描述的化合物的经皮递药可以通过离子电渗贴剂等方法完成。另外，经皮贴剂能提供式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的控制递送。吸收速率可以减缓，通过使用控速膜或将化合物融入聚合物基质或凝胶中。相反，吸收增强剂可以用于增加吸收。吸收增强剂或载体可以包括可吸收的药物可接受的溶剂，以帮助穿透皮肤。例如，绷带形式的经皮装置，其包含衬垫膜；包含化合物和任选的载体的贮库；任选的控速屏障，其在延长的期间内、按照控制的和预定的速率将化合物递送至宿主皮肤；以及将装置固定在皮肤上的方法。

注射制剂

[0345] 包括式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物的制剂，适合肌内、皮下或静脉内注射，可以包括生理可接受的无菌水或非水的溶液剂、分散体、混悬剂或乳剂、和无菌粉针剂，所述无菌粉针剂用于重新配制无菌注射溶液剂或分散体。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或溶媒的实例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫（cremophor）等）、其合适的混合物、植物油（如橄榄油）和注射用有机酯如油酸乙酯。可以维持适当的流动性，例如通过使用包衣如卵磷脂；分散体时，通过维持所需的颗粒大小；和通过使用表面活性剂。适合用于皮下注射的制剂也可以包含添加剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂确保防止微生物生长，例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸，等等。也可以根据需要，包括等渗剂，例如糖、氯化钠等。延长可注射药物形式的吸收可以通过使用延迟吸收剂带来，例如单硬脂酸铝和明胶。

[0346] 对于静脉内注射,本文描述的化合物可以是水溶液制剂,优选在生理相容的缓冲液,如 Hank 氏溶液、Ringer 氏液或生理盐水缓冲液中。对于经黏膜给药,在该制剂中使用适合用于所要穿透的屏障的渗透剂。此渗透剂是本领域普遍已知的。对于其它非肠胃注射剂,合适的制剂可以包括水溶液剂或非水溶液剂,优选的是使用生理相容的缓冲剂或赋形剂。这些赋形剂是本领域普遍已知的。

[0347] 肠胃外注射剂可以包含的单次快速静脉内注射或连续输液。用于注射的制剂可以是单位剂型,例如安培瓶或多剂容器、并加入防腐剂。本文描述的药用组合物可以是适合肠胃外注射的形式,如在油性或水性溶媒中的无菌混悬剂、溶液剂或乳剂,并可以包含配方剂如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂。用于肠胃外给药的药物制剂,包括水溶形式的活性化合物的水溶液。另外,活性化合物的混悬剂可以被制备为适当的注射用油性混悬剂。合适的亲脂溶剂或溶媒,包括脂肪油如芝麻油或合成的脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯或脂质体。注射用水混悬液可以包含增加混悬液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,混悬剂也可以包含合适的稳定剂或增加化合物溶解度以制备高浓度溶液的的稳定剂。或者,活性成分可以是粉末形式,用于在使用前与合适溶媒重配,例如无菌无热源水。

其它制剂

[0348] 在某些实施方式中,可以使用药物化合物的递药系统,例如脂质体和乳剂。在某些实施方式中,本文提供的组合物也可以包括粘膜粘着剂聚合物,选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(异丁烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸 / 丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠和葡聚糖。

[0349] 在一些实施方式中,本文描述的化合物可以局部给予,并且可以配制为多种局部可给予组合物,例如溶液剂、混悬剂、洗剂、凝胶剂、糊剂、药棒、香膏、乳膏剂或软膏剂。这些药物化合物能包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0350] 本文描述的化合物也可以被配制为直肠组合物,如灌肠剂、直肠凝胶剂、直肠泡沫剂、直肠气雾剂、栓剂、冻胶状栓剂或滞留型灌肠剂,其包含常规的栓剂基质,如可可脂或其它甘油酯,以及合成的聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、PEG 等。在组合物的栓剂形式中,低熔点蜡,例如但不限于脂肪酸甘油酯混合物、任选的组合可可脂是先融化的。

给药方法和治疗方案的实例

[0351] 本文描述的化合物可以用于制备抑制 Btk 或其同源物或用于治疗至少部分从抑制 Btk 或其同源物中获益的疾病或病症的药物。另外,用于治疗需要这些治疗的受治疗者中的任何本文描述的疾病或病症的方法,包括给予药用组合物,其包含本文描述的至少一种式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的化合物或其药物可接受的盐、药物可接受的 N-氧化物、药物活性代谢物、药物可接受的前体药物或药物可接受的溶剂化物,以治疗有效量给予所述受治疗者。

[0352] 可以给予包含本文描述的化合物的组合物,以进行预防性和 / 或治疗性治疗。在治疗应用中,将所述组合物给予已患有疾病或病症的患者,以足够治愈或者至少部分阻止疾病或病症的症状。对此应用的有效量将取决于疾病或病症的严重程度和病程、之前的治疗、患者的健康状态、体重和对药物的反应、以及主治医生的判断。众所周知,通过常规实验

(包括但不限于逐步增大剂量临床试验)来确定此治疗有效量被认为是在本领域技术范围内。

[0353] 在预防应用中,将包含本文描述的化合物的组合物给予易感的或在特定疾病、病症或障碍危险下的患者。此量被限定为“预防有效量或剂量”。本应用中,精确的量也取决于患者的健康状态、体重等。众所周知,通过常规实验(包括但不限于逐步增大剂量临床试验)来确定此预防有效量被认为是在本领域技术范围内。当用在患者身上时,用于此应用的有效量将取决于疾病、障碍或病症的严重程度和病程、之前的治疗、患者的健康状况和对药物的反应、以及主治医师的判断。

[0354] 在患者的状况不改善的情况下,基于医生的考虑,化合物可以长期给予,也就是说,延长期间,包括在患者生命的整个期间内,以改善或控制或限制患者的疾病或病症的症状。

[0355] 在患者的状况不改善的情况下,基于医生的考虑,化合物可以连续给予;或者,所给予的药物的剂量可以被暂时减少或或暂停一段时间(即,“停药期”)。停药期的长短能介于2天和1年之间,包括仅仅举例说明,2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。在停药期间,剂量减少可以是10%-100%,仅仅举例说明,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0356] 一旦患者的病症发生改善,如果需要,给予维持剂量。随后,剂量或给药频率或它们二者,根据症状的不同可以被减少至可保持疾病、障碍或病症改善的程度。不过,患者可能需要长期的、周期性的治疗,这基于任何复发的症状。

[0357] 对应于此量的给定药物的量的改变取决于诸多因素,如具体化合物、疾病或病症和其严重性、需要治疗的受治疗者或宿主的独特性(例如体重),但是,尽管如此,能根据特定的周围情况,包括例如已用过的具体药物、给药途径、治疗的病症、以及治疗的受治疗者或宿主,用本领域已知的方法常规决定。不过,通常,对于成人治疗使用的剂量,典型地在0.02-5000mg/天、或约1-1500mg/天的范围。该所需计量可以方便地被表现为一剂、或同时给药的(或在短时间内)或在适当的间隔的分剂量,例如每天二、三、四剂或更多分剂。

[0358] 本文描述的药用组合物可以是适合的一次给药的精确剂量的单位剂型。在单位剂型中,该制剂被分为单位剂量,包含适量的一种或多种化合物。单位剂量可以是包含分离的制剂的量的包装形式。非限制性实例是包装在小瓶或安培瓶中的片剂或胶囊剂和粉剂。水混悬剂组合物可以是单剂包装的不可再封闭容器。或者,可以使用多剂可再封闭容器,其典型地在组合物中包括防腐剂。仅仅举例说明,用于非肠胃注射的制剂可以是单位剂型,包括但不限于安培瓶或多剂量容器,其中加有防腐剂。

[0359] 前述范围仅仅是建议性,如关于个体的治疗方案的变量的数是大的,并且很大偏离这些推荐的数值时寻常的。这些剂量可以被改变,这取决于许多变量,包括但不限于所使用化合物的活性、待治疗的疾病或病症、给药方式、个体受治疗者的需要、待治疗疾病或病症的严重性、以及主治医师的判断。

[0360] 此治疗方案的毒性和治疗功效,可以由细胞培养或实验动物的标准药物操作确定,包括但不限于LD₅₀(总数的50%致死剂量)和ED₅₀(总数的50%治疗有效剂量)的测

定。介于有毒和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且其可以被表示为是 LD_{50} 和 ED_{50} 的比。表现出高治疗指数的化合物是优选的。该数据可以用于人类的制剂范围的剂量、从细胞培养测定和动物研究获得。这些化合物的剂量,优选的浓度范围,在 ED_{50} 与最小有毒量之间。所述剂量可以在此范围内改变,取决于使用的剂型和所采用的给药途径。

联合疗法

[0361] 本文描述的不可逆 Btk 抑制剂组合物,也可以与其它熟知的治疗试剂联合使用,它们的治疗值被选择用于要治疗的病症。通常,本文描述的组合物和,在使用联合疗法的实施方式中,其它药物不必在同一药用组合物中给药,并且,可以由于不同的物理和化学特性通过不同的途径给药。确定给药方式和给药适当性是临床医师熟知的,可能是相同的药用组合物。给药的初期可以根据本领域已知的建立的方案制定,然后,基于观察到的效果、剂量、给药形式和次数,临床医师可以进行修改。

[0362] 在某些情况下,可以适合联合给予至少一种本文描述的不可逆 Btk 抑制剂化合物与其它治疗药。仅仅举例说明,在接受一个本文描述的不可逆 Btk 抑制剂化合物的基础上,如果患者经受一个副作用是恶心,则可以在与最初治疗药联用时适当地给予抗恶心药。或者,仅仅举例说明,一种本文描述的化合物的治疗效果可以通过给予辅药增强(即,辅药本身的治疗益处可能很小,但是,在与其它治疗药联合用药时,对患者的总体治疗益处被增强了)。或者,仅仅举例说明,患者经受的益处可以增加,即通过给予本文描述的化合物的一种与其它治疗药(其也包括治疗方案)也具有治疗益处。在任何情况下,无论被治疗的疾病、障碍或病症,患者经受的总体益处可以是两种治疗药简单的累加,或者患者可以经历协同效果。

[0363] 特定选择使用的化合物将取决于主治医师的诊断和他们对患者的状况判断和适当的治疗方案。所述化合物可以被同时给予(例如同时的、基本同时的或在相同治疗方案中)或连续的,取决于疾病、障碍或病症的性质、患者的病症和使用的化合物的实际选择。确定在治疗计划期间、给药的顺序和重复给药每一个治疗药的次数,在对治疗的疾病和患者的状况的评估之后,是医师已知的。

[0364] 本领域技术人员已知,当药物用在治疗组合中时,治疗有效剂量可以改变。实验测定用在联合治疗方案上的、药物和其它药药的治疗有效剂量的方法在文献中描述。例如,使用节律化剂量,即,提供更频繁和低剂量以使降低毒副作用,被广泛描述在文献中。联合治疗还包括周期治疗,其在不同时间开始和停止以帮助患者的临床管理。

[0365] 对于本文描述的联合治疗,联合给予化合物的剂量当然会取决于所使用的联合药物的类型、具体使用的药物、被治疗的疾病或病症等因素而改变。另外,当与一个或多个生物活性药物联合给予时,本文提供的化合物可以与生物活性药物同时或依次给予。如果是依次给予,主治医师将决定组合中蛋白质与生物活性药物的合适的给药顺序。

[0366] 在任意情况下,多治疗药(本文描述的化合物的式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中的一个)可以用任意顺序或甚至同时给予。如果同时发生,复合治疗药可以以单一、统一的形式或复合形式提供(仅仅举例说明,单一丸剂或两个独立的丸剂)。治疗药的一个可以作为多剂量给予或者都可以作为多剂量给予。如果不是同时,多剂量之间的时限可以在多于0周至小于四周之间改变。另外,联合用药方法、组合物和制剂不仅仅限制为使用两种药

物；多个治疗组合的使用也是可以想象的。

[0367] 可以理解的是，剂量方案对治疗、预防或改善可以看到减轻状况，可以根据多种因素改变。这些因素包括，受治疗者经受的病症，以及年龄、体重、性别、饮食和受治疗者的医学病症。因此，实际使用的剂量方案能很大改变，因此可以偏离本文公开的剂量方案。

[0368] 构成本文描述的联合疗法的药物，可以是组合剂型或分开的剂型，用于基本同时给予。构成联合疗法的药物也可以依次给予，以通过称作两步给药的联合疗法给予治疗化合物。所述两步给药的联合疗法也称作顺序给予活性药物或间隔给予分开的活性药物。多个给药步骤之间的期间可以是在几分钟至几小时的范围内，取决于每种药物的性质，例如功效、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和药物动力学特征。靶分子浓度的生理节奏变化也可以决定最佳剂量间隔。

[0369] 另外，本文描述的化合物也可以与可以给患者提供另外的或协同的益处的手术联合使用。仅仅举例说明，本文描述的方法中，患者期待发现治疗性和 / 或预防性的益处，其中本文公开的化合物的药用组合物和 / 或与其它疗法的组合、与基因测定结合，以决定个体是否是突变基因的携带者，已知突变基因与某些疾病或病症相关。

[0370] 本文描述的化合物和联合治疗可以在疾病或病症发生之前、之中或之后给予，并且包含化合物的组合物的给予时间能改变。因此，例如该化合物可以用作预防性的，并且可以被连续给予有发展倾向的病症或疾病的受治疗者，以预防疾病或病症的发生。该化合物和组合物可以在症状期间或在症状开始后尽可能快地给予受治疗者。给予化合物可以在症状开始后的第一个 48 小时内、症状开始后的第一个 6 小时内或症状开始后的第一个 3 小时内。初始给药可以经过任意实际途径，例如静脉内滴注、静脉内推注，输液 5 分钟至约 5 小时，给予丸剂、胶囊剂、经皮贴剂、口腔递药等或其组合。一旦疾病或病症被检测到或怀疑，化合物应该尽可能快地给予，并且需要一段时间治疗疾病，例如约 1 个月至约 3 个月。治疗的长度对每一个受治疗者可以改变，并且其长度可以使用已知的标准决定。例如，该化合物或包含该化合物的制剂可以给予至少 2 周、约 1 个月至约 5 年、或约 1 个月至约 3 年。

示例性的用于与不可逆 Btk 抑制剂化合物联用的治疗药

[0371] 当受治疗者经受或处于自身免疫性疾病、炎性疾病或变态反应疾病的危险时，不可逆 Btk 抑制剂化合物可以与一个或多个以下治疗药任意组合使用：免疫抑制剂（例如他克莫司、环孢菌素、雷帕霉素、甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯嘌呤、麦考酚酯或 FTY720）、糖皮质激素类（例如泼尼松、醋酸可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、氢羟强的松龙、倍氯米松、醋酸氟氢可的松、醋酸脱氧皮质酮、醛固酮）、非甾体抗炎药（例如水杨酸盐、芳基烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、昔康类、考昔类或硫酰替苯胺）、环氧化酶-2-特异性抑制剂（例如伐地考昔、塞来考昔或罗非考昔）、来氟米特、金硫代葡萄糖、金硫代苹果酸、奥罗力士、柳氮磺吡啶、羟氯喹、米诺环素、TNF- α 结合蛋白（例如英夫利昔单抗、依那西普或阿达木单抗）、阿巴西普、阿那白滞素、干扰素- β 、干扰素- γ 、白细胞介素-2、变态反应疫苗、抗组胺药、抗白三烯药、 β -激动剂、茶碱或抗胆碱能类药。

[0372] 当受治疗者经受或处于 B 细胞增生性疾病（例如浆细胞骨髓瘤）危险时，可以用不可逆 Btk 抑制剂化合物与一种或多种其它抗癌药的任意组合治疗。在一些实施方

式中,一种或多种抗癌药是促细胞凋亡剂。抗癌药的实例包括但不限于以下任意一个:棉酚、genasense、聚苯酚 E、Chlorofusin、全反式维甲酸 (ATRA)、苔藓抑素 (bryostatins)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷酸、全反式维甲酸、多柔比星 (doxorubicin)、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼 (Gleevec®)、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素 (17-AAG)、黄酮吡多 (flavopiridol)、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、群司珠单抗、BAY 11-7082、PKC412 或 PD184352、Taxol™、也是指“紫杉醇”,其是熟知的抗癌药物,其通过增强和稳定微管形成起作用,以及 Taxol™ 的类似物,例如 Taxotere™。具有基本的紫杉烷骨架作为共同结构特征的化合物,由于稳定化的微管,也表现出具有将细胞阻止在 G2-M 期的能力,并且与本文描述的化合物组合用于治疗癌症。

[0373] 用于与不可逆 Btk 抑制剂化合物组合的抗癌药的进一步的实例包括促分裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如 U0126、PD98059、PD 184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或 LY294002; Syk 抑制剂; mTOR 抑制剂; 和抗体 (例如美罗华 (rituxan))。

[0374] 可以与不可逆 Btk 抑制剂化合物联用的其它抗癌药物包括阿霉素、更生霉素、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛; 阿柔比星; 盐酸阿考达唑; 阿克罗宁; 阿多来新; 阿地白介素; 六甲蜜胺; 安波霉素; 醋酸阿美萘醌; 氮鲁米特; 安吡啶; 阿那曲唑; 安曲霉素; 门冬酰胺酶; 曲林菌素; 阿扎胞苷; 阿扎替派; 阿佐霉素; 巴马司他; 苯佐替派; 比卡鲁胺; 盐酸比生群; 二甲磺酸双奈法德; 比折来新; 硫酸博来霉素; 布喹那钠; 溴匹立明; 白消安; 放线菌素 C; 卡鲁唑酮; 卡醋胺; 卡贝替姆; 卡铂; 卡莫司汀; 盐酸卡柔比星; 卡折来新; 西地芬戈; 苯丁酸氮芥; 西罗霉素; 克拉屈滨; 甲磺酸克立那托; 环磷酰胺; 阿糖胞苷; 达卡巴嗪; 盐酸柔红霉素; 地西他滨; 右奥马铂; 地扎呋宁; 甲磺酸地扎呋宁; 地吡酮; 多柔比星; 盐酸多柔比星; 屈洛昔芬; 柠檬酸屈洛昔芬; 丙酸曲他雄酮; 达佐霉素; 依达曲沙; 盐酸依氟鸟氨酸; 依沙芦星; 恩洛铂; 恩普氨酯; 依匹哌啶; 盐酸表柔比星; 厄布洛唑; 盐酸依索比星; 雌莫司汀; 雌莫司汀磷酸钠; 依他硝唑; 依托泊苷; 磷酸依托泊苷; 氯苯乙酰胺; 盐酸法萘唑; 法扎拉滨; 芬维 A 胺; 氟尿苷; 磷酸氟达拉滨; 氟尿嘧啶; 氟西他滨; 磷喹酮; 福司曲星钠; 吉西他滨; 盐酸吉西他滨; 羟基脲; 盐酸伊达比星; 异环磷酰胺; 伊莫福新; 白细胞介素 II (包括重组白细胞介素 II 或 rIL2)、干扰素 α -2a; 干扰素 α -2b; 干扰素 α -n1; 干扰素 α -n3; 干扰素 β -1a; 干扰素 γ -1b; 异丙铂; 盐酸伊立替康; 醋酸兰瑞肽; 来曲唑; 醋酸亮丙瑞林; 盐酸利阿唑; 洛美曲索钠; 洛莫司汀; 盐酸洛索萘醌; 马索罗酚; 美登素; 盐酸氮芥; 醋酸甲地孕酮; 醋酸美仑孕酮; 美法仑; 美诺立尔; 巯嘌呤; 甲氨蝶呤; 甲氨蝶呤钠; 氯苯氨啶; 美妥替派; 米丁度胺; 米托卡星; 丝裂红素; 米托洁林; 米托马星; 丝裂霉素; 米托司培; 米托坦; 盐酸米托萘醌; 麦考酚酸; 诺考达唑; 诺拉霉素; 奥马铂; 奥昔舒仑; 培门冬酶; 培利霉素; 奈莫司汀; 硫酸培洛霉素; 培磷酰胺; 哌泊溴烷; 哌泊舒凡; 盐酸吡罗萘醌; 普卡霉素; 普洛美坦; 吡吩姆钠; 紫菜霉素; 泼尼莫司汀; 盐酸丙卡巴肼; 嘌呤霉素; 盐酸嘌呤霉素; 吡唑呋啉; 利波腺苷; 洛太米特; 沙芬戈; 盐酸沙芬戈; 司莫司汀; 辛曲秦; 磷乙酰天冬氨酸钠; 司帕霉素; 盐酸锗螺胺; 螺莫司汀; 顺铂; 链黑菌素; 链佐星; 磺氯苯脲; 他利霉素; 替可加兰钠; 替加氟; 盐酸替洛萘醌; 替莫泊芬; 替尼泊苷; 替罗昔隆; 鞣内酯; 硫咪嘌呤; 硫鸟嘌呤; 塞替派; 噻唑呋林; 替拉扎明; 枸橼酸托瑞米芬; 醋酸曲托龙; 醋酸 7-甲诺酮; 磷酸曲西

立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;乌瑞替派;代普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春西醇;长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0375] 可以与不可逆 Btk 抑制剂化合物联用的其它抗癌药物包括:20-表-1,25-二羟维生素 D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK 拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;磺胺异噻唑;阿米斯丁;氨基- γ -酮戊酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂 D;拮抗剂 G;安雷利克斯;抗衰老形态发生蛋白-1;抗雄激素药、前列腺癌;抗雌激素药;抗癌酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素;凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨基酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;浆果赤霉素 III 衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL 拮抗剂;苯佐利定;苯甲酰星孢菌素; β -内酰胺衍生物; β -alethine; β -clamycin B;桦木酸;bFGF 抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双氮丙啶基精胺;双奈法德;二枸橼酸环己噻草酯 A;比折来新;breflate;溴匹立明;布多替钛;丁胱亚磺酰亚胺;卡泊三醇;抑激酶素 C;喜树碱衍生物;金丝雀痘 IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰氨基三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);粟精胺;天蚕抗菌肽 B;西曲瑞克;二氢卟吩;氯喹啉噻啉磺酰胺;西卡前列素;顺卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;考布他汀 A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;念珠藻环肽 8;念珠藻环肽 A 衍生物;库拉素 A;环戊烷并萘醌;cycloplatam;cypemycin;阿糖胞苷十八烷基磷酸钠;细胞溶解因子;细胞抑素;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素 B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡醌;膜海鞘素 B;3,4-二羟基茱萸并氧肟酸(didox);二乙基降精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二环丝氨酸;二苯基螺莫司汀;二十二烷醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;倍癌霉素 SA;依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄烯;乙噻替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维 A 胺;非格司亭;非那雄胺;黄酮吡多(flavopiridol);氟草斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸 fluorodaunorunicin;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;钆替沙林(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱苷肽抑制剂;庚二醇二氨基磺酸酯(hepsulfam);调蛋白;六甲撑二乙酰胺;金丝桃萘醌;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑吡啶酮;咪唑莫德;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘多柔比星;依波米醇,4-;伊罗普拉;伊索格拉定;isobengazole;异高软海绵 B;伊他司琼;jasplakinolide;海蛞蝓提取物(kahalalide F);层状素 N 三醋酸酯;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性聚胺类似物;亲脂二糖肽;亲脂铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;罗唑立宾;勒托替康;得克萨菲琳;lysofylline;

裂解肽;美坦新;制甘糖霉素 A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白(maspin);基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;麦尔巴隆;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF 抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配双链 RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘;mitotoxin 成纤维细胞生长因子皂草素;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体;人绒促性素;单磷酸基脂质(monophosphoryllipid)A+ 分枝杆菌(myobacterium) 细胞壁 sk;莫呱达醇;多药抗性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂 1 的疗法;芥子莫司汀抗癌药;mycaperoxideB;分枝杆菌(mycobacterial) 细胞壁提取物;myriaporone;N-acetyldinaline;N- 取代苯酰胺类;纳法瑞林;那瑞替喷;纳洛酮+ 喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调节剂;一氧化二氮抗氧化剂;卡莫司汀;06- 苄鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;奥坦西隆;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导物;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂(oxaliplatin);oxaunomycin;palauamine;palinitoylrhizoxin;帕米膦酸;人参炔三醇;帕诺米芬;parabactin;帕折普汀;天门冬酰胺酶;培得星;戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷(潘氟隆);培磷酰胺;紫苏子醇(perillylalcohol);phenazinomycin;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶血性链球菌制剂;盐酸毛果云香碱;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原活化剂抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂三胺络合物;吡吩姆钠;泊非霉素(porfiiomycin);泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素 J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白 A 的免疫调节剂;蛋白激酶 C 抑制剂;蛋白激酶 C 抑制剂;microalgal;蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑啉吡啶;吡醇羟乙酯血红蛋白聚环氧乙烷缀合物;类风湿性关节炎因子拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras 法呢基蛋白质转移酶抑制剂;ras 抑制剂;ras-GAP 抑制剂;转移酶去甲甲酯;铈 Re 186 依替膦酸;利索新;核酶;RII 维胺酯;洛太米特;rohitukine;胞壁酰基二肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;sarcophytol A;沙芬戈;Sdi 1 模拟物;司莫司汀;衰老衍生抑制剂 1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白质;**sizofiran**;索布佐生;硼酸钠;钠苯基 acetate;solverol;生长介素连接蛋白质;索纳明;膦门冬酸;spicamycin D;螺莫司汀;splenopentin;海绵抑制素 1;角鲨胺;茎细胞抑制剂;茎细胞分割抑制剂;stipiamide;基质降解酶抑制剂;sulfinosine;高活性肠道血管活性肽拮抗剂;suradista;苏拉灭;苦马豆碱;合成葡萄糖胺聚糖;他莫司汀;tamoxifen methiodide;牛碘莫司汀;他佐罗汀;tecogalan sodium;替加氟;tellurapyrylium;端粒末端转移酶抑制剂;替莫泊芬;替莫泊芬;替尼泊苷;tetrachlorodecaoxide;tetrazomine;thaliblastine、硫酯环肽;血小板生成素;血小板生成素模拟肽;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺素;锡本紫红素乙酯;替拉扎明;环戊二烯钛二氯;topsentin;托瑞米芬;全能茎细胞因子;转译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿核苷;曲西立滨;三甲曲沙;托吡西隆;托吡西隆;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;tyrphostins;UBC 抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖器的窦道衍生长抑制剂因子(urogenital sinus-derived growth inhibitory factor);尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;假性天花 B;矢量系统;红细胞红细胞;维拉雷琐;藜芦明;黄雀;维替泊芬;长春瑞滨;vinxaltine;vitaxin;伏氯唑;扎诺特隆;折尼拉汀;亚苄维 C;和净司他丁斯酯。

[0376] 可以与不可逆 Btk 抑制剂化合物联合使用的其它抗癌药包括烷化剂、抗代谢药、天然产物或激素类药,例如氮芥(例如甲基-双(β -氯乙基)胺、环磷酰胺、甲基-双(β -氯乙基)胺等)、磺酸烷基酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡氮芥、环己亚硝脲等)或三氮烯(氮烯咪胺等)。抗代谢药的实例包括但不限于叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0377] 用于与不可逆 Btk 抑制剂化合物组合的天然的产品的实例,包括但不限于长春花生物碱(例如长春碱、长春新碱)、依托泊苷类(例如依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如 L-门冬酰胺酶)或生物效应改性剂(例如干扰素- α)。

[0378] 可以与不可逆 Btk 抑制剂化合物联用的烷化剂的实例包括但不限于氮芥(例如甲基-双(β -氯乙基)胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、氮丙啶和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、塞替派)、磺酸烷基酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡氮芥、环己亚硝脲、司莫司汀、链唑霉素等)或三氮烯(氮烯咪胺等)。抗代谢药的实例包括但不限于叶酸类似物(例如氮烯咪胺)或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、脱氧核苷氟尿嘧啶、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0379] 可以与不可逆 Btk 抑制剂化合物联用的激素和拮抗剂的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇类(例如去氢可的松)、妊娠素(例如己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮酸酯)、雌激素(例如己烯雌酚、炔雌醇)、抗雌激素药(例如三苯氧胺)、雄激素(例如丙酸睾酮、氟氢甲睾酮)、抗雄激素药(例如氟他米特)、促性腺激素释放激素类似物(例如亮丙瑞林)。其它可以用于本文描述的方法和组合物、以治疗或预防癌症的药物,包括的铂配位络合物(例如顺铂、甲哌卡因)、蒽二酮(例如米托蒽醌)、取代的脲(例如羟基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍)、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦、氨鲁米特)。

[0380] 抗癌药物-所述抗癌药物由于稳定化的微管而将细胞阻止在 G2-M 期起作用并且可以与不可逆 Btk 抑制剂化合物联合使用-的实例,包括但不限于以下已上市的药物和正在开发的药物:厄布洛唑(也称作 R-55104)、多拉司他汀 10(也称作 DLS-10 和 NSC-376128)、羟乙磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate)(也称作 CI-980)、长春新碱(Vincristine)、NSC-639829、浙皮海绵内酯(Discodermolide)(也称作 NVP-XX-A-296)、AB T-751(Abbott, 也称作 E-7010)、Altorhyrtins(如 Altorhyrtin A 和 Altorhyrtin C)、海绵抑制素类(Spongistatins)(如海绵抑制素 1(Spongistatin 1)、海绵抑制素 2、海绵抑制素 3、海绵抑制素 4、海绵抑制素 5、海绵抑制素 6、海绵抑制素 7、海绵抑制素 8 和海绵抑制素 9)、盐酸西马多丁(也称作 LU-103793 和 NSC-D-669356)、埃博霉素(如埃博霉素 A、埃博霉素 B、埃博霉素 C(也称作脱氧埃博霉素 A 或 dEpoA)、埃博霉素 D(也是指 KOS-862、dEpoB 和脱氧埃博霉素 B)、埃博霉素 E、埃博霉素 F、埃博霉素 B N-氧化物、埃博霉素 AN-氧化物、16-氮杂-埃博霉素 B、21-氨基埃博霉素 B(也称作 BMS-310705)、21-羟基埃博霉素 D(也称作脱氧埃博霉素 F 和 dEpoF)、26-氟埃博霉素)、Auristatin PE(也称作 NSC-654663)、Soblidotin(也称作 TZT-1027)、LS-4559-P(Pharmacia, 也称作 LS-4577)、LS-4578(Pharmacia, 也称作 LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa, 也称作 WS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(Hungarian Academy of Sciences)、B SF-223651(BASF, 也称作 ILX-651 和 LU-223651)、SAH-49960(Lilly/

Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005(Indena)、隐藻红素 52(Cryptophycin 52)(也称作 LY-355703)、AC-7739(Ajinomoto,也称作 AVE-8063A 和 CS-39.HCl)、AC-7700(Ajinomoto,也称作 AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl 和 RPR-258062A)、Vitilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、Centaureidin(也称作 NSC-106969)、T-138067(Tularik,也称作 T-67、TL-138067 和 TI-138067)、COBRA-1(Parker Hughes Institute,也称作 DDE-261 和 WHI-261)、H10(Kansas State University)、H16(Kansas State University)、Oncocidin A1(也称作 BT0-956 和 DIME)、DDE-313(Parker Hughes Institute)、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2(Parker Hughes Institute)、SPA-1(Parker Hughes Institute,也称作 SPIKET-P)、3-IAABU(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine,也称作 MF-569)、Narcosine(也称作 NSC-5366)、Nascapine、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbott)、哈米特林(Hemiasterlin)、3-BAABU(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine,也称作 MF-191)、TMPN(Arizona State University)、Vanadocene acetylacetonate、T-138026(Tularik)、Monsatrol、Inanocine(也称作 NSC-698666)、3-1AABE(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197(Abbott)、T-607(Tuiarik,也称作 T-900607)、RPR-115781(Aventis)、艾榴素(Elleutherobins)(例如 Desmethylelleutherobin、Desaethylelleutherobin、Isoelleutherobin A 和 Z-Elleutherobin)、Caribaeoside、Caribaeolin、软海绵素 B(Halichondrin B)、D-64131(Asta Medica)、D-68144(Asta Medica)、Diazonamide A、A-293620(Abbott)、NPI-2350(Nereus)、箭根酮内酯 A(Taccalonolide A)、TUB-245(Aventis)、A-259754(Abbott)、Diozostatin、(-)-苯丙氨酸(也称作 NSCL-96F037)、D-68838(Asta Medica)、D-68836(Asta Medica)、Myoseverin B、D-43411(Zentaris,也称作 D-81862)、A-289099(Abbott)、A-318315(Abbott)、HTI-286(也称作 SPA-110、三氟醋酸盐)(Wyeth)、D-82317(Zentaris)、D-82318(Zentaris)、SC-12983(NCI)、Resverastatin 磷酸钠、BPR-0Y-007(National Health Research Institutes)和 SSR-250411(Sanofi)。

[0381] 当所述受治疗者经受或处于受血栓栓塞疾病(例如脑卒中)的风险时,可以用不可逆 Btk 抑制剂化合物与一种或多种其它抗血栓剂的任何组合治疗该受治疗者。抗血栓药的实例包括但不限于以下任何一种:血栓溶解剂(例如阿替普酶、阿尼普酶、链激酶、尿激酶或组织纤维蛋白溶酶原激活剂)、肝素、亭扎肝素、华法林、达比加群(例如达比加群酯(dabigatran etexilate))、因子 Xa 抑制剂(例如磺达肝素(fondaparinux)、draparinux、rivaroxaban、DX-9065a、奥米沙班(otamixaban)、LY517717 或 YM150)、噻氯匹定、氯吡格雷、CS-747(普拉格雷(prasugrel)、LY640315)、希美加群(ximelagatran)或 BIBR 1048。

试剂盒/制造品

[0382] 为了用于本文描述的治疗应用,也本文描述试剂盒和制造品。这样的试剂盒可以包括载体、包装或容器(被划分以接受一个或多个容器如管形瓶、小管等容器),每一个容器都包括用于本文描述方法的一个独立部件。合适的容器包括,例如瓶子、管形瓶、注射器和试管。所述容器可以由玻璃或塑料等各种材料制成。

[0383] 本文提供的制造品包括包装材料。用于包装药品的包装材料是本领域技术人员熟

知的。参见例如美国专利第 5323907、5052558 和 5033252 号。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管子、吸入器、泵、包、管形瓶、容器、注射器、瓶和任何适合选择的制剂和希望的给药和治疗方式的包装材料。本文提供的各种化合物和组合物的制剂被考虑作为许多治疗用于任何从抑制 Btk 中获益的疾病、障碍或病症,或其中 Btk 是症状和原因的介质或促进者。

[0384] 例如,所述容器(一个或多个)能包含一种或多种本文描述的化合物,任选在组合物中或与其它本文公开的药物组合。所述容器(一个或多个)任选具有无菌端口(例如所述容器可以是静脉内注射溶液袋或具有可被皮下注射针头刺穿的塞子的瓶子)。这样的试剂盒任选包含化合物和识别说明书或商标或与本文描述的方法的使用有关的说明书。

[0385] 试剂盒通常可以包括一个或多个另外的容器,希望从商业和使用者的角度、每一个有一个或多个各种材料(如试剂,任选的以浓缩形式和/或装置),用于使用本文描述的化合物。这些材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针头、注射器、载体、包装、容器、瓶和/或管标注有内容物清单和/或使用说明书,并且包装上有使用说明书。通常也会包括一套说明书。

[0386] 标签可以在容器上或与容器相连。当形成标签的字母、数字或其它符号粘附于、成形在或蚀刻于容器本身时,标签可以在容器上;标签可以与容器相连,当其存在于控制容器的接收器或载体中,例如作为插入包装。标签可以用于表示具体治疗应用的内容。标签也可以表示使用内容物的指示,例如本文描述的方法。

[0387] 在某些实施方式中,所述药用组合物可以存在于包装或分配装置内,其能包含一个或多个包含本文提供的化合物的单位剂型。所述包装能,例如包含金属或塑料箔,例如泡罩包装。所述包装或分配装置可以带有使用说明书。所述包装或分散装置也可以带有与容器有关的通知,通过正规代理规定正式制造、使用或销售的药品,此提示反映由政府机构管理生产的人用或兽用给药的正式药物。此提示,例如可以是美国食品药品监督管理局对处方药的认证标签,或认证的产品在内。也可以制备配制于相容的药物载体中的、包含本文提供的化合物的组合物,其被置于合适的容器中,并标有治疗的明确适应症。

实施例

[0388] 以下具体的非限制性实施例将被解释为仅仅是说明性的,并不以任何方式限制本公开。虽然无需进一步详细描述,但是可以相信本领域技术人员能基于本文的描述,完全利用本公开。本文引用的所有出版物都通过引用全部结合到本文中。在引用是 URL 或其它这样的标识符或地址的情况下,可以理解的是这样的标识符可以改变,并且因特网上的具体信息可能被加入和消除,但是可以通过搜索因特网发现等价信息。附上的参考文献证明这些信息的可利用性和公开散布。

实施例 1:化合物的合成

4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(中间体 2)的制备

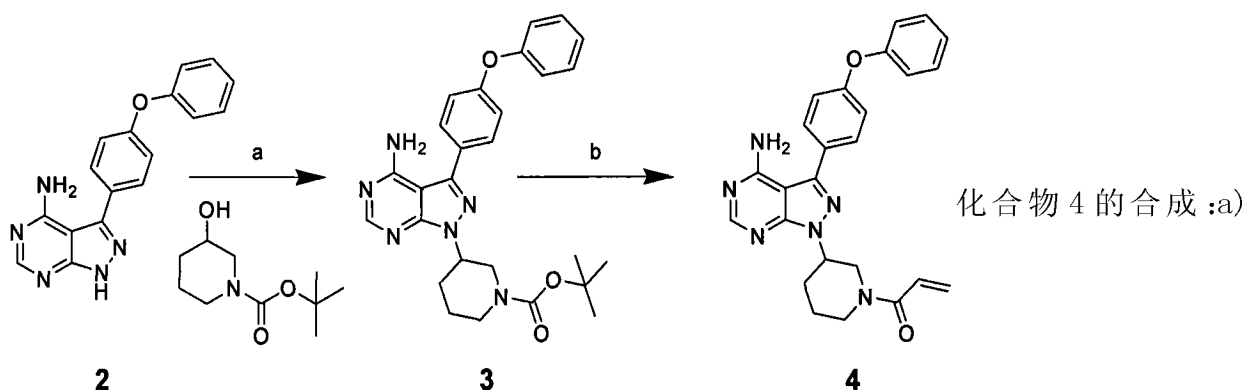
[0389] 4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(中间体 2)如在国际专利申请公布第 WO 01/019829 号中所述制备。简而言之,将 4-苯氧基苯甲酸(48g)加入到亚

硫酰氯 (100mL) 中,并在温和回流下加热 1 小时。通过蒸馏去除亚硫酰氯,将残留的油状物溶解于甲苯,并且挥发性材料在 80℃ /20 毫巴 (mbar) 下去除。将所得的酰氯溶解于甲苯 (200mL) 和四氢呋喃 (35mL)。加入丙二腈 (14.8g),然后该溶液在 -10℃ 下搅拌并同时加入二异丙基乙基乙胺 (57.9g) 的甲苯 (150mL) 溶液,同时维持温度在 0℃ 以下。0℃ 1 小时后,该混合物在 20℃ 下搅拌过夜。胺盐酸盐通过过滤去除掉,在真空下蒸发滤液。残留物用乙酸乙酯处理,再用 1.25M 硫酸洗涤,然后用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂,得到半固体残留物,用少量乙酸乙酯处理,得到 4.1g 1,1-二氰基-2-羟基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯 (m. p. 160-162℃,白色固体)。蒸发滤液,得到 56.58 (96%) 1,1-二氰基-2-羟基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯,为灰褐色固体,其纯度足以用于下一步。

[0390] 将 1,1-二氰基-2-羟基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯 (56.5g) 的乙腈 (780mL) 和甲醇 (85mL) 溶液在 0℃、氮气下进行搅拌,同时加入二异丙基乙胺 (52.5mL)、接着加入 2M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (150mL) 的 THF 溶液。该反应物在 20℃ 下搅拌 2 天,然后加入 2g 硅胶 (为了色谱分离)。红褐色溶液在真空下蒸发,残留物溶于乙酸乙酯,依次用水、盐水充分洗涤,然后干燥和蒸发。残留物用乙醚 (3x250mL) 萃取,倾析不溶性油状物。蒸发乙醚萃取物,得到 22.5g 1,1-二氰基-2-甲氧基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯,为浅橘色固体。不溶性油状物用快速色谱法纯化,得到 15.0g 橘红色油状物。

[0391] 1,1-二氰基-2-甲氧基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯 (22.5g) 和 1,1-二氰基-2-甲氧基-2-(4-苯氧基苯基)乙烯油状物 (15g) 用水合肼 (18mL) 的乙醇 (25mL) 溶液处理,在蒸气浴上加热 1 小时。加入乙醇 (15mL),再加入水 (10mL)。收集析出的固体,用乙醇:水 (4 : 1) 洗涤,然后风干,得到 3-氨基-4-氰基-5-(4-苯氧基苯基)吡唑,为浅橘色固体。

[0392] 将 3-氨基-4-氰基-5-(4-苯氧基苯基)吡唑 (29.5g) 悬浮在甲酰胺 (300mL) 中,在 180℃、氮气下加热 4 小时。该反应混合物冷却至 30℃ 后加入水 (300mL)。收集固体,依次用水、甲醇充分洗涤,风干,得到 4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶。实施例 1a:1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (化合物 4) 的合成方案 1



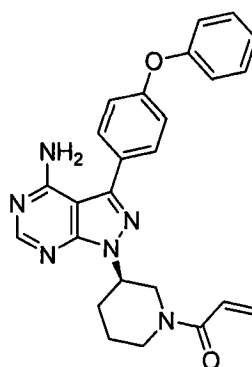
聚合物连接三苯膦 (TPP),偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD),四氢呋喃 (THF);b)HCl/ 二噁烷;然后丙烯酰氯,三乙胺 (TEA)。

[0393] 本文描述的化合物按照方案 1 中概述的步骤合成。方案 1 中所示反应条件的详细说明性实例是描述 1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (化合物 4) 的合成。

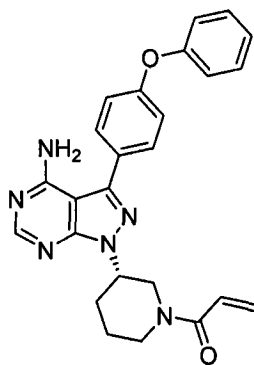
[0394] 将 101mg 4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶和 330mg 聚合物

连接三苯膦 (TPP) (polymerlab) 与 5mL 四氢呋喃 (THF) 混合在一起。向所得混合物中依次加入 3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg ; 2.0 当量)、偶氮二甲酸二异丙酯 (0.099mL)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤该反应混合物以去除树脂,并浓缩反应混合物,然后用快速色谱法纯化 (戊烷 / 乙酸乙酯 = 1/1),得到中间体 3 (55mg)。

[0395] 中间体 3 (48.3mg) 用 1mL 的 4N HCl / 二噁烷溶液处理 1 小时,然后浓缩至干。残留物溶解于二氯甲烷,加入三乙胺 (0.042mL),接着加入丙烯酰氯 (0.010mL)。2 小时后终止该反应。该反应混合物用 5% (重量) 柠檬酸水溶液洗涤,然后用盐水洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥并浓缩。用快速色谱法纯化 (使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 25/1$),得到 22mg 化合物 4,为白色固体。MS (M+1) : 441.2 ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) : 8.26, s, 1H ; 7.65, m, 2H ; 7.42, m, 2H ; 7.1-7.2, m, 5H ; 6.7-6.9, m, 1H ; 6.1, m, 1H ; 5.5-5.7, m, 1H ; 4.7, m, 1H ; 4.54, m, 0.5H ; 4.2, m, 1H ; 4.1, m, 0.5H ; 3.7, m, 0.5H ; 3.2, m, 1H ; 3.0, m, 0.5H ; 2.3, m, 1H ; 2.1, m, 1H ; 1.9, m, 1H ; 1.6, m, 1H。
实施例 1b : 1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (化合物 13) 的合成。

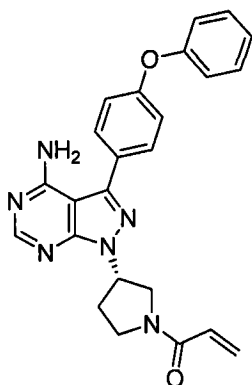


[0396] 化合物 13 的合成通过使用类似于实施例 1a 中所述的步骤完成。EM (计算值) : 440.2 ; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺ : 441.1 ; (M-1H)⁻ : 439.2。 实施例 1c : 1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (化合物 14) 的合成。



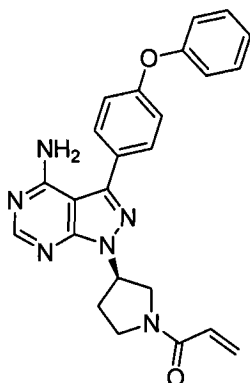
[0397] 化合物 14 的合成通过使用类似于实施例 1a 中所述的步骤完成。EM (计算值) : 440.2 ; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺ : 441.5 ; (M-1H)⁻ : 439.2。 实施例 1d : 1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

(化合物 12) 的合成。



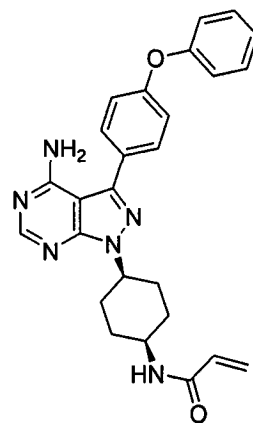
[0398] 此化合物的合成通过使用类似于实施例 1a 中所述的步骤完成。EM(计算值): 426.18; MS(ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 427.2, ($M-1H$)⁻: 425.2。实施例 1e: 1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

(化合物 11) 的合成。

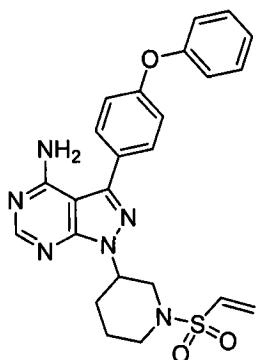


[0399] 此化合物的合成通过使用类似于实施例 1a 中所述的步骤完成。EM(计算值): 426.18; MS(ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 427.2。实施例 1f: N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)丙烯酰胺(化合物 10)。

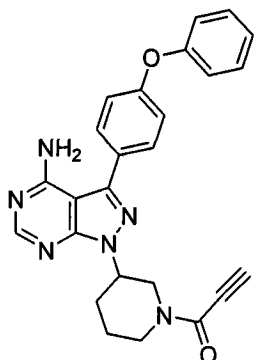
基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)丙烯酰胺(化合物 10)。



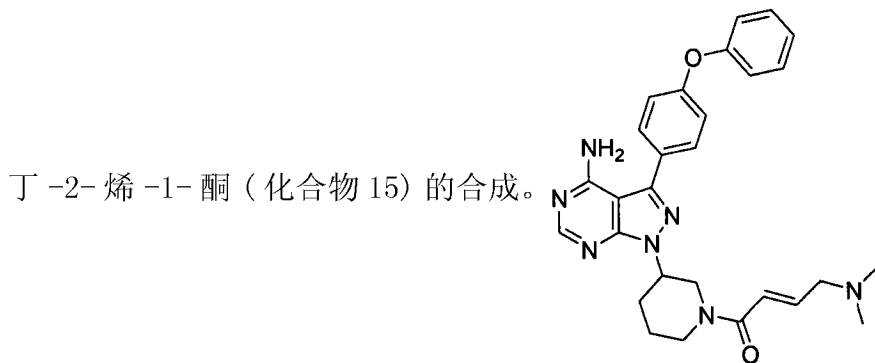
[0400] 此化合物的合成通过使用类似于实施例 1a 中所述的步骤完成。EM(计算值): 454.21; MS(ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 455.1, ($M-1H$)⁻: 453.1。实施例 1g: 1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)磺酰乙烯(化合物 6)的合成。



[0401] 化合物 6 的合成通过使用类似于实施例 1a 中所述的步骤完成。EM(计算值): 476.16; MS(ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 478.0, ($M-1H$)⁻: 475.3。实施例 1h: 1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮(化合物 8)。



[0402] 化合物 8 的合成通过使用类似于实施例 1a 中所述的步骤完成。EM(计算值): 438.18; MS(ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 439.2, ($M-1H$)⁻: 437.2。实施例 1i: (E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮(化合物 15)的合成。



[0403] 化合物 15 的合成通过使用类似于实施例 1a 中所述的步骤完成。EM(计算值): 497.25; MS(ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 498.4, ($M-1H$)⁻: 496。

实施例 2 :Btk 的体外抑制活性

[0404] 如下所述,在无细胞激酶测定中和 BCR 诱导的钙流量细胞功能测定中,测定了本文公开的化合物的 Btk IC₅₀。

[0405] 使用时间分辨荧光共振能量转移(time-resolved fluorescence resonance energy transfer)(TR-FRET)方法测定 Btk 激酶活性。使用 96 孔测定板,在 50 μ L 反应体积中进行测定。将激酶、抑制剂、ATP(在激酶的 K_m)和 1 μ M 肽底物(生物素-AVLESEEEYSSARQ-NH₂)在反应缓冲液(pH 7.4)中孵育 1 小时,所述反应缓冲液由

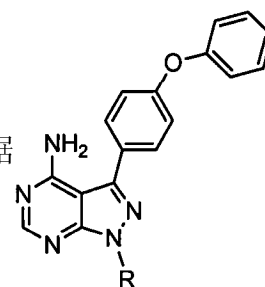
20mM Tris、50mM NaCl、MgCl₂ (5-25mM, 取决于激酶)、MnCl₂ (0-10mM)、1mM DTT、0.1mM EDTA、0.01%牛血清白蛋白、0.005%吐温-20 和 10% DMSO 组成。通过加入 25 μL 的 1xLance 缓冲液 (Perkin-Elmer) 中的 1.2 当量的 EDTA (相对于二价阳离子) 猝灭反应物。在 25 μL 体积中加入链霉亲和素-APC (Perkin-Elmer) 和 Eu 标记的 p-Tyr100 抗体 (Perkin-Elmer) 的 1x Lance 缓冲液, 分别得到终浓度为 100nM 和 2.5nM, 将该混合物温育 1 小时。使用多模式读板仪 (multimode plate reader), 330nm 的激发波长 (λ_{ex}) 及 615nm 和 665nm 的检测波长 (λ_{em}) 下测量 TR-FRET 信号。通过 665nm 与 615nm 下的荧光比确定活性。对每一种化合物, 测定了不同浓度化合物下的酶活性。阴性对照反应在缺少抑制剂情况下进行 (做六个一式两份), 并且用两个无酶对照来确定基线荧光水平。使用程序 Batch K_i (Kuzmic 等 (2000), Anal. Biochem. 286 :45-50) 获得抑制常数 K_i (app)。根据以下等式得到 IC₅₀ :

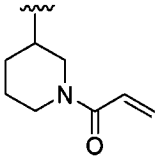
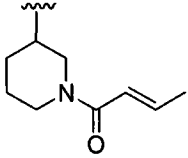
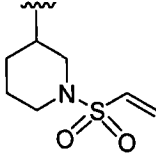
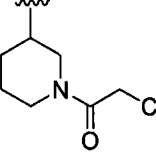
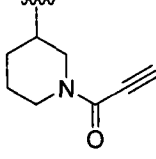
$$[0406] \quad IC_{50} = \{K_i(\text{app}) / (1 + [ATP] / K_m^{ATP})\} + [E]_{\text{总}} / 2 ;$$

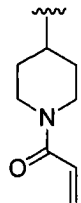
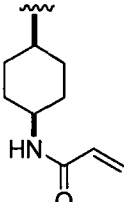
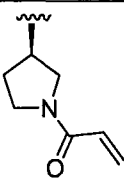
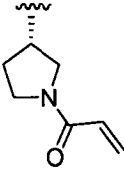
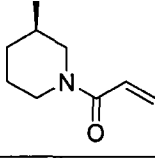
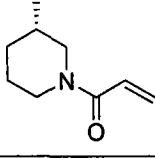
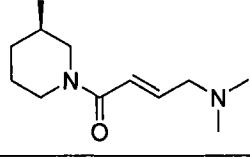
$$[0407] \quad \text{对于所有激酶, } [ATP] = K_m^{ATP}, [Btk]_{\text{总}} = 0.5\text{nM}, [Lck]_{\text{总}} = 6\text{nM}.$$

[0408] 根据制造商的说明书, 在 FlexStation II384 荧光计成像板读取器 (Molecular Devices) 上进行钙流量基于荧光的测定。简而言之, 洗涤活跃生长在补充有 10% FBS (Invitrogen) 的 RPMI 培养基中的 Ramos 细胞 (ATCC), 并以每孔约 5×10^5 个细胞 / 100 μL 重新接种到装有低血清培养基的 96 孔板各孔中。待测定的化合物溶解于 DMSO 中, 然后在低血清培养基中稀释至最终浓度范围为 0-10 μM (稀释系数 0.3)。然后, 将经过稀释的化合物加到各孔中 (最终 DMSO 浓度为 0.01%), 放在 37°C、5% CO₂ 的培养箱中培养 1 小时。然后, 向各孔中加入 100 μL 的钙敏感性染料 (来自 Calcium 3 测定试剂盒, Molecular Devices), 再另外培养 1 小时。用山羊抗人 IgM 抗体 (80ug/ml; Jackson ImmunoResearch) 刺激化合物处理过的细胞, 并在 FlexStation II384 上读取 200 秒, 使用 $\lambda_{\text{ex}} = 485\text{nm}$ 和 $\lambda_{\text{em}} = 538\text{nm}$ 。记录相对荧光单位 (RFU) 和 IC₅₀, 并采用内置 SoftMax

程序 (Molecular devices) 进行分析。表 2: 代表性化合物的测定数据



化合物编号	R	Btk IC ₅₀ (nM)	Ramos 细胞钙流量 IC ₅₀ (nM)
4		0.72	10
5		20	89
6		0.52	92
7		0.58	9
8		0.72	9

化合物编号	R	Btk IC ₅₀ (nM)	Ramos 细胞钙流量 IC ₅₀ (nM)
9		3.6	48
10		0.58	3
11		1.6	24
12		1.9	90
13		<0.5	10
14		1.4	7
15		2.5	36

[0409] 两条证据表明 Btk 被这些化合物不可逆抑制。首先,用化合物预处理重组 Btk 后,用不含抑制剂的培养基重复洗涤,其活性不会恢复(参见例如 J. B. Smaill 等, J. Med. Chem. 1999, 42, 1803)。其次,通过质谱,观察到主要质谱峰对应化合物 4 和 Btk 之间的共价复合物的分子量之比为 1 : 1 (化合物 4 : 440 道尔顿 (Da), 重组 Btk 激酶结构域 : 33, 487Da ; 复合物 : 预测值为 33, 927Da, 实测值为 33, 927Da)。

[0410] 这些化合物是 Btk 激酶活性的高效抑制剂,对于体外激酶活性,其 IC₅₀ 在亚纳摩尔浓度至个位数纳摩尔浓度 (single digit nanomolar) 范围内。在 (Ramos 细胞) Ca²⁺ 流量测定中,它们的 IC₅₀ 范围为 3-92nM。

[0411] 值得注意的是,我们发现三种类型的迈克尔受体,丙烯酰胺、乙烯基磺酰胺和炔丙酰胺,显示与 Btk 强的相互作用。添加反向的甲基至乙烯基,使功效降低,如由化合物 5 所示的,其功效比化合物 4 低 28 倍。这大概与由于更多取代的烯烃降低的亲电子性有关。相对于 5,有叔胺基团的化合物 15 收回一些功效,纵使其相对于化合物 13 仍然经受功效降低。化合物 10 比 9 的功效高约 6 倍,大概是由于在亲电子体方向的不同。最终,通过两套对映异构体 (11 对 12 和 13 对 14),R 构型被确定为稍微优选的绝对立体化学构型。

实施例 3 :Btk 的抑制

[0412] 通过测定许多细胞生物化学终点和功能性终点,我们进一步表征了这些化合物的性质。特别是,我们寻找评估这些化合物对抑制 Btk 相对密切相关的蛋白激酶 Lck、Lyn 和 Syk 的选择性。在抗 IgM 刺激的 Ramos 细胞 (人体 B 细胞系) 中,我们测定了依赖 Btk 的 PLC- γ 1 的磷酸化;在 Btk 上的酪氨酸 551 的 Lyn 和 Syk 依赖性磷酸化;以及 BCR 激活的钙流量。我们也测量了化合物 4 对 Jurkat 细胞、人 T 细胞系的作用,其中 Lck 和 Itk,但不是 Btk 对于 T 细胞受体介导的 Ca^{2+} 流量是必需的。如表 3 所示,在细胞测定中,化合物 4 对 Btk 表现出显著的选择性。在抗 IgM 刺激的 Ramos 细胞中,化合物 4 抑制 PLC- γ 1 的磷酸化,其 $\text{IC}_{50} = 0.014 \mu\text{M}$,而在 Btk 上的酪氨酸 551 的 Lyn 和 Syk 依赖性磷酸化被更弱地抑制 ($\text{IC}_{50} > 7.5 \mu\text{M}$)。因此,化合物 4 在细胞中的 Btk 和 Lyn 或 Syk 之间显示出 > 500 倍的选择性。再者,化合物 4 在抑制 Ca^{2+} 流量中的活性比在 Ramos 细胞中的活性少 11 倍,支持了 B 对 T 细胞的预期选择性。表 3. 化合物 4 的细胞测定数据

化合物	Btk ^a (nM)	Lck ^a (nM)	Lyn ^a (nM)	Btk p551 ^b (μM)	pPLC- γ 1 ^b (μM)	Ramos Ca 流量 ^b (μM)	Jurkat Ca 流量 ^b (μM)
4	0.72 ^b	97	14	>7.5	0.014	0.0405	0.466

[a] Ki (app) [b] IC_{50}

实施例 4 :使用化合物 4 治疗类风湿性关节炎

[0413] 在类风湿性关节炎的小鼠模型中评价了化合物 4 的体内功效。在 Balb/c 小鼠中,通过给予抗胶原蛋白抗体和脂多糖 (LPS) 诱发关节炎。参见 Nandakumar 等 (2003), Am. J. Pathol. 163 :1827-1837。

[0414] 给雌性 Balb/c 小鼠进行了如下治疗:在第 0 天,静脉内注射 100mg/kg 抗 II 型胶原蛋白的 Chemicon mAb 合剂;在第 1 天,腹膜内注射 1.25mg/kg LPS。在第 2 天至第 12 天,按 1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg 和 30mg/kg 每日一次,开始口服给予化合物 4 的甲基纤维素基水混悬液制剂。在第 12 天给予化合物 4 之后的 0.5 小时和 2 小时采血样 (见表 4)。通过 LC/MS/MS 定量测定化合物 4 的血清浓度。给药后 24 小时,化合物 4 浓度低于定量浓度。表 4. 血浆中化合物 4 浓度的剂量和时间依赖性

剂量 (mg/kg/天)	采集时间(小时)	浓度 (μM)	
		平均值	SD
1	0.5	0.0657	0.0153
	2	0.0485	0.0200
3	0.5	0.250	0.019
	2	0.135	0.059
10	0.5	0.635	0.053
	2	0.670	0.190
30	0.5	1.72	0.15
	2	1.10	0.19

[0415] 用化合物 4 抑制关节炎是剂量依赖的,最大效果 ($> 95\%$ 抑制) 在 10mg/kg 和 30mg/kg 的剂量水平。诱导此最大效果的化合物 4 的血浆浓度是在 0.6-1.7 μM 的范围内 (在 T_{max} (2 小时) 时), 并且不需要维持高浓度 24 小时以获得效果, 这对于不可逆抑制剂不是令人惊讶的。基于序列分析和制作分子模型, 本文描述的不可逆抑制剂预期与 Btk 的 Cys 481 形式共价键 (例如本文描述的化合物的迈克尔反应受体部分与 Btk 的 Cys 481 残基反应)。基于序列同源性分析 (图 1), 也预期本文提供的化合物作为具有 Cys 481 或同源半胱氨酸残基的激酶的不可逆抑制剂起作用, 但是与催化域序列中 481 位置具有不同氨基酸的激酶可逆地结合, 否则与 Btk 的同源。参见例如在图 1 中列出的序列。也参见在万维网 kinase.com/human/kinome/phylogeny.html 上公开的酪氨酸激酶 (TK) 序列比对。

实施例 5 :抑制肥大细胞脱粒

[0416] 在培养中, 在 1ng/ml IL-3、50ng/ml IL-6、100ng/ml SCF 的存在下, 人 CD34+ 细胞到第 9 周分化为肥大细胞。细胞与 IgE+IL-4 一起培养 4 天, 然后通过与抗 IgE 交联诱导脱粒。使用氨基己糖苷酶测定定量脱粒。化合物不抑制由 Ca^{++} 离子载体离子霉素 (ionomycin) 诱导的脱粒, 并且不影响细胞活力, 如通过 Alamar Blue 测试确定的。化合物 4 在 MC 脱粒中的 IC_{50} 小于 100 纳摩尔 (nM)。因此, 本文描述的化合物可以用于治疗炎症性疾病, 例如哮喘。

实施例 6 :药用组合物 :

[0417] 下述组合物以式 (A) 化合物为例给出, 用于举例说明的目的; 式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 中任一个的任何化合物可以用于这些药用组合物。实施例 6a :肠胃外组合物

[0418] 为制备适合注射给药的肠胃外药用组合物, 将 100mg 式 (A) 化合物的水溶性盐溶于 DMSO, 然后与 10mL 0.9% 无菌盐水混合。该混合物掺入到适合注射给药的剂量单元形式。

实施例 6b :口服组合物

[0419] 为制备用于口服递药的药用组合物, 将 100mg 式 (A) 化合物与 750mg 淀粉混合。该混合物掺入到适合口服给药的口服剂量单元, 例如硬明胶胶囊。

实施例 6c :舌下（硬锭剂）组合物

[0420] 为制备用于口腔递药的药用组合物,例如硬锭剂,将 100mg 式 (A) 化合物与 420mg 粉状糖混合,与 1.6mL 轻玉米糖浆、2.4mL 蒸馏水和 0.42mL 薄荷提取物混合。该混合物温和混合并倒入模子中以制成适合口腔给药的锭剂。

实施例 6d :吸入组合物

[0421] 为制备用于吸入递药的药用组合物,将 20mg 式 (A) 化合物与 50mg 无水柠檬酸和 100mL 0.9%氯化钠溶液混合。该混合物掺入到适合吸入给药的吸入递药单元,例如雾化吸入器。

实施例 6e :直肠凝胶组合物

[0422] 为制备用于直肠递药的药用组合物,将 100mg 式 (A) 化合物与 2.5g 甲基纤维素 (1500mPa)、100mg 对羟基苯甲酸甲酯、5g 甘油和 100mL 纯净水混合。然后,所得的凝胶混合物掺入到适合直肠给药的直肠递药单元,例如注射器。

实施例 6f :局部凝胶组合物

[0423] 为制备药用局部凝胶组合物,将 100mg 式 (A) 化合物与 1.75g 羟丙基纤维素、10mL 丙二醇、10mL 肉豆蔻酸异丙酯和 100mL 纯化的醇 USP 混合。然后,所得的凝胶混合物灌入适合局部给药的容器,例如管。

实施例 6g :眼部溶液组合物

[0424] 为制备药用眼部溶液组合物,将 100mg 式 (A) 化合物与 0.9g NaCl 溶于 100mL 纯净水的溶液混合,然后使用 0.2 微米的过滤器过滤。然后,所得的等渗溶液灌入适合眼部给药的眼部递药单元,例如滴眼容器。

[0425] 可以理解的是,本文描述的实施例和实施方式仅用于举例说明的目的,并且据此所作出的各种修改或改变可以给本领域技术人员做出启示,并且包括在本文申请的精神和范围和随附的权利要求书的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请都通过引用全部结合到本文中用于所有的目的。

#	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483
BTK	I	<u>T</u>	E	Y	M	A	N	G	<u>C</u>	L	L
BMX	V	<u>T</u>	E	Y	M	A	R	G	<u>C</u>	L	L
TEC	V	<u>T</u>	E	F	M	E	R	G	<u>C</u>	L	L
TXK	V	<u>T</u>	E	F	M	E	N	G	<u>C</u>	L	L
ITK	V	<u>F</u>	E	F	M	E	H	G	<u>C</u>	L	S
EGFR	I	<u>T</u>	Q	L	M	P	F	G	<u>C</u>	L	L
ErbB2	V	<u>T</u>	Q	L	M	P	Y	G	<u>C</u>	L	L
ErbB4	V	<u>T</u>	Q	L	M	P	H	G	<u>C</u>	L	L
JAK3	V	<u>M</u>	E	Y	L	P	S	G	<u>C</u>	L	R
BLK	V	<u>T</u>	E	Y	L	P	S	G	<u>C</u>	L	L
LCK	I	<u>T</u>	E	Y	M	E	N	G	<u>S</u>	L	V
LYN	I	<u>T</u>	E	Y	M	A	K	G	<u>S</u>	L	L
SYK	V	<u>M</u>	E	M	A	E	L	G	<u>P</u>	L	N

图 1

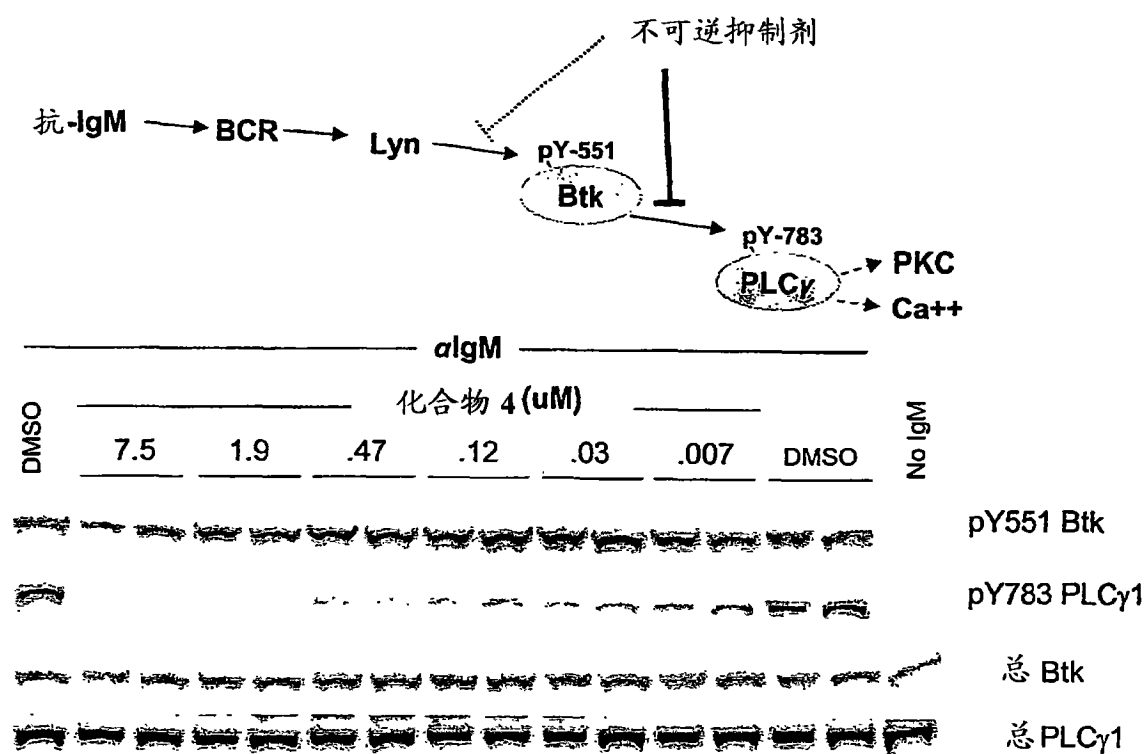


图 2

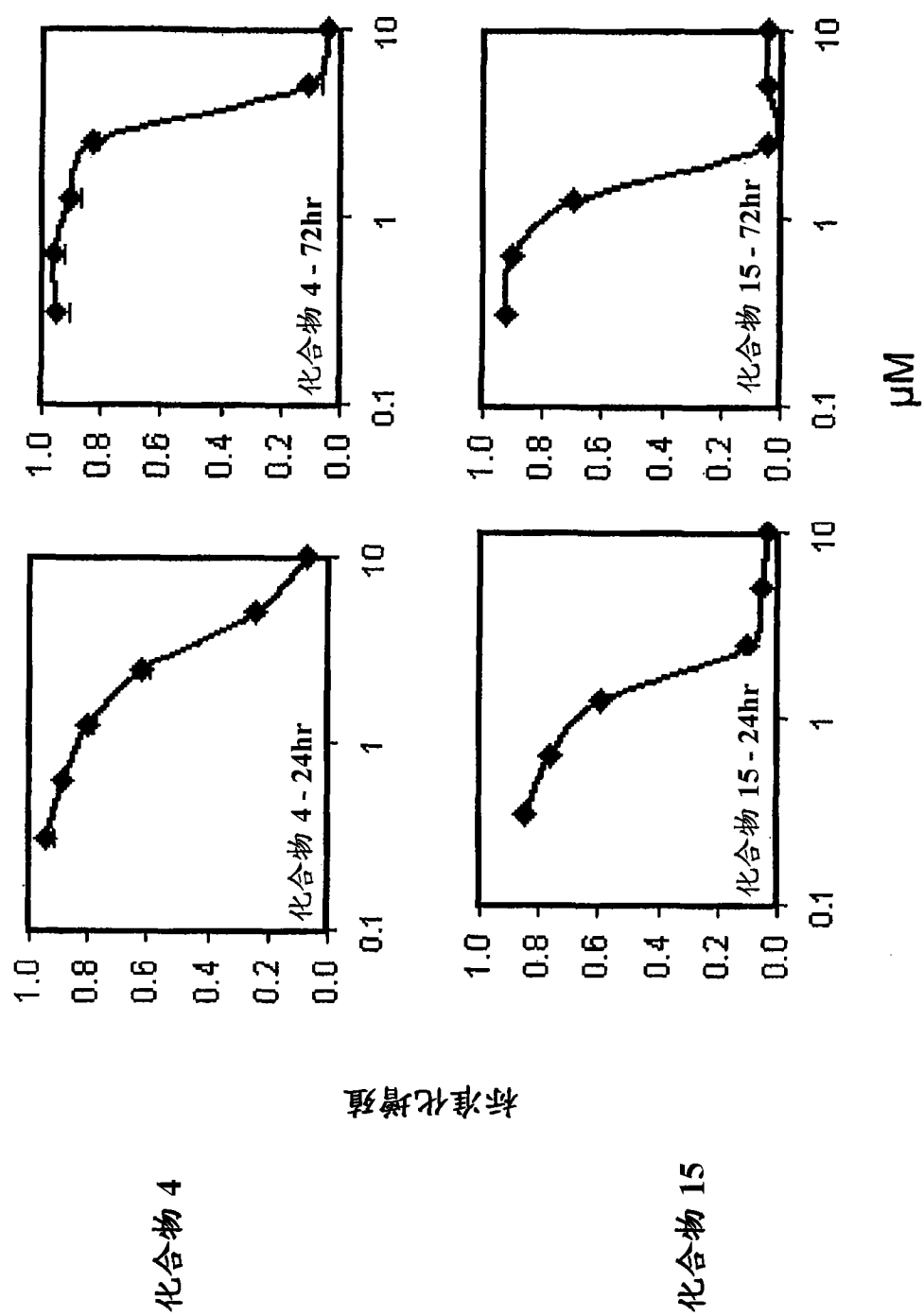


图 3

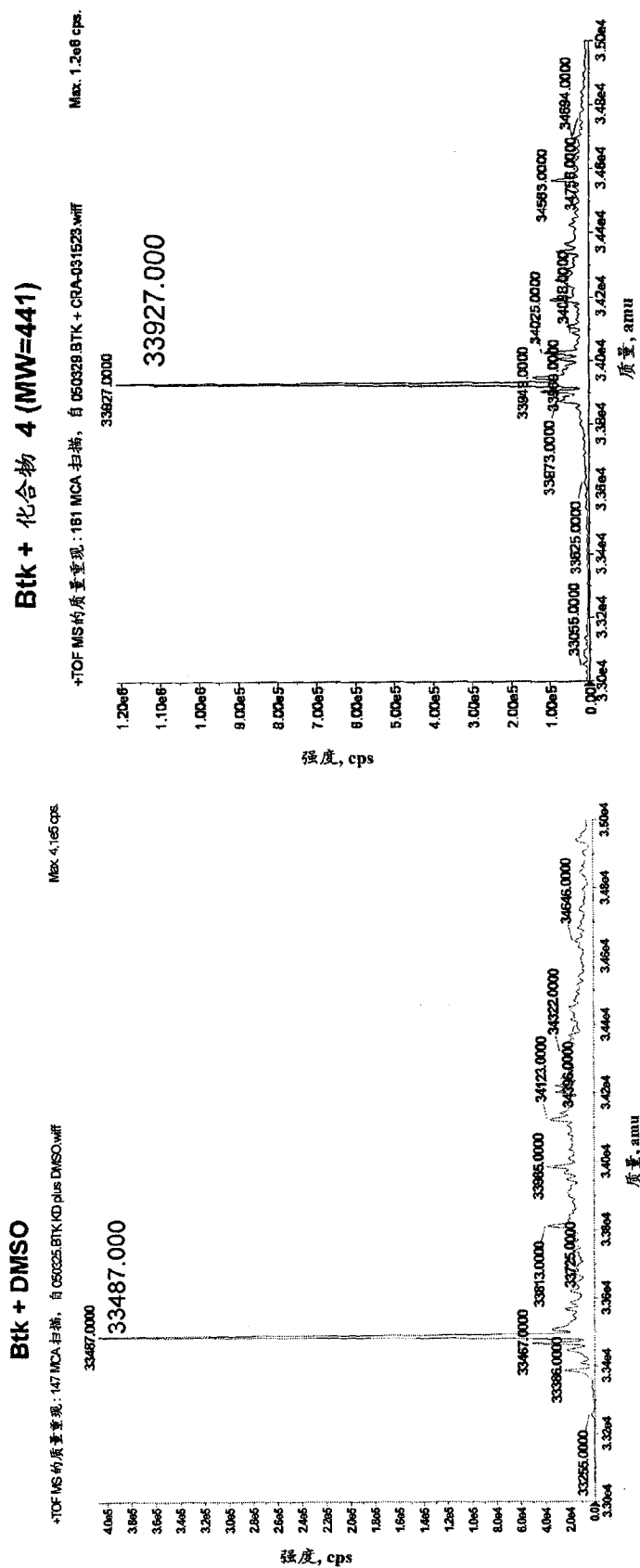


图 4

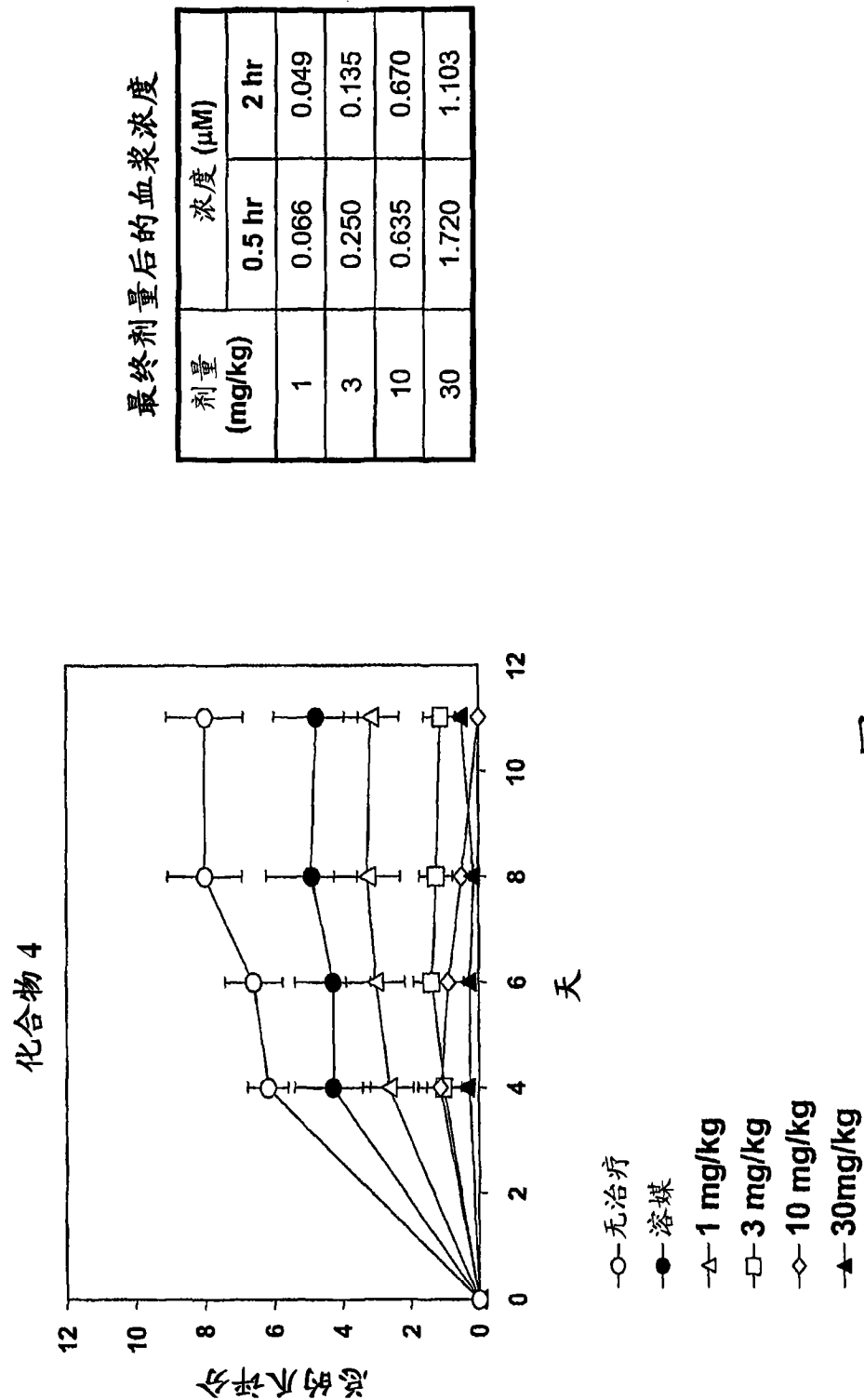


图 5

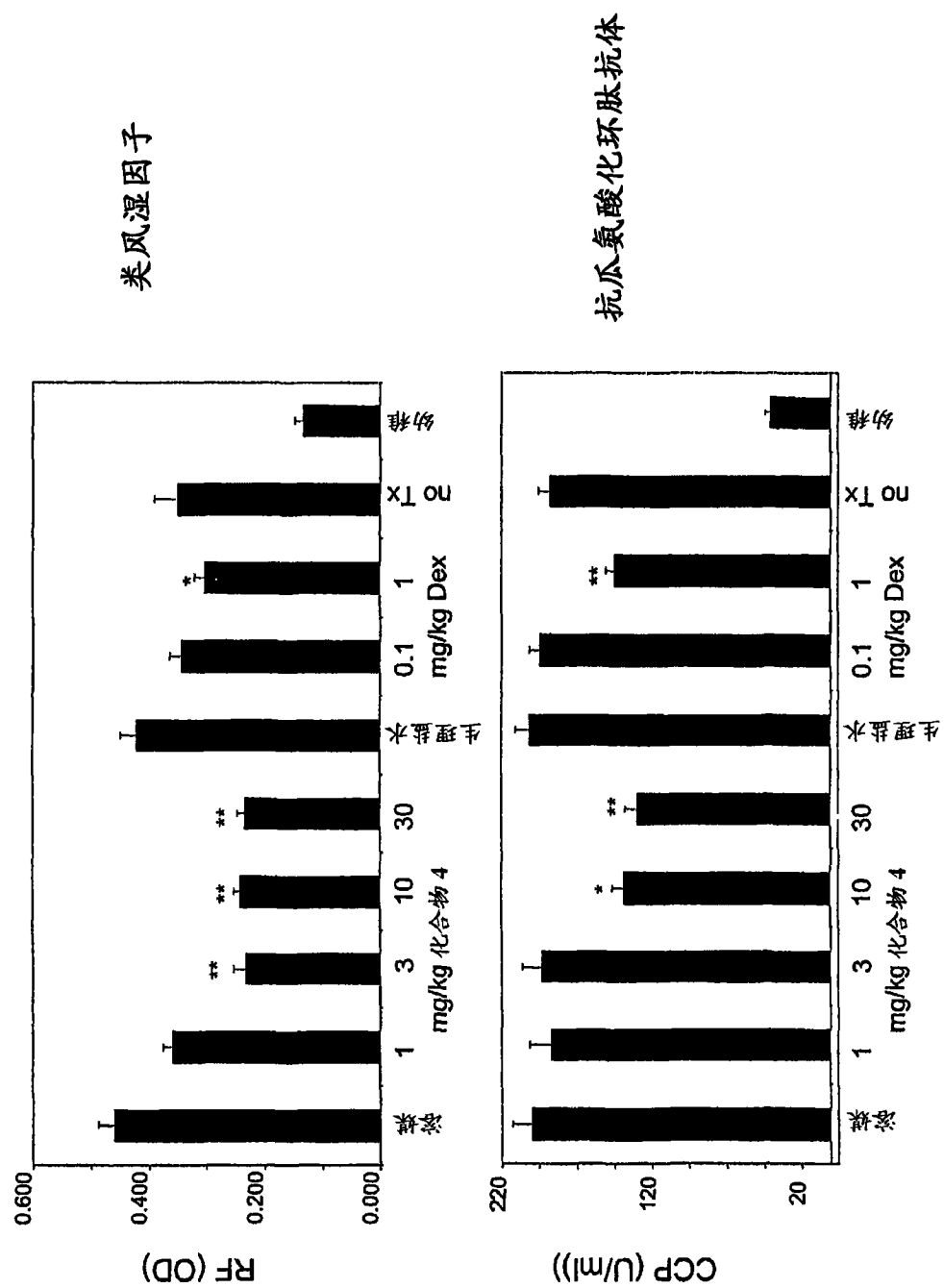


图 6

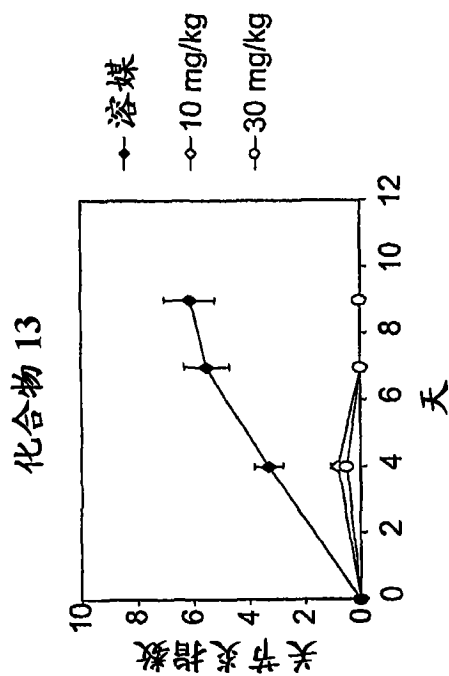
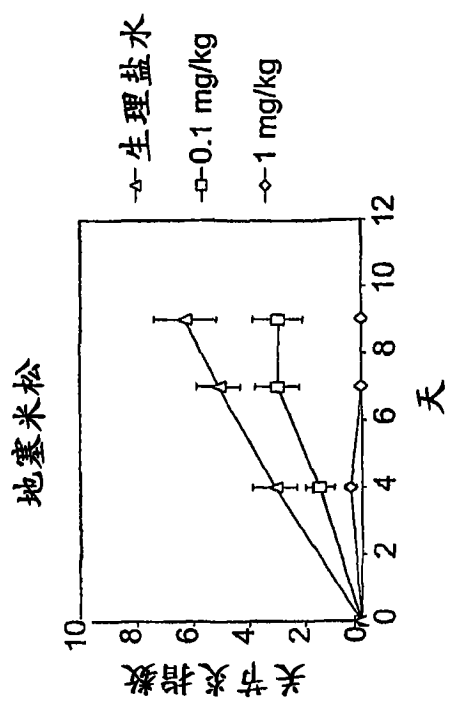


图 7