202228700

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202228700 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：110135203 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/519 (2006.01)* *A61P37/06 (2006.01)*

(30)優先權：2013/12/02 美國 61/910,944

2014/03/31 美國 61/973,178

(71)申請人：美商製藥公司 (美國) PHARMACYCLICS LLC (US)

美國

美國明尼蘇達大學評議委員會 (美國) REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA (US)

美國

(72)發明人：布雷札 布魯斯 R BLAZAR, BRUCE R. (US)；富林 萊恩 FLYNN, RYAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：6 共 122 頁

(54)名稱

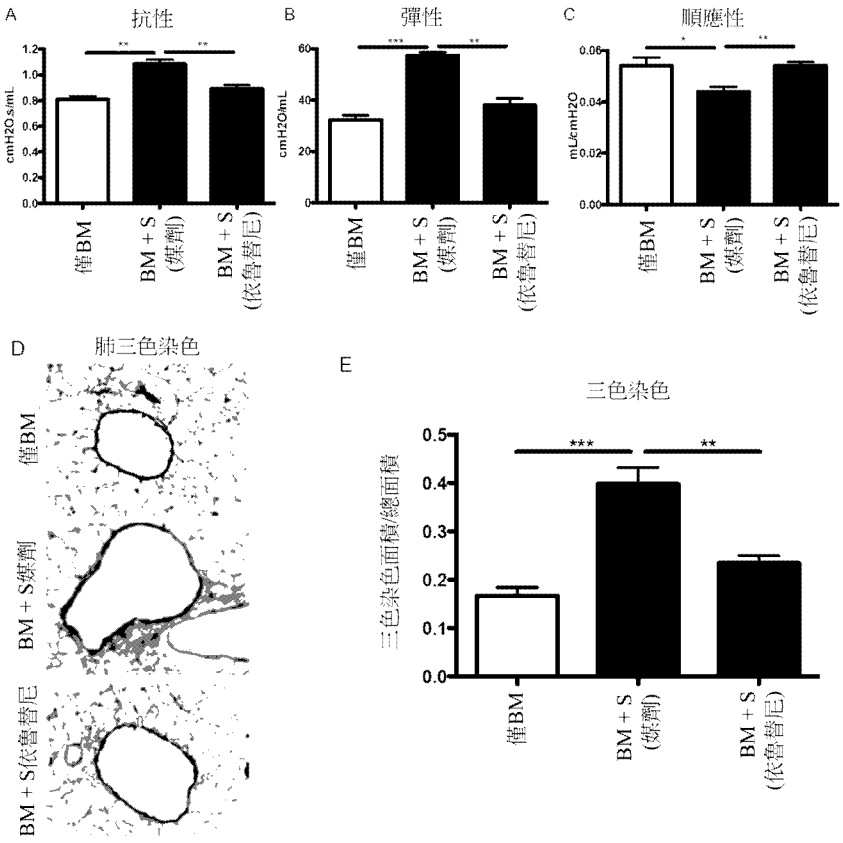
治療及預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病之方法

(57)摘要

本文描述治療及預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)之方法。該等方法包括向有需要之個體投與依魯替尼(ibrutinib)，供治療及預防異體抗體所驅動之移植體對抗宿主疾病。

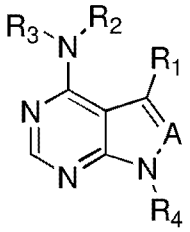
Described herein are methods for treating and preventing alloantibody driven chronic graft versus host disease (cGVHD). The methods include administering to an individual in need thereof ibrutinib for treating and preventing alloantibody driven graft versus host disease.

指定代表圖：


A
抗性
cmH2O.s/mL
僅BM
BM + S (媒劑)
BM + S ((依魯替尼)
B
彈性
cmH2O/mL
僅BM
BM + S (媒劑)
BM + S (依魯替尼)
C
順應性
mL/cmH2O
僅BM
BM + S (媒劑)
BM + S (依魯替尼)
D
肺三色染色
僅BM
BM + S媒劑
BM + S依魯替尼
E
三色染色
三色染色面積/總面積
僅BM
BM + S (媒劑)
BM + S (依魯替尼)

【圖1】

特徵化學式：



式(A)

20222807110
2022nlsttw
專利案號：110135203
原申請案號：103141826

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療及預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING AND PREVENTING ALLOANTIBODY DRIVEN CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE

【中文】

本文描述治療及預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)之方法。該等方法包括向有需要之個體投與依魯替尼(ibrutinib)，供治療及預防異體抗體所驅動之移植體對抗宿主疾病。

【英文】

Described herein are methods for treating and preventing alloantibody driven chronic graft versus host disease (cGVHD). The methods include administering to an individual in need thereof ibrutinib for treating and preventing alloantibody driven graft versus host disease.

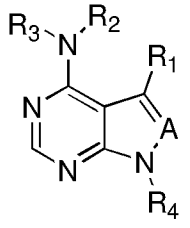
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(A)

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療及預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING AND PREVENTING ALLOANTIBODY DRIVEN CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE

【技術領域】

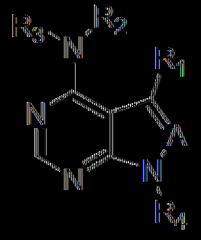
【先前技術】

慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)為同種異體幹細胞移植(SCT)之後最常見的長期併發症，影響30%至70%活過前100天的患者。cGVHD及其相關的免疫缺乏症已被鑑別為同種異體SCT存活者中非復發性死亡(NRM)之主要原因。患有cGVHD之SCT存活者產生嚴重的或危及生命的健康狀況之可能性為健康同胞的4.7倍，且相比於無cGVHD病史之同種異體SCT存活者，患有活性cGVHD之患者更有可能報導不良的一般健康狀況、精神健康狀況、功能障礙、活動受限及疼痛。任何器官系統均可能受影響，且其他病態常常由長期暴露於治療病狀所需之皮質類固醇及鈣調神經磷酸酶抑制劑造成。除特異性CD4 T細胞亞群外，同種異體反應性B細胞亦為cGVHD之關鍵介體。B細胞及病原性異體抗體沈積在人類cGVHD中異常高度活化。

【發明內容】

在一些實施例中，本文揭示治療有需要之患者之異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含投與治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。在一些實施例中，提供治

療患者之異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(A)化合物，其具有以下結構：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基、O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-$NR_9$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$NR_9$C(O)-、-C(O)$NR_9$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR_9$-、-$NR_9$S(=O)$_2$-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)$NR_9$-、-$NR_9$C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-$NR_{10}$C(O)$NR_{10}$-、雜芳基-、芳基-、-$NR_{10}$C(=$NR_{11}$)$NR_{10}$-、-$NR_{10}$C(=$NR_{11}$)-、-C(=$NR_{11}$)$NR_{10}$-、-OC(=$NR_{11}$)-或-C(=$NR_{11}$)O-；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代

或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

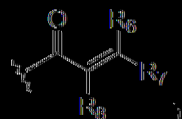
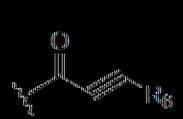
G為  、、、或，其中，

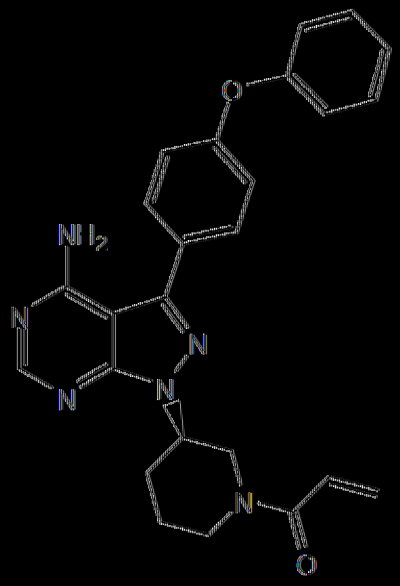
$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

各$R_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

各$R_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$及$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或各$R_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽，藉此治療患者之cGVHD。在一些實施例中，$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。在一些實施例中，含氮雜環為哌啶基。在一些實施例中，G為  或  。在一些實施例中，式(A)化合物為(R)-1-(3-(4-胺基-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(依魯替尼(ibrutinib))

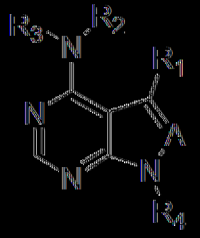


依魯替尼；

或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，患者展現一或多種cGVHD症狀。在一典實施例中，cGVHD為未經治療之cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為非便皮病樣cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為多器官cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一典實施例中，cGVHD為肺臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為肝臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為腎臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為食道cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為胃cGVHD。在一典實施例中，纖維化減少。在一典實施例中，肺纖維化減少。在一典實施例中，肝纖維化減少。在一典實施例中，組織中之免疫球蛋白(Ig)沈積減少。在一典實施例中，患者患有癌症。在一典實施例中，患者患有血液科惡性病。在一典實施例中，患者患有復發性或難治性血液科惡性病。在一典實施例中，患者患有B細胞惡性病。在一典實施例中，患者患有T細胞惡性病。在一典實施例中，患者患有白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一典實施例中，B細胞惡性病為非霍奇金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤。在一典實施例

中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)。在一些實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性CLL。在一些實施例中，患者患有高風險性CLL。在一些實施例中，患者患有17p染色體缺失。在一些實施例中，患者患有如骨髓生物檢體所測定之10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上之CLL。在一些實施例中，患者先前已接受一或多種抗癌劑。在一些實施例中，患者已接受細胞移植。在一些實施例中，細胞移植為造血細胞移植。在一些實施例中，細胞移植為同種異體骨髓移植或造血幹細胞移植。在一些實施例中，式(A)化合物與同種異體骨髓移植或造血幹細胞移植同時投與。在一些實施例中，在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之後投與式(A)化合物。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物(例如式(A)化合物)之量預防或減輕cGVHD，同時維持有效減少或消除患者血液中之癌細胞數目的移植體對抗白血病(GVL)反應。在一些實施例中，以每天約0.1 mg/kg至每天約100 mg/kg之間的劑量投與式(A)化合物。在一些實施例中，所投與之式(A)化合物之量為約40毫克/天、約140毫克/天、約420毫克/天、約560毫克/天或約840毫克/天。在一些實施例中，在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之後的第1天至約第1000天投與式(A)化合物。在一些實施例中，自異體抗體所驅動之cGVHD症狀發作至同種異體骨髓或造血幹細胞移植之後的約第1000天投與式(A)化合物。在一些實施例中，經口投與式(A)化合物。在一些實施例中，式(A)化合物與一或多種額外治療劑組合投與。

在一典實施例中，本文揭示在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含投與治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。在一典實施例中，本文揭示在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含投與治療有效量之式(A)化合物，其具有以下結構：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基、O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-NR$_9$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR$_9$C(O)-、-C(O)NR$_9$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NR$_9$-、-NR$_9$S(=O)$_2$-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR$_9$-、-NR$_9$C(O)O-、-CH=NO-、-

ON、-CH-、-$NR_{10}C(O)NR_{10}$-、雜芳基-、芳基-、-$NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$-、-$NR_{10}C(=NR_{11})$-、-$C(=NR_{11})NR_{10}$-、-$OC(=NR_{11})$-或-$C(=NR_{11})O$-；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

G為  ，其中，

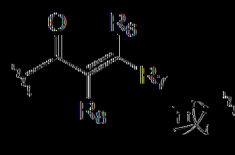
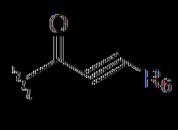
$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

各$R_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

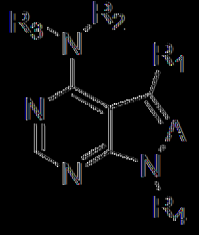
各$R_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$與$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或各$R_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。在一典實施例中，含氮雜

環為哌啶基。在一典實施例中，G為  或  。

在一典實施例中，本文揭示在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含投與治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。在一典實施例中，本文揭示在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含投與治療有效量之式(A)化合物：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基、O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-NR$_9$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR$_9$C(O)-、-C(O)NR$_9$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NR$_9$-、-NR$_9$S(=O)$_2$-、-

OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR$_9$-、-NR$_9$C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR$_{10}$C(O)NR$_{10}$-、雜芳基-、芳基-、-NR$_{10}$C(=NR$_{11}$)NR$_{10}$-、-NR$_{10}$C(=NR$_{11}$)-、-C(=NR$_{11}$)NR$_{10}$-、-OC(=NR$_{11}$)-或-C(=NR$_{11}$)O-；

L$_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或L$_3$、X與L$_4$共同形成含氮雜環；

G為  、、、或，其中，

R$_6$、R$_7$及R$_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

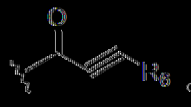
各R$_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

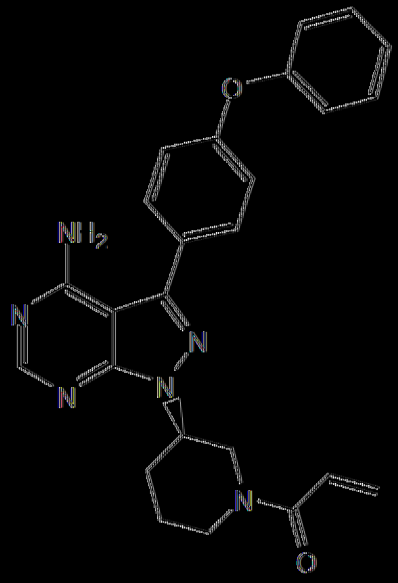
各R$_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個R$_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

R$_{10}$與R$_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

各R$_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽，其在同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞之前投與

或同時投與。在一典實施例中，$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。在一典實施例中，含氮雜環為哌啶基。在一典實施例中，G為  或  。在一典實施例中，本文揭示在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含投與治療有效量之(R)-1-(3-(4-胺基-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(依魯替尼)

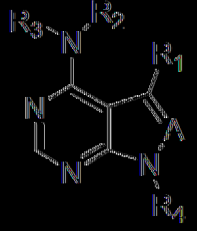


依魯替尼。

在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為肝臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為腎臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為食道cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為胃cGVHD。在一典實施例中，

患者患有癌症。在一些實施例中，患者患有血液科惡性病。在一些實施例中，患者患有B細胞惡性病。在一些實施例中，細胞移植為造血細胞移植。在一些實施例中，患者已經或即將接受同種異體骨髓或造血幹細胞移植。在一些實施例中，依魯替尼與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。在一些實施例中，依魯替尼在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之前投與。

在一些實施例中，本文揭示治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞，其中投與治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。在一些實施例中，本文揭示治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞及治療有效量之式(A)化合物：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取

代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-NR$_9$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR$_9$C(O)-、-C(O)NR$_9$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NR$_9$-、-NR$_9$S(=O)$_2$-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR$_9$-、-NR$_9$C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR$_{10}$C(O)NR$_{10}$-、雜芳基-、芳基-、-NR$_{10}$C(=NR$_{11}$)NR$_{10}$-、-NR$_{10}$C(=NR$_{11}$)-、-C(=NR$_{11}$)NR$_{10}$-、-OC(=NR$_{11}$)-或-C(=NR$_{11}$)O-；

L$_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或L$_3$、X與L$_4$共同形成含氮雜環；

G為  ，其中，

R$_6$、R$_7$及R$_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

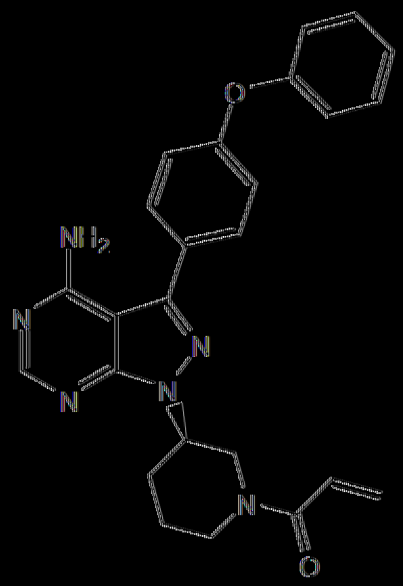
各R$_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

各R$_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或

未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$與$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或各$R_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，本文揭示治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞及治療有效量之(R)-1-(3-(4-胺基-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(依魯替尼)



依魯替尼。

在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為肝臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為腎臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為食道

cGVHD。在一些實施例中，cGVHD為胃cGVHD。在一些實施例中，患者患有癌症。在一些實施例中，患者患有血液科惡性病。在一些實施例中，患者患有B細胞惡性病。在一些實施例中，細胞移植為造血細胞移植。在一些實施例中，患者已經或即將接受同種異體骨髓或造血幹細胞移植。在一些實施例中，依魯替尼與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。在一些實施例中，依魯替尼在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之前投與。

**參考引用**

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各單獨的公開案、專利或專利申請經特定及單獨地指示以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

本發明之新穎特徵在隨附申請專利範圍中細緻闡述。將參考闡述其中利用本發明之原理的說明性實施例及其附圖的以下詳細描述來獲得對本發明之特徵及優勢的更好理解：

**圖1**例示在同種異體HSCT誘發之cGVHD伴以阻塞性細支氣管炎之小鼠模型中，膠原蛋白沈積及肺功能在治療上得到改善。A)至C)在移植後第60天對麻醉動物上進行PFT。向動物人工供氧且在除骨髓(BM)外亦接受較低劑量脾細胞(S)之動物中量測A)抗性、B)彈性及C)順應性作為肺臟功能窘迫參數。誤差棒=s.e.m。D)及E)使用梅森(Masson)三色染色法染色套組測定肺組織內之膠原蛋白沈積；藍色指示膠原蛋白沈積。D)在各處理群組中觀測到的膠原蛋白沈積之代表性影像。藍色染色表示梅森三色染色法染色的膠原蛋白。E)使用

Photoshop CS3中之分析工具以組織之藍色面積與總面積之比率的形式進行膠原沈積之定量。

**圖2**例示在C57BL/6→B10.BR模型中之cGVHD小鼠的存活率。骨髓(BM)非cGVHD小鼠、BM+脾細胞(S)移植之cGVHD無關媒劑處理小鼠或依魯替尼處理之BM+S移植小鼠的總存活率之卡普蘭邁耶曲線(Kaplan Meier plot)。

**圖3**例示在C57BL/6→B10.BR模型中之cGVHD小鼠之體重。骨髓(BM)非cGVHD小鼠、BM+脾細胞(S)移植之cGVHD無關媒劑處理小鼠或依魯替尼處理之BM+S移植小鼠的體重量測值。

**圖4**例示依魯替尼之投與使生長中心反應及肺免疫球蛋白沈積在治療上減弱。A)藉由用與若丹明(rhodamine)結合之PNA染色6 μm脾臟切片使生長中心成像。B)在第60天自移植小鼠純化脾細胞且定量生長中心B細胞之頻率。C)用與FITC結合之抗小鼠Ig染色來自第60天移植小鼠之6 μm肺臟切片。D)用Adobe Photoshop CS3進行定量。

**圖5**例示供體來源之B細胞中之BTK表現對發展BO而言是必需的。A)經較低量之WT T細胞及WT或XID(激酶惰性BTK)骨髓移植之小鼠之第60天肺功能測試。B)及C)第60天移植小鼠之肺臟、肝臟及脾臟病理學。n=5隻小鼠/組，來自2個獨立實驗。

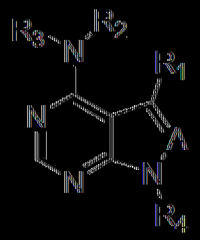
**圖6**例示BO之發展取決於供體成熟T細胞中之ITK表現。A)經WT骨髓及少量WT T細胞或ITK缺陷T細胞移植之小鼠之第60天肺功能測試。B)及C)第60天移植小鼠之肺臟、肝臟及脾臟之病理學得分。n=5隻小鼠/組，來自2個獨立實驗。

【實施方式】

交叉引用

本申請案主張於2013年12月2日申請之美國臨時申請案第61/910,944號及於2014年3月31日申請之美國臨時申請案第61/973,178號的權益，其中每一者以全文引用之方式併入本文中。

在一典實施例中，本文揭示在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含投與治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。在一典實施例中，提供治療患者之異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(A)化合物，其具有以下結構：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

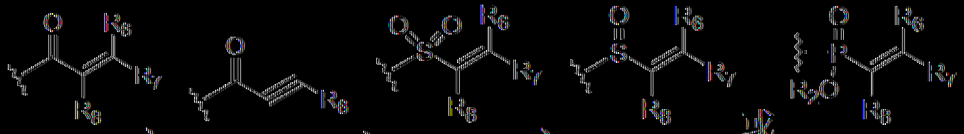
$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-

$S(=O)$、$S(=O)_2$、$NH$、$NR_9$、$NHC(O)$、$C(O)NH$、$NR_9C(O)$、$C(O)NR_9$、$S(=O)_2NH$、$NHS(=O)_2$、$S(=O)_2NR_9$、$NR_9S(=O)_2$、$OC(O)NH$、$NHC(O)O$、$OC(O)NR_9$、$NR_9C(O)O$、$CH=NO$、$ON=CH$、$NR_{10}C(O)NR_{10}$、雜芳基、芳基、$NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$、$NR_{10}C(=NR_{11})$、$C(=NR_{11})NR_{10}$、$OC(=NR_{11})$或$C(=NR_{11})O$；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

G為  、、、或，其中，

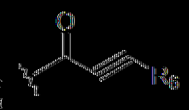
$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

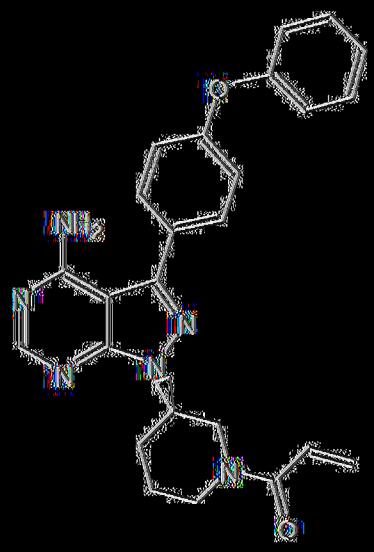
各$R_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

各$R_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$及$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或各$R_{11}$獨立地選

自由或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽，藉此治療患者之cGVHD。在一典實施例中，$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。在一典實施例中，含氮雜環為哌啶基。在一典實施例中，G為  或  。在一典實施例中，式(A)化合物為(R)-1-(3-(4-胺基-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(依魯替尼)



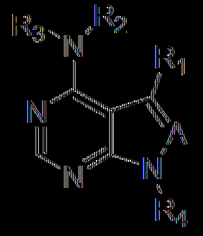
依魯替尼；

或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，患者展現異體抗體所驅動之cGVHD之一或多種症狀。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為未經治療之cGVHD。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非便皮病樣cGVHD。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為肝臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為腎臟cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為食道cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為胃cGVHD。

在一些實施例中，纖維化減少。在一些實施例中，肺纖維化減少。在一些實施例中，肝纖維化減少。在一些實施例中，組織中之免疫球蛋白(Ig)沈積減少。在一些實施例中，患者患有癌症。在一些實施例中，患者患有血液科惡性病。在一些實施例中，患者患有復發性或難治性血液科惡性病。在一些實施例中，患者患有B細胞惡性病。在一些實施例中，患者患有T細胞惡性病。在一些實施例中，患者患有白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些實施例中，B細胞惡性病為非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)。在一些實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性CLL。在一些實施例中，患者患有高危險性CLL。在一些實施例中，患者患有17p染色體缺失。在一些實施例中，患者患有如骨髓生物檢體所測定之10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上之CLL。在一些實施例中，患者先前已接受一或多種抗癌劑。在一些實施例中，患者已接受細胞移植。在一些實施例中，細胞移植為造血細胞移植。在一些實施例中，細胞移植為同種異體骨髓或造血幹細胞移植。在一些實施例中，式(A)化合物與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。在一些實施例中，在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之後投與式(A)化合物。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物(例如式(A)化合物)之量預防或減輕cGVHD，同時維持有效減少或消除患者血液中之癌細胞數目的移植體對抗白血病(GVL)反應。在一些實施例中，以每天約0.1 mg/kg至每天約100 mg/kg之間的劑量投與式(A)化合

物。在一典實施例中，所投與之式(A)化合物之量為約40毫克/天、約140毫克/天、約420毫克/天、約560毫克/天或約840毫克/天。在一典實施例中，在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之後的第1天至約第1000天投與式(A)化合物。在一典實施例中，自異體抗體所驅動之cGVHD症狀發作至同種異體骨髓或造血幹細胞移植之後的約第1000天投與式(A)化合物。在一典實施例中，經口投與式(A)化合物。在一典實施例中，式(A)化合物與一或多種額外治療劑組合投與。

在一典實施例中，本文揭示在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含投與治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。在一典實施例中，本文揭示在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含投與治療有效量之式(A)化合物，其具有以下結構：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$、-NH-、$-NR_9-$、-NHC(O)-、-C(O)NH-、$-NR_9C(O)-$、$-C(O)NR_9-$、$-S(=O)_2NH-$、$-NHS(=O)_2-$、$-S(=O)_2NR_9-$、$-NR_9S(=O)_2-$、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、$-OC(O)NR_9-$、$-NR_9C(O)O-$、-CH=NO-、-ON=CH-、$-NR_{10}C(O)NR_{10}-$、雜芳基、芳基、$-NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}-$、$-NR_{10}C(=NR_{11})-$、$-C(=NR_{11})NR_{10}-$、$-OC(=NR_{11})-$或$-C(=NR_{11})O-$；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

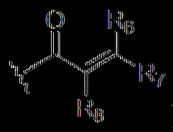
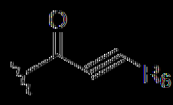
G為  、、、或，其中，

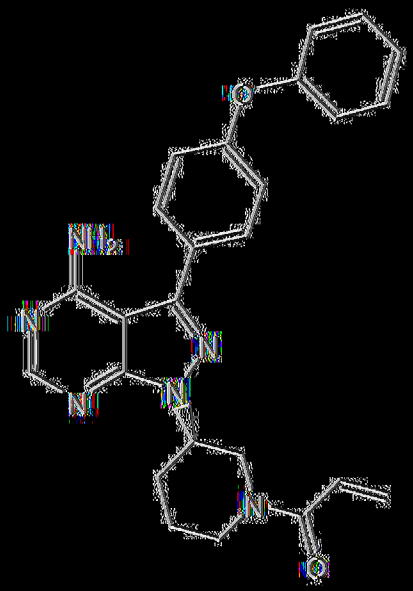
$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

各$R_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

各$R_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$與$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或各$R_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。在一典實施例中，含氮雜環為哌啶基。在一典實施例中，G為  或  。在一典實施例中，本文揭示在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含投與治療有效量之(R)-1-(3-(4-胺基-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(依魯替尼)

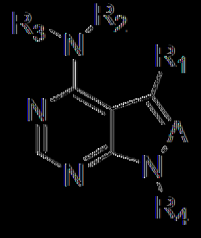


依魯替尼。

在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官

cGVHD。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一典實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一典實施例中，患者患有癌症。在一典實施例中，患者患有血液科惡性病。在一典實施例中，患者患有B細胞惡性病。在一典實施例中，患者患有T細胞惡性病。在一典實施例中，患者患有白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一典實施例中，依魯替尼之量預防或減輕異體抗體所驅動之cGVHD，同時維持有效減少或消除患者血液中之癌細胞數目的移植體對抗白血病(GVL)反應。在一典實施例中，細胞移植為造血細胞移植。在一典實施例中，患者已經或即將接受同種異體骨髓或造血幹細胞移植。在一典實施例中，依魯替尼與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。在一典實施例中，依魯替尼在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之前投與。

在一典實施例中，本文揭示治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞及治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。在一典實施例中，本文揭示治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞及治療有效量之式(A)化合物，其具有以下結構：



式(A)：

其中：

A為N；

$R_1$為苯基、O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

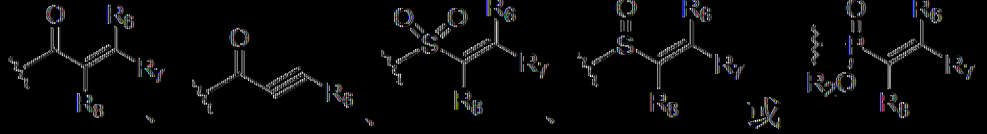
$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-$NR_9$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$NR_9$C(O)-、-C(O)$NR_9$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR_9$-、-$NR_9$S(=O)$_2$-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)$NR_9$-、-$NR_9$C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-$NR_{10}$C(O)$NR_{10}$-、雜芳基-、芳基-、-$NR_{10}$C(=$NR_{11}$)$NR_{10}$-、-$NR_{10}$C(=$NR_{11}$)-、-C(=$NR_{11}$)$NR_{10}$-、-OC(=$NR_{11}$)-或-C(=$NR_{11}$)O-；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

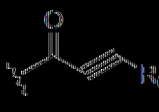
G為  、、、或，其中，

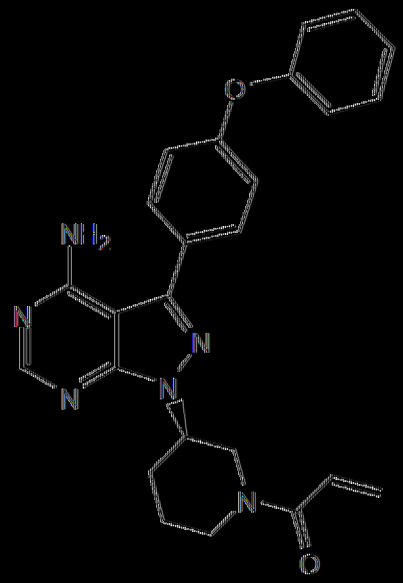
$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

各$R_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

各$R_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$與$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或各$R_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。在一典實施例中，含氮雜環為哌啶基。在一典實施例中，G為  或  。在一典實施例中，本文揭示治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞及治療有效量之(R)-1-(3-(4-胺基-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(依魯替尼)

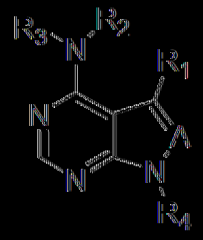


依魯替尼。

在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，患者患有癌症。在一些實施例中，患者患有血液學惡性病。在一些實施例中，患者患有B細胞惡性病。在一些實施例中，患者患有T細胞惡性病。在一些實施例中，患者患有白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些實施例中，依魯替尼預防或減輕異體抗體所驅動之cGVHD，同時維持有效減少或消除患者血液中之癌細胞數目的移植體對抗白血病(GVL)反應。在一些實施例中，細胞移植為造血細胞移植。在一些實施例中，患者已經或即將接受同種異體骨髓或造血幹細胞移植。在一些實施例中，依魯替尼與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。在一些實施例中，依魯替尼在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之前投與。

在一些實施例中，提供式(A)化合物之用途，其用於治療患者之

異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)，其中式(A)具有以下結構：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基、O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-NH-、-$NR_9$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$NR_9$C(O)-、-C(O)$NR_9$-、-$S(=O)_2$NH-、-$NHS(=O)_2$-、-$S(=O)_2NR_9$-、-$NR_9S(=O)_2$-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)$NR_9$-、-$NR_9$C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-$NR_{10}$C(O)$NR_{10}$-、雜芳基-、芳基-、-$NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$-、-$NR_{10}C(=NR_{11})$-、-$C(=NR_{11})NR_{10}$-、-OC(=$NR_{11}$)-或-C(=$NR_{11}$)O-；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之

雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

G為  、、、或，其中，

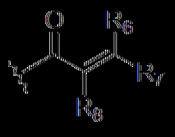
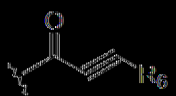
$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

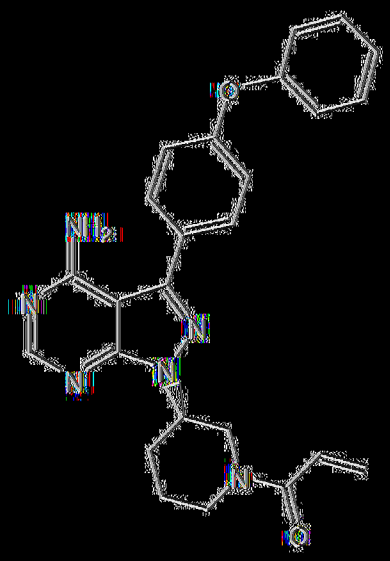
各$R_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

各$R_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$與$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

各$R_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。在一典實施例中，含氮雜環為哌啶基。在一典實施例中，G為  或  。在一典實施例中，式(A)化合物為(R)-1-(3-(4-胺基-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(依魯替尼)



依魯替尼；

或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，患者展現一或多種cGVHD症狀。在一典實施例中，cGVHD為未經治療之cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為非便皮病樣cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為多器官cGVHD。在一典實施例中，cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一典實施例中，cGVHD為肺臟cGVHD。在一典實施例中，纖維化減少。在一典實施例中，肺纖維化減少。在一典實施例中，肝纖維化減少。在一典實施例中，組織中之免疫球蛋白(Ig)沈積減少。在一典實施例中，患者患有癌症。在一典實施例中，患者患有血液科惡性病。在一典實施例中，患者患有復發性或難治性血液科惡性病。在一典實施例中，患者患有B細胞惡性病。在一典實施例中，患者患有T細胞惡性病。在一典實施例中，患者患有白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一典實施例中，B細胞惡性病為非霍奇金氏淋巴瘤。在一典實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)。在一典實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性B細胞惡性病。在一典實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤。在一典

實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性CLL。在一些實施例中，患者患有高危險性CLL。在一些實施例中，患者患有17p染色體缺失。在一些實施例中，患者患有如骨髓生物檢體所測定之10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上之CLL。在一些實施例中，患者先前已接受一或多種抗癌劑。在一些實施例中，患者已接受細胞移植。在一些實施例中，細胞移植為造血細胞移植。在一些實施例中，細胞移植為同種異體骨髓或造血幹細胞移植。在一些實施例中，式(A)化合物與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。在一些實施例中，在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之後投與式(A)化合物。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物(例如式(A)化合物)之量預防或減輕cGVHD，同時維持有效減少或消除患者血液中之癌細胞數目的移植體對抗白血病(GVL)反應。在一些實施例中，式(A)化合物之量對應於每天約0.1 mg/kg至每天約100 mg/kg之間的劑量。在一些實施例中，式(A)化合物之量為約40毫克/天、約140毫克/天、約420毫克/天、約560毫克/天或約840毫克/天。在一些實施例中，在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之後的第1天至約第1000天投與式(A)化合物。在一些實施例中，自異體抗體所驅動之cGVHD症狀發作至同種異體骨髓移植或造血幹細胞移植之後的約第1000天投與式(A)化合物。在一些實施例中，式(A)化合物適合於經口投與。在一些實施例中，式(A)化合物與一或多種額外治療劑組合投與。

**特定術語**

應理解，前述一般描述及以下詳細描述僅具例示性及解釋性且不限制所主張之任何標的物。在本申請案中，除非另外明確陳述，否

則單數之使用包括複數。必須指出，除非上下文另外明確指定，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另外陳述，否則「或」之使用意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」之其他形式之使用不具限制性。

如本文所使用之「改善」係指可歸因於化合物或組合物之投與或與其相關之任何嚴重程度減輕、發作延遲、進程減緩或異體抗體所驅動之cGVHD之持續時間縮短，不論永久性或暫時性，持續性或短暫性。

如本文所使用之「ACK」及「可接近半胱胺酸激酶」為同物異名。其意謂具有可接近半胱胺酸殘基之激酶。ACK包括(但不限於)BTK、ITK、Bmx/ETK、TEC、EFGR、HER4、HER4、LCK、BLK、C-src、FGR、Fyn、HCK、Lyn、YES、ABL、Brk、CSK、FER、JAK3、SYK。在一些實施例中，ACK為TEC家族激酶。在一些實施例中，ACK為HER4。在一些實施例中，ACK為BTK。在一些實施例中，ACK為ITK。

如本文所使用之術語「布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase)」係指如例如美國專利第6,326,469號(Genbank寄存編號NP_000052)中所揭示之來自智人(Homo sapiens)之布魯頓氏酪胺酸激酶。

如本文所使用之術語「布魯頓氏酪胺酸激酶同源物」係指布魯頓氏酪胺酸激酶之直系同源物，例如來自小鼠(Genbank寄存編號

AAB47246)、狗(Genbank寄存編號XP_549139.)、大鼠(Genbank寄存編號NP_001007799)、雞(Genbank寄存編號NP_989564)或斑馬魚(Genbank寄存編號XP_698117)之直系同源物，及對布魯頓氏酪胺酸激酶之一或多種受質(例如具有胺基酸序列「AVLESEEELYSSARQ」SEQ ID NO:1之肽受質)展現激酶活性之前述中之任一者之融合蛋白。

本文所使用之術語「同源半胱胺酸」係指在與如本文所定義之布魯頓氏酪胺酸激酶之半胱胺酸481之序列位置同源的序列位置發現之半胱胺酸殘基。舉例而言，半胱胺酸482為布魯頓氏酪胺酸激酶之大鼠直系同源物之同源半胱胺酸；半胱胺酸479為雞直系同源物之同源半胱胺酸；且半胱胺酸481為斑馬魚直系同源物中之同源半胱胺酸。在另一實例中，TXK (與布魯頓氏酪胺酸相關之Tec激酶家族成員)之同源半胱胺酸為Cys 350。

如本文所使用之術語「不可逆BTK抑制劑」係指可與BTK之胺基酸殘基形成共價鍵之BTK抑制劑。在一個實施例中，BTK之不可逆抑制劑可與BTK之Cys殘基形成共價鍵；在特定實施例中，不可逆抑制劑可與BTK之Cys 481殘基(或其同源物)或另一酪胺酸激酶之同源對應位置中之半胱胺酸殘基形成共價鍵，如圖7中所示。

術語「個體(individual)」、「患者」及「個體(subject)」可互換使用。其係指哺乳動物(例如人類)，其為治療或觀測之目標。術語不應理解為需要醫學從業者(例如醫師、醫師助理、護士、護理員或安寧療護工作者)之監督。

如本文所使用之術語「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括減輕異體抗體所驅動之cGVHD嚴重程度、延遲

cGVHD發作、引起cGVHD消退、緩解由cGVHD引起之病狀或停止由cGVHD產生之症狀。術語「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括(但不限於)預防性及/或治療性治療。

如本文所使用之「異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病」係指部分歸因於諸如造血幹細胞移植之同種異體移植之後產生異體抗體而發展之慢性GVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。

**移植體對抗宿主疾病**

在一些實施例中，本文描述在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之組合物，藉此治療異體抗體所驅動之cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為未經治療之cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，cGVHD為肝臟cGVHD。在一些實施例中，cGVHD為腎臟cGVHD。在一些實施例中，cGVHD為食道cGVHD。在一些實施例中，cGVHD為胃cGVHD。在一些實施例中，患者已接受造血細胞移

植。在一些實施例中，患者已接受周邊血液幹細胞移植。在一些實施例中，患者已接受骨髓移植。在一些實施例中，在投與細胞移植之前投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。在一些實施例中，在投與細胞移植之後投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之投與與細胞移植之投與同時進行。在一些實施例中，在異體抗體所驅動之cGVHD症狀發作之後投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。在一些實施例中，患者展現異體抗體所驅動之cGVHD之一或多種症狀。

在一些實施例中，本文進一步描述在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)的組合物。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，患者需要造血細胞移植。在一些實施例中，患者需要周邊血液幹細胞移植。在一些實施例中，患者需要骨髓移植。在一些實施例中，在投與細胞移植之前投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。在一些實施例中，在投與細胞移植之後投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸

如依魯替尼)。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之投與與細胞移植之投與同時進行。在一些實施例中，患者展現異體抗體所驅動之cGVHD之一或多種症狀。

在一些實施例中，本文描述在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之依魯替尼的組合物，藉此治療異體抗體所驅動之cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為未經治療之cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，患者已接受造血細胞移植。在一些實施例中，患者已接受周邊血液幹細胞移植。在一些實施例中，患者已接受骨髓移植。在一些實施例中，在投與細胞移植之前投與依魯替尼。在一些實施例中，在投與細胞移植之後投與依魯替尼。在一些實施例中，依魯替尼之投與與細胞移植之投與同時進行。在一些實施例中，在異體抗體所驅動之cGVHD之症狀發作之後投與依魯替尼。在一些實施例中，患者展現異體抗體所驅動之cGVHD之一或多種症狀。

本文描述在需要幹細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之依魯替尼的組合物。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD

為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，患者需要造血幹細胞移植。在一些實施例中，患者需要周邊血液幹細胞移植。在一些實施例中，患者需要骨髓移植。在一些實施例中，在投與幹細胞移植之前投與依魯替尼。在一些實施例中，在投與幹細胞移植之後投與依魯替尼。在一些實施例中，依魯替尼之投與與幹細胞移植之投與同時進行。在一些實施例中，在投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞之前、之後或同時投與依魯替尼。

本文進一步描述治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞，其中在投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞之前、之後或同時投與治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。

諸如白血病、淋巴瘤及骨髓瘤之增生性血液病症的治療通常涉及一或多種形式之化學療法及/或輻射療法。此等治療破壞惡性細胞，但亦破壞健康的血細胞。同種異體造血細胞移植為治療包括例如B細胞及T細胞惡性病之多種血液科惡性病的有效療法。在同種異體造血細胞移植中，來自不相關或相關(但並非同卵雙胞胎)供體之骨髓(或在一些狀況下，周邊血液)用於替換癌症患者體內被破壞的健康血細胞。骨髓(或周邊血液)含有幹細胞，該等幹細胞為血液中存在之所有不同細胞類型(例如紅細胞、吞噬細胞、血小板及淋巴細胞)之前體細胞。已知同種異體造血細胞移植具有恢復作用及治癒作用。恢復作

用由幹細胞重新注入血液之細胞組分的能力產生。同種異體造血細胞移植之治癒特性主要源自移植體對抗白血病(GVL)效應。自供體移植之造血細胞(特定言之，T淋巴細胞)攻擊癌細胞，增強其他治療形式之抑制作用。基本上，GVL效應包含由來源於移植之血細胞對癌細胞之攻擊，使得惡性病在移植之後會復發的可能性較低。控制GVL效應可預防GVL效應升級為GVHD。亦已知類似的抗腫瘤作用(移植體對抗腫瘤)。

同種異體造血細胞移植通常對患者有毒。此毒性起源於很難從同種異體BMT之移植體對抗宿主病(GVHD)中分離之GVL或GVT效應(通常致死性併發症)。

GVHD為同種異體造血細胞移植(HCT)之主要併發症。GVHD為識別組織相容性抗原及宿主之其他組織抗原的供體移植體中之T細胞引發的發炎疾病，且GVHD係由多種效應細胞及發炎性細胞因子介導。GVHD以急性及慢性兩種形式呈現。最常見的症狀器官為皮膚、肝臟及胃腸道。GVHD可能涉及其他器官，諸如肺。GVHD之治療成功率一般僅為50%至75%；其餘患者一般未存活。此免疫介導性病症之危險及嚴重程度與造血細胞之宿主及供體之間的不匹配程度直接相關。舉例而言，GVHD在高達30%具有人類白細胞抗原(HLA)匹配同胞骨髓之受體內、在高達60% HLA匹配不相關供體骨髓之受體內且在更高百分比HLA不匹配骨髓之受體內產生。患有輕度腸道GVHD之患者呈現厭食、噁心、嘔吐、腹痛及腹瀉，而患有重度GVHD之患者因此等症狀而致殘。若未經治療，則腸道GVHD之症狀持續且經常會惡化；較罕見自行緩解。在其最嚴重的形式下，GVHD導致腸道黏膜大

部分上皮細胞壞死且剝落，其常常為致命的病狀。急性GVHD之症狀通常在移植100天內呈現。慢性GVHD之症狀通常稍微晚些呈現，長達同種異體HCT之後三年，且經常發展出急性GVHD之病史。

本文描述在需要細胞移植之患者中預防發生異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)或減輕發生異體抗體所驅動之cGVHD之嚴重程度的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之依魯替尼的組合物。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，患者需要造血細胞移植。本文進一步描述治療患者以便緩解骨髓介導性疾病，同時緩解因此發展之移植體對抗宿主疾病(GVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞，其中治療有效量之依魯替尼在同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞之前或同時投與。在一些實施例中，患者患有癌症。在一些實施例中，患者患有血液科惡性病。在一些實施例中，患者患有B細胞惡性病。在一些實施例中，患者患有T細胞惡性病。在一些實施例中，患者患有白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些實施例中，本文所揭示之化合物預防或減輕cGVHD，同時維持有效減少或消除患者血液中之癌細胞數目的移植體對抗白血病(GVL)反應。在一些實施例中，患者已經或即將接受同種異體骨髓或造血幹細胞移植。在一些實施例中，依魯替尼與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。在一些實施例中，依魯替尼在同種異體骨髓或造血幹細

胞移植之前投與。在一些實施例中，依魯替尼在同種異體骨髓或造血幹細胞移植之後投與。

在一些實施例中，患者患有非霍奇金(non-Hodgkin)淋巴瘤。在一些實施例中，患者患有霍奇金(Hodgkin)淋巴瘤。在一些實施例中，患者患有B細胞惡性病。

在一些實施例中，本文揭示治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞及治療有效量之BTK抑制劑。

在一些實施例中，本文揭示在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之BTK抑制劑的組合物，藉此治療異體抗體所驅動之cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為未經治療之cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，纖維化減少。在一些實施例中，肺纖維化減少。在一些實施例中，肝纖維化減少。在一些實施例中，組織中之免疫球蛋白(Ig)沈積減少。在一些實施例中，患者已接受造血細胞移植。在一些實施例中，患者已接受周邊血液幹細胞移植。在一些實施例中，患者已接受骨髓移植。在一些實施例中，在投與細胞移植之前投與BTK抑制劑。在一些實施例中，在投與細胞移植之後投與BTK

抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑之投與與細胞移植之投與同時進行。在一些實施例中，在異體抗體所驅動之cGVHD症狀發作之後投與BTK抑制劑。在一些實施例中，患者展現異體抗體所驅動之cGVHD之一或多種症狀。

在一些實施例中，本文描述在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之BTK抑制劑的組合物。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，患者需要造血細胞移植。在一些實施例中，患者需要周邊血液幹細胞移植。在一些實施例中，患者需要骨髓移植。在一些實施例中，在投與細胞移植之前投與BTK抑制劑。在一些實施例中，在投與細胞移植之後投與BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑之投與與細胞移植之投與同時進行。在一些實施例中，BTK抑制劑在同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞投與之前、之後或同時投與。在一些實施例中，患者展現異體抗體所驅動之cGVHD之一或多種症狀。

在一些實施例中，本文揭示治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞及治療有效量之ITK抑制劑。

在一些實施例中，本文揭示在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之ITK抑制劑的組合物，藉此治療異體抗體所驅動之cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為未經治療之cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，患者已接受造血細胞移植。在一些實施例中，患者已接受周邊血液幹細胞移植。在一些實施例中，患者已接受骨髓移植。在一些實施例中，在投與細胞移植之前投與ITK抑制劑。在一些實施例中，在投與細胞移植之後投與ITK抑制劑。在一些實施例中，ITK抑制劑之投與與細胞移植之投與同時進行。在一些實施例中，在異體抗體所驅動之cGVHD症狀發作之後投與ITK抑制劑。在一些實施例中，患者展現異體抗體所驅動之cGVHD之一或多種症狀。

在一些實施例中，本文描述在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之ITK抑制劑的組合物。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為多器官cGVHD。在一些實施例中，異體抗體所驅動之cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，異體抗體所

驅動之cGVHD為肺臟cGVHD。在一些實施例中，患者需要造血細胞移植。在一些實施例中，患者需要周邊血液幹細胞移植。在一些實施例中，患者需要骨髓移植。在一些實施例中，在投與細胞移植之前投與ITK抑制劑。在一些實施例中，在投與細胞移植之後投與ITK抑制劑。在一些實施例中，ITK抑制劑之投與與細胞移植之投與同時進行。在一些實施例中，ITK抑制劑在同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞投與之前、之後或同時投與。在一些實施例中，患者展現異體抗體所驅動之cGVHD之一或多種症狀。

**組合療法**

在一些實施例中，本文描述在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含投與治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)及額外治療劑。

本文進一步描述在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)的組合物及額外治療劑。

在一些實施例中，本文進一步描述治療患者以便緩解，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞，其中在同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞投與之前、之後或同時投與治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及額外治療劑。在一些實施例中，向個體投與額外療法，諸如(但不限於)體

外光除去法或輸注間葉細胞幹細胞或供體淋巴細胞。

在一些實施例中，額外治療劑為抗GVHD治療劑。在一些實施例中，抗GVHD治療劑為免疫抑制藥物。在一些實施例中，免疫抑制藥物包括環孢靈、他克莫司(tacrolimus)、甲胺喋呤、黴酚酸嗎啉乙酯、皮質類固醇、硫唑嘌呤(azathioprine)或抗胸腺細胞球蛋白(ATG)。在一些實施例中，免疫抑制藥物為單株抗體(例如抗CD3、抗CD5及抗IL-2抗體)。在一些實施例中，免疫抑制藥物為黴酚酸嗎啉乙酯、阿侖妥珠單抗(Alemtuzumab)、抗胸腺細胞球蛋白(ATG)、西羅莫司(Sirolimus)、他克莫司、沙立度胺(Thalidomide)、達利珠單抗(Daclizumab)、英利昔單抗(Infliximab)或氯法齊明(Clofazimine)，其對治療慢性GVHD有用。在一些實施例中，額外治療劑為地尼介白素(denileukin diftitox)、去纖維蛋白多核苷酸(defibrotide)、布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)或噴司他丁(pentostatin)。

在一些實施例中，額外治療劑為IL-6受體抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為IL-6受體抗體。

在一些實施例中，額外治療劑為TLR5促效劑。

在一些實施例中，患者經受額外療法，諸如體外光除去法或輸注間葉細胞幹細胞或供體淋巴細胞。

在一些實施例中，額外治療劑為局部活性皮質類固醇(TAC)。在一些實施例中，TAC為二丙酸倍氯米松、二丙酸阿氯米松、布斯得奈德(busedonide)、22S布斯奈德(22S busesonide)、22R布地奈德、倍氯米松-17-單丙酸酯、倍他米松(betamethasone)、丙酸氯倍他索

(clobetasol propionate)、地塞米松(dexamethasone)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、氟尼縮松(flunisolide)、乙酸氟輕鬆(fluocinonide)、氟氫縮松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、哈西奈德(halcinocide)、糠酸莫米他松(mometasone furoate)、曲安奈德(triamcinalone acetonide)或其組合。

在一些實施例中，額外治療劑為抗真菌劑。在一些實施例中，額外治療劑為耐絲他汀(nystatin)、克黴唑(clotrimazole)、兩性黴素(amphotericin)、氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑(itraconazole)或其組合。

在一些實施例中，額外治療劑為催涎劑(sialogogue)。在一些實施例中，額外治療劑為西維美林(cevimeline)、匹魯卡品(pilocarpine)、氨甲醯甲膽鹼(bethanechol)或其組合。

在一些實施例中，額外治療劑為局部麻醉劑。在一些實施例中，額外治療劑為利多卡因(lidocaine)、達克羅寧(dyclonine)、苯海拉明(diphenhydramine)、多慮平(doxepin)或其組合。

在本文所描述之方法中，可使用此項技術中已知之任何適合於化學療法、生物療法、免疫抑制及放射線療法的技術。舉例而言，化學治療劑可為任何展現針對個體之癌細胞或贅生性細胞之殺傷作用的藥劑。舉例而言，化學治療劑可為(但不限於)蒽環黴素、烷化劑、烷基磺酸鹽、氮丙啶、乙烯亞胺、甲基三聚氰胺、氮芥、亞硝基脲、抗生素、抗代謝物、葉酸類似物、嘌呤類似物、嘧啶類似物、酶、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、含鉑藥劑或細胞因子。化學治療劑較佳為已

知對癌性或贅生性之特定細胞類型有效的藥劑。在一些實施例中，化學治療劑對治療造血性惡性病有效，該等藥劑諸如噻替派(thiotepa)、順鉑(cisplatin)基化合物及環磷醯胺。細胞因子包括干擾素、G-CSF、紅血球生成素、GM-CSF、介白素、副甲狀腺、荷爾蒙及其類似物。生物療法包括阿侖妥珠單抗、利妥昔單抗(rituximab)、貝伐單抗(bevacizumab)、血管分裂劑、來那度胺(lenalidomide)及其類似物。放射增敏劑包括苯醯胺及其類似物。

在一些實施例中，ACK抑制劑與化學治療劑或生物藥劑組合投與，該藥劑係選自抗體、B細胞受體路徑抑制劑、T細胞受體抑制劑、PI3K抑制劑、IAP抑制劑、mTOR抑制劑、放射性免疫治療劑、DNA損傷劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑、hedgehog抑制劑、Hsp90抑制劑、端粒酶抑制劑、Jak1/2抑制劑、蛋白酶抑制劑、IRAK抑制劑、PKC抑制劑、PARP抑制劑、CYP3A4抑制劑、AKT抑制劑、Erk抑制劑、蛋白酶體抑制劑、烷化劑、抗代謝物、植物鹼、類萜、細胞毒素、拓撲異構酶抑制劑或其組合。在一些實施例中，B細胞受體路徑抑制劑為CD79A抑制劑、CD79B抑制劑、CD19抑制劑、Lyn抑制劑、Syk抑制劑、PI3K抑制劑、Blnk抑制劑、PLCγ抑制劑、PKCβ抑制劑、CD22抑制劑、Bcl-2抑制劑、IRAK 1/4抑制劑、JAK抑制劑(例如蘆可替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、CYT387、萊斯替尼(lestauritinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、TG101348、SAR302503、托法替尼(tofacitinib)(Xeljanz)、依那西普(etanercept)(Enbrel)、GLPG0634、R256)、微管抑制劑、Topo II抑制劑、抗TWEAK抗體、抗IL17雙特異性抗體、CK2抑制劑、間變性淋

巴瘤激酶(ALK)及c-Met抑制劑、諸如去甲基酶、HDM、LSDI及KDM之去甲基酶抑制劑、諸如螺環哌啶衍生物之脂肪酸合成酶抑制劑、糖皮質類固醇受體促效劑、融合抗CD 19細胞毒性劑共軛物、抗代謝物、p70S6K抑制劑、免疫調節劑、AKT/PKB抑制劑、半胱天冬酶原-3活化劑PAC-1、BRAF抑制劑、乳酸去氫酶A (LDH-A)抑制劑、CCR2抑制劑、CXCR4抑制劑、趨化因子受體拮抗劑、DNA雙鏈斷裂修復抑制劑、NOR202、GA-101、TLR2抑制劑或其組合。在一些實施例中，T細胞受體抑制劑為莫羅莫那-CD3 (Muromonab-CD3)。在一些實施例中，化學治療劑係選自利妥昔單抗(美羅華(rituxan))；卡非唑米(carfilzomib)；氟達拉濱(fludarabine)；環磷醯胺；長春新鹼(vincristine)；潑尼松龍(prednisalone)；苯丁酸氮芥；異環磷醯胺；小紅莓(doxorubicin)；美沙拉嗪(mesalazine)；沙立度胺；雷利米得(revlimid)；來那度胺；替西羅莫司(temsirolimus)；依維莫司(everolimus)；福他替尼(fostamatinib)；太平洋紫杉醇(paclitaxel)；多烯紫杉醇(docetaxel)；奧伐木單抗(ofatumumab)；地塞米松；苯達莫司汀(bendamustine)；潑尼松(prednisone)；CAL-101；異貝莫單抗(ibritumomab)；托西莫單抗(tositumomab)；硼替佐米(bortezomib)；噴司他丁；內皮抑制素；利托那韋(ritonavir)；酮康唑(ketoconazole)；抗VEGF抗體；赫賽汀(herceptin)；西妥昔單抗(cetuximab)；順鉑；卡鉑(carboplatin)；多烯紫杉醇；埃羅替尼(erlotinib)；足葉乙甙(etopiside)；5-氟尿嘧啶；吉西他濱(gemcitabine)；異環磷醯胺；甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate) (格列衛(Gleevec))；吉非替尼(gefitinib)；埃羅替尼；丙卡巴肼

(procarbazine)；潑尼松；伊立替康(irinotecan)；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；氮芥(mechlorethamine)；甲胺喋呤(methotrexate)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；太平洋紫杉醇；索拉非尼(sorafenib)；舒尼替尼(sunitinib)；拓朴替康(topotecan)；長春鹼(vinblastine)；GA-1101；達沙替尼(dasatinib)；西普亮塞-T (Sipuleucel-T)；二硫龍(disulfiram)；表沒食子兒茶素-3-沒食子酸鹽(epigallocatechin-3-gallate)；鹽孢菌素A (salinosporamide A)；ONX0912；CEP-18770；MLN9708；R-406；來那諾胺(lenalinomide)；螺環哌啶衍生物；喹唑啉甲醯胺氮雜環丁烷化合物；噻替派；DWA2114R；NK121；IS 3 295；254-S；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedepa)及烏瑞替派(uredepa)；乙烯亞胺，甲基三聚氰胺，諸如六甲蜜胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(triethylenephosphoramide)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramide)及三甲基三聚氰胺；萘氮芥(chlornaphazine)；雌氮芥(estramustine)；異環磷醯胺；氮芥；氧化物鹽酸鹽；諾波黴素(novobiocin)；膽固醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)；潑尼氮芥(prednimustine)；曲磷胺(trofosfamide)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomycin)、放射菌素(actinomycin)、安麴黴素(anthramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素(bleomycins)、放線

菌素C(cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡柔比星(carubicin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、泊非羅黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰基嘌呤(6-mercaptopurine)、硫米嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、氮紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如醛葉酸；乙醯葡

醛酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；安吖啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比山群(bisantrene)；依達曲沙(edatrexate)；地磷醯胺(defosfamide)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基尿素(hydroxyurea)；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吖啶(nitracrine)；噴司他丁；蛋氨氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；多醣-K；雷佐生(razoxane)；西佐喃(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；胞嘧啶阿拉伯糖(cytosine arabinoside)；類紫杉醇(taxoid)，例如太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇；6-硫代鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物；鉑；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素C(mitomycin C)；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞濱(vinorelbine)；溫諾平(Navelbine)；諾安托(Novantrone)；替尼泊甙(teniposide)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤；希羅達(Xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT1 1；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；視黃酸(retinoic acid)；艾斯普黴素(esperamycin)；卡培他濱(capecitabine)；及其醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；抗激素

劑，諸如抗雌激素，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、芳香酶抑制4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、那洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene) (Fareston)；抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；ACK抑制劑，諸如AVL-263(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)或其組合。

當額外藥劑與ACK抑制劑共同投與時，額外藥劑及ACK抑制劑無需在相同的醫藥組合物中投與，且由於不同的物理及化學特性，視情況藉由不同途徑投與。根據例如已建立之方案進行初始投與，且隨後基於觀測到的作用，修改劑量、投藥模式及投藥時間。

僅舉例而言，若個體在接受ACK抑制劑時所經受之副作用為噁心，則隨後與ACK抑制劑組合投與鎮吐劑為適當的。

或僅舉例而言，藉由投與佐劑來增強本文所描述之ACK抑制劑

之治療效果(亦即，佐劑本身治療效益極小，但與另一治療劑組合時對患者之總治療效益增強)。或僅舉例而言，藉由與本文所描述之ACK抑制劑一起投與亦具有治療效益之另一種治療劑(其亦包括治療方案)來提高個體所獲得之效益。在任何情況下，與所治療之疾病、病症無關，患者所獲得之總效益在一些實施例中為兩種治療劑之簡單加合，或在其他實施例中，患者獲得協同效益。

所用化合物之特定選擇將視主治醫師之診斷及其對患者病況及適當治療方案之判斷而定。視患者之病症、病狀之性質及所使用之化合物之實際選擇而定，視情況並行(例如同時、基本上同時或在相同的治療方案內)或依次投與化合物。基於對所治療之疾病及患者之病狀的評估，確定在治療方案期間各治療劑之投與順序及重複投與次數。

在一些實施例中，當藥物用於治療組合中時，治療有效劑量變化。以實驗方式確定用於組合治療方案中之藥物及其他藥劑之治療有效劑量的方法描述於文獻中。舉例而言，節拍給藥之使用(亦即提供更頻繁的較低劑量以使有毒副作用最小化)已充分描述於文獻中，組合治療進一步包括在多個時間開始及終止之週期性治療以幫助臨床管理患者。

就本文所描述之組合療法而言，共同投與之化合物的劑量理所當然將視所採用之共同藥物之類型、所採用之特定藥物、所治療之病症等而不同。另外，當與額外治療劑共同投與時，本文所描述之ACK抑制劑與額外治療劑同時投與或依次投與。若依次投與，則主治醫師將決定與生物學活性劑組合投與蛋白質之適當次序。

若額外治療劑與ACK抑制劑同時投與，則視情況以單一的、統一的形式或多種形式(僅舉例而言，以單個丸劑或兩種單獨的丸劑形式)提供多種治療劑。在一些實施例中，以多種劑量提供治療劑中之一者或以多種劑量形式提供兩者。若不同時投與，則多種劑量之間的時序為自約零週以上至約四週以下。另外，組合方法、組合物及調配物不限於僅使用兩種藥劑；亦預想使用多種治療組合。

應理解，治療、預防或改善需要緩解之病狀的給藥方案可根據多種因素作出修改。此等因素包括個體所罹患之病症，以及個體之年齡、體重、性別、飲食及醫學病況。因此，實際上所採用之給藥方案可能變化很大，且因此可偏離本文所闡述之給藥方案。

在一些實施例中，組成本文所揭示之組合療法之醫藥劑以組合劑型或以意欲用於實質上同時投藥之分開的劑型投與。在一些實施例中，依次投與組成組合療法之醫藥劑，其中任一治療化合物係藉由需要兩步驟投藥之方案投與。在一些實施例中，兩步驟投藥方案需要依次投與活性劑或分開投與單獨的活性劑。視各醫藥劑之特性(諸如醫藥劑之效能、溶解度、生物可用性、血漿半衰期及動力學概況)而定，多個投與步驟之間的時間段可在幾分鐘至數小時範圍內。在一些實施例中，目標分子濃度之晝夜變化確定最佳劑量間隔。

在一些實施例中，以統一劑型投與ACK抑制劑化合物及額外治療劑。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物及額外治療劑以單獨劑型投與。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物與額外治療劑同時或依次投與。

**投藥**

在一些實施例中，本文描述在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含投與治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。

本文進一步描述在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)的組合物。

在一些實施例中，本文進一步描述治療患者以便緩解，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞，其中在同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞之前或同時投與治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。

ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)在罹患cGVHD之前、期間或之後投與。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)用作預防劑且向具有罹患cGVHD傾向之個體(例如同種異體移植受體)持續投與。在一些實施例中，在罹患異體抗體所驅動之cGVHD期間或之後儘快向個體投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。在一些實施例中，在症狀發作前48小時內，在症狀發作前6小時內或在症狀發作3小時內開始投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。在一些實施例中，經由任何常用途徑，諸如靜脈內注射、快速注射、5分鐘至約5小時之輸注、丸劑、膠囊、錠劑、經皮貼

片、頰內輸送及其類似途徑或其組合來開始投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。應在偵測到發作病症或懷疑為發作病症之後一旦可實行即投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)且持續治療疾病所必需之時間長度，諸如，約1個月至約3個月。治療持續時間對於各個體可不同，且長度可使用已知準則來確定。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)投與持續至少2週，約1個月至約5年之間或約1個月至約3年。

治療有效量將視病症之嚴重程度及病程、先前療法、患者健康狀況、體重及對藥物之反應及治療醫師之判斷而定。預防有效量視患者健康狀況、體重、疾病之嚴重程度及病程、先前療法、對藥物之反應及治療醫師之判斷而定。

在一些實施例中，在例如一日三次、一日兩次、一日一次、每隔一天或每隔3天之規律的基礎上，向患者投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。在其他實施例中，在例如一日兩次繼而一日一次繼而一日三次，或每週前兩日或一週第一、第二及第三天之間斷的基礎上，向患者投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。在一些實施例中，間斷給藥與規律給藥效果相同。在其他或替代性實施例中，僅在患者展現例如疼痛發作或發熱發作或炎症發作或皮膚病症發作之特定症狀時投與ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。各化合物之給藥時程可視其他化合物而定或可與其他化合物無關。

在患者病狀未改善之情況下，在醫生判斷後可長期投與化合

物，亦即持續延長的時間段，包括在患者之整個壽命期間以便改善或以其他方式控制或限制患者病症之症狀。

在患者狀態改善之情況下，在醫生判斷後可持續提供化合物；或者，藥物投與劑量可暫時減少或暫時中止一段時間(亦即「藥物假期」)。藥物假期之持續時間可在2天與1年之間變化，包括僅舉例而言，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。在藥物假期期間之劑量減少量可為10%至100%，包括僅舉例而言，10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

一旦患者之病狀出現改善，則在必要時投與維持方案。隨後，ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之投與頻率或劑量或其兩者可根據症狀減少至保持個體之改善病狀之水準。然而，在任何症狀復發後個體可能需要長期基礎上之間斷治療。

ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量將視諸如特定化合物、病症及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之特性(例如體重)的因素而變化，且該量係根據關於該情況之特定情形測定，該情況包括例如所投與之特異性藥劑、投與途徑及所治療之個體或宿主。然而，一般而言，成年人治療所採用之劑量將典型地在每天0.02毫克至每天5000毫克或每天約1毫克至每天1500毫克範圍內。所需劑量可以單一劑量形式呈現或以分次劑量同時投與(或歷經較短時間段)或以適當的間隔例如以每天兩次、三次、四次或四次以上之

子劑量形式投與。

在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之治療量為100毫克/天至2000毫克/天且包括2000毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為140毫克/天至840毫克/天且包括840毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為420毫克/天至840毫克/天且包括840毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約40毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約140毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約280毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約420毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約560毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約700毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約840毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約980毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約1120毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約1260毫克/天。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為約1400毫克/天。在一些實施例中，以每天約0.1 mg/kg至每天約100 mg/kg之間的劑量投與式(A)化合物。

在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之劑量隨時間增加。在一些實施例中，ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之劑量在預定時間段期間，例如自1.25毫克/公斤/天或約1.25毫克/公斤/天增加至12.5毫克/公斤/天或12.5毫克/公斤/天。在一些實施例中，預定時間段為歷經1個月，歷經2個月，歷經3個月，歷經4個月，歷經5個月，歷經6個月，歷經7個月，歷經8個月，歷經9個月，歷經10個月，歷經11個月，歷經12個月，歷經18個月，歷經24個月或24個月以上。

ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)可調配為適合於精確劑量之單次投與之單位劑型。在單位劑型中，將調配物分成含有適當量之一種或兩種化合物之單位劑量。單位劑量可呈含有離散量調配物之封裝形式。非限制性實例為封裝錠劑或膠囊及於小瓶或安瓿中之散劑。水性懸浮液組合物可封裝於不可重新關閉的單劑量容器中。或者，可使用可重新關閉的多劑量容器，在此情況下，組合物中典型地包括防腐劑。僅舉例而言，用於非經腸注射之調配物可呈單位劑型，其包括(但不限於)安瓿或多劑量容器，其中添加有防腐劑。

應理解，醫學專業人才將根據多種因素確定給藥方案。此等因素包括個體GVHD之嚴重程度以及個體之年齡、體重、性別、飲食及醫學病況。

## 化合物

在一些實施例中，本文描述在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含投與治療有

效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。

本文進一步描述在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)的組合物。

在一些實施例中，本文進一步描述治療患者以便緩解異體抗體反應，同時緩解因此發展之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞，其中在同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞之前或同時投與治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。

在適用於本文所描述之方法之不可逆BTK化合物的以下描述中，所提及之標準化學術語之定義可見於參考著作中(若不在本文中另外定義)，該等著作包括Carey及Sundberg「Advanced Organic Chemistry 第4版」A卷(2000)及B卷(2001), Plenum Press, New York。除非另外指示，否則採用此項技術之一般技術範圍內的質譜分析、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。另外，如例如美國專利第6,326,469號中所揭示，BTK(例如人類BTK)之核酸及胺基酸序列在此項技術中已知。除非提供特定定義，否則本文所描述之聯合分析化學、合成有機化學及醫療及醫藥化學所採用之命名法及其實驗室程序與技術為此項技術中已知之命名法及實驗室程序與技術。標準技術可用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及輸送及治療患者。

本文所描述之BTK抑制劑化合物對BTK及在酪胺酸激酶之胺基酸序列位置中具有半胱胺酸殘基之激酶具有選擇性，該殘基與BTK中之半胱胺酸481之胺基酸序列位置同源。一般而言，用於本文所描述之方法中的BTK之不可逆抑制劑化合物係在活體外分析(例如非細胞生物化學分析或細胞功能分析)中鑑別或表徵。此類分析適用於測定不可逆BTK抑制劑化合物之活體外$IC_{50}$。

舉例而言，在不存在或存在多種濃度之候選不可逆BTK抑制劑化合物情況下培育激酶之後，非細胞激酶分析可用於測定BTK活性。若候選化合物事實上為不可逆BTK抑制劑，則用無抑制劑培養基重複洗滌將不會恢復BTK激酶活性。參見例如J. B. Smaill,等人 (1999), *J. Med. Chem.* 42(10):1803-1815。此外，BTK與候選不可逆BTK抑制劑之間形成共價複合物為BTK不可逆抑制之適用的指示，其可容易地藉由此項技術中已知之多種方法(例如質譜分析)來測定。舉例而言，一些不可逆BTK抑制劑化合物可與BTK之Cys 481形成共價鍵(例如經由麥可反應(Michael reaction))。

BTK抑制之細胞功能分析包括在不存在或存在多種濃度之候選不可逆BTK抑制劑化合物之情況下量測回應於細胞株中之BTK介導路徑刺激(例如Ramos細胞中之BCR活化)之一或多個細胞端點。用於測定對BCR活化之反應之適用的端點包括例如BTK之自體磷酸化、BTK靶蛋白(例如PLC-γ)之磷酸化及細胞質鈣通量。

用於多種非細胞生物化學分析(例如激酶分析)及細胞功能分析(例如鈣通量)之高通量分析為一般熟習此項技術者所熟知。另外，高通量篩選系統為可商購的(參見例如Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air

Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA等)。此等系統典型地自動操作全部程序，包括適合於分析之所有樣品及試劑吸液、液體分配、定時培育及偵測器中之微量盤的最終讀數。自動化系統藉此在無需過度努力之情況下鑑別且表徵大多數不可逆BTK化合物。

在一些實施例中，BTK抑制劑係選自由以下組成之群：有機小分子、大分子、肽或非肽。

在一些實施例中，本文所提供之BTK抑制劑為可逆或不可逆抑制劑。在某些實施例中，BTK抑制劑為不可逆抑制劑。

在一些實施例中，不可逆BTK抑制劑與布魯頓氏酪胺酸激酶、布魯頓氏酪胺酸激酶同源物或BTK酪胺酸激酶半胱胺酸同源物之半胱胺酸側鏈形成共價鍵。

不可逆BTK抑制劑化合物可用於製造供治療前述病況(例如自體免疫疾病、發炎疾病、過敏病症、B細胞增生性病症或血栓栓塞病症)中之任一者用的藥物。

在一些實施例中，用於本文所描述之方法中之不可逆BTK抑制劑化合物以低於10 μM (例如低於1 μM，低於0.5 μM，低於0.4 μM，低於0.3 μM，低於0.1 μM，低於0.08 μM，低於0.06 μM，低於0.05 μM，低於0.04 μM，低於0.03 μM，低於0.02 μM，低於0.01 μM，低於0.008 μM，低於0.006 μM，低於0.005 μM，低於0.004 μM，低於0.003 μM，低於低於0.002 μM，低於0.001，低於0.00099 μM，低於0.00098 μM，低於0.00097 μM，低於0.00096 μM，低於0.00095 μM，低於0.00094 μM，低於0.00093 μM，低於0.00092或低於0.00090 μM)之活

體外$IC_{50}$抑制BTK或BTK同源物激酶活性。

在一些實施例中，不可逆BTK抑制劑化合物係選自依魯替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些實施例中，不可逆BTK抑制劑化合物為依魯替尼。

在一個實施例中，不可逆BTK抑制劑化合物選擇性地且不可逆地抑制其目標酪胺酸激酶之活化形式(例如酪胺酸激酶之磷酸化形式)。舉例而言，活化BTK在酪胺酸551處經轉磷酸化。因此，在此等實施例中，不可逆BTK抑制劑僅在信號傳導事件活化目標激酶時抑制細胞中之目標激酶。

在其他實施例中，用於本文所描述之方法中之BTK抑制劑具有任一式(A)之結構。本文亦描述此類化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上活性之代謝物及醫藥學上可接受之前藥。提供包括至少一種此類化合物或此類化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上有效之代謝物或醫藥學上可接受之前藥的醫藥組合物。

標準化學術語之定義見於參考著作中，該等參考著作包括Carey及Sundberg 「Advanced Organic Chemistry 第4版」A卷(2000)及B卷(2001), Plenum Press, New York。除非另外指示，否則採用此項技術之技術範圍內的質譜分析、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。除非提供特定定義，否則本文所描述之聯合分析化學、合成有機化學及醫療及醫藥化學所採用之命名法及其實驗室程序與技術為此項技術中已知之命名法及實驗室程序與

技術。標準技術視情況用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及輸送及治療患者。對於重組DNA、寡核苷酸合成及組織培養及轉化可使用標準技術(例如電穿孔、脂質體轉染)。使用記錄方法或如本文所描述進行反應及純化技術。

應理解，本文所描述之方法及組合物不限於本文所描述之特定方法、方案、細胞株、構築體及試劑且因此視情況變化。亦應理解，本文所使用之術語僅出於描述特定實施例之目的且並不意欲限制本文所描述之方法及組合物之範疇，該範疇將僅受隨附申請專利範圍限制。

除非另外陳述，否則用於複合物部分之術語(亦即，部分之多鏈)應自左至右或自右至左等效讀取。舉例而言，基團伸烷基伸環烷基係指伸烷基後接伸環烷基或伸環烷基後接伸烷基。

隨附至基團之後綴「烯(ene)」指示此類基團為雙自由基。僅舉例而言，亞甲基為甲基之雙自由基，亦即其為$-CH_2-$基團；及伸乙基為乙基之雙自由基，亦即，$-CH_2CH_2-$。

「烷基」係指脂族烴基。烷基部分包括「飽和烷基」，其意謂其並不含有任何烯烴或炔烴部分。烷基部分亦包括「不飽和烷基」部分，其意謂其含有至少一個烯烴或炔烴部分。「烯烴」部分係指具有至少一個碳-碳雙鍵之基團，且「炔烴」部分係指具有至少一個碳-碳參鍵之基團。不論飽和或不飽和，烷基部分包括分支鏈、直鏈或環狀部分。視結構而定，烷基包括單價自由基或雙自由基(亦即伸烷基)，且若其為「低碳數烷基」，則具有1至6個碳原子。

如本文所使用，$C_1-C_x$包括$C_1-C_2$、$C_1-C_3$……$C_1-C_x$。

「烷基」部分視情況具有1至10個碳原子(不論其何時在本文中出現，數值範圍諸如「1至10」係指在給定範圍中之各整數；例如「1至10個碳原子」意謂烷基係選自具有1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等至10個碳原子且包括10個碳原子之部分，不過本定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烷基」之情況)。本文所描述之化合物之烷基可指定為「$C_1$-$C_4$烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「$C_1$-$C_4$烷基」指示在烷基鏈中存在一個至四個碳原子，亦即，烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。因此，$C_1$-$C_4$烷基包括$C_1$-$C_2$烷基及$C_1$-$C_3$烷基。烷基視情況經取代或未經取代。典型的烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及其類似基團。

術語「烯基」係指一種類型之烷基，其中烷基之前兩個原子形成並非芳族基部分之雙鍵。亦即，烯基以原子-C(R)=C(R)-R開始，其中R係指烯基之其餘部分，其相同或不同。烯基部分視情況為分支鏈、直鏈或環狀(在此情況下，其亦稱為「環烯基」)。視結構而定，烯基包括單自由基或雙自由基(亦即，伸烯基)。烯基視情況經取代。烯基之非限制性實例包括-CH=$CH_2$、-C($CH_3$)=$CH_2$、-CH=CH$CH_3$、-C($CH_3$)=CH$CH_3$。伸烯基包括(但不限於)-CH=CH-、-C($CH_3$)=CH-、-CH=CH$CH_2$-、-CH=CH$CH_2CH_2$-及-C($CH_3$)=CH$CH_2$-。烯基視情況具有2至10個碳，且若其為「低碳數烯基」，則具有2至6個碳原子。

術語「炔基」係指一種類型之烷基，其中烷基前兩個原子形成參鍵。亦即，炔基以原子-C≡C-R開始，其中R係指炔基之其餘部分，

其相同或不同。炔基部分之「R」部分可為分支鏈、直鏈或環狀。視結構而定，炔基包括單價自由基或雙自由基(亦即，伸炔基)。炔基團視情況經取代。炔基之非限制性實例包括(但不限於)-C≡CH、-C≡CCH$_3$、-C≡CCH$_2$CH$_3$、-C≡C-及-C≡CCH$_2$-。炔基視情況具有2至10個碳，且若其為「低碳數炔基」，則具有2至6個碳原子。

「烷氧基」係指(烷基)O-基團，其中烷基如本文所定義。

「羥烷基」係指經至少一個羥基取代之如本文所定義之烷自由基。羥烷基之非限制性實例包括(但不限於)羥甲基、2-羥乙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1-(羥甲基)-2-甲基丙基、2-羥丁基、3-羥丁基、4-羥丁基、2,3-二羥丙基、1-(羥甲基)-2-羥乙基、2,3-二羥丁基、3,4-二羥丁基及2-(羥甲基)-3-羥丙基。

「烷氧烷基」係指經如本文所定義之烷氧基取代之如本文所定義之烷自由基。

術語「烷基胺」係指-N(烷基)$_x$H$_y$基團，其中x及y係選自x=1、y=1及x=2、y=0。當x=2時，烷基與其所連接之N原子一起視情況形成環狀環系統。

「烷胺基烷基」係指經如本文所定義之烷基胺取代之如本文所定義之烷基自由基。

「羥烷基胺基烷基」係指經如本文所定義之烷基胺及烷基羥基取代之如本文所定義之烷基自由基。

「烷氧烷基胺烷基」係指經如本文所定義之烷基胺取代且經烷基烷氧基取代之如本文所定義之烷基自由基。

「醯胺」為具有式-C(O)NHR或-NHC(O)R之化學部分，其中R係

選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜脂環(經由環碳鍵結)。在一些實施例中，醯胺部分形成胺基酸或肽分子與本文所描述之化合物之間的鍵聯，藉此形成前藥。本文所描述之化合物上之任何胺或羧基側鏈可經醯胺化。製得此類醯胺之程序及特定基團見於諸如Greene及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis,第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999之來源中，此揭示內容以引用之方式併入本文中。

術語「酯」係指具有式-COOR之化學部分，其中R係選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜脂環(經由環碳鍵結)。本文所描述之化合物上之任何羥基或羧基側鏈可經酯化。製得此類酯之程序及特定基團見於諸如Greene及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis,第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999之來源中，此揭示內容以引用之方式併入本文中。

如本文所使用之術語「環」係指任何共價閉合結構。環包括例如碳環(例如芳基及環烷基)、雜環(例如雜芳基及非芳族雜環)、芳族物(例如芳基及雜芳基)及非芳族物(例如環烷基及非芳族雜環)。環可視情況經取代。環可為單環或多環。

如本文所使用之術語「環系統」係指一個或一個以上環。

術語「員環」可包含任何環狀結構。術語「員」意謂表示形成環之骨架原子的數目。因此，舉例而言，環己基、吡啶、哌喃及硫代哌喃為6員環，且環戊基、吡咯、呋喃及噻吩為5員環。

術語「稠合」係指兩個或兩個以上環共用一或多個鍵之結構。

術語「碳環狀(carbocyclic)」或「碳環(carbocycle)」係指形成環

之原子中之每一者為碳原子的環。碳環包括芳基及環烷基。該術語因此將碳環與雜環(「雜環」區分開來，其中雜環之環主鏈含有至少一個不同於碳之原子(亦即，雜原子)。雜環包括雜芳基及雜環烷基。碳環及雜環可視情況經取代。

術語「芳族」係指具有非定域π電子系統之平面環，該系統含有4n+2π個電子，其中n為整數。芳族環可由五個、六個、七個、八個、九個或九個以上原子形成。芳族物可視情況經取代。術語「芳族」包括碳環芳基(例如苯基)及雜環芳基(或「雜芳基」或「雜芳族」)基團(例如吡啶)兩者。該術語包括單環或稠合環多環(亦即，共用相鄰碳原子對之環)基團。

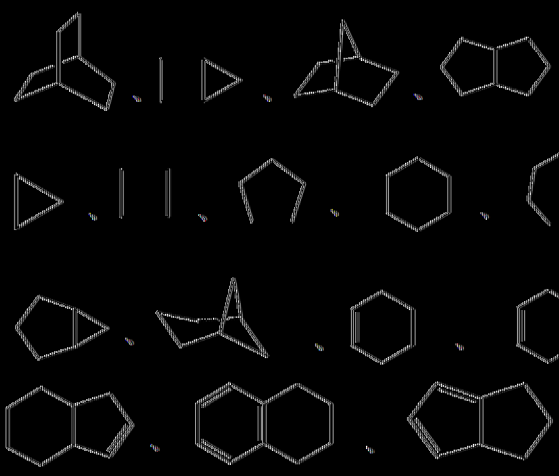
如本文所使用之術語「芳基」係指形成環之原子中之每一者為碳原子之芳環。芳基環可由五個、六個、七個、八個、九個或九個以上碳原子形成。芳基可視情況經取代。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、菲基、蒽基、茀基及茚基。視結構而定，芳基可為單價自由基或雙自由基(亦即，伸芳基)。

「芳氧基」係指(芳基)O-基團，其中芳基如本文所定義。

如本文所使用之術語「羰基」係指含有選自由-C(O)-、-S(O)-、-S(O)2-及-C(S)-組成之群的部分之基團，其包括(但不限於)含有至少一個酮基及/或至少一個醛基及/或至少一個酯基及/或至少一個羧酸基及/或至少一個硫酯基之基團。此類羰基包括酮、醛、羧酸、酯及硫酯。在一些實施例中，此類基團為直鏈、分支鏈或環狀分子之部分。

術語「環烷基」係指僅含有碳及氫之單環或多環自由基，且其視情況為飽和、部分不飽和或完全不飽和的。環烷基包括具有3至10

個環原子之基團。環烷基之例示性實例包括以下部分：



及其類似部分。視結構而定，環烷基為單價自由基或雙自由基(例如伸環烷基)，且若其為「低碳數環烷基」，則具有3至8個碳原子。

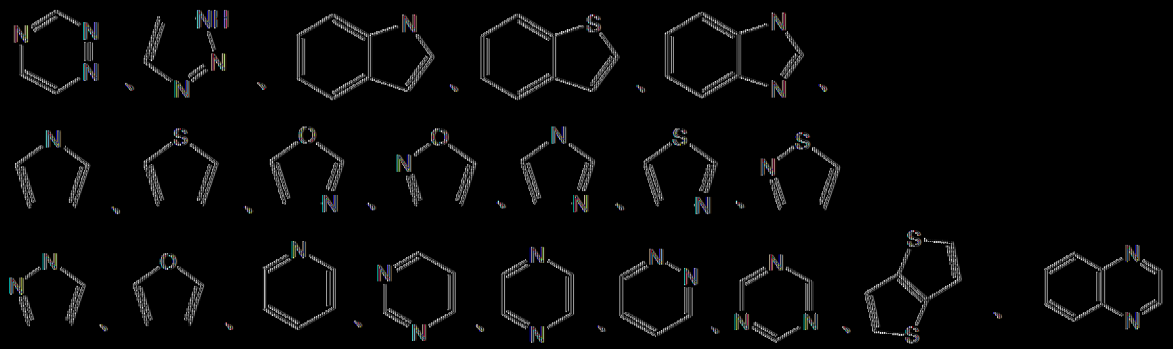
「環烷基烷基」意謂經環烷基取代之如本文所定義之烷基自由基。非限制性環烷基烷基包括環內基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基及其類似基團。

術語「雜環」係指含有一個至四個各選自O、S及N之雜原子的雜芳族及雜脂環基團，其中各雜環基在其環系統中具有4至10個原子，且限制條件為該基團之環不含有兩個相鄰O或S原子。在本文中，不論何時指示雜環中之碳原子數目(例如$C_1$-$C_6$雜環)，該環中必須存在至少一個其他原子(雜原子)。諸如「$C_1$-$C_6$雜環」之指示僅指該環中之碳原子數目且並不指該環中之原子總數目。應理解，雜環在環中可具有額外的雜原子。諸如「4員至6員雜環」之指示係指環(亦即，四員環、五員環或六員環，其中至少一個原子為碳原子，至少一個原子為雜原子且其餘兩個至四個原子為碳原子或雜原子)中所含有之原子總數目。在具有兩個或兩個以上雜原子之雜環中，彼等兩個或兩個以上雜原子可彼此相同或不同。雜環可視情況經取代。與雜環結合可在雜

原子處或經由碳原子。非芳族雜環基團包括在其環系統中僅具有4個原子之基團，但芳族雜環基團在其環系統中必須具有至少5個原子。雜環基團包括苯并稠合環系統。4員雜環基之實例為氮雜環丁基(衍生自氮雜環丁烷)。5員雜環基之實例為噻唑基。6員雜環基之實例為吡啶基且10員雜環基之實例為喹啉基。非芳族雜環基之實例為吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、硫氧雜環己烷基、哌嗪基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呯基、二氮呯基、噻環氮己三烯基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫𠰌基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3H-吲哚基及喹嗪基。芳族雜環基之實例為吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、𠯿啉基、吲唑基、吲哚嗪基、酞嗪基、噠嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋呫基、苯并呋呫基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喏啉基、嗪啶基及呋喃并吡啶基。如衍生自以上列列舉基團之前述基團在可能的情況下視情況經C-連接或*N*-連接。舉例而言，衍生自吡咯之基團包括吡咯-1-基(*N*-連接)或吡咯-3-基(C-連接)。此外，衍生自咪唑之基團包括咪唑-1-

基或咪唑-3-基(均*N*-連接)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(皆C-連接)。雜環基包括苯并稠合環系統及經一個或兩個側氧基(=O)部分取代之環系統，諸如吡咯啶-2-酮。視結構而定，雜環基可為單價自由基或雙自由基(亦即，伸雜環基)。

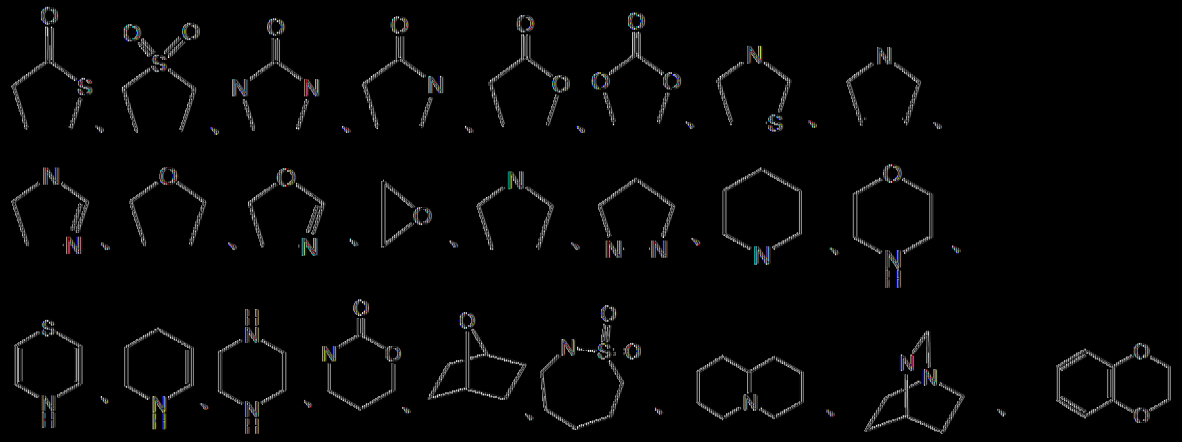
術語「雜芳基」或替代地，「雜芳族」係指包括一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子的芳族基。含*N*的「雜芳族」或「雜芳基」部分係指環之骨架原子中之至少一者為氮原子的芳族基。雜芳基之說明性實例包括以下部分：



及其類似部分視結構而定，雜芳基可為單價自由基或雙自由基(亦即，伸雜芳基)。

如本文所使用之術語「非芳族雜環」、「雜環烷基」或「雜脂環」係指形成環之一或多個原子為雜原子的非芳族環。「非芳族雜環」或「雜環烷基」係指包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的環烷基。在一典型實施例中，自由基與芳基或雜芳基稠合。雜環烷基環可由三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或九個以上原子形成。雜環烷基環可視情況經取代。在某典型實施例中，非芳族雜環含有一或多個羰基或硫羰基，諸如含側氧基及含硫之基團。雜環烷基之實例包括(但不限於)內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺、環狀胺基甲酸酯、四氫硫代哌喃、4H-哌喃、四氫哌喃、哌啶、1,3-二氧

雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二氫雜環己烯、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫𠮿、1,4-噁噻𠮿、1,4-氧硫𠮿、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、丁二醯亞胺、巴比妥酸(barbituric acid)、硫基巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、嗎啉、二噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、四氫噻吩、四氫呋喃、吡咯啉、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、吡唑啉、吡唑啶、咪唑啉、咪唑啶、1,3-間二氧雜環戊烯、1,3-二氧雜環戊烷、1,3-二吩、1,3-二硫雜環戊烷、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶及1,3-氧硫雜環戊烷。亦稱為非芳族雜環之雜環烷基之例示性實例包括：



及其類似基團。術語雜脂環亦包括碳水化合物之所有環形式，其包括(但不限於)單醣、雙醣及寡醣。視結構而定，雜環烷基可為單自由基或雙自由基(亦即，伸雜環烷基)。

術語「鹵基」或替代地，「鹵素」或「鹵化物」意謂氟基、氯基、溴基及碘基。

術語「鹵烷基」係指至少一個氫經鹵素原子置換之烷基結構。在兩個或兩個以上氫原子經鹵素原子置換之某些實施例中，鹵素原子皆彼此相同。在兩個或兩個以上氫原子經鹵素原子置換之其他實施例中，鹵素原子並非皆彼此相同。

如本文所使用之術語「氟烷基」係指至少一個氫經氟原子置換之烷基。氟烷基之實例包括(但不限於)-$CF_3$、-$CH_2CF_3$、-$CF_2CF_3$、-$CH_2CH_2CF_3$及其類似基團。

如本文所使用之術語「雜烷基」係指視情況經取代之烷自由基，其中一或多個骨架鏈原子為雜原子，例如氧、氮、硫、矽、磷或其組合。雜原子安置於雜烷基之任何內部位置處或在雜烷基與分子其餘部分連接之位置處。實例包括(但不限於)-$CH_2$-O-$CH_3$、-$CH_2$-$CH_2$-O-$CH_3$、-$CH_2$-NH-$CH_3$、-$CH_2$-$CH_2$-NH-$CH_3$、-$CH_2$-N($CH_3$)-$CH_3$、-$CH_2$-$CH_2$-NH-$CH_3$、-$CH_2$-$CH_2$-N($CH_3$)-$CH_3$、-$CH_2$-S-$CH_2$-$CH_3$、-$CH_2$-$CH_2$、-S(O)-$CH_3$、-$CH_2$-$CH_2$-S(O)$_2$-$CH_3$、-CH=CH-O-$CH_3$、-Si($CH_3$)$_3$、-$CH_2$-CH=N-O$CH_3$及-CH=CH-N($CH_3$)-$CH_3$。另外，在一些實施例中，至多兩個雜原子為相連的，諸如舉例而言，-$CH_2$-NH-O$CH_3$及-$CH_2$-O-Si($CH_3$)$_3$。

術語「雜原子」係指除碳或氫以外的原子。雜原子典型獨立地選自氧、硫、氮、矽及磷，但不限於此等原子。在存在兩個或兩個以上雜原子之實施例中，該兩個或兩個以上雜原子可彼此相同或該兩個或兩個以上雜原子中之一些或所有可各自不同於其他雜原子。

術語「鍵」或「單鍵」係指當藉由鍵連接之原子視為較大子結構之一部分時，兩個原子或兩個部分之間的化學鍵。

術語「部分」係指分子之特定片段或官能基。化學部分為嵌入或附接至分子之通常辨識之化學實體。

「硫代烷氧基」或「烷硫基」係指-S-烷基。

「SH」基亦稱為巰基或硫氫基。

術語「視情況經取代」或「經取代」意謂所提及之基團可經一或多種額外基團取代，該等額外基團單獨地且獨立地選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環、羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亞碸、芳基亞碸、烷基碸、芳基碸、氰基、鹵基、醯基、硝基、鹵烷基、氟烷基、胺基(包括經單取代及雙取代之胺基)及其受保護衍生物。舉例而言，視情況存在之取代基可為$L_sR_s$，其中各$L_s$獨立地選自一鍵、-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-、-(經取代或未經取代之$C_1$-$C_6$烷基)或-(經取代或未經取代之$C_2$-$C_6$烯基)；且各$R_s$獨立地選自H、(經取代或未經取代之$C_1$-$C_4$烷基)、(經取代或未經取代之$C_3$-$C_6$環烷基)、雜芳基或雜烷基。形成以上取代基之保護衍生物之保護基包括見於諸如上文Greene及Wuts之來源中之彼等保護基。

**ACK抑制劑化合物**

在一些實施例中，本文描述在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含投與治療有效量之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑)。

本文進一步描述在需要細胞移植之患者中預防移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕cGVHD發生之嚴重程度的方法，其包含向患者投與包含治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)的組合物。

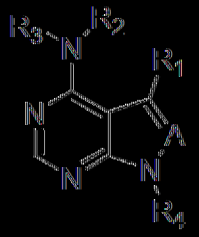
本文進一步描述治療患者以便緩解骨髓介導性疾病，同時緩解因此發展之移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的方法，其包含向患者投與

同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞，其中在同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞之前或同時投與治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。

本文所描述之ACK抑制劑化合物對具有能夠與抑制劑化合物上之麥可受體(Michael acceptor)部分形成共價鍵之可接近半胱胺酸的激酶具有選擇性。在一些實施例中，當不可逆抑制劑之結合位點部分與激酶結合時，半胱胺酸殘基為可接近的或變為可接近的。亦即，不可逆抑制劑之結合位點部分與ACK之活性位點結合且不可逆抑制劑之麥可受體部分增加對ACK之半胱胺酸殘基的訪問(在一個實施例中，結合步驟導致ACK構形變化，因此暴露半胱胺酸)或以其他方式接觸ACK之半胱胺酸殘基；其結果為在半胱胺酸殘基之「S」與不可逆抑制劑之麥可受體之間形成共價鍵。因此，不可逆抑制劑之結合位點部分保持結合或以其他方式阻斷ACK之活性位點。

在一些實施例中，ACK為BTK、BTK同源物或具有與BTK中之半胱胺酸481之胺基酸序列位置同源之胺基酸序列位置中之半胱胺酸殘基的酪胺酸激酶。在一些實施例中，ACK為ITK。在一些實施例中，ACK為HER4。本文所描述之抑制劑化合物包括麥可受體部分、結合位點部分及連接結合位點部分與麥可受體部分的連接子(且在一些實施例中，連接子之結構提供構形或以其他方式引導麥可受體部分以改良不可逆抑制劑對特定ACK之選擇性)。在一些實施例中，ACK抑制劑抑制ITK及BTK。

在一些實施例中，ACK抑制劑為式(A)化合物：



式(A)

其中

A獨立地選自N或$CR_5$；

$R_1$為H、$L_2$-(經取代或未經取代之烷基)、$L_2$-(經取代或未經取代之環烷基)、$L_2$-(經取代或未經取代之烯基)、$L_2$-(經取代或未經取代之環烯基)、$L_2$-(經取代或未經取代之雜環)、$L_2$-(經取代或未經取代之雜芳基)或$L_2$-(經取代或未經取代之芳基)，其中$L_2$為一鍵、O、S、S(=O)、$S(=O)_2$、C(=O)、-(經取代或未經取代之$C_1$-$C_6$烷基)或-(經取代或未經取代之$C_2$-$C_6$烯基)；

$R_2$及$R_3$獨立地選自H、低碳數烷基及經取代之低碳數烷基；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、O、C(=O)、S、S(=O)、$S(=O)_2$、NH、$NR_9$、NHC(O)、C(O)NH、$NR_9C(O)$、$C(O)NR_9$、$S(=O)_2NH$、$NHS(=O)_2$、$S(=O)_2NR_9$、$NR_9S(=O)_2$、OC(O)NH、NHC(O)O、$OC(O)NR_9$、$NR_9C(O)O$、CH=NO、ON=CH、$NR_{10}C(O)NR_{10}$、雜芳基、芳基、$NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$、$NR_{10}C(=NR_{11})$、$C(=NR_{11})NR_{10}$、$OC(=NR_{11})$或$C(=NR_{11})O$；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

G為  、、、或，其中，

$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、低碳數烷基或經取代之低碳數烷基、低碳數雜烷基或經取代之低碳數雜烷基、經取代或未經取代之低碳數環烷基及經取代或未經取代之低碳數雜環烷基；

$R_5$為H、鹵素、-$L_6$-(經取代或未經取代之$C_1$-$C_3$烷基)、-$L_6$-(經取代或未經取代之$C_2$-$C_4$烯基)、-$L_6$-(經取代或未經取代之雜芳基)或-$L_6$-(經取代或未經取代之芳基)，其中$L_6$為一鍵、O、S、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、NH、C(O)、-NHC(O)O-、-OC(O)NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-；

各$R_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

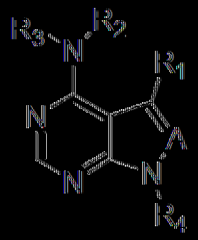
各$R_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$與$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

各$R_{11}$獨立地選自H或烷基；及其醫藥學上活性代謝物、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

在一典實施例中，式(A)化合物為BTK抑制劑。在一典實施例中，式(A)化合物為ITK抑制劑。在一典實施例中，式(A)化合物抑制ITK及BTK。在一典實施例中，式(A)化合物具有以下結構：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_2$及$R_3$各為H；

$R_1$為苯基、O-苯基或苯基-S-苯基；及

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、O、-C(=O)-、S、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-$NR_9$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$NR_9$C(O)-、-C(O)$NR_9$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR_9$-、-$NR_9$S(=O)$_2$-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)$NR_9$-、-$NR_9$C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-$NR_{10}$C(O)$NR_{10}$-、雜芳基、芳基、-$NR_{10}$C(=$NR_{11}$)$NR_{10}$-、-$NR_{10}$C(=$NR_{11}$)-、-C(=$NR_{11}$)$NR_{10}$-、-OC(=$NR_{11}$)-或-C(=$NR_{11}$)O-；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之

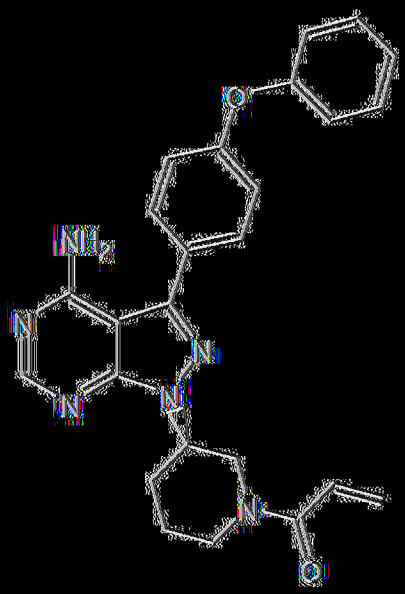
雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

G為  ，其中，

$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、低碳數烷基或經取代之低碳數烷基、低碳數雜烷基或經取代之低碳數雜烷基、經取代或未經取代之低碳數環烷基及經取代或未經取代之低碳數雜環烷基。

在一典實施例中，ACK抑制劑為(R)-1-(3-(4-胺基-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(亦即，PCI-32765/依魯替尼)



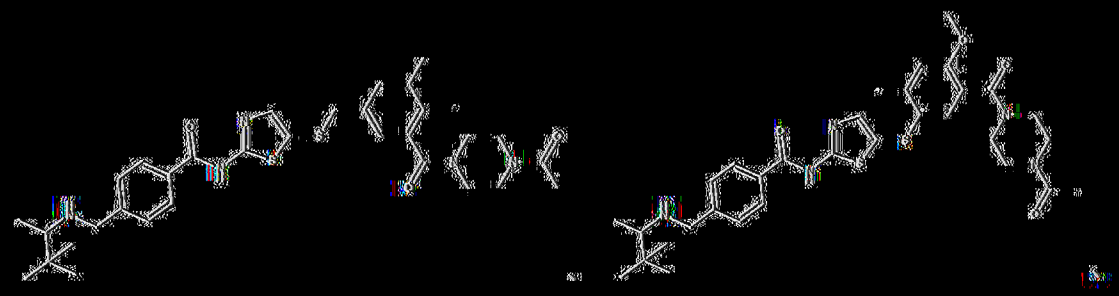
依魯替尼。

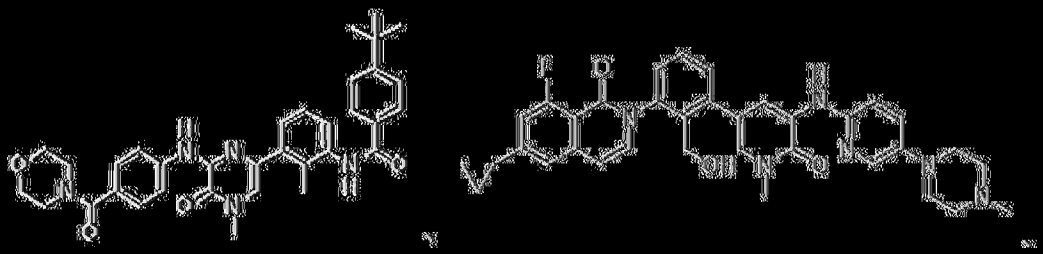
在一典實施例中，ACK抑制劑為依魯替尼、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、BMS-488516 (Bristol-

Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (又，CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)、LFM-A13、BGB-3111 (Beigene)、KBP-7536 (KBP BioSciences)、ACP-196 (Acerta Pharma )或JTE-051 (Japan Tobacco Inc)。

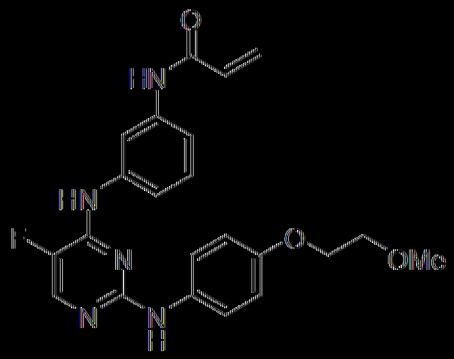
在一些實施例中，ACK抑制劑為4-(第三丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)苯基)苯甲醯胺(CGI-1746)、7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹喏啉-6(5H)-酮(CTA-056)、(R)-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺(GDC-0834)、6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮(RN-486)、N-[5-[5-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基]磺醯基-1,3-噻唑-2-基]-4-[(3,3-二甲基丁-2-基胺基)甲基]苯甲醯胺(BMS-509744、HY-11092)或N-(5-((5-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基)硫基)噻唑-2-基)-4-(((3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺(HY11066)。

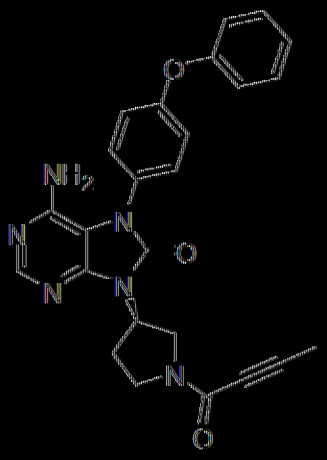
在一些實施例中，ACK抑制劑為：

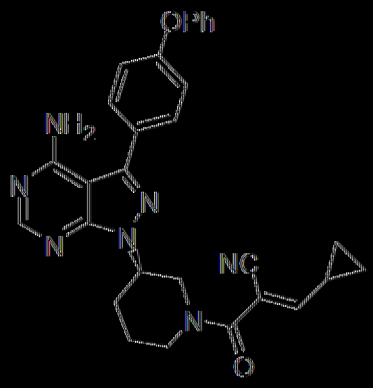


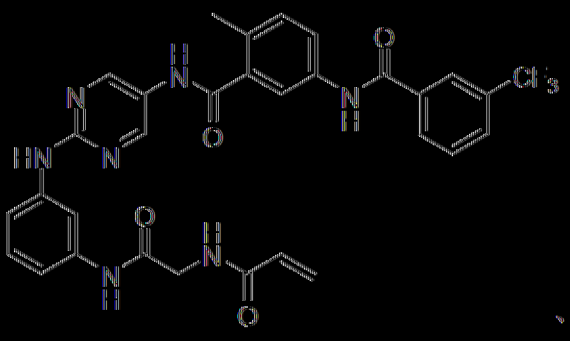


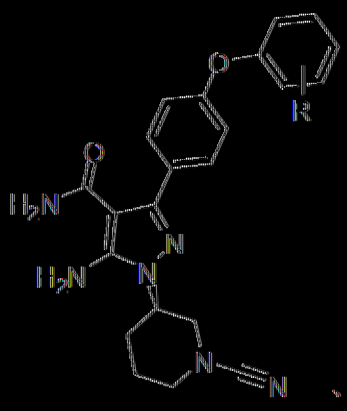


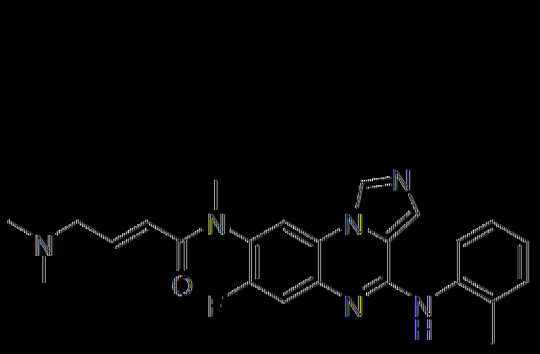


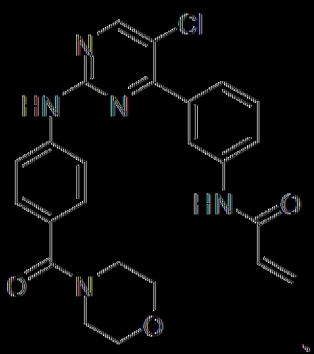


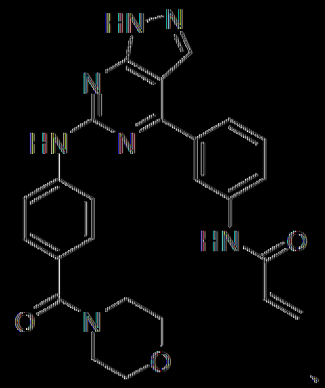


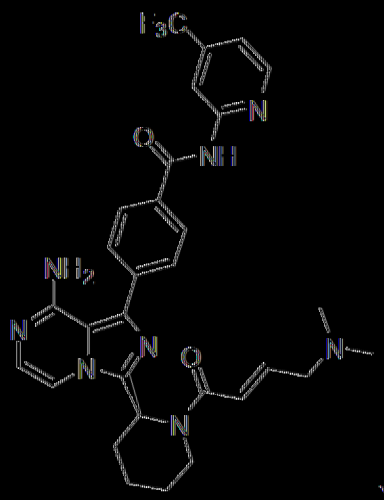


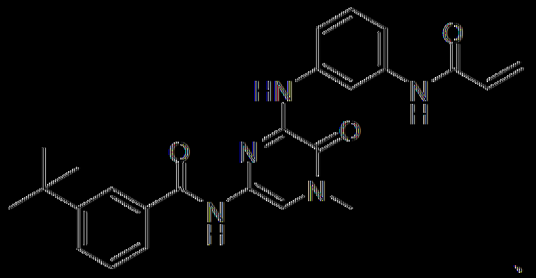


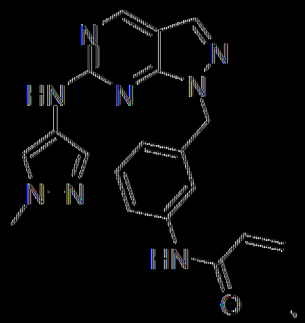


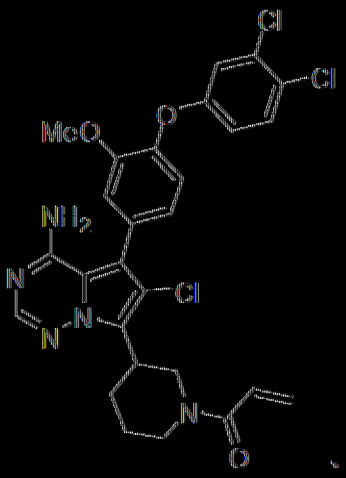


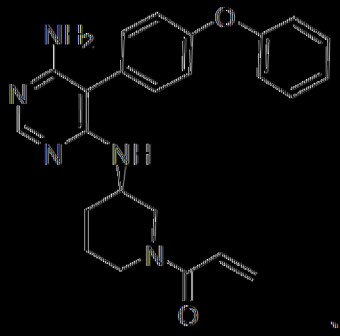


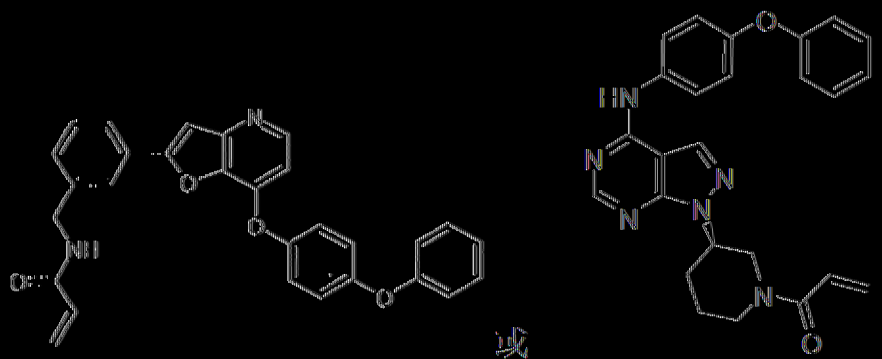












或

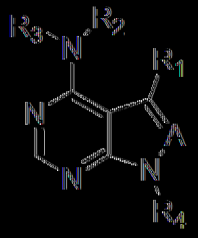


。

BTK抑制劑

在一些實施例中，ACK抑制劑為BTK抑制劑。本文所描述之BTK抑制劑化合物對BTK及在胳胺酸激酶之胺基酸序列位置中具有半胱胺酸殘基之激酶具有選擇性，該殘基與BTK中之半胱胺酸481之胺基酸序列位置同源。BTK抑制劑化合物可與BTK之Cys 481形成共價鍵(例如經由麥可反應)。

在一些實施例中，BTK抑制劑為具有以下結構之式(A)化合物：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基、O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之雜烷基、視情況經取代或未經

取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-NR$_9$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR$_9$C(O)-、-C(O)NR$_9$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NR$_9$-、-NR$_9$S(=O)$_2$-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR$_9$-、-NR$_9$C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR$_{10}$C(O)NR$_{10}$-、雜芳基、芳基、-NR$_{10}$C(=NR$_{11}$)NR$_{10}$-、-NR$_{10}$C(=NR$_{11}$)-、-C(=NR$_{11}$)NR$_{10}$-、-OC(=NR$_{11}$)-或-C(=NR$_{11}$)O-；

L$_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或L$_3$、X與L$_4$共同形成含氮雜環；

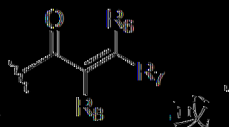
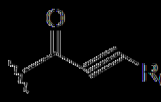
G為  ，其中，

R$_6$、R$_7$及R$_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

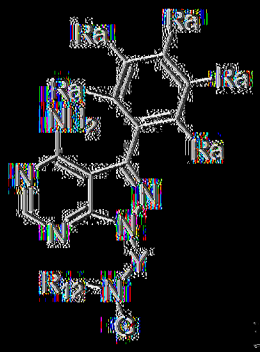
各R$_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

各R$_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$與$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或各$R_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。在一典實施例中，含氮雜環為哌啶基。在一典實施例中，G為  或  。在一典實施例中，式(A)化合物為1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

在一典實施例中，式(A)之BTK抑制劑化合物具有以下式(B)之結構：

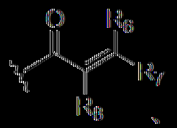
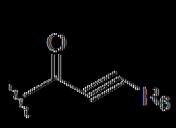


式(B)

其中：

Y為烷基或經取代之烷基或4員、5員或6員環烷基環；

各$R_a$獨立地為H、鹵素、$CF_3$、-CN、$-NO_2$、OH、$NH_2$、$-L_a$(經取代或未經取代之烷基)、$-L_a$(經取代或未經取代之烯基)、$-L_a$(經取代或未經取代之雜芳基)或$-L_a$(經取代或未經取代之芳基)，其中$L_a$為一鍵、O、S、-S(=O)、$-S(=O)_2$、NH、C(O)、$CH_2$、-NHC(O)O-、-NHC(O)或-C(O)NH；

G為  、  、  、  或  ，其

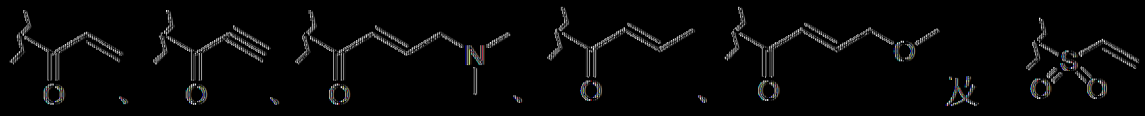
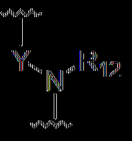
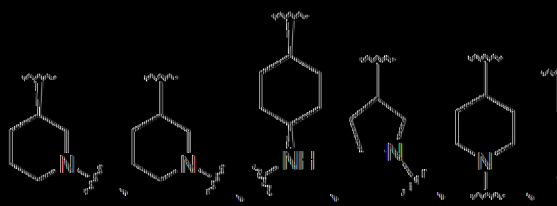
中，

$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、低碳數烷基或經取代之低碳數烷基、低碳數雜烷基或經取代之低碳數雜烷基、經取代或未經取代之低碳數環烷基及經取代或未經取代之低碳數雜環烷基；

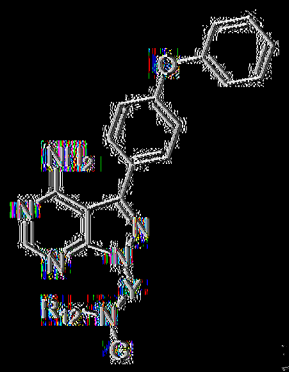
$R_{12}$為H或低碳數烷基；或

Y與$R_{12}$共同形成4員、5員或6員雜環；及

其醫藥學上可接受之活性代謝物、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

在一典實施例中，G係選自  。在一典實施例中，  係選自  。

在一典實施例中，式(B)之BTK抑制劑化合物具有以下式(C)之結構：



式(C)

Y為烷基或經取代之烷基或4員、5員或6員環烷基環；

$R_{12}$為H或低碳數烷基；或

Y與$R_{12}$共同形成4員、5員或6員雜環；

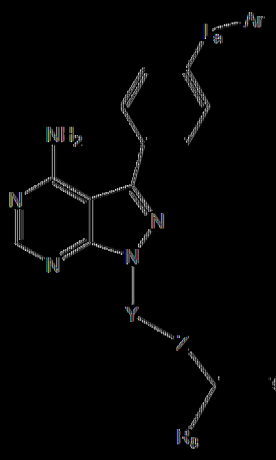
G為  ，其中，

$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、低碳數烷基或經取代之低碳數烷基、低碳數雜烷基或經取代之低碳數雜烷基、經取代或未經取代之低碳數環烷基及經取代或未經取代之低碳數雜環烷基；及

其醫藥學上可接受之活性代謝物、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

在一些實施例中，式(A)、式(B)或式(C)中之任一者之「G」基團為用於調適分子之物理及生物特性的任何基團。使用調節麥可受體生學反應性、酸性、鹼性、親脂性、溶解性及分子之其他物理特性的基團實現此類調適/修飾。G之此類修飾所調節之物理及生物特性包括但舉例而言麥可受體基團之生學反應性、溶解性、活體內吸收及活體內代謝增強。另外，活體內代謝可包括但舉例而言控制活體內PK特性、脫靶活性、與cypP450相互作用、藥物-藥物相互作用有關之潛在毒性及其類似者。此外，G之修飾允許經由舉例而言調變特異性及非特異性蛋白質與血漿蛋白及脂質結合及活體內組織分佈來調適化合物之活體內療效。

在一些實施例中，BTK抑制劑具有式(D)之結構：



式(D)

其中

La為$CH_2$、O、NH或S；

Ar為視情況經取代之芳族碳環或芳族雜環；

Y為視情況經取代之烷基、雜烷基、碳環、雜環或其組合；

Z為C(O)、OC(O)、NHC(O)、C(S)、$S(O)_x$、$OS(O)_x$、$NHS(O)_x$，其中x為1或2；及

$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、烷基、雜烷基、碳環、雜環或其組合。

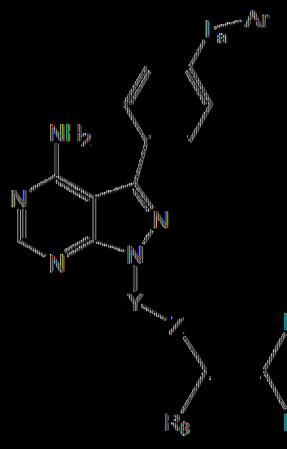
在一些實施例中，La為O。

在一些實施例中，Ar為苯基。

在一些實施例中，Z為C(O)。

在一些實施例中，$R_1$、$R_2$及$R_3$中之每一者為H。

在一些實施例中，本文提供式(D)化合物。式(D)如下：



式(D)

其中：

$L_a$為$CH_2$、O、NH或S；

Ar為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

Y為視情況經取代之基團，其係選自烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基；

Z為C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、C(=S)、$S(=O)_x$、$OS(=O)_x$、$NHS(=O)_x$，其中x為1或2；

$R_7$及$R_8$獨立地選自H、未經取代之$C_1$-$C_4$烷基、經取代之$C_1$-$C_4$烷基、未經取代之$C_1$-$C_4$雜烷基、經取代之$C_1$-$C_4$雜烷基、未經取代之$C_3$-$C_6$環烷基、經取代之$C_3$-$C_6$環烷基、未經取代之$C_2$-$C_6$雜環烷基及經取代之$C_2$-$C_6$雜環烷基；或

$R_7$及$R_8$共同形成一鍵；

$R_6$為H、經取代或未經取代之$C_1$-$C_4$烷基、經取代或未經取代之$C_1$-$C_4$雜烷基、$C_1$-$C_6$烷氧烷基、$C_1$-$C_8$烷胺基烷基、經取代或未經取代之$C_3$-$C_6$環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之$C_2$-$C_8$雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、$C_1$-$C_4$烷基(芳基)、$C_1$-$C_4$烷基(雜芳基)、$C_1$-$C_4$烷基($C_3$-$C_8$環烷基)或$C_1$-$C_4$烷基($C_2$-$C_8$雜環烷基)；及

其醫藥學上活性代謝物或醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

就任何及所有實施例而言，取代基可選自所列出之替代物之子集。舉例而言，在一些實施例中，$L_a$為$CH_2$、O或NH。在其他實施例中，$L_a$為O或NH。在又其他實施例中，$L_a$為O。

在一些實施例中，Ar為經取代或未經取代之芳基。在又其他實施例中，Ar為6員芳基。在一些其他實施例中，Ar為苯基。

在一些實施例中，x為2。在其他實施例中，Z為C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、$S(=O)_x$、$OS(=O)_x$或$NHS(=O)_x$。在一些其他實施例中，Z為C(=O)、NHC(=O)或$S(=O)_2$。

在一些實施例中，$R_7$及$R_8$獨立地選自H、未經取代之$C_1$-$C_4$烷基、經取代之$C_1$-$C_4$烷基、未經取代之$C_1$-$C_4$雜烷基及經取代之$C_1$-$C_4$雜烷基；或$R_7$與$R_8$共同形成一鍵。在其他實施例中，$R_7$及$R_8$中之每一者為H；或$R_7$與$R_8$共同形成一鍵。

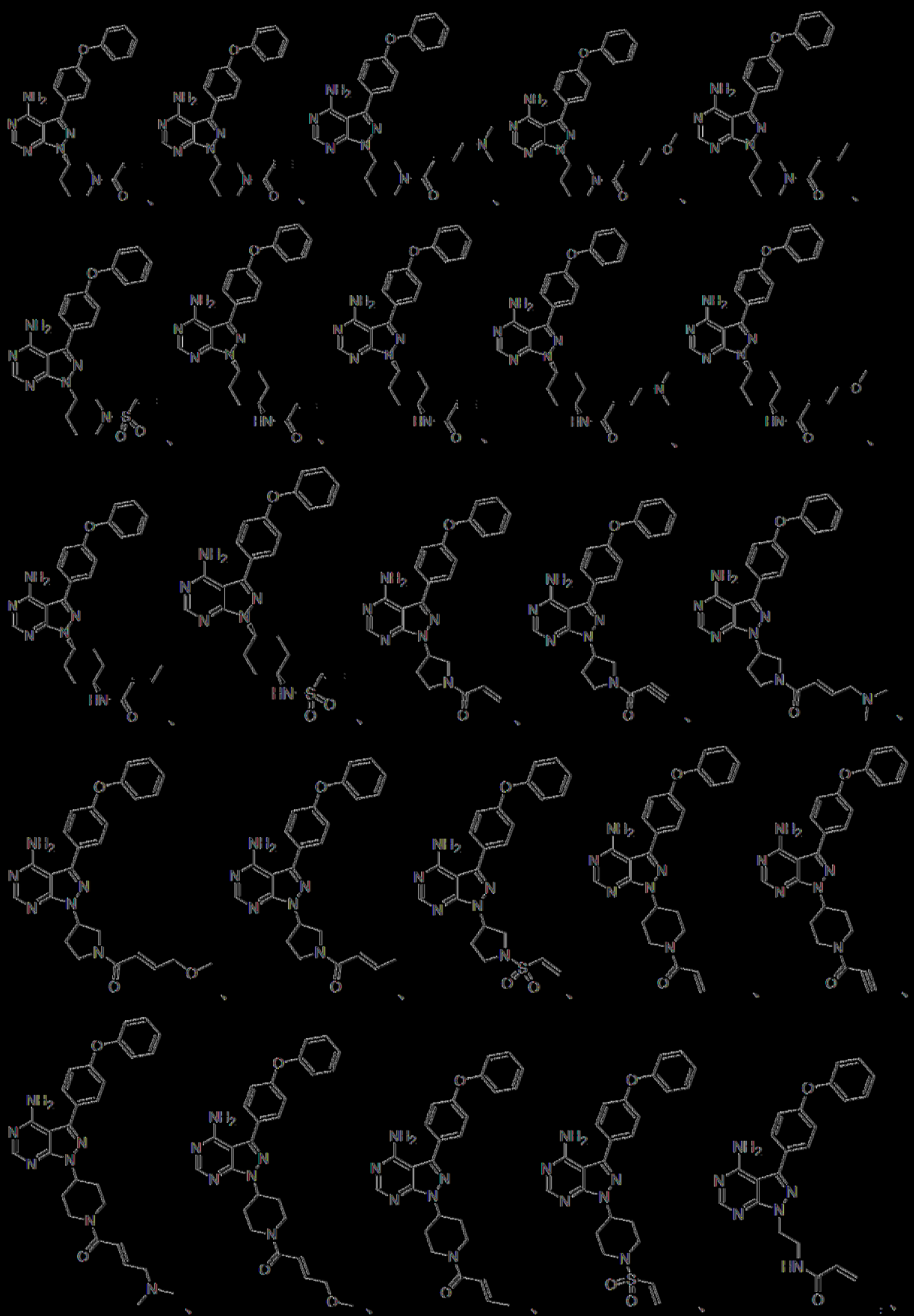
在一些實施例中，$R_6$為H、經取代或未經取代之$C_1$-$C_4$烷基、經取代或未經取代之$C_1$-$C_4$雜烷基、$C_1$-$C_6$烷氧烷基、$C_1$-$C_2$烷基-N($C_1$-$C_3$烷基)$_2$、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、$C_1$-$C_4$烷基(芳基)、$C_1$-$C_4$烷基(雜芳基)、$C_1$-$C_4$烷基($C_3$-$C_8$環烷基)或$C_1$-$C_4$烷基($C_2$-$C_8$雜環烷基)。在一些其他實施例中，$R_6$為H、經取代或未經取代之$C_1$-$C_4$烷基、經取代或未經取代之$C_1$-$C_4$雜烷基、$C_1$-$C_6$烷氧烷基、$C_1$-$C_2$烷基-N($C_1$-$C_3$烷基)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基(芳基)、$C_1$-$C_4$烷基(雜芳基)、$C_1$-$C_4$烷基($C_3$-$C_8$環烷基)或$C_1$-$C_4$烷基($C_2$-$C_8$雜環烷基)。在其他實施例中，$R_6$為H、經取代或未經取代之$C_1$-$C_4$烷基、-$CH_2$-O-($C_1$-$C_3$烷

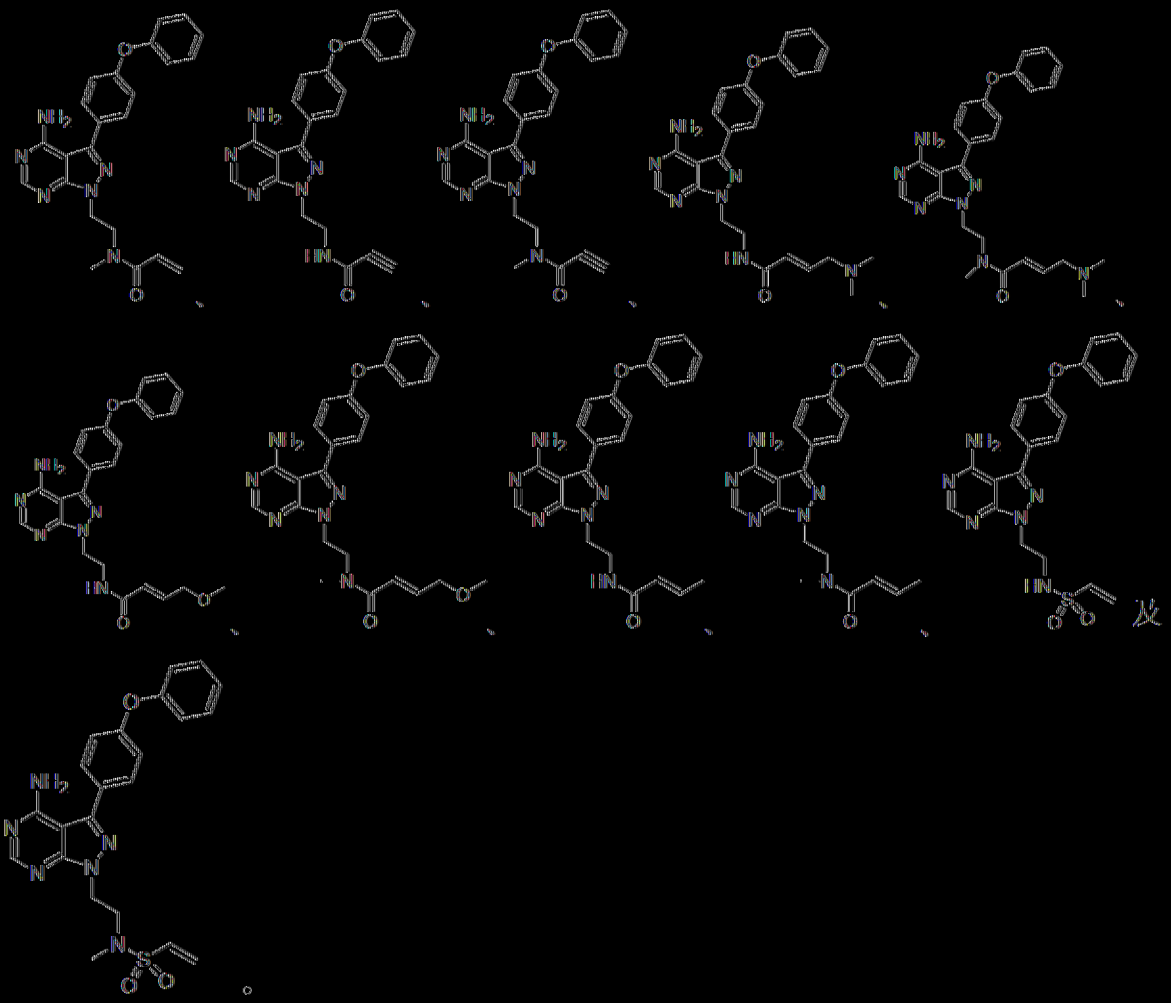
基)、-$CH_2$-N($C_1$-$C_3$烷基)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基(苯基)或$C_1$-$C_4$烷基(5員或6員雜芳基)。在一些實施例中，$R_6$為H、經取代或未經取代之$C_1$-$C_4$烷基、-$CH_2$-O-($C_1$-$C_3$烷基)、-$CH_2$-N($C_1$-$C_3$烷基)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基(苯基)或$C_1$-$C_4$烷基(含有1或2N個原子之5員或6員雜芳基)或$C_1$-$C_4$烷基(含有1或2N個原子之5員或6員雜環烷基)。

在一些實施例中，Y為視情況經取代之基團，其係選自烷基、雜烷基、環烷基及雜環烷基。在其他實施例中，Y為視情況經取代之基團，其係選自$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$雜烷基、4員、5員、6員或7員環烷基及4員、5員、6員或7員雜環烷基。在其他實施例中，Y為視情況經取代之基團，其係選自$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$雜烷基、含有1或2N個原子之5員或6員環烷基及5員或6員雜環烷基。在一些其他實施例中，Y為含有1或2N個原子之5員或6員環烷基或5員或6員雜環烷基。

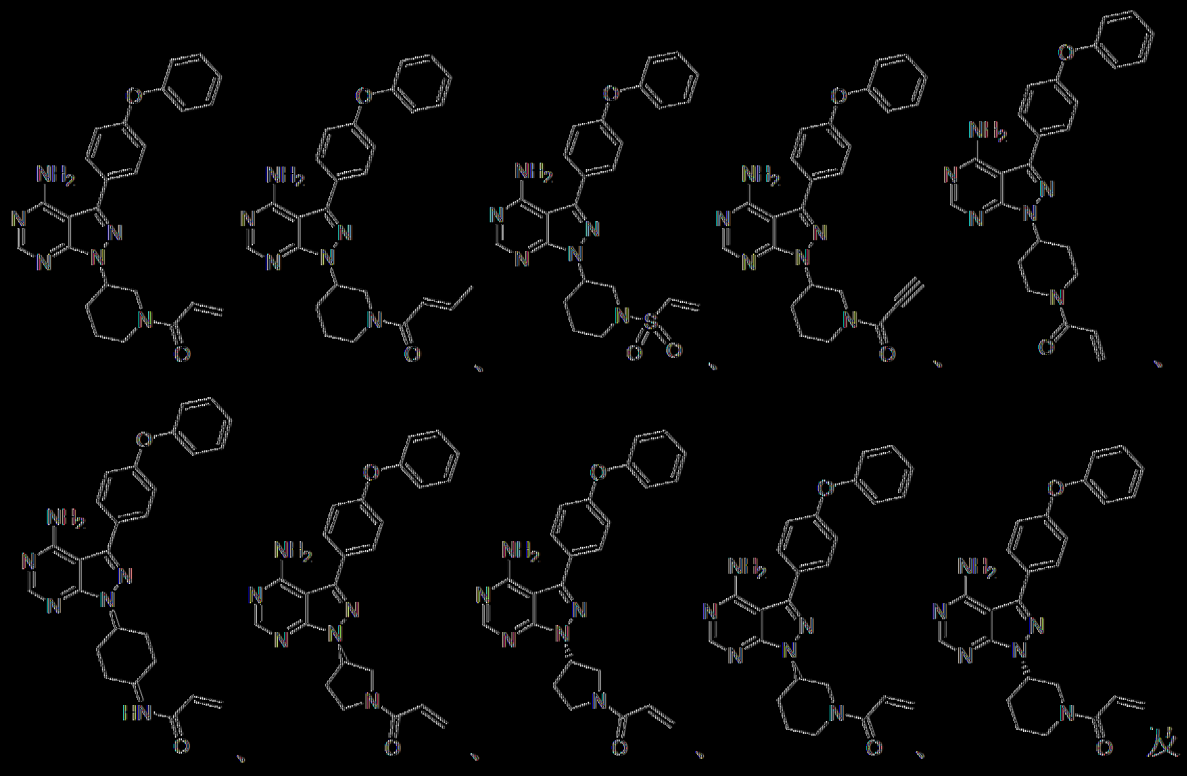
上文針對各種變數所描述之基團的任何組合涵蓋於本文中。應理解，一般熟習此項技術者可選擇本文所提供之化合物之取代基及取代模式以提供化學穩定的且可藉由此項技術中已知之技術合成的化合物以及本文所闡述之彼等者。

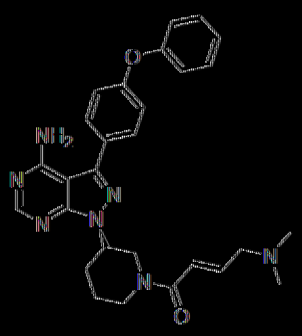
在一些實施例中，式(A)、式(B)、式(C)、式(D)之BTK抑制劑化合物包括(但不限於)選自由以下組成之群的化合物：





在一些實施例中，BTK抑制劑化合物係選自以下各者：





。

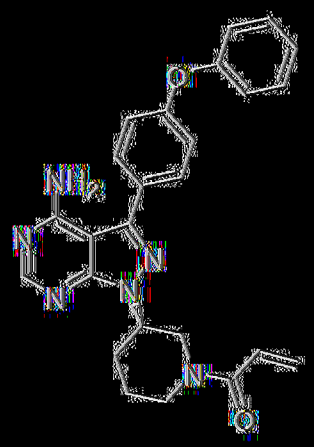
在一些實施例中，BTK抑制劑化合物係選自以下各者：

1-(3-(4-胺基-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-胺基-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-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)磺醯基乙烯(化合物6)；1-(3-(4-胺基-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-胺基-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-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)丙烯醯胺(化合物10)；1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物11)；1-((S)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物12)；1-((R)-3-(4-胺基-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-胺基-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)；及(E)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-(二甲胺基)丁-2-烯-1-酮(化合物15)。

在整個說明書中，熟習此領域者可選擇基團及其取代基以提供穩定的部分及化合物。

式(A)或式(B)或式(C)或式(D)中之任一者之化合物可不可逆地抑制Btk且可用於治療罹患布魯頓氏酪胺酸激酶依賴性或布魯頓氏酪胺酸激酶介導性病狀或疾病之患者，該等病狀或疾病包括(但不限於)癌症、自身免疫疾病及其他發炎疾病。

「依魯替尼」或「1-((R)-3-(4-胺基-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」或「1-{(3*R*)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮」或「2-丙烯-1-酮、1-[(3*R*)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]-1-哌啶基-」或依魯替尼或任何其他適合的名稱係指具有以下結構之化合物：



。

廣泛多種醫藥學上可接受之鹽係由依魯替尼形成且包括：

由依魯替尼與有機酸之反應形成的酸加成鹽，該有機酸包括脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸、胺基酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及其類似物；

由依魯替尼與無機酸之反應形成的酸加成鹽，該無機酸包括鹽

酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似物。

關於依魯替尼之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指依魯替尼之鹽，其不對其所投與之哺乳動物產生顯著刺激且不會實質上消除化合物之生物活性及特性。

應理解，對醫藥學上可接受之鹽之參考包括溶劑加合物形式(溶劑合物)。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且係在產物形成或分離之過程期間與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇、甲醇、甲基第三丁基醚(MTBE)、二異丙基醚(DIPE)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、異丙醇、甲基異丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、丙酮、硝基甲烷、四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二噁烷、庚烷、甲苯、苯甲醚、乙腈及其類似物)形成。在一個態樣中，使用(但不限於)3類溶劑形成溶劑合物。溶劑類別定義於例如人用藥品註冊技術要求國際協調會議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，ICH),「Impurities: Guidelines for Residual Solvents」, Q3C(R3), (2005年11月)中。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇化物。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽之溶劑合物宜在本文所描述之過程期間製備或形成。在一些實施例中，依魯替尼之溶劑合物為無水的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽以非溶劑合物形式存在。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽以非溶劑合物形式存在且為無水的。

在其他實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽係以不同形式製備，包括(但不限於)非晶相、結晶形式、經研磨之形式及奈米粒子形式。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為非晶形。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為非晶形且為無水的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為結晶。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為結晶且為無水的。

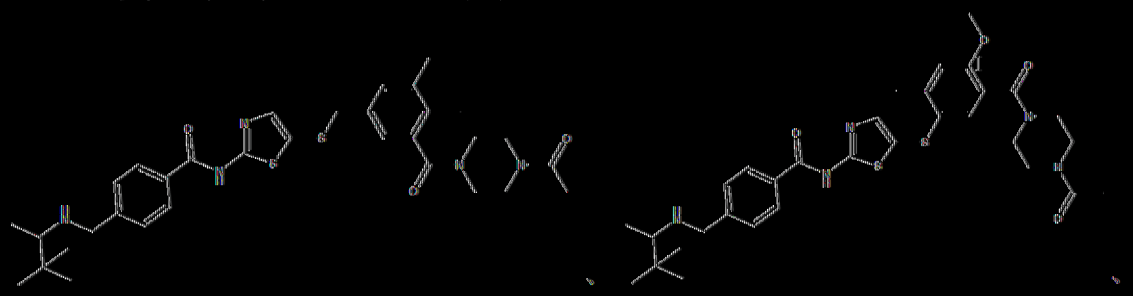
在一些實施例中，依魯替尼係如美國專利第7,514,444號中所概述製備。

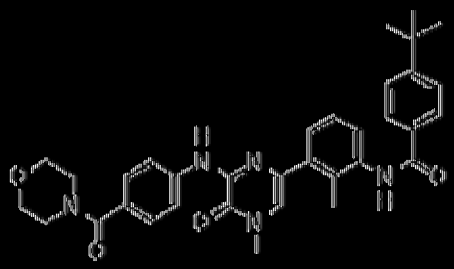
在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦 CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)、LFM-A13、BGB-3111 (Beigene)、KBP-7536 (KBP BioSciences)、ACP-196

(Accrta Pharma )及JTE-051 (Japan Tobacco Inc)。

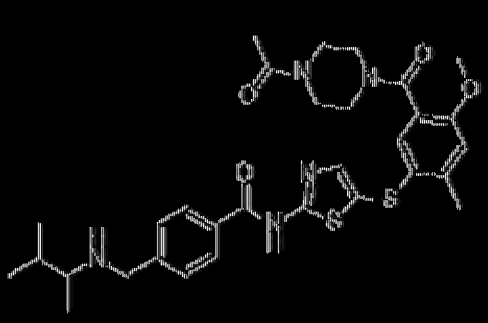
在一些實施例中，BTK抑制劑為4-(第三丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)苯基)苯甲醯胺(CGI-1746)；7-苯甲基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹喏啉-6(5H)-酮(CTA-056)；(R)-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]吩-2-甲醯胺(GDC-0834)；6-環內基-8-氟基-2-(2-羥基甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮(RN-486)；N-[5-[5-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基]硫(基)-1,3-噻唑-2-基]-4-[(3,3-二甲基丁-2-基胺基)甲基]苯甲醯胺(BMS-509744、HY-11092)；或N-(5-((5-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基)硫基)噻唑-2-基)-4-(((3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺(HY11066)；或其醫藥學上可接受之鹽。

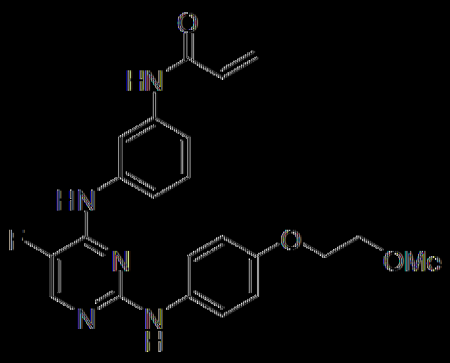
在一些實施例中，BTK抑制劑為：

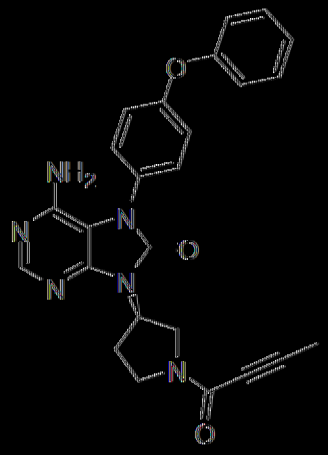


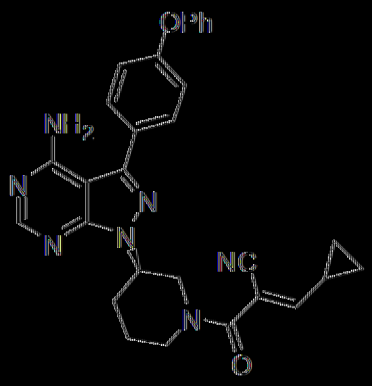


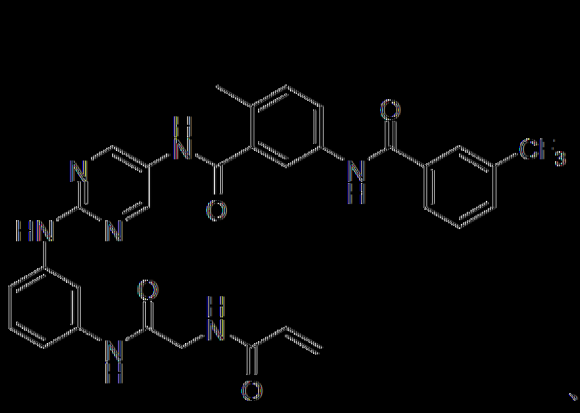




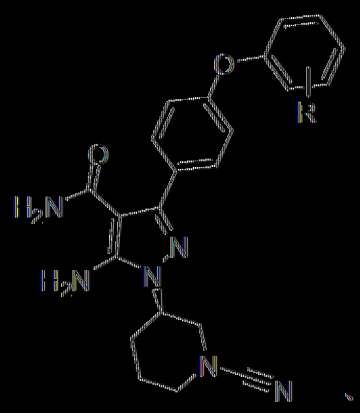




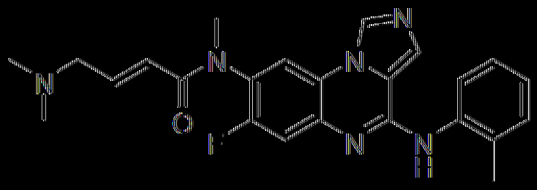




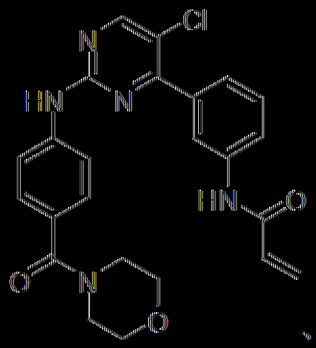
、



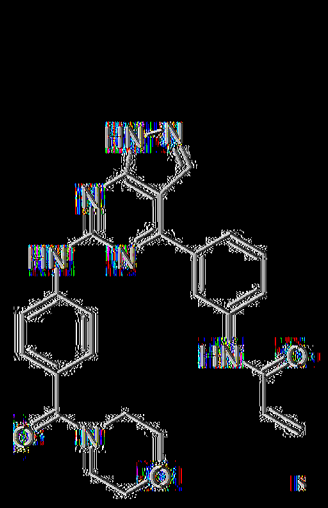
、



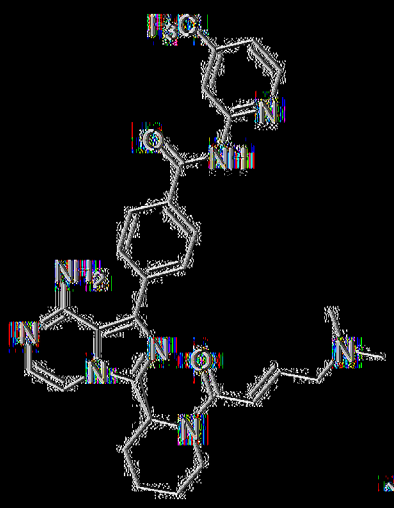
、



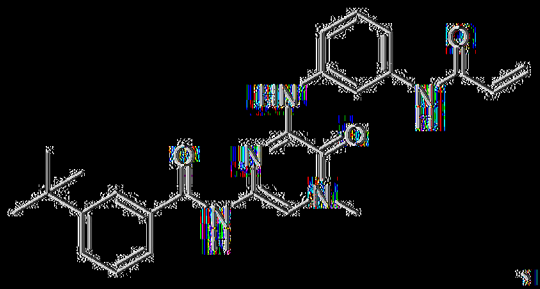
、



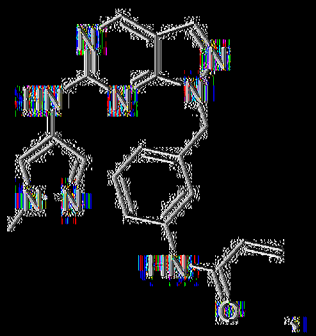
、



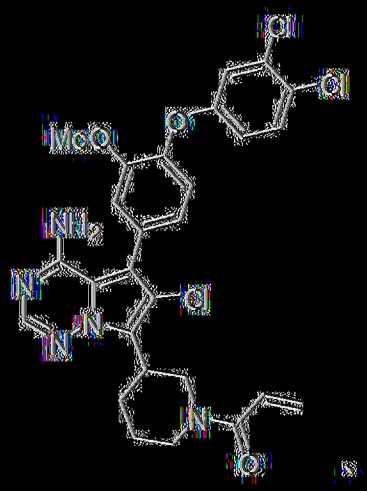
、



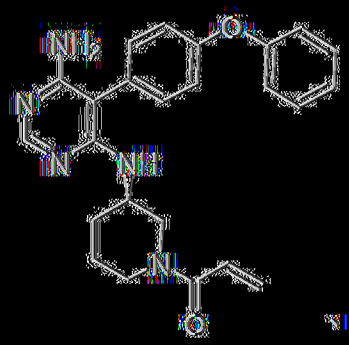
、



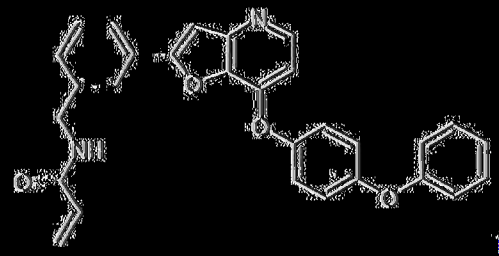
、



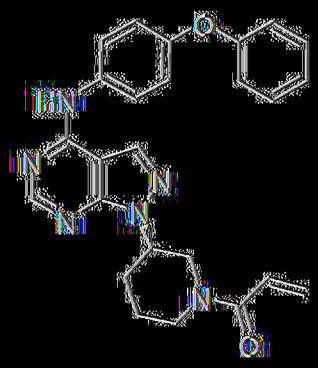
、



、



或



；或其醫藥學上可接受之鹽。

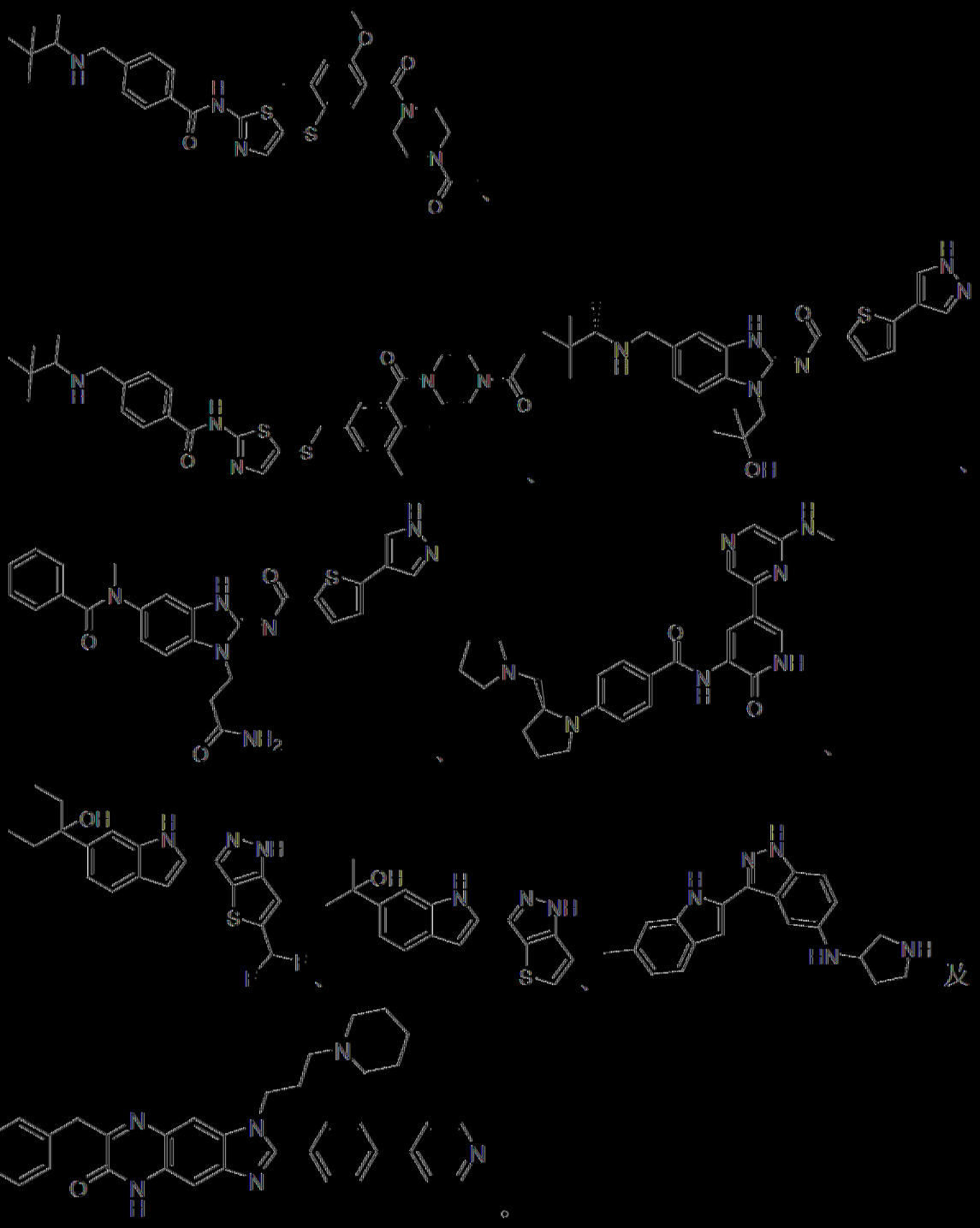
ITK抑制劑

在一些實施例中，ACK抑制劑為ITK抑制劑。在一些實施例中，ITK抑制劑共價結合於ITK之半胱胺酸442。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2002/050071中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2005/070420中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2005/079791中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2007/076228中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2007/058832中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在

一些實施例中，ITK抑制劑為WO2004/016610中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2004/016611中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2004/016600中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2004/016615中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2005/026175中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2006/065946中描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2007/027594中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2007/017455中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2008/025820中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2008/025821中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2008/025822中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2011/017219中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2011/090760中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2009/158571中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的

方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2009/051822中所描述之ITK抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，Itk抑制劑為US20110281850中所描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，Itk抑制劑為WO2014/082085中所描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，Itk抑制劑為WO2014/093383中所描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，Itk抑制劑為US8759358中所描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，Itk抑制劑為WO2014/105958中所描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，Itk抑制劑為US2014/0256704中所描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，Itk抑制劑為US20140315909中所描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，Itk抑制劑為US20140303161中所描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，Itk抑制劑為WO2014/145403中所描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，ITK抑制劑具有選自以下之結構：



醫藥組合物/調配物

在某些實施例中，本文揭示包含治療有效量之ACK抑制劑化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的組合物。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)為式(A)化合物。在一些實施例中，ACK抑制劑化合物為(R)-1-(3-(4-胺基-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(亦即，PCI-32765/依魯替尼)。

以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑調配ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之醫藥組合物，該等載劑包括有助於將活性化合物加工成醫藥學上可使用之製劑的賦形劑及助劑。適當調配物視所選投與途徑而定。本文所描述之醫藥組合物之概述見於例如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.及Lachman, L.,編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams & Wilkins1999)中。

如本文所使用之醫藥組合物係指ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)與其他化學組分之混合物，該等化學組分諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑。

以習知方式，諸如僅舉例而言，藉助於習知混合、溶解、成粒、糖衣藥丸製成、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮方法視情況製造醫藥組合物。

本文所描述之醫藥調配物係藉由任何適合的投與途徑投與，該投與途徑包括(但不限於)經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、表面、經直腸或經皮投與途徑。

本文所描述之醫藥組合物調配成任何適合的劑型，其包括(但不限於)水性經口分散劑、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿料、懸浮液及其類似劑型(以便由欲治療之個體口服攝取)、固體口服劑型、氣霧劑、控制釋放調配物、速熔調配物、起泡調配物、冷凍調配物、錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、延緩釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即釋放與控制釋放調配物。在一些實施例中，組合物調配成膠囊。在一些實施例中，組合物調配成溶液(例如就IV投與而言)。

本文所描述之固體醫藥劑型視情況包括本文所描述之化合物及一或多種醫藥學上可接受之添加劑，諸如相容載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、潤濕劑、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、濕潤劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多種組合。

在一些實施例中，使用標準塗佈程序，諸如Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中所描述之程序，圍繞組合物提供薄膜衣。在一些實施例中，組合物調配成顆粒(例如就膠囊投與而言)且該等顆粒中之一些或所有包覆包衣。在一些實施例中，組合物調配成顆粒(例如就膠囊投與而言)且該等顆粒中之一些或所有經微膠囊化。在一些實施例中，組合物調配成顆粒(例如就膠囊投與而言)且該等顆粒中之一些或所有不經微膠囊化且未包覆包衣。

在一些實施例中，調配醫藥組合物以使得各單位劑型中之ACK抑制劑(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之量為每單元約140 mg。

## 套組/製品

本文描述用於在有需要之患者中治療異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)的套組，其包含治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)。

本文進一步描述用於在需要細胞移植之患者中預防異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)發生或減輕異體抗體所驅動之cGVHD發生之嚴重程度的套組，其包含治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)，其中治療有效量之ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)在同種異體造血幹細胞及/或同種異體T細胞之前或同時投與。

為了在本文所描述之治療應用中使用，本文亦描述套組及製品。在一些實施例中，此類套組包括載劑、封裝或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、管及其類似物)之容器，各容器包括用於本文所描述之方法中之各別要素中之一者。適合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及試管。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。

本文所提供之製品含有封裝材料。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子及適合於所選調配物及計畫投藥及治療模式的任何封裝材料。本文所提供之多種化合物之調配物及組合物均可視作可因抑制BTK而受益或其中以BTK為症狀或病因之介體或影響因素之任何病症的多種治療法。

容器視情況具有無菌進入孔(例如容器為靜脈內輸液袋或具有可藉由皮下注射針頭刺穿之塞子的小瓶)。此類套組視情況包含具有其

在本文所描述方法中之用途相關的明確描述或標籤或說明書之化合物。

套組將典型地包括一或多個額外容器，各容器具有從商業及用戶觀點使用本文所描述化合物時所需的各種材料(諸如試劑，視情況呈濃縮形式，及/或裝置)中之一或多者。此類材料之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器、載劑、封裝、容器、小瓶及/或列舉內含物之試管標籤及/或使用說明書，及具有使用說明書之封裝插頁。典型地亦包括一組說明書。

在一些實施例中，標籤位於容器上或與容器相連。當形成標籤之字母、數字或其他特徵被附著、模製或蝕刻於容器本身中時，該標籤可位於容器上；當標籤存在於容器或亦固持容器之載體中時，標籤可例如呈藥品說明書形式與容器相連。標籤可用於指示內含物係用於特定的治療應用。標籤亦可指示內含物在諸如本文所描述之方法中之使用方向。

在某些實施例中，包含ACK抑制劑化合物(例如ITK或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)之醫藥組合物呈現於可含有一或多種單位劑型之封裝或分配器裝置中。該封裝可例如含有金屬或塑膠箔片，諸如泡殼封裝。該封裝或分配器裝置可附有投藥說明書。該封裝或分配器亦可附有與容器相關之注意事項，其係依管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構所指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫投藥。此類注意事項例如可為經美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標籤或經過批准之產品插頁。亦可製備已於相容的醫藥載劑中調配之含有本文所

提供化合物之組合物，將其安置於適當的容器中且標記以用於治療所指示之病狀。

**實例**

**實例1**

為了測定依魯替尼是否可逆轉已建立之cGVHD，利用包括阻塞性細支氣管炎(BO)(不同於MHC，C57BL/6 → B10.BR)之異體抗體所驅動之多器官系統cGVHD之小鼠模型。

*材料及方法*

*小鼠*：C57BL/6 (H2b)小鼠購自國家癌症研究所(National Cancer Institute)或傑克遜實驗室(The Jackson Laboratory)。B10.BR (H2k)小鼠購自傑克遜實驗室。C57BL/6 XID小鼠(以基因學方式消除BTK之激酶活性)商業上獲自傑克遜實驗室且ITK-/-小鼠為贈品。兩種品系均在所定義之C57BL/6基因背景下供養。所有小鼠均圈養在無病原體設施中且在對應的機構動物護理委員會批准之情況下使用。

*同種異體HSCT治療模型*：先前已描述C57BL/6→B10.BR模型(Srinivasan, M.等人 Blood 119, 1570-1580 (2012))。簡言之，在第-3天及第-2天接受120毫克/公斤/天I.P.環磷醯胺(Cy)且在第-1天接受8.3 Gy TBI(使用$^{137}$Cesium照射器)之B10.BR接受者移植有$1\times10^{7}$ 清除Thy1.2之C57BL/6衍生骨髓(BM)細胞，其具有(或不具有)$1\times10^{6}$個同種異體脾細胞。

如先前所描述(Dubovsky 2013)，經由飲用水進行依魯替尼之治療投與。就C57BL/6→B10.BR模型而言，小鼠在移植後28天開始藉由腹膜內注射接受等於15毫克/公斤/天之於0.4%甲基纖維素中之劑量。

在第25天開始以10毫克/公斤/天於0.2%CMC中I.P.投與環孢靈A持續2週繼而每週3次(Blazar, B. R.等人 *Blood* 92, 3949-3959 (1998))。

*肺功能測試*：藉由Flexivent系統(SCIREQ)，使用全身體積描記法(plehysmography)對麻醉的小鼠進行肺功能測試(PFT)。

*GC偵測*：使用6 μm脾臟冷凍切片(如先前所描述使用若丹明花生凝集素染色)進行GC偵測(Srinivasan, M.等人 *Blood* 119, 1570-1580 (2012))。

*梅森三色染色法染色*：將6 μm冷凍切片固定於丙酮中5分鐘且用蘇木精及曙紅染色以測定病理學且使用梅森氏三色染色法染色套組(Sigma)來偵測膠原蛋白沈積。如所描述指定病理組織學得分(Blazar, B. R.等人 *Blood* 92, 3949-3959 (1998))。使用Adobe Photoshop CS3分析工具，在三色染色法染色切片上將膠原蛋白沈積定量為藍色染色面積與總染色面積之比率。

*組織病理學計分*：H&E染色切片之編碼病理學分析由經培訓之獸醫學病理學家以公正的方式進行。得分介於0至4指示在2個不同4X微觀場浸潤周圍呼吸道或脈管之淋巴漿細胞性及組織細胞細胞套囊之最大數目及浸潤聚集體之最大數目。0個套囊=0，1至5個套囊=1，6至10個套囊且< 6個聚集體=2，11至15個套囊且< 15個聚集體=3，且> 16個套囊=4。肺泡組織細胞增多病之有限病灶呈現0個套囊視為偶發的。就腎H&E染色切片而言，血管周淋巴漿細胞性浸潤及小管內蛋白質均由經培訓之獸醫學病理學家在編碼樣品上進行定量。根據以下準則在0至4範圍內計分：無發炎性浸潤且小管腔中不存在透明嗜酸性物質=0，環繞腎血管結構之分散的病灶性淋巴細胞及漿細胞或<6個小管

剖面含有透明嗜酸性物質=1，1至2個發炎性細胞聚集體直徑<10個細胞或6至10個小管含有透明嗜酸性物質=3，3至4個發炎性細胞病灶直徑長達20個細胞或11至15個小管含有透明嗜酸性物質=3，5個發炎性細胞病灶或5個以上或5個以下直徑>20個細胞或>15個小管含有透明嗜酸性物質=4。

*統計分析*：除非另外指出，否則在相同方差下針對標準資料使用雙尾史都登氏(student's)T試驗法。$p<0.05$視為顯著。

*結果*

**依魯替尼之治療投與可改善肺纖維化及阻塞性細支氣管炎之發展。**

cGVHD由廣泛多種自身免疫現象表徵，任何單個活體內動物模型均無法完全地再現該現象。近期公佈的國家衛生研究院(National Institutes of Health)共識標準認為BO為肺臟內cGVHD之唯一特殊病徵性表現。已證實，在HSCT後28天，C57BL/6→B10.BR模型開始罹患多器官系統疾病，包括BO。如藉由肺抗性(p=0.0090)、彈性(p=0.0019)及順應性(p=0.0071)所量測(圖1A、圖1B及圖1C)，在第28天開始依魯替尼之治療投與及無限繼續削弱了活體內BO之發展。

BO與肺膠原蛋白沈積及組織纖維化為因果關係。來源於3個實驗之4隻小鼠之充氣肺組織梅森三色染色法染色顯示在依魯替尼處理之動物中較少的細支氣管周圍膠原蛋白纖維化(圖1D)。定量三色染色法染色資料證實依魯替尼療法改善由cGVHD引起的肺纖維化($p<0.0001$)(圖1E)。在此模型中歸因於cGVHD之死亡為罕見的且觀測到依魯替尼群組中之存活率實際上為100% (圖2)。小鼠體重之每週評估顯示各組

之間的差異極小(圖3)。此等功能性資料指示在C57BL/6→B10.BR cGVHD模型中，依魯替尼在治療學上對抗BO之潛在纖維化發病機制。

**依魯替尼限制活體內生長中心反應及肺組織內之Ig沈積。**

明確定義依魯替尼阻斷BCR誘發之BTK活化的能力，然而仍不清楚其在GC之情形下是否有效地抑制同種異體反應性B細胞。為研究此情況，利用C57BL/6→B10.BR小鼠模型，其中穩固性GC反應供應病原性同種異體反應性B淋巴細胞且在肝臟及肺臟內引起Ig沈積且發展BO。花生凝集素染色顯示脾臟內之GC反應且相比於用媒劑處理之患有活性cGVHD之小鼠，依魯替尼療法減少GC反應之總尺寸、細胞性及次數(圖4A)。就CD19+GL7+CD38lo生長中心B細胞而言，藉由流動式細胞測量術分析在HSCT後60天自每組8隻小鼠分離之脾細胞。資料顯示依魯替尼顯著抑制脾臟內cGVHD誘發之生長中心B細胞形成(p=0.0222)(圖4B)。此等結果指示同種異體反應性GC反應顯著減少，其可能與依魯替尼所造成之TEC激酶阻塞相關。

同種異體反應性GC B細胞之功能性產物為可溶性Ig，其在健康組織內沈積。在C57BL/6→B10.BR cGVHD模型中，BO不可避免地與可溶性Ig在肺組織內沈積及此所引發之纖維化級聯相關。如在HSCT後60天使用免疫螢光顯微法所定量，藉由阻斷B細胞反應，依魯替尼限制同種異體Ig之肺部沈積(圖4C)。如所預期，定量免疫螢光法信號顯示在治療性依魯替尼處理之後肺部Ig沈積顯著且完全去除(p<0.001)(圖4D)。此等資料證實在cGVHD環境中依魯替尼療法之臨床上相關的下游效應可阻止健康組織內之Ig沈積。

**在同種異體供體細胞移植中基因去除BTK或ITK活性證實兩種TEC激酶皆為cGVHD發展所需。**

BTK之激酶活性以基因學方式消除之XID小鼠及ITK-/-小鼠已在C57BL/6基因背景下被完全表徵(Numata等人, Int Immunol 9(1):139-46, 1997；及Liu等人, J Exp Med 187(10):1721-7, 1998)。考慮到依魯替尼抑制ITK及BTK之能力，檢測ITK及BTK對cGVHD發展之相對獨立的貢獻。為了回答此問題，檢測在HSCT後第60天之肺功能，因為此表示在C57BL/6→B10.BR模型中cGVHD誘發之肺臟損傷及纖維化之初始功能性量測值。

在此模型中維持cGVHD之T細胞來源於併入供體細胞移植中之成熟淋巴細胞。為了在此等導致cGVHD之T淋巴細胞內再現ITK抑制效應，將ITK-/-脾T細胞以及野生型BM移植至同種異體受體中。當與接受野生型脾T細胞之小鼠相比較時，在接受ITK-/-脾T細胞作為其移植之部分之小鼠中，包括抗性、彈性及順應性之第60天肺功能測試一致地且明顯地(p=0.0014；p=0.0028；p=0.0003)恢復至健康水準(圖5)。此等資料顯示T細胞ITK活性對cGVHD發展而言為必需的。

cGVHD病原性B細胞產生自供體造血幹細胞之個體發生；因此移植XID BM以及野生型脾T細胞以再現所有同種異體衍生之B細胞中之BTK抑制。在HSCT後第60天進行之肺功能測試顯示BTK活性對BO發展而言至關重要(圖6)。相比於接受野生型骨髓之小鼠，在接受XID BM之小鼠中，抗性、彈性及順應性之肺度量值明顯改良(p=0.0025；p=0.0025；p=0.0496)。

總體而言，在C57BL/6→B10.BR cGVHD模型中，依魯替尼恢復

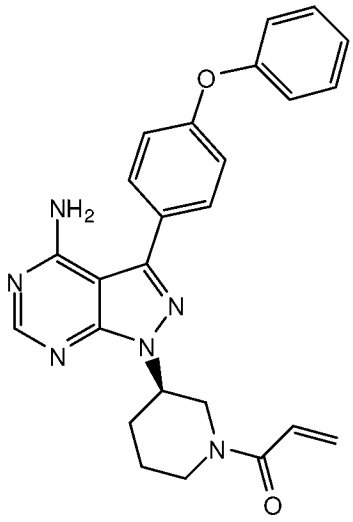
肺功能、削弱生長中心反應及組織免疫球蛋白沈積且逆轉肺臟及肝纖維化。分析顯示依魯替尼在治療上阻斷與cGVHD之進程相關之同種異體反應性生長中心(GC)B細胞、免疫球蛋白(Ig)沈積及肺臟纖維化。

雖然已在本文中展示和描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將顯而易見，此類實施例僅作為實例而提供。熟習此項技術者現將在不偏離本發明之情況下發現許多變化、改變及取代。應理解，本文所描述之本發明之實施例的各種替代方案皆可用於實踐本發明。預期以下申請專利範圍界定本發明之範疇，且藉此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種(R)-1-(3-(4-胺基-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



(依魯替尼)

或其醫藥學上可接受之鹽之用途，

其係用於製備用以治療個體中異體抗體所驅動之慢性移植體對抗宿主疾病(cGVHD)之藥物，。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該cGVHD為非硬皮病樣cGVHD。

【請求項3】

如請求項1用途，其中該cGVHD為多器官cGVHD。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該cGVHD為阻塞性細支氣管炎症候群。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該cGVHD為肺臟cGVHD。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之用途，其中纖維化減少。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該個體已接受細胞移植。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中該細胞移植為造血細胞移植。

【請求項9】

如請求項7之用途，其中該細胞移植為同種異體骨髓或造血幹細胞移植。

【請求項10】

如請求項7至9中任一項之用途，其中該依魯替尼係與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之用途，其中該個體患有復發性或難治性CLL。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之用途，其中該依魯替尼之量對應於每天約0.1 mg/kg至每天約100 mg/kg之間的劑量。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之用途，其中該依魯替尼之量為約40毫克/天、約140毫克/天、約420毫克/天、約560毫克/天或約840毫克/天。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該依魯替尼係用於經口投

與。

【請求項15】

如請求項1或14之用途，其中該依魯替尼係與一或多種額外治療劑組合投與。

# [發明圖式]




[圖1]




圖(2)

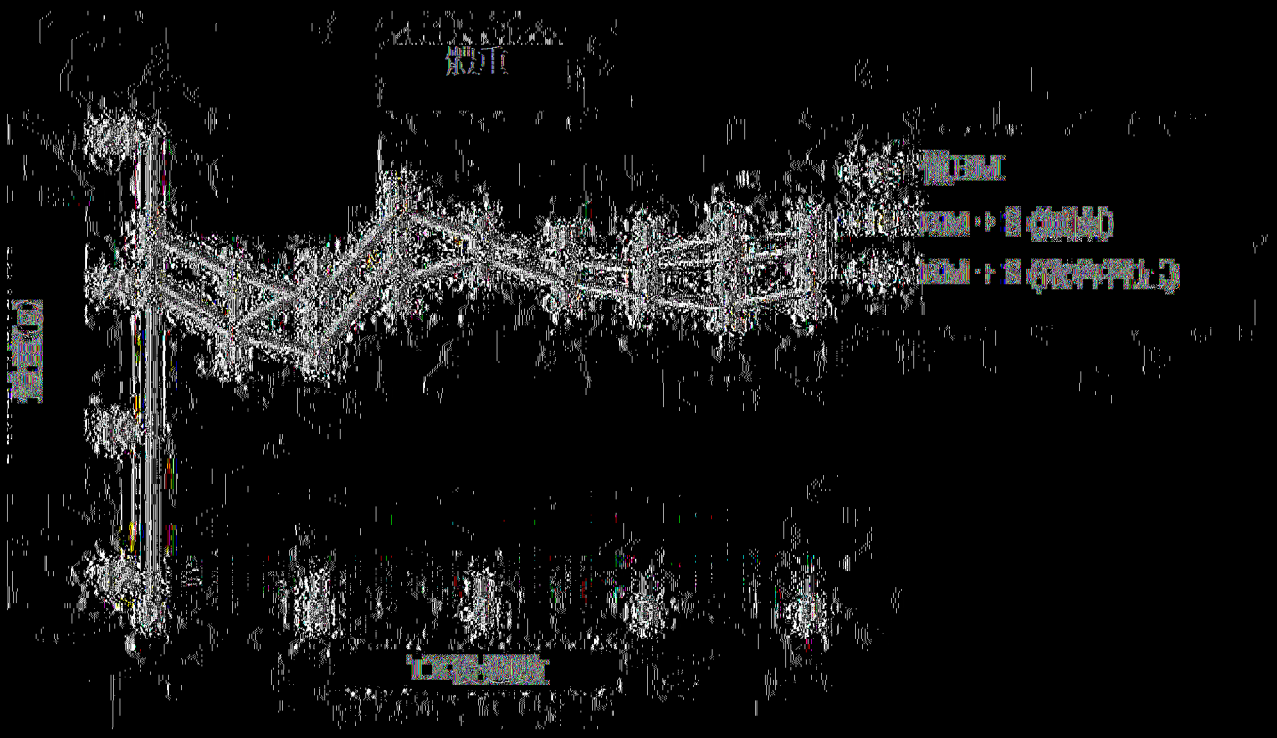
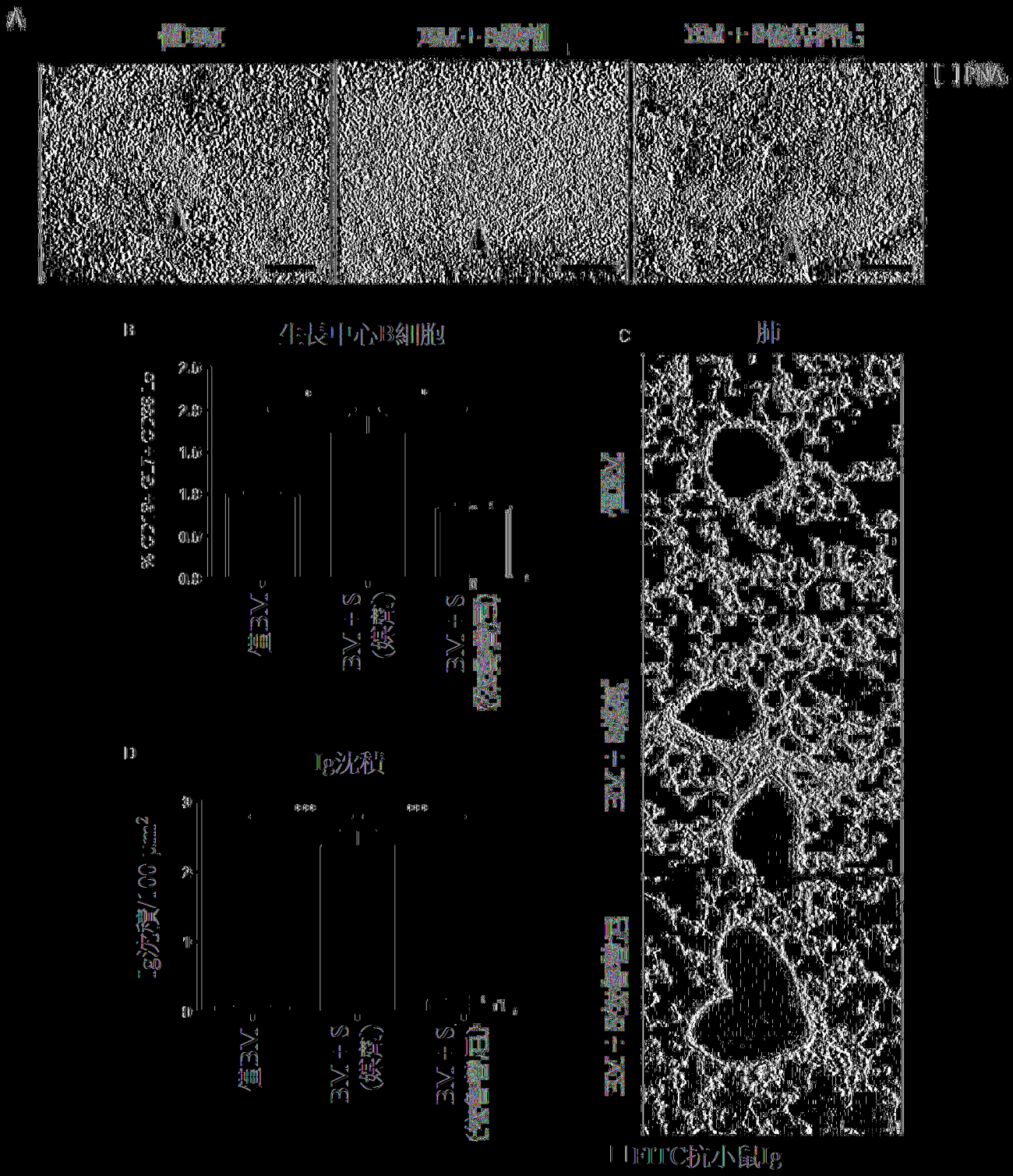


圖3


A
載體
TEM-1-siRNA
TEM-1-siRNA納米顆粒
TUNEL
B
生長中心B細胞
3V
3V+S（靜脈）
3V+S（肺部）
C
肺
肺部注射
靜脈注射
肺部注射
TEM-1-siRNA納米顆粒
D
Ig沉積
3V
3V+S（靜脈）
3V+S（肺部）
TEM-1-siRNA納米顆粒
FITC抗小鼠Ig

（圖4）

圖5

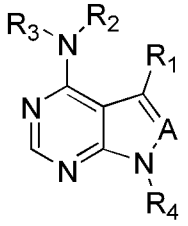
A
XID (非功能性Btk)肺功能測試
抗性
彈性
順應性
3V (WT)
3V (WT) + S (WT)
3V (XD)
3V (XD) + S (WT)
3V (WT) + S (XD)
(WT) (依賴組)
B
肺
C
肝
相對變異分
***

圖(圖6)

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(A)化合物之用途，其係用於治療患者之阻塞性細支氣管炎症候群，其包含式(A)化合物：



式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-NR$_9$-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR$_9$C(O)-、-C(O)NR$_9$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NR$_9$-、-NR$_9$S(=O)$_2$-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR$_9$-、-NR$_9$C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR$_{10}$C(O)NR$_{10}$-、雜芳基-、芳基-、-NR$_{10}$C(=NR$_{11}$)NR$_{10}$-、-NR$_{10}$C(=NR$_{11}$)-、-C(=NR$_{11}$)NR$_{10}$-、-OC(=NR$_{11}$)-或-C(=NR$_{11}$)O-；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代

之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

G為  ，其中，

$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

各$R_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

各$R_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$與$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

各$R_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

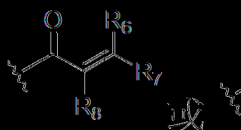
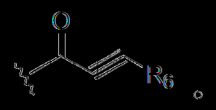
[請求項2]

如請求項1之用途，其中$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。

[請求項3]

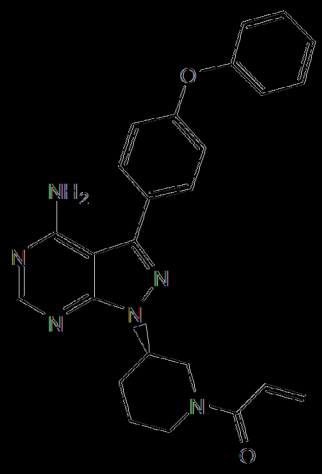
如請求項1之用途，其中該含氮雜環為哌啶基。

[請求項4]

如請求項1之用途，其中G為  或  。

[請求項5]

如請求項1之用途，其中該式(A)化合物為(R)-1-(3-(4-胺基-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(依魯替尼(ibrutinib))



依魯替尼；

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項6]

如請求項5之用途，其中纖維化減少。

[請求項7]

如請求項5之用途，其中該患者已接受細胞移植。

[請求項8]

如請求項7之用途，其中該細胞移植為造血細胞移植。

[請求項9]

如請求項7之用途，其中該細胞移植為同種異體骨髓或造血幹細胞移植。

【請求項10】

如請求項7之用途，其中該式(A)化合物係與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。

【請求項11】

如請求項5之用途，其中該患者患有復發性或難治性CLL。

【請求項12】

如請求項5之用途，其中該式(A)化合物之量對應於每天約0.1 mg/kg至每天約100 mg/kg之間的劑量。

【請求項13】

如請求項5之用途，其中該式(A)化合物之量為約40毫克/天、約140毫克/天、約420毫克/天、約560毫克/天或約840毫克/天。

【請求項14】

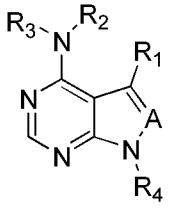
如請求項1至13中任一項之用途，其中該式(A)化合物適合於經口投與。

【請求項15】

如請求項14之用途，其中該式(A)化合物與一或多種額外治療劑組合投與。

【請求項16】

一種用於治療患者之阻塞性細支氣管炎症候群之組合物，其包含式(A)化合物：




式(A)；

其中：

A為N；

$R_1$為苯基、O-苯基或苯基-S-苯基；

$R_2$及$R_3$獨立地為H；

$R_4$為$L_3$-X-$L_4$-G，其中，

$L_3$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X視情況存在，且若存在，則其為一鍵、O、C(=O)、S、S(=O)、S(=O)$_2$、NH、$NR_9$、NHC(O)、C(O)NH、$NR_9$C(O)、C(O)$NR_9$、S(=O)$_2$NH、NHS(=O)$_2$、S(=O)$_2NR_9$、$NR_9$S(=O)$_2$、OC(O)NH、NHC(O)O、OC(O)$NR_9$、$NR_9$C(O)O、CH=NO、ON=CH、$NR_{10}$C(O)$NR_{10}$、雜芳基、芳基、$NR_{10}$C(=$NR_{11}$)$NR_{10}$、$NR_{10}$C(=$NR_{11}$)、C(=$NR_{11}$)$NR_{10}$、OC(=$NR_{11}$)或C(=$NR_{11}$)O；

$L_4$視情況存在，且若存在，則其為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環；

G為  、、、或，其中，

$R_6$、$R_7$及$R_8$獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

各$R_9$獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳數烷基及經取代或未經取代之低碳數環烷基；

各$R_{10}$獨立地為H、經取代或未經取代之低碳數烷基或經取代或未經取代之低碳數環烷基；或

兩個$R_{10}$基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

$R_{10}$與$R_{11}$可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

各$R_{11}$獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

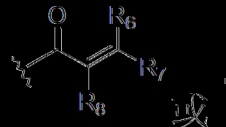
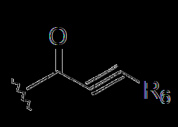
[請求項17]

如請求項16之組合物，其中$L_3$、X與$L_4$共同形成含氮雜環。

[請求項18]

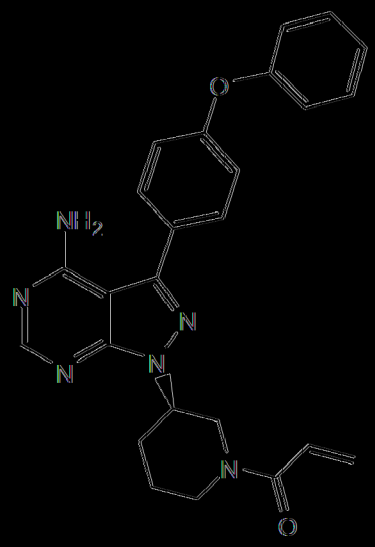
如請求項16之組合物，其中該含氮雜環為哌啶基。

[請求項19]

如請求項16之組合物，其中G為  或  。

[請求項20]

如請求項16之組合物，其中該式(A)化合物為(R)-1-(3-(4-胺基-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(依魯替尼(ibrutinib))



依魯替尼；

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項21]

如請求項20之組合物，其中纖維化減少。

[請求項22]

如請求項20之組合物，其中該患者已接受細胞移植。

[請求項23]

如請求項22之組合物，其中該細胞移植為造血細胞移植。

[請求項24]

如請求項22之組合物，其中該細胞移植為同種異體骨髓或造血幹細胞移植。

[請求項25]

如請求項22之組合物，其中該組合物係與同種異體骨髓或造血幹細胞移植同時投與。

[請求項26]

如請求項20之組合物，其中該患者患有復發性或難治性CLL。

[請求項27]

如請求項20之組合物，其中該式(A)化合物之量對應於每天約0.1 mg/kg至每天約100 mg/kg之間的劑量。

【請求項28】

如請求項20之組合物，其中該式(A)化合物之量為約40毫克/天、約140毫克/天、約420毫克/天、約560毫克/天或約840毫克/天。

【請求項29】

如請求項16至28中任一項之組合物，其中該式(A)化合物適合於經口投與。

【請求項30】

如請求項29之組合物，其中該組合物與一或多種額外治療劑組合投與。