

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑之結晶形式

CRYSTALLINE FORMS OF A BRUTON'S TYROSINE
KINASE INHIBITOR

【技術領域】

參考相關申請案

[0001] 本案請求美國臨時專利申請案第61/655,381號名稱「布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑之結晶形式」申請日2012年6月4日的權益，該案全文係爰引於此並融入本說明書的揭示。

發明領域

[0002] 此處描述布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，包括其結晶型、溶劑合物及藥學上可接受之鹽類，以及含括該Btk抑制劑之藥學組成物，及使用該Btk抑制劑治療可從Btk活性的抑制獲益之疾病或病況之方法。

【先前技術】

發明背景

[0003] 布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)屬於非受體酪胺酸激酶之Tec家族中的一個成員，Btk係為在全部各類型造血細胞中表現的關鍵性傳訊酶，但T淋巴細胞及天然殺手細胞除外。Btk在鏈接細胞表面B細胞受體(BCR)刺激至下游胞內反

應的B細胞傳訊路徑中扮演要角。

[0004] Btk乃B細胞發育、活化、傳訊、及存活的關鍵調節劑。此外，Btk在多個其它造血細胞傳訊路徑中扮演某種角色，例如，於巨噬細胞內鐸狀受體(TLR)-及細胞激素受體-媒介的TNF- α 製造、於肥大細胞內IgE受體(Fc ϵ RI)傳訊、於B細胞系淋巴細胞內Fas/APO-1細胞凋亡傳訊的抑制、及膠原蛋白刺激的血小板凝集。

[0005] 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮也以其IUPAC名稱爲人已知爲1-((3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮，及具有給定的USAN名稱伊布堤尼伯(ibrutinib)。針對伊布堤尼伯(ibrutinib)給定的各個名稱在此可互換使用。

【發明內容】

發明概要

[0006] 此處描述Btk抑制劑1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，包括其藥學上可接受之溶劑合物(含水合物)、多晶型、及非晶相、及其使用方法。也描述該Btk抑制劑之藥學上可接受之鹽類，包括其藥學上可接受之溶劑合物(含水合物)、多晶型、及非晶相、及其使用方法。1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-

烯-1-酮及其藥學上可接受之鹽類係用在與Btk活性相聯結的疾病或病況之治療用藥物的製造。1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮係乃不可逆的Btk抑制劑。

[0007]此處也描述1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的結晶型的製備方法。進一步描述包括該等結晶型之藥學組成物及Btk抑制劑用於疾病或病況(包括其中Btk的不可逆抑制給患有該疾病或病況的哺乳動物提供療效的疾病或病況)之治療的用法。

[0008]於一個實施例中無水的1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0009]於另一個實施例中為結晶性無水1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0010]於又一個實施例中為非晶形無水1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0011]於一個面向中為1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的溶劑合物。

[0012]於一個實施例中為溶劑合物，其中1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-

基)丙-2-烯-1-酮係與甲基異丁基甲酮(MIBK)、甲苯或甲醇溶劑合。於一個實施例中為溶劑合物，其中1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮係與甲基異丁基甲酮(MIBK)或甲苯溶劑合。於一個實施例中為溶劑合物，其中1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮係與甲醇溶劑合。

[0013]於又一個實施例中，該溶劑合物係無水的。

[0014]於另一個實施例中，該溶劑合物係為結晶性。

[0015]於又另一個實施例中，該溶劑合物係為非晶型。

[0016]於一個面向中，此處描述者為1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的結晶型A其係具有下列性質中之至少一者：

(a)實質上與圖1所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 5.7 ± 0.1 度 2θ 、 13.6 ± 0.1 度 2θ 、 16.1 ± 0.1 度 2θ 、 18.9 ± 0.1 度 2θ 、 21.3 ± 0.1 度 2θ 、及 21.6 ± 0.1 度 2θ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)於 40°C 及75% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(d)於 25°C 及97% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(e)實質上與圖2顯示者相似的紅外線(IR)光譜；

(f)於約 1584 cm^{-1} 、約 1240 cm^{-1} 、約 1147 cm^{-1} 、約 1134

cm^{-1} 、約 1099 cm^{-1} 、及約 1067 cm^{-1} 的紅外線(IR)光譜弱峰；

(g)實質上與圖3顯示者相似的差分掃描量熱術(DSC)熱分析圖；

(h)實質上與圖4顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

(i) 具有一在約 154°C 開始且在約 157°C 有一峰的吸熱以及一於約 159°C 的放熱的DSC熱分析圖；

(j)非吸濕性；

(k)觀察得於約pH 8約 0.013 毫克/毫升的水中溶解度；

或

(l)該等之組合。

[0017]於若干實施例中，該結晶型A係具有實質上與圖1所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型A係具有特性峰於 5.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 13.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.9 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 21.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型A係具有於 40°C 及75% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型A係具有於 25°C 及97% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型A係具有實質上與圖2顯示者相似的紅外線(IR)光譜。於若干實施例中，該結晶型A係具有於約 1584 cm^{-1} 、約 1240 cm^{-1} 、約 1147 cm^{-1} 、約 1134 cm^{-1} 、約 1099 cm^{-1} 、及約 1067 cm^{-1} 的紅外線(IR)光譜弱峰。於若干實施例中，該結晶型A係具

有約155-156°C的熔點。於若干實施例中，該結晶型A係具有實質上與圖3顯示者相似的DSC熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型A係具有實質上與圖4顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型A係具有一在約154°C開始且在約157°C有一峰的吸熱以及一於約159°C的放熱的DSC熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型A係為非吸濕性。於若干實施例中，該結晶型A係具有於約pH 8約0.013毫克/毫升觀察得的水中溶解度。於若干實施例中，該結晶型A係經決定特徵為具有性質(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、及(k)。於若干實施例中，該結晶型A係得自乙酸乙酯、乙酸異丙酯、四氫呋喃、甲基異丁基甲酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、硝基甲烷、甲醇、乙醇、乙腈、二噁烷、甲基第三丁基醚(MTBE)、苯甲醚、丙酮、庚烷類、甲醇/水混合物、或丙酮/庚烷混合物。於若干實施例中，該結晶型A係未溶劑化的。於若干實施例中，該結晶型A係無水的。

[0018]於一個面向中，此處描述者為1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的結晶型B其係具有下列性質中之至少一者：

(a)實質上與圖5所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 5.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 10.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 20.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)於40°C及75% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(d)於25°C及97% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(e)實質上與圖6顯示者相似的紅外線(IR)光譜；

(f)於約1586 cm^{-1} 、約1573 cm^{-1} 、約1562 cm^{-1} 、約1229 cm^{-1} 、約1141 cm^{-1} 、約1103 cm^{-1} 、約1056 cm^{-1} 、及約1033 cm^{-1} 的紅外線(IR)光譜弱峰；

(g)實質上與圖7顯示者相似的DSC熱分析圖；

(h)實質上與圖8顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

(i)具有吸熱的起點係於約99-106°C及峰係於約115-118°C的DSC熱分析圖；

(j)觀察得於約pH 7.42約0.0096毫克/毫升的水中溶解度；

或

(k)其組合。

[0019]於若干實施例中，該結晶型B係具有實質上與圖5所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型B係具有特性峰於 5.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 10.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 20.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型B係具有於40°C及75% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型B係具有

於25°C及97% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型B係具有實質上與圖6顯示者相似的紅外線(IR)光譜。於若干實施例中，該結晶型B係具有於約1586 cm^{-1} 、約1573 cm^{-1} 、約1562 cm^{-1} 、約1229 cm^{-1} 、約1141 cm^{-1} 、約1103 cm^{-1} 、約1056 cm^{-1} 、及約1033 cm^{-1} 的紅外線(IR)光譜弱峰。於若干實施例中，該結晶型B係具有實質上與圖7顯示者相似的DSC熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型B係具有實質上與圖8顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型B係具有吸熱的起點係於約99-106°C及峰係於約115-118°C的DSC熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型B係具有於約pH 7.42約0.0096毫克/毫升觀察得的水中溶解度。於若干實施例中，該結晶型B係經決定特徵為具有性質(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、及(j)。於若干實施例中，該結晶型B係得自甲醇與水之混合物。於若干實施例中，該結晶型B係未溶劑化的。於若干實施例中，該結晶型B係無水的。

[0020]於一個面向中，此處描述者為1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的結晶型C其係具有下列性質中之至少一者：

(a)實質上與圖9所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 7.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 14.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 15.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 22.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 22.9 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末

繞射(XRPD)圖樣；

(c)實質上與圖10顯示者相似的DSC熱分析圖；

(d)實質上與圖11顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

(e)具有吸熱的起點係於約134-135°C及峰係於約137-139°C的DSC熱分析圖；

或

(f)其組合。

[0021]於若干實施例中，該結晶型C係具有實質上與圖9所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型C係具有特性峰於 7.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 14.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 15.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 22.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 22.9 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型C係具有實質上與圖10顯示者相似的DSC熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型C係具有實質上與圖11顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型C係具有吸熱的起點係於約134-135°C及峰係於約137-139°C的DSC熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型C係經決定特徵為具有性質(a)、(b)、(c)、(d)、及(e)。於若干實施例中，該結晶型C係得自甲醇與水之混合物。於若干實施例中，該結晶型C係未溶劑化的。於若干實施例中，該結晶型C係無水的。

[0022]於一個面向中，此處描述者為1-((R)-3-(4-胺基

-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的結晶型D其係具有下列性質中之至少一者：

(a)實質上與圖12所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 7.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 8.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 9.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 14.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.9 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 22.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)實質上與圖13顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

或

(d)該等之組合。

[0023]於若干實施例中，該結晶型D係具有實質上與圖12所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型D係具有特性峰於 7.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 8.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 9.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 14.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.9 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 22.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型D係具有實質上與圖13顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型D係經決定特徵為具有性質(a)、(b)、及(c)。於若干實施例中，該結晶型D係得自甲基異丁基甲酮(MIBK)。於若干實施例中，該結晶型D係為溶劑合。於若干實施例中，該結晶型D係為與甲基異丁基甲酮(MIBK)溶劑化的。

[0024]於一個面向中，此處描述者為1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的結晶型E其係具有下列性質中之至少一者：

(a)實質上與圖14所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 7.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 8.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.61 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 25.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)實質上與圖15顯示者相似的DSC熱分析圖；

(d)實質上與圖15顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

或

(e)該等之組合。

[0025]於若干實施例中，該結晶型E係具有實質上與圖14所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型E係具有特性峰於 7.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 8.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.61 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 25.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，該結晶型E係具有實質上與圖15顯示者相似的DSC熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型E係具有實質上與圖15顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。於若干實施例中，該結晶型E係經決定特徵為具有性質(a)、(b)、(c)、及(d)。於若干實施例中，

該結晶型E係得自甲苯。於若干實施例中，該結晶型E係為溶劑合。於若干實施例中，該結晶型E係為與甲苯溶劑合。

[0026]於一個面向中，此處描述者為1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的結晶型F其係具有下列性質中之至少一者：

(a)實質上與圖16所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 6.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 10.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 17.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 22.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 23.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 23.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 24.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 25.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 27.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 29.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 29.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)於100(2)K實質上等於下述的單位晶胞參數：

晶系	三斜				
空間群	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	α	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	β	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	γ	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
密度(計算值)	1.308 Mg/m ³				
吸光係數	0.726 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

或

(d) 該等之組合。

[0027]於若干實施例中，結晶型F係具有實質上與圖16

所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，結晶型F係具有特性峰於 6.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 10.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 17.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 22.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 23.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 23.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 24.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 25.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 27.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 29.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 29.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0028]於若干實施例中，結晶型F係具有於100(2)K實質上等於下述的單位晶胞參數：

晶系	三斜				
空間群	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	α	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	β	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	γ	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
密度(計算值)	1.308 Mg/m ³				
吸光係數	0.726 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

[0029]於若干實施例中，結晶型F係得自甲醇。

[0030]於若干實施例中，結晶型F係經溶劑合。於若干實施例中，結晶型F係與甲醇溶劑合。

[0031]於一個面向中，此處描述者為1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的藥學上可接受之鹽，其中該藥學上可接受之鹽乃酸加成鹽。於若干實施例中，該藥學上可接受之鹽為

非晶形。於若干實施例中，該藥學上可接受之鹽為結晶性。

[0032]於又一面向中提出藥學組成物，其包括如此處描述的1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，及選自於藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑的至少一個額外成分。於若干實施例中，該藥學組成物包含晶型A。於若干實施例中，該藥學組成物包含晶型B。於若干實施例中，該藥學組成物包含晶型C。於若干實施例中，該藥學組成物包含晶型D。於若干實施例中，該藥學組成物包含晶型E。於若干實施例中，該藥學組成物包含晶型F。於若干實施例中，該藥學組成物係呈適用於經口投予哺乳動物的劑型。於若干實施例中，該藥學組成物係為口服固體劑型。於若干實施例中，該藥學組成物係包含約0.5毫克至約1000毫克結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0033]於另一面向中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

- (a)約40毫克至約200毫克1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；
- (b)約40 wt%至約50 wt%稀釋劑；
- (c)約3 wt%至約10 wt%崩散劑；
- (d)約2 wt%至約7 wt%界面活性劑；及
- (e)約0.2 wt%至約1.0 wt%潤滑劑。

[0034]於若干實施例中，該稀釋劑係選自於由下列所組

成之組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、葡萄糖結合劑、麥芽糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、環糊精類、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改質澱粉、微晶型纖維素、微纖維素 (microcellulose)、及滑石。於若干實施例中，該稀釋劑係為微晶型纖維素。於若干實施例中，該崩散劑係選自於由下列所組成之該組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基晶型纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧基甲基纖維素鈉、交聯羧基甲基纖維素、經交聯的交聯羧甲基纖維素、交聯澱粉諸如乙醇酸澱粉鈉、交聯聚合物諸如交聯聚維酮(crospovidone)、交聯聚乙烯吡咯烷酮、褐藻酸鈉、黏土、或樹膠。於若干實施例中，該崩散劑為交聯羧甲基纖維素鈉。於若干實施例中，該界面活性劑係選自於由下列所組成之該組群：月桂硫酸鈉、一油酸山梨聚糖、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯 (polyoxyethylene sorbitan monooleate)、聚山梨醇酯、聚氧烯共聚物(polaxomers)、膽鹽類、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物。於若干實施例中，該界面活性劑為月桂硫酸鈉。於若干實施例中，該潤滑劑係選自於由下列所組成之該組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、及蠟類。於若干實施例中，該潤滑劑為硬脂酸鎂。

[0035]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a)約40毫克至約200毫克1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基

苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(b)約40 wt%至約50 wt%微晶型纖維素；

(c)約3 wt%至約10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；

(d)約2 wt%至約7 wt%月桂硫酸鈉；及

(e)約0.2 wt%至約1.0 wt%硬脂酸鎂。

[0036]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a)約40 wt%至約50 wt% 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(b)約40 wt%至約50 wt%微晶型纖維素；

(c)約3 wt%至約10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；

(d)約2 wt%至約7 wt%月桂硫酸鈉；及

(e)約0.2 wt%至約1.0 wt%硬脂酸鎂。

[0037]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a) 140毫克 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(b) 45.9 wt%微晶型纖維素；

(c) 7.0 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；

(d) 4.2 wt%月桂硫酸鈉；及

(e) 0.5 wt%硬脂酸鎂。

[0038]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a) 140毫克 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；

- (b) 151.4毫克微晶型纖維素；
- (c) 23.0毫克交聯羧甲基纖維素鈉；
- (d) 14.0毫克月桂硫酸鈉；及
- (e) 1.6毫克硬脂酸鎂。

[0039]於另一面向中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a)約40毫克至約200毫克結晶性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；

- (b)約40 wt%至約50 wt%稀釋劑；
- (c)約3 wt%至約10 wt%崩散劑；
- (d)約2 wt%至約7 wt%界面活性劑；及
- (e)約0.2 wt%至約1.0 wt%潤滑劑。

[0040]於若干實施例中，該稀釋劑係選自於由下列所組成之該組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、葡萄糖結合劑、麥芽糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、環糊精類、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改質澱粉、微晶型纖維素、微纖維素(microcellulose)、及滑石。於若干實施例中，該稀釋劑係為微晶型纖維素。於若干實施例中，該崩散劑係選自於由下列所組成之該組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基晶型纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧基甲基纖維素鈉、交聯羧基甲基纖維素、經交聯的交聯羧甲基纖維素、交聯澱粉諸如乙醇酸

澱粉鈉、交聯聚合物諸如交聯聚維酮、交聯聚乙烯吡咯烷酮、褐藻酸鈉、黏土、或樹膠。於若干實施例中，該崩散劑為交聯羧甲基纖維素鈉。於若干實施例中，該界面活性劑係選自於由下列所組成之該組群：月桂硫酸鈉、一油酸山梨聚糖、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、聚氧烯共聚物(polaxomers)、膽鹽類、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物。於若干實施例中，該界面活性劑為月桂硫酸鈉。於若干實施例中，該潤滑劑係選自於由下列所組成之該組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、及蠟類。於若干實施例中，該潤滑劑為硬脂酸鎂。

[0041]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a)約40毫克至約200毫克結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(b)約40 wt%至約50 wt%微晶型纖維素；

(c)約3 wt%至約10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；

(d)約2 wt%至約7 wt%月桂硫酸鈉；及

(e)約0.2 wt%至約1.0 wt%硬脂酸鎂。

[0042]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a)約40 wt%至約50 wt%結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-

苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(b)約40 wt%至約50 wt%微晶型纖維素；

(c)約3 wt%至約10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；

(d)約2 wt%至約7 wt%月桂硫酸鈉；及

(e)約0.2 wt%至約1.0 wt%硬脂酸鎂。

[0043]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a) 140 毫克結晶性 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(b) 45.9 wt%微晶型纖維素；

(c) 7.0 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；

(d) 4.2 wt%月桂硫酸鈉；及

(e) 0.5 wt%硬脂酸鎂。

[0044]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a) 140 毫克結晶性 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(b) 151.4毫克微晶型纖維素；

(c) 23.0毫克交聯羧甲基纖維素鈉；

(d) 14.0毫克月桂硫酸鈉；及

(e) 1.6毫克硬脂酸鎂。

[0045]於前述藥學調配物實施例的若干實施例中，結晶性 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧

啉-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮為結晶型A。於前述藥學調配物實施例的若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮為結晶型B。於前述藥學調配物實施例的若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮為結晶型C。於前述藥學調配物實施例的若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮為結晶型D。於前述藥學調配物實施例的若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮為結晶型E。於前述藥學調配物實施例的若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮為結晶型F。於前述藥學調配物實施例的若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮為選自於由型A、型B、型C、型D、型E、及型F所組成的組群中之二或多個結晶型之混合物。於此處提出的前述藥學調配物實施例的另一個實施例中，乃一藥學調配物其中該劑型係為硬明膠膠囊。

[0046]於另一面向中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a)約40毫克至約200毫克1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

之結晶型A；

(b)約40 wt%至約50 wt%稀釋劑；

(c)約3 wt%至約10 wt%崩散劑；

(d)約2 wt%至約7 wt%界面活性劑；及

(e)約0.2 wt%至約1.0 wt%潤滑劑。

[0047]於若干實施例中，該稀釋劑係選自於由下列所組成之該組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、葡萄糖結合劑、麥芽糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、環糊精類、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改質澱粉、微晶型纖維素、微晶纖維素(microcellulose)、及滑石。於若干實施例中，該稀釋劑係為微晶型纖維素。於若干實施例中，該崩散劑係選自於由下列所組成之該組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基晶型纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧基甲基纖維素鈉、交聯羧基甲基纖維素、經交聯的交聯羧甲基纖維素、交聯澱粉諸如乙醇酸澱粉鈉、交聯聚合物諸如交聯聚維酮、交聯聚乙烯吡咯烷酮、褐藻酸鈉、黏土、或樹膠。於若干實施例中，該崩散劑為交聯羧甲基纖維素鈉。於若干實施例中，該界面活性劑係選自於由下列所組成之該組群：月桂硫酸鈉、一油酸山梨聚糖、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、聚氧烯共聚物(polaxomers)、膽鹽類、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物。於若干實施例中，該界面活性劑為月桂硫酸鈉。於若干實施例中，該潤滑劑係選自於由下列所組成之該組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱

粉、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、及蠟類。於若干實施例中，該潤滑劑為硬脂酸鎂。

[0048]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a)約40毫克至約200毫克1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶型A；

(b)約40 wt%至約50 wt%微晶型纖維素；

(c)約3 wt%至約10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；

(d)約2 wt%至約7 wt%月桂硫酸鈉；及

(e)約0.2 wt%至約1.0 wt%硬脂酸鎂。

[0049]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a)約40 wt%至約50 wt% 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶型A；

(b)約40 wt%至約50 wt%微晶型纖維素；

(c)約3 wt%至約10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；

(d)約2 wt%至約7 wt%月桂硫酸鈉；及

(e)約0.2 wt%至約1.0 wt%硬脂酸鎂。

[0050]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

(a) 140毫克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-酮之結晶型A；

- (b) 45.9 wt%微晶型纖維素；
- (c) 7.0 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；
- (d) 4.2 wt%月桂基酸鈉；及
- (e) 0.5 wt%硬脂酸鎂。

[0051]於若干實施例中，此處提出一種經口投藥之藥學調配物，其係包含：

- (a) 140毫克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-酮之結晶型A；
- (b) 151.4毫克微晶型纖維素；
- (c) 23.0毫克交聯羧甲基纖維素鈉；
- (d) 14.0毫克月桂硫酸鈉；及
- (e) 1.6毫克硬脂酸鎂。

[0052]於此處提出的另一面向中，為一種藥學調配物包含：a)約40毫克至約200毫克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；b)約40 wt%至約50 wt%稀釋劑；c)約3 wt%至約10 wt%崩散劑；d)約2 wt%至約7 wt%界面活性劑；及e)約0.2 wt%至約1.0 wt%潤滑劑；其中該調配物係呈泡胞包裝的單位劑型，及該泡胞包裝係包含金屬或塑膠箔。於若干實施例中，為一種藥學調配物包含：a)140毫克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；b)45.9 wt%微晶型纖維素；c)7.0 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；d)4.2 wt%月桂基硫酸鈉；及e)0.5 wt%硬脂酸鎂其中

該調配物係呈泡胞包裝的單位劑型，及該泡胞包裝係包含金屬或塑膠箔。

[0053]於另一個實施例中，為一種包含一或多個分開的膨出袋泡狀囊之包裝，其中各個膨出袋泡狀囊係包含一單位劑型包含：

(a)約40毫克至約200毫克1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(b)約40 wt%至約50 wt%稀釋劑；(c)約3 wt%至約10 wt%崩散劑；(d)約2 wt%至約7 wt%界面活性劑；及

(e)約0.2 wt%至約1.0 wt%潤滑劑；

其中各個膨出袋泡狀囊係包含金屬或塑膠薄膜。

[0054]於此處提出的另一面向中，為一種藥學調配物包含：a)約40毫克至約200毫克1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶型A；b)約40 wt%至約50 wt%稀釋劑；c)約3 wt%至約10 wt%崩散劑；d)約2 wt%至約7 wt%界面活性劑；及e)約0.2 wt%至約1.0 wt%潤滑劑；其中該調配物係呈泡胞包裝的單位劑型，及該泡胞包裝係包含金屬或塑膠箔。於若干實施例中，為一種藥學調配物包含：a)140毫克1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；b)45.9 wt%微晶型纖維素；c)7.0 wt%交聯羧甲基纖維素鈉；d)4.2 wt%月桂硫酸鈉；及e)0.5 wt%硬脂酸鎂其中該調配物係呈泡胞包裝的單位劑型，及該泡胞包裝係包含金屬或塑膠箔。

[0055]於另一個實施例中，為一種包含一或多個分開的膨出袋泡狀囊之包裝，其中各個膨出袋泡狀囊係包含一單位劑型包含：

(a)約40毫克至約200毫克1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶型A；

(b)約40 wt%至約50 wt%稀釋劑；(c)約3 wt%至約10 wt%崩散劑；(d)約2 wt%至約7 wt%界面活性劑；及

(e)約0.2 wt%至約1.0 wt%潤滑劑；

其中各個膨出袋泡狀囊係包含金屬或塑膠薄膜。

[0056]於一個實施例中，提出一種套組其係含有複數個口服劑型諸如錠劑或膠囊劑，含有該等口服劑型的包裝諸如瓶子，及依據此處描述的方法投予口服劑型的使用指示。單位劑量包裝諸如泡胞包裝提供包裝此處描述的配方口服劑型的有用包裝方式，及於其它實施例中具體實施組合使用指示的一套組。於其它實施例中，詳細產品資訊係與使用指示一起含括於該套組。泡胞包裝於固體口服劑型特別有用，於額外實施例中例如隔日給藥計畫為有用。於一個實施例中，此處描述的配方之固體單位劑型係與每日投予一或多個錠劑或膠囊劑的指示一起含括於一泡胞包裝內，因而足量投予此處描述的配方劑量。於另一個實施例中，固體單位劑型係與隔日投予一或多個錠劑或膠囊劑的指示一起含括於一泡胞包裝內，因而足量投予每日劑量。

[0057]於一個面向中，此處提出藉投予化合物1治療病

人之方法。於若干實施例中，此處提出一種抑制酪胺酸激酶諸如Btk活性之方法，或於哺乳動物治療可從酪胺酸激酶諸如Btk的抑制而獲益的疾病、病症、或病況之方法，該方法係包括對哺乳動物投予治療有效量之化合物1，或藥學上可接受之鹽、藥學活性代謝產物、藥學上可接受之前藥、或藥學上可接受之溶劑合物。

[0058]於另一個面向中，此處提出化合物1用於抑制布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)活性或用於治療可從布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)活性的抑制而獲益的疾病、病症、或病況之用途。

[0059]於若干實施例中，結晶性化合物1係投予人體。

[0060]於若干實施例中，結晶性化合物1係經口投藥。

[0061]於其它實施例中，結晶性化合物1係用於酪胺酸激酶活性抑制用藥物的配方。於若干其它實施例中，結晶性化合物1係用於布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)活性抑制用藥物的配方。

[0062]於一個面向中，此處提出一種於哺乳動物治療癌症之方法，包含對該哺乳動物投予包含化合物1之此處描述的藥學組成物。於若干實施例中，該癌症係為B細胞惡性腫瘤。於若干實施例中，該癌症係為選自於慢性淋巴細胞性白血病(CLL)/小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、套膜細胞淋巴瘤(MCL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、及多發性淋巴瘤的B細胞惡性腫瘤。於若干實施例中，該癌症係為淋巴瘤、白血病或固態腫瘤。於若干實施例中，該癌症係為瀰漫性

大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、B細胞前淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤/沃登史東巨球蛋白血症、脾邊緣帶淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結邊緣帶B細胞淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、縱膈腔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或淋巴瘤樣肉芽腫。於若干實施例中，於該處該個體係患有癌症，除了前述化合物中之一者外，將抗癌劑投予該個體。於一個實施例中，該抗癌劑係為有絲分裂原活化蛋白質激酶傳訊抑制劑。

[0063]於一個面向中，此處提出一種於哺乳動物治療發炎或自體免疫疾病之方法，包含對該哺乳動物投予包含化合物1之此處描述的藥學組成物。於若干實施例中，該發疾病為氣喘、盲腸炎、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮膚炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、靜脈炎、侷限性肺炎、肺炎、直腸炎、攝護腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎、或外陰炎。於若干實施例中，該自體免疫病為發炎性腸病、

關節炎、狼瘡、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、骨關節炎、史堤爾氏病、幼年型關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、歐德氏甲狀腺炎、葛雷夫氏病、修格連氏症候群、多發性硬化、奇蘭-巴瑞症候群、急性散播性腦脊髓炎、愛迪生氏病、眼球陣攣-肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不良性貧血、自體免疫性肝炎、腹腔病、古德巴斯屈氏症候群、特發性血小板缺乏性紫癍症、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁型肝硬化、萊特氏症候群、高安氏動脈炎、顛動脈炎、溫式自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫、乾癬、普禿、貝歇特氏病、慢性倦怠、自主神經功能異常、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經性肌強直、硬皮病、或外陰疼痛。

[0064] 提出製造物品包括包裝材料、在該包裝材料內部的化合物1、及標籤指示化合物1係用以抑制酪胺酸激酶諸如Btk之活性。

[0065] 於又一個面向中，此處提出一種於哺乳動物治療自體免疫病之方法，包含對該哺乳動物投予化合物1。

[0066] 於又一個面向中，此處提出一種於哺乳動物治療異種免疫病或病況之方法，包含對該哺乳動物投予化合物1。

[0067] 於又一個面向中，此處提出一種於哺乳動物治療發炎病之方法，包含對該哺乳動物投予化合物1。

[0068] 於又一個面向中，此處提出一種於哺乳動物治療癌症之方法，包含對該哺乳動物投予化合物1。

[0069]於又一個面向中，此處提出一種於哺乳動物治療血栓栓塞病症之方法，包含對該哺乳動物投予化合物1。血栓栓塞病症包括但非僅限於心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再度阻塞、血管成形術後再度狹窄、主動脈冠狀動脈繞道術後再度阻塞、主動脈冠狀動脈繞道術後再度狹窄、中風、短暫性缺血、周邊動脈阻塞病症、肺栓塞、或深部靜脈血栓。

[0070]於另一個面向中為於哺乳動物體調節包括不可逆地抑制Btk或其它酪胺酸激酶活性之方法，其中該等其它酪胺酸激酶係藉具有可與化合物1形成共價鍵的半胱胺酸殘基(含Cys 481殘基)而與Btk共享同源性，該方法係包含對該哺乳動物投予有效量的化合物1至少一次。於另一個面向中為於哺乳動物體調節包括不可逆地抑制Btk活性之方法，包含對該哺乳動物投予有效量的化合物1至少一次。於另一個面向中為治療Btk依賴型或Btk媒介的病況或疾病之方法，包含對該哺乳動物投予有效量的化合物1至少一次。

[0071]於另一個面向中為治療發炎之方法，包含對該哺乳動物投予有效量的化合物1至少一次。

[0072]又一面向中為治療癌症之方法，包含對該哺乳動物投予有效量的化合物1至少一次。該癌症類型可包括但非僅限於胰癌及其它固態腫瘤或血液學腫瘤。

[0073]於另一個面向中為治療呼吸疾病之方法，包含對該哺乳動物投予有效量的化合物1至少一次。於此面向之又一實施例中，該呼吸疾病為氣喘。於此面向之又一實施例

中，該呼吸疾病包括但非僅限於成人呼吸窘迫症候群及過敏性(外因性)氣喘、非過敏性(內因性)氣喘、急性重度氣喘、慢性氣喘、臨床氣喘、夜間氣喘、過敏原誘發氣喘、阿斯匹靈敏感型氣喘、運動誘發氣喘、等二氧化碳過度換氣、孩童發作型氣喘、成人發作型氣喘、咳嗽變異氣喘、職業性氣喘、類固醇抗性氣喘、季節性氣喘。

[0074]於另一個面向中為預防類風濕性關節炎及/或骨關節炎之方法，包含對該哺乳動物投予有效量的化合物1至少一次。

[0075]於另一個面向中為治療皮膚的發炎反應之方法，包含對該哺乳動物投予有效量的化合物1至少一次。此等皮膚的發炎反應包括舉例言之皮炎、接觸性皮炎、濕疹、蕁麻疹、酒渣鼻、及結痂。於另一個面向中為減少皮膚、關節、或其它組織或器官的乾癬病灶之方法，包含對該哺乳動物投予有效量的化合物1。

[0076]於另一個面向中為化合物1用於動物體治療發炎疾病或病況之藥物之用途，其中該等其它酪胺酸激酶係藉具有可與此處描述的至少一個不可逆性抑制劑形成共價鍵的半胱胺酸殘基(含Cys 481殘基)而與Btk共享同源性，促成該疾病或病況的病理及/或症狀。於此一面向之一個實施例中，該酪胺酸激酶蛋白質為Btk。於此一面向之另一或又一實施例中，該發炎疾病或病況為呼吸、心血管、或增殖病。

[0077]於前述面向之任一者中為額外實施例其中化合物1係(a)系統性投予哺乳動物；(b)經口投予哺乳動物；(c)

經靜脈投予哺乳動物；(d)藉吸入投予；(e)藉經鼻投藥投予；或(f)藉注射投予哺乳動物；(g)局部(經皮)投予哺乳動物；(h)藉眼部投藥投予；或(i)經直腸投予哺乳動物。

[0078]於前述面向之任一者中為額外實施例包含化合物1之單次投予，包括額外實施例其中化合物1係投予(i)一次；(ii)歷經一天時間多次；(iii)連續不停地；或(iv)持續地。

[0079]於前述面向之任一者中為額外實施例包含化合物1之多次投予，包括額外實施例其中(i)化合物1係以單劑投予；(ii)多次投藥間之時間為每6小時；(iii)化合物1係每8小時投予哺乳動物。於又一或另一實施例中，該方法係包含一停藥期，其中化合物1之投予係暫時擱置，或化合物1之投藥劑量暫時減少；於停藥期結束時恢復化合物1的給藥。停藥期的長度可從兩天至一年。

[0080]於若干實施例中，於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，化合物1或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物係為：光學純質(亦即藉HPLC大於99%對掌性純度)。於若干實施例中，於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，化合物1或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以下列置換：a)較低對掌性純度的化合物1或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物；b)任何光學純度的1-((S)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或c)外消旋1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)

丙-2-烯-1-酮或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

[0081]於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，使用非晶形化合物1。於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，使用結晶性化合物1。於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，使用結晶性化合物1(型A)。於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，使用結晶性化合物1(型B)。於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，使用結晶性化合物1(型C)。於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，使用結晶性化合物1(型D)。於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，使用結晶性化合物1(型E)。於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，使用結晶性化合物1(型F)。

[0082]於若干實施例中，於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，化合物1或其藥學上可接受之鹽係以化合物1之活性代謝產物置換。於若干實施例中，該活性代謝產物係呈結晶型。於若干實施例中，該活性代謝產物係呈非晶形。於額外實施例中該代謝產物係經分離。於若干實施例中，於此處揭示之任一個實施例中(包括方法、用途、配方、綜合治療等)，化合物1或其藥學上可接受之鹽係以化合物1之之前藥，或化合物1之氘化類似物，或其藥學上可接受之鹽置換。

[0083] 此處描述的方法及組成物之其它目的、特徵及優點從後文詳細說明部分將變得彰顯。但須瞭解詳細說明部分及特定實例當指示特定實施例時係僅用於例示說明，原因在於落入於本文揭示之精髓及範圍內的各項變化及修正對熟諳技藝人士而言由本詳細說明部分將變得更為彰顯。此處使用的章節標題係僅用於組織目的而非解譯為限制所述主旨。於本案中引用的全部文件或部分文件包括但非僅限於專利案、專利申請案、文章、書籍、手冊、及專論全文皆係爰引於此並融入本說明書的揭示用於任何目的。

爰引並融入

[0084] 本說明書所述全部全部公開文獻及專利申請案皆係爰引於此並融入本說明書的揭示至適用的及相關的程度。

【圖式簡單說明】

[0085] 圖1例示說明型A之X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0086] 圖2例示說明型A之紅外線(IR)光譜。

[0087] 圖3例示說明型A之DSC熱分析圖。

[0088] 圖4例示說明型A之熱重分析(TGA)熱分析圖。

[0089] 圖5例示說明型B之X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0090] 圖6例示說明型B之紅外線(IR)光譜。

[0091] 圖7例示說明型B之DSC熱分析圖。

[0092] 圖8例示說明型B之熱重分析(TGA)熱分析圖。

[0093] 圖9例示說明型C之X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0094] 圖10例示說明型C之DSC熱分析圖。

[0095] 圖11例示說明型C之熱重分析(TGA)熱分析圖。

[0096] 圖12例示說明型D之X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0097] 圖13例示說明型D之熱重分析(TGA)熱分析圖。

[0098] 圖14例示說明型E之X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0099] 圖15例示說明型E之DSC熱分析圖及熱重分析(TGA)熱分析圖。

[0100] 圖16例示說明型F之模擬X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0101] 由Btk傳訊在各項造血細胞功能中所扮演的多樣化角色，例如B細胞受體活化，提示小細胞Btk抑制劑諸如化合物1可用以減低被許多型別的造血細胞系所影響或影響許多型別的造血細胞系的多個疾病風險或治療該等疾病，包括例如自體免疫病、異種免疫病況或疾病、發炎症、癌症(例如B細胞增殖病症)、及血栓栓塞病症。又復，不可逆性Btk抑制劑化合物諸如化合物1可用以抑制一小子集的其他酪胺酸激酶，該等酪胺酸激酶係藉具有可與該不可逆性抑制劑形成共價鍵的半胱胺酸殘基(含Cys 481殘基)而與Btk共享同源性。

[0102] 於若干實施例中，化合物1可用於哺乳動物治療自體免疫病，其包括但非僅限於類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、骨關節炎、史堤爾氏病、幼年型關節炎、狼瘡、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、歐德氏甲狀腺炎、

葛雷夫氏病、修格連氏症候群、多發性硬化、奇蘭-巴瑞症候群、急性散播性腦脊髓炎、愛迪生氏病、眼球陣攣-肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不良性貧血、自體免疫性肝炎、腹腔病、古德巴斯屈氏症候群、特發性血小板缺乏性紫癍症、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁型肝硬化、萊特氏症候群、高安氏動脈炎、顛動脈炎、溫式自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫、乾癬、普禿、貝歇特氏病、慢性倦怠、自主神經功能異常、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經性肌強直、硬皮病、及外陰疼痛。

[0103]於若干實施例中，化合物1可用於哺乳動物治療異種免疫病，其包括但非僅限於移植物對宿主病、移植、輸血、過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥品、食物、昆蟲毒素、動物毛、動物皮垢、塵蟎、或蟑螂顎)、型I過敏、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、及異位性皮膚炎。

[0104]於若干實施例中，化合物1可用於哺乳動物治療發炎病，其包括但非僅限於氣喘、盲腸炎、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、腸結腸炎、上髌炎、附睪炎、筋膜炎、纖維織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、靜脈炎、侷限性肺炎、肺

炎、直腸炎、攝護腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎、或外陰炎。

[0105]於又其它實施例中，此處描述的方法可用以治療癌症，例如B細胞增殖病症，其包括但非僅限於瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、B細胞前淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤/沃登史東巨球蛋白血症、脾邊緣帶淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結邊緣帶B細胞淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、縱膈腔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或淋巴瘤樣肉芽腫。

[0106]於額外實施例中，此處描述的方法可用以治療血栓堵塞病症，其包括但非僅限於心肌梗塞、心絞痛(包括不穩定性心絞痛)、血管成形術或主動脈冠狀動脈繞道術後再度阻塞或再度狹窄、中風、短暫性缺血、周邊動脈阻塞病症、肺栓塞、或深部靜脈血栓。

血液惡性疾病

[0107]於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療血液惡性疾病之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。

[0108]於若干實施例中，該血液惡性疾病為非何杰金氏淋巴瘤(NHL)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、高風

險CLL、或非CLL/SLL淋巴瘤。於若干實施例中，該血液惡性疾病為濾泡性淋巴瘤(FL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套膜細胞淋巴瘤(MCL)、沃登史東巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤(MM)、邊緣帶淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高惡性度B細胞淋巴瘤、或結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤。於若干實施例中，該血液惡性疾病為急性或慢性髓系(或髓性)白血病、骨髓增生異常症候群、急性淋巴母細胞性白血病、或前驅B細胞急性淋巴母細胞性白血病。於若干實施例中，該血液惡性疾病為慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為套膜細胞淋巴瘤(MCL)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)，ABC亞型。於若干實施例中，該血液惡性疾病為瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)，GCB亞型。於若干實施例中，該血液惡性疾病為沃登史東巨球蛋白血症(WM)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為多發性骨髓瘤(MM)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為伯基特氏淋巴瘤。於若干實施例中，該血液惡性疾病為濾泡性淋巴瘤(FL)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為變形濾泡性淋巴瘤。於若干實施例中，該血液惡性疾病為邊緣帶淋巴瘤。

[0109]於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性非何杰金氏淋巴瘤(NHL)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性瀰漫性大B細胞淋巴瘤

(DLBCL)、復發性或頑固性套膜細胞淋巴瘤(MCL)、復發性或頑固性濾泡性淋巴瘤(FL)、復發性或頑固性CLL、復發性或頑固性SLL、復發性或頑固性多發性骨髓瘤、復發性或頑固性沃登史東巨球蛋白血症、復發性或頑固性多發性骨髓瘤(MM)、復發性或頑固性邊緣帶淋巴瘤、復發性或頑固性伯基特氏淋巴瘤、復發性或頑固性非伯基特氏高惡性度B細胞淋巴瘤、或復發性或頑固性結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性急性或慢性髓系(或髓性)白血病、復發性或頑固性骨髓增生異常症候群、復發性或頑固性急性淋巴母細胞性白血病、或復發性或頑固性前驅B細胞急性淋巴母細胞性白血病。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性套膜細胞淋巴瘤(MCL)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)，ABC亞型。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)，GCB亞型。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性沃登史東巨球蛋白血症(WM)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性多發性骨髓瘤(MM)。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性伯基特氏淋巴瘤。於若干實施例中，該血液惡性疾病為復發性或頑固性濾泡性淋巴瘤(FL)。

[0110]於若干實施例中，該血液惡性疾病為被歸類為高風險的血液惡性疾病。於若干實施例中，該血液惡性疾病為高風險CLL或高風險SLL。

[0111]B細胞淋巴增殖病症(BCLD)為血液腫瘤及涵蓋非何杰金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病。BCLD可源自於淋巴組織(例如淋巴瘤病例)或骨髓(例如白血病及骨髓瘤病例)，且皆係涉及淋巴細胞或白血球不受控制的生長。有許多BCLD亞型，例如慢性淋巴細胞性白血病(CLL)及非何杰金氏淋巴瘤(NHL)。BCLD的病程與治療係取決於BCLD亞型；但即便於各亞型中，臨床表現型態、形態外觀、及對治療的反應仍然各異。

[0112]惡性淋巴瘤為主要駐在淋巴組織內部的細胞腫瘤性轉化。兩組惡性淋巴瘤為何杰金氏淋巴瘤及非何杰金氏淋巴瘤(NHL)。兩型淋巴瘤浸潤網狀內皮組織。但其腫瘤細胞來源、發病部位、系統性症狀的存在、及對治療的反應各異(Freedman等人，「非何杰金氏淋巴瘤」134章，癌症藥物(美國癌症學會核准公開)，B.C. Decker公司，安大略省漢彌頓，2003)。

[0113]非何杰金氏淋巴瘤

[0114]於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療非何杰金氏淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。

[0115]於若干實施例中，又復如此處揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性非何杰金氏淋巴瘤之方

法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。於若干實施例中，該非何杰金氏淋巴瘤為復發性或頑固性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、復發性或頑固性套膜細胞淋巴瘤(MCL)、復發性或頑固性濾泡性淋巴瘤、或復發性或頑固性CLL。

[0116]非何杰金氏淋巴瘤(NHL)乃一組多樣化的惡性腫瘤，主要係源自B細胞來源。NHL可能在與淋巴系統相聯結的任何器官發生，諸如脾、淋巴結或扁桃腺，且可能發生於任何年齡。NHL的常見特徵為淋巴結腫大、發燒、及體重減輕。NHL係歸類為B細胞或T細胞NHL。骨髓或幹細胞移植後與淋巴增殖病症有關的淋巴瘤尋常為B細胞NHL。在工作分型分類方案中，NHL由於其天然史已經被劃分為低-、中-、及高-惡性度類別(參考「非何杰金氏淋巴瘤病理分類計畫」，癌症49 (1982):2112-2135)。低惡性度淋巴瘤緩慢，具有5年至10年的存活期中數(Horning and Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-1475)。雖然化學治療可於大部分緩慢淋巴瘤誘生緩解，但罕見治癒，大部分病人最終復發而需要進一步治療。中-及高-惡性度淋巴瘤乃較為激越的腫瘤，但有使用化學治療治癒的較高機率。但有顯著高比例的病人最終復發而需要進一步治療。

[0117]B細胞NHL的非限制性列表包括伯基特氏淋巴瘤(例如地方性伯基特氏淋巴瘤及散發性伯基特氏淋巴瘤)、皮膚B細胞淋巴瘤、皮膚邊緣帶淋巴瘤(MZL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、瀰漫性混合小及大細胞淋巴瘤、

瀰漫性小核裂細胞、瀰漫性小淋巴細胞淋巴瘤、結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性小核裂細胞(惡性度1)、濾泡性混合小核裂及大細胞(惡性度2)、濾泡性大細胞(惡性度3)、血管內大B細胞淋巴瘤、血管內淋巴瘤病、大細胞免疫母細胞淋巴瘤、大細胞淋巴瘤(LCL)、淋巴母細胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤(MCL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅B淋巴母細胞淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)/小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤-黏膜相聯結的淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱膈大B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、脾邊緣帶B細胞淋巴瘤、原發性縱膈B細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、毛細胞白血病、沃登史東巨球蛋白血症、及原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤。額外非何杰金氏淋巴瘤預期涵蓋於本發明之範圍且為熟諳技藝人士所顯然易知。

[0118] DLBCL

[0119] 於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療DLBCL之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性DLBCL之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0120] 如此處使用，「瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)」一詞係指具有瀰漫性生長樣式及高-中間增殖指數的生發中心B淋巴細胞的腫瘤。DLBCL占全部淋巴瘤的約30%，且

可能呈現數種形態學變異，包括中心母細胞、免疫母細胞、T細胞/組織細胞豐富、間變性及漿母細胞亞型。基因測試已經顯示有不同的DLBCL亞型。此等亞型似乎具有不同的前景(預後)及對治療的反應。DLBCL可能影響任何年齡群，但大部分發生於年長者(平均年齡為60多歲)。

[0121]於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤，活性B細胞狀亞型(ABC-DLBCL)之方法，包含：對該個體投予300毫克/日至(及含)1000毫克/日用量的不可逆性Btk抑制劑。相信瀰漫性大B細胞淋巴瘤的ABC亞型(ABC-DLBCL)係來自在胞質分化期間停止的後生發中心B淋巴細胞。DLBCL的ABC亞型(ABC-DLBCL)占總DLBCL診斷的約30%。被視為最低治癒的DLBCL分子亞型，因而被診斷患有ABC-DLBCL的病人比較患有其它型別DLBCL的個體顯示顯著減低的存活率。ABC-DLBCL乃最常見與染色體轉位解除調節生發中心主控調節子BCL6相聯結，及與突變去活化PRDM1基因相聯結，該PRDM1基因係編碼漿細胞分化所需轉錄阻遏物。

[0122]在ABC-DLBCL病因中特別相關的傳訊路徑是由核因子(NF)- κ B轉錄複體所媒介。NF- κ B家族包含五個成員(p50、p52、p65、c-rel及RelB)，形成同質-及異質-二元體，功能係作為轉錄因子以媒介多項增殖、凋亡、發炎及免疫反應，對正常B細胞發育及存活上具有關鍵重要性。NF- κ B由真核細胞廣泛使用作為基因調節物，其控制細胞發育及細胞存活。因此，許多不同型的人類腫瘤具有調節錯誤的

NF- κ B：換言之，NF- κ B具有組成活性。活性NF- κ B啓動基因表現，及維持細胞增殖，且保護細胞免於否則將造成細胞凋亡的情況。

[0123] ABC-DLBCL與NF- κ B的相依性係取決於傳訊路徑上游I κ B激酶，由CARD11、BCL10及MALT1組成(CBM複體)。干擾CBM路徑，熄火在ABC-DLBCL細胞中的NF- κ B傳訊，及誘發凋亡。NF- κ B路徑的組成活性之分子基礎為目前研究的主題，但對ABC-DLBCL的基因體的若干體變更明確地調度此一路徑。舉例言之，在DLBCL中CARD11的卷曲螺旋功能域的體突變使得此種傳訊骨架蛋白質能夠自發地孕育與MALT1及BCL10的蛋白質-蛋白質交互作用，造成IKK活性及NF- κ B活化。B細胞受體傳訊路徑的組成活性已經暗示出現在具有野生型CARD11的ABC-DLBCL中NF- κ B的活化，及此點係與在B細胞受體亞單位CD79A及CD79B的胞質尾內部的突變相聯結。於傳訊配接子MYD88中的腫瘤發生活化突變活化了NF- κ B，且與B細胞受體傳訊協作綜效以維持ABC-DLBCL細胞的存活。此外，於NF- κ B路徑的陰性調節物A20的去活化突變幾乎排它地出現在ABC-DLBCL。

[0124]確實，基因變更影響NF- κ B傳訊路徑的多個成分晚近已經在超過50% ABC-DLBCL病人識別出，於該處此等病灶促成組成性NF- κ B活化，藉此促成淋巴瘤生長。此等包括CARD11的突變(約10%病例)，淋巴細胞特異性胞質骨架蛋白質其連同MALT1及BCL10一起形成BCR信號轉導體，

該信號轉導體中繼從抗原受體至NF- κ B活化的下游媒介物質的信號。甚至更大百分比的病例(約30%)攜載雙等位基因病灶，去活化陰性NF- κ B調節物A20。又復，已經在ABC-DLBCL腫瘤樣本觀察得NF- κ B標靶基因的高表現程度。例如參考U. Klein等人，(2008)，自然綜論免疫學8:22-23；R. E. Davis等人，(2001)，實驗藥物期刊194:1861-1874；G. Lentz等人，(2008)，科學319:1676-1679；M. Compagno等人，(2009)，自然459:712-721；及L. Srinivasan等人，(2009)，細胞139:573-586。

[0125] ABC亞型的DLBCL細胞諸如OCI-Ly10具有長期活性BCR傳訊，且對此處描述的Btk抑制劑極為敏感。此處描述的不可逆性Btk抑制劑強力地不可逆地抑制OCI-Ly10的生長(EC_{50} 連續暴露=10 nM， EC_{50} 1小時脈衝=50 nM)。此外，如藉酪蛋白酶活化、膜聯蛋白(Annexin)-V流細胞計量術及於次-G0分量的增加顯示的細胞凋亡的誘導，係在OCI-Ly10觀察得。敏感細胞及抗性細胞二者皆以相似程度表示Btk，如使用螢光標記親和力探針顯示，二者中的Btk活性位置皆完全被抑制劑所占據。OCI-Ly10細胞顯示為具有長期活性BCR傳訊至NF- κ B，NF- κ B係藉如此處所述的Btk抑制劑以劑量相依性抑制。Btk抑制劑在此處研究的細胞系之活性也係藉比較信號轉導輪廓(Btk、PLC γ 、ERK、NF- κ B、AKT)加以特徵化，亦即細胞激素分泌輪廓及mRNA表示輪廓，二者皆有及無BCR刺激，在此等輪廓觀察得顯著差異，結果導致臨床生物標記識別對Btk抑制劑治療為最

敏感的病人族群。參考美國專利案第7,711,492號及 Staudt 等人，自然，463期，2010年1月7日，88-92頁，其內容全文係爰引於此並融入本說明書的揭示。

[0126] 濾泡性淋巴瘤

[0127]於若干實施例中，此處揭示一種於有需要的個體治療濾泡性淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性濾泡性淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0128]如此處使用，「濾泡性淋巴瘤」一詞係指數種型的非何杰金氏淋巴瘤中之任一者，其中淋巴細胞係簇集成結節或濾泡。使用濾泡一詞的原因在於細胞傾向於在淋巴結內長成圓形或結節狀樣式。患有此種淋巴瘤的病人平均年齡為約60歲。

[0129] CLL/SLL

[0130]於若干實施例中，此處揭示一種於有需要的個體治療CLL或SLL之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性CLL或SLL之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0131]慢性淋巴細胞性白血病及小淋巴細胞性淋巴瘤 (CLL/SLL) 共通考慮為具有略為不同表徵的相同疾病。癌細胞聚集的位置決定被稱作為CLL或SLL。當癌細胞主要係出現在淋巴結亦即淋巴系統(主要由出現在體內的小血管組

成的系統)的利馬豆形狀結構時，稱作為SLL。SLL占全部淋巴瘤之約5%至10%。當大部分癌細胞係在血流及骨髓時，稱作為CLL。

[0132] CLL及SLL為生長緩慢的疾病，但遠更常見的CLL傾向於生長更慢。CLL及SLL係以相同方式處理。通常不被視為可使用標準治療治癒，但取決於疾病的階段及生長速率，大部分病人存活超過10年。偶爾隨著時間，此等緩慢生長的淋巴瘤可能變形成為更激越型的淋巴瘤。

[0133] 慢性淋巴細胞性白血病(CLL)乃最常見的白血病型別。估計美國有100,760人存活患有CLL或從CLL緩解。大部分(>75%)新診斷患有CLL的病人超過50歲。目前CLL的治療係聚焦在疾病及其症狀的控制，而非完全治癒。CLL係藉化學治療、放射治療、生物治療、或骨髓移植治療。症狀偶爾係藉手術治療(脾切除術以切除腫大的脾臟)或藉放射治療(「縮小」腫大的淋巴結)。雖然大半病例的CLL進行緩慢，但一般被視為無法治癒。某些CLL被歸類為高風險。如此處使用，「高風險CLL」一詞係指藉下列中之一者特徵化的CLL：1) 17P13-；2) 11q22-；3)未突變的IgVH連同ZAP-70+及/或CD38+；或4)三體性12。

[0134] 當病人的臨床症狀或血球計數指示疾病已經進行至可能影響病人的生活品質的一點時，典型地投予CLL治療。

[0135] 小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)乃極為類似上述CLL，SLL也屬B細胞癌症。於SLL中，異常淋巴細胞主要

影響淋巴結。但於CLL中，異常細胞主要影響血液及骨髓。兩種情況皆可能影響脾。SLL占非何杰金氏淋巴瘤全部病例中的25分之1。可能發生在年輕成人至老年的任何時間，但50歲以下罕見。SLL被視為緩慢淋巴瘤。表示該病的進行極為緩慢，病人傾向於在診斷後仍然存活多年。但大部分病人皆被診斷出患有晚期腫瘤，及雖然SLL對多種化學治療藥的反應良好，但通常被視為無法治癒。雖然有些癌症傾向於在某個性別較容易發生，但因SLL所致的病例及死亡在男性與女性為相等。平均診斷年齡為60歲。

[0136]雖然SLL緩慢，但SLL持續進行。此病的尋常樣式為對放射治療及/或化學治療的反應率高的疾病中之一者，帶有疾病的緩解期。接著為數個月或數年後無可避免的復發。重新治療再度獲得反應，但疾病仍將再度復發。如此表示雖然SLL的短期預後相當良好，但隨著時間，許多病人出現致命性復發疾病的併發症。考慮典型被診斷患有CLL及SLL的個體年齡，技藝界需要有該病的簡單有效的治療法，具有極少副作用不會妨礙病人的生活品質。本發明可滿足技藝界此項長期存在的需求。

[0137]套膜細胞淋巴瘤

[0138]於若干實施例中，此處揭示一種於有需要的個體治療套膜細胞淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性套膜細胞淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0139]如此處使用，「套膜細胞淋巴瘤」一詞係指一種B細胞淋巴瘤亞型，原因在於CD5陽性抗原無知的前生發中心B細胞係在環繞正常生發中心濾泡的套膜帶內部。由於在DNA中的t(11:14)染色體轉位，MCL細胞通常過度表現環素D1。更明確言之，轉位係在t(11:14)(q13;q32)。只有約5%淋巴瘤屬於此類型。細胞的大小為小型至中型。最常見男性病患。病人的平均年齡係在60多歲的早期。當MCL被診斷出時淋巴瘤通常已經廣泛散布，涉及淋巴結、骨髓、及極常見涉及脾。套膜細胞淋巴瘤並非生長極為快速的淋巴瘤，但其治癒困難。

[0140] 邊緣帶B細胞淋巴瘤

[0141]於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0142]如此處使用，「邊緣帶B細胞淋巴瘤」一詞係指涉及邊緣帶亦即在濾泡套膜帶外側的補丁區中之淋巴組織的一組相關的B細胞腫瘤。邊緣帶淋巴瘤占淋巴瘤之約5%至10%。此等淋巴瘤中的細胞在顯微鏡下顯得小型。有三個主要類型的邊緣帶淋巴瘤，包括結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、及脾邊緣帶淋巴瘤。

[0143] MALT

[0144]於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要

的個體治療MALT之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性MALT之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0145]如此處使用，「黏膜相聯結的淋巴組織(MALT)」一詞係指邊緣帶淋巴瘤的結節外表徵。大部分MALT淋巴瘤為低惡性度，但仍有少數初期即表現為中惡性度非何杰金氏淋巴瘤(NHL)，或從低惡性度形式演進。大部分MALT淋巴瘤係出現在胃，及約有70%胃MALT淋巴瘤係與幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)的感染有關。已經識別數種細胞遺傳學異常，最常見者為三體性3或t(11:18)。此等其它MALT淋巴瘤中之多者也已鏈結至細菌或病毒感染。患MALT淋巴瘤病人的平均年齡為60歲。

[0146]結節邊緣帶B細胞淋巴瘤

[0147]於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療結節邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性結節邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0148]「結節邊緣帶B細胞淋巴瘤」一詞係指大部分出現在淋巴結的緩慢B細胞淋巴瘤。該病罕見且僅占全部非何杰金氏淋巴瘤(NHL)的1%。最常見診斷於老年病人，女性比男性更敏感。該病係被歸類為邊緣帶淋巴瘤，由於突變

係發生在B細胞的邊緣帶。由於侷限在淋巴結，故此病也被歸類為結節性。

[0149] 脾邊緣帶B細胞淋巴瘤

[0150] 於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療脾邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性脾邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0151] 「脾邊緣帶B細胞淋巴瘤」一詞係指合併於世界衛生組織(WHO)分類的特異性低惡性度小B細胞淋巴瘤。特別的特徵為脾腫大、具有絨毛形態的中度淋巴細胞增多、涉及多個器官的竇樣腔內樣式，特別骨髓、及病程相對緩慢。數少病人觀察得母細胞形式增加及激越表現的腫瘤進行。分子研究及細胞遺傳學研究已經顯示非同源結果，可能原因係由於缺乏標準化的診斷標準。

[0152] 伯基特氏淋巴瘤

[0153] 於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療伯基特氏淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性伯基特氏淋巴瘤之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0154] 「伯基特氏淋巴瘤」一詞係指一型常見患者為兒童的非何杰金氏淋巴瘤(NHL)。此乃高度激越型的B細胞淋

巴瘤，經常始於且涉及淋巴結以外的身體部分。儘管具有快速生長的本質，伯基特氏淋巴瘤經常可使用近代密集療法治癒。有兩大型伯基特氏淋巴瘤，亦即散發性及地方性變種。

[0155] 地方性伯基特氏淋巴瘤：此病患者為兒童比成人遠更多，且95%病例係與伊斯坦巴爾病毒(EB病毒、EBV)感染有關。主要係出現在赤道非洲，於該處全部兒童癌症病例中約有半數為伯基特氏淋巴瘤。其特性為涉及頷骨的機會高，此乃在散發性伯基特氏淋巴瘤罕見的相當獨特的特徵。也常見涉及腹部。

[0156] 散發性伯基特氏淋巴瘤：影響全球其餘部分包括歐洲及美洲的伯基特氏淋巴瘤類型為散發型。此處也是主要為兒童疾病。與伊斯坦巴爾病毒(EB病毒、EBV)間的鏈結不如地方型般強烈，但EBV感染的直接證據存在於五分之一的病人。不只是涉及淋巴結，超過90%兒童的腹部顯著受影響。骨髓涉及比地方型更常見。

[0157] 沃登史東巨球蛋白血症

[0158] 於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療沃登史東巨球蛋白血症之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性沃登史東巨球蛋白血症之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0159] 「沃登史東巨球蛋白血症」一詞又稱淋巴漿細胞

性淋巴瘤，乃涉及白血球亞型稱作淋巴細胞的癌症。其係以末端分化的B淋巴細胞不受控制的克隆性增殖為特徵。也有特徵在於淋巴瘤細胞製作稱作為免疫球蛋白M(IgM)的抗體。IgM抗體大量在血液中循環，造成血液的液體部分稠化，類似糖漿。如此可能導致流至許多器官的血流減少，可能造成視力問題(由於眼後血管內的循環不良)及由腦內血流不良所引起的神經方面問題(諸如頭痛、眩暈、及混亂)。其它症狀包括感覺倦怠及虛弱，及有容易出血傾向。潛在病因尚未完全明瞭，但已經識別多個風險因子，包括染色體6上的功能部位6p21.3。患有帶自體抗體的自體免疫病個人病史者發展出沃登史東巨球蛋白血症(WM)的風險增加2至3倍，與肝炎、人類免疫缺乏病毒、及立克次體病(rickettsiosis)相聯結的風險特別升高。

[0160] 多發性骨髓瘤

[0161]於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療多發性骨髓瘤之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性多發性骨髓瘤之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0162]多發性骨髓瘤，又稱MM、骨髓瘤、漿細胞骨髓瘤或稱凱樂氏病(依奧圖凱樂(Otto Kahler)命名)乃稱作漿細胞的一種白血球癌症。漿細胞屬於一型B細胞，乃人體及其它脊椎動物體負責製造抗體的免疫系統關鍵部分。漿細胞係在骨髓製造，及轉運通過淋巴系統。

[0163] 白血病

[0164] 於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療白血病之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，如此處進一步揭示者為一種於有需要的個體治療復發性或頑固性白血病之方法，包含：對該個體投予治療上有效量的化合物1。

[0165] 白血病乃血液或骨髓的癌症，係以血球通常為白血球(白血細胞)的數目異常增加為其特徵。白血病乃涵蓋某範圍疾病的一個寬廣術語。第一種劃分係分成急性型及慢性型：(i)急性白血病係以不成熟血球快速增加為其特徵。如此擁擠使得骨髓無法製造健康血球。急性白血病需要即刻治療，原因在於疾病的進行快速及惡性腫瘤細胞的堆積，然後惡性腫瘤細胞湧出進入血流，擴展至身體其它器官。急性型白血病乃兒童白血病中最常見的形式；(ii)慢性白血病的區別在於相對成熟但仍異常的白血球過度堆積。典型地進行上需時數月或數年，細胞的產生係以比較正常細胞遠更快的速率產生，結果導致血液中有許多異常的白血球。慢性白血病大部分出現在年長者，但理論上可能出現在任何年齡族群。此外，疾病可依據影響哪種血球再做細分。如此將白血病劃分成淋巴母細胞或淋巴細胞白血病及骨髓性或髓源性白血病：(i)淋巴母細胞或淋巴細胞白血病，癌性變化出現在骨髓細胞正常形成淋巴細胞的類型，淋巴細胞乃對抗感染的免疫系統細胞；及(ii)骨髓性或髓源性白血病癌性變化出現在骨髓細胞正常形成紅血球、其它

類別白血球、及血小板的類型。

[0166]在此等主要分類中，有若干次分類包括但非僅限於急性淋巴母細胞白血病(ALL)、前驅B細胞急性淋巴母細胞白血病(前驅B-ALL；又稱前驅B淋巴母細胞白血病)、急性髓源性白血病(AML)、慢性髓源性白血病(CML)、及毛細胞白血病(HCL)。據此，於若干實施例中，如此處揭示者為一種於有需要的個體治療急性淋巴母細胞白血病(ALL)、前驅B細胞急性淋巴母細胞白血病(前驅B-ALL；又稱前驅B淋巴母細胞白血病)、急性髓源性白血病(AML)、慢性髓源性白血病(CML)、或毛細胞白血病(HCL)之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，該白血病係為復發性或頑固性急性淋巴母細胞白血病(ALL)、復發性或頑固性前驅B細胞急性淋巴母細胞白血病(前驅B-ALL；又稱前驅B淋巴母細胞白血病)、復發性或頑固性急性髓源性白血病(AML)、復發性或頑固性慢性髓源性白血病(CML)、或復發性或頑固性毛細胞白血病(HCL)。

[0167]針對前述各種病況的症狀、診斷測試、及預後測試為已知。例如參考：「哈里森內科學原理」，第16版，2004，麥克羅西爾公司；Dey等人(2006)，細胞期刊3(24)；及「修訂歐美淋」(REAL)分類系統(例如參考由美國國家癌症研究院所維持的網站)。

[0168]多個動物模型可用以確立不可逆性Btk抑制劑化合物諸如化合物1用於治療前述疾病中之任一者的治療有效劑量範圍。

[0169] 化合物1用於治療前述疾病中之任一者的治療功效可在療程中調整為最佳化。舉例言之，接受治療的個體可進行診斷評估以找出藉投予給定劑量的化合物1所達成的疾病症狀的緩解與活體內所達成的Btk活性之抑制間的相關性。技藝界已知之細胞檢定分析可用以決定在有或無不可逆性Btk抑制劑存在下的活體內Btk活性。舉例言之，因活性Btk係在酪胺酸223(Y223)及酪胺酸551(Y551)經磷酸化，故P-Y223或P-Y551陽性細胞的磷酸特異性免疫細胞化學染色可用以檢測或量化在細胞族群中的Btk活化(例如藉染色細胞相對於非染色細胞的FACS分析)。例如參考 Nisitani 等人 (1999)，*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96:2221-2226。如此，投予個體的Btk抑制劑化合物量可視需要增減，以維持用於治療個體疾病狀態為最佳的Btk抑制程度。

[0170] 化合物1能夠不可逆地抑制Btk，及可用以治療患有布魯頓氏酪胺酸激酶相依性的或布魯頓氏酪胺酸激酶媒介的病況或疾病，包括但非僅限於癌症、自體免疫病及其它發炎病。化合物1在此處描述的寬廣多種疾病及病況已經顯示功效。

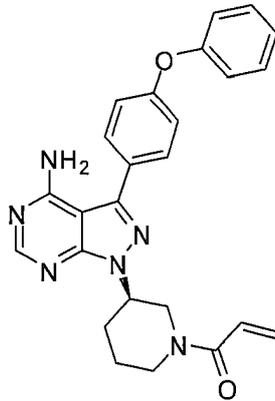
[0171] 於若干實施例中，化合物1係用於製造藥物用以治療前述病況(例如自體免疫病、發炎病、過敏病症、B細胞增殖病症、或血栓栓塞病症)中之任一者。

化合物1及其藥學上可接受之鹽

[0172] 此處描述的Btk抑制劑化合物(亦即化合物1)係

對Btk及激酶具有選擇性，該等激酶係在酪胺酸激酶的胺基酸序列位置具有半胱胺酸殘基，其係與Btk中的半胱胺酸481的胺基酸序列位置為同源。Btk抑制劑化合物可與Btk的Cus 481形成共價鍵(例如透過麥可反應)。

[0173] 「化合物1」或「1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮」或「1-{(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮」或「1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基-,2-丙烯-1-酮」或伊布堤尼伯(ibrutinib)或任何其它適當名稱係指具有如下結構式的化合物：



[0174] 從化合物1所形成的寬廣多種藥學上可接受之鹽包括：

[0175]—經由化合物1與有機酸反應所形成的酸加成鹽，該等有機酸係包括脂肪族一-及二-羧酸、經苯基取代的烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳香族酸、脂肪族及芳香族磺酸、胺基酸等，及包括例如，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、桂皮酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸等；

[0176]經由化合物1與無機酸反應所形成的酸加成鹽，該等無機酸係包括氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸等。

[0177]當述及化合物1的「藥學上可接受之鹽」一詞係指一種化合物1之鹽，該鹽係不會對被投藥的哺乳動物造成顯著刺激，也不會實質上消除該化合物的生物活性及性質。

[0178]須瞭解述及藥學上可接受之鹽包括溶劑加成形式(溶劑合物)。溶劑合物含有化學計算量的或非化學計算量的溶劑，且係在產物製造或分離過程中與藥學上可接受之溶劑形成，該等溶劑諸如水、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、甲基異丁基甲酮(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、庚烷類、甲苯、苯甲醚、乙腈等。於一個面向中，溶劑合物係使用但非僅限於類別3溶劑製造。溶劑的分類係定義於例如對登記人用藥品的技術要求一致的國際會議(ICH)，「雜質：殘餘溶劑指南」，Q3C(R3)，(2005年11月)。當該溶液係為水時形成水合物。當該溶液係為醇時形成醇合物。於若干實施例中，化合物1的溶劑合物或其藥學上可接受之鹽可方便地於此處描述的製程期間製備或形成。於若干實施例中，化合物1之溶劑合物無水的。於若干實施例中，化合物1或其藥學上可接受之鹽係以非溶劑合形式存

在。於若干實施例中，化合物1或其藥學上可接受之鹽係以非溶劑合形式存在且無水的。

[0179]於又其它實施例中，化合物1或其藥學上可接受之鹽係製備成各種形式，包括但非僅限於非晶相、結晶型、磨粉型及奈米微粒型。於若干實施例中，化合物1或其藥學上可接受之鹽無水的。於若干實施例中，化合物1或其藥學上可接受之鹽為結晶性。於若干實施例中，化合物1或其藥學上可接受之鹽為結晶性且無水。

[0180]於若干實施例中，化合物1係如美國專利案第7,514,444號摘述製備。

非晶形化合物1

[0181]於若干實施例中，化合物1為非晶形且無水。於若干實施例中，化合物1為非晶形。於若干實施例中，非晶形化合物1具有顯示缺乏結晶度的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

化合物1，型A

[0182]於若干實施例中，化合物1為結晶性。於若干實施例中，化合物1為結晶型A。化合物1的結晶型A係以具有下列性質中之至少一者為其特徵：

(a)實質上與圖1所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 5.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 13.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.9 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 21.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)於40°C及75% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(d)於25°C及97% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(e)實質上與圖2顯示者相似的紅外線(IR)光譜；

(f)於約1584 cm^{-1} 、約1240 cm^{-1} 、約1147 cm^{-1} 、約1134 cm^{-1} 、約1099 cm^{-1} 、及約1067 cm^{-1} 的紅外線(IR)光譜弱峰；

(g)實質上與圖3顯示者相似的差分掃描量熱術(DSC)熱分析圖；

(h)實質上與圖4顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

(i) 具有一在約154°C開始且在約157°C有一峰的吸熱以及一於約159°C的放熱的DSC熱分析圖；

(j)非吸濕性；

(k)觀察得於約pH 8約0.013毫克/毫升的水中溶解度；

或

(l)其組合。

[0183]於若干實施例中，化合物1型A係以具有選自於(a)至(k)之性質中之至少二者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型A係以具有選自於(a)至(k)之性質中之至少三者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型A係以具有選自於(a)至(k)之性質中之至少四者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型A係以具有選自於(a)至(k)之性質中之至少五者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型A係以具有選自於(a)

至(k)之性質中之至少六者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型A係以具有選自於(a)至(k)之性質中之至少七者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型A係以具有選自於(a)至(k)之性質中之至少八者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型A係以具有選自於(a)至(k)之性質中之至少九者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型A係以具有選自於(a)至(k)之性質中之至少十者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型A係以具有性質(a)至(k)為其特徵。

[0184]於若干實施例中，型A係具有實質上與圖1所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型A係具有特性峰於 5.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 13.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.9 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 21.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型A係具有於 40°C 及75% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型A係具有於 25°C 及97% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0185]於若干實施例中，型A係具有實質上與圖2顯示者相似的紅外線(IR)光譜。於若干實施例中，型A係具有於約 1584 cm^{-1} 、約 1240 cm^{-1} 、約 1147 cm^{-1} 、約 1134 cm^{-1} 、約 1099 cm^{-1} 、及約 1067 cm^{-1} 的紅外線(IR)光譜弱峰。

[0186]於若干實施例中，型A係具有實質上與圖3顯示者相似的DSC熱分析圖。於若干實施例中，型A係具有實質上與圖4顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。於若干實施例中，型A係具有一在約 154°C 開始且在約 157°C 有一峰的

吸熱以及一於約159°C的放熱的DSC熱分析圖。

[0187]於若干實施例中，型A係為非吸濕性。

[0188]於若干實施例中，型A係具有於約pH 8約0.013毫克/毫升觀察得的水中溶解度。

[0189]於若干實施例中，型A係得自乙酸乙酯、乙酸異丙酯、四氫呋喃、甲基異丁基甲酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、硝基甲烷、甲醇、乙醇、乙腈、二噁烷、甲基第三丁基醚(MTBE)、苯甲醚、丙酮、庚烷類、甲醇/水混合物、或丙酮/庚烷混合物。

[0190]於若干實施例中，型A未溶劑化的。於若干實施例中，型A無水的。

化合物1，型B

[0191]於若干實施例中，化合物1為結晶性。於若干實施例中，化合物1為結晶型B。化合物1的結晶型B係以具有下列性質中之至少一者為其特徵：

(a)實質上與圖5所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 5.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 10.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 20.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)於40°C及75% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(d)於25°C及97% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(e)實質上與圖6顯示者相似的紅外線(IR)光譜；

(f)於約 1586 cm^{-1} 、約 1573 cm^{-1} 、約 1562 cm^{-1} 、約 1229 cm^{-1} 、約 1141 cm^{-1} 、約 1103 cm^{-1} 、約 1056 cm^{-1} 、及約 1033 cm^{-1} 的紅外線(IR)光譜弱峰；

(g)實質上與圖7顯示者相似的DSC熱分析圖；

(h)實質上與圖8顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

(i)具有吸熱的起點係於約 $99-106^{\circ}\text{C}$ 及峰係於約 $115-118^{\circ}\text{C}$ 的DSC熱分析圖；

(j)觀察得於約pH 7.42約 0.0096 毫克/毫升的水中溶解度；

或

(k)其組合。

[0192]於若干實施例中，化合物1型B係以具有選自於(a)至(j)之性質中之至少二者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型B係以具有選自於(a)至(j)之性質中之至少三者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型B係以具有選自於(a)至(j)之性質中之至少四者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型B係以具有選自於(a)至(j)之性質中之至少五者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型B係以具有選自於(a)至(j)之性質中之至少六者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型B係以具有選自於(a)至(j)之性質中之至少七者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型B係以具有選自於(a)至(j)之性質中之至少八者為其特徵。於若干實施例中，化

合物1型B係以具有選自於(a)至(j)之性質中之至少九者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型B係以具有性質(a)至(j)為其特徵。

[0193]於若干實施例中，型B係具有實質上與圖5所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型B係具有特性峰於 5.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 10.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 20.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型B係具有於 40°C 及75% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型B係具有於 25°C 及97% RH儲存至少一週後實質上相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0194]於若干實施例中，型B係具有實質上與圖6顯示者相似的紅外線(IR)光譜。於若干實施例中，型B係具有於約 1586 cm^{-1} 、約 1573 cm^{-1} 、約 1562 cm^{-1} 、約 1229 cm^{-1} 、約 1141 cm^{-1} 、約 1103 cm^{-1} 、約 1056 cm^{-1} 、及約 1033 cm^{-1} 的紅外線(IR)光譜弱峰。

[0195]於若干實施例中，型B係具有實質上與圖7顯示者相似的DSC熱分析圖。於若干實施例中，型B係具有實質上與圖8顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。於若干實施例中，型B係具有吸熱的起點係於約 $99-106^{\circ}\text{C}$ 及峰係於約 $115-118^{\circ}\text{C}$ 的DSC熱分析圖。

[0196]於若干實施例中，型B係具有於約pH 7.42約0.0096毫克/毫升觀察得的水中溶解度。

[0197]於若干實施例中，型B係得自甲醇與水之混合物。

[0198]於若干實施例中，型B未溶劑化的。於若干實施例中，型B無水的。

化合物1，型C

[0199]於若干實施例中，化合物1為結晶性。於若干實施例中，化合物1為結晶型C。化合物1的結晶型C係以具有下列性質中之至少一者為其特徵：

(a)實質上與圖9所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 7.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 14.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 15.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 22.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 22.9 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)實質上與圖10顯示者相似的DSC熱分析圖；

(d)實質上與圖11顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

(e)具有吸熱的起點係於約 $134-135^{\circ}\text{C}$ 及峰係於約 $137-139^{\circ}\text{C}$ 的DSC熱分析圖；

或

(f)其組合。

[0200]於若干實施例中，化合物1型C係以具有選自於(a)至(e)之性質中之至少二者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型C係以具有選自於(a)至(e)之性質中之至少三者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型C係以具有選自於(a)至(e)之性質中之至少四者為其特徵。於若干實施例中，化

化合物1型C係以具有性質(a)至(e)為其特徵。

[0201]於若干實施例中，型C係具有實質上與圖9所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型C係具有特性峰於 7.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 14.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 15.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 22.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 22.9 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0202]於若干實施例中，型C係具有實質上與圖10顯示者相似的DSC熱分析圖。於若干實施例中，型C係具有實質上與圖11顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。於若干實施例中，型C係具有吸熱的起點係於約 $134-135^{\circ}\text{C}$ 及峰係於約 $137-139^{\circ}\text{C}$ 的DSC熱分析圖。

[0203]於若干實施例中，型C係得自甲醇與水之混合物。於若干實施例中，型C係得自甲醇。

[0204]於若干實施例中，型C未溶劑化的。於若干實施例中，型C無水的。

化合物1，型D

[0205]於若干實施例中，化合物1為結晶性。於若干實施例中，化合物1為結晶型D。化合物1的結晶型D係以具有下列性質中之至少一者為其特徵：

(a)實質上與圖12所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 7.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 8.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 9.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 14.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、

20.7±0.1度2-θ、21.0±0.1度2-θ、21.9±0.1度2-θ、及22.4±0.1度2-θ的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)實質上與圖13顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

或

(d)其組合。

[0206]於若干實施例中，化合物1型D係以具有選自於(a)至(c)之性質中之至少二者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型D係以具有性質(a)、(b)及(c)為其特徵。

[0207]於若干實施例中，型D係具有實質上與圖12所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型D係具有特性峰於7.2±0.1度2-θ、8.0±0.1度2-θ、9.2±0.1度2-θ、14.5±0.1度2-θ、18.5±0.1度2-θ、19.5±0.1度2-θ、20.7±0.1度2-θ、21.0±0.1度2-θ、21.9±0.1度2-θ、及22.4±0.1度2-θ的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0208]於若干實施例中，型D係具有實質上與圖13顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。

[0209]於若干實施例中，型D係得自甲基異丁基甲酮(MIBK)。於若干實施例中，型D為溶劑合。於若干實施例中，型D係與甲基異丁基甲酮(MIBK)溶劑合。

化合物1，型E

[0210]於若干實施例中，化合物1為結晶性。於若干實施例中，化合物1為結晶型E。化合物1的結晶型E係以具有下列性質中之至少一者為其特徵：

(a)實質上與圖14所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 7.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 8.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.61 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 25.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)實質上與圖15顯示者相似的DSC熱分析圖；

(d)實質上與圖15顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖；

或

(e)其組合。

[0211]於若干實施例中，化合物1型E係以具有選自於(a)至(d)之性質中之至少二者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型E係以具有選自於(a)至(d)之性質中之至少三者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型E係以具有性質(a)至(d)為其特徵。

[0212]於若干實施例中，型E係具有實質上與圖14所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型E係具有特性峰於 7.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 8.8 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 16.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 19.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.5 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 21.61 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 25.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0213]於若干實施例中，型E係具有實質上與圖15顯示者相似的DSC熱分析圖。於若干實施例中，型E係具有實質

上與圖15顯示者相似的熱重分析(TGA)熱分析圖。

[0214]於若干實施例中，型E係得自甲苯。

[0215]於若干實施例中，型E為溶劑合。於若干實施例中，型E係與甲苯溶劑合。

化合物1，型F

[0216]於若干實施例中，化合物1為結晶性。於若干實施例中，化合物1為結晶型F。化合物1的結晶型F係以具有下列性質中之至少一者為其特徵：

(a)實質上與圖16所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(b)具有特性峰於 6.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 10.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 17.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 22.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 23.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 23.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 24.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 25.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 27.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 29.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 29.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣；

(c)於100(2)K實質上等於下述的單位晶胞參數：

晶系	三斜				
空間群	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	α	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	β	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	γ	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
密度(計算值)	1.308 Mg/m ³				
吸光係數	0.726 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

或

(d)其組合。

[0217]於若干實施例中，化合物1型F係以具有選自於(a)至(c)之性質中之至少二者為其特徵。於若干實施例中，化合物1型F係以具有性質(a)、(a)及(c)為其特徵。

[0218]於若干實施例中，型F係具有實質上與圖16所示者相同的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。於若干實施例中，型F係具有特性峰於 6.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 10.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 17.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 18.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 20.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 22.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 23.0 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 23.2 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 24.4 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 25.1 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 27.6 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、 29.3 ± 0.1 度 $2-\theta$ 、及 29.7 ± 0.1 度 $2-\theta$ 的X光粉末繞射(XRPD)圖樣。

[0219]於若干實施例中，型F係具有於100(2)K實質上等於下述的單位晶胞參數：

晶系	三斜				
空間群	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	<i>a</i>	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	<i>β</i>	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	<i>γ</i>	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
密度(計算值)	1.308 Mg/m ³				
吸光係數	0.726 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

[0220]於若干實施例中，型F係得自甲醇。

[0221]於若干實施例中，型F為溶劑合。於若干實施例

中，型F係與甲醇溶劑合。

結晶型之製備

[0222]於若干實施例中，1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶型係如實施例之摘述製備。注意此處呈示的溶劑、溫度及其它反應條件可改變。

適當溶劑

[0223]投予哺乳動物諸如人類的治療劑可藉下列法規指南製備。此等政府法規指南稱作為優良製造規範(GMP)。GMP指南摘述活性治療劑的可接受的污染程度，諸如終產物內之殘餘溶劑量。較佳溶劑為適合用於GMP設施且符合工業安全考量者。溶劑類別例如定義於國際人用藥物登記技術要求一致會議(ICH)，「雜質：殘餘溶劑指南」，Q3C(R3)，(2005年11月)。

[0224]溶劑係分成三類。第1類溶劑有毒而須避開。第2類溶劑係在治療劑的製備期間可有限量使用。第3類溶劑為具有低毒性潛力及對人類健康的風險較低的溶劑。第3類溶劑之資料指出其於急性或短期研究中毒性較低及於基因毒性研究為陰性。

[0225]須避開的第1類溶劑包括：苯；四氯化碳；1,2-二氯乙烷；1,1-二氯乙烷；及1,1,1-三氯乙烷。

[0226]第2類溶劑之實施例為：乙腈、氯苯、氯仿、環己烷、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基

乙醇、乙二醇、甲醯胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基甲酮、甲基環己烷、N-甲基吡咯啉、硝基甲烷、吡啉、環丁砜、四氫萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯及二甲苯。

[0227]具有低毒性之第3類溶劑包括：乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、第三丁基甲基醚(MTBE)、異丙苯、二甲亞砜、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基甲酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯、及四氫呋喃。

[0228]於活性藥物成分(API)中的殘餘溶劑係源自於API的製造。某些情況下，實際製造技術並未完全去除溶劑。API合成之溶劑的適當選擇可提升產率，或決定特性諸如結晶型、純度及溶解度。因此溶劑為合成過程的關鍵重要參數。

[0229]於若干實施例中，包含化合物1之組成物包含有機溶劑。於若干實施例中，包含化合物1之組成物包含殘餘量之有機溶劑。於若干實施例中，包含化合物1之組成物包含殘餘量之第3類溶劑。於若干實施例中，有機溶劑為第3類溶劑。於若干實施例中，該第3類溶劑係選自於由下列所組成之組群：乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、第三丁基甲基醚、異丙苯、二甲亞砜、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基甲酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、

乙酸丙酯、及四氫呋喃。於若干實施例中，該第3類溶劑係選自乙酸乙酯、乙酸異丙酯、第三丁基甲基醚、庚烷、異丙醇、及乙醇。

某些術語

[0230]除非另行定義，否則此處使用的全部技術及科學術語皆具有本案請求的主旨所屬業界熟諳技藝人士所共通瞭解的相同定義。須瞭解前文概略說明及後文詳細說明部分僅供舉例說明及解釋之用，而非限制本案請求的任何主旨。於本案中，除非特別另行陳述否則單數形的使用包括複數形。須注意如說明書及隨附之申請專利範圍使用，除非上下文另行明白指示否則單數形「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數形。於本案中，除非另行陳述，否則「或」的使用表示「及/或」。此外，「包括」一詞以及其它形式的使用，諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」非為限制性。

[0231]此處使用之章節標題只爲了組織結構目的而非解譯爲限制所描述的主題。本案引述的全部文件或部分文件包括但非僅限於專利案、專利申請案、文章、書籍、手冊、及條款全文皆明白爰引於此並融入本說明書的揭示。

[0232]如此處使用，有關配方、組成物或成分「可接受」或「藥學上可接受」表示對接受處理的個體的一般健康並無持久有害效應，也不會消除化合物的生物活性或性質，且相當無毒。

[0233]如此處使用，「促效劑」一詞係指一種化合物，

其存在導致與從該蛋白質諸如Btk的天然配體的存在所導致的生物活性相同的該蛋白質的生物活性。

[0234]如此處使用，「部分促效劑」一詞係指一種化合物其存在導致於一種化合物的天然配體的存在所導致的相同類型，但具有較低幅度的該蛋白質之生物活性。

[0235]如此處使用，「拮抗劑」係指一種化合物其存在導致蛋白質之生物活性之幅值減低。於某些實施例中，拮抗劑的存在導致蛋白質諸如Btk的生物活性完全被抑制。於某些實施例中，拮抗劑為抑制劑。

[0236]如此處使用，藉投予特定化合物或藥學組成物「改善」特定疾病、病症或病況的症狀係指可歸因於或關聯該化合物或該組成物之投藥的嚴重程度之任何減輕、發病的延遲、疾病進行的減慢或病程的縮短包括持久性或暫時性、持續性或一過性。

[0237]「生物利用率」係指遞送入接受研究的動物或人體的全身循環之化合物1的百分比。靜脈投藥時藥物的總暴露($AUC_{(0-\infty)}$)通常定義為100%生物可利用(F%)。「口服生物利用率」係指當藥學組成物係口服投予時比較靜脈注射化合物1吸收入全身血流的程度。

[0238]「血漿濃度」係指於個體血液的血漿成分中化合物1之濃度。須瞭解化合物1之血漿濃度可由於新陳代謝的變化及/或與其它治療劑交互作用的可能而在個體間有顯著變化。由於新陳代謝的變化及/或與其它治療劑可能的交互作用而在個體間有顯著變化。依據此處揭示之一個實施

例，化合物1之血漿濃度可因個體而異。同理，諸如最大血漿濃度(C_{max})或到達最大血漿濃度之時間(T_{max})，或在血漿濃度時間曲線下方面積($AUC_{(0-\infty)}$)等數值可因個體而異。由於此種變異性，組成「治療上有效量」之化合物1的需要量可因個體而異。

[0239]如此處使用「布魯頓氏酪胺酸激酶」一詞係指得自智人(*Homo sapiens*)的布魯頓氏酪胺酸激酶如揭示於例如美國專利案第 6,326,469 號 (基因存庫存取號碼 NP_000052)。

[0240]如此處使用「布魯頓氏酪胺酸激酶同系物」一詞係指布魯頓氏酪胺酸激酶的同系物，例如得自小鼠(基因存庫存取號碼 AAB47246)、犬(基因存庫存取號碼 XP_549139)、鼠(基因存庫存取號碼 NP_001007799)、雞(基因存庫存取號碼 NP_989564)、或斑馬魚(基因存庫存取號碼 XP_698117)之同系物，及前述任一種之融合蛋白其對布魯頓氏酪胺酸激酶之一或多個酶基質(例如具有胺基酸序列「AVLESEEELYSSARO」之胜肽酶基質)具有激酶活性。

[0241]如此處使用「共同投予」等詞表示涵蓋所選用之治療劑投予單一病人，意圖涵蓋藥劑係藉相同或不同投藥途徑或在相同或相異時間投予的治療計畫。

[0242]如此處使用「有效量」或「治療有效量」等詞係指投予足量藥劑或化合物其將解除接受治療之疾病或病況之一或多種症狀至某個程度。結果可減少及/或緩和疾病徵象、症狀或起因、或生物系統任何其它期望的變異。例如

治療使用之「有效量」為包括此處揭示之化合物之組成物要求提供疾病症狀的臨床顯著減少而無不當的不良副作用之組成物數量。於任何個別情況下適當「有效量」可使用諸如劑量上升研究技術決定。「治療有效量」一詞包括例如預防有效量。此處揭示之化合物的「有效量」為可達成期望的藥理效果或治療改善而無不當的不良副作用之數量。須瞭解「有效量」或「治療有效量」由於化合物1之代謝變化、個體的年齡、體重、一般健康狀況、接受治療的病況、接受治療的病況嚴重程度、及處方醫師的判斷而因人而異。僅供舉例說明之用，治療有效量可藉例行實驗決定，包括但非僅限於劑量上升臨床試驗。

[0243]「增進」或「加強」等詞係指期望效果的強度或持續時間增高或延長。舉例言之，「加強」治療劑的效果係指在疾病、病症或病況治療期間就強度或時間而言增高或延長治療劑效果的能力。「加強有效量」用於此處係指足夠促進治療劑用於疾病、病症或病況治療功效的用量。當用於病人時，用於此項用途之有效量將取決於疾病、病症或病況的嚴重程度及病程、先前的治療、病人健康狀況及對藥物的反應及治療醫師的判斷。

[0244]如此處使用「同源半胱胺酸」一詞係指發現序列位置類似如此處定義的布魯頓氏酪胺酸激酶的半胱胺酸481之一種半胱胺酸殘基。例如半胱胺酸482為布魯頓氏酪胺酸激酶大鼠同系物之同源半胱胺酸；半胱胺酸479為布魯頓氏酪胺酸激酶雞同系物之同源半胱胺酸；及半胱胺酸481

為布魯頓氏酪胺酸激酶斑馬魚同系物之同源半胱胺酸。於另一個實施例中，TXK亦即布魯頓氏酪胺酸相關的Tec激酶家族成員之同源半胱胺酸為Cys 350。具有同源半胱胺酸之激酶之其它實例檢視於圖1。也參考全球資訊網公佈於 kinase.com/human/kinome/phylogeny.html 之酪胺酸激酶(TK)之序列排齊。

[0245]如此處使用「相同」一詞係指一或多個序列或次序列為相同。此外，如此處使用「實質上相同」係指當比較及排齊獲得在比較窗的最大對應性，或使用比較演算法測量指定區域或藉手動排齊及目測檢查具有一定百分比的序列單位為相同的二或多個序列。僅供舉例說明之用，若於特定區域，該等序列單位為約60%相同，約65%相同，約70%相同，約75%相同，約80%相同，約85%相同，約90%相同，或約95%相同，則二或多個序列可為「實質上相同」。此等百分比描述二或多個序列之「百分相同度」。一序列的相同度可存在於長度至少約75-100序列單位的區域，長度約50序列單位的區域，或當未載明時橫跨整個序列。此項定義也稱作為測試序列的補數。僅供舉例說明，當胺基酸殘基為相同時，二或多個多肽序列為相同，而若胺基酸殘基於特定區域為約60%相同，約65%相同，約70%相同，約75%相同，約80%相同，約85%相同，約90%相同，或約95%相同，則二或多個多肽序列為「實質上相同」。相同度可存在於長度至少約75-100序列單位的區域，長度約50胺基酸的區域，或當未載明時橫跨整個多肽序列。此外，僅用於

舉例說明，當核酸殘基為相同時，二或多個多核苷酸序列為相同，而若核酸殘基於特定區域為約60%相同，約65%相同，約70%相同，約75%相同，約80%相同，約85%相同，約90%相同，或約95%相同，則二或多個多核苷酸序列為「實質上相同」。相同度可存在於長度至少約75-100序列單位的區域，長度約50核酸的區域，或當未載明時橫跨多核苷酸序列之整個序列。

[0246]如此處使用，「抑制」、「抑制作用」、或激酶「抑制劑」等詞係指酵素磷酸轉移酶活性之抑制。

[0247]如此處使用「不可逆性抑制劑」一詞係指化合物其當接觸標靶蛋白質(例如激酶)時造成與蛋白質形成或在蛋白質內形成新的共價鍵，而與隨後不可逆性抑制劑是否存在或不存在無關，標靶蛋白質之生物活性中之一或多者(例如磷酸轉移酶活性)減低或消失。

[0248]如此處使用「不可逆性Btk抑制劑」一詞係指可與Btk的胺基酸殘基形成共價鍵之Btk抑制劑。於一個實施例中，Btk之不可逆性抑制劑可與Btk之殘基形成共價鍵；於特定實施例中，不可逆性抑制劑可與Btk之Cys 481殘基(或其同系物)或另一種酪胺酸激酶之同源相對應位置的半胱胺酸殘基形成共價鍵。

[0249]如此處使用「分離」一詞係指從不關注的成分分離及移除關注的成分。分離的物質可呈乾燥狀態或半乾狀態，或呈溶液包括但非限於水溶液。分離成分可為均質態，或分離成分可為包含額外藥學上可接受之載劑及/或賦形

劑之藥學組成物。僅供舉例說明之用，當核酸或蛋白質係不含至少部分其在天然狀態相結合的細胞成分時，或核酸或蛋白質已經濃縮至大於其於活體內之濃度或於活體內之製造濃度時，該等核酸或蛋白質係為「經分離」。又，舉例言之，當從旁出基因的開放讀取框分離且編碼關注的基因以外的蛋白質時，該基因係經分離。

[0250]如此處使用「調節」一詞表示直接或間接與標靶交互作用因而變更標靶的活性，僅供舉例說明之用，包括增強標靶活性，抑制標靶活性，限制標靶活性，或延長標靶活性。

[0251]如此處使用「調節劑」一詞係指變更分子活性的化合物。例如，調節劑可能造成一個分子的某些活性的幅值比較於該調節劑為不存在時的活性幅值造成增減。於某些實施例中，調節劑為抑制劑，減低分子的一或多個活性之幅值。於若干實施例中，抑制劑完全阻止分子的一或多活性。某些實施例中，調節劑為活化劑，其增高分子的至少一個活性之幅值。於某些實施例中，調節劑的存在及/或導致於調節劑不存在時所謂有的活性。

[0252]如此處使用「預防上有效量」一詞係指施用至病人將緩解所治療的疾病、病況或病症的一或多個症狀至某個程度之組成物數量。於此等預防性應用中，此等數量係取決於病人健康狀況、體重等。於技藝界之技巧範圍內，熟知藉例行性研究包括但非僅限於劑量上升臨床試驗來決定此等預防上有效量。

[0253]如此處使用「個體」一詞係指於治療、觀察或實驗標的的動物。僅供舉例說明之用，個體可為但非僅限於哺乳動物包括但非僅限於人類。

[0254]如此處使用「標靶活性」一詞係指能夠藉選擇性調節劑調節的生物活性。某些標靶活性之實施例包括但非僅限於結合親和力、信號轉導、酶活性、腫瘤生長、發炎過程或發炎相關過程、及與疾病或病況相連結的一或多個症狀的改善。

[0255]如此處使用，「標靶蛋白質」一詞係指能夠由選擇性結合蛋白質結合的分子或蛋白質部分。某些實施例中，標靶蛋白質為Btk。

[0256]如此處使用，「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」等詞包括緩和、消除或改善疾病或病況症狀，預防額外症狀，改善或預防症狀的潛在代謝起因，抑制疾病或病況，例如停止疾病或病況的發展，緩解疾病或病況，造成疾病或病況的退行，解除因疾病或病況所引發的狀況，或停止疾病或病況的症狀。「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」等詞包括但非僅限於預防性處理及/或治療性處理。

[0257]如此處使用， IC_{50} 係指於測量此種反應的檢定分析中可達成最大反應的50%抑制，諸如Btk的抑制之特定試驗化合物之用量、濃度或劑量。

[0258]如此處使用， EC_{50} 係指藉特定試驗化合物所誘生、激發或強化的特定反應於50%最大表達提引出劑量相

關反應的特定試驗化合物之劑量、濃度或用量。

[0259] 藥學組成物/配方

[0260] 藥學組成物可使用一或多種生理上可接受之載劑包括賦形劑及輔劑其可協助活性化合物加工成爲藥學上有用的製劑而以習知方式配方至藥學組成物。適當配方係取決於所選用的投藥途徑。如技藝界瞭解及適當的任一種眾所周知之技術、載劑及賦形劑皆可使用。此處描述之藥學組成物之摘要例如可參考Remington:藥物科學及實務,第19版(賓州伊士頓:默克出版公司,1995); Hoover, John E., Remington藥物科學,默克出版公司,賓州伊士頓1975; Liberman, H.A.及Lachman, L.編輯,藥物劑型,麻索待克(Marcel Decker),紐約州紐約1980;及藥物劑型及藥物遞送系統,第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999),全文係爰引於此並融入本說明書的揭示。

[0261]如此處使用,藥學組成物係指化合物1與其它化學成分之混合物,諸如載劑、安定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、及/或賦形劑。藥學組成物協助化合物投予哺乳動物。當實施此處提供的治療方法或使用方法時,治療上有效量之化合物1係呈藥學組成物投予患有預治療的疾病、病症或病況的哺乳動物。較佳該哺乳動物爲人類。取決於疾病嚴重程度、個體年齡及相關健康狀況、所使用的化合物之強度及其它因素,治療上有效量可有寬廣變化。化合物可單獨使用或與一或多種治療劑呈混合物成分組合使用。

[0262]如此處使用，「藥學組合」一詞表示經由混合或組合多於一種活性成分的產物，包括活性成分的固定組合及非固定組合。「固定組合」一詞表示活性成分例如化合物1與共-作用劑同時以單一實體或劑型投予病人。「非固定組合」一詞表示化合物1及共-作用劑係呈分開實體同時地、併行地或循序而無特定中間時限地投予病人，其中此種投藥於病人體內提供兩種化合物之有效濃度。後者也適用於雞尾酒療法，亦即投予三種或以上活性成分。

[0263]於若干實施例中，結晶性化合物1摻混入藥學組成物提供固體口服劑型。於其它實施例中，結晶性化合物用以製備口服固體劑型以外的藥學組成物。此處描述的藥學配方可藉多重投藥途徑投予個體，包括但非限於經口、腸道外(例如靜脈、皮下、肌肉)、鼻內、經頰、局部、直腸或經皮投藥途徑。此處描述之藥學配方包括但非僅限於水性液體分散劑、自行乳化分散劑、固體溶液劑、微脂粒分散劑、噴霧劑、固體劑型、散劑、即刻釋放配方、控制釋放配方、速熔配方、錠劑、膠囊劑、丸劑、延遲釋放配方、延長釋放配方、脈衝釋放配方、多微粒配方、及中間釋放與控制釋放混合配方。

[0264]包括此處所述化合物之藥學組成物可以習知方式製備，諸如舉例言之，利用習知混合、溶解、造粒、造糖衣、淘選、乳化、囊封、捕集或壓縮方法。

劑型

[0265]此處所述藥學組成物可調配透過任一種習知手

段投予哺乳動物包括但非僅限於經口、腸道外(例如靜脈、皮下、或肌肉)、經頰、鼻內、直腸或經皮投藥途徑。如此處使用，「個體」一詞係用來表示動物，較佳哺乳動物包括人類或非人類。術語病人與個體可互換使用。

[0266]此外，此處所述藥學組成物包括化合物1可配成任一種適當劑型，包括但非僅限於固體口服劑型、控制釋放配方、速熔配方、發泡配方、錠劑、散劑、丸劑、膠囊劑、延遲釋放配方、延長釋放配方、脈衝釋放配方、多微粒配方、及中間釋放與控制釋放混合配方。

[0267]口服用藥學製劑可藉由混合一或多種固體賦形劑與一或多種此處所述化合物，選擇性地研磨所得混合物，及若有所需於添加適當輔劑後，加工顆粒混合物而獲得錠劑或糖衣錠芯。適當賦形劑包括例如填充劑諸如糖類，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑諸如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、西黃蓍膠、甲基纖維素、微晶型纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其它諸如：聚乙烷基吡咯啉酮(PVP或聚維酮或磷酸鈣。若有所需，可添加崩散劑，諸如交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烷基吡咯啉酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽諸如褐藻酸鈉。

[0268]可供口服使用之藥學製劑包括明膠製成推入嵌合膠囊劑，以及明膠製成的軟性密封膠囊劑及增塑劑諸如甘油或山梨糖醇。推入嵌合膠囊劑可含有活性成分混合填充劑諸如乳糖、黏結劑諸如澱粉及/或潤滑劑諸如滑石或硬

脂酸鎂及選擇性地安定劑。於軟明膠膠囊劑中，活性化合物可溶解或懸浮於適當液體，諸如脂肪油類、液體石蠟、或液體聚乙二醇類。此外，可添加安定劑。全部口服投藥用配方需呈適合投藥用劑型。

[0269]於若干實施例中，此處揭示之固體口服劑型可呈錠劑(包括懸浮錠、速熔錠、咀嚼崩散錠、快速崩散錠、發泡錠或菱形錠)、丸劑、散劑(包括無菌包裝散劑、可分散散劑或發泡散劑)、膠囊劑(包括軟或硬膠囊劑，例如從動物衍生明膠或植物衍生HPMC所製造的膠囊劑或「撒布膠囊劑」)、固體分散液劑、固體溶液劑、生物可溶蝕劑型、控制釋放配方、脈衝釋放劑型、多微粒劑型、小丸劑、粒劑、或噴霧劑。於其它實施例中，藥學配方係呈散劑。又其它實施例中，藥學配方係呈錠劑包括但非僅限於速熔錠劑。此外，此處所述藥學配方可呈單一膠囊劑型或多膠囊劑型投藥。於若干實施例中，藥學配方係以2、3或4顆膠囊或錠劑投藥。

[0270]於若干實施例中，固體劑型例如錠劑、發泡錠、及膠囊劑係藉混合化合物1粒子與一或多種藥學賦形劑形成散裝摻合組成物而製備。當指稱此等散裝摻合組成物為均質時，表示化合物1之粒子係均勻分散整個組成物，使得組成物容易細分成為同等有效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊劑。個別單位劑型也可包括膜衣，當口服時或當接觸稀釋劑時崩散。此等配方可藉習知製藥技術製造。

[0271]習知製藥技術包括例如下列方法中之一者或其

組合：(1)乾混合，(2)直接壓縮，(3)研磨，(4)乾造粒或非水性造粒，(5)濕造粒，或(6)熔合。例如參考Lachman等人，製藥工業理論及實務(1986)。其它方法例如包括噴乾、托盤包衣、熔解造粒、造粒、流化床噴乾或包衣(例如烏斯特包衣)、切線包衣、頂噴霧、打錠、擠塑等。

[0272]此處所述藥學固體劑型可包括化合物1及一或多種藥學上可接受之添加劑諸如可相容性載劑、黏結劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩散劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、塑化劑、安定劑、穿透加強劑、濕潤劑、消泡劑、抗氧化劑、保藏劑、或其一或多種組合。於又有其它面向中，使用標準包衣程序，諸如Remington藥物科學第20版(2000)描述著，提供膜衣環繞化合物1配方。於一個實施例中，化合物1粒子的部分或全部經包衣。於另一個實施例中，化合物1粒子之部分或全部經過微囊封。於又另一個實施例中，化合物1粒子係未經微囊封且未經包衣。

[0273]用於此處所述固體劑型的適當載劑包括但非僅限於金合歡膠、明膠、膠體二氧化矽、甘油基磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、甘油、矽酸鎂、酪蛋白酸鈉、大豆卵磷脂、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸二鉀、硬脂醯基乳酸鈉、鹿角菜膠、一酸甘油酯、二酸甘油酯、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素、蔗糖、微晶型纖維素、乳糖、甘露糖醇等。

[0274]用於此處所述固體劑型之適當填充劑包括但非

僅限於乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、二鹼基磷酸鈣、硫酸鈣、微晶型纖維素、纖維素粉末、葡萄糖、葡萄糖酸酯類、葡聚糖、澱粉、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇等。

[0275]爲了儘可能有效地從固體劑型釋放化合物1，特別當劑型係與黏結劑一起壓縮時崩散劑常用於配方。當水分吸收入劑型內部時，崩散劑藉由溶脹或毛細作用而協助破裂劑型基體。用於此處所述固體劑型之適當崩散劑包括但非僅限於天然澱粉諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉、預糊化澱粉諸如拿雄諾(National) 1551或阿米膠(Amijel)、或乙醇酸澱粉鈉諸如波摩膠(Promogel)或伊洛泰(Explotab)、纖維素諸如木製品、甲基結晶纖維素例如亞維梭(Avicel)、亞維梭PH101、亞維梭PH102、亞維梭PH105、艾希瑪(Elcema) P100、安可梭(Emcocel)、維瓦梭(Vivacel)、明泰(Ming Tia)及索卡佛(Solka-Floc)、甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素、或交聯纖維素諸如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol)、交聯羧甲基纖維素、或交聯羧甲基纖維素、交聯澱粉諸如乙醇酸澱粉鈉、交聯聚合物諸如交聯聚維酮、交聯聚乙烯吡咯烷酮、褐藻酸鹽諸如褐藻酸或褐藻酸之鹽諸如褐藻酸鈉、黏土諸如維耿(Veegum) HV(矽酸鎂鋁)、樹膠諸如瓊脂、瓜爾膠、赤槐豆膠、卡拉雅膠(Karaya)、果膠、或西黃蓍膠、乙醇酸澱粉鈉、膨潤土、天然海綿、界面活性劑、樹脂諸

如陽離子交換樹脂、柑橘屬木漿、月桂硫酸鈉、月桂硫酸鈉組合澱粉等。於此處提供之若干實施例中，崩散劑係選自於由下列所組成之組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素、交聯澱粉諸如乙醇酸澱粉鈉、交聯聚合物諸如交聯聚維酮、交聯聚乙烯吡咯烷酮、褐藻酸鈉、黏土或樹膠。於此處提供之若干實施例中，崩散劑為交聯羧甲基纖維素鈉。

[0276] 黏結劑對固體口服劑型配方提供內聚力：用於填充粉末之膠囊劑配方，黏結劑輔助插塞形成可填充入軟或硬殼膠囊內；而用於錠劑配方，黏結劑確保錠劑於打錠後保持完好且協助確保在壓縮步驟或填充步驟之前的摻合物均勻度。於此處描述之固體劑型內施用作為黏結劑的材料包括但非僅限於羧甲基纖維素、甲基纖維素(例如美索賽(Methocel))、羥丙基甲基纖維素(例如海波米洛斯(Hypromellose) USP法馬克(Pharmacoat)-603、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素(阿夸特(Aquat) HS-LF及HS)、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如克魯梭(Klucel))、乙烯纖維素(例如艾塞梭(Ethocel))、及微晶型纖維素(例如亞維梭)、微晶葡萄糖、戊糖、矽酸鎂鋁、多醣酸類、膨潤土、明膠、聚乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物、交聯聚維酮、聚維酮、澱粉、預糊化澱粉、西黃蓍膠、糊精、糖諸如蔗糖(例如待沛(Dipac))、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨

糖醇、木糖醇(例如賽理泰(Xylitab))、乳糖、天然或合成樹膠例如金合歡膠、西黃蓍膠、嘉堤膠(ghatti gum)、埃索波(isapol)果殼的膠液、澱粉、聚乙烯基吡咯啉酮(例如聚維酮 CL、柯理東(Kollidon) CL、波力普東(Polyplasdone) XL-10、及聚維酮 K-12)、落葉松阿拉伯糖半乳糖酐、維耿(Veegum)、聚乙二醇、蠟類、褐藻酸鈉等。

[0277]一般而言，20-70%之黏結劑含量用於粉末填充明膠膠囊劑配方。錠劑配方中的黏結劑使用濃度依直接壓縮、濕造粒、輥壓縮、或其它賦形劑的使用諸如填充劑本身可用作為中度黏結劑而改變。熟諳技藝的調配者可決定配方的黏結劑含量，但常見於錠劑配方中黏結劑使用濃度至多為70%。

[0278]用於此處描述的固體劑型之適當潤滑劑或滑動劑包括但非僅限於硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂基反丁烯二酸鈉、鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽諸如鋁、鈣、鎂、鋅、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、蠟、史提洛威(Stearowet)、硼酸、硼酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇諸如卡波瓦(Carbowax)、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、丙二醇、油酸鈉、二十二烷酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂硫酸鎂或鈉等。於此處提供之若干實施例中，潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅及蠟類。於此處提供之若

干實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

[0279]用於此處描述之固體劑型之適當稀釋劑包括但非僅限於醣類(包括乳糖、蔗糖、及葡萄糖)、多醣類(包括葡萄糖酸酯及麥芽糊精)、多元醇類(包括甘露糖醇、木糖醇、及山梨糖醇)、環糊精類等。於此處提供之若干實施例中，稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、葡萄糖酸酯、麥芽糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、環糊精類、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉類、改質澱粉類、微晶型纖維素、微纖維素及滑石。於此處提供之若干實施例中，稀釋劑為微晶型纖維素。

[0280]「非水溶性稀釋劑」一詞表示典型用在藥物配方的化合物，諸如磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉類、改質澱粉類及微晶型纖維素及微纖維素(例如具有密度約 0.45 g/cm^3 ，例如亞維梭(Avicel)、粉狀纖維素)、及滑石。

[0281]用於此處描述的固體劑型之適當濕潤劑例如包括油酸、單硬脂酸甘油酯、一硬脂酸山梨聚糖、一月桂酸山梨聚糖、油酸三乙醇胺、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、一月桂酸聚氧伸乙基山梨聚糖、第四銨化合物(例如波力夸(Polyquat) 10)、油酸鈉、月桂硫酸鈉、硬脂酸鎂、赤槐豆酸鈉、三醋精、維生素E TPGS等。

[0282]用於此處描述之固體劑型的適當界面活性劑例如包括月桂硫酸鈉、一油酸山梨聚糖、一油酸聚氧伸乙基山梨聚糖、聚山梨醇酯、波拉索摩(polaxomers)、膽鹽類、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物例如普隆

尼克(Pluronic)(巴斯夫(BASF))等。於此處提供之若干實施例中，界面活性劑係選自於由下列所組成之組群：月桂硫酸鈉、一油酸山梨聚糖、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、波拉索摩、膽鹽類、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物。於此處提供之若干實施例中，界面活性劑為月桂硫酸鈉。

[0283]用於此處描述之固體劑型之適當懸浮劑包括但非僅限於聚乙烯基吡咯啉酮，例如聚乙烯基吡咯啉酮K12、聚乙烯基吡咯啉酮K17、聚乙烯基吡咯啉酮K25、或聚乙烯基吡咯啉酮K30、聚乙二醇例如具有分子量約300至約6000、或約3350至約4000、或約7000至約540之聚乙二醇、乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚山梨酸酯-80、羥乙基纖維素、褐藻酸鈉、樹膠類諸如西黃蓍膠及金合歡膠、瓜爾膠、黃膠類包括黃膠(xanthan gum)、糖類、纖維素類諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、聚山梨酸酯-80、褐藻酸鈉、一油酸多乙氧化山梨聚糖、一月桂酸多乙氧化山梨聚糖、聚維酮等。

[0284]用於此處描述之固體劑型的適當抗氧化劑例如包括丁基化羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鈉、及生育酚。

[0285]須瞭解用於此處描述之固體劑型的各種添加劑間有顯著重疊。如此前文列舉的添加劑僅用於舉例說明而非限制可包括於此處描述之固體劑型的添加劑類別。此等

添加劑之用量方便由熟諳技藝人士根據期望的特定性質決定。

[0286]於其它實施例中，藥學配方之一或多層經塑化。舉例說明塑化劑通常為高沸點固體或液體。可添加占包衣組成物約0.01%至約50%重量比(w/w)之塑化劑。塑化劑包括但非僅限於鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸酯類、聚乙二醇、甘油、乙醯化三酸甘油酯類、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯、及蓖麻油。

[0287]壓縮錠劑為藉壓縮前述配方之散裝摻合物製備的固體劑型。於各個實施例中，設計來於口中溶解的壓縮錠劑須包括一或多種矯味劑。於其它實施例中，壓縮錠劑係包括包圍最終壓縮錠劑的薄膜。於若干實施例中，膜衣可提供化合物1從配方的延遲釋放。於其它實施例中，膜衣有助於病人的順從性(例如歐帕翠(Opadry)包衣或糖衣)。膜衣包括歐帕翠典型地係佔錠劑重量由約1%至約3%。於其它實施例中，壓縮錠劑包括一或多種賦形劑。

[0288]膠囊劑例如可將化合物1配方之散裝摻合物放置於膠囊內部製備。於若干實施例中，配方(非水性懸浮液劑及溶液劑)係置於軟明膠膠囊內。於其它實施例中，配方係置於標準明膠膠囊或非明膠膠囊諸如包含HPMC之膠囊內部。於其它實施例中，配方可置於灑布膠囊內，其中該膠囊係整個吞服或在飲食前膠囊打開將內容物灑在食物上。於若干實施例中，治療劑量分成多個(例如二、三或四)膠囊

劑。於若干實施例中，完整劑量的配方係以1克膠囊形式遞送。

[0289]於多個實施例中，化合物1之粒子與一或多種賦形劑經乾摻混及壓縮成團塊，諸如錠劑具有硬度足夠提供藥物組成物在口服投藥後實質上在少於約30分鐘，少於約35分鐘，少於約40分鐘，少於約45分鐘，少於約50分鐘，少於約55分鐘，或少於約60分鐘時間內崩散因而將配方釋放入胃腸道流體。

[0290]於另一面向中，劑型可包括微囊封配方。於若干實施例中，一或多種其它可相容材料存在於微包封材料內部。材料實例包括但非僅限於pH改性劑、溶蝕加速劑、消泡劑、抗氧化劑、矯味劑及載劑材料諸如黏結劑、懸浮劑、崩散劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、安定劑、潤滑劑、濕潤劑、及稀釋劑。

[0291]此處可用於微囊封的材料包括與化合物1可相容的材料，其充分隔離化合物1與其它非可相容的賦形劑。與化合物1可相容之材料為於活體內延遲化合物1化合物之釋放的材料。

[0292]可用以延遲含括此處所述化合物之配方的釋放之微囊封材料包括但非僅限於羥丙基纖維素醚類(HPC)諸如克魯梭或尼索(Nisso) HPC、低度取代之羥丙基纖維素醚類(L-HPC)、羥丙基甲基纖維素醚類(HPMC)諸如賽丕膜(Seppifilm)-LC、法馬克、梅特洛斯(Metolose) SR、美索賽(Methocel)-E、歐帕翠YS、琵馬弗洛(PrimaFlo)、貝納梭

(Benecel) MP824、及貝納梭MP843、甲基纖維素聚合物諸如美索賽A、乙酸硬脂酸羥丙基甲基纖維素阿夸特(HF-LS、HF-LG、HF-MS)及梅特洛斯，乙基纖維素(EC)及其混合物諸如E461、艾塞梭、阿夸隆(Aqualon)-EC、蘇爾立斯(Surelease)、聚乙烯醇(PVA)諸如歐帕翠AMB、羥乙基纖維素諸如納徹索(Natrosol)、羧甲基纖維素及羧甲基纖維素(CMC)之鹽類諸如阿夸隆-CMC、聚乙烯醇與聚乙二醇共聚物諸如柯理克(Kollicoat) IR、一酸甘油酯類(麥維羅(Myverol))、三酸甘油酯類(KLX)、聚乙二醇類、改性食物澱粉、丙烯酸系聚合物及丙烯酸系聚合物與纖維素醚類之混合物諸如優拉吉(Eudragit) EPO、優拉吉L30D-55、優拉吉FS 30D、優拉吉L100-55、優拉吉L100、優拉吉S100、優拉吉RD100、優拉吉E100、優拉吉L12.5、優拉吉S12.5、優拉吉NE30D、及優拉吉NE40D、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、賽丕膜(sepifilms)諸如HPMC與硬脂酸之混合物、環糊精及此等材料之混合物。

[0293]於又其它實施例中，塑化劑諸如聚乙二醇類諸如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、及PEG 800、硬脂酸、丙二醇、油酸、及三醋精摻混於微囊封材料內。於其它實施例中，可用於延遲藥物組成物釋放之微囊封材料係得自USP或國家處方集(NF)。於又其它實施例中，微囊封材料為克魯梭。於又其它實施例中，微囊封材料為美索賽。

[0294]微囊封化合物1可藉熟諳技藝人士已知方法配

方。此等已知方法包括噴乾法、轉盤-溶劑法、熱熔法、噴霧冷激法、流化床、靜電沈積、離心擠塑、旋轉懸浮分離、於液氣界面或固氣界面聚合、加壓擠塑、或噴霧溶劑萃取浴。除此之外，也可使用數種化學技術，例如錯合物凝聚、溶劑氣化、聚合物-聚合物不可相容性、於液體介質中的界面聚合、原位聚合、於液體乾燥、及於液體介質的去溶劑合。此外，也可使用其它方法諸如輥壓縮、擠塑/球化、凝聚或奈米粒子包衣。

[0295]於一個實施例中，於配方入前述劑型中之一者之前化合物1粒子經過微囊封。於又另一個實施例中，部分或大部分粒子係在進一步配方之前，藉使用標準包衣程序包衣，諸如Remington藥物科學第20版(2000)所述者。

[0296]於其它實施例中，化合物1之固體劑型配方係使用一或多種塑化(包衣)。舉例說明，塑化劑通常為高沸點固體或液體。可添加占包衣組成物約0.01%至約50%重量比(w/w)之塑化劑。塑化劑包括但非僅限於鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸酯類、聚乙二醇、甘油、乙醯化三酸甘油酯類、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯、及蓖麻油。

[0297]於其它實施例中，含有化合物1配方的散劑可經配方以含括一或多種藥學賦形劑及口味。此等散劑例如可經由混合配方與選擇性的藥學賦形劑形成散裝摻合物組成物製備。額外實施例也包括懸浮劑及/或濕潤劑。此種散裝摻合物係均勻細分成單位劑型包裝或多劑量包裝單位。

[0298]於又其它實施例中，根據本文揭示也製備發泡散劑。使用發泡鹽來分散藥物於口服投藥用水。發泡鹽為含有藥劑於通常由碳酸氫鈉、檸檬酸及/或酒石酸所組成的乾混合物的顆粒或粗粉。當此處所述鹽之化合物加至水中時，酸與鹼反應而釋放二氧化碳氣體，因而引起「發泡」。發泡鹽之實例包括例如下列成分：碳酸氫鈉或碳酸氫鈉與碳酸鈉之混合物、檸檬酸及/或酒石酸。任何酸-鹼組合導致二氧化碳的釋放可用以置換碳酸氫鈉與檸檬酸及酒石酸的組合，只要該等成分係適合藥學使用及結果導致約6.0或以上的pH。

[0299]於若干實施例中，此處描述之固體劑型可配方成腸衣延遲釋放口服劑型，亦即呈如此處所述藥學組成物之口服劑型其利用腸衣來影響在胃腸道的小腸釋放。腸衣劑型可為壓縮或模製或擠製錠劑/模(經包衣或未經包衣)含有活性成分及/或其它組成物成分的顆粒、粉末、丸粒、珠粒或粒子而其本身為經包衣或未經包衣。腸衣口服劑型也可為含有固體載劑或組成物的丸粒、珠粒或顆粒其本身為經包衣或未經包衣的膠囊劑(經包衣或未經包衣)。

[0300]如此處使用「延遲釋放」一詞係指該遞送可在腸道比較若未經延遲釋放變更將達成的釋放位置更遠的某個大致預測位置完成釋放。於若干實施例中，延遲釋放方法為包衣。任何包衣皆應施用足夠厚度使得整個包衣不會溶解於pH低於約5的胃腸液中，但確實溶解於pH約5及以上。預期具有pH相依性溶解度輪廓的任何陰離子性聚合物可用

作為此處所述方法及組成物的腸衣來達成遞送至下胃腸道。於若干實施例中，此處所述聚合物為陰離子性羧酸聚合物。於其它實施例中，聚合物及其可相容性混合物，及其若干性質包括但非限於：

[0301] 蟲膠，又稱純化清漆，係得自昆蟲的樹脂狀分泌的精製產物。此種包衣溶解於 $\text{pH}>7$ 之介質；

[0302] 丙烯酸系聚合物。丙烯酸系聚合物的效能(主要為其於生物流體的溶解度)可根據取代程度及取代類型改變。適當丙烯酸系聚合物之實例包括甲基丙烯酸共聚物及甲基丙烯酸銨共聚物。優拉吉系列E、L、S、RL、RS及NE(羅門藥學(Rohm Pharma))可呈溶解於有機溶劑、水性分散液或乾粉獲得。優拉吉系列RL、NE、及RS不可溶於胃腸道但可穿透及主要用在結腸靶定目標。優拉吉系列E溶解於畏。優拉吉系列L、L-30D及S不溶於胃而溶於腸。

[0303] 纖維素衍生物。適當纖維素衍生物之實施例為：乙基纖維素；纖維素部分乙酸酯與鄰苯二甲酐之反應混合物。效能可基於取代度及取代型別改變。乙酸鄰苯二甲酸纖維素(CAP)溶解於 $\text{pH}>6$ 。阿夸特瑞(Aquateric)(FMC)為基於水性系統且為具有粒子小於1微米的噴乾CAP假乳膠。阿夸特瑞中之其它成分可包括普隆尼克，吐溫(Tween)，及乙醯化一酸甘油酯。其它適當纖維素衍生物包括：乙酸苯三酸纖維素(伊茲曼(Eastman))；甲基纖維素(法馬克，美索賽)；羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(HPMCP)；及羥丙基甲基纖維素丁二酸酯(HPMCS)；及乙酸丁二酸羥丙基甲基

纖維素(例如阿夸特(新越(Shin Etsu)))。效能可基於取代度及取代類型改變。例如HPMCP諸如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F級為適合。效能可基於取代度及取代類型改變。例如適當乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素的等級包括但非僅限於AS-LG(LF)，其溶解於pH5，AS-MG (MF)，其溶解於pH 5.5，及AS-HG (HF)其溶解於更高pH。此等聚合物提供為顆粒或呈用於水性分散液的細粉；聚乙烯基乙酸酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)。PVAP溶解於pH>5，遠更少滲透至水蒸氣及胃液。

[0304]於若干實施例中，包衣可且通常確實含有塑化劑及可能其它包衣賦形劑諸如著色劑、滑石、及/或硬脂酸鎂，其為技藝界眾所周知。適當塑化劑包括檸檬酸三乙酯(喜徹弗雷(Citroflex) 2)、三醋精(三乙酸甘油酯)、乙醯基檸檬酸三乙酯(喜徹弗雷A2)、卡波瓦士(Carbowax) 400(聚乙二醇400)、鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯化一酸甘油酯、甘油、脂肪酸酯類、丙二醇、鄰苯二甲酸二丁酯。更明確言之，陰離子性羧酸丙烯酸聚合物通常含有10-25%重量比之塑化劑，尤其鄰苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯及三醋精。習知包衣技術諸如噴霧包衣及托盤包衣用於施用包衣。包衣厚度須足夠確保口服劑型保持完好直到到達胃腸道的期望局部輸送位置。

[0305]除了塑化劑之外，著色劑、去沾黏劑、界面活性劑、消泡劑、潤滑劑(例如巴西棕櫚蠟或PEG)可添加至包衣以溶解或分散包衣材料及改良包衣效能及包衣產物。

[0306]於其它實施例中，此處描述之配方，及包括化合物1係使用脈衝劑型遞送。脈衝劑型可在控制延遲時間或特定位置後方的預定時間點提供一或多種即刻釋放脈衝。許多其它類型的控制釋放系統為熟諳技藝人士所已知且適合用於此處描述的配方。此種遞送系統之實例包括例如以聚合物為主的系統諸如聚乳酸及聚乙醇酸、聚酞類及聚己內酯；多孔基質、以非聚合物為主的系統其為脂質，包括固醇類，諸如膽固醇、膽固醇酯及脂肪酸或天然脂肪，諸如一-、二-及三-甘油酯；水凝膠釋放系統；矽膠釋放系統；以胜肽為主之系統；蠟包衣、可生物溶蝕劑型、使用習知黏結劑的壓縮錠劑等。例如參考Lieberman等人，藥物劑型第2版，第1期，209-214頁(1990)；Singh等人，藥學技術百科第2版，751-753頁(2002)；美國專利案第4,327,725、4,624,848、4,968,509、5,461,140、5,456,923、5,516,527、5,622,721、5,686,105、5,700,410、5,977,175、6,465,014、及6,932,983號，各案係爰引於此並融入本說明書的揭示。

[0307]於若干實施例中，提供包括化合物1粒子、至少一種分散劑或懸浮劑的藥學配方供經口投予個體。配方可為用於懸浮劑的散劑及/或粒劑，及當與水混合時，獲得實質均勻的懸浮液。

[0308]須瞭解前文列舉的添加劑將在此處所述的水性分散液或懸浮液間有重疊，原因在於給定的添加劑經常由現場的執行者做不同分類，或常用於數種不同功能中之任一者。如此，前文列舉的添加劑須僅作為舉例說明性而非

限制可包括於此處描述的配方之添加劑類別。此等添加劑用量方便由熟諳技藝人士根據期望的特定性質決定。

給藥及治療方案

[0309]於若干實施例中，投予哺乳動物之化合物1之用量為從300毫克/日至高達且含1000毫克/日。於若干實施例中，投予哺乳動物之化合物1之用量為從420毫克/日至高達且含840毫克/日。投予哺乳動物之化合物1之用量為約420毫克/日、約560毫克/日、或約840毫克/日。於若干實施例中，投予哺乳動物之化合物1的用量約為420毫克/日。於若干實施例中，投予哺乳動物之化合物1用量為約560毫克/日。於若干實施例中，化合物1之AUC₀₋₂₄為約150至約3500 ng*h/mL。於若干實施例中，化合物1之AUC₀₋₂₄為約500至約1100 ng*h/mL。於若干實施例中，化合物1為口服投藥。於若干實施例中，化合物1係投藥每日一次、每日二次或每日三次。於若干實施例中，化合物1係每日投藥。於若干實施例中，化合物1係每日一次投藥。於若干實施例中，化合物1係每隔一日投藥。於若干實施例中，化合物1為維持療法。

[0310]化合物1可用於製備Btk或其同系物的製備用藥物，或用於治療可獲益的疾病或病況，至少部分來自於Btk或其同系物的抑制，包括診斷患有血液惡性腫瘤的個體。此外，一種於需要此種治療的個體治療此處所述疾病或病況中之任一者的方法涉及以治療有效量將含化合物1或藥學上可接受之鹽、藥學上可接受之N-氧化物、藥學上活性

代謝產物、藥學上可接受的前藥、或藥學上可接受的溶劑化合物之藥學組成物投予該個體。

[0311]含化合物1之組成物可投予用於預防性、治療性、或維持性處理。於若干實施例中，含化合物1之組成物係投予用於治療性施用(例如投予診斷患有血液惡性腫瘤的個體)。於若干實施例中，含化合物1之組成物係投予用於治療性施用(例如投予對發展成血液惡性腫瘤敏感或以其它方式有風險的個體)。於若干實施例中，含有化合物1之組成物係投予緩解中的病人作為維持療法。

[0312]化合物1之用量將取決於用途(例如治療性、預防性、或維持性)。化合物1之用量將取決於疾病或病況的嚴重程度及病程、先前療法、病人健康狀況、體重及對藥物的反應、及治療醫師的判斷。在技藝界技巧範圍內認為可藉例行實驗(包括但非限於劑量上升臨床試驗)決定此等治療有效量。於若干實施例中，化合物1之用量為300毫克/日至高達且含1000毫克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為係從420毫克/日至高達且含840毫克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為係從400毫克/日至高達且含860毫克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為約360毫克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為約420毫克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為約560毫克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為約840毫克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為係從2毫克/千克/日高達且含13毫克/千克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為係從2.5毫克/千克/

日高達且含8毫克/千克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為係從2.5毫克/千克/日高達且含6毫克/千克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為係從2.5毫克/千克/日高達且含4毫克/千克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為約2.5毫克/千克/日。於若干實施例中，化合物1之用量為約8毫克/千克/日。

[0313]於若干實施例中，此處描述之藥學組成物包括約140毫克化合物1。於若干實施例中，製備膠囊劑配方其包括約140毫克化合物1。於若干實施例中，每日投予2、3、4或5顆膠囊劑配方。於若干實施例中，每日投予3或4顆膠囊劑配方。於若干實施例中，每日一次投予3顆140毫克膠囊劑。於若干實施例中，每日一次投予4顆140毫克膠囊劑。於若干實施例中，膠囊劑係每日一次投藥。於其它實施例中，膠囊劑係每日多次投藥。

[0314]於若干實施例中，化合物1係每日投藥。於若干實施例中，化合物1係每隔一日投藥。

[0315]於若干實施例中，化合物1係每日一次投藥。於若干實施例中，化合物1係每日二次投藥。於若干實施例中，化合物1係每日三次投藥。於若干實施例中，化合物1係每日四次投藥。

[0316]於若干實施例中，投予化合物1直到疾病進行、無法接受的毒性或個人的選擇。於若干實施例中，每日投藥化合物1直到疾病進行、無法接受的毒性或個人的選擇。於若干實施例中，每隔一日投藥化合物1直到疾病進行、無

法接受的毒性或個人的選擇。

[0317]於其中病人狀況確實改善的情況下，由醫師的裁量，化合物投予可連續給予；另外，投予藥物劑量可暫時減少或暫時擱置經歷某個長度的時間(亦即「藥物假期」)。藥物假期的長度可從2日至1年，包括僅用於舉例說明2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、或365日。於藥物假期期間的劑量減低可為10%-100%包括但非僅限於10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或100%。

[0318]一旦出現病人情況改善，若有所需投予維持劑量。隨後，投藥劑量或投藥頻率或二者可依症狀之函數變化減低至維持改良疾病、病症或病況的程度。但當症狀有任何復發時，病人可能需要長期接受間歇治療。

[0319]給定藥劑之用量將相對應於某種用量，該用量係取決於多項因素改變，諸如特定化合物、疾病嚴重程度、需要治療的個體或宿主身份(例如體重)，但雖言如此係根據環繞該病例的特殊環境以技藝界已知方式決定，包括例如投予的特定藥劑、投藥途徑、及接受治療的個體或宿主。但一般而言，採用於成人治療的劑量典型係在0.02-5000毫克/日或約1-1500毫克/日之範圍。期望劑量可方便地包裝成單劑或分開劑量同時投藥(經歷短時間週期)或以適當間隔

投藥，例如每日平分2、3、4或更多小劑。

[0320]此處描述之藥學組成物可呈適合精確劑量單次投藥的單位劑型。於單位劑型中，配方被平分為含有適量一或多種化合物之單位劑量。單位劑量可呈含有分開量配方之包裝形式。非限制性實施例為包裝錠劑或膠囊劑，及於小瓶或安瓿的粉末。水性懸浮液劑組成物可包裝於單劑不可再度關閉容器內。另外，可使用多劑可再關閉容器，該種情況下典型地組成物內包括保藏劑。僅供舉例說明，腸道外注射用配方可呈單位劑型包裝，包括但非僅限於安瓿，或包裝於多劑容器含有添加保藏劑。於若干實施例中，各個單位劑型包含140毫克化合物1。於若干實施例中，個體係每日投予1單位劑型。於若干實施例中，個體係每日投予2單位劑型。於若干實施例中，個體係每日投予3單位劑型。於若干實施例中，個體係每日投予4單位劑型。

[0321]前述範圍係僅供提示之用，有關個別治療計畫的變因數目大，及顯著偏離此等推薦值並非不常見。此等劑量可依據多個變量改變，但非限於所使用的化合物活性、接受治療的疾病或病況、投藥模式、個別個體的要求、接受治療的疾病或病況之嚴重程度、及職業醫師的判斷。

[0322]此等治療方案之毒性及治療功效可於細胞培養或實驗動物藉標準藥學程序決定，包括但非限於決定LD₅₀(50%族群之致死劑量)及ED₅₀(50%族群之治療有效劑量)。毒性效應與治療效應間之劑量比為治療指數，可表示為LD₅₀與ED₅₀間之比。以具有高治療指數之化合物為佳。從

細胞培養檢定分析及動物研究所得資料可用以調配一定範圍的劑量供人體使用。此等化合物之劑量較佳係落入於包括具有最低毒性的ED50之循環濃度範圍。取決於所採用的劑量形式及所利用的投藥途徑，劑量可在此範圍內改變。

組合療法

[0323]於某些情況下，適合投予化合物1組合另一種治療劑。

[0324]於一個實施例中，此處所述組成物及方法也可結合其它治療劑使用，該等治療劑係選擇對接受治療的病況有特定用途。一般而言，此處描述的組成物及於採用組合療法的實施例中，其它藥劑無須在同一個藥學組成物投藥，由於其物理及化學特性可藉不同途徑投藥。於若干實施例中，初步投藥係根據已確立的投藥方案進行，然後基於觀察得的效果，可進一步修改投藥劑量、投藥模式及時間。

[0325]於多個實施例中，化合物係併行(例如同時、大致上同時或在相同治療方案中)或循序投予，取決於疾病的本質、病人狀況、及實際選用的化合物。於若干實施例中，於治療方案期間各種治療劑的投藥順序及重複投藥次數的決定係取決於所治療疾病的評估及病人病況的評估。

[0326]用於此處所述組合療法，共同投藥化合物劑量係依據共同使用的藥物型別、所採用的特定藥物、接受治療的疾病或病況等而改變。

[0327]此種組合之個別藥物係循序或同時於分開或組

合藥學配方投予。於一個實施例中，個別化合物將同時於組合藥學配方投藥。已知治療劑之適當劑量將為熟諳技藝人士所瞭解。

[0328]此處所述組合以習知方式呈現連同藥學上可接受之稀釋劑或載劑以藥學組成物形式使用。

[0329]於若干實施例中，此處揭示一種於有需要的個體治療癌症之方法，包含：對該個體投予定量化合物1。於若干實施例中，該方法係進一步包含投予第二癌症治療方案。

[0330]於若干實施例中，在第二癌症治療方案之前投予Btk抑制劑可減輕對第二癌症治療方案的免疫媒介反應。於若干實施例中，在歐法特穆單抗(ofatumumab)之前投予化合物1可減輕對歐法特穆單抗的免疫媒介反應。

[0331]於若干實施例中，第二癌症治療方案包括化學治療劑、固醇、免疫治療劑、標靶療法、或其組合。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含B細胞受體路徑抑制劑。於若干實施例中，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、PLC γ 抑制劑、PKC β 抑制劑、或其組合。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含抗體、B細胞受體傳訊抑制劑、PI3K抑制劑、IAP抑制劑、mTOR抑制劑、放射性免疫治療、DNA損害劑、蛋白體抑制劑、Cyp3A4抑制劑、組織胰去乙醯酶抑制劑、蛋白質激酶抑制劑、刺蝟(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、PKC抑制劑、PARP抑制劑、或其

組合。

[0332]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含克蘭布席(chlorambucil)、伊福法邁(ifosphamide)、多索盧比辛(doxorubicin)、美沙拉金(mesalazine)、沙利竇邁(thalidomide)、雷納利竇邁(lenalidomide)、坦希洛利莫(temsirolimus)、艾洛利莫(everolimus)、夫達拉賓(fludarabine)、福塔提尼(fostamatinib)、紫杉(paclitaxel)、紅豆杉(docetaxel)、歐法特穆單抗、瑞士喜單抗(rituximab)、德莎美沙松(dexamethasone)、沛尼松(prednisone)、CAL-101、伊瑞特摩單抗(ibritumomab)、妥希特摩單抗(tositumomab)、波特左米(bortezomib)、潘妥塔汀(pentostatin)、內皮抑制素(endostatin)、或其組合。

[0333]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含環磷醯胺(cyclophosphamide)、羥道諾盧比辛(hydroxydaunorubicin)、文克斯汀(vincristine)及沛尼松、及選擇性地瑞士喜單抗。

[0334]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含班達木斯汀(bendamustine)及瑞士喜單抗。

[0335]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含夫達拉賓、環磷醯胺及瑞士喜單抗。

[0336]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含環磷醯胺、文克斯汀及沛尼松、及選擇性地瑞士喜單抗。

[0337]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含伊妥波賽(etoposide)、多索盧比辛、文克斯汀、環磷醯胺、沛尼梭

隆(prednisolone)及選擇性地瑞士喜單抗。

[0338]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含德莎美沙松及雷納利竇邁。

[0339]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含蛋白體抑制劑。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含波特左米。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含環氧基酮。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含伊波索黴素(epoxomicin)。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含四肽環氧基酮。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含卡斐左米(carfilzomib)。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含迪舒蘭(disulfiram)、表倍兒茶素-3-五倍子酸鹽、沙利波拉邁(salinosporamide) A、ONX 0912m CEP-18770、MLN9708或MG132。

[0340]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含Cyp3A4抑制劑。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含印迪納佛(indinavir)、內菲納佛(nelfinavir)、瑞妥納佛(ritonavir)、克利守麥辛(clarithromycin)、伊徹柯納佐(itraconazole)、凱妥柯納佐(ketoconazole)、內法左冬(nefazodone)。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含凱妥柯納佐。

[0341]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含詹尼斯(Janus)激酶(JAK)抑制劑。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含雷陶提尼(Lestaurtinib)、妥法提尼(Tofacitinib)、盧瑣提尼(Ruxolitinib)、CYT387、巴瑞提尼(Baricitinib)或

帕克提尼(Pacritinib)。

[0342]於若干實施例中，第二癌症治療方案包含組織胰去乙醯酶抑制劑(HDAC抑制劑，HDI)。於若干實施例中，第二癌症治療方案包含羧肟酸(或羧肟酸鹽)，諸如垂克塔汀(trichostatin)、否瑞諾泰(vorinostat)(SAHA)、貝利諾泰(belinostat)(PXD101)、LAQ824、及番比諾泰(panobinostat)(LBH589)；環狀四肽，諸如翠波行(trapoxin) B、德喜沛太(depsipeptide)、苯甲醯胺諸如安提諾泰(entinostat)(MS-275)、CI994及摩塞諾泰(mocetinostat)(MGCD0103)、親電子酮、或脂肪族酸化合物諸如丁酸苯酯及法波酸(valproic acid)。

[0343]額外癌症治療方案包括氮芥子素諸如班達木斯汀、克蘭布席、柯美辛(chlormethine)、環磷醯胺、伊福伐邁(ifosfamide)、梅法蘭(melphalan)、沛尼木斯汀(prednimustine)、徹福伐邁(trofosfamide)；烷基磺酸酯例如布舒芳(busulfan)、曼諾舒芳(mannosulfan)、瓘偶舒芳(treosulfan)；伸乙基亞胺類例如卡波空(carboquone)、席特帕(thiotepa)、垂吉空(triaziquone)；亞硝基脲例如卡木斯汀(carmustine)、佛特木斯汀(fotemustine)、樓木斯汀(lomustine)、尼木斯汀(nimustine)、刺尼木斯汀(ranimustine)、賽木斯汀(semustine)、史崔妥左辛(streptozocin)；伊波賽(Epoxides)諸如伊妥古席(etoglucid)；其它烷化劑諸如達卡巴金(dacarbazine)、米波尼投(mitobronitol)、丕波玻曼(pipobroman)、特摩洛邁

(temozolomide)；葉酸類似物諸如胺甲喋呤(methotrexate)、朴梅崔賽(permetrexed)、帕拉崔賽(pralatrexate)、刺提崔賽(raltitrexed)；嘧啶類似物諸如克雷利賓(cladribine)、克法拉賓(clofarabine)、夫達拉賓、巰基嘧啶、內刺拉賓(nelarabine)、堤歐鳥嘧啶(tioguanine)；嘧啶類似物諸如亞澤希堤定(azacitidine)、凱希塔賓(capecitabine)、卡摩芙(carmofur)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytarabine)、德希塔賓(decitabine)、氟尿嘧啶、貞希塔賓(gemcitabine)、特佳芙(tegafur)；長春花生物鹼例如文布斯汀(vinblastine)、文克斯汀、文德辛(vindesine)、文福寧(vinflunine)、維諾瑞賓(vinorelbine)；鬼臼毒衍生物諸如伊妥波賽、特尼波賽(teniposide)；秋水仙素衍生物諸如德美柯欣(demecolcine)；紫杉烷類諸如紅豆杉、太平洋紫杉、太平洋紫杉波利古美(poliglumex)；其它植物生物鹼及天然產物例如徹貝堤定(trabectedin)；放線黴素類例如達提諾黴素(dactinomycin)；蒽環素類例如艾刺盧比辛(aclarubicin)、道諾盧比辛、多索盧比辛、埃琵盧比辛(epirubicin)、伊達盧比辛(idarubicin)、米妥桑崇(mitoxantrone)、琵刺盧比辛(pirarubicin)、瓦盧比辛(valrubicin)、左盧比辛(zorubicin)；其它細胞毒抗生素例如布里歐黴素(bleomycin)、伊薩貝琵隆(ixabepilone)、米妥黴素(mitomycin)、皮卡黴素(plicamycin)；鉑化合物諸如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、歐澤利鉑(oxaliplatin)、沙徹鉑(satraplatin)；甲基胍類例如波卡巴金(procarbazine)；敏化劑諸如乙醯丙酸、伊法波喜羅(efaproxiral)、乙醯丙酸

甲酯、波斐莫(porfimer)鈉；特摩波芬(temoporfin)；蛋白質激酶抑制劑諸如達沙提尼(dasatinib)、俄羅提尼(erlotinib)、艾洛利莫、捷菲提尼(gefitinib)、伊馬提尼(imatinib)、刺帕提尼(lapatinib)、尼洛提尼(nilotinib)、帕左納尼(pazopanib)、索拉費尼(sorafenib)、蘇你提尼(sunitinib)、坦希洛利莫；其它抗腫瘤劑諸如阿翠提諾音(alitretinoin)、阿翠塔明(altretamine)、安澤克林(amzacrine)、阿拿葛賴(anagrelide)、三氧化砷、天冬醯胺酶、貝薩羅亭(bexarotene)、波特左米(bortezomib)、希雷可喜(celecoxib)、德尼留津(denileukin)迪提妥士(diftitox)、艾徹木斯汀(estrarnustine)、羥卡巴邁(hydroxycarbamide)、伊瑞特肯(irinotecan)、洛尼達明(lonidamine)、麻索波可(masoprocol)、迷特弗森(miltefosin)、米妥瓜宗(mitoguanzone)、米妥坦(mitotane)、歐里莫森(oblimersen)、沛佳帕蓋(pegaspargase)、潘妥塔汀(pentostatin)、羅米德辛(romidepsin)、喜提瑪金(sitimagene)、希拉迪諾維(ceradenovec)、鐵左福林(tiazofurine)、妥波特肯(topotecan)、翠提諾音(tretinoin)、否瑞諾泰；雌激素類諸如二乙基提貝諾(diethylstilbenol)、低乙烯基雌二醇、弗斯費綢(fosfestrol)、磷酸聚雌二醇；孕激素類諸如杰妥諾容(gestonorone)、美卓杰特容(medroxyprogesterone)、美杰斯綢(megestrol)；促性腺激素釋放激素類似物諸如布塞瑞林(buserelin)、勾塞瑞林(goserelin)、留波瑞林(leuprorelin)、崔妥瑞林(triptorelin)；抗雌激素諸如夫維斯傳

(fulvestrant)、塔莫希芬(tamoxifen)、妥瑞米芬(toremifene)；抗雄激素諸如比卡盧塔邁(bicalutamide)、芙盧塔邁(flutamide)、尼盧塔邁(nilutamide)、酶抑制劑、阿米古昔邁(aminoglutethimide)、阿拿徹佐(anastrozole)、伊美斯坦(exemestane)、佛美斯坦(formestane)、雷徹佐(letrozole)、否洛佐(vorozole)；其它激素拮抗劑諸如阿巴瑞里(abarelix)、德佳瑞里(degarelix)；免疫刺激劑諸如二鹽酸組織胺、米法抹太(mifamurtide)、皮朵堤默(pidotimod)、普雷薩佛(plerixafor)、羅奎尼美(roquinimex)、賽摩潘亭(thymopentin)；免疫抑制劑諸如艾洛利莫、佳沛利莫(gusperimus)、雷夫諾邁(leflunomide)、霉酚酸、希洛利莫(sirolimus)；鈣調節神經磷酸酶(Calcineurin)抑制劑諸如環孢靈(ciclosporin)、塔克利莫(tacrolimus)；其它免疫抑制劑諸如阿澤習平(azathioprine)、雷納朵邁(lenalidomide)、胺甲喋呤(methotrexate)、沙利竇邁；及放射性藥物諸如埃歐賓光(iobenguane)。

[0344] 額外癌症治療方案包括干擾素、介白素、腫瘤壞死因子、生長因子等。

[0345] 額外癌症治療方案包括免疫刺激劑諸如安塞史廷(ancestim)、斐拉史廷(filgrastim)、雷拉史廷(lenograstim)、莫格史廷(molgramostim)、沛斐史廷(pegfilgrastim)、沙格史廷(sargramostim)；干擾素例如干擾素 α 天然、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α con-1、干擾素 α -n1、干擾素 β 天然、干擾素 β -1a、干擾素 β -1b、干擾素 γ 、

聚乙二醇干擾素(peginterferon) α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b；介白素諸如亞德留津(aldesleukin)、歐培維津(oprelvekin)；其它免疫刺激劑諸如BCG疫苗、乙酸格堤拉瑪(glatiramer)、二鹽酸組織胺、免疫花青素、嵐堤能(lentinan)、黑素瘤疫苗、米法抹太、沛佳德玫(pegademase)、皮朵堤默、普雷薩佛、聚I:C、聚ICLC、羅奎尼美、塔索訥明(tasonermin)、賽摩潘亭；免疫抑制劑諸如阿貝塔賽(abatacept)、阿貝堤莫(abetimus)、阿雷法賽(alefacept)、抗淋巴細胞免疫球蛋白(馬)、抗胸腺細胞免疫球蛋白(兔)、伊庫利族單抗(eculizumab)、伊法利族單抗(efalizumab)、艾洛利莫、佳沛利莫、雷夫諾邁、木洛單抗(muromab)-CD3、霉酚酸、納塔利族單抗(natalizumab)、希洛利莫；TNF α 抑制劑例如阿達利母單抗(adalimumab)、阿菲利莫單抗(afelimomab)、塞妥利族單抗(certolizumab)、佩革(pegol)、伊塔訥賽(etanercept)、苟利母單抗(golimumab)、殷理夕單抗(infliximab)；介白素抑制劑諸如阿納巾拉(anakinra)、巴席利夕單抗(basiliximab)、卡納奇努單抗(canakinumab)、達克族單抗(daclizumab)、美波利族單抗(mepolizumab)、瑞洛納賽(rilonacept)、妥希利族單抗(tocilizumab)、優泰奇努單抗(ustekinumab)；鈣調節神經磷酸酶抑制劑諸如環孢靈、塔克利莫；其它免疫抑制劑諸如阿澤習平、雷納朵邁、胺甲喋呤、沙利竇邁。

[0346]額外癌症治療方案包括阿達利母單抗、巴席利夕單抗、貝發喜族單抗(Bevacizumab)、賽土習單抗

(Cetuximab)、塞妥利族單抗佩革、達克族單抗、伊庫利族單抗、伊法利族單抗、貞土竺單抗(Gemtuzumab)、伊瑞特摩單抗調瑟坦(tiuxetan)、殷理夕單抗、木羅摩奈(Muromonab)-CD3、納塔利族單抗(Natalizumab)、帕尼土穆單抗(Panitumumab)、拉尼比族單抗(Ranibizumab)、瑞士喜單抗、妥希特摩單抗、差斯土竺單抗(Trastuzumab)等或其組合。

[0347]額外癌症治療方案包括單株抗體諸如阿蘭土竺單抗(alemtuzumab)、貝發喜族單抗、卡土馬索單抗(catumaxomab)、賽土習單抗、伊綴柯洛單抗(edrecolomab)、貞土竺單抗、歐法特穆單抗、帕尼土穆單抗、瑞士喜單抗、差斯土竺單抗、免疫抑制劑、伊庫利族單抗、伊法利族單抗、木洛單抗-CD3、納塔利族單抗；TNF α 抑制劑例如阿達利母單抗、阿菲利莫單抗、塞妥利族單抗佩革、苟利母單抗、殷理夕單抗；介白素抑制劑諸如巴席利夕單抗、卡納奇努單抗、達克族單抗、美波利族單抗、妥希利族單抗、優泰奇努單抗、放射性藥物、伊瑞特摩單抗調瑟坦、妥希特摩單抗；其它單株抗體諸如阿巴苟否單抗(abagovomab)、阿卡土穆單抗(adecatumumab)、阿蘭土竺單抗、抗-CD30單株抗體X單抗2513(Xmab2513)、抗MET單株抗體媚特單抗(MetMab)、阿波理族單抗(apolizumab)、阿波單抗(apomab)、亞希土摩單抗(arcitumomab)、巴席利夕單抗、雙特異性抗體2B1、布拿土摩單抗(blinatumomab)、布然土喜單抗(brentuximab)維多廷(vedotin)、卡波單抗

(capromab) 潘迪泰 (pendetide)、習卒土穆單抗 (cixutumumab)、克勞迪喜單抗 (claudiximab)、可納土穆單抗 (conatumumab)、達塞土竺單抗 (dacetuzumab)、德諾蘇單抗 (denosumab)、伊庫利族單抗、伊帕土竺單抗 (epratuzumab)、伊帕土竺單抗、俄土馬索單抗 (ertumaxomab)、伊塔喜族單抗 (etaracizumab)、菲吉土穆單抗 (figitumumab)、費索利木單抗 (fresolimumab)、嘉里喜單抗 (galiximab)、嘉尼土單抗 (ganitumab)、貞土竺單抗、歐左嘉黴素 (ozogamicin)、葛巴土穆單抗 (glembatumumab)、伊瑞特摩單抗、伊諾土竺單抗 (inotuzumab) 歐左嘉黴素、伊皮利木單抗 (ipilimumab)、雷沙土穆單抗 (lexatumumab)、林土竺單抗 (lintuzumab)、林土竺單抗、盧卡土穆單抗 (lucatumumab)、馬帕土穆單抗 (mapatumumab)、馬土竺單抗 (matuzumab)、米拉土竺單抗 (milatuzumab)、單株抗體 CC49、內喜土穆單抗 (necitumumab)、尼莫土竺單抗 (nimotuzumab)、歐法特穆單抗、歐瑞葛佛丹抗 (oregovomab)、婆土竺單抗 (pertuzumab)、拉瑪庫瑞單抗 (ramacurimab)、拉尼比族單抗、希琵族單抗 (siplizumab)、索內喜族單抗 (sonepcizumab)、塔尼族單抗 (tanezumab)、妥希特摩單抗、差斯土竺單抗、土可土竺單抗 (tucotuzumab)、綏莫留津 (celmoleukin)、維土竺單抗 (veltuzumab)、維喜里族單抗 (visilizumab)、否洛喜夕單抗 (volociximab)、澤盧土穆單抗 (zalutumumab)。

[0348] 額外癌症治療方案包括影響腫瘤顯微環境諸如

細胞傳訊網絡的藥劑(例如磷脂基肌糖醇3-激酶(PI3K)傳訊路徑、來自B細胞受體及IgE受體的傳訊)。於若干實施例中，第二藥劑為PI3K傳訊抑制劑或syc激酶抑制劑。於一個實施例中，syk抑制劑為R788。於另一個實施例中，為PKC γ 抑制劑例如僅供舉例說明恩哲陶林(enzastaurin)。

[0349] 影響腫瘤顯微環境的藥劑之實例包括PI3K傳訊抑制劑、syc激酶抑制劑、蛋白質激酶抑制劑諸如達沙提尼、俄羅提尼、艾洛利莫、捷菲提尼、伊馬提尼、刺帕提尼、尼洛提尼、帕左納尼、索拉費尼、蘇你提尼、坦希洛利莫；其它血管新生抑制劑諸如GT-111、JI-101、R1530；其它激酶抑制劑諸如AC220、AC480、ACE-041、AMG900、AP24534、亞瑞(Arry)-614、AT7519、AT9283、AV-951、阿喜提尼(axitinib)、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、巴菲提尼(bafetinib)、BAY 73-4506、BGJ398、BGT226、BI 811283、BI6727、BIBF 1120、BIBW 2992、BMS-690154、BMS-777607、BMS863233、BSK-461364、CAL-101、CEP-11981、CYC116、DCC-2036、迪納喜利(dinaciclib)、乳酸朶維提尼(dovitinib)、E7050、EMD 1214063、ENMD-2076、佛它提尼(fostamatinib)二鈉、GSK2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ-26483327、JX-594、KX-391、利尼發尼(linifanib)、LY2603618、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON 01919.Na、OSI-027、OSI-930、Btk抑制劑、PF-00562271、

PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、波貞尼珀廷(progenipointin)、R547、R763、拉木喜盧單抗(ramucirumab)、瑞苟拉非尼(regorafenib)、RO5185426、SAR103168、SCH 727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281RO5126766、XL418、XL765。

[0350]組合Btk抑制劑化合物使用的抗癌劑之額外實例包括有絲分裂原活性蛋白質激酶傳訊抑制劑諸如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、沃曼寧(wortmannin)、或LY294002；Syk抑制劑；mTOR抑制劑；及抗體(例如瑞士桑(rituxan))。

[0351]其它可與Btk抑制劑化合物組合使用的抗癌劑包括亞德黴素(Adriamycin)、達提諾黴素(Dactinomycin)、布里歐黴素、文布斯汀、順鉑、阿喜維欣(acivicin)；艾刺盧比辛；鹽酸阿可達佐(acodazole)；阿克羅寧(acronine)；阿朵雷欣(adozelesin)；亞德留津；阿翠塔明；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美潭崇(ametantone)；阿米古昔邁；安沙克林(amsacrine)；阿拿徹佐；安沙黴素(anthramycin)；天冬醯胺酶；亞斯珀林(asperlin)；亞澤希堤定；阿哲特帕(azetepa)；阿左妥黴素(azotomycin)；巴提馬太(batimastat)；班左德帕(benzodepa)；比卡盧塔邁；鹽酸比桑純(bisantrene)；二甲磺酸比納費(bisnafide)；比哲雷欣

(bizelesin)；硫酸布里歐黴素；布瑞奎拿(brequinar)鈉；玻丕瑞明(bropirimine)；布舒芳(busulfan)；卡提諾黴素(cactinomycin)；卡盧特容(calusterone)；卡拉喜邁(caracemide)；卡貝提默(carbetimer)；卡鉑；卡木斯汀(carmustine)；鹽酸卡盧比辛(carubicin)；卡哲雷欣(carzelesin)；喜迪芬苟(cedefingol)；克蘭布席(chlorambucil)；喜羅雷黴素(cirolemycin)；克雷利賓；甲磺酸克里納妥(crisnatol)；環磷醯胺；胞嘧啶阿拉伯糖苷；達卡巴金；鹽酸道諾盧比辛；德希塔賓；德索馬鉑(dexormaplatin)；德哲瓜寧(dezaguanine)；甲磺酸德哲瓜寧；待吉光(diaziquone)；多索盧比辛；鹽酸多索盧比辛；卓洛希芬(droloxifene)；檸檬酸卓洛希芬；丙酸卓摩坦諾隆(dromostanolone)；道左黴素(duazomycin)；伊達崔賽(edatrexate)；鹽酸伊浮尼行(eflornithine)；埃沙米楚欣(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩波麥特(enpromate)；愛丕波丕定(epipropidine)；鹽酸埃琵盧比辛；俄布洛左(erbulozole)；鹽酸埃索盧比辛(esorubicin)；艾徹木斯汀；磷酸鈉艾徹木斯汀；伊塔尼達佐(etanidazole)；伊妥波賽；磷酸伊妥波賽；伊妥平(etoprine)；鹽酸發卓左(fadrozole)；發哲拉賓(fazarabine)；芬瑞提奈(fenretinide)；芙主瑞定(floxuridine)；磷酸夫達拉賓；氟尿嘧啶；夫羅希塔賓(flurocitabine)；佛斯奎東(fosquidone)；佛斯崔欣(fostriecin)鈉；貞希塔賓；鹽酸貞希塔賓；脛基脲；鹽酸伊達盧比辛；伊福伐邁；伊摩佛欣(iimofosine)；介白素II(包括重組介白

素II或r1L2)、干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -1a；干擾素 γ -1b；伊波鉑(iproplatin)；鹽酸伊瑞特肯；乙酸蘭瑞歐泰(lanreotide)；雷徹佐；乙酸留波萊(leuprolide)；鹽酸萊羅佐(liarozole)；洛美崔索(lometrexol)鈉；樓木斯汀(lomustine)；鹽酸洛索桑崇(losoxantrone)；馬索波可(masoprocol)；玫坦欣(maytansine)；鹽酸美克瑞沙明(mechlorethamine)；乙酸美杰斯綢(megestrol)；乙酸梅蘭哲綢(melengestrol)；梅發蘭(melphalan)；美諾佳瑞(menogaril)；巯基嘌呤；胺甲喋呤；胺甲喋呤鈉；美托平(metoprine)；美土瑞迪帕(meturedopa)；米亭朵邁(mitindomide)；米妥卡欣(mitocarcin)；米妥克明(mitocromin)；米妥吉林(mitogillin)；米妥馬辛(mitomalcin)；米妥黴素；米妥斯婆(mitosper)；米妥坦；鹽酸米妥桑崇；霉酚酸；諾可達左(nocodazole)；諾佳拉黴素(nogalamycin)；歐馬鉑(ormaplatin)；歐喜蘇蘭(oxisuran)；聚乙二醇天冬醯胺酶；沛利歐黴素(peliomycin)；潘塔木斯汀(pentamustine)；硫酸派普洛黴素(peplomycin)；婆佛斯法邁(perfosfamide)；丕波玻曼；丕波蘇芳(piposulfan)；鹽酸丕羅桑崇(piroxantrone)；皮卡黴素(plicamycin)；普洛美斯坦(plomestane)；波斐莫鈉；波斐羅黴素(porfiromycin)；沛尼木斯汀；鹽酸波卡巴金；樸洛黴素(puromycin)；鹽酸樸洛黴素；皮拉佐福林(pyrazofurin)；瑞波平(riboprine)；妥雷提邁(togletimide)；沙芬苟(safingol)；鹽酸沙芬苟；賽木斯汀；幸徹錦(simtrazene)；史巴佛賽(sparfosate)鈉；史巴

索黴素(sparsomycin)；鹽酸螺鍺(spirogermanium)；螺木斯汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；史妥尼格(streptonigrin)；史崔妥左辛；蘇洛菲訥(sulofenur)；塔里索黴素(talisomycin)；特可嘉蘭(tecogalan)鈉；特佳芙；鹽酸特洛桑崇(teloxantrone)；特摩波芬；特尼波賽；特羅習隆(teroxirone)；特妥雷桐(testolactone)；習亞米平(thiamiprine)；硫代鳥嘌呤；席特帕；鐵左福林；提拉帕澤明(tirapazamine)；檸檬酸妥瑞米芬；乙酸璀斯妥隆(trestolone)；磷酸翠喜瑞賓(triciribine)；崔美翠賽(trimetrexate)；葡萄糖醛酸崔美翠賽；崔妥瑞林；鹽酸土布洛佐(tubulozole)；尿嘧啶芥子素；巫瑞迪帕(uredepa)；法沛歐泰(vapreotide)；沃提波芬(verteporfin)；硫酸文布斯汀；硫酸文克斯汀；文德辛；硫酸文德辛；硫酸帆毘定(vinepidine)；硫酸文格喜內(vinglycinate)；硫酸文留羅欣(vinleurosine)；酒石酸維諾瑞賓；硫酸文羅希定(vinrosidine)；硫酸文左利定(vinzolidine)；否洛佐；哲尼鉑(zeniplatin)；吉諾塔汀(zinostatin)；鹽酸左盧比辛。

[0352] 其它可與Btk抑制劑化合物組合使用的抗癌劑包括：20-表-1,25二羥基維生素D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比拉特隆(abiraterone)；艾刺盧比辛；艾席芙玫(acylfulvene)；阿迪希沛諾(adecyphenol)；阿朵雷欣(adozelesin)；亞德留津；ALL-TK拮抗劑；阿翠塔明；安巴木斯汀(ambamustine)；阿米朵(amidox)；阿米斯汀(amifostine)；乙醯丙酸；安盧比辛(amrubicin)；安沙克林；阿拿葛賴；阿拿徹佐；安卓葛弗

萊(andrographolide); 血管新生抑制劑; 拮抗劑D; 拮抗劑G;
 安塔瑞里(antarelix); 抗背面化形態發生蛋白-1; 抗雄激素、
 前列腺癌; 抗雌激素; 抗癌蛋白(antineoplaston); 反訊息寡
 核苷酸; 甘胺酸阿菲克林(aphidicolin); 細胞凋亡基因調控
 劑; 細胞凋亡調節劑; 脫嘌呤核(apurinic acid);
 ara-CDP-DL-PTBA; 精胺酸去胺酶; 阿蘇克林(asulacrine);
 阿特美斯坦(atamestane); 阿翠木斯汀(atrimustine); 阿喜納
 塔汀(axinastatin) 1; 阿喜納塔汀2; 阿喜納塔汀3; 阿澤塞
 崇(azasetron); 阿澤妥欣(azatoxin); 阿澤提羅欣
 (azatyrosine); 漿果赤黴素(baccatin) III衍生物; 巴拉諾
 (balanol); 巴提馬太(batimastat); BCR/ABL拮抗劑; 班左
 克林(benzochlorins); 苯甲醯基星形孢菌素
 (benzoylstaurosporine); β 內醯衍生物; β -阿雷形(alethine);
 貝它克黴素(betaclamycin) B; 白樺酸(betulinic acid); bFGF
 抑制劑; 比盧塔邁(biclutamide); 比桑純; 比吉斯婆明
 (bisaziridinylspermine); 比納費; 比斯翠庭(bistratene) A;
 比哲雷欣(bizelesin); 布瑞雷特(breflate); 玻丕瑞明
 (bropirimine); 布朵堤坦(budotitane); 布席歐寧(buthionine)
 亞砒亞胺; 卡希波羅(calcipotriol); 卡佛斯汀(calphostin) C;
 喜樹鹼衍生物; 雀痘IL-2; 凱希塔賓; 羧醯胺-胺基-三唑;
 羧醯胺基三唑; 凱瑞特(CaRest)/M3; CARN 700; 軟骨衍生
 抑制劑; 卡吉雷欣(carzelesin); 酪蛋白激酶抑制劑(ICOS);
 卡斯塔婆明(castanospermine); 賽克平(cecropin) B; 賽徹瑞
 里(cetrorelix); 克洛爾恩(chlorlins); 氯喹啉

(chloroquinoxaline)磺醯胺；喜卡波特(cicaprost)；順-卟啉；克雷利賓；克洛米芬(clomifene)類似物；克洛崔馬左(clotrimazole)；柯理斯黴素(collismycin) A；柯理斯黴素B；康貝塔汀(combretastatin) A4；康貝塔汀類似物；柯納傑寧(conagenin)；坎貝喜定(crambescidin) 816；克斯納妥(crisnatol)；克妥斐辛(cryptophycin) 8；A衍生物；庫拉辛(curacin) A；環戊蔥醌類；賽克普潭(cycloplam)；賽佩黴素(cypemycin)；胞嘧啶阿拉伯糖苷歐芙費特(ocfosfate)；溶細胞因子；賽妥塔汀(cytostatin)；達克喜邁(dacliximab)；德希塔賓；迪海卓狄德明(dehydrodidemnin) B；德洛瑞林(deslorelin)；德莎美沙松；德西夫法邁(dexifosfamide)；德拉佐松(dexrazoxane)；德維拉迷(dexverapamil)；待亞吉空(diaziquone)；狄德明(didemnin) B；迪多士(didox)；二乙基新精胺；二氫-5-吡胞苷；9-迪歐沙黴素(dioxamycin)；二苯基螺木斯汀；多可沙諾(docosanol)；多拉塞崇(dolasetron)；多喜福瑞定(doxifluridine)；卓洛希芬；卓納比諾(dronabinol)；杜卡黴素(duocarmycin) SA；艾色藍(ebselen)；伊柯木斯汀(ecomustine)；愛迪佛欣(edelfosine)；伊追洛單抗(edrecolomab)；伊浮尼行；伊雷曼(elemene)；愛米提芙(emitefur)；埃琵盧比辛；艾皮特賴(epristeride)；艾徹木斯汀類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；伊塔尼達佐；磷酸伊妥波賽；伊美斯坦；發卓左；發哲拉賓；芬瑞提奈；斐拉史廷；菲納特賴(finasteride)；夫否瑞多(flavopiridol)；夫吉斯汀(flezelastine)；夫埃特隆

(fluasterone) ; 夫達拉賓 ; 鹽酸夫道盧比辛 (fluorodaunorunicin) ; 佛菲尼美(forfenimex) ; 佛美斯坦 ; 佛斯崔欣 ; 佛特木斯汀 ; 嘉多里寧(gadolinium)特沙菲林 (texaphyrin) ; 硝酸鎂 ; 嘉洛塔賓(galocitabine) ; 嘉尼瑞里 (ganirelix) ; 明膠抑制劑 ; 貞希塔賓 ; 麩胱甘肽抑制劑 ; 海蘇放(hepsulfam) ; 賀瑞谷林(heregulin) ; 六亞甲基貳乙醯胺 ; 海皮瑞辛(hypericin) ; 伊邦卓尼酸(ibandronic acid) ; 伊達盧比辛 ; 伊朵希芬(idoxifene) ; 伊爪曼彤(idramantone) ; 伊摩佛欣(ilmofosine) ; 伊洛馬太(ilomastat) ; 咪唑并吡啶酮類 ; 伊米快默(imiquimod) ; 免疫刺激劑胜肽類 ; 胰島素諸如生長因子-1受體抑制劑 ; 干擾素促效劑 ; 干擾素類 ; 介白素類 ; 埃歐賓光 ; 碘多索盧比辛 ; 伊波咪諾(ipomeanol), 4- ; 伊羅蕾克(iroplact) ; 俄索雷定(irsogladine) ; 埃賓嘉左 (isobengazole) ; 埃荷哈康准(isohomohalicondrin) B ; 伊塔塞崇(itasetron) ; 傑雷津萊(jasplakinolide) ; 卡哈拉萊(kahalalide) F ; 三乙酸片螺素(lamellarin)-N ; 蘭瑞歐泰 ; 雷納黴素 (leinamycin) ; 雷諾拉廷 (lenograstim) ; 硫酸藍提曼 (lentiman) ; 雷妥塔汀(leptolstatin) ; 雷徹佐(letrozole) ; 白血病抑制因子 ; 白血球 α 干擾素 ; 留波萊+雌激素+孕酮 ; 留波瑞林 ; 雷法米索(levamisole) ; 萊羅佐 ; 線性多胺類似物 ; 親脂性雙醣胜肽 ; 親脂性鉑化合物 ; 利梭利納邁 (lissoclinamide) 7 ; 洛巴鉑(lobaplatin) ; 隆瑞辛(lombricine) ; 洛美崔索 ; 洛尼達明 ; 洛索桑崇 ; 洛伐塔汀(lovastatin) ; 洛索利賓(loxoribine) ; 盧托特肯 (lurtotecan) ; 流特提溫

(lutetium)特沙菲林；黎梭斐林(lysofylline)；溶解胜肽類；美坦欣(maitansine)；曼諾塔汀(mannostatin) A；馬瑞馬太(marimastat)；麻索波可；瑪斯屏(maspin)；馬崔離欣(matrilysin)抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾佳瑞；摩巴隆(merbarone)；美特瑞林(meterelin)；蛋胺酸酶；美妥克帕邁(metoclopramide)；MIF抑制劑；米菲普斯冬(mifepristone)；迷特佛欣(miltefosine)；米瑞摩廷(mirimostim)；不匹配雙股RNA；米妥瓜宗；米妥雷陀(mitolactol)；米妥黴素類似物；米妥納費(mitonafider)；有絲分裂毒素纖維母細胞生成因子-沙波林(saporin)；米妥桑崇(mitoxantrone)；摩發羅廷(mofarotene)；莫格史廷(molgramostim)；單株抗體、人類絨毛膜促性腺激素；一磷醯基脂質A+黴漿菌細胞壁sk；摩皮達墨(mopidamol)；多重藥物抗性基因抑制劑；基於多重腫瘤抑制劑1的療法；芥子素抗癌劑；麥卡皮洛賽(mycaperoxide) B；黴漿菌細胞壁萃取物；米瑞波隆(myriaporone)；N-艾提蒂納林(acetyldinaline)；N-取代苯甲醯胺類；納菲瑞林(nafarelin)；納格史提(nagrestip)；納洛松(naloxone)+潘塔左欣(pentazocine)、納帕文(napavin)；納夫特平(naphterpin)；拿妥格廷(nartograstim)；內達鉑(nedaplatin)；內摩盧比辛(nemorubicin)；內瑞卓尼酸(neridronic acid)；中性內切酶；尼錄塔邁(nilutamide)；尼沙黴素(nisamycin)；一氧化氮調節劑；氧化氮抗氧化劑；尼楚林(nitrullyn)；O6-苄基鳥嘌呤；歐吹歐泰(octreotide)；歐奇西農(okicenone)；寡核苷酸；

歐納皮冬(onapristone); 昂丹塞崇(ondansetron); 昂丹塞崇;
 歐拉辛(oracin); 口服細胞激素誘生劑; 歐馬鉑; 歐沙特崇
 (osaterone); 歐澤利鉑; 歐紹諾黴素(oxaunomycin); 帕勞雅
 明(palauamine); 帕米妥左辛(palmitoylrhizoxin); 帕米卓尼
 (pamidronic acid); 帕納喜翠(panaxytriol); 帕諾米芬
 (panomifene); 帕拉貝廷(parabactin); 帕吉利廷
 (pazelliptine); 沛佳帕蓋; 培迪辛(peldesine); 戊聚糖多硫
 酸鈉; 潘妥塔汀; 潘徹佐(pentozole); 婆夫隆(perflubron);
 婆佛斯法邁(perfosfamide); 紫蘇醇; 菲納吉諾黴素
 (phenazinomycin); 乙酸苯酯; 磷酸酶抑制劑; 皮希巴尼
 (picibanil); 鹽酸毛果芸香鹼; 琵刺盧比辛(pirarubicin); 皮
 瑞翠幸(piritrexim); 普雷喜廷(placetin) A; 普雷喜廷B; 胞
 漿素原活化劑抑制劑; 鉑錯合物; 鉑化合物; 鉑-三胺錯合
 物; 波斐莫鈉; 波斐羅黴素; 沛尼松; 丙基貳-吡啶酮; 前
 列腺素J2; 蛋白體抑制劑; 基於蛋白質A之免疫調節劑; 蛋
 白質激酶C抑制劑; 多種蛋白質激酶C抑制劑、麥克雅格
 (microalgal)、蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑; 嘌呤核苷磷酸
 酶抑制劑; 紅紫素; 吡啶并吡啶; 吡啶氧基化血色素聚氧
 乙烯軛合物; raf拮抗劑; 刺提崔賽; 拉摩塞崇(ramosetron);
 ras法尼基蛋白質轉移酶抑制劑; ras抑制劑; ras-GAP抑制
 劑; 去甲基化瑞提里廷(retelliptine); 銻Re 186艾提卓奈
 (etidronate); 萊左辛(rhizoxin); 核糖酶; RII瑞提拿邁
 (retinamide); 洛雷提邁(rogletimide); 洛席土津
 (rohitukine); 羅摩泰(romurtide); 羅奎尼美(roquinimex)、

盧比吉農 (rubiginone) B1 ; 盧波喜 (ruboxyl) ; 沙芬葛 (safingol) ; 聖妥平 (saintopin) ; SarCNU ; 沙可菲妥 (sarcophytol) A ; 沙嘉摩廷 (sargramostim) ; Sdi 1 模擬物 ; 塞木斯汀 ; 希內斯辛 (senescence) 衍生抑制劑 1 ; 訊息寡核苷酸 ; 信號轉導抑制劑 ; 信號轉導調節劑 ; 單鏈抗原結合蛋白質 ; 希左菲蘭 (sizofiran) ; 索布左桑 (sobuzoxane) ; 波羅卡泰 (borocaptate) 鈉 ; 苯基乙酸鈉 ; 索維羅 (solverol) ; 體介素 (somatomedin) 結合蛋白質 ; 索訥明 (sonermin) ; 史巴佛希酸 (sparfosic acid) ; 史皮卡黴素 (spicamycin) D ; 螺木斯汀 ; 史雷諾潘廷 (splenopentin) ; 史邦吉塔汀 (spongistatin) 1 ; 史瓜拉明 (squalamine) ; 幹細胞抑制劑 ; 幹細胞分裂抑制劑 ; 史提雅邁 (stipiamide) ; 史美離欣 (stromelysin) 抑制劑 ; 蘇菲諾辛 (sulfinosine) ; 超活性血管活性腸肽拮抗劑 ; 蘇拉迪塔 (suradista) ; 蘇拉明 (suramin) ; 史瓦音索寧 (swainsonine) ; 合成糖胺基聚醣 ; 塔里木斯汀 (tallimustine) ; 塔莫西分甲基碘 ; 陶洛木斯汀 ; 塔澤羅廷 (tazarotene) ; 特柯嘉蘭 (tecogalan) 鈉 ; 特佳芙 (tegafur) ; 特魯皮里令 (tellurapyrylium) ; 端粒酶抑制劑 ; 特摩波芬 ; 特摩洛邁 ; 特尼波賽 ; 四氫十氧化物 ; 特徵佐明 (tetrazomine) ; 沙布斯汀 (thaliblastine) ; 席可拉林 (thiocoraline) ; 血小板生成素 ; 血小板生成素模擬物 ; 賽摩法辛 (thymalfasin) ; 胸腺生成素受體促效劑 ; 賽摩瑞南 (thymotrinan) ; 甲狀腺刺激激素 ; 乙基初紅紫素錫 ; 提拉帕澤明 (tirapazamine) ; 提塔諾辛 (titanocene) 二氯化物 ; 脫森廷 (topsentin) ; 妥瑞米分 (toremifene) ; 全能幹細胞因子 ; 轉

譯抑制劑；崔提諾因(tretinoin)；三乙醯基尿苷；翠喜瑞賓；崔美翠賽；崔妥瑞林；徹皮塞崇(tropisetron)；土洛提萊(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；堤佛斯汀(tyrphostins)；UBC抑制劑；烏貝尼美(ubenimex)；泌尿生殖竇衍生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；法瑞歐泰(vapreotide)；法瑞歐林(variolin) B；載體系統、紅血球基因療法；維拉瑞索(velaresol)；維拉明(veramine)；沃定斯(verdins)；渥特波芬(verteporfin)；維諾瑞賓(vinorelbine)；文沙廷(vinxaltine)；維塔辛(vitaxin)；否洛佐(vorozole)；雜諾特隆(zanoterone)；哲尼鉑(zeniplatin)；吉拉史柯(zilascorb)；及吉諾塔汀(zinostatin)史提馬拉莫。

[0353]可與Btk抑制劑化合物組合使用的又其它抗癌劑包括烷化劑、抗代謝劑、天然產物、或激素，例如氮芥子素(例如美克伊沙曼(mechloroethamine)、環磷醯胺、克蘭布席等)、烷基磺酸酯類(例如布舒芳)、亞硝基脲(例如卡木斯汀、樓木斯汀等)、或三氮烯(德卡巴津(decarbazine)等)。抗代謝劑之實例包括但非僅限於葉酸類似物(例如胺甲喋呤)或嘧啶類似物(例如胞嘧啶阿拉伯糖苷)、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤、硫代鳥嘌呤、潘妥塔汀)。

[0354]可組合Btk抑制劑化合物使用的烷化劑實例包括但非僅限於氮芥子素(例如美克伊沙曼、環磷醯胺、克蘭布席等)、烷基磺酸酯類(例如布舒芳)、亞硝基脲(例如卡木斯汀、樓木斯汀等)、或三氮烯(德卡巴津)等)。抗代謝劑之實例包括但非僅限於葉酸類似物(例如胺甲喋呤)或嘧啶類似

物(例如胞嘧啶阿拉伯糖苷)、嘌呤類似物(例如巰基嘌呤、硫代鳥嘌呤、潘妥塔汀)。

[0355]藉穩定化微管而在G2-M期停止細胞作用的可與Btk抑制劑化合物組合的抗癌劑實例包括但非僅限於下列上市藥物及發展中的藥物：俄布洛左(Erbulazole)(又稱R-55104)、朵拉塔汀(Dolastatin) 10 (又稱DLS-10及NSC-376128)、羥乙磺酸米佛布林(Mivobulin)(又稱CI-980)、文克斯汀、NSC-639829、迪柯德摩萊(Discodermolide)(又稱NVP-XX-A-296)、ABT-751(亞培(Abbott)，又稱E-7010)、雅妥海汀(Altorhyrtins)(諸如雅妥海汀A及雅妥海汀C)、史邦吉塔汀(諸如史邦吉塔汀1、史邦吉塔汀2、史邦吉塔汀3、史邦吉塔汀4、史邦吉塔汀5、史邦吉塔汀6、史邦吉塔汀7、史邦吉塔汀8、及史邦吉塔汀9)、鹽酸希瑪多廷(Cemadotin)(又稱LU-103793及NSC-D-669356)、埃博黴素類(Epothilones)(諸如埃博黴素A、埃博黴素B、埃博黴素C(又稱去氧埃博黴素A或dEpoA)、埃博黴素D(又稱KOS-862、dEpoB、及去氧埃博黴素B)、埃博黴素E、埃博黴素F、埃博黴素B N-氧化物、埃博黴素A N-氧化物、16-吡-埃博黴素B、21-胺基埃博黴素B(又稱BMS-310705)、21-羥基埃博黴素D(又稱去氧埃博黴素F及dEpoF)、26-氟埃博黴素)、歐瑞塔汀(Auristatin) PE(又稱NSC-654663)、索里多廷(Soblidotin)(又稱TZT-1027)、LS-4559-P(法瑪西亞(Pharmacia)，又稱LS-4577)、LS-4578(法瑪西亞，又稱LS-477-P)、LS-4477(法瑪西亞)、

LS-4559(法瑪西亞)、RPR-112378(安萬特(Aventis))、硫酸文克斯汀、DZ-3358(第一(Daiichi))、FR-182877(藤澤(Fujisawa))、又稱WS-9885B)、GS-164(武田(Takeda))、GS-198(武田)、KAR-2(匈牙利科學研究院)、BSF-223651(巴斯夫(BASF))、又稱ILX-651及LU-223651)、SAH-49960(禮來/諾華(Lilly/Novartis))、SDZ-268970(禮來/諾華)、AM-97(雅美德(Armad)/協和發酵(Kyowa Hakko))、AM-132(雅美德)、AM-138(雅美德/協和發酵)、IDN-5005(茵德納(Indena))、克妥斐辛52(又稱LY-355703)、AC-7739(味之素(Ajinomoto))、又稱AVE-8063A及CS-39.HCl)、AC-7700(味之素、又稱AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、及RPR-258062A)、維提福邁(Vitilevuamide)、土布離欣(Tubulysin) A、卡納丹索(Canadensol)、盛陶瑞定(Centaureidin)(又稱NSC-106969)、T-138067(土拉瑞(Tularik))、又稱T-67、TL-138067及TI-138067)、COBRA-1(派克休斯研究所(Parker Hughes Institute))、又稱DDE-261及WHI-261)、H10(堪塞斯州立大學)、H16(堪塞斯州立大學)、昂可希定(Oncocidin) A1(又稱BTO-956及DIME)、DDE-313(派克休斯研究所)、斐吉諾萊(Fijianolide) B、勞里馬來(Laulimalide)、SPA-2(派克休斯研究所)、SPA-1(派克休斯研究所、又稱SPIKET-P)、3-IAABU(塞妥其雷騰(Cytoskeleton)/西奈山醫學校、又稱MF-569)、拿可辛(Narcosine)(又稱NSC-5366)、拿斯卡平(Nascapine)、D-24851(艾斯特製藥(Asta Medica))、A-105972

(亞培)、和米特林(Hemiasterlin)、3-BAABU(塞妥其雷騰/西奈山醫學校，又稱MF-191)、TMPN(亞利桑納州立大學)、乙醯丙酮酸瓦納多欣(Vanadocene)、T-138026(土拉瑞)、蒙沙仇(Monsatrol)、伊納諾欣(Inanocine)(又稱NSC-698666)、3-1AABE(塞妥其雷騰/西奈山醫學校，又稱MF-191)、A-204197(亞培)、T-607(土拉瑞，又稱T-900607)、RPR-115781(安萬特)、伊流席羅賓(Eleutherobins)(諸如去甲基伊流席羅賓、去乙醯基伊流席羅賓、異伊流席羅賓(Isoeleutherobins) A及Z-伊流席羅賓)、卡里貝歐賽(Caribaeoside)、卡里貝歐林(Caribaeolin)、哈里孔潤(Halichondrin) B、D-64131(艾斯特製藥)、D-68144(艾斯特製藥)、待佐納邁(Diazonamide) A、A-293620(亞培)、NPI-2350(內瑞斯(Nereus))、塔可洛諾萊(Taccalonolide) A、TUB-245(安萬特)、A-259754(亞培)、待佐塔汀(Diozostatin)、(-)-芬尼拉史汀(Phenylahistin)(又稱NSCL-96F037)、D-68838(艾斯特製藥)、D-68836(艾斯特製藥)、梅歐塞維林(Myoseverin) B、D-43411(占泰瑞(Zentaris)，又稱D-81862)、A-289099(亞培)、A-318315(亞培)、HTI-286(又稱SPA-110，三氟乙酸鹽)(惠氏(Wyeth))、D-82317(占泰瑞)、D-82318(占泰瑞)、SC-12983(NCI)、瑞維塔汀(Resverastatin)磷酸鈉、BPR-OY-007(美國國家衛生研究所)、及SSR-250411(賽諾菲(Sanofi))。

[0356] 當個體患有或有風險患有自體免疫病、發病、或過敏病時，化合物1可與下列治療劑中之一或多者以任一

種組合使用：免疫抑制劑(例如塔克利莫、環孢靈、拉帕黴素(rapamicin)、胺甲喋呤、環磷醯胺、阿澤習平、巰基嘌呤、霉酚酸、或FTY720)、糖皮質激素類(例如沛尼松、乙酸皮質酮(cortisone)、沛尼梭隆(prednisolone)、甲基沛尼梭隆、德莎美沙松、貝它美沙松(betamethasone)、翠安喜諾隆(triamcinolone)、貝洛美沙松(beclometasone)、乙酸夫卓可皮質酮、乙酸去氧基皮質固酮、醛固酮)、非類固醇抗炎藥(例如水楊酸酯類、芳基烷酸類、2-芳基丙酸類、N-芳基鄰苯胺甲酸類、歐喜康(oxicams)、可喜伯(coxibs)、或磺醯苯胺類(sulphonanilides)、可斯-2-特異性抑制劑(例如發德可喜(valdecoxib)、希雷可喜(celecoxib)、或羅菲可喜(rofecoxib)、雷夫諾邁(leflunomide)、硫代葡萄糖金、硫代蘋果酸金、奧洛芬(aurofin)、蘇發拉津(sulfasalazine)、羥氦奎寧、米諾環素(minocycline)、TNF- α 結合蛋白質(例如殷菲喜單抗(infliximab)、伊塔訥賽(etanercept)、或阿達里木單抗(adalimumab)、阿巴塔賽(abatacept)、阿納津拉(anakinra)、干擾素- β 、干擾素- γ 、介白素-2、過敏疫苗、抗組織胺、抗白三烯、 β -促效劑、茶鹼、或抗膽鹼藥。

套組/製造物品

[0357]爲了用於此處描述之治療方法，此處也描述套組及製造物品。此等套組包括一載劑、包裝、或容器其隔間而接收一或多個容器諸如小瓶、管等，各個容器包含欲用在此處描述之方法的分開元件中之一者。適當容器包括例如瓶、小瓶、注射器及試管。於一個實施例中，容器係從

多種材料包括玻璃或塑膠製成。

[0358] 此處提供之製造物品含有包裝材料。用於包裝藥品的包裝材料包括例如美國專利案第5,323,907號。藥物包裝材料之實例包括但非僅限於泡泡包裝、瓶、管、袋、容器、瓶、及適合用於選定的配方及意圖投藥模式及治療模式的任一種包裝材料。

[0359] 於若干實施例中，此處描述之化合物或組成物係存在於包裝或配送器裝置其可含有一或多個含活性成分的單位劑型。此處描述的化合物或組成物係單獨包括或與另一種化合物或另一種成分或添加劑包裝。於若干實施例中，包裝含有一或多個容器以藥物組成物之一或多種成分填充。於若干實施例中，包裝包含金屬箔或塑膠箔，諸如泡泡包裝。於若干實施例中，包裝或配送器裝置係伴隨有投藥指令，諸如投予化合物或組成物用於治療腫瘤疾病的指示。於若干實施例中，包括配送器伴隨有與容器相連結的通知呈政府機關規定該藥物的製造、使用或販售的處方形式，該通知反映出該藥物之劑型係核准用於人類或動物投藥。於若干實施例中，例如此種通知為美國食品藥物管理局對處方藥核准的標籤，或核准的產品仿單。於若干實施例中，組成物包括此處描述的化合物調配於可相容性藥物載劑經製備，置於適當容器內，及標示用於適應症的治療。

[0360] 舉例言之，容器包括化合物1，選擇性地呈與此處揭示之另一種藥劑的組成物或組合。此種套組選擇性地

包括有關其用於此處所述方法的識別描述或標籤或指示。

[0361]套組典型包括列舉內容及/或使用指示的標籤，及具有使用指示的包裝仿單。典型也含括一指令集。

[0362]於一個實施例中，標籤係在容器上或與容器箱連結。於一個實施例中，當形成標籤的字母、數字或其它符號係附接於、模製或蝕刻於容器本身時標籤係在容器上；當標籤係存在於也盛裝該容器的容器或載體內部時，標籤係與容器相連結，例如作為包裝仿單。於一個實施例中，標籤係用來指示內容物將用於特定治療應用。標籤也指示內容物的使用指南，諸如此處描述之方法。

[0363]於若干實施例中，醫藥組成物係存在於包裝或配送器裝置，其含有含此處所提供之化合物之一或多個單位劑型。包裝例如含有金屬箔或塑膠箔，諸如泡泡包裝。於一個實施例中，包裝或配送器裝置伴隨有投藥指示。於一個實施例中，包裝或配送器也伴隨有與容器相連結的一個通知呈由政府機關規定藥物的治療、使用或販售的處方形式，該通知反映出該機關核准該藥物用於人類或動物投藥。此等通知為由美國食品藥物管理局核准用於處方藥的標籤或核准的產品仿單。於一個實施例中，含有此處提供之化合物調配於可相容性藥學載劑之組成物也經製備、置於適當容器內，及標示用於指示並症的治療。

實施例

[0364]下列成分、配方、用以實施此處揭示之方法的製程及程序係相對應於前文說明。

實施例 1：1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物1)之結晶型之製備

型A-途徑1：

[0365]非晶形化合物1(約15毫克)測量入小瓶內。10倍體積(150微升)溶劑[甲基第三丁基醚(MTBE)、二異丙醚(DIPE)、乙酸乙酯、乙酸丙酯、異丙醇、甲基異丁基甲酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、丙酮、甲醇、硝基甲烷、10%水性丙酮、或10%水性異丙醇]添加至小瓶。小瓶經密封及置於振搖器內於50°C振搖1小時。若獲得料漿，添加額外30倍體積(總量600微升)，則料漿返回50°C又經1小時。若此時試樣維持為料漿，則不再需要添加溶劑。溶液/料漿於50°C攪拌1小時，然後以0.1°C分鐘冷卻至0°C，然後於0°C維持隔夜。若獲得料漿，則固體於減壓下過濾獲得化合物1，型A；溶液返回周圍溫度通過針孔緩慢氣化而供給化合物1型A。

型A-途徑2：

[0366]非晶形化合物1 (20毫克)添加至小瓶，接著添加溶劑[己烷(10倍體積)、二噁烷(1倍體積)、甲苯(10倍體積)、MTBE (10倍體積)、DIPE (10倍體積)、苯甲醚(1倍體積)、乙酸乙酯(10倍體積)、乙酸異丙酯(10倍體積)、四氫呋喃(1倍體積)、DCM(1倍體積)、MIBK(10倍體積)、MEK(10倍體積)、丙酮(10倍體積)、甲醇(10倍體積)、乙醇(10倍體積)、乙腈(10倍體積)、硝基甲烷(1倍體積)、水(10倍體積)、或10%水性異丙醇(1倍體積)]。密封小瓶置於熟成室(各在50°C至

周圍溫度間循環4小時)歷經五日隨後固體於減壓下過濾提供化合物1型A。

[0367]於若干實施例中，非晶形化合物1係經由溶解化合物1型A(約500毫克)於10毫升二氯甲烷(DCM)製備。藉旋轉蒸發去除溶劑，夠快速進行以免結晶化來提供非晶形化合物1。

型A-途徑3：

[0368]於乾淨圓底瓶內，12.0克化合物1藉加熱至45°C使用磁力攪拌而溶解於120毫升甲醇。於溶解的化合物1之溫熱溶液內以45分鐘時間添加72毫升水，維持內溫於45°C。溶液緩慢變成料漿及於升溫攪拌3小時。取出料漿，過濾及乾燥。許可料漿冷卻至室溫及攪拌至少16小時。取出料漿的另一個試樣，過濾及乾燥。固體經過濾，以50毫升甲醇：水之3:2混合物洗滌，及於過濾器上乾燥40小時。產量9.6克型A(熔點：第1試樣約152°C，第2試樣約154°C，維持批料約154°C)。

[0369]型A也使用水性丙酮、乙醇及正丙醇以類似方式達成。

型B-途徑1：

[0370]化合物1，型A(約100毫克)係稱量入容器內及溶解於甲醇(2毫升)。溶液加熱至50°C來確保完全溶解，然後冷卻至5°C。水於5°C添加至溶液(一次200微升直到試樣變混濁，總量1000微升)。當出現混濁時，即刻添加化合物1型C的晶種。料漿於5°C攪拌1日。藉XRPD分析用滴量管移出一

液分，將該試樣整體維持於相同條件下。XRPD分析強調材料的低結晶度，故試樣又於5°C維持三日。於此時間後，重新分析試樣液分，顯示材料已經轉成化合物1型B。試樣於減壓下藉過濾分離獲得化合物1型B。

型B-途徑2：

[0371] 化合物1型A(約500毫克)稱量入容器內及溶解於50°C 甲醇(4毫升)。溶液冷卻至25°C，維持於溶液。加水(每次添加500微升水，總計2毫升)直到溶液變混濁。料漿攪拌10分鐘。藉滴量管取出一個液分來藉XRPD評估材料同時試樣於25°C攪拌1小時；但該材料具有極低結晶度。於25°C攪拌1小時後，試樣置於5°C三日。於此時間後，藉XRPD分析用滴量管取出另一個液分。其餘料漿於減壓下過濾及於25°C於減壓下乾燥隔夜而提供化合物1型B。

型C：

[0372] 於乾燥圓底瓶內，2.0克化合物懸浮於25毫升甲醇及加熱至50°C。溶解化合物至溫熱溶液過濾入乾淨圓底瓶內。已光整的溶液許可其使用磁力攪拌而冷卻至室溫。溶液徐緩變成料漿及攪拌14小時。固體經過濾，以5毫升甲醇洗滌，及於過濾器上乾燥20小時，然後於50°C於減壓爐內乾燥8小時。產率1.4克型C(熔點=約132°C)。

型D：

[0373] 使用化合物1之型A、型B、或型C中之二者製備乾混合物(各約5毫克成分)。從非晶形化合物1於MIBK製備的料漿經過濾獲得飽和溶液。10倍體積(100微升)飽和溶液

添加至乾混合物而製備新料漿。料漿於5°C儲存3日隨後減壓過濾而製備化合物1型D。

型E：

[0374]非晶形化合物1 (20毫克)添加至小瓶，接著添加化合物1型C晶種(約5毫克)。10倍體積甲苯(200微升)添加至小瓶而製備料漿。小瓶經密封及熟成(各自於50°C及周圍溫度間循環4小時)一日。藉XRPD、TGA、及DSC分析用的滴量管取出液分；資料係與化合物1型E符合一致。但發現此化合物在周圍溫度放置隔夜及於40°C於減壓下乾燥一日後已經轉變成化合物1型A。

型F：

[0375]於乾淨20毫升閃爍小瓶內，200毫克化合物1及50毫克活性炭懸浮於4毫升甲醇及加熱至50°C。所得混合物於50°C攪拌2.5小時。溶解化合物1之溫熱溶液通過注射器過濾器過濾入新的乾淨20毫升小瓶內，去除活性炭。光整溶液允許其冷卻至室溫。未經攪拌，溶液老化一週，此時觀察得已經形成某些晶體。又在經6週後，小瓶底覆蓋大型晶體。晶體係維持於超飽和的甲醇溶液內用於分析。

實施例2：X光粉末繞射(XRPD)

[0376]X光粉末繞射圖樣係在布魯克(Bruker) AXS C2 GADDS或布魯克AXS D8繞射計上收集。

[0377]X光粉末繞射圖樣係在布魯克AXS C2 GADDS繞射計上使用Cu Ka射線(40 kV, 40 mA)、自動化XYZ平台、自動樣本定位雷射視訊顯微鏡及海星(HiStar) 二維面

積檢測器上收集。X光光學裝置係由單一葛伯(Göbel)多層反射鏡耦合0.3 mm針孔準直器組成。使用核准的標準NIST 1976剛玉(平板)進行每週效能檢驗。光束發散，亦即在試樣上X光束的有效大小約為4 mm。使用樣本-檢測器距離20 cm的 θ - θ 連續掃描模式，獲得3.2度-29.7度有效 2θ 範圍。典型試樣係暴露於X光束120秒。用於收集資料的軟體為GADDS用於WNT 4.1.16，使用Diffrac Plus EVA v11.0.0.2或v13.0.0.2分析及呈現資料。

[0378] 周圍條件

[0379] 使用如所接受未經研磨的粉末作為平板檢體製備在周圍條件下操作的試樣。約1-2 mg試樣在載玻片上輕微加壓而獲得平坦表面。

[0380] 於非周圍條件下操作的試樣係安裝在具有導熱化合物的矽晶圓上。然後試樣以約10°C/分鐘(除非另行陳述)加熱至適當溫度及隨後在開始收集資料之前維持恆溫1分鐘。

布魯克AXS D8進階

[0381] X光粉末繞射圖樣係使用Cu K α 射線(40 kV, 40 mA)， θ - 2θ 測角器、及V4與接收隙縫的發散、Ge單色儀及霖賽(Lynxeye)檢測器而在布魯克D8繞射計上收集。儀器效能係使用經核准的剛玉標準(NIST 1976)做效能檢查。用於資料收集的軟體為Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0，及資料經分析及使用Diffrac Plus EVA v11.0.0.2或v13.0.0.02呈現。樣本係使用如所接收的粉末於周圍條件下呈平坦平

板檢體操作。試樣溫和包裝入在已經拋光的零背景(510)矽晶圓中切割的空腔內。分析期間試樣於其本身的平面旋轉。資料收集細節為：

- 角度範圍：2至42度 2θ
- 梯級大小：L0.05度 2θ
- 收集時間：0.5秒/階

型A的XRPD

[0382]型A的X光粉末繞射顯示於圖1。特性峰包括 5.7 ± 0.1 度 2θ ， 13.6 ± 0.1 度 2θ ， 16.1 ± 0.1 度 2θ ， 18.9 ± 0.1 度 2θ ， 21.3 ± 0.1 度 2θ ，及 21.6 ± 0.1 度 2θ 。

[0383]於40°C/75% RH儲存一週後或於25°C/97% RH儲存一週後結晶度不受影響。

型B的XRPD

[0384]型B的X光粉末繞射顯示於圖5。特性峰包括 5.2 ± 0.1 度 2θ ， 10.2 ± 0.1 度 2θ ， 16.5 ± 0.1 度 2θ ， 18.5 ± 0.1 度 2θ ，及 20.8 ± 0.1 度 2θ 。

[0385]於40°C/75% RH儲存一週後或於25°C/97% RH儲存一週後結晶度不受影響。

XRPD於型C

[0386]型C的X光粉末繞射顯示於圖9。特性峰包括 7.0 ± 0.1 度 2θ ， 14.0 ± 0.1 度 2θ ， 15.7 ± 0.1 度 2θ ， 18.2 ± 0.1 度 2θ ， 19.1 ± 0.1 度 2θ ， 19.5 ± 0.1 度 2θ ， 20.3 ± 0.1 度 2θ ， 22.1 ± 0.1 度 2θ ，及 22.9 ± 0.1 度 2θ 。

[0387]於40°C/75% RH儲存一週後或於25°C/97% RH儲

存一週後結晶度不受影響。

XRPD於型D

[0388]型D的X光粉末繞射顯示於圖12。特性峰包括7.2±0.1度2-θ，8.0±0.1度2-θ，9.2±0.1度2-θ，14.5±0.1度2-θ，18.5±0.1度2-θ，19.5±0.1度2-θ，20.7±0.1度2-θ，21.0±0.1度2-θ，21.9±0.1度2-θ及22.4±0.1度2-θ。

XRPD於型E

[0389]型E的X光粉末繞射顯示於圖14。特性峰包括7.8±0.1度2-θ，8.8±0.1度2-θ，16.1±0.1度2-θ，18.1±0.1度2-θ，19.3±0.1度2-θ，19.5±0.1度2-θ，20.5±0.1度2-θ，21.6±0.1度2-θ，及25.2±0.1度2-θ。

XRPD於型F

[0390]針對型F產生模擬XRPD圖案。XRPD模擬圖案係使用Mercury CSD v3.1 (C.F. Macrae等人，J.Appl. Cryst. (2006)，39-3，453-457)(XRPD圖樣設定值：CuKα 1.54056；起/止2/43 2θ度；PWHW(2θ度) 0.1)從實施例3(參考檔案)獲得的單晶資料而產生XRPD模擬圖樣。然後資料儲存作為原始檔案。為了產生2θ度/強度(%)尖峰表，原始檔案係使用Diffrac Plus EVA v. 15,0,0,0處理。

[0391]型F的X光粉末繞射顯示於圖16。特性峰包括6.2±0.1度2-θ，10.1±0.1度2-θ，17.6±0.1度2-θ，18.6±0.1度2-θ，20.0±0.1度2-θ，20.4±0.1度2-θ，20.7±0.1度2-θ，22.4±0.1度2-θ，23.0±0.1度2-θ，23.2±0.1度2-θ，24.4±0.1度2-θ，25.1±0.1度2-θ，27.6±0.1度2-θ，29.3±0.1度2-θ，及29.7±0.1

度 $2-\theta$ 。

實施例3：單晶X光繞射

[0392] 單晶X光繞射資料係經收集及處理如下：

繞射計	蘇婆諾瓦(SuperNova)，雙重，Cu於 靈，亞特樂斯(Atlas)
射線源	蘇婆諾瓦(Cu) X光源，CuK α
資料收集方法	Ω 掃描
資料收集之 θ 範圍	9.11至74.49度
指數範圍	$-11 \leq h \leq 12$ ， $-12 \leq k \leq 12$ ， $-18 \leq l \leq 18$
收集的反射	22842
獨立反射	9278[R(int)=0.0407]
獨立反射覆蓋率	99.4%
檢查反射變化	N/A
吸收校準	來自相當物的半實驗
最大及最小特色	1.00000及0.73583
結構溶液技術	直接
結構溶液程式	SHELXS-97(Sheldrick，1990)
精製技術	在 F^2 上的全矩陣最小平方
精製程式	SHELXL-97(Sheldrick，1997)
最小化函數	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
資料/限制/參數	9278/3/660
F^2 上的匹配良好度	1.004
Δ/σ_{\max}	0.000
最後R指數	

9185資料 ; $I > 2\sigma(I)$ $R1=0.0414$, $wR2=0.1144$

全部資料 $R1=0.0417$, $wR2=0.1149$

加權方案 計算 $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0810P)^2+0.2800P]$

於該處 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

絕對結構參數 $-0.01(13)$

消光係數 $0.0013(3)$

最大繞射峰及孔 0.320 及 $-0.285 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

[0393]型F係藉單位胞元決定特徵，單位胞元參數約等於於約100(2) K溫度的下列數值：

分子式	$C_{53}H_{60}N_{12}O_7$				
分子量	977.13				
晶系	三斜				
空間群	$P1$	a	$9.6332(3) \text{ \AA}$	α	$105.762(3)^\circ$
		b	$9.7536(4) \text{ \AA}$	β	$95.132(2)^\circ$
		c	$15.0592(4) \text{ \AA}$	γ	$111.332(3)^\circ$
V	$1240.15(7) \text{ \AA}^3$				
Z	1				
密度(計算值)	1.308 Mg/m^3				
吸光係數	0.726 mm^{-1}				
波長	1.54178 \AA				
$F(000)$	518				
T	100(2)K				

實施例4：富利葉變換-紅外光(FTIR)

[0394]資料係在匹配有通用衰減總反射(ATR)取樣附件的伯金愛瑪(Perkin-Elmer)頻譜1上收集。資料係使用Spectrum v5.0.1軟體收集及分析。

[0395] 型A之紅外光譜顯示於圖2。於型A之紅外光譜觀察得的特性峰包括下列峰：1584 cm^{-1} 、1240 cm^{-1} 、1147 cm^{-1} 、1134 cm^{-1} 、1099 cm^{-1} 、1067 cm^{-1} 、985 cm^{-1} 、及953 cm^{-1} 。

[0396] 型B之紅外光譜顯示於圖6。於型B之紅外光譜觀察得的特性峰包括下列峰：1586 cm^{-1} 、1573 cm^{-1} 、1562 cm^{-1} 、1229 cm^{-1} 、1166 cm^{-1} 、1141 cm^{-1} 、1103 cm^{-1} 、1056 cm^{-1} 、1033 cm^{-1} 、及982 cm^{-1} 。

實施例5：差分掃描量熱術(DSC)及熱重分析(TGA)

[0397] DSC資料係在裝配有50位置自動取樣器的德州儀器(TA Instruments) Q2000上收集。熱容量的校準係使用藍寶石進行，能量及溫度的校準係使用核准的鈾進行。典型地各0.5-3 mg樣本於針孔鋁盤上以10%/分鐘從25°C加熱至300°C。除非另行陳述，否則在試樣上方維持50毫升/分鐘的乾氮氣掃除。經調節溫度DSC係使用2°C/分鐘之潛在加熱速率及每60秒(週期)溫度調節參數 $\pm 0.318^\circ\text{C}$ (幅值)進行。儀器控制軟體為Advantage for Q Series v2.8.0.392及Thermal Advantage v4.8.3，及資料係使用Universal Analysis v4.4A分析。

[0398] TGA資料係收集在裝配有16位置自動取樣器的德州儀器Q500 TGA上。儀器係使用合格Alumel及Nickel做溫度校準。典型各3-10 mg試樣載荷至預先經焦油處理的鋁DSC盤上及以10°C/分鐘從周圍溫度加熱至350°C。除非另行陳述否則於試樣上方維持以60毫升/分鐘的氮氣掃除。儀器控制軟體為Q Series v2.8.0.392及Thermal Advantage

v4.8.3，及資料係使用Universal Analysis v4.4A分析。

型A

[0399] 型A之DSC及TGA熱分析圖分別係顯示於圖3及圖4。

[0400] 未觀察得重量損失。材料無水的。

[0401] 於DSC(加熱速率：10°C/分鐘或20°C/分鐘)中，觀察得吸熱具有起點於約154°C及峰於約157°C。放熱峰觀察得於159°C。

型B

[0402] 型B之DSC及TGA熱分析圖分別係顯示於圖7及圖8。

[0403] 未觀察得重量損失。材料無水的。

[0404] 於DSC(加熱速率：10°C/分鐘或20°C/分鐘)中，觀察得吸熱具有起點於約99-106°C及峰於約115-118°C。

型C

[0405] 型C之DSC及TGA熱分析圖分別係顯示於圖10及圖11。

[0406] 未觀察得重量損失。材料無水的。

[0407] 於DSC(加熱速率：10°C/分鐘或20°C/分鐘)中，觀察得吸熱具有起點於約134-135°C及峰於約137-139°C。

型D

[0408] 型D之TGA熱分析圖係顯示於圖13。

[0409] 藉TGA以1個步驟或2步驟觀察得16.6-17.8%之總重量損失，等於約1莫耳MIBK。

型E

[0410] 型E之DSC及TGA熱分析圖顯示於圖15。

[0411] 於TGA觀察得重量損失16.5% w/w，聯結於DSC兩個吸熱事件記錄於85°C(起點)及151°C(起點)可相對於脫溶劑合現象。

實施例6：測重蒸氣吸附(GVS)

[0412] 吸附等溫線係使用藉DVS特性控制 (Intrinsic Control) 軟體v1.0.0.30控制的SMS DVS特性水分吸附分析儀獲得。試樣溫度藉儀器控制維持於25°C。濕度藉混合乾氮流與濕氮流控制，流速為200 ml/min。相對濕度係藉位置接近試樣的經過校準的羅徹尼克(Rotronic)探針(1.0-100% RH之動態範圍)測量。恆常藉微量天平(準確度±0.005毫克)呈%RH之函數監視試樣的重量變化(質量鬆弛)。典型5-20毫克試樣置於塗焦油的格狀不銹鋼桶內於周圍條件下。試樣係於40%RH及25°C(典型的室內條件)裝載及卸載。水分吸附恆溫線係如下摘述進行(2次掃描獲得1個完整週期)。標準恆溫線係於25°C以10% RH間隔於0-90% RH範圍進行。資料分析係在微軟(Microsoft) Excel使用DVS分析套裝軟體v6.0.0.7進行。於等溫線完成後，回收試樣及藉XRPD再度分析。

表1.SMS DVS特性實驗之方法參數

參數	數值
吸附-掃描1	40-90
解吸附/吸附-掃描2	90-0, 0-40
區間(%RH)	10
掃描次數	2
流速(ml/min)	200
溫度(°C)	25
安定性(°C/min)	0.2
吸附時間(小時)	6小時逾時

型A

[0413] 於0-90% RH間之質量變化小於0.3% w/w。材料為非吸濕性。於GVS分析後的XRPD未觀察得顯著變化。

型B

[0414] 於0-90% RH間之質量變化小於2.3% w/w。未觀察得遲滯。於GVS分析後的XRPD未觀察得顯著變化。

實施例7：熱力學水中溶解度

[0415] 水中溶解度係藉將足量化合物懸浮於水獲得最大終濃度 ≥ 10 毫克/毫升不含親代化合物形式。懸浮液於25°C平衡24小時然後測pH。然後懸浮液通過玻璃纖維C過濾器。然後濾液藉適當因數例如101稀釋。定量係利用HPLC參考約0.25毫克/毫升於DMSO之標準溶液。注入不同體積的標準的稀釋及未經稀釋試樣溶液。溶解度係藉於於標準注射之主峰相同的滯留時間所見峰積分決定。

表2.溶解度測量之HPLC方法參數

方法類別：	反相使用梯度洗提		
管柱：	菲諾美尼(Phenomenex)盧納(Luna) , C18(2) 5 μ m 50x4.6 mm		
管柱溫度(°C)	25		
標準注入(μ l)：	1、2、3、5、7、10		
測試注入(μ l)：	1、2、3、10、20、50		
檢測： 波長、頻寬(nm)	260、80		
流速(ml/min)：	2		
期A：	0.1% TFA於水		
期B：	0.085% TFA於乙腈		
時間表：	時間(min)	%期A	%期B
	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

[0416]分析係在裝配有二極體陣列檢測器的艾吉蘭 (Agilent) HP1100系列系統上使用肯史特迅(ChemStation)軟體vB.02.01-SR1進行。

[0417]型A於水溶液於不同pH之溶解度顯示於表3。

表3.型A於不同pH之水溶液中之溶解度

pH	濃度實測值(mg/mL)
1.2	1.3
1.64	1.07
1.95	0.82
3	0.10
4	0.022
5	0.017
6	0.015
8	0.013
9	0.020
10	0.010

[0418]型B於pH 7.42之熱力學水中溶解度測得為0.0096 mg/ml。

實施例8：化學純度測定

[0419]HPLC係於裝配有二極體陣列檢測器的艾吉蘭HP1100/1200系統上使用肯史特迅軟體使用後文詳細說明之方法進行：

表4.方法參數

方法類別：	反相使用梯度洗提		
補充測試試樣	~0.1 mg/ml於60:40 v/v H ₂ O:ACN		
管柱：	傑米尼(Gemini)-NX C18，4.6x150 mm，3 μm		
管柱溫度(°C)	40		
注入(μl)：	100		
檢測： 波長、頻寬(nm)	260，從210掃描至500 nm		
流速(ml/min)：	1.5		
期A：	0.1% TFA於水		
期B：	0.1% TFA於乙腈		
時間表：	時間(min)	%期A	%期B
	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5
滯留時間：	~20 min		
針洗滌：	甲醇：水(8:2)		

[0420]於若干實施例中，藉HPLC分析型A為大於95%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型A為大於97%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型A為大於98%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型A為大於99%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型A為大於99.8%純質。

[0421]於若干實施例中，藉HPLC分析型B為大於95%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型B為大於97%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型B為大於98%純質。於若

于實施例中，藉HPLC分析型B為大於99%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型B為大於97.8%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型B為大於99.8%純質。

[0422]於若干實施例中，藉HPLC分析型C為大於95%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型C為大於97%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型C為大於98%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型C為大於99%純質。於若干實施例中，藉HPLC分析型C為大於99.8%純質。

實施例9：對掌性純度測定

[0423]化合物1之對掌性純度係使用麗仕(Lux)纖維素(Cellulose)-1對掌性管柱藉正常相HPLC測定。動相係由20%異丙醇與80%己烷類組成。1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之對映異構物係於260 nm檢測。於一個實施例中，化合物1係溶解於己烷：異丙醇=(7:3)之混合物獲得約0.2 mg/mL濃度及分析試樣的對掌性純度。R對映異構物之含量係藉對映異構物峰之峰面積正常化決定，且係以重量對重量百分比表示。於若干實施例中，化合物1之試樣包括小於5.0%，小於4.0%，小於3.0%，小於2.0%，或小於1.0% (S)-異構物。於若干實施例中，化合物1試樣包括小於1.0% (S)-異構物。

固體口服劑型

[0424]於若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮調配成固體口服劑型。於若干實施例中，1-((R)-3-(4-

胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶度係維持於固體口服劑型。於若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮係調配成錠劑。於若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮係調配成丸劑。於若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮係調配成膠囊劑。於若干實施例中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮置於不含賦形劑或含有賦形劑之膠囊劑內。於此等實施例之任一者中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮為型A。於此等實施例之任一者中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮為型B。於此等實施例之任一者中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮為型C。於此等實施例之任一者中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮為型D。於此等實施例之任一者中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮為型E。於此等實施例之任一者中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并

[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮為型F。於此等實施例之任一者中，結晶性1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮為選自於由型A、型B、型C、型D、型E、及型F所組成之組群中之二或多個結晶型之混合物。

實施例10：膠囊劑配方

[0425]於一個實施例中，投予人類之化合物1的膠囊劑配方係使用下列成分製備：

表5.膠囊劑配方

成分	40 mg膠囊		140 mg膠囊		140 mg膠囊		200 mg膠囊	
	w/w%	mg/膠囊	w/w%	mg/膠囊	w/w%	mg/膠囊	w/w%	mg/膠囊
結晶性化合物1	29.6	40.0	60.9	140.0	42.4	140.0	74.1	200.0
微晶型纖維素NF	57.4	77.5	23.0	53.0	45.9	151.4	8.5	23.0
交聯羧甲基纖維素鈉NF	10.0	13.5	10.0	23.0	7.0	23.0	10.0	27.0
月桂硫酸酯鈉NF	3.0	4.0	6.1	14.0	4.2	14.0	7.4	20.0
硬脂酸鎂NF	NA	NA	NA	NA	0.5	1.6	NA	NA

[0426]於若干實施例中，製造方法包括下列步驟：稱量指示用量之成分，混合在一起及添加入適當尺寸的膠囊內，及封閉膠囊。於若干實施例中，膠囊係長時間儲存於室溫直到使用時。

實施例11：即刻釋放錠劑

[0427]於若干實施例中，錠劑是使用表10陳述的成分製備。

表6-錠劑配方成分

成分	範圍
結晶性化合物1	5%至50%
海波米洛斯	2%至10%
交聯羧甲基纖維素鈉	0%至15%
微晶型纖維素	5%至50%
乳糖	10%至75%
硬脂酸鎂	0.25%至2.5%
總計	錠劑重量範圍：300毫克至1000毫克

[0428] 製法典型地為造粒(乾、濕或熔解)或直接壓縮。
 實施例12：化合物1用於慢性淋巴細胞性白血病之安全及耐受性研究

[0429] 目的：本研究目的係確立口服投予化合物1(420毫克/日)用於患有B細胞慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞淋巴瘤/瀰漫性良好分化性淋巴細胞性淋巴瘤的安全性及最佳劑量。

[0430] 一次結果測量：化合物1之安全性及耐受性(頻率、嚴重程度、及不良效應之相關性)。

[0431] 二次結果測量：藥力學/藥效學評估。腫瘤反應-藉對CLL及SLL(B細胞淋巴瘤)之晚近指南及反應時間定義的總體反應率。

[0432] 合格性：18歲及以上；兩性皆適合。

[0433] 含括標準：1.只用於未曾接受處理組：≥65歲男性及女性具有CLL/SLL的確證診斷，其需要根據NCI或國際

工作小組指南11-14的處理。2.只用於復發/頑固族群： ≥ 18 歲男性及女性具有復發/頑固型CLL/SLL確診對治療無反應(亦即對前兩次CLL/SLL的治療失敗，及具有至少一個方案對患有CLL的個體使用嘌呤類似物[例如夫達拉賓])。3.體重 ≥ 40 kg。4. ECOG效能狀態 ≤ 2 。5.若其性別為可能懷孕則同意於治療期間及研究藥物末劑之後30天使用避孕。6.於本研究方案中願意且能夠參與全部要求的評估及程序包括毫無困難的吞服藥物。7.瞭解研究目的及風險及提供經簽名及加註日期的知情同意書及授權使用受保護的健康資訊(根據國家及當地個人隱私規定)。

[0434] 剔除標準：1.致命性疾病、醫療病況或器官系統功能不全，於研究者的意見認為可能危害個體安全，干擾口服化合物1的吸收及代謝，或造成研究結果有不當風險。2.在第一劑藥物研究之前的4週以內有任何免疫治療、化學治療、放射線治療、或實驗治療(許可用於治療疾病的皮質類固醇但要求在研究藥物投藥前一週停藥)。3.淋巴瘤牽涉中樞神經系統(CNS)。4.在第一劑研究藥物之前4週以內接受重大手術。5.肌酸酐大於正常人在機構內上限(ULN)的1.5倍；總膽紅素大於 $1.5 \times \text{ULN}$ (除非因吉伯特氏病(Gilbert's disease))；及天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT) $> 2.5 \times \text{ULN}$ ，除非相關疾病。6.已知併同使用之藥物造成QT延長或尖端扭轉型心室性心搏過速(torsades de pointes)。7.明顯篩檢心電圖(ECG)異常包括左束分支阻斷，第2度AV阻斷II型，第3度阻斷，心搏過緩，及 $\text{QTc} > 470$ 毫秒。

8. 哺乳或懷孕。

實施例13：於患有復發型/頑固型套膜細胞淋巴瘤(MCL)的個體中化合物1之安全性及功效。

[0435] 本試驗的一次目的係評估化合物1用於患有復發型/頑固型套膜細胞淋巴瘤(MCL)個體之功效。二次目的係評估化合物1之固定每日劑量方案(560毫克/日呈膠囊劑型)用於本族群之安全性。

[0436] 一次結果測量：測量使用化合物1有反應的參與者數目。

[0437] 二次結果測量：測量具有不良效應之參與者數目作為安全性及耐受性的測量值。測量藥力學以輔助決定身體對研究藥物之反應如何。病人報告結果(測量報告結果的參與者人數以決定健康相關生活品質)。

[0438] 合格性：18歲及以上；兩性皆適合。

[0439] 含括標準：≥18歲之男性及女性。ECOG效能狀態≤2。病理學證實MCL，環素D1或t(11：14)的過度表現文件記錄，及於截面成像有可測量的疾病最大直徑≥2 cm及於2個垂直維度為可測量。使用最近資料方案，文件記錄未能達成至少部分反應(PR)，或文件記錄在最近治療方案後疾病進行。在MCL治療方案前至少1，但不大於5(注意：在使用波特左米(bortezomib)治療前病人接受大於等於2週期，或呈單劑或呈組合療法方案的一部分將視為波特左米暴露)。於本研究方案中願意且能夠參與全部要求的評估及程序，包括毫無困難的吞服藥物。瞭解研究目的及風險及提

供經簽名及加註日期的知情同意書及授權使用受保護的健康資訊(根據國家及當地個人隱私規定)。

[0440] 主要剔除標準：先前3週內接受化學治療，6週內接受亞硝基脲，4週內接受治療性抗癌抗體，10週內接受放射性-或毒素-免疫軛合物，3週內接受放射線治療，或第一劑研究藥物之2週內接受重大手術。任何致命性疾病、醫療病況或器官系統功能不全，於研究者的意見認為可能危害個體安全，干擾膠囊劑化合物1的吸收及代謝，或造成研究結果有不當風險。篩檢的6個月以內有臨床顯著心血管疾病諸如未經控制的或有症狀的心律不整、充血性心臟衰竭或心肌梗塞，或由紐約心臟學會功能分類定義的任何第3類或第4類心臟病。吸收異常症候群，顯著影響胃腸道功能的疾病，胃或小腸或潰瘍性大腸炎切除，症狀性發炎性大腸病，或部分或完全大腸阻塞。下列實驗室異常中之任一者：1. 絕對嗜中性細胞數目(ANC) <750 細胞/立方毫米($0.75 \times 10^9/L$)除非在文件上記錄為涉及骨髓。2. 血小板數目小於50,000細胞/立方毫米($50 \times 10^9/L$)與輸血無關，除非文件記載涉及骨髓。3. 血清天冬酸轉胺酶(AST/SGOT)或丙胺酸轉胺酶(ALT/SGPT) ≥ 3.0 x正常上限(ULN)。4. 肌酸酐 >2.0 x ULN。

實施例14：化合物1與瑞士喜單抗組合用於高風險慢性淋巴細胞性白血病及小淋巴細胞性淋巴瘤病人的第二期研究

[0441] 目的：本臨床研究目的係瞭解化合物1組合瑞士喜單抗是否可協助控制慢性淋巴細胞性白血病(CLL)及小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)。也研究本組合的安全性。

[0442] 瑞士喜單抗(375毫克/平方米)係在第1日、第8日、第15日、及第22日經靜脈(IV)給予，然後在2-6週期間間在第1日每隔4週連續投予。化合物1係始於週期1的第2日，劑量為420毫克(3x140毫克膠囊劑)每日口服投藥且每日連續投藥。

[0443] 一次結果測量：無進行的存活(PFS)[時框：3個月]-無進行的存活定義為從治療至疾病進行或死亡的時間，適合者較早出現。完全緩解(CR)、部分緩解(PR)或穩定疾病(SD)病人全部皆計算為無進行。存活或進行時間的估計係使用Kaplan-Meier方法。

[0444] 二次結果測量：毒性[時框：3個月]-毒性係以型別、頻率及嚴重程度報告。每個病人之最差的毒性等級針對選定的不良效應及實驗室測量值列表。基於巴野森(Bayesian)模型(β -二項式)藉在 $\beta(1,1)$ 之後毒性的先驗機率監視毒性(等級3或4)。

[0445] 合格性：18歲及以上；兩性皆適合。

[0446] 含括標準：1.病人必須有高風險CLL/SLL診斷且先前使用第3線先前治療處理。高風險CLL及高風險SLL係定義為存在有17p刪除或11q刪除或TP53突變。在第1線化學免疫治療諸如FCR方案前少於三年時間有短時間緩解的任何CLL及SLL病人皆滿足高風險CLL/SLL標準，而與是否存在有細胞遺傳學異常無關。2.有17p刪除或TP53突變的CLL及SLL病人毋須要求先前接受任何治療，對CLL/SLL病人的不良結果給予標準前線化學免疫治療，此等病人若未經處

理或已經接受先前3線治療則將適任。3.藉2008 IWCLL標準病人需具有治療適應症。4.在簽知情同意書時病人年齡大於18歲。瞭解及自願簽下知情同意書。能夠遵守研究程序及追蹤檢查。5.ECOG/WHO效能狀態0-1。6.育齡病人在研究期間及未劑研究藥物之後30日時間實施高度有效的生育控制(例如保險套、植體、注射劑、綜合口服避孕藥、某些子宮內裝置[IUD]、禁慾、或配偶絕育)。育齡婦女包括已經來初經而未曾接受成功的手術絕育(子宮切除、兩側輸卵管結紮、或兩側卵巢切除)者，或非停經者。停經後之定義如下：停經連續12個月無任何起因及記載的血清濾泡刺激激素(FSH)濃度 >35 mIU/mL；有生育潛力的男性係未曾動手術絕育的任何男性。7.藉下列全部指示有足夠的腎功能及肝功能：總膽紅素 ≤ 1.5 x機構正常上限(ULN)，除非病人係因吉伯特氏病而有膽紅素升高將允許其參與；ALT ≤ 2.5 xULN；及估計肌酸酐清除率(CrCl)，藉Cockcroft-Gault方程式計算，除非有相關疾病。8.不含先前惡性腫瘤3年時間，例外為目前正在接受治療的皮膚基底細胞癌、鱗狀細胞癌、或子宮頸或乳房的原位癌。9.育齡婦女要求尿液妊娠測試(第1日的7日內)。

[0447]剔除標準1：孕婦或哺乳婦女。2.在招募之前21日或於本試驗同時接受處理包括化學治療、化學免疫治療、單株抗體療法、放射線治療、高劑量皮質類固醇治療(每日大於60毫克普尼松或相當量)，或免疫治療。3.在第一劑研究藥物之前30日內接受研究藥物或先前使用化合物1。若

在本時間點之前接受任何研究藥物，則在第1劑研究藥物之前，藥物相關毒性須回復至第1級或以下。

4. 未經控制的系統性真菌、細菌、病毒、或其它感染(定義為具有與感染相關的進行中徵象或症狀且無改善，儘管接受適當的抗生素或其它治療)。
5. 患有未受控制的自體免疫融血性貧血(AIHA)或自體免疫血小板減少(ITP)病人。
6. 有嚴重造血功能缺乏病人，定義為在本計畫篩檢時，絕對嗜中性細胞數目少於500/微升及/或血小板數目少於30,000/微升。
7. 任何其它嚴重併發疾病，或有涉及心、腎、肝或其它器官系統的嚴重器官功能不全或疾病病史，可能造成病人在使用化合物1及瑞士喜單抗進行治療期間的不當風險。
8. 篩檢的6個月以內有顯著心血管疾病諸如未經控制的或有症狀的心律不整、充血性心臟衰竭或心肌梗塞，或由紐約心臟學會功能分類定義的任何第3類或第4類心臟病。
9. 顯著篩檢ECG異常包括左束分支阻斷、第2度AV阻斷II型、第3度阻斷、心搏過緩、及QTc>470毫秒。
10. 任何嚴重醫療病症、實驗室異常或精神病將使得若病人參與研究時可能有無法接受的風險。
11. 6個月以內中風或腦出血病史。
12. 出血體質或凝血病變證據。
13. 在第1日之前的28日以內重大手術、開放性活體切片或顯著外傷傷害，在研究期間需要接受重大手術。
14. 在第1日之前的7日內接受小手術、細針穿刺、或核心活體切片。允許骨髓抽吸及/或活體切片。
15. 嚴重不癒合的傷口、潰瘍或骨折。
16. 使用香豆素(Coumadin)處理。晚近接受香豆素的病人必須在研究開始前停用香豆素至少

7天。17.在本研究治療期間禁止任何化學治療(例如班達木斯汀、環磷醯胺、潘妥塔汀、或夫達拉賓)，免疫治療(例如阿蘭土竺單抗、或歐法特穆單抗)、骨髓移植、實驗性治療、或放射線治療。18.在開始研究藥物的7日內及研究藥物處理期間禁止使用已知為延長QTc間隔或與尖端扭轉心室性心搏過速(參考附錄F)相關的藥物。

[0448]此處所述實施例及具體實施例僅供舉例說明之用，對熟諳技藝人士提出各項修改及變化將含括於本文揭示。熟諳技藝人士須瞭解前述實施例中列舉的特定成分可使用其它功能相當的成分諸如稀釋劑、黏結劑、潤滑劑、填充劑等置換。

【符號說明】

(無)

發明摘要

I653041

※ 申請案號： 102 11 f 5 8 3

※ 申請日： 102. 6. 3

※IPC 分類： A61K31/519 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

C07D 489/04 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑之結晶形式

CRYSTALLINE FORMS OF A BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR

【中文】

此處描述布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，包括其結晶型、溶劑合物及藥學上可接受之鹽類。也揭示含括該Btk抑制劑之藥學組成物，以及使用該Btk抑制劑單獨使用或組合其它治療劑用以治療自體免疫病或病況、異種免疫病或病況、癌症包括淋巴瘤、及發炎病或病況之方法。

【英文】

Described herein is the Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, including crystalline forms, solvates and pharmaceutically acceptable salts thereof. Also disclosed are pharmaceutical compositions that include the Btk inhibitor, as well as methods of using the Btk inhibitor, alone or in combination with other therapeutic agents, for the treatment of autoimmune diseases or conditions, heteroimmune diseases or conditions, cancer, including lymphoma, and inflammatory diseases or conditions.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

圖式

圖 1

型A的XRPD圖樣

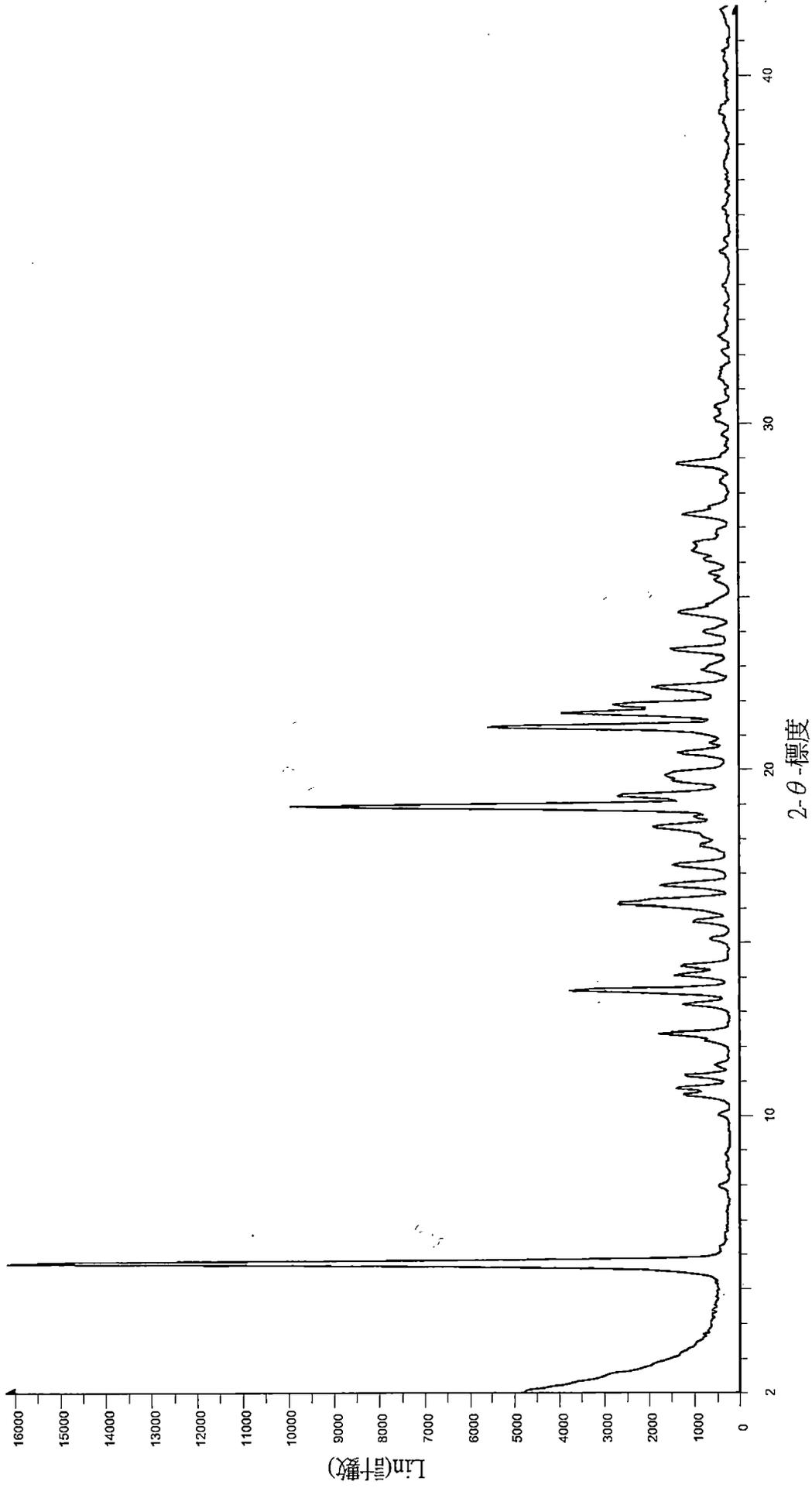


圖 2
型A的紅外線(IR)光譜

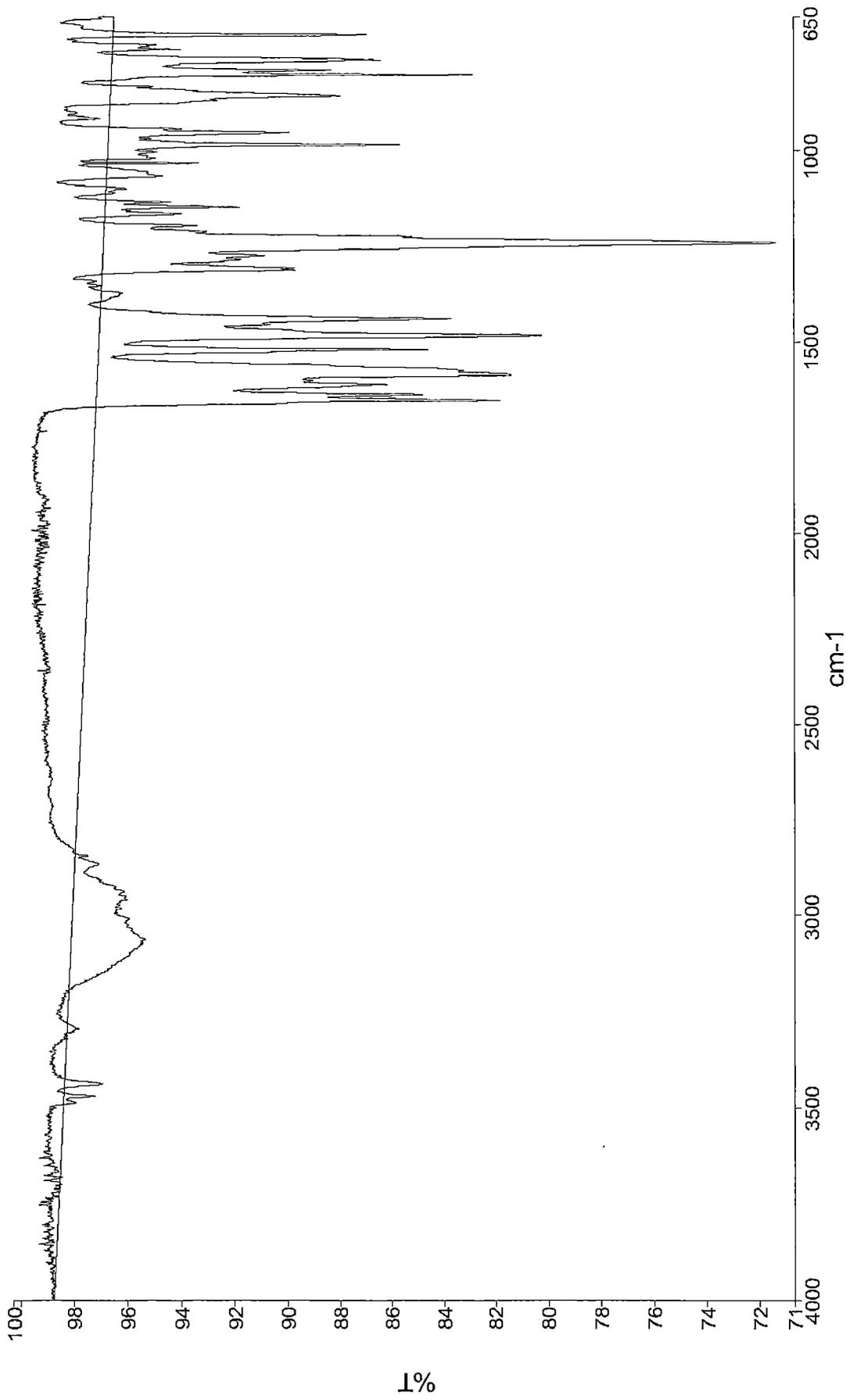


圖 3
型A的DSC熱分析圖

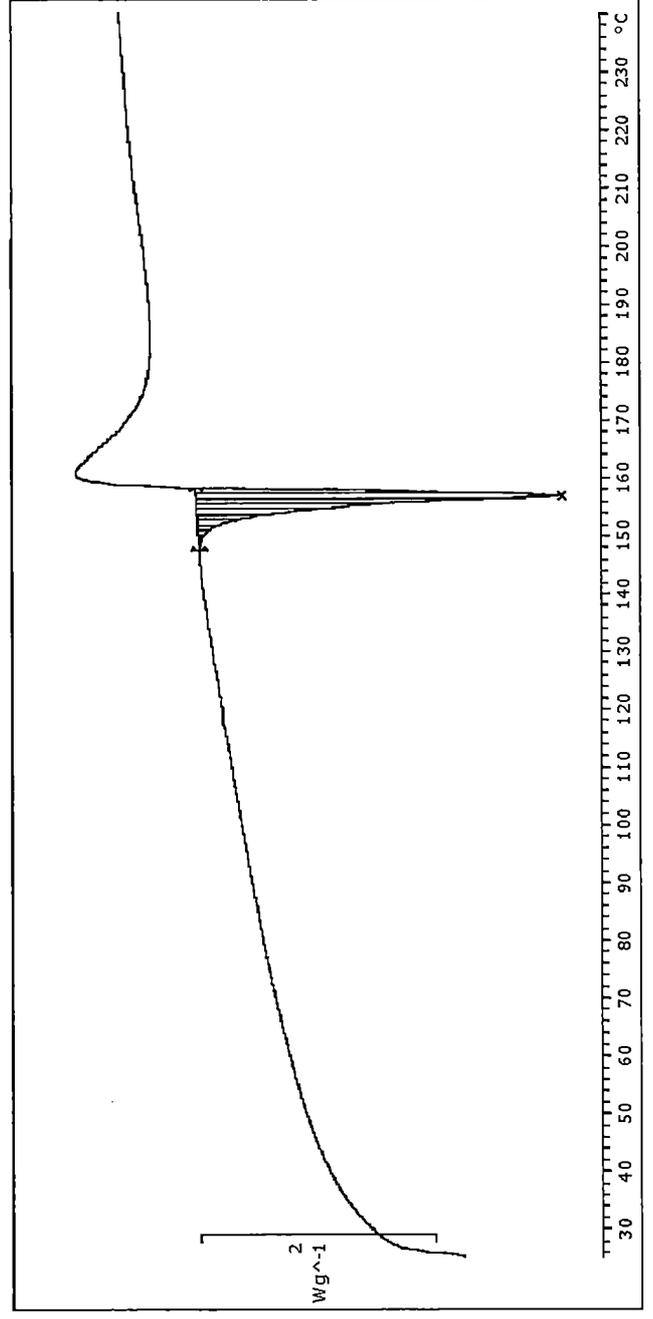
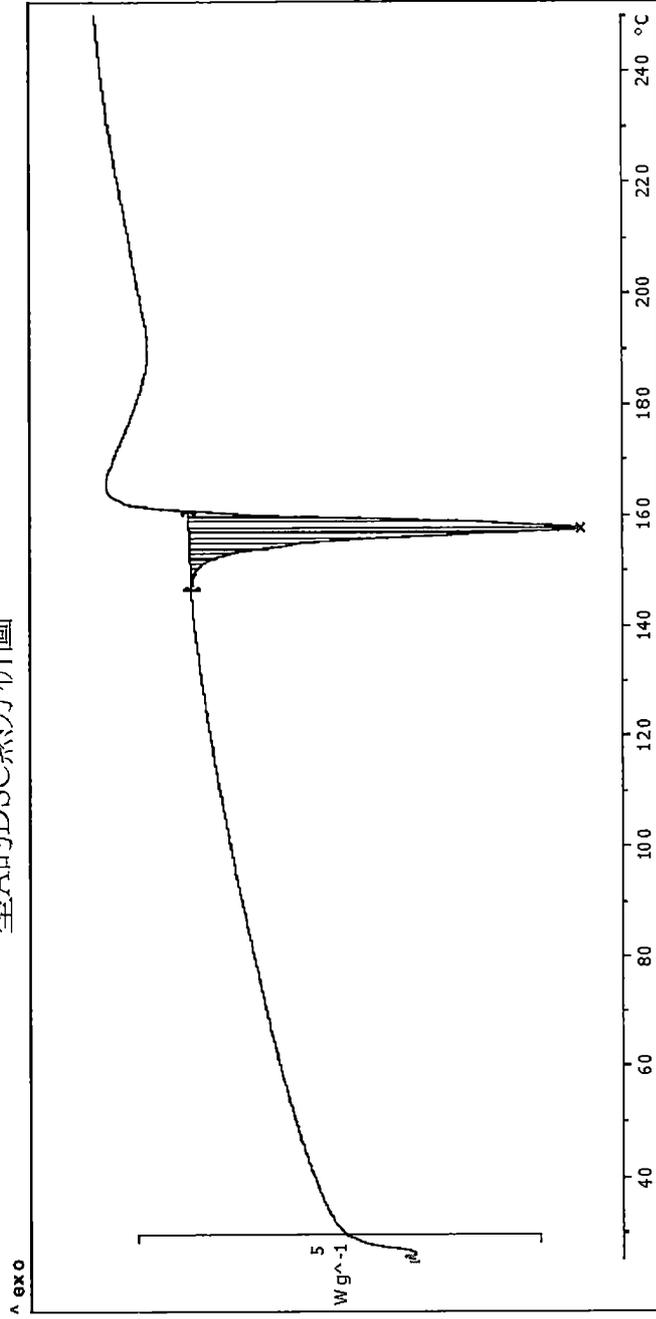


圖 4
型A的TGA熱分析圖

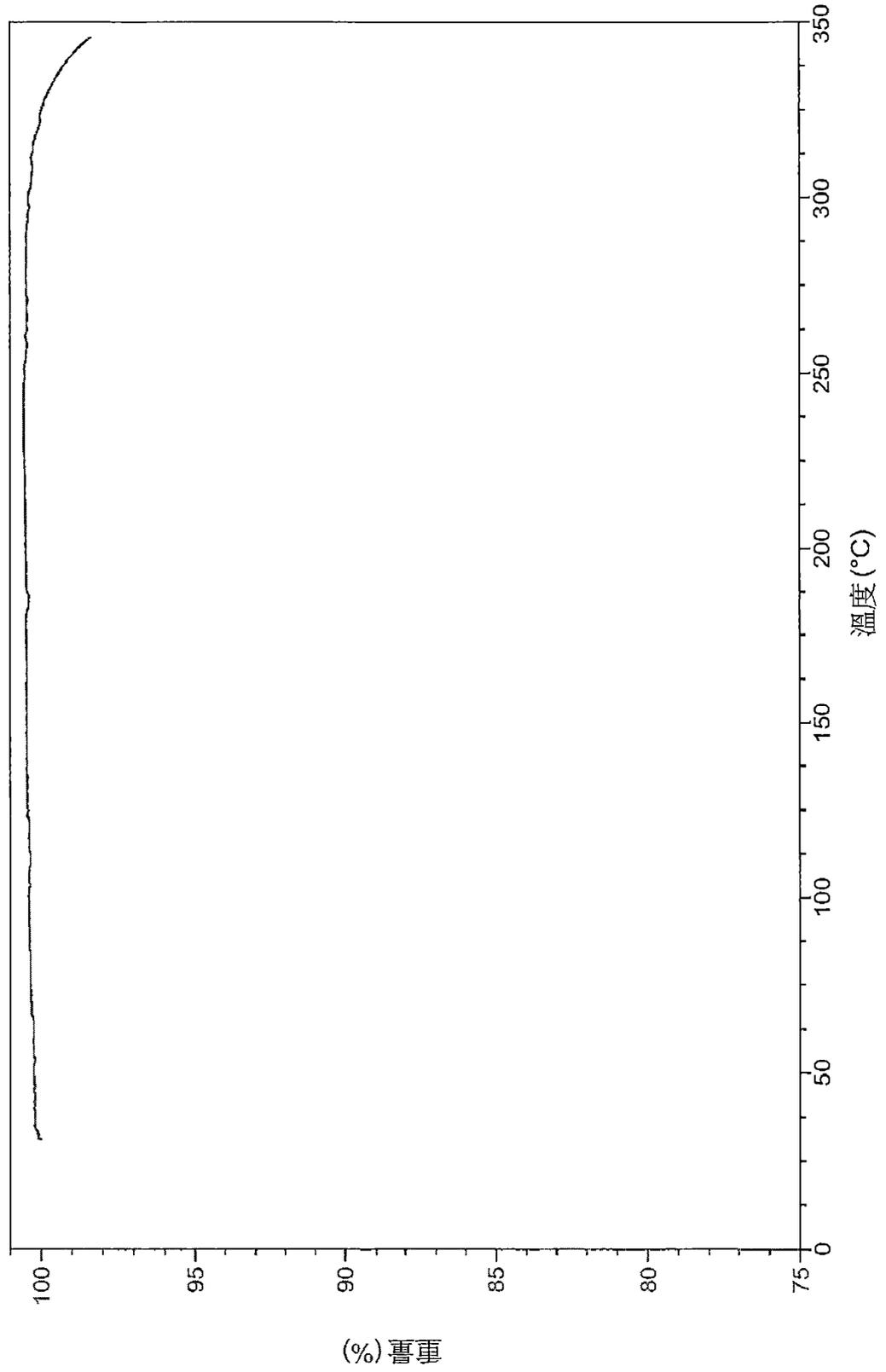


圖 5

型B的XRPD圖樣

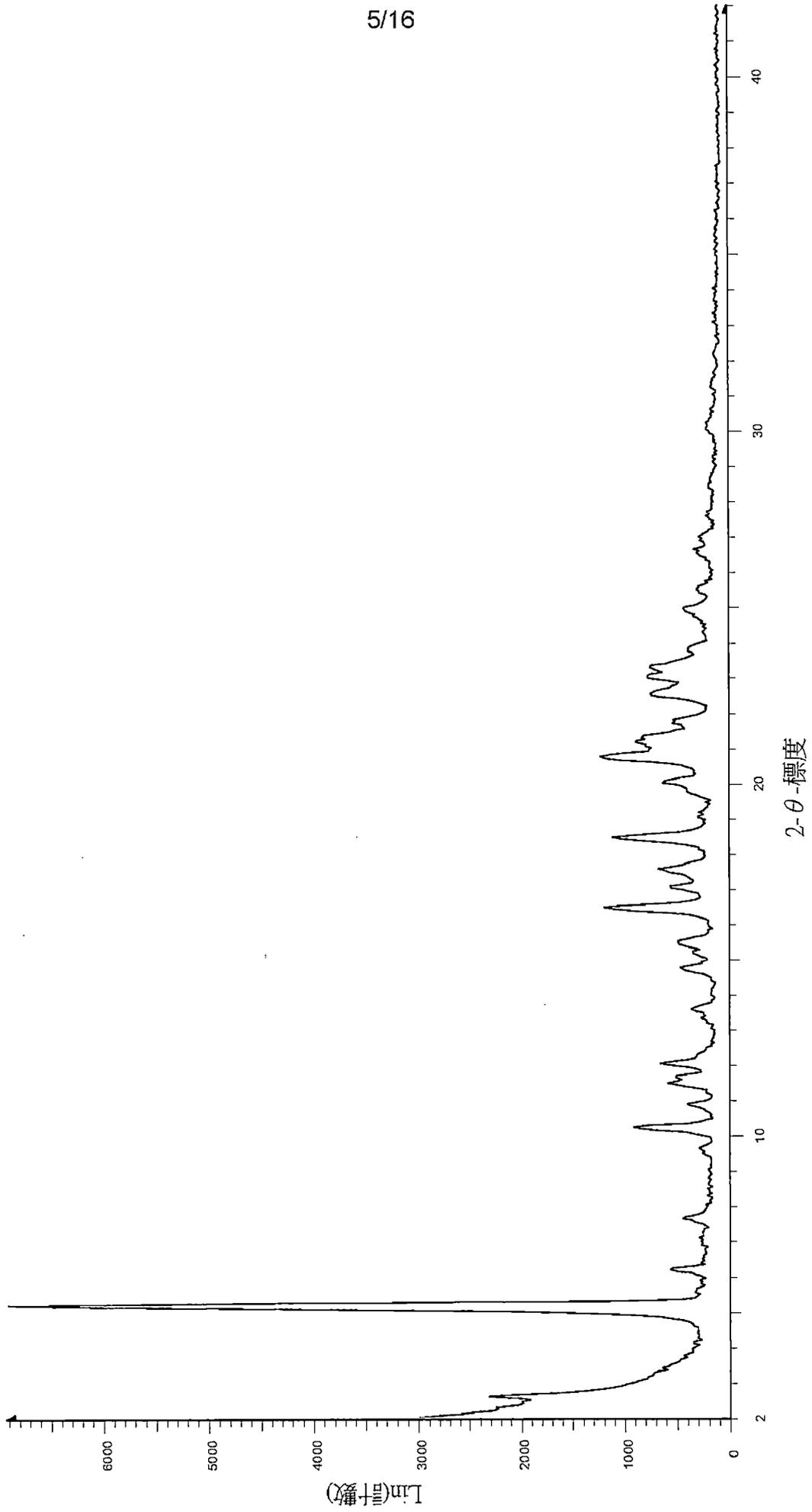


圖 6
型B的紅外線(IR)光譜

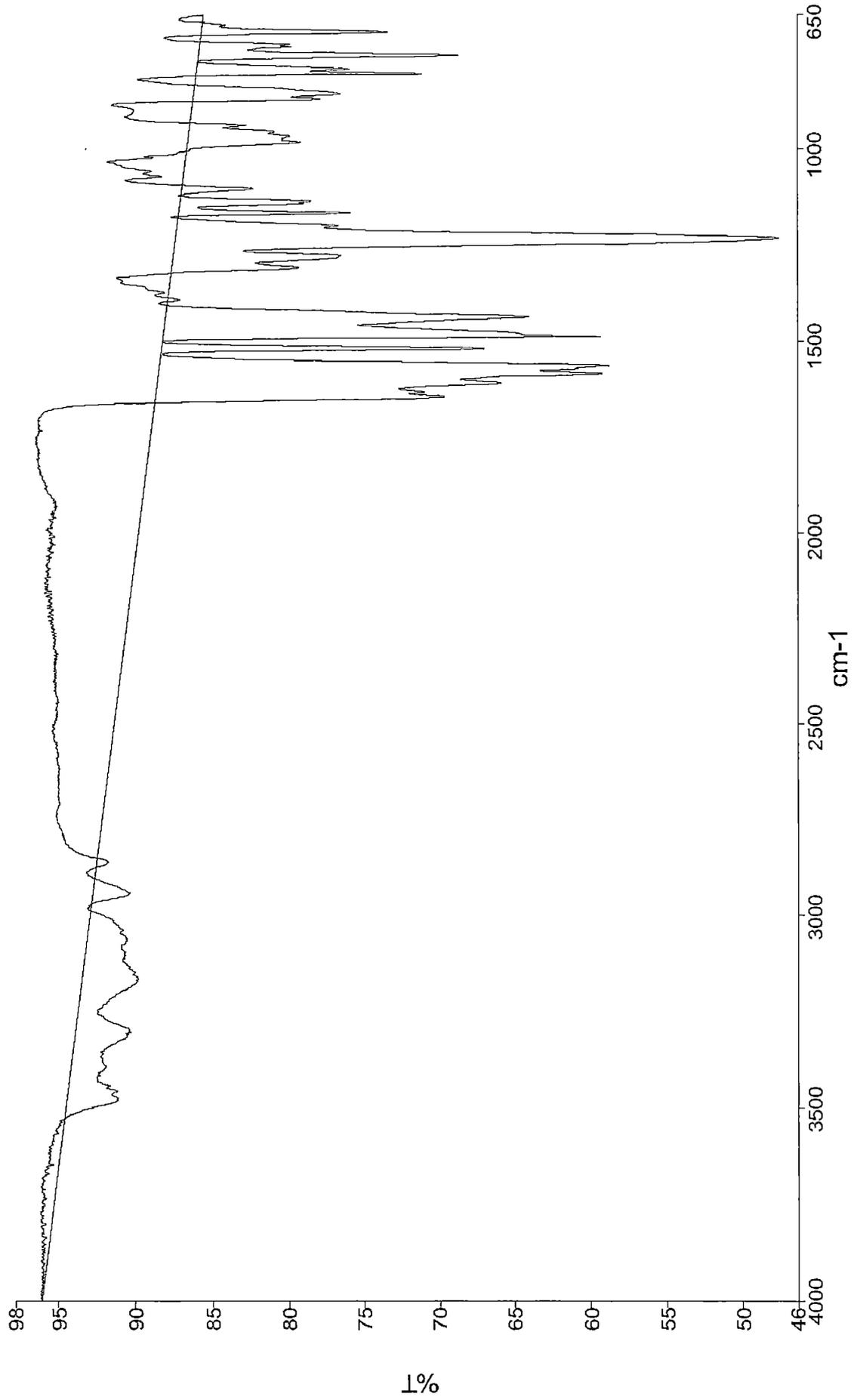
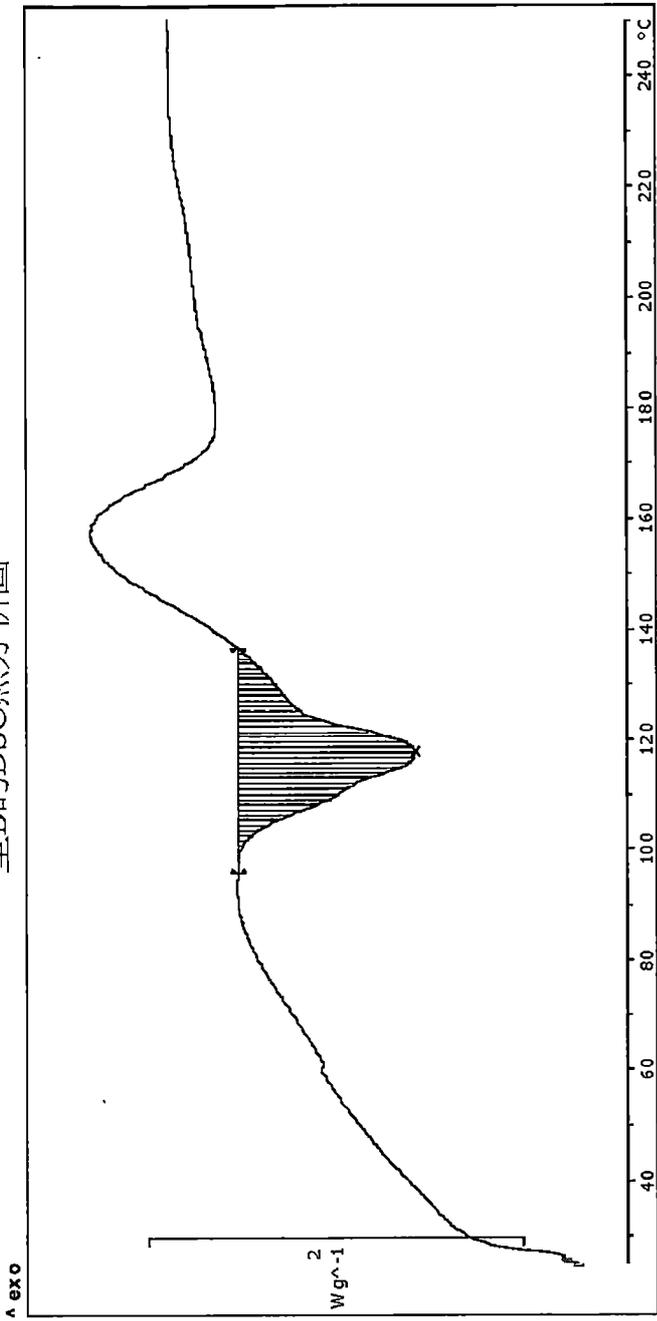
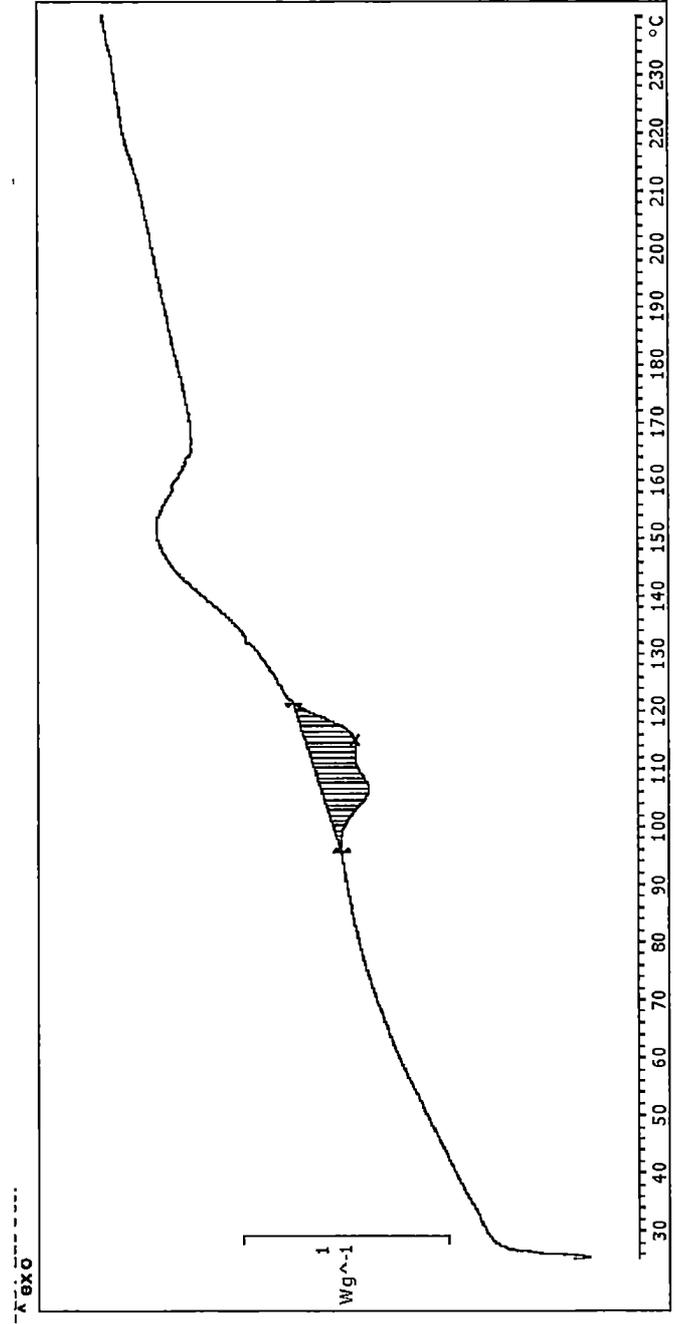


圖 7
型B的DSC熱分析圖



型B於20°C/min



型B於10°C/min

圖 8
型B的TGA熱分析圖

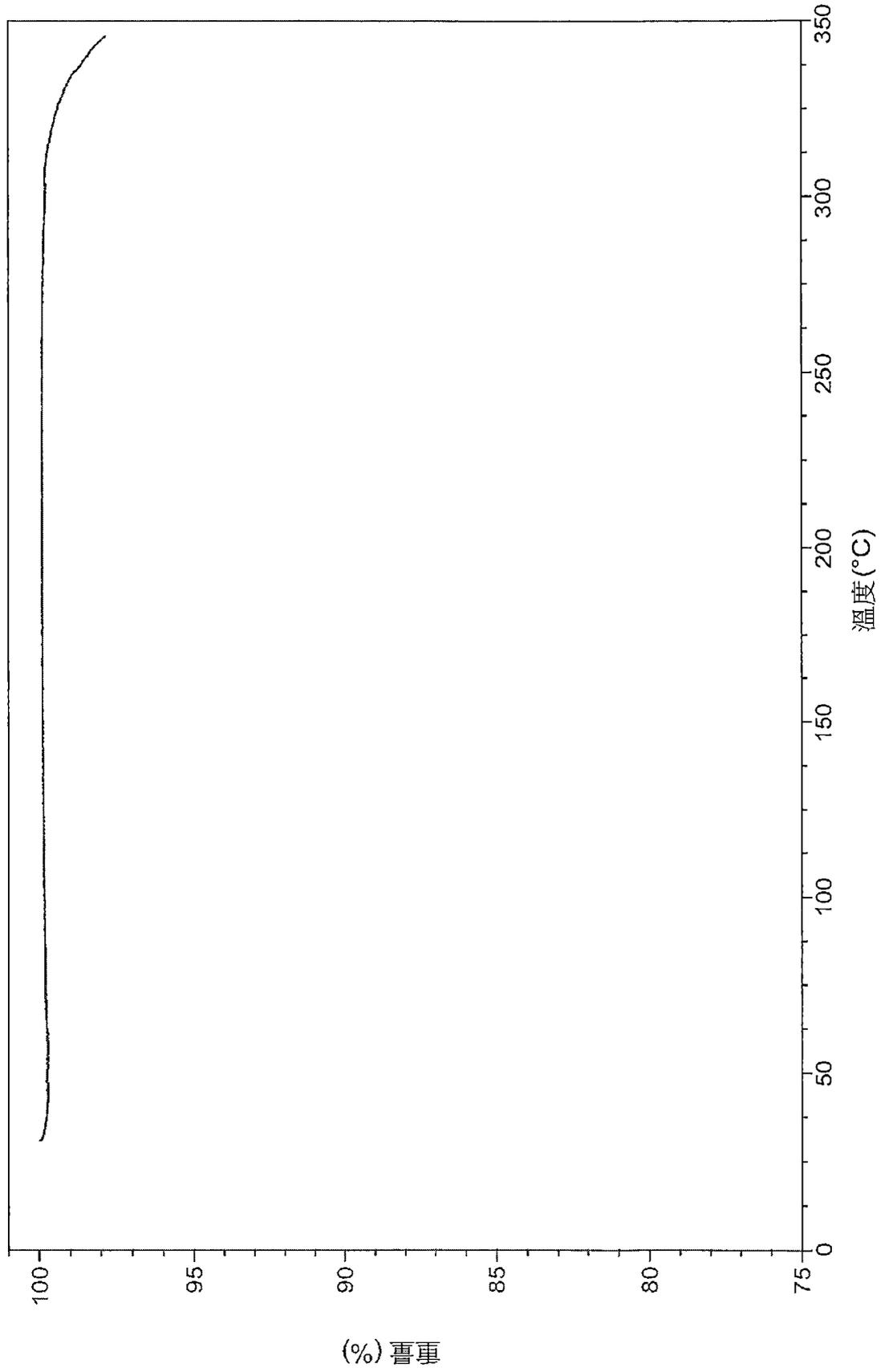


圖 9

型C的XRPD圖樣

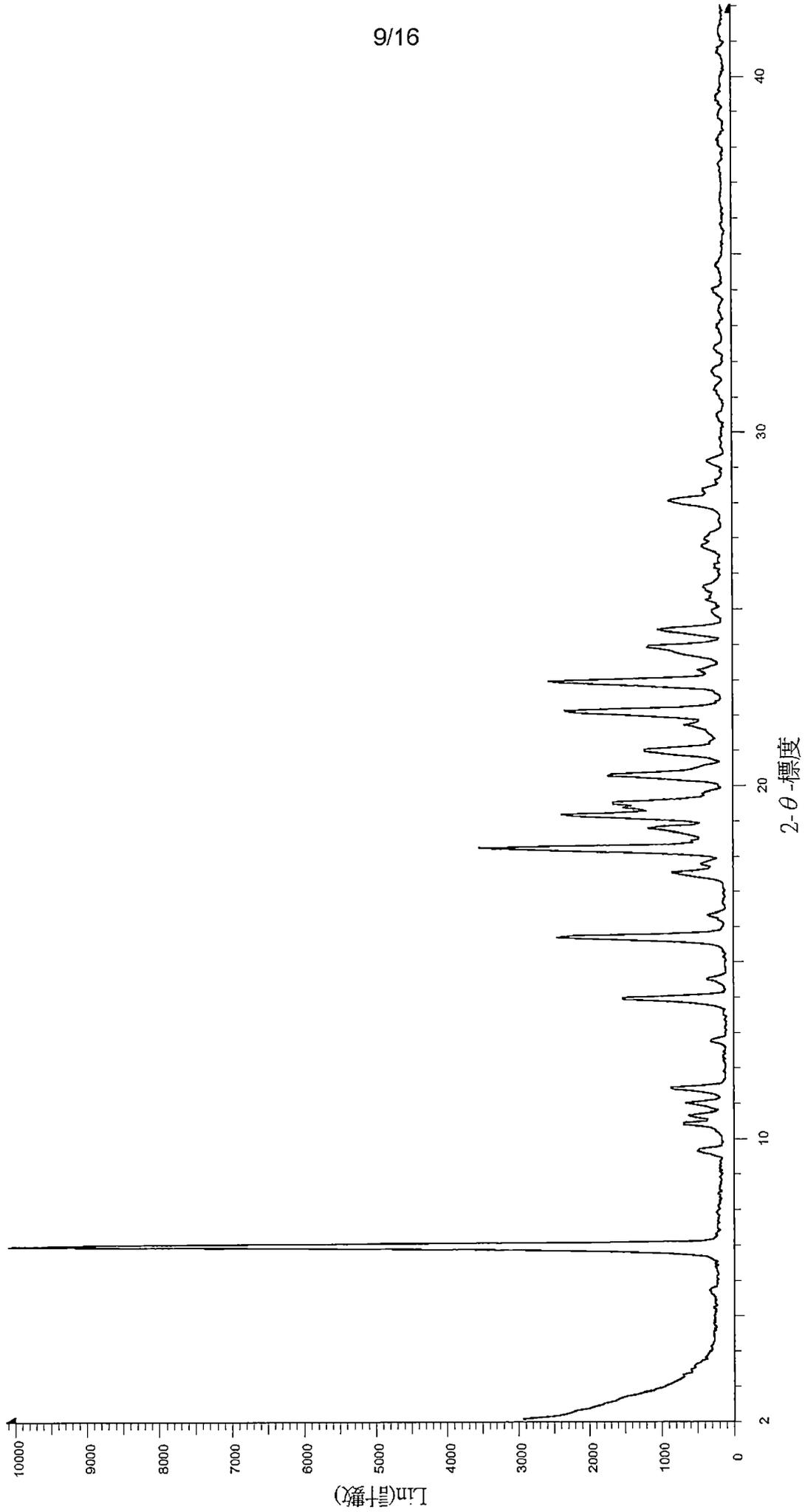


圖 10
型C的DSC熱分析圖

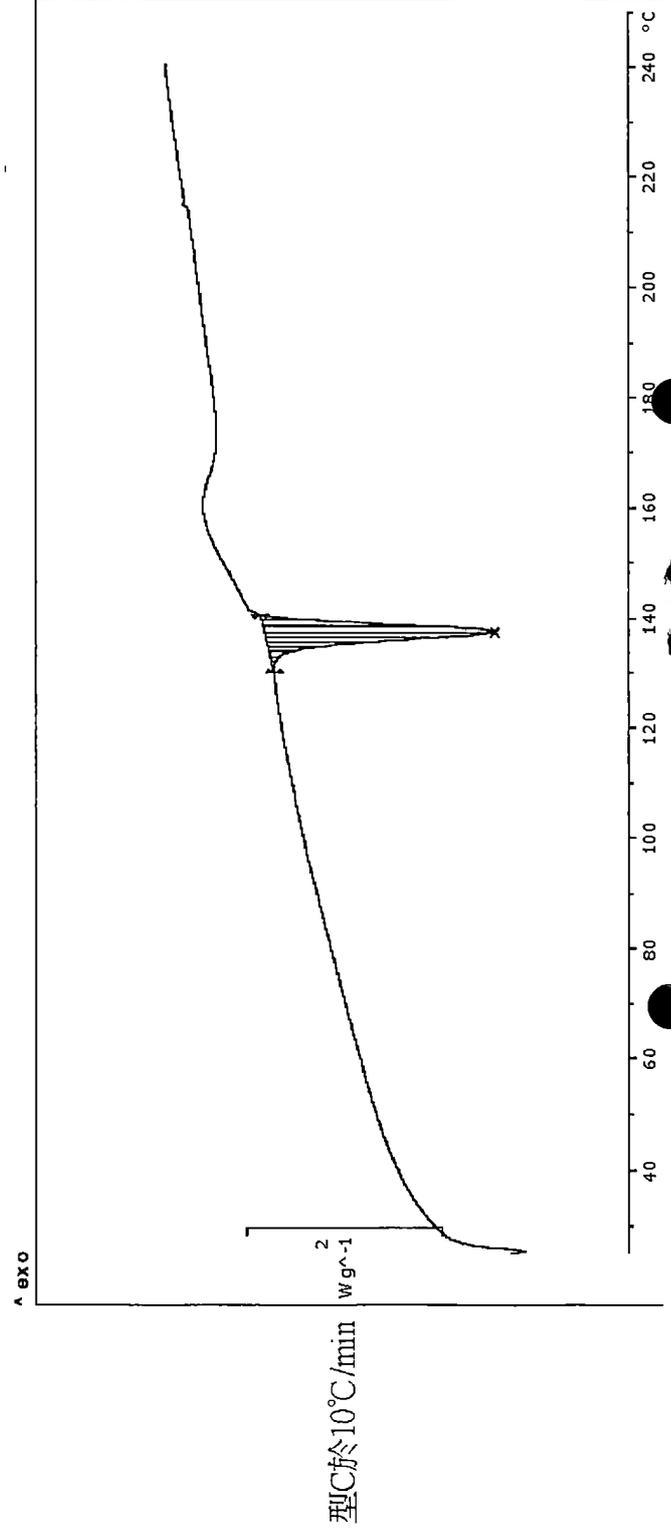
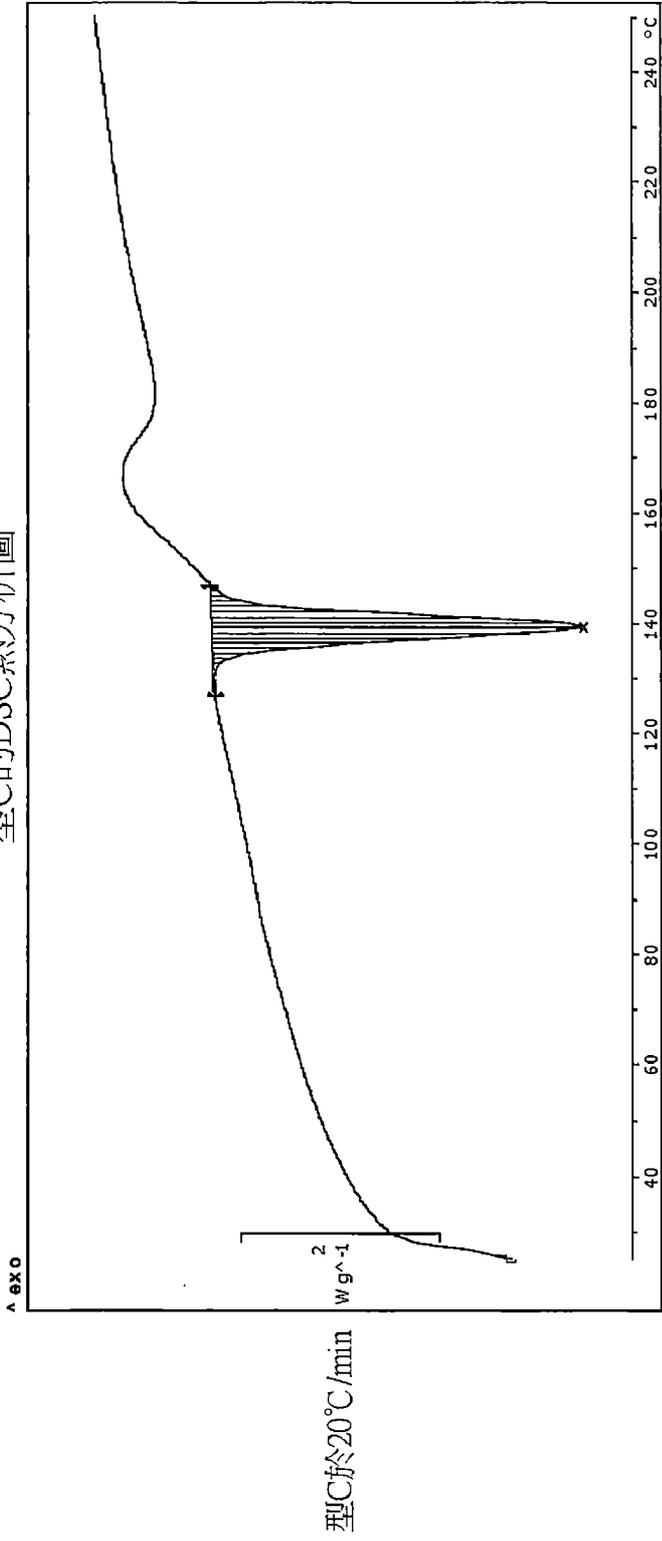




圖 11

型C的TGA熱分析圖

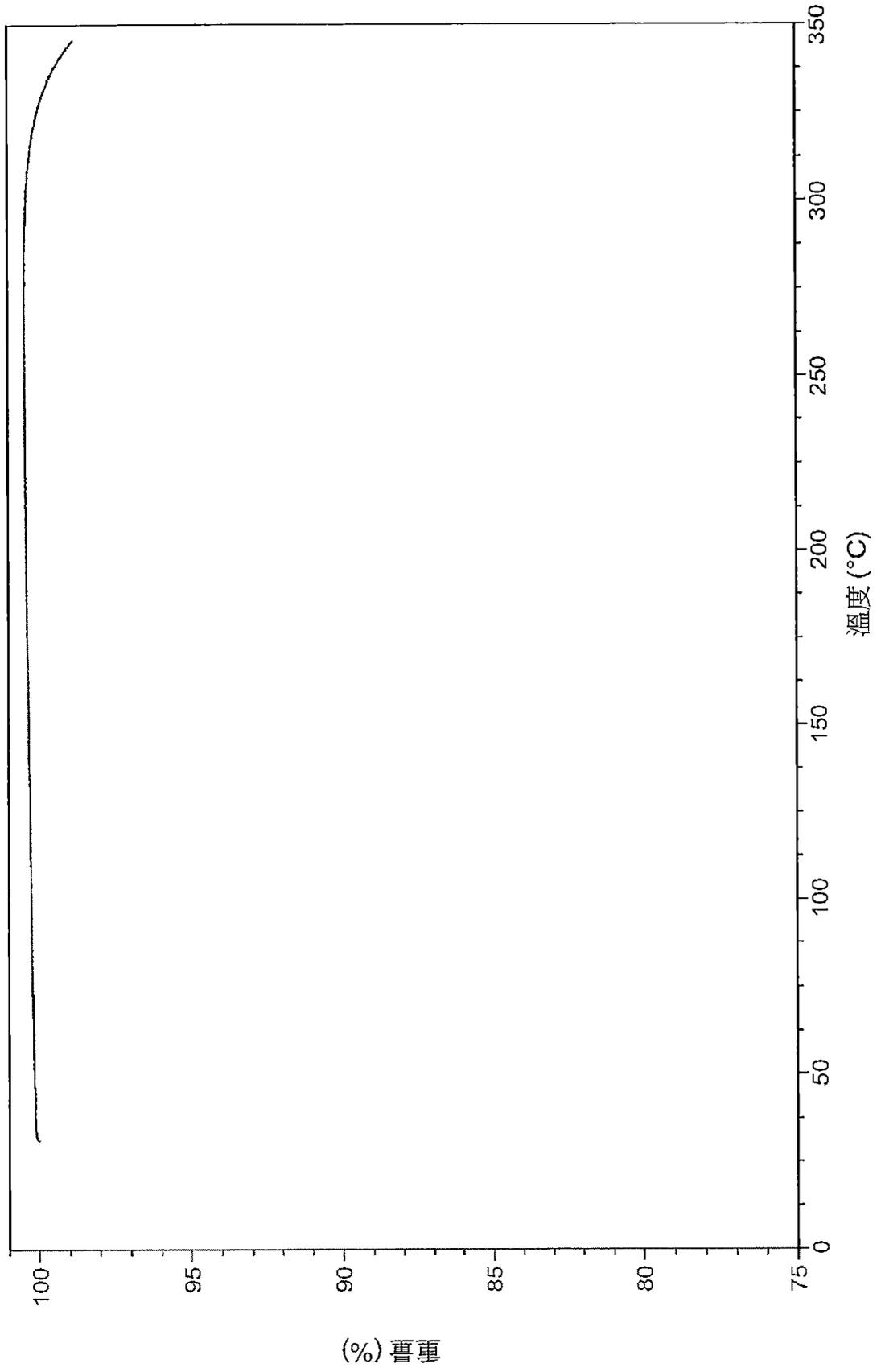


圖 12
型D的XRPD圖樣

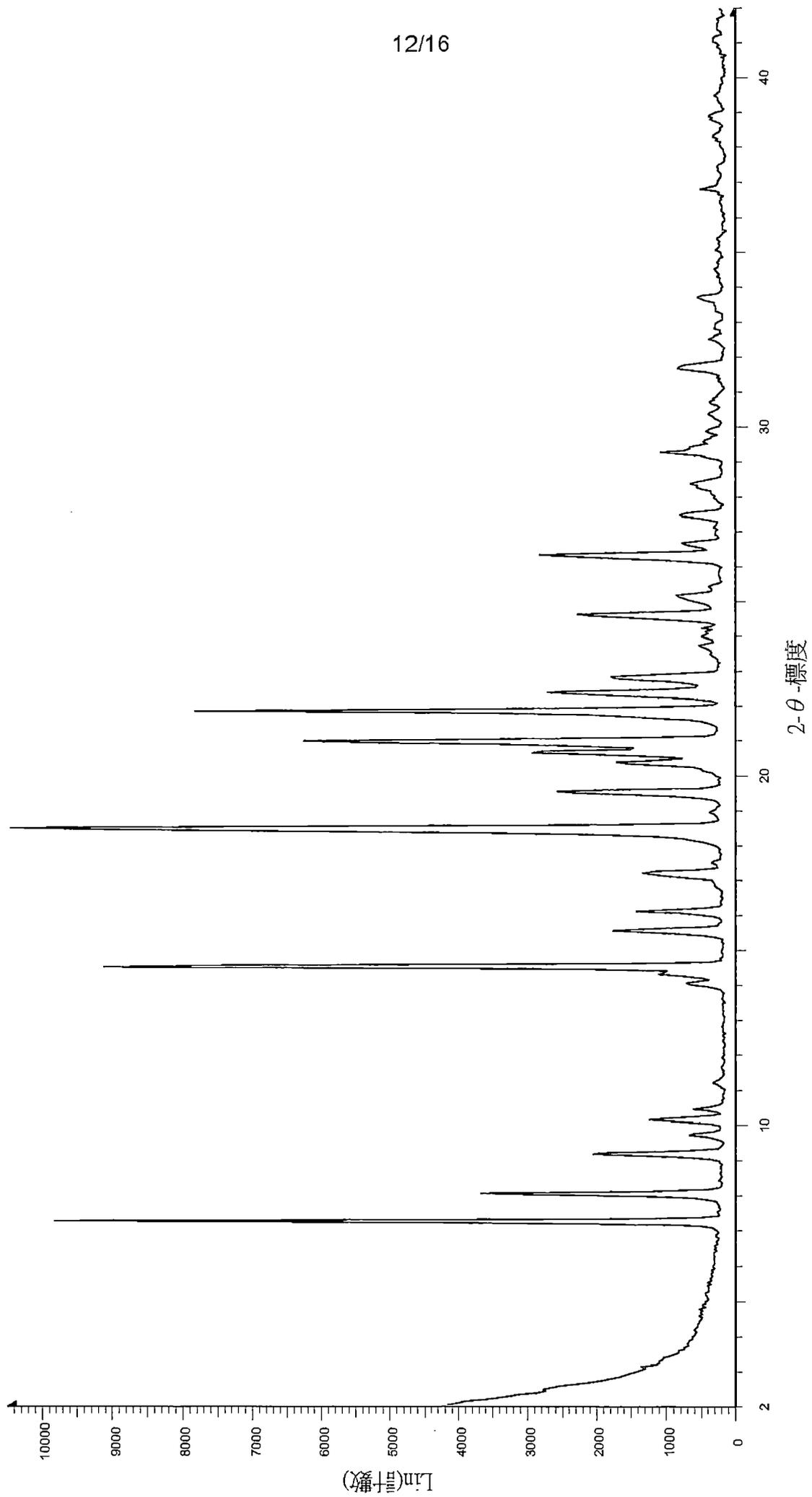


圖 13

型D的TGA熱分析圖

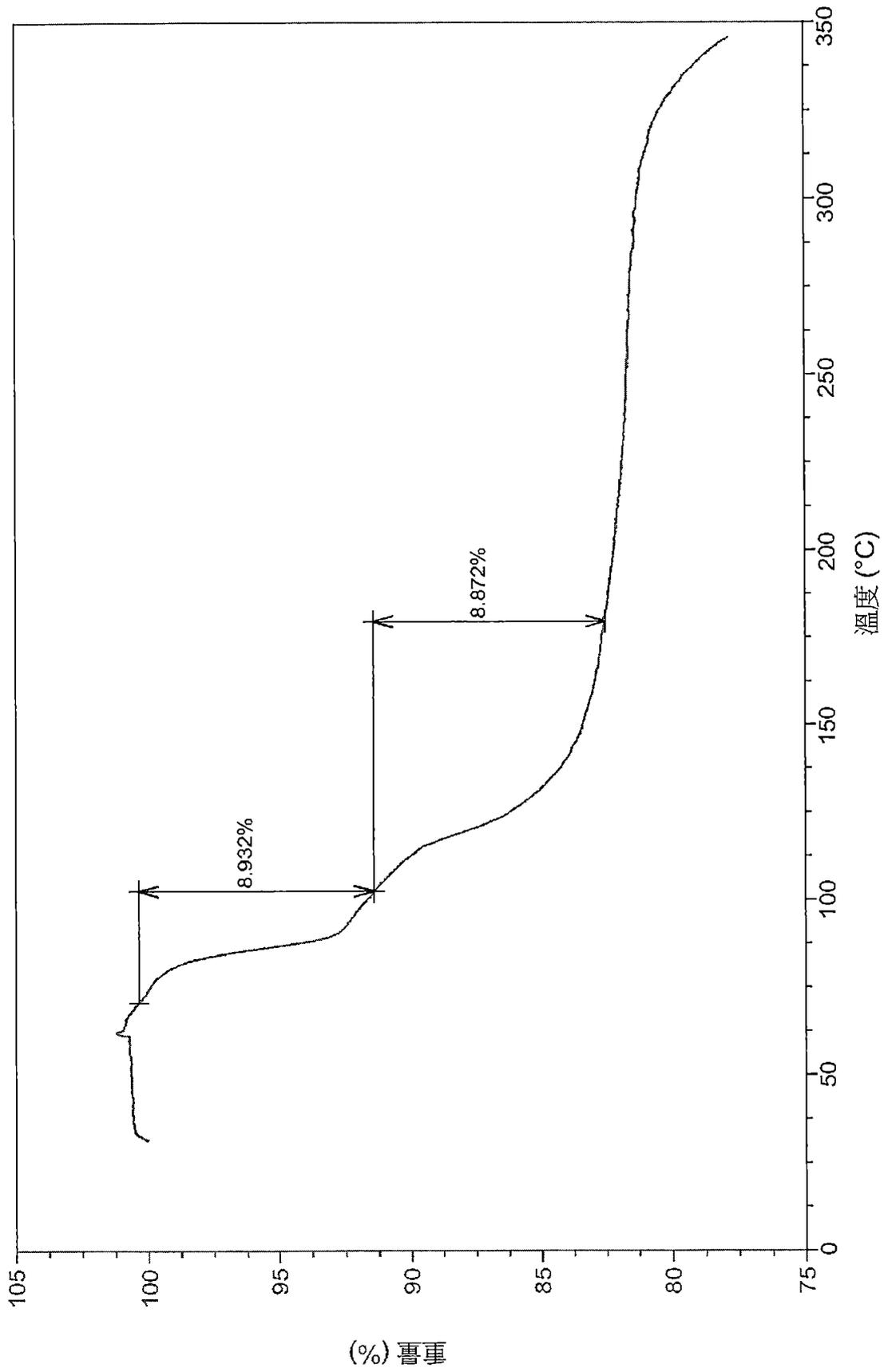


圖 14
型E的XRPD圖樣

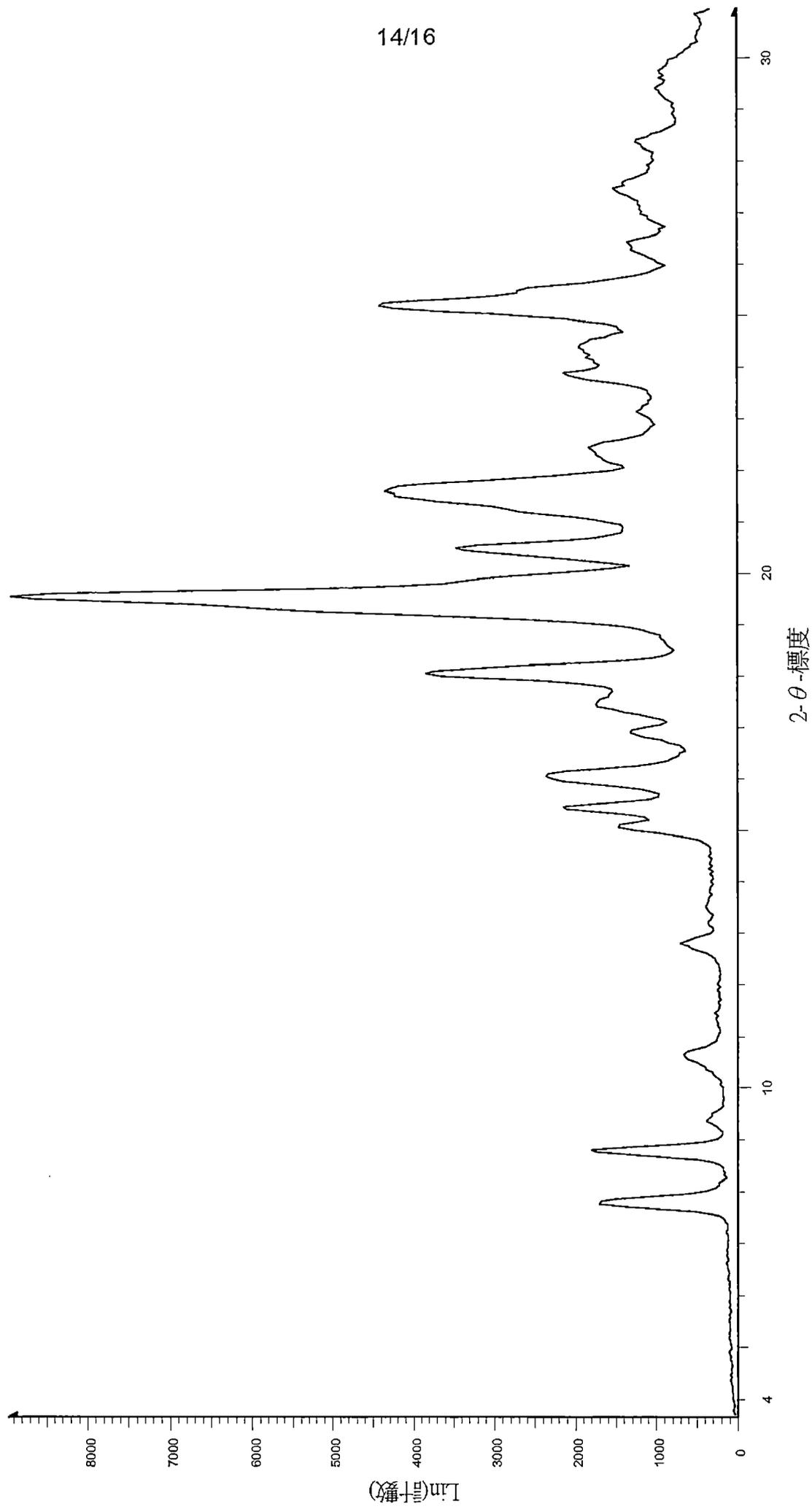


圖 15

型的TG/DSC熱分析圖

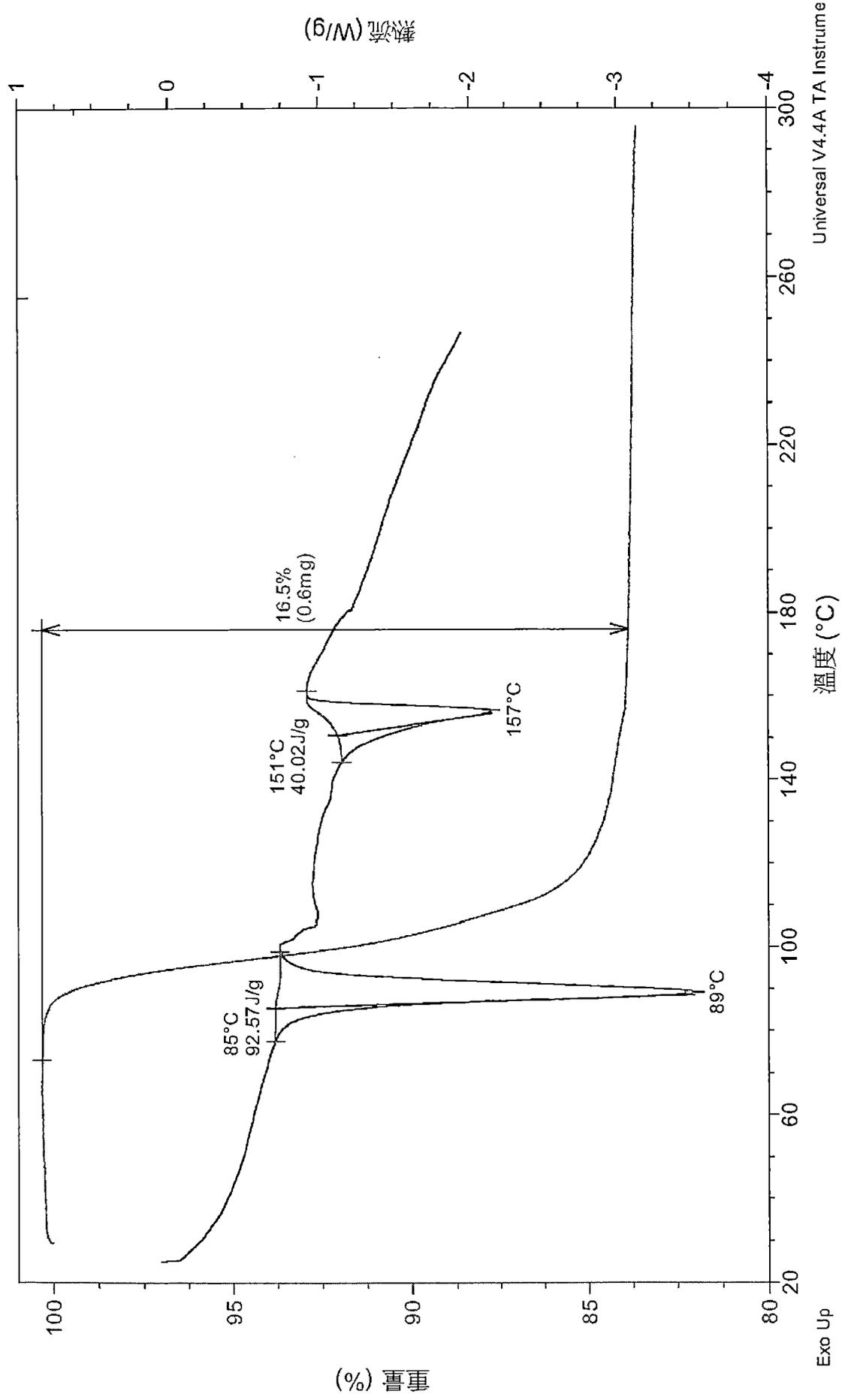
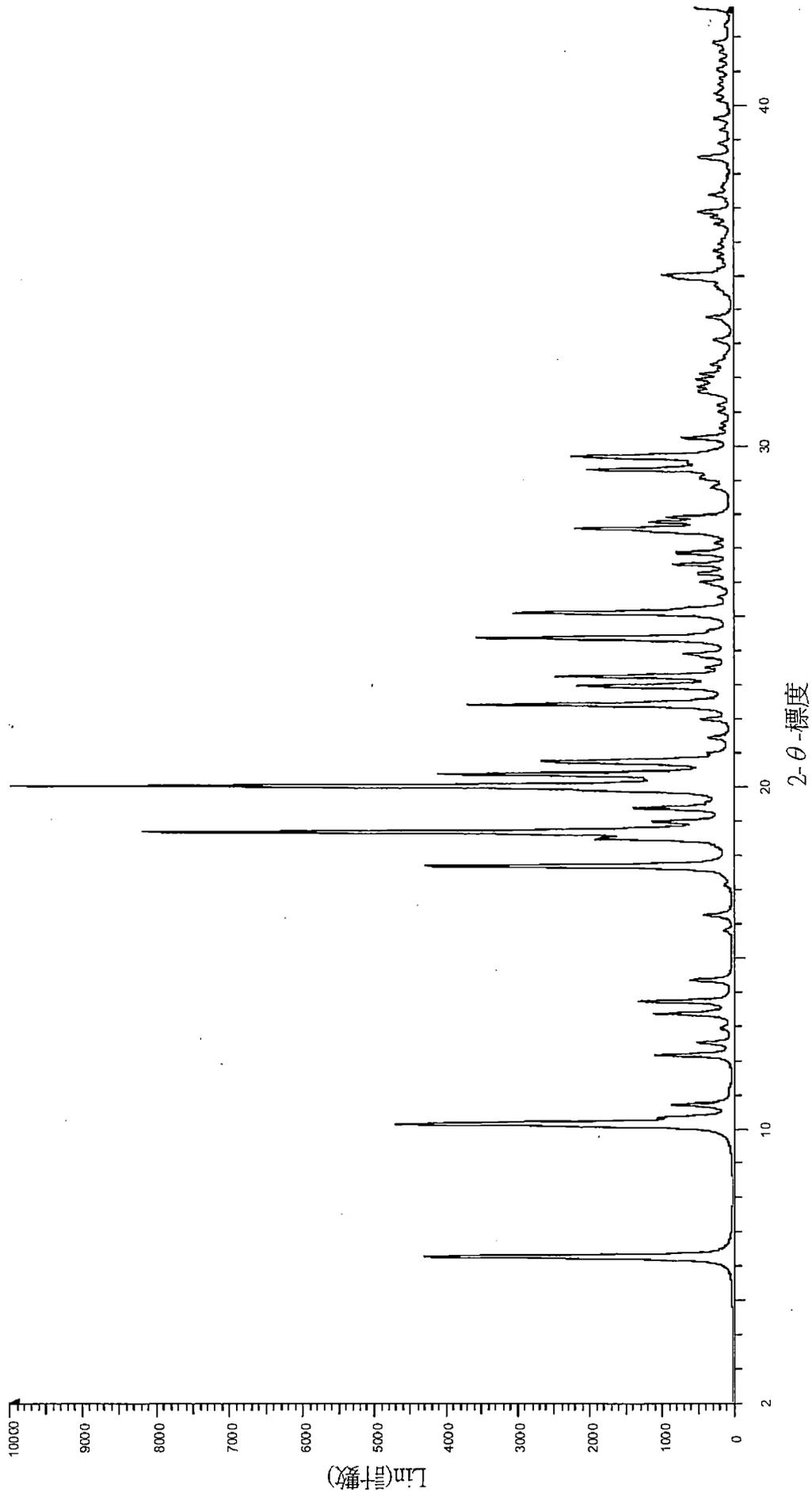


圖 16
型F的模擬XRPD圖樣



申請專利範圍

1. 一種 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-酮的結晶型，其具有之一 X 光粉末繞射 (XRPD) 圖包含 2- θ 峰位在 5.7 ± 0.1 度、 13.6 ± 0.1 度、 16.1 ± 0.1 度、 18.9 ± 0.1 度、 21.3 ± 0.1 度、及 21.6 ± 0.1 度。
2. 一種 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-酮的結晶型，其具有實質上與圖 1 所示者相同的 X 光粉末繞射 (XRPD) 圖。
3. 如請求項 1 之結晶型，其符合下列之一或多者：
 - (a) 該結晶型於 40°C 及 75% 相對濕度 (RH) 儲存至少一週後具有實質上相同的 X 光粉末繞射 (XRPD) 圖；
 - (b) 該結晶型於 25°C 及 97% 相對濕度 (RH) 儲存至少一週後具有實質上相同的 X 光粉末繞射 (XRPD) 圖；
 - (c) 該結晶型具有如圖 3 所示之差分掃描量熱術 (DSC) 熱分析圖；
 - (d) 該結晶型具有一在約 157°C 有一峰的吸熱的 DSC 熱分析圖；
 - (e) 該結晶型具有約 155 - 156°C 的熔點溫度；
 - (f) 該結晶型具有如圖 2 顯示之紅外線 (IR) 光譜；
 - (g) 該結晶型具有一在約 1584 cm^{-1} 、約 1240 cm^{-1} 、約 1147 cm^{-1} 、約 1134 cm^{-1} 、約 1099 cm^{-1} 、及約 1067 cm^{-1} 之

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

處有峰的紅外線(IR)光譜；

- (h) 該結晶型具有如圖4顯示之熱重分析(TGA)熱分析圖；
 - (i) 該結晶型係非吸濕性的。
4. 如請求項3之結晶型，其中該IR光譜在約 1584 cm^{-1} 、約 1240 cm^{-1} 、約 1147 cm^{-1} 、約 1134 cm^{-1} 、約 1099 cm^{-1} 、及約 1067 cm^{-1} 之處有峰。
 5. 如請求項1至2中任一項之結晶型，其中該DSC熱分析圖具有在約 157°C 有一峰的吸熱。
 6. 如請求項5之結晶型，其中該DSC熱分析圖具有在約 154°C 開始的吸熱。
 7. 如請求項6之結晶型，其中該DSC熱分析圖具有在約 159°C 的放熱。
 8. 如請求項7之結晶型，其中該DSC熱分析圖係藉由在一為 10°C /分鐘的速率下對該結晶型進行加熱而被產生。
 9. 如請求項1之結晶型，其中該結晶型係未溶劑化的(unsolvated)。
 10. 如請求項3之結晶型，其中該結晶型進一步具有下列性質中之至少一者：
 - (i) 如圖1所示之X光粉末繞射(XRPD)圖；
 - (ii) 在約pH 8時有約0.013毫克/毫升的觀測水中溶解度；或
 - (iii) 該等之組合。
 11. 一種藥學調配物，其包含如請求項1至10中任一項之結

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

晶型及至少一種藥學上可接受之成分。

12. 如請求項11之藥學調配物，其中該至少一種藥學上可接受之成分包含一稀釋劑。
13. 如請求項11之藥學調配物，其中該至少一種藥學上可接受之成分包含一潤滑劑。
14. 一種藥學調配物，其包含：
 - (a) 如請求項1至10中任一項之結晶型；
 - (b) 一稀釋劑；以及
 - (c) 一潤滑劑。
15. 一種用以經口投藥之藥學調配物，其包含：
 - (a) 約40毫克至約200毫克的如請求項1至10中任一項之結晶型；
 - (b) 約40 wt%至約50 wt%的稀釋劑；以及
 - (c) 約0.2 wt%至約1.0 wt%的潤滑劑。
16. 如請求項15之藥學調配物，其進一步包含一崩散劑。
17. 如請求項16之藥學調配物，其進一步包含一界面活性劑。
18. 一種製造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-酮之藥學調配物的方法，其包含混合一或多種賦形劑與一經分離之如請求項1至10中任一項之結晶型。
19. 如請求項18之方法，其中該等賦形劑中之一或多者包含一固體賦形劑。
20. 如請求項19之方法，其進一步包含研磨該一或多種賦形

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

劑及該結晶型之混合物。

21. 如請求項20之方法，其進一步包含放置該一或多種賦形劑及該結晶型之混合物於一明膠膠囊內。
22. 如請求項20之方法，其進一步包含放置該一或多種賦形劑及該結晶型之混合物於一非明膠膠囊內。
23. 如請求項21之方法，其中該藥學調配物係於一硬明膠膠囊內。
24. 一種用以經口投藥之藥學調配物，其包含：
 - (a)約40毫克至約200毫克的如請求項1至10中任一項之結晶型；
 - (b)約40 wt%至約50 wt%的稀釋劑；
 - (c)約3 wt%至約10 wt%的崩散劑；
 - (d)約2 wt%至約7 wt%的界面活性劑；及
 - (e)約0.2 wt%至約1.0 wt%的潤滑劑。
25. 如請求項24之藥學調配物，其中該稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、葡萄糖結合劑 (dextrans)、麥芽糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、環糊精類、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改質澱粉、微晶型纖維素 (microcrystalline cellulose)、微纖維素 (microcellulose)、及滑石。
26. 如請求項25之藥學調配物，其中該稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、磷酸鈣、澱粉、改質澱粉、微晶型纖維素、及微纖維素。

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

27. 如請求項26之藥學調配物，其中該稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、甘露糖醇、磷酸鈣、澱粉、改質澱粉、及微晶型纖維素。
28. 如請求項27之藥學調配物，其中該稀釋劑係微晶型纖維素。
29. 如請求項24之藥學調配物，其中該崩散劑係選自於由下列所組成之組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基晶型纖維素(methylcrystalline cellulose)、甲基纖維素(methylcellulose)、交聯羧甲基纖維素(croscarmellose)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、經交聯的羧基甲基纖維素鈉(cross-linked sodium carboxymethylcellulose)、經交聯的羧基甲基纖維素(cross-linked carboxymethylcellulose)、經交聯的交聯羧甲基纖維素(cross-linked croscarmellose)、經交聯的澱粉、經交聯的聚合物、經交聯的聚乙烯吡咯烷酮(cross-linked polyvinylpyrrolidone)、褐藻酸鈉、黏土、及樹膠。
30. 如請求項29之藥學調配物，其中該經交聯的澱粉係乙醇酸澱粉鈉。
31. 如請求項29之藥學調配物，其中該經交聯的聚合物係交聯聚維酮(crospovidone)。
32. 如請求項29之藥學調配物，其中該崩散劑係選自於由下列所組成之組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基晶型纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

羧甲基纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉、交聯聚維酮、褐藻酸鈉、黏土、及樹膠。

33. 如請求項32之藥學調配物，其中該崩散劑係選自於由下列所組成之組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基晶型纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉、及交聯聚維酮。
34. 如請求項33之藥學調配物，其中該崩散劑係選自於由下列所組成之組群：交聯羧甲基纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉、及交聯聚維酮。
35. 如請求項34之藥學調配物，其中該崩散劑係交聯羧甲基纖維素鈉。
36. 如請求項24之藥學調配物，其中該界面活性劑係選自於由下列所組成之組群：月桂硫酸鈉、山梨糖醇酐單油酸酯(sorbitan monooleate)、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯(polyoxyethylene sorbitan monooleate)、聚山梨醇酯、聚氧烯共聚物(poloxamers)、膽鹽類、單硬脂酸甘油酯、及環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物。
37. 如請求項36之藥學調配物，其中該界面活性劑係選自於由下列所組成之組群：月桂硫酸鈉、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、聚氧烯共聚物、及環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物。
38. 如請求項37之藥學調配物，其中該界面活性劑係選自於由下列所組成之組群：月桂硫酸鈉、聚氧烯共聚物、及環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物。

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

39. 如請求項38之藥學調配物，其中該界面活性劑係月桂硫酸鈉。

40. 如請求項24之藥學調配物，其中該潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂基反丁烯二酸鈉(sodium stearyl fumarate)、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、及蠟。

41. 如請求項40之藥學調配物，其中該潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、滑石、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂、及硬脂酸鋅。

42. 如請求項41之藥學調配物，其中該潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、滑石、硬脂基反丁烯二酸鈉、及硬脂酸鎂。

43. 如請求項42之藥學調配物，其中該潤滑劑係硬脂酸鎂。

44. 如請求項14之藥學調配物，其中：

該稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、葡萄糖結合劑、麥芽糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、環糊精類、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改質澱粉、微晶型纖維素、微纖維素、及滑石；以及

該潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、及蠟。

45. 如請求項14之藥學調配物，其中：

該稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、磷酸鈣、

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

澱粉、改質澱粉、微晶型纖維素及微纖維素；以及

該潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、滑石、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂及硬脂酸鋅。

46. 如請求項14之藥學調配物，其中：

該稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、甘露糖醇、磷酸鈣、澱粉、改質澱粉及微晶型纖維素；以及

該潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、滑石、硬脂基反丁烯二酸鈉及硬脂酸鎂。

47. 如請求項17之藥學調配物，其中：

該稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、葡萄糖結合劑、麥芽糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、環糊精類、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改質澱粉、微晶型纖維素、微纖維素、及滑石；

該崩散劑係選自於由下列所組成之組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基晶型纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、經交聯的羧基甲基纖維素鈉、經交聯的羧基甲基纖維素、經交聯的交聯羧甲基纖維素、經交聯的澱粉、經交聯的聚合物、經交聯的聚乙烯吡咯烷酮、褐藻酸鈉、黏土、及樹膠；

該界面活性劑係選自於由下列所組成之組群：月桂硫酸鈉、山梨糖醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、聚氧烯共聚物、膽鹽類、單硬脂酸

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

甘油酯、及環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物；且

該潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、及蠟。

48. 如請求項17之藥學調配物，其中：

該稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、磷酸鈣、澱粉、改質澱粉、微晶型纖維素、及微纖維素；

該崩散劑係選自於由下列所組成之組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基晶型纖維素、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉、及交聯聚維酮；

該界面活性劑係選自於由下列所組成之組群：月桂硫酸鈉、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、聚氧烯共聚物、及環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物；且

該潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、滑石、硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂、及硬脂酸鋅。

49. 如請求項17之藥學調配物，其中：

該稀釋劑係選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、甘露糖醇、磷酸鈣、澱粉、改質澱粉、及微晶型纖維素；

該崩散劑係選自於由下列所組成之組群：交聯羧甲基纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉、及交聯聚維酮；

該界面活性劑係選自於由下列所組成之組群：月桂

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

硫酸鈉、聚氧烯共聚物、及環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物；且

該潤滑劑係選自於由下列所組成之組群：硬脂酸、滑石、硬脂基反丁烯二酸鈉、及硬脂酸鎂。

50. 一種用以經口投藥之藥學調配物，其包含：

(a) 約40毫克至約200毫克的如請求項1至10中任一項之結晶型；

(b) 約40 wt%至約50 wt%的微晶型纖維素；

(c) 約3 wt%至約10 wt%的交聯羧甲基纖維素鈉；

(d) 約2 wt%至約7 wt%的月桂硫酸鈉；及

(e) 約0.2 wt%至約1.0 wt%的硬脂酸鎂。

51. 一種用以經口投藥之藥學調配物，其包含：

(a) 約40 wt%至約50 wt%的如請求項1至10中任一項之結晶型；

(b) 約40 wt%至約50 wt%的微晶型纖維素 (microcrystalline cellulose)；

(c) 約3 wt%至約10 wt%的交聯羧甲基纖維素鈉 (croscarmellose sodium)；

(d) 約2 wt%至約7 wt%的月桂硫酸鈉；及

(e) 約0.2 wt%至約1.0 wt%的硬脂酸鎂。

52. 一種用以經口投藥之藥學調配物，其包含：

(a) 140毫克的如請求項1至10中任一項之結晶型；

(b) 151.4毫克的微晶型纖維素；

(c) 23.0毫克的交聯羧甲基纖維素鈉；

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

- (d) 14.0毫克的月桂硫酸鈉；及
 - (e) 1.6毫克的硬脂酸鎂。
53. 一種用以經口投藥之藥學調配物，其包含：
- (a) 140毫克的如請求項1至10中任一項之結晶型；
 - (b) 45.9 wt%的微晶型纖維素；
 - (c) 7.0 wt%的交聯羧甲基纖維素鈉；
 - (d) 4.2 wt%的月桂硫酸鈉；及
 - (e) 0.5 wt%的硬脂酸鎂。
54. 一種用以經口投藥之藥學調配物，其包含：
- (a) 約40毫克至約200毫克的如請求項1至10中任一項之結晶型；
 - (b) 約40 wt%至約50 wt%的微晶型纖維素；以及
 - (c) 約0.2 wt%至約1.0 wt%的硬脂酸鎂。
55. 如請求項54之藥學調配物，其中該劑型為一硬明膠膠囊。
56. 一種如請求項1至10中任一項之結晶型或如請求項55之藥學調配物於製造一藥物之用途，該藥物係用於治療癌症。
57. 如請求項56之用途，其中該癌症係為B細胞惡性腫瘤。
58. 如請求項56之用途，其中該癌症係為血液惡性疾病。
59. 如請求項56之用途，其中該癌症係選自於由下列所組成之群組：慢性淋巴細胞性白血病(CLL)/小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、套膜細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、邊緣帶淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、及多發

第 102119583 號專利再審查案申請專利範圍替換本 107.10.19

性骨髓瘤。

60. 如請求項56之用途，其中該癌症係為淋巴瘤、白血病或固態腫瘤。

61. 如請求項56之用途，其中該癌症係為瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、B細胞前淋巴細胞性白血病(B-cell prolymphocytic leukemia)、淋巴漿細胞性淋巴瘤/沃登史東巨球蛋白血症 (lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia)、脾邊緣帶淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結節外邊緣帶B細胞淋巴瘤(extranodal marginal zone B cell lymphoma)、結邊緣帶B細胞淋巴瘤、套膜細胞淋巴瘤、縱膈腔(胸腺)大B細胞淋巴瘤 [mediastinal (thymic) large B cell lymphoma]、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤(primary effusion lymphoma)、伯基特淋巴瘤/白血病(burkitt lymphoma/leukemia)、或淋巴瘤樣肉芽腫。

62. 一種如請求項55之藥學調配物於製造一藥物之用途，該藥物係用於治療移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)。