



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0099040
(43) 공개일자 2013년09월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/48 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7006114
(22) 출원일자(국제) 2011년08월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/046926
(87) 국제공개번호 WO 2012/021444
국제공개일자 2012년02월16일
(30) 우선권주장
61/372,349 2010년08월10일 미국(US)

(71) 출원인
셀진 아빌로믹스 리서치, 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 01730 베드포드 위긴스 애브
뉴 45
(72) 발명자
위토우스키 스티븐 리처드
미국 매사추세츠주 02176 멜로즈 로렐 스트리트
171
웨스틀린 III세 윌리엄 프레데릭
미국 매사추세츠주 01719 박스버러 바토 레인 130
테스터 리치랜드 웨인
미국 매사추세츠주 01752 말버러 그레고아르 드라
이브 23
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 BTK 억제제의 베실레이트 염

(57) 요약

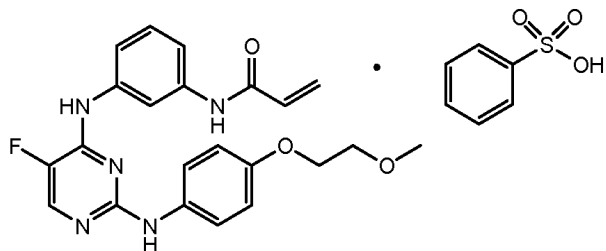
본 발명은 하나 이상의 단백질 키나제들의 억제제로서 유용하고, 이러한 억제제를 위한 바람직한 특징들을 보여 주는 염 형태 및 이의 조성물을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 2의 화합물:

[화학식 2]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 고체 형태인, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 화합물은 결정형인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 2의 무정형 화합물을 실질적으로 함유하지 않는 결정성 고체인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물은 불순물을 실질적으로 함유하지 않는, 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 형태는 형태 P1인 고체 형태인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 약 6.21, 약 9.48 및 약 13.29 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택되는, PXRD에서의 하나 이상의 피크를 갖는 고체 형태인, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 약 6.21, 약 9.48 및 약 13.29 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택되는, PXRD에서의 적어도 2개의 피크를 갖는 고체 형태인, 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서, 도 2에 도시된 것과 상당히 유사한 PXRD를 갖는 고체 형태인 화합물.

청구항 10

제2항에 있어서, 상기 형태는 형태 P22인 고체 형태인, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 약 7.29, 약 8.38 및 약 11.12 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택되는, PXRD에서의 하나 이상의 피크를 갖는 고체 형태인, 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 약 7.29, 약 8.38 및 약 11.12 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택되는, PXRD에서의 적어도 2개의

피크를 갖는 고체 형태인, 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, 도 6에 도시된 것과 상당히 유사한 PXRD를 갖는 고체 형태인, 화합물.

청구항 14

제1항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 15

제1항에 따른 화합물 또는 이의 조성물을 환자에게 투여함을 포함하는, 환자에서 BTK를 억제하는 방법.

청구항 16

제1항에 따른 화합물 또는 이의 조성물을 환자에게 투여함을 포함하는, 환자에서 BTK-매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 장애가 자가면역 질환, 이종면역 질환, 염증성 질환, 암, 골 및 관절 질환 또는 혈전색전성 장애로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 장애가 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 당뇨병, B-세포 만성 림프성 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 털세포 백혈병, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 결장직장암, 췌장암, 골암, 골전이, 골다공증, 과민성 대장 증후군, 크론병, 전신 홍반성 루푸스 또는 신장이식과 관련된 장애로부터 선택되는, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 관한 상호-참조

[0002] 본 발명은 2010년 8월 10일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/372349호에 대해 우선권을 주장하고, 이의 전체 내용은 본원에 참고자료로 포함되어 있다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 단백질 키나제 억제제로서 유용한 염의 형태 및 이의 조성물들을 제공한다.

배경 기술

[0005] 신규한 치료제를 위한 연구는 질환과 관련된 효소 및 기타 생체분자의 구조를 더 잘 이해하는 것에 의해 최근 몇 년간 크게 도움을 받아왔다. 광범위한 연구 주제가 되어온 한 가지 중요한 부류의 효소들은 단백질 키나제이다.

[0006] 단백질 키나제는 세포 내에서 다양한 신호전달 과정의 조절에 관여하는 구조적으로 관련된 효소들의 큰 계열(family)을 구성한다. 단백질 키나제들은 이들의 구조 및 촉매 기능의 보존 때문에 공통 조상 유전자로부터 진화되어왔다고 여겨진다. 거의 모든 키나제는 비슷한 250-300 아미노산 촉매영역을 포함한다. 키나제들은 이들이 인산화하는 기질(예를 들면, 단백질-타이로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등)에 의해 계열들로 분류될 수 있다.

[0007] 일반적으로, 단백질 키나제는, 뉴클레오사이드 삼인산으로부터, 신호 경로에 관여하는 단백질 수용체로의 인산기 전이를 수행함으로써, 세포 내 신호를 매개한다. 이 인산화 이벤트는 표적 단백질의 생물학적 기능을 조정하거나 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치로서 작용한다. 이 인산화 이벤트는, 다양한 세포외 자극 및 다른 자극에 응답하여 궁극적으로 촉발된다. 그런 자극의 예들에는, 환경적 및 화학적 스트레스 신호, 예를 들면, 삼투

압 충격, 열충격, 자외선 방사선, 세균 내독소 및 H_2O_2 , 사이토카인(예를 들면, 인터루킨-1(IL-1)), 종양괴사인자(TNF- α), 성장인자(예를 들면, 과립구 대식세포 콜로니 자극인자(GM-CSF), 및 섬유모세포성장인자(FGF))가 포함된다. 세포의 자극은 세포성장, 이동, 분화, 호르몬 분비, 전사인자의 활성화, 근수축, 글루코스 대사, 단백질 합성 조절 및 세포주기의 조절과 관련된 하나 이상의 세포반응에 영향을 미칠 수 있다.

[0008] 많은 질환들은 상기 논의된 바와 같은 단백질 키나제-매개성 이벤트에 의해 촉발된 비정상적인 세포반응과 관련이 있다. 이러한 질환들에는, 자가면역질환, 염증성질환, 골질환, 대사질환, 신경질환 및 신경변성질환, 암, 심혈관질환, 알레르기 및 천식, 알츠하이머 질환 및 호르몬-관련 질환이 포함되나, 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 따라서, 치료제로서 유용한 단백질 키나제 억제제들을 찾을 필요성이 있다.

발명의 내용

[0009] 본 발명에 이르러, 본 발명의 신규한 염 형태 및 이의 조성물들이 하나 이상의 단백질 키나제들의 억제제로 유용하고, 본 발명의 신규한 염 형태 및 이의 조성물들이 상기과 동일한 억제제를 위한 바람직한 특징들을 나타낸다는 것이 밝혀졌다. 일반적으로, 이 염 형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 조성물들은 본원 명세서에서 자세히 기재된 다양한 질환 또는 장애를 치료하거나 상기 질환 또는 장애의 중증도를 경감시키는데 유용하다.

도면의 간단한 설명

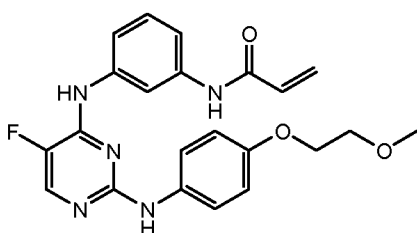
[0010] 도 1은 화학식 2의 화합물의 형태 P1의 FT-라만 스펙트럼($3400-100\text{ cm}^{-1}$)을 도시한다.
 도 2는 화학식 2의 화합물의 형태 P1의 PXRD 패턴을 도시한다.
 도 3은 화학식 2의 화합물의 형태 P1의 TG-FTIR을 도시한다.
 도 4는 냉각 단계 2를 보여주는 화학식 2의 화합물의 형태 P1의 DSC 열분석도를 도시한다.
 도 5는 4 단계 가열 및 냉각 공정을 보여주는 화학식 2의 화합물의 형태 P1의 DSC 열분석도를 도시한다.
 도 6은 화학식 2의 화합물의 형태 P1의 PXRD 패턴과 비교한 화학식 2의 화합물의 형태 22의 PXRD 패턴을 도시한다.
 도 7은 화학식 2의 화합물의 형태 P22의 FT-라만 스펙트럼($3400-100\text{ cm}^{-1}$)을 도시한다.
 도 8은 화학식 2의 화합물의 형태 P22의 TG-FTIR을 도시한다.
 도 9는 아래의 실시예 3에 따라 제조된 화학식 2의 화합물의 형태 P22의 ^1H NMR을 도시한다.
 도 10은 화학식 2의 화합물의 형태 P22의 DSC 열분석도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명의 특정 양상들에 대한 일반적인 기재:

[0012] 2010년 2월 4일에 공개된 미국 특허출원 공보 제US 20100029610호("상기 공보 '610"의 전체 내용은 본원에 참고자료로 포함되어 있다)에, TEC-키나제들의 멤버인 브루톤 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase ("BTK"))를 포함하는, 하나 이상의 단백질 키나제의 활성을 공유결합 형성에 의해 그리고 비가역적으로 억제하는 몇몇 2,4-치환 피리미딘 화합물이 기재되어 있다. 상기 화합물들은 화학식 1의 화합물을 포함한다:

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 화학식

1의

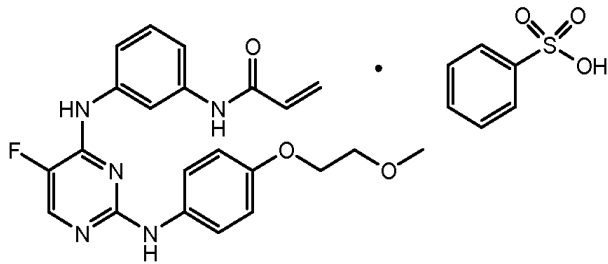
화합물(N-(3-(5-플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐아미노)피리디민-4-일아미노)페닐)아크릴아미드)는 화합물 번호 1-182로서 표기되어 있고, 화학식 1의 화합물 합성은 상기 '610 공보의 실시예 20에 상세히 기재되어 있다.

[0016] 화학식 1의 화합물은, (효소 검사 및 세포 검사에서) BTK에 대해 공유결합 형성에 의한 비가역적 억제를 나타내어 각종 검사 및 치료 모델에 활성이 있다. 특히, 화학식 1의 화합물은 체외 및 체내 모두에서 B-세포 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 화학식 1의 화합물은 BTK의 활성과 관련되는 하나 이상의 질병을 치료하는데 유용하다.

[0017] 화학식 1의 화합물과 비교하여 향상된 수용성, 안정성 및 용이한 제형화와 같은 특성들을 부여하는 화학식 1의 화합물의 염 형태를 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 베실레이트 염을 제공한다.

[0018] 한 가지 양태에 따르면, 본 발명은 화학식 2로 나타내어지는, 화학식 1의 화합물들의 베실레이트 염을 제공한다.

[0019] [화학식 2]



[0020]

[0021] 당업자는 벤젠설폰산과 화학식 1의 화합물이 이온결합하여 화학식 2의 화합물을 형성하는 것을 이해할 수 있을 것이다. 화학식 2의 화합물이 다양한 물리적 형태들로 존재할 수 있음이 예상된다. 예를 들면, 화학식 2의 화합물은 용액, 현탁액 또는 고체 형태로 존재할 수 있다. 몇몇 양태들에서, 화학식 2의 화합물은 고체 형태로 존재한다. 화학식 2의 화합물이 고체 형태로 존재할 때, 상기 화합물은 무정형, 결정형 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적인 고체 형태들은 하기에 더욱 자세히 기재되어 있다.

[0022] 다른 양태들에서, 본 발명은 실질적으로 불순물들을 함유하지 않는 화학식 2의 화합물을 제공한다. 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "실질적으로 불순물들을 함유하지 않는"은 화합물이 상당량의 이질적인 물질을 전혀 함유하고 있지 않다는 것을 의미한다. 이러한 이질적인 물질은 화학식 2의 화합물의 제조 및/또는 분리로부터 생성될 수 있는 과량의 벤젠설폰산, 과량의 화학식 1의 화합물, 잔류 용매들, 또는 다른 불순물들을 포함할 수 있다. 몇몇 양태들에서, 화학식 2의 화합물은 적어도 약 95중량%로 존재한다. 본 발명의 추가의 다른 양태들에서, 화학식 2의 화합물은 적어도 약 99중량%로 존재한다.

[0023] 한 가지 양태에 따르면, 화학식 2의 화합물은, 조성물의 총 중량을 기준으로 하는 백분율로서, 적어도 약 97중량%, 97.5중량%, 98.0중량%, 98.5중량%, 99중량%, 99.5중량%, 99.8중량%의 양으로 존재한다. 다른 양태에 따르면, 화학식 2의 화합물은, HPLC 크로마토그램의 총 면적을 기준으로 하여, 총 유기 불순물들을 약 3.0 면적 퍼센트 HPLC 이하로 함유하고, 특정 양태들에서는, 약 1.5 면적 퍼센트 HPLC 이하로 함유한다. 다른 양태들에서, 화학식 2의 화합물은, HPLC 크로마토그램의 총 면적을 기준으로 하여, 어떤 단일한 불순물을 약 1.0% 면적 퍼센트 HPLC 이하로; 어떤 단일한 불순물을 0.6 면적 퍼센트 HPLC 이하로 함유하고; 특정 양태들에서, 어떤 단일한 불순물을 약 0.5 면적 퍼센트 HPLC 이하로 함유한다.

[0024] 화학식 2의 화합물을 묘사한 상기 구조는 또한, 화학식 2의 화합물의 모든 토포머 형태들을 포함하는 것을 의미한다. 또한, 본 명세서에서 묘사된 구조들은 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자들이 존재하는 점에서만 상이한 화합물들을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체된 것을 제외한 상기 구조를 갖는 화합물들은, 본 발명의 영역 내에 있다.

[0025] **화학식 2의 화합물의 고체 형태들:**

[0026] 화학식 2의 화합물이 다양한 고체 형태로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 형태들은 다형체들, 용매화

물들, 수화물들 및 무정형들을 포함한다. 이러한 모든 형태들은 본 발명에서 의도된다. 특정 양태들에서, 본 발명은 다형체들, 용매화물들, 수화물들, 및 무정형의 화학식 2의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 고체 형태들의 혼합물로서의 화학식 2의 화합물을 제공한다.

[0027] 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "다형체"는 (용매화되지 않은 형태의) 상이한 결정 구조들(여기서 하나의 화합물은 결정화될 수 있다)을 뜻한다. 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "용매화물"은 결정 구조내로 용매가 화학양론적 양으로 또는 비화학양론적 양으로 혼입되어있는 결정 형태를 뜻한다. 마찬가지로, 용어 "수화물"은 결정 구조내로 포함된 물이 화학양론적 양으로 또는 비화학양론적 양으로 혼입되어 있는 결정 형태를 뜻한다.

[0028] 특정 양태들에서, 화학식 2의 화합물은 결정형 고체이다. 다른 양태들에서, 화학식 2의 화합물은 무정형의 화학식 2의 화합물을 실질적으로 함유하지 않는 결정형 고체이다. 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "무정형의 화학식 2의 화합물"을 실질적으로 함유하지 않는"은 상기 화합물이 현저한 양의 무정형의 화학식 2의 화합물을 전혀 함유하지 않음을 의미한다. 특정 양태들에서, 결정형의 화학식 2의 화합물은 적어도 약 95중량%로 존재한다. 본 발명의 또 다른 양태들에서, 결정형의 화학식 2의 화합물은 적어도 약 99중량%로 존재한다.

[0029] 특정 양태들에서, 화학식 2의 화합물은 순결정(neat crystal)으로 존재하고, 따라서 화학식 2의 화합물은 결정 구조내에 혼입된 물 또는 용매를 전혀 갖지 않는다. 화학식 2의 화합물이 적어도 하나의 분명한 순(즉, 무수) 결정 형태, 또는 다형체로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 몇몇 양태들에서, 본 발명은 형태 P1으로 본 명세서에서 언급된 화학식 2의 화합물의 다형체 형태를 제공한다. 특정 양태들에서, 본 발명은 형태 P22로 본 명세서에서 언급된 화학식 2의 화합물의 다형체 형태를 제공한다.

[0030] 특정 양태들에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물의 형태 P1을 제공한다. 한 가지 양상에 따르면, 화학식 2의 화합물의 형태 P1은 도 2에 도시된 것과 상당히 유사한 분말 X-선 회절 패턴을 가진다. 또 다른 양태에 따르면, 화학식 2의 화합물의 형태 P1은, 약 6.21, 약 9.48, 및 약 13.29 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택된 상기 화합물의 분말 X-선 회절 패턴에서의 한 개 이상의 피크를 갖는 것으로 특징지어진다. 몇몇 양태들에서, 화학식 2의 화합물의 형태 P1은 약 6.21, 약 9.48, 및 약 13.29 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택된 상기 화합물의 분말 X-선 회절 패턴에서의 두 개 이상의 피크를 갖는 것으로 특징지어진다. 화학식 2의 화합물의 형태 P1은 약 6.21, 약 9.48, 및 약 13.29 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택된 상기 화합물의 분말 X-선 회절 패턴에서의 세 개 모두의 피크를 갖는 것으로 특징지어진다.

[0031] 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "약"은, ° 2θ 값에 관하여 언급되어 사용될 때, 언급된 값에서 ± 0.1 ° 2θ를 뜻한다. 화학식 2의 화합물의 형태 P1을 제조하는 방법은 하기에 기재되어 있다.

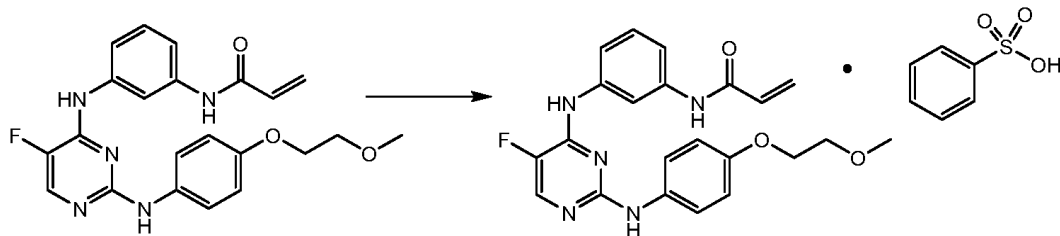
[0032] 특정 양태들에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물의 형태 P22를 제공한다. 한 가지 양상에 따르면, 화학식 2의 화합물의 형태 P22는 도 6에 도시된 것과 상당히 유사한 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 양태에 따르면, 화학식 2의 화합물의 형태 P22는 약 7.29, 약 8.38, 및 약 11.12 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택된 상기 화합물의 분말 X-선 회절 패턴에서의 한 개 이상의 피크를 갖는 것으로 특징지어진다. 몇몇 양태들에서, 화학식 2의 화합물의 형태 P22는 약 7.29, 약 8.38, 및 약 11.12 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택된 상기 화합물의 분말 X-선 회절 패턴에서의 두 개 이상의 피크를 갖는 것으로 특징지어진다. 화학식 2의 화합물의 형태 P22는 약 7.29, 약 8.38, 및 약 11.12 ° 2θ에서의 피크들로부터 선택된 상기 화합물의 분말 X-선 회절 패턴에서의 세 개 모두의 피크를 갖는 것으로 특징지어진다.

[0033] 몇몇 양태들에서, 형태 P22는 융점이 194 °C로 특징지어진다. 화학식 2의 화합물의 형태 P22를 제조하는 방법은 하기에 기재되어 있다.

[0034] 또 다른 양태에서, 본 발명은 무정형 고체로서 화학식 2의 화합물을 제공한다. 무정형 고체들은 당업자에게 잘 알려져 있고, 무정형 고체들은, 예를 들면, 다른 물질들 중에서도, 동결건조, 용융, 및 초임계 유체로부터의 침전에 의한 방법들에 의해 통상적으로 제조된다.

[0035] 화학식 2의 화합물을 제공하는 일반적인 방법들:

[0036] 화학식 1의 화합물은 전문이 본 명세서에 참고자료로 포함되어 있는 상기 '610 공보에 상세하게 기재된 방법들에 따라 제조된다. 화학식 2의 화합물은 하기의 반응식에 따라, 화학식 1의 화합물로부터 제조된다.



[0037]

[0038]

화학식 1의 화합물

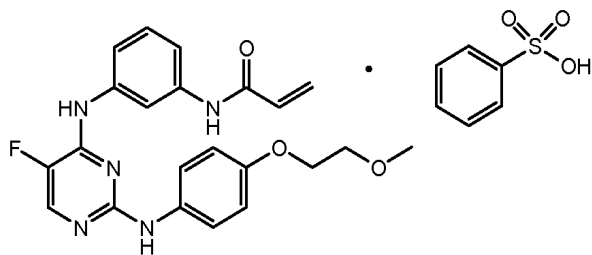
화학식 2의 화합물

[0039]

상기 일반적인 반응식에 나타난 바와 같이, 화학식 2의 화합물은 화학식 1의 화합물과 벤젠설폰산을 배합하여 화학식 1의 화합물의 베실레이트 염을 형성함에 의해 화학식 1의 화합물로부터 제조된다. 따라서, 본 발명의 다른 양상은

[0040]

화학식 2의 화합물:



[0041]

[0042]

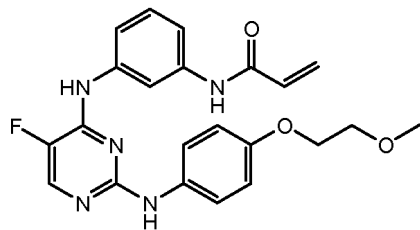
[화학식 2의 화합물]

[0043]

을 제조하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은

[0044]

화학식 1의 화합물:



[0045]

[0046]

[화학식 1의 화합물]

[0047]

을 제공하는 단계;

[0048]

적합한 용매 중에서 화학식 1의 화합물을 벤젠설폰산과 배합하는 단계; 및

[0049]

임의로 화학식 2의 화합물을 분리하는 단계를 포함한다.

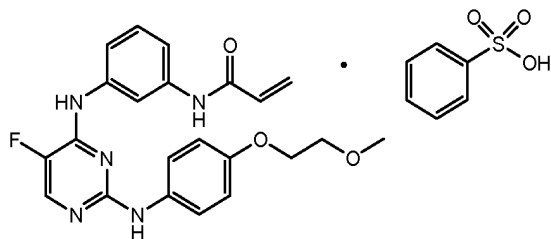
[0050]

적합한 용매는 반응 성분들 중의 하나 이상을 용해시킬 수 있거나, 또는, 대안적으로, 적합한 용매는 반응 성분들 중의 하나 이상의 현탁액의 교반을 용이하게 할 수 있다. 본 발명에 유용한 적합한 용매들의 예들에는, 양성자성 용매, 극성 양성자성 용매, 또는 이들의 혼합물들이 있다. 특정 양태들에서, 적합한 용매들에는 에테르, 알코올, 케톤, 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 특정 양태들에서, 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세톤이며, 상기 언급된 용매는 무수 용매이거나 또는 물 또는 헵탄과 배합된 용매이다. 다른 양태들에서, 적합한 용매들에는 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 글라임, 디글라임, 메틸 t-부틸 에테르, t-부탄올, n-부탄올, 및 아세토니트릴이 포함된다. 또 다른 양태에서, 적합한 용매는 무수 에탄올이다. 몇몇 양태들에서, 적합한 용매는 MTBE이다.

[0051]

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은

[0052] 화학식 2의 화합물:

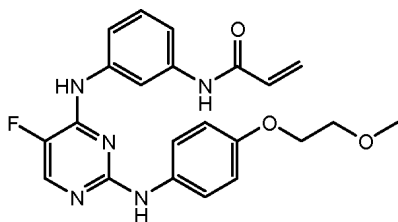


[0053]

[0054] [화학식 2의 화합물]

[0055] 을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은

[0056] 화학식 1의 화합물:



[0057]

[0058] [화학식 1의 화합물]

[0059] 을 제공하는 단계;

[0060] 적합한 용매를 사용하고 임의로 가열을 사용하여 화학식 1의 화합물의 용액을 형성하는 단계;

[0061] 상기 용액에 벤젠설폰산을 첨가하는 단계; 및

[0062] 임의로 화학식 2의 화합물을 분리하는 단계를 포함한다.

[0063] 상기에 일반적으로 기재되었듯이, 화학식 1의 화합물은, 임의로 가열하에, 적합한 용매에 용해된다. 특정 양태들에서, 화학식 1의 화합물은 약 50℃ 내지 약 60℃에서 용해된다. 다른 양태들에서, 화학식 1의 화합물은 약 50℃ 내지 약 55℃에서 용해된다. 또 다른 양태들에서, 화학식 1의 화합물은 용매의 비점에서 용해된다. 다른 양태들에서, 화학식 1의 화합물은 가열 없이 용해된다.

[0064] 특정 양태들에서, 화학식 2의 화합물을 제공하기 위해 약 1 당량의 벤젠설폰산이 화학식 1의 화합물에 첨가된다. 다른 양태들에서, 화학식 2의 화합물을 제공하기 위해 1 당량 미만의 벤젠설폰산이 화학식 1의 화합물에 첨가된다. 또 다른 양태들에서, 화학식 2의 화합물을 제공하기 위해 1 당량 초과인 벤젠설폰산이 화학식 1의 화합물에 첨가된다. 또 다른 양태들에서, 화학식 2의 화합물을 제공하기 위해 약 0.9 당량 내지 약 1.1 당량의 벤젠설폰산이 화학식 1의 화합물에 첨가된다. 또 다른 양태에서, 화학식 2의 화합물을 제공하기 위해 약 0.99 당량 내지 약 1.01 당량의 벤젠설폰산이 화학식 1의 화합물에 첨가된다.

[0065] 상기 벤젠설폰산이 어떤 적합한 형태로, 화학식 1의 화합물과 적합한 용매와의 혼합물에 첨가될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들면, 상기 벤젠설폰산은 고체 형태로, 또는 적합한 용매 중의 용액 또는 현탁액으로서 첨가될 수 있다. 상기 적합한 용매는 화학식 1의 화합물과 배합된 용매와 동일한 적합한 용매일 수 있거나 이와 상이할 수 있다. 하나의 양태에 따르면, 상기 벤젠설폰산은 고체 형태로 첨가된다. 특정 양태들에서, 상기 벤젠설폰산은 화학식 1의 화합물에 첨가되기 전에 적합한 용매와 배합된다. 또 다른 양태에서, 상기 벤젠설폰산은 적합한 용매 중의 용액으로서 첨가된다. 다른 양태들에서, 벤젠설폰산이 용해되는 상기 적합한 용매는 극성 양성자성 용매 또는 극성 비양성자성 용매이다. 이러한 용매들에는, 물, 알코올, 에테르, 및 케톤이 포함된다. 이러한 용매들의 예들에는, 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 글라임, 디글라임, 메틸 t-부틸 에테르, t-부탄올, n-부탄올, 및 아세토니트릴이 포함된다. 특정 양태들에서, 상기 적합한 용매는 상기한 것들로부터 선택되며, 무수물이다. 하나의 양태에 따르면, 상기 벤젠설폰산은 MTBE에 용해된다.

[0066] 특정 양태들에서, 화학식 2의 화합물을 포함하는 생성된 혼합물은 냉각된다. 다른 양태들에서, 화학식 2의 화합

물을 포함하는 혼합물은 20℃ 이하로 냉각된다.

[0067] 특정 양태들에서, 화학식 2의 화합물은 상기 혼합물로부터 침전된다. 또 다른 양태에서, 화학식 2의 화합물은 상기 혼합물로부터 결정화된다. 다른 양태들에서, 화학식 2의 화합물은 상기 용액의 씨딩(seeding)(즉, 상기 용액에 화학식 2의 화합물의 결정을 첨가) 이후에 용액으로부터 결정화된다.

[0068] 결정성 화학식 2의 화합물은 반응 혼합물로부터 석출될 수 있거나, 결정성 화학식 2의 화합물은, 예를 들면, 증발, 증류, 여과(예를 들면, 나노여과, 한외여과), 역삼투압, 흡수 및 반응과 같은 방법들을 통해 상기 용매의 일부 또는 전부를 제거함으로써, 또는 헵탄과 같은 반응매를 첨가함으로써, 또는 냉각함으로써, 또는 상기의 방법들의 상이한 조합들에 의해 생성된다.

[0069] 상기에 일반적으로 기재되었듯이, 화학식 2의 화합물은 임의로 분리된다. 당업자에게 알려진 어떤 적합한 물리적 수단에 의해 화학식 2의 화합물이 분리될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 특정 양태들에서, 침전된 화학식 2의 고체 화합물은 여과에 의해 상층액으로부터 분리된다. 다른 양태들에서, 침전된 화학식 2의 고체 화합물은 상층액을 경사여과함에 의해 상층액으로부터 분리된다.

[0070] 특정 양태들에서, 침전된 화학식 2의 고체 화합물은 여과에 의해 상층액으로부터 분리된다.

[0071] 특정 양태들에서, 분리된 화학식 2의 화합물은 공기 중에서 건조된다. 다른 양태들에서, 분리된 화학식 2의 화합물은 감압하에, 임의로 승온에서, 건조된다.

[0072] 사용, 제형 및 투여

[0073] 약제학적으로 허용되는 조성물들

[0074] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 화학식 2의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물들 중의 화학식 2의 화합물의 양은, 생물학적 샘플 또는 환자에서, 단백질 키나제, 특히 TEC-키나제, 또는 이의 변종 중 적어도 하나를 현저히 억제하는데 효과적일도록 하는 양이다. 특정 양태들에서, 본 발명의 조성물들 중의 화학식 2의 화합물의 양은, 생물학적 샘플 또는 환자에서, TEC-키나제 또는 이의 변종 중 적어도 하나를 현저히 억제하는데 효과적일도록 하는 양이다. 특정 양태들에서, 본 발명의 조성물은 상기 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 몇 가지 양태들에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하도록 제형화된다.

[0075] 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

[0076] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클"은 이것과 함께 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 무독성의 담체, 보조제, 또는 비히클을 뜻한다. 본 발명의 조성물들에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체들, 보조제들, 또는 비히클들에는, 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 포스페이트와 같은 완충제, 글리신, 소르브산, 소르브산 칼륨, 포화 식물성 지방산들의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록중합체, 폴리에틸렌 클리콜 및 울 팻(wool fat)이 포함되나, 이들로만 한정되는 것은 아니다.

[0077] 본 발명의 조성물들은 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장적으로, 비강으로, 협측으로, 질 내로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "비경구적"은 피하, 정맥 내, 근육 내, 관절 내, 윤활액 내, 흉골 내, 척수강 내, 간 내, 병변 내 및 두개 내 주사 또는 주입술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물들은 경구적으로, 복강 내로 또는 정맥 내로 투여된다. 본 발명의 조성물들의 멸균 주사 가능한 형태는 수용성 또는 유질성 현탁액일 수 있다. 이 현탁액들은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용한 당업자에게 알려진 기술에 따라 제형될 수 있다. 상기 멸균 주사 가능한 제제는 또한, 무독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클들 및 용매들 중에는 물, 링거액, 및 등장 식염 용액이 있다. 또한, 멸균, 고정유(fixed oil)들이 용매 또는 현탁화 매질로서 통상적으로 사용된다.

- [0078] 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 올레산과 같은 지방산 및 이의 글리세리드 유도체들이 주사 가능한 제제의 제조에 유용하며, 그 이유는 이들이 천연적인 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피자마유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화 버전의 오일이기 때문이다. 이 오일 용액들 또는 현탁액들은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여형들의 제조에 통상적으로 사용되는 카복시메틸 셀룰로오스 또는 유사한 분산제를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 투여형의 제조에 통상적으로 사용되는 트윈스(Tweens), 스팬스(Spans) 및 다른 유화제들 또는 생체 이용률 향상제들과 같은 통상적으로 사용되는 다른 계면활성제들은 또한 제형화 목적으로 사용될 수 있다.
- [0079] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 캡슐제, 정제, 수성 현탁액 또는 용액들을 비제한적으로 포함하는 임의의 경구적으로 허용가능한 투여형들로 경구 투여될 수 있다. 경구용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체들에는 락토오스 및 옥수수전분이 포함된다. 윤활제들, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태로의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제들에는 락토오스 및 무수 옥수수 전분이 포함된다. 수용성 현탁액들이 경구 사용을 위해 요구될 때, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 배합한다. 필요한 경우, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 첨가될 수도 있다.
- [0080] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 좌약은 약제를, 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 약물을 방출시키기 위해 직장 내에서 용융될 수 있는 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질들에는 코코아 버터, 밀납 및 폴리 에틸렌 글리콜이 포함된다.
- [0081] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은, 특히 치료 목적이 눈 질환, 피부 질환, 또는 하부 장관 질환을 포함하는, 국소 적용으로 쉽게 접근할 수 있는 부위들 또는 기관들을 포함할 때, 국소적으로, 투여될 수도 있다. 적합한 국소 제형들은 상기 부위들 또는 기관들 각각을 위해 쉽게 제조된다.
- [0082] 하부 장관을 위한 국소 적용은 직장용 좌약 제형 (상기 참조) 또는 관장제 제형에서 실행될 수 있다. 국소적-경피 패치 또한 사용될 수 있다.
- [0083] 국소 적용을 위해, 제공되는 약제학적으로 허용되는 조성물들은, 하나 이상의 담체들에 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적합한 연고제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 국소 투여를 위한 담체들에는, 미네랄 오일, 액상 바세린, 백색 바세린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화용 왁스 및 물이 포함되나, 이들로만 한정되는 것은 아니다.
- [0084] 대안적으로, 제공되는 약제학적으로 허용되는 조성물들은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체들에 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분들을 포함하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체들에는, 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리 소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸 도데칸올, 벤질 알코올 및 물이 포함되나, 이들로만 한정되는 것은 아니다.
- [0085] 안과용 사용을 위해, 제공되는 약제학적으로 허용되는 조성물들은, 예를 들면, 벤질알코올 클로라이드 같은 방부제를 함유하거나 함유하지 않는, 등장성의 pH 조정된 멸균 식염수 중의 미세 현탁액(micronized suspension)으로서, 또는, 바람직하게는, 등장성의 pH 조정된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과용 사용을 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물들은 바셀린 같은 연고로 제형화될 수 있다.
- [0086] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수도 있다. 이러한 조성물들은 약제학적 제형화 기술 분야에 잘 알려진 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제들, 생체 이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제들, 플로오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제들 또는 분산제들을 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0087] 몇몇 양태들에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0088] 조성물을 단일 투여형으로 생산하기 위해 담체 물질들과 배합될 수 있는 본 발명의 화합물들의 양은, 치료되는 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 특정 양태들에서, 제공되는 조성물들은, 화학식 2의 화합물의, 0.01 mg/kg 체중/일 내지 100 mg/kg 체중/일의 용량이, 이들 조성물들을 제공받는 환자에게 투여될 수 있게 되도록 제형화된다.
- [0089] 어떤 특정한 환자를 위한 특정 용량 및 치료 요법은, 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강, 성

별, 식이, 투여 회수, 배설율, 약물 병용, 및 치료하는 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함한, 여러 가지 인자들에 달려있을 것임이 또한 이해될 수 있어야한다. 상기 조성물 중의 화학식 2의 화합물의 양은 상기 조성물 중의 특정 화합물에 또한 달려있을 것이다.

[0090] 화합물들 및 약제학적으로 허용 가능한 조성물들의 사용

[0091] 본 명세서에 기재된 화학식 2의 화합물 및 조성물들은 하나 이상의 효소의 단백질 키나제 활성을 억제하는데 일반적으로 유용하다. 본 명세서에 기재된 화학식 2의 화합물 및 조성물들에 의해 억제되고 본원 명세서에 기재된 유용한 방법들이 유용하게 사용되는 키나제의 예들에는 BTK, 및 ITK, TEC, BMX 및 RLK를 포함하는 다른 TEC-키나제들, 또는 이들의 변종이 포함된다.

[0092] TEC-키나제들의 멤버인 브루톤 티로신 키나제("BTK")는, T-림프구 및 자연 살해세포를 제외한 모든 조혈세포형에서 발현되는 주요 신호효소이다. BTK는 세포 표면 B-세포 수용체 (BCR) 자극을 하류 세포내 반응으로 연결하는 B-세포 신호 경로에서 필수적인 역할을 한다.

[0093] BTK는 B-세포 발달, 활성화, 신호, 및 생존의 주요 조절자이다(Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer and Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288). 추가로, BTK는, 다수의 다른 조혈세포 신호경로, 예를 들면, 대식세포 에서의 톨 유사 수용체(TLR) 및 사이토킨 수용체-매개되는 TNF- α 생산, 비만세포 에서의 IgE 수용체 (Fc ϵ 실론 ϵ RI) 신호, B-계 림프계 세포에서의 Fas/APO-1 세포자멸사 신호의 억제, 및 콜라겐-자극되는 혈소판 응집에서 역할을 한다. [문헌 참조: C. A. Jeffries, et al, (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264; N. J. Horwood, et al, (2003), The Journal of Experimental Medicine 197: 1603- 1611 ; Iwaki et al. (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261 -40270; Vassilev et al. (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3): 1646-1656, and Quek et al. (1998), Current Biology 8(20): 1137-1 140]

[0094] BTK에서 변이를 갖는 환자들은 B-세포 발달에서 심각한 차단을 가지며, 이는 성숙 B 림프구 및 형질 세포의 거의 완전한 부재, Ig 수준의 심한 감소 및 항원을 기억시키는 체액 반응의 현저한 억제를 초래한다.(Vihinen et al Frontiers in Bioscience 5 : d917-928에 리뷰 됨). BTK가 결핍된 마우스들은 또한, 감소된 수의 말초 B-세포 및 IgM 및 IgG3의 크게 감소된 혈청 농도를 갖는다. 마우스에서의 BTK의 결핍은 항-IgM에 의해 유도되는 B-세포 증식에 대해 지대한 영향을 갖고, 흥선-독립적인 유형 II 항원에 대한 면역반응을 억제한다(Ellmeier et al, J Exp Med 192: 1611-1623 (2000)). BTK는 또한 고친화성 IgE 수용체(Fc ϵ 실론 ϵ RI)를 통한 비만세포 활성화에서 결정적 역할을 한다. BTK 결핍 무린(murine)의 비만세포는 Fc ϵ 실론 ϵ RI 교차-결합 후에 전염증성 사이토킨의 감소된 탈과립화 및 감소된 생산을 갖는다(Kawakami et al. Journal of Leukocyte Biology 65: 286-290).

[0095] 화학식 2의 화합물은 BTK의 억제제이므로, BTK 활성화와 관련된 하나 이상의 질환을 치료하는데 유용하다. 따라서, 몇몇 양태들에서, 본 발명은 BTK-매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 BTK-매개되는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0096] 본 명세서에 사용되는 것으로서, 본 명세서에 사용되는 용어 "BTK-매개되는" 장애 또는 병태들은 BTK, 또는 이의 변종이 역할을 한다고 알려져 있는 어떤 질환 또는 다른 해로운 병태를 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는, BTK, 또는 이의 변종이 역할을 한다고 알려져 있는 하나 이상의 질환을 치료하거나 이러한 질환의 중증도를 경감시키는 것에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 증식성 장애 또는 자가면역 장애로부터 선택된 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따른 화학식 2의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0097] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, BTK와 관련된 하나 이상의 질병 및 병태를 치료하거나 상기 질병 및 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다. 몇몇 양태들에서, 상기 질병 또는 병태는 자가면역 질환, 예를 들면, 염증성 창자병, 관절염, 루푸스, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 스틸병(Still's disease), 소아 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 오드 갑상선염(Ord's thyroiditis), 그레이브스병(Graves' disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 다발성 경화증, 킬랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrom), 급성 파종척수염, 애디슨병(Addison's disease), 안진전 간대성 근경련 증후군

(opsoclonus-myoclonus syndrome), 강직성 척추증, 항인지질 항체 증후군, 재생 불량성 빈혈, 자가면역 간염, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 특별 저혈소판 자색반병, 시신경염, 피부경화증, 원발 담즙성 간경변, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두 동맥염, 온난 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 건선, 전신탈모증, 베체트병(Behtcet's disease), 만성 피로, 자율신경기능 장애, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근육 긴장증, 공포증, 또는 여성 외음부통이다. 몇몇 양태들에서, 상기 질환 또는 상태는 과증식성 질환, 또는 이식된 기관 또는 조직의 거부반응 및 후천적면역결핍증후군(HIV로도 알려진, AIDS)을 포함하는 면역-매개 질환이다.

[0098] 몇몇 양태들에서, 본 발명은 BTK와 관련 있는 하나 이상의 질환 및 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공하고, 여기에서 상기 질환 또는 상태는, 예를 들면, 이식편대숙주병, 이식, 수혈, 과민증, 알레르기(예를 들면, 식물 꽃가루, 라텍스, 약물, 음식, 곤충의 독, 동물 털, 동물 비듬, 집먼지 진드기, 또는 바퀴벌레 약부에 대한 알레르기), 제1형 과민반응, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염 및 아토피성 피부염이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는 이중면역 병태 또는 질환으로부터 선택된다.

[0099] 몇몇 양태들에서, 본 발명은 BTK와 관련 있는 하나 이상의 질환 및 병태를 치료하거나 상기 질환 및 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공하며, 여기에서 상기 질환 또는 상태는, 면역질환, 예를 들면, 천식, 맹장염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 유행낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심장내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위창자염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 체장염, 귀밑샘염, 심장막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 간질성 폐렴, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 이관염, 부비동염, 구내염, 유행막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 맥관염, 외음염 같은 염증성 질환으로부터 선택된다.

[0100] 몇몇 양태들에서, 본 발명은 BTK와 관련 있는 하나 이상의 질환 및 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공하며, 여기에서 상기 질환 또는 상태는 암으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 상기 암은 B-세포 증식 질환, 예를 들면, 광범위 큰 B-세포 림프종, 소포림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성림프성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림포플라스마사이틱 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비성의 주변영역 림프종, 다발성 경화증(형질세포 골수종으로도 알려진), 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질세포종, 림프절외 변연부 B세포 림프종, 결절성 변연부 B세포 림프종, 외투세포 림프종, 중격동(흉선) 거대 B세포 림프종, 혈관내대 B세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 버킷 림프종/백혈병(Burkitt lymphoma/leukemia), 또는 림프종양 육아종증이다. 몇몇 양태들에서, 상기 암은 유방암, 전립선암, 또는 비만세포암(예를 들면, 비만세포종, 비만세포성 백혈병, 비만세포 육종, 전신성 비만세포증)이다. 하나의 양태에서, 상기 암은 골암이다. 또 다른 양태에서, 상기 암은 다른 원발 부위 암이고 뼈로 전이된다.

[0101] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 류마티스 관절염, 혈청음성 척추관절염(강직성 척추염, 건선성 관절염 및 라이터 병(Reiter's disease) 포함), 베체트병(Behtcet's disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 전신성 경화증, 골다공증, 골암, 골 전이뼈 질환을 비제한적으로 포함하는 뼈 및 관절 질환을 포함하는 BTK와 관련되는 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 상태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다.

[0102] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 혈액전성 질환, 예를 들면, 심근경색증, 협심증, 혈관확장술 후 재폐색, 혈관확장술 후 재협착, 관상동맥우회술 후 재폐색, 관상동맥우회술 후 재협착, 뇌졸중, 일시적 허혈, 말초동맥 폐색 장애, 폐색전증, 심부정맥 혈전증으로부터 선택된다.

[0103] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 감염성 및 비감염성 염증 사례(event) 및 자가면역 및 다른 염증 질환을 포함하는, BTK와 관련 있는 하나 이상의 질병 및 병태를 치료하거나 상기 질병 및 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다. 이들 자가면역 및 염증 질환, 장애, 및 증후군에는 염증성 골반질환, 요도염, 일광화상, 부비동염, 폐렴, 뇌염, 수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근육염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 맹장염, 체장염, 담낭염, 무감마글로불린혈증, 건선, 알레르기, 크론병, 과민성대장증후군, 궤양성 대장염, 쇼그렌병(Sjogren's disease), 조직이식거부반응, 이식된 장기의 초급성거부반응, 천식, 알레르기성 비염, 만성폐쇄성 폐질환(COPD), 자가면역성 다선질환(자가면역성 다선증후군으로도 알려짐), 자가면역성 탈모증, 악성 빈혈, 사구체신염, 피부근염, 다발성 경화증, 맥관염, 자가면역성용혈성 및 혈소판감소성 상태, 굿파스처증후군, 측상동맥경화증, 애디슨병(Addison's disease), 파킨슨병, 알츠하이머병, 제1형 당뇨병, 패혈성 쇼크, 전신홍반루푸스(SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 소아관절염, 골관절염, 만성특발성 혈소판감소증성 자반병, 발덴스트롬마크로글로불린혈증, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 아토피성피부염, 퇴행성관

절질환, 백반증, 자가면역 뇌하수체기능저하증, 궤랑-바레 증후군, 베체트병, 피부경화증, 균산식육종, 급성염 증성 반응(예를 들면, 급성 호흡곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상), 및 그레이브스병(Graves' disease)이 포함 된다.

[0104] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 당뇨병, B-세포 만성림프성 백혈병, 급성림프성 백혈병, 털세포 백혈병, 비호지킨림프종, 호지킨림프종, 다발성 골수종, 골암, 결장직장암, 췌장암, 골 전이, 골다공증, 과민성대장증후군, 크론병, 루푸스 및 신장이식으로부터 선택된, BTK와 관련 있는 하나 이상의 질환 및 병태를 치료하거나 상기 질환 및 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다.

[0105] BTK는 TEC-키나제들의 한 멤버이고, 이 멤버들은 상기 '610 공보에 기재되었듯이 비가역적 억제도 가능한 Btk의 Cys481의 동등 위치(equivalent position)에서 공동의 시스템인을 공유한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화학식 2의 화합물 및 조성물들에 의해 억제되고 본 명세서에 기재된 방법들이 유용하게 사용되는 키나제의 예들에는 ITK, TEC, BMX 및 RLK 또는 이들의 변종을 포함하는, BTK 이외의 추가의 TEC-키나제가 포함된다.

[0106] TEC-키나제 또는 이의 변종의 억제제로서의 화학식 2의 화합물의 활성은 체외에서, 체내에서, 또는 세포주에서 검사될 수 있다. 체외 검사는 인산화 활성 및/또는 추후 기능적 결과, 또는 활성화된 TEC-키나제 또는 이의 변종의 ATP아제 활성의 억제를 측정하는 검사를 포함한다. 다른 체외 검사는 TEC-키나제에 결합하는 화학식 2의 화합물의 능력을 평가하는 것이다. 억제제 결합은, 결합 전에 억제제를 방사성표지하고 억제제/TEC-키나제 (즉, TEC, BTK, ITK, RLK 및 BMX) 복합체를 분리하고, 결합된 방사표지의 양을 측정함으로써 측정될 수 있다. TEC-키나제 또는 이의 변종의 억제제로서의 화학식 2의 화합물을 검사하기 위한 상세한 조건들은 상기 '610 공보에 상세하게 설명되어 있다.

[0107] 단백질 티로신 키나제는 ATP 또는 GTP로부터 단백질 기질에 위치한 티로신 잔기로의 인산그룹의 전이에 촉매 작용을 하는 효소의 한 부류이다. 수용체 티로신 키나제는 인산화 이벤트를 통해 이차 메세지 이펙터(secondary message effector)를 활성화시켜 세포 밖에서 안으로 신호를 전달하는 작용을 한다. 다양한 세포 과정들은 증식, 탄소화물 이용, 단백질 합성, 혈관형성, 세포 성장, 및 세포 생존을 포함하는 이 신호들에 의해 촉진된다.

[0108] 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애의 역전, 완화, 개시의 지연, 또는 진행의 억제, 또는 이의 하나 이상의 증상의 억제를 뜻한다. 몇몇 양태들에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발현된 후에 부여될 수 있다. 다른 양태들에서, 치료는 증상이 없을 때 부여될 수 있다. 예를 들면, 치료는 증상이 개시되기 전의 영향을 받기 쉬운 개인에게 부여될 수 있다(예를 들면, 증상의 병력의 견지에서 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자들을 고려하여). 치료는 또한, 증상이 해소된 후에도, 예를 들면 증상의 재발을 방지 또는 지연시키기 위해 계속 될 수 있다.

[0109] 본 명세서에서 "TEC-키나제"로 언급되는 비수용체 티로신 키나제의 TEC계열은, 항원-수용체, 예를 들면 TCR, BCR, 및 Fc 수용체를 통한 신호에 있어 중심 역할을 한다(Miller A, et al. Current Opinion in Immunology 14; 331-340 (2002)에서 리뷰됨). TEC-키나제는 T 세포 활성화에 필수적이다. 상기 계열의 세 멤버인, Itk, Rlk는 T 세포에서의 항원 수용체 교합(engagement)의 활성화된 하류이며 PLC- γ 를 포함하는 하류 이펙터들에게 신호를 전달한다. 마우스에서 Itk 및 Rlk의 조합된 결실은 증식, 시토킨 생산 및 세포내 기생충(*Toxoplasma gondii*)에 대한 면역 반응을 포함하는 TCR 반응의 현저한 억제를 초래한다(Schaeffer et al, Science 284; 638-641 (1999)). TCR 교합 이후의 세포내 신호는 ITK/RLK 결핍된 T 세포에서 실행되고; 이노시톨 트리포스페이트 생산, 칼슘 이동 및 MAP 키나제 활성화는 모두 감소된다. TEC-키나제는 B 세포 발달 및 활성화에 또한 필수적이다.

[0110] TEC-키나제는 다섯개의 계열 멤버들을 포함하는데, 이들은 주로 조혈성 세포에서 발현된다: TEC, BTK, ITK (TSK 및 EMT로도 알려짐), RLK (TXK로도 알려짐), 및 BMX (ETK로도 알려짐). 추가의 연관된 TEC-키나제들은 노랑 초파리, 제브라피시(다니오 레니오), 홍어(라자 에그란테리아), 및 성게(안소키다리스 크라시스피나)에서도 발견되어 진다.

[0111] 화학식 2의 화합물은 하나 이상의 TEC-키나제에 대한 억제제이므로, 하나 이상의 TEC-키나제 활성과 연관된 하나 이상의 장애를 치료하는데 유용하다. 따라서, 특정 양태들에서, 본 발명은, TEC-매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 TEC-매개되는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0112] 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "TEC-매개되는 병태"는 TEC-키나제가 역할을 하는 것으로 알려진 임의의

매개 질환 또는 다른 해로운 병태를 의미한다. 상기 병태는 본 명세서 및 문헌[Melcher, M et al. "The Role of TEC Family Kinases in Inflammatory Processes", Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, Vol. 6, No. 1, pp. 61-69 (Feb. 2007)]에 기재된 병태들을 포함한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 TEC-키나제가 역할을 하는 것으로 알려진 하나 이상의 질환을 치료하거나 상기 질환의 중증도를 경감시키는 것에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 자가면역 질환, 염증성 질환, 증식성 질환, 및 과증식성 질환, 및 이식된 장기 또는 조직의 거부반응 및 후천면역결핍증후군(AIDS)(HIV로도 알려짐)을 포함한 면역학적으로-매개되는 질환으로부터 선택된 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법에 관한 것이고, 여기서, 상기 방법은 상기 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 화학식 2의 화합물 또는 이의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0113] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 천식, 예를 들면, 기관지성 천식, 알레르기성 천식, 내재성 천식, 외재성 천식 및 먼지 천식, 특히 만성 천식 또는 고질적 천식(예를 들면, 후기 천식 기도 과민성 반응) 및 기관지염을 포함한 가역성 폐쇄성 폐질환을 비제한적으로 포함하는 기도 질환을 포함하는, TEC-키나제와 관련 있는 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다. 몇몇 양태들에서, 본 발명은 급성비염, 건락성 비염, 비후성 비염, 화농성 비염, 건성 비염 및 약물성 비염을 포함한 알레르기성 비염, 위축성 비염 및 만성 비염, 크푸르성 비염, 섬유소성 비염 및 가막성 비염을 포함한 막성 비염, 및 선병 비염, 신경성 비염(건초열)을 포함한 계절성 비염 및 혈관운동성 비염을 포함하는 비강 점막의 염증에 의해 특징지어지는 상태들, 유육종증, 농부패병 및 관련 질환들, 폐섬유증, 및 특발성 간질성 폐렴을 포함하는, TEC-키나제와 관련되는 하나 이상의 질환 및 병태를 치료하거나 상기 질환 및 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다.

[0114] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 류마티스 관절염, 혈청음성 척추관절염(강직성 척추염, 건성성 관절염 및 라이터 병을 포함), 베체트병, 쇼그렌 증후군, 전신성 경화증, 골다공증, 골암, 및 골 전이를 비제한적으로 포함하는 뼈 및 관절 질환을 포함하는 TEC-키나제와 관련 있는 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다.

[0115] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 건선, 전신성 경화증, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 및 다른 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평태선, 수포창, 수포성 수포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 두부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 포도막염, 원형 탈모증 및 봄철 결막염을 비제한적으로 포함하는 피부 질환 및 장애를 포함하는 TEC-키나제와 관련 있는 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다.

[0116] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 셀리악병(celiac disease), 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 취장염, 크론 병, 궤양성 대장염, 소화관으로부터 멀리 떨어진 영향을 갖는 음식 관련 알레르기, 예를 들면, 편두통, 비염 및 습진을 비제한적으로 포함하는 위장관 질환 및 장애를 포함하는, TEC-키나제와 관련 있는 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다.

[0117] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 다발성 경화증, 동맥경화증, 홍반루푸스, 전신홍반루푸스, 하시모토갑상선염, 중증근무력증, 제1형 당뇨병, 신장 증후군, 호산구증가성 근막염, 고IgE증후군, 나중형나병, 세자리 증후군, 특발성 혈소판감소증성 자반병, 혈관확장술 후 재협착, 종양(예를 들면, 백혈병, 림프종, 및 전립선암), 및 동맥경화증을 비제한적으로 포함하는 기타 조직 및 전신 질환의 질환 및 장애를 포함하는, TEC-키나제와 관련 있는 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0118] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 예를 들면, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 및 각막의 이식 후의 급성 및 만성 동종이식 거부; 및 만성 이식편 대 숙주 질환을 비제한적으로 포함하는 동종이식 거부반응을 포함하는, TEC-키나제와 관련 있는 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다.

[0119] 몇몇 양태들에서, 본 발명은, 상기한 바와 같이, TEC-키나제와 관련 있는 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하거나 상기 질환 또는 병태의 중증도를 경감시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따른 화학식 2의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0120] 화학식 2의 화합물 및 이의 조성물들은, 본 발명의 방법에 따라, 암, 자가면역 질환, 신경변성 장애 또는 신경계 장애, 정신분열증, 뼈 관련 질환, 간 질환, 또는 심장 질환을 치료하거나 상기 질환들의 중증도를 경감시키

는데 효과적인 임의의 투여량 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 요구되는 정확한 양은, 종, 연령, 및 대상체의 일반적인 병태, 감염의 중증도, 특별한 치료제, 이의 투여 방식 등에 따라 대상체 별로 달라질 것이다. 본 발명의 화학식 2의 화합물 및 조성물들은 바람직하게는, 투여의 용이 및 용량의 균일성을 용이하게 하는 용량 단위 형태로 제형화된다. 본 명세서에 사용된 표현 "용량 단위 형태"는 치료되는 환자에게 적합한 치료제의 물리적으로 구별되는 단위를 언급한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 1일 용량은 적절한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정되는 것이 이해될 것이다. 어떤 특정한 환자 또는 유기체에 대한 특히 효과적인 복용 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이; 사용되는 특정 화합물의 투여시간, 투여경로, 및 배설율; 치료의 지속기간; 사용되는 특정 화합물과 병용하거나 동시에 사용되는 약물, 및 의료분야에서 잘 알려진 기타 요인들을 포함하는 다양한 요인들에 달려있다.

[0121] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 치료되는 감염의 중증도에 따라 사람 및 다른 동물들에게 경구적으로, 직장적으로, 비경구적으로, 소뇌연수주내(intracisternally)로, 질 내로, 복강 내로, 국소적으로(분말, 연고, 또는 점적제로서), 흡입으로, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서, 투여될 수 있다. 특정 양태들에서, 본 발명의 화합물들은 원하는 치료 효과를 얻기 위해, 하루에 대상체 체중 kg을 기준으로, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량 수준으로 경구적으로 또는 비경구적으로 하루 한 번 이상의 횟수로 투여될 수 있다.

[0122] 경구투여를 위한 액상 투여 형태에는, 약제학적으로 허용되는 에멀전, 마이크로 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서(elixir)가 포함되나 이들로만 한정되는 것은 아니다. 화학식 2의 화합물 이외에, 상기 액상 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로프루피톨 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 게다가 불활성 희석제, 경구성 조성물들은 또한 예를 들면 습윤제, 유화제 및 현탁제 같은 보조제, 감미제, 향미제, 및 방향제를 포함할 수 있다.

[0123] 주사 가능한 제제, 예를 들면, 멸균 주사 가능 수성 또는 유지성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 또는 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능 제제는 또한, 비독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P 및 등장 식염 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 올레산 같은 지방산이 주사 가능 제제에 사용된다.

[0124] 주사 가능 제형은, 예를 들면, 박테리아-고정 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용에 앞서 멸균수 또는 다른 멸균된 주사 가능한 매질 내에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 살균제 혼입에 의해 멸균될 수 있다.

[0125] 본 발명의 화학식 2의 화합물의 효과를 연장하기 위해, 피하 주사 또는 근육 내 주사로부터 화합물의 흡수를 더디게 하는 것이 종종 바람직하다. 이것은 좋지 못한 수 용해도를 가진 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 성취될 수 있다. 이 경우, 화합물의 흡수율은 이의 용해 속도에 달려있고, 이것은 다시 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중의 화합물의 용해 또는 현탁에 의해 성취된다. 주사 가능 데포 형태는 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 폴리락티드-폴리글리콜리드 같은 생분해성 중합체로 형성함으로써 만들어진다. 사용되는 중합체에 대한 화합물의 비율 및 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출의 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예들에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(엔하이드리드)가 포함된다. 데포 주사 가능한 제형은 또한 인체 조직에 적절한 리포솜 또는 마이크로에멀전내에 화합물을 포획함으로써 제조된다.

[0126] 직장 투여 또는 질 투여를 위한 조성물들은 바람직하게는, 본 발명의 화학식 2의 화합물을 상온에서는 고체이지만 인체 온도에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비자극성 첨가제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 혼합하여 제조될 수 있는 좌약이다.

[0127] 경구 투여를 위한 고체 투여형에는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 투여형에서, 화학식 2의 화합물은 적어도 하나의 불활성의, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면 나트륨 시

트레이트 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스, 및 아카시아, c) 습윤제, 예를 들면, 글리세롤, d) 봉해제, 예를 들면 아가-아가(agar-agar), 탄산칼슘, 감자 전분 또는 타피오카 전분, 알긴산, 몇몇 실리케이트, 및 탄산 나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 사차암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 고령토 및 벤토니트 점토, 및 i) 윤화제, 예를 들면, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산나트륨 및 이들의 혼합물과 혼합된다.

[0128] 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한, 완충제를 포함할 수 있다.

[0129] 유사한 타입의 고체 조성물들은 락토오스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐 내 충전물로서 또한 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제인 고체 투여형은, 예를 들면, 약제학적 제형 분야에 잘 알려진 장용 코팅 및 다른 코팅 같은 코팅 및 셸(shell)을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은, 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 또한 이들은, 이들이 활성 성분(들)을 단지, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에, 임의로, 지연 방식으로 방출하는 조성물이 될 수도 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예들에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다. 유사한 타입의 고체 조성물들은 또한, 락토오스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질 충전되는 젤라틴 캡슐 내의 충전물로서 사용될 수 있다.

[0130] 화학식 2의 화합물을 또한, 상기 언급된 하나 이상의 부형제를 갖는 마이크로캡슐화된 형태로도 될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제, 및 과립제의 고체 투여형들은 예를 들면, 장용 코팅, 방출 조절성 코팅 및 약제학적 제형 분야에 잘 알려진 다른 코팅 같은 코팅 및 셸을 사용하여 제조될 수 있다. 상기 고체 투여형에서 활성 화합물은, 예를 들면, 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 상기 투여형은, 정규 실시에서와 같이, 불활성 희석제가 아닌 추가의 물질, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정셀룰로오스 같은 정제화 윤화제 및 기타 정제화 보조제를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제, 및 환제의 경우에 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고 또한 이들은 활성 성분(들)을 단지, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연 방식으로 방출하는 조성물이 될 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예들에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.

[0131] 본 발명의 화합물의 국소 투여 또는 경피성 투여를 위한 투여형에는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 산제, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치가 포함된다. 상기 활성 성분은 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용되는 담체 및 어떤 필요한 방부제 또는 요구될 수 있는 완충제와 혼합된다. 불투명화제, 점이제, 점안약은 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 이해된다. 또한, 본 발명은 인체에 대한 화합물의 제어 전달을 제공하는 추가 이점을 가진 경피성 패치의 사용을 의도한다. 이러한 투여형은 적당한 매질에 화합물을 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 또한 흡수 향상제는 피부 전체로의 화합물의 유동율(flux)을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 상기 유동율은 유동율 제어막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 젤 내에 화합물을 분산시켜 조절될 수 있다.

[0132] 하나의 양태에 따라, 본 발명은, 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서의 단백질 키나제 활성 억제 방법에 관한 것이다.

[0133] 또 다른 양태에 따라, 본 발명은, 생물학적 샘플을 화학식 2의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시킴을 포함하는, 생물학적 샘플에서의 TEC-키나제, 또는 이의 변종의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 양태들에서, 본 발명은, 생물학적 샘플을 화학식 2의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서의 TEC-키나제, 또는 이의 변종의 활성을 비가역적으로 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0134] 본 명세서에 사용되는 것으로서, 용어 "생물학적 샘플"은, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 얻어진 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 분뇨, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.

[0135] 생물학적 샘플에서의, 단백질 키나제, 또는 TEC-키나제 또는 이의 변종으로부터 선택된 단백질 키나제의 활성의 억제는 당업자에게 알려진 다양한 목적을 위해 유용하다. 상기 목적의 예들에는, 수혈, 기관 이식, 생물학적 시료 보관, 및 생물학적 검정이 포함되나, 이들로만 한정되는 것은 아니다.

[0136] 본 발명의 또 다른 양태는 환자에게 화학식 2의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0137] 또 다른 양태에 따라, 본 발명은, 환자에게 화학식 2의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 하나 이상의 TEC-키나제, 또는 이의 변종의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 양태들에 따라, 본 발명은 환자에게 화학식 2의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 하나 이상의 TEC-키나제, 또는 이의 변종의 활성을 비가역적으로 억제하는 방법에 관한 것이다. 다른 양태들에서, 본 발명은, 하나 이상의 TEC-키나제, 또는 이의 변종에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 하나 이상의 TEC-키나제, 또는 이의 변종에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 화학식 2의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다. 상기 장애들은 본 명세서에 상세히 기재되어 있다.

[0138] 본 발명의 상기 양상들 각각의 모든 특징들은 필요한 변경을 가하여 모든 다른 양상들에 적용된다.

[0139] 본 명세서에 기재된 본 발명이 보다 완전히 이해될 수 있도록 하기 위해, 다음의 실시예들이 제시된다. 이 실시예들은 단지 설명을 목적으로 하고 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로서 구성된 것이 아님을 이해해야만 한다.

[0140] 실시예

[0141] 하기 실시예들에 기재된 바와 같이 몇몇 예시적 양태들에서, 화합물들은 다음의 일반적인 과정에 따라 제조된다. 비록 일반적인 방법들이 본 발명의 몇몇 화합물들의 합성을 보여주고 있지만, 다음의 일반적인 방법, 및 당업자에게 알려진 다른 방법이, 본 명세서에 기재된 모든 화합물들 및 이들 화합물 각각의 하위 부류 및 종에 적용될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0142] 일반적인 과정들

[0143] Cu-K α 방사선 및 링크스아이 검출기(LynxEye detector)를 사용하는 브루커 D8 어드밴스(Bruker D8 Advance)에서 분말 X-선 회절 패턴들을 얻었다. 측정하는 동안 분말 샘플들을 제로 백그라운드 연마된 규소 샘플 홀더에 퇴적시켜 회전시켰다. 측정은 다음에 따라 수행되었다: 40 kV/40 mA 튜브 파워, 0.02° 2- θ 스텝 사이즈, 37초 스텝 시간, 및 2.5 ° 내지 50 ° 2- θ 스캐닝 범위.

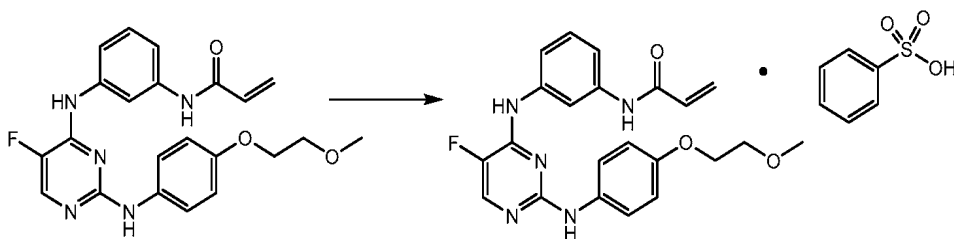
[0144] 브루커 모델 DPX-300 MHz NMR 분광계(Bruker model DPX-300 MHz NMR spectrometer)에서 양성자 핵자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼을 얻었다. ^1H NMR 스펙트럼은 1초 펄스 지연, 16 스캔으로, 30도 여기 펄스를 사용하여, 300.13 MHz에서 기록되었다. 중수소 함유 DMSO가 용매로 사용했다.

[0145] 폐쇄된 금 도가니를 사용하여 퍼킨 엘머 DSC 7에서 DSC 데이터를 얻었다. 샘플들은 질소 하에서 충전되고 건조되었다. 기구는 샘플을 10K/분으로 -50 °C 내지 250 °C로 가열했다.

[0146] 브루커 FT-IR 스펙트로미터 벡터 22(Bruker FT-IR Spectrometer Vector 22)가 있는 네취-써모-마이크로밸런스 TG 209(Netzsch Thermo-Microbalance TG 209)를 사용하여 TG-FTIR 데이터를 얻었다. 샘플들은 질소 대기 하에서 알루미늄 도가니(미세구멍이 있는)에서 측정되었고 10 K/분으로 25 °C 내지 250 °C로 가열되었다.

[0147] 실시예 1

[0148] 화학식 2의 화합물(형태 P1)의 제조



[0149] 화학식 1의 화합물

[0150] 화학식 2의 화합물

[0151] 화학식 1의 화합물은 전문이 본 명세서에 참고 자료로 포함되어 있는 상기 '610 공보의 실시예 20에 상세히 기

재된 방법에 따라 제조되었다.

[0152] 화학식 1의 화합물의 베실레이트 염, 즉, 화학식 2의 화합물은 다음에 따라 제조되었다. 화학식 1의 화합물을 질소 하에서 MTBE에 첨가하여 슬러리를 형성하고 상기 혼합물을 50 °C 내지 55 °C로 가열했다. MTBE 중의 벤젠 설폰산을 가하고, 생성된 혼합물을 한 시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 0 °C 내지 5 °C로 냉각하고 한 시간 동안 교반했다. 생성된 고체들을 여과하여 모은 후에 65 °C 내지 70 °C에서 진공하에 건조시켜 화학식 2의 화합물을 제공했다. 생성된 물질의 특성 확인은 화학식 2의 화합물이 결정성임을 확인시켜 주었으며 이 결정 형태는 형태 P1으로 지칭했다.

[0153] 화학식 2의 화합물, 형태 P1에 대한 FT-라만 스펙트럼은 도 1에 도시되어 있다.

[0154] 화학식 2의 화합물, 형태 P1에 대한 PXRD는 도 2에 도시되어 있다. 하단의 표 1은 화학식 2의 화합물의 형태 P22에 대해 관찰된 X-선 회절 피크를 나타내고 여기에서 각 값은 ° 2 θ 이다.

표 1

화학식 2의 화합물(형태 P1)에 대해 관찰된 X-선 회절 피크

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

[0155]

[0156] 화학식 2의 화합물, 형태 P1에 대한 TG-FTIR은 도 3에서 도시되어 있다. 생성된 열분석도는 130 °C 내지 160 °C의 단계에서 디클로로메탄(잔류 용매) 약 0.9 중량 %의 손실을 보여준다.

[0157] 화학식 2의 화합물, 형태 P1에 대한 DSC는 도 4 및 도 5에 도시되어 있다.

[0158] 실시예2

[0159] 화학식 2의 화합물의 용해도

[0160] 실온에서의 화학식 2의 화합물의 용해도를, 열일곱 가지 용매 및 두 가지 혼합물에서 시각적 관찰과 조합된 수동 희석에 의해 측정했다. 결과는 하단의 표 2에 요약되어 있다.

표 2

화학식 2의 화합물의 용해도

| 용매 | 용해도 mg/mL | 용매 | 용해도 mg/mL |
|---------------------------------|--------------|--------------------------|--------------|
| 물 | <1 | THF | ~ 2 |
| 톨루엔 | <1 | 아세톤 | ~ 2.5 |
| TBME | <1 | 에틸렌 글리콜 | 22<S<17 |
| 1,4-디옥산 | <1 | 메탄올 | 26<S<29 |
| 에틸 아세테이트 | <1 | 벤질 알코올 | 97<S<194 |
| CH ₂ Cl ₂ | <1 | DMF | >184 |
| 이소프로판올 | <1 | 피리딘 | >234 |
| 아니솔 | <1 | 1:1 DMF:H ₂ O | 71<S<106 |
| CH ₃ CN | ~ 2 | 3:7 DMF:H ₂ O | 16<S<18 |
| 에탄올 | ~ 2 | - | - |

[0161]

[0162] 실시예 3

[0163] 화학식 2의 화합물(형태 P22)의 제조

[0164] 화학식 2의 화합물(82.2 mg)을 메틸 에틸 케톤(6 mL)에 현탁시키고 현탁액을 메틸 에틸 케톤 8 mL를 추가하면서 68 °C로 가열했다. 맑은 용액이 얻어졌고 75 °C로 가열했다. 상기 용액을 5 °C로 냉각하고 용매를 일부 증발시켜 백색 침전물을 얻었다. 생성된 고체를 여과 원심분리에 의해 회수하여 형태 22를 제공했다. 상기 물질을 특성 확인하였으며 그 결과는 다음과 같다.

[0165] 형태 P1과 비교한 화학식 2의 화합물의 형태 P22의 PXRD 패턴이 도 6에 도시되어 있다. 형태 P22에 대한 FT-라만 스펙트럼이 도 7에 도시되어 있다. 형태 P22에 대한 TG-FTIR 스펙트럼이 도 8에 도시되어 있다. 상기 형태 P22의 ¹H NMR이 도 9에 도시되어 있으며 이의 베실레이트 염에 대해 1 : 1의 비율을 갖는 화학식 2의 화합물의 구조와 일치한다. DSC 열분석도는 도 10에 도시되어 있고 193.7 °C에서 단일 흡열 이벤트를 보여준다.

[0166] 하단의 표 3은 화학식 2의 화합물의 형태 P22에 대해 관찰한 X-선 회절 피크를 나타내고 여기에서 각 값은 ° 2θ이다.

표 3

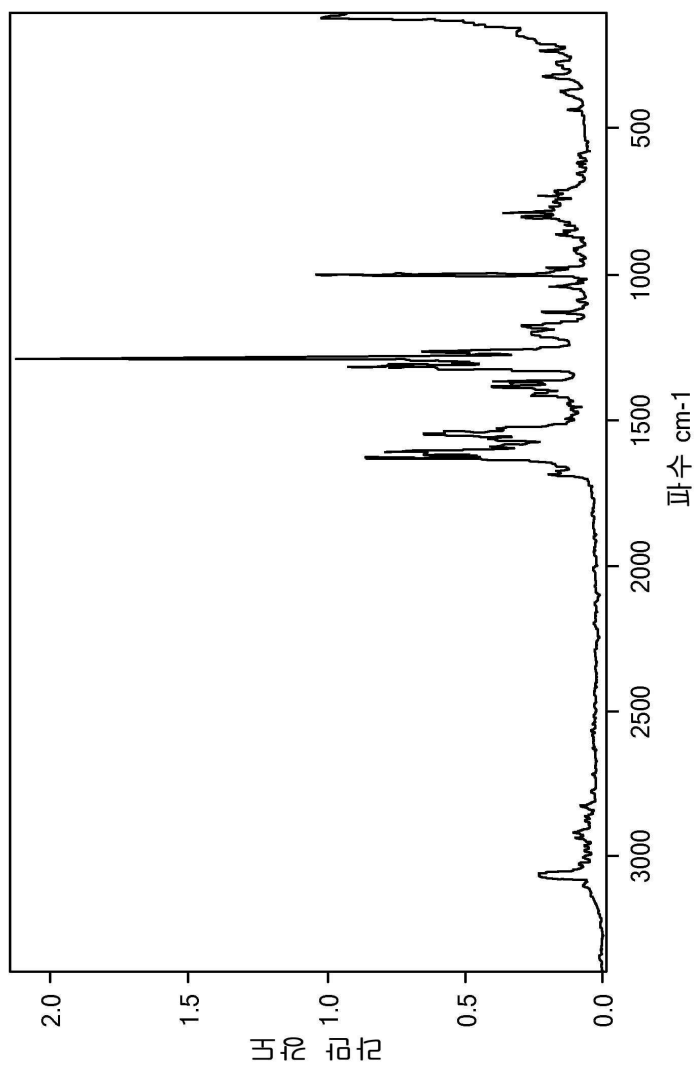
화학식 2의 화합물(형태 22)에 대해 관찰된 X-선 회절 피크

| $^{\circ}2\theta$ | $^{\circ}2\theta$ |
|-------------------|-------------------|
| 7.29 | 19.43 |
| 8.38 | 20.00 |
| 8.79 | 20.53 |
| 11.12 | 22.08 |
| 12.99 | 22.38 |
| 13.88 | 23.21 |
| 14.65 | 23.66 |
| 15.57 | 24.34 |
| 16.56 | 24.60 |
| 16.89 | 26.22 |
| 17.04 | 27.93 |
| 17.69 | 28.78 |
| 18.35 | 29.76 |
| 19.10 | |

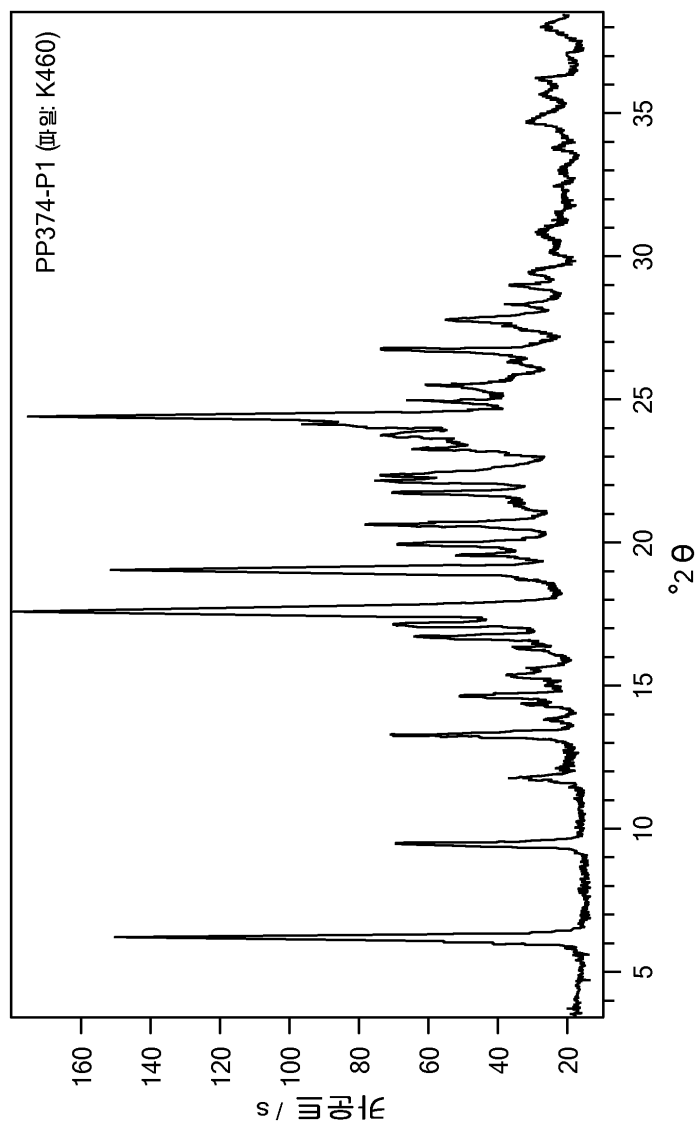
[0167]

도면

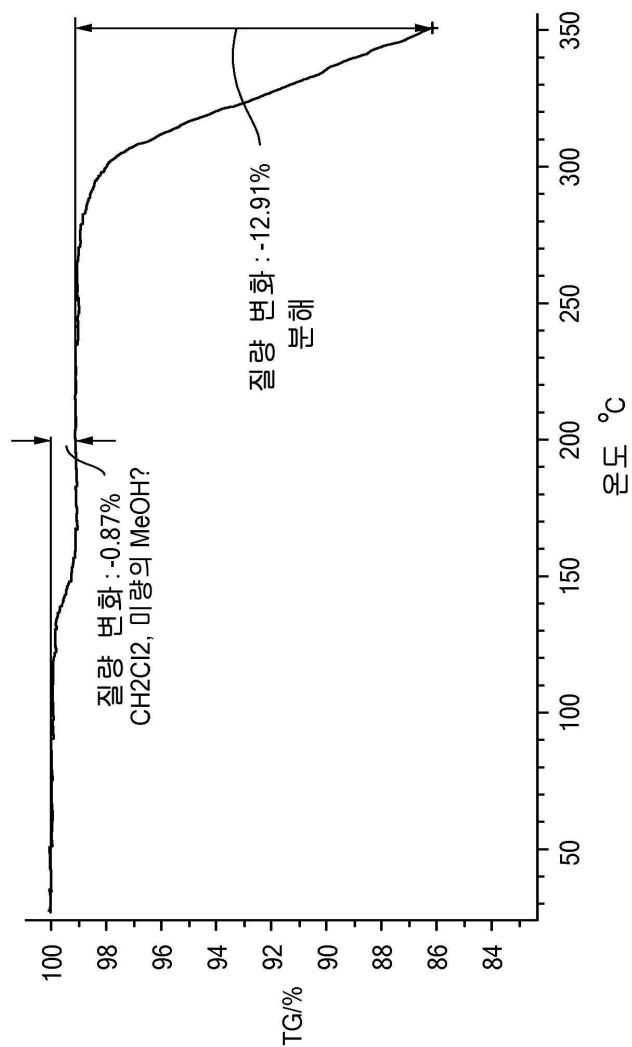
도면1



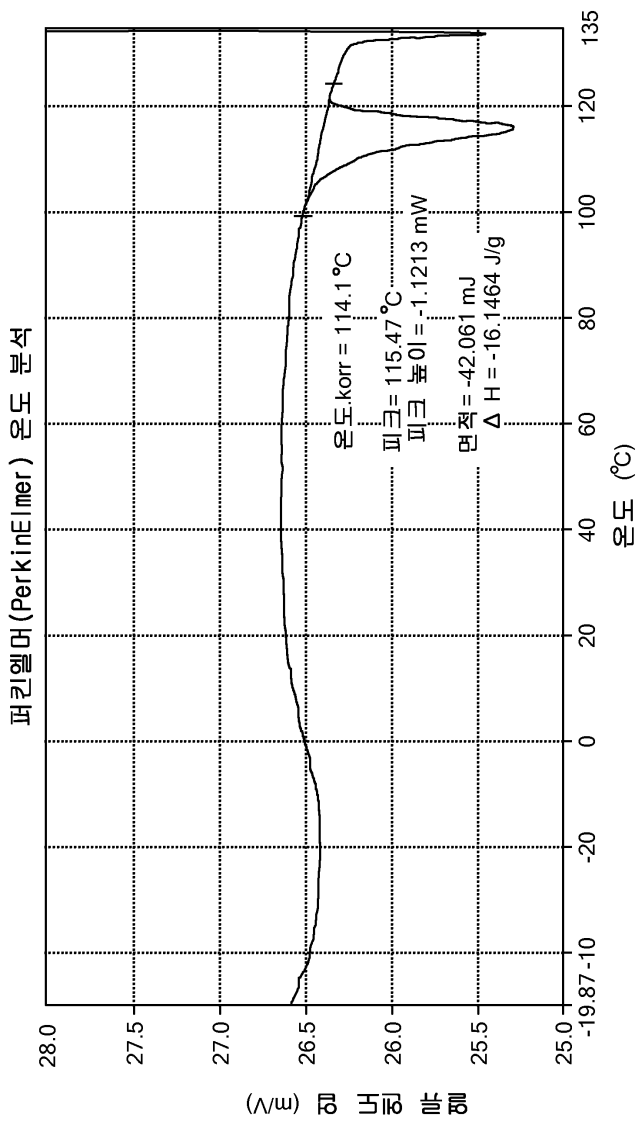
도면2



도면3

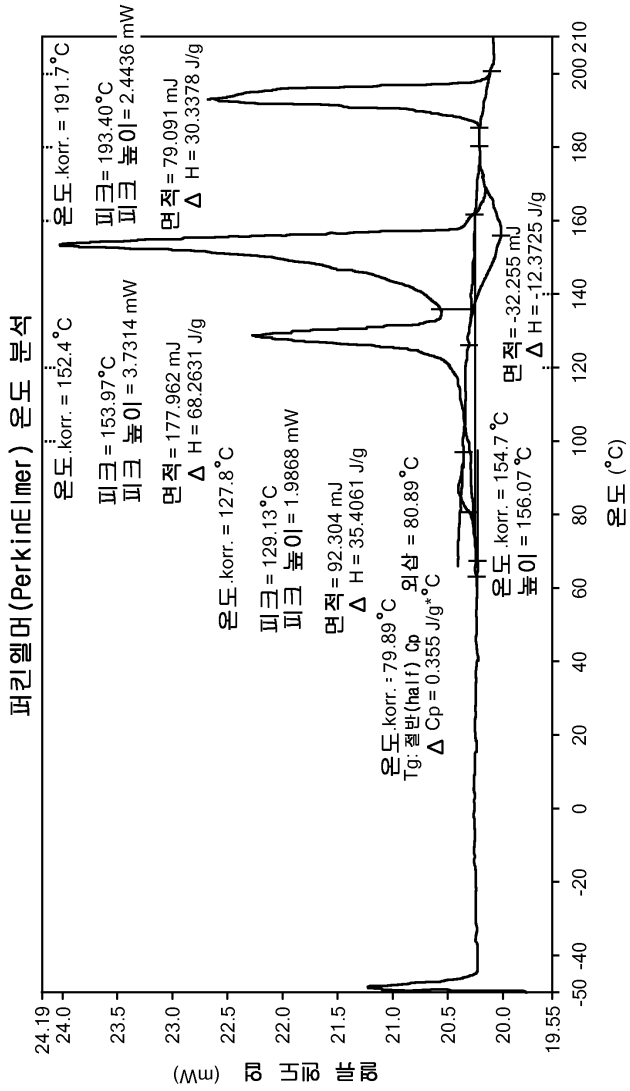


도면4



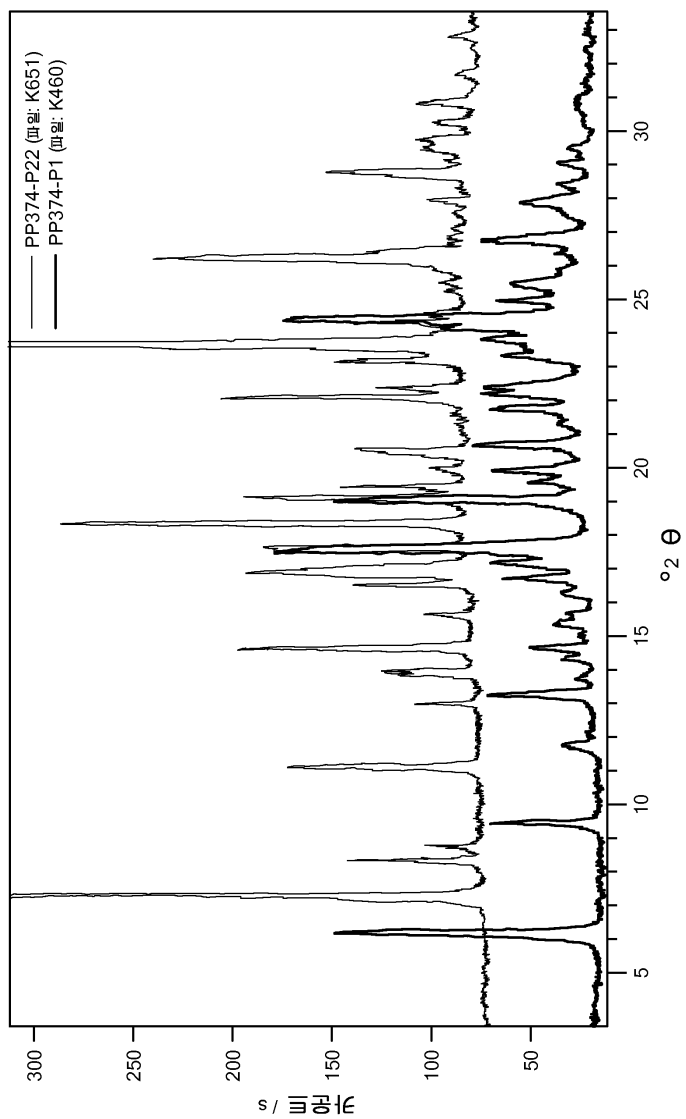
- 1) 10.00°C /분으로 60.00°C에서 135.00°C로 가열
- 2) 10.00°C /분으로 135.00°C에서 -50.00°C로 냉각
- 3) -50.00°C에서 8.0분 동안 유지
- 4) 10.00°C/분으로 -50.00°C에서 210.00°C로 가열

도면5

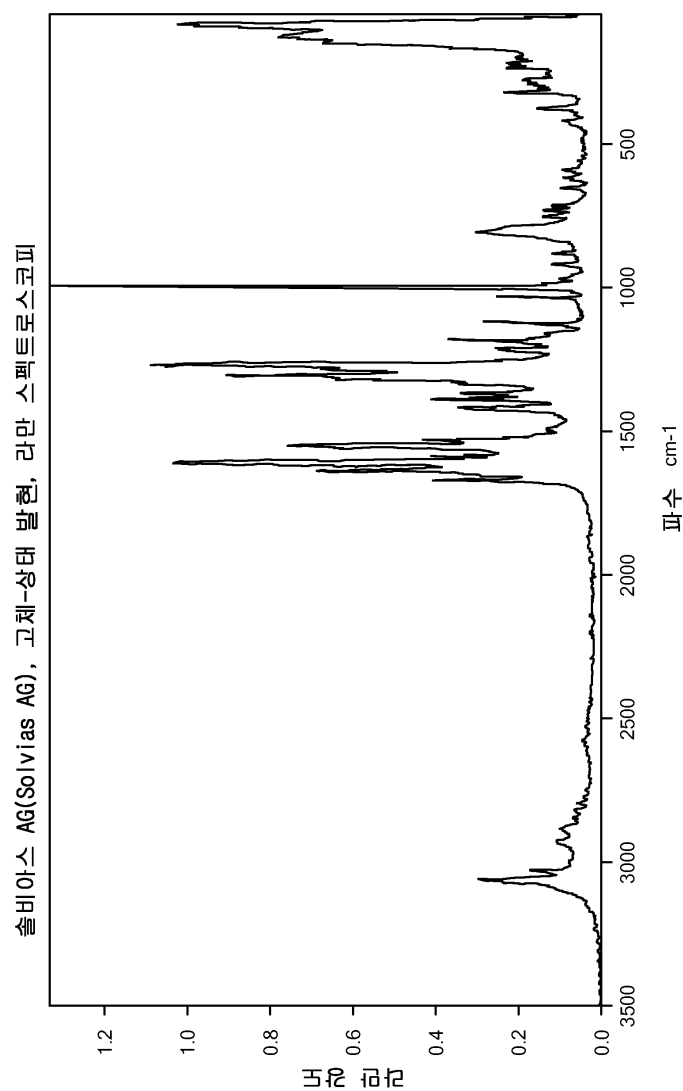


- 1) 10.00°C/분으로 -50.00°C에서 170.00°C로 가열 3) -50.00°C에서 8분 동안 유지
- 2) 200.00°C/분으로 170.00°C에서 -50.00°C로 냉각 4) 10.00°C/분으로 -50.00°C에서 210.00°C로 가열

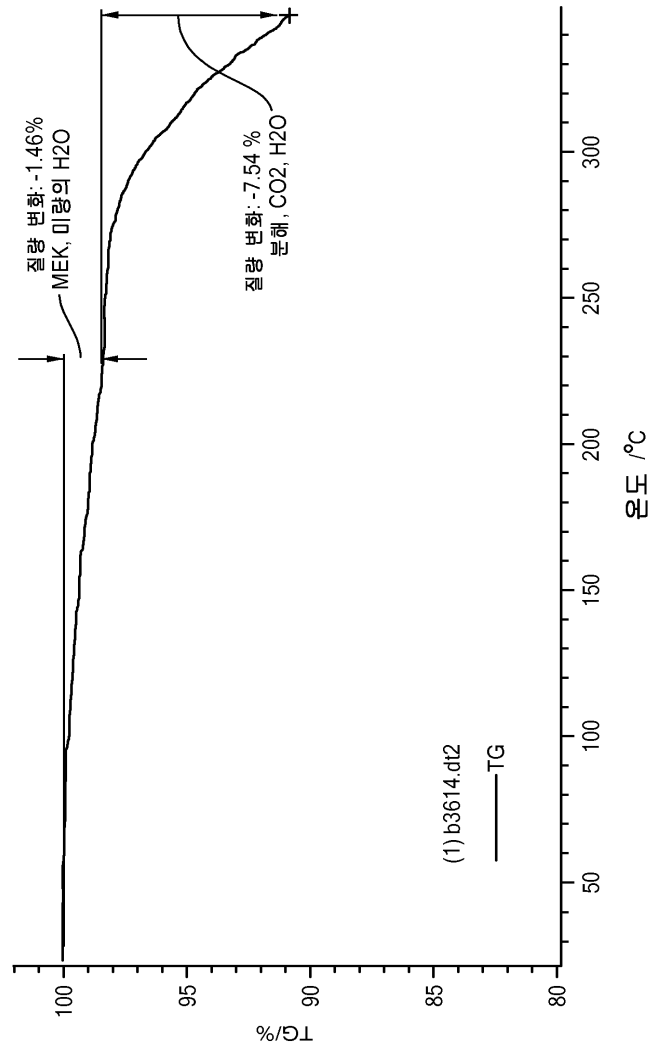
도면6



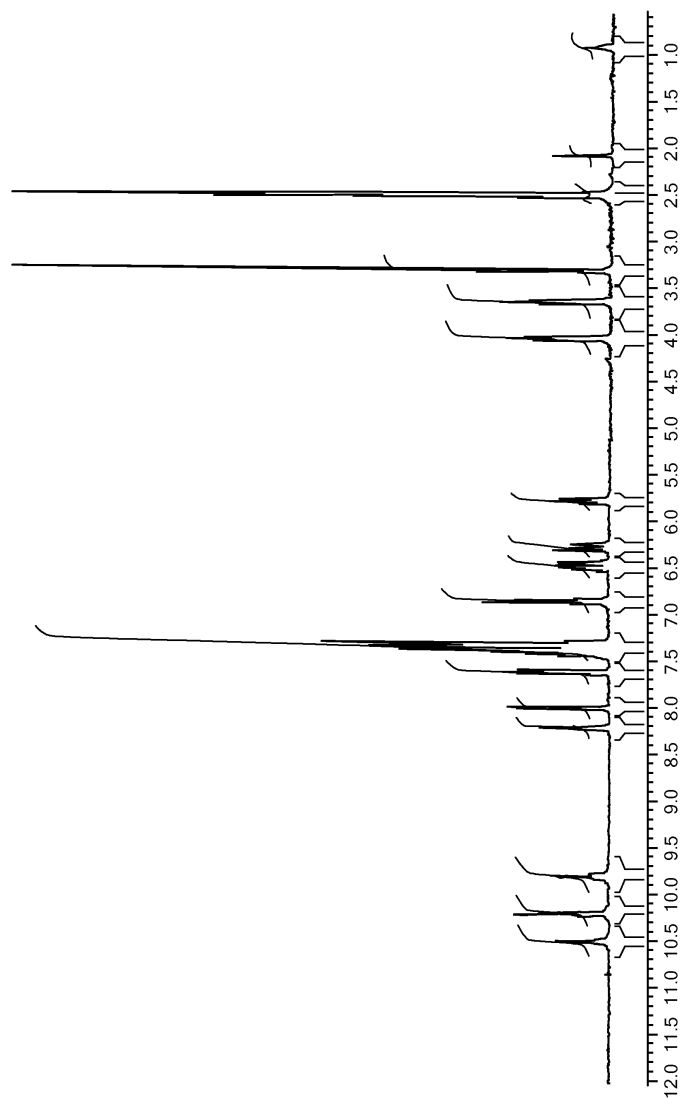
도면7



도면8



도면9



도면10

