



(21)申請案號：104140382

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/03 美國

62/086,945

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

美國

(72)發明人：蘇克 蘿拉 SOUCEK, LAURA (ES)；瑪梭 法里斯 丹尼爾 MASSO-VALLES, DANIEL (ES)；剛薩雷茲 托尼 賈塞特 GONZALEZ, TONI JAUSET (ES)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：3 共 67 頁

(54)名稱

治療纖維化之方法

METHODS OF TREATING FIBROSIS

(57)摘要

本發明揭示治療患者中纖維化之方法，其包括將治療有效量之 ACK 抑制劑(例如，BTK 抑制劑，諸如例如不可逆 BTK 抑制劑，諸如例如依魯替尼(ibrutinib))投與有其需要之患者。

Disclosed are methods of treating fibrosis in a patient, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of an ACK inhibitor (e.g., a BTK inhibitor, such as for example an irreversible BTK inhibitor, such as for example, ibrutinib).

指定代表圖：

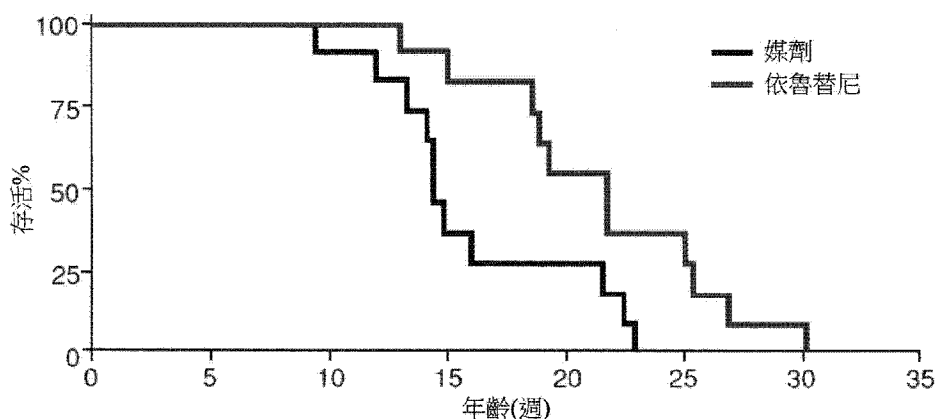


圖 3A

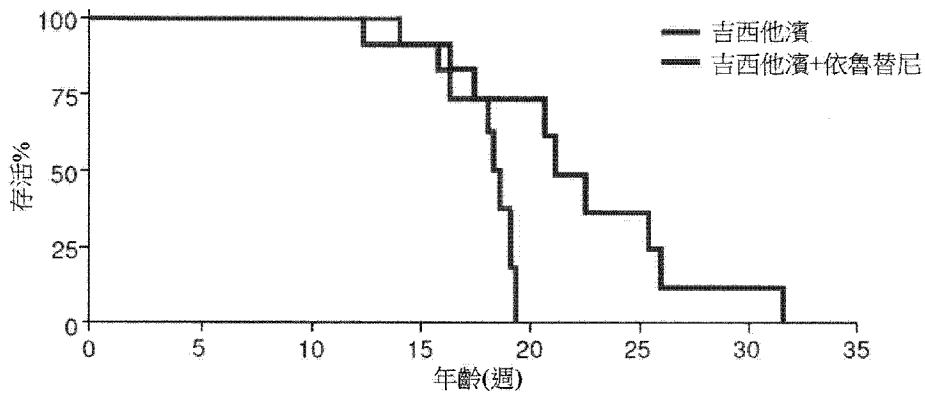
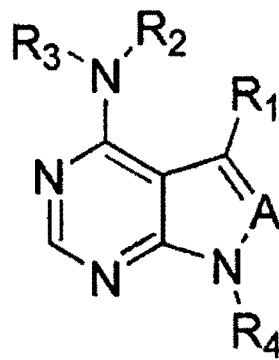


圖 3B

特徵化學式：



式(A)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

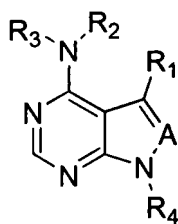
【發明名稱】

治療纖維化之方法

METHODS OF TREATING FIBROSIS

【發明內容】

在一些實施例中，本文揭示治療患者中纖維化之方法，其包括將治療有效量之ACK抑制劑(例如，BTK抑制劑，諸如例如不可逆BTK抑制劑，諸如例如依魯替尼)投與有其需要之患者。在一些實施例中，本文揭示治療患者之纖維化之方法，其包括將治療有效量之具有以下結構之式(A)化合物投與有其需要之患者：



式(A)；

其中：

A係N；

R₁係苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

R₂及R₃獨立地係H；

R₄係L₃-X-L₄-G，其中，

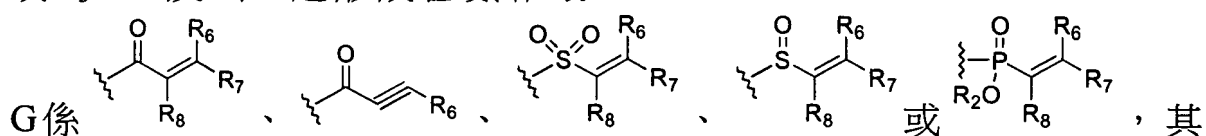
L₃係可選擇的，且當存在時，可為鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X係可選擇的，且當存在時，可為鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NR₉-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR₉C(O)-

、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{=O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}_9-$ 、 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{=O})_2-$ 、
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_9-$ 、 $-\text{NR}_9\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{NO}-$ 、
 $-\text{ON}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}-$ 、雜芳基-、芳基-、 $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{=NR}_{11})\text{NR}_{10}-$ 、
 $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{=NR}_{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}_{11})\text{NR}_{10}-$ 、 $-\text{OC}(\text{=NR}_{11})-$ 或 $-\text{C}(\text{=NR}_{11})\text{O}-$ ；

L_4 係可選擇的，且當存在時，可為鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或 L_3 、 X 及 L_4 一起形成含氮雜環；



中，

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

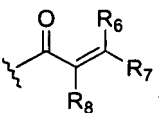
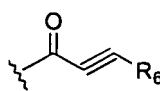
每一 R_9 獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳烷基及經取代或未經取代之低碳環烷基；

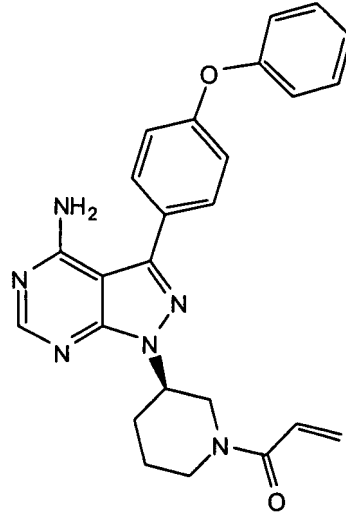
每一 R_{10} 獨立地係H、經取代或未經取代之低碳烷基或經取代或未經取代之低碳環烷基；或

兩個 R_{10} 基團可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

R_{10} 及 R_{11} 可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

每一 R_{11} 獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥上可接受之鹽，由此治療纖維化。在一些實施例中， L_3 、 X 及 L_4 一起形成含氮雜環。在一些實施例中，含氮雜環係六氫吡啶基團。在一些實

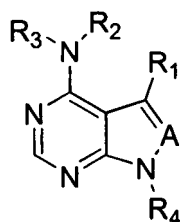
施例中，G係  或 。在一些實施例中，式(A)化合物係 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(依魯替尼)



依魯替尼；

或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，纖維化不與移植物抗宿主疾病(GVHD)相關。在一些實施例中，纖維化不與硬皮病GVHD、肺慢性GVHD或肝臟慢性GVHD相關。在一些實施例中，纖維化係肝臟、肺、胰臟、腎臟、骨髓、心臟、皮膚、腸或關節纖維化。在一些實施例中，纖維化係肝臟纖維化。在一些實施例中，纖維化係肺纖維化。在一些實施例中，纖維化係胰臟纖維化。在一些實施例中，患者患有硬化、慢性胰臟炎、囊腫纖維化或癌症。在一些實施例中，癌症係實體腫瘤。在一些實施例中，實體腫瘤選自由以下組成之群：肛門癌；闌尾癌；膽管癌；膀胱癌；腦瘤；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；未明原發癌(CUP)；食管癌；眼癌；輸卵管癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑色素瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；胰管腺癌；副甲狀腺疾病；陰莖癌；垂體瘤；前列腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；睪丸癌；喉癌；甲狀腺癌；子宮癌；陰道癌；及外陰癌。在一些實施例中，實體腫瘤係胰臟癌。在一些實施例中，癌症係胰管腺癌。

在一些實施例中，本文揭示治療患者中胰臟癌之方法，其包括將治療有效量之ACK抑制劑(例如，BTK抑制劑，例如不可逆BTK抑制劑，例如依魯替尼)及治療有效量之吉西他濱(gemcitabine)投與有其需要之患者。在一些實施例中，本文揭示治療患者之胰臟癌之方法，其包括將治療有效量之具有以下結構之式(A)化合物及治療量之吉西他濱投與有其需要之患者：



式(A)；

其中：

A係N；

R₁係苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

R₂及R₃獨立地係H；

R₄係L₃-X-L₄-G，其中，

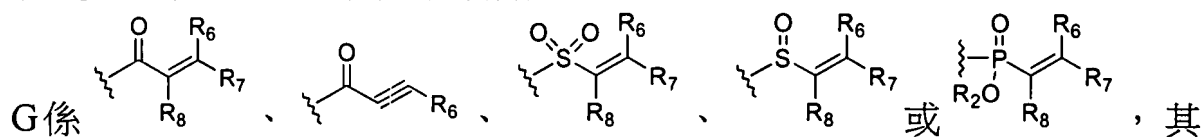
L₃係可選擇的，且當存在時，可為鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X係可選擇的，且當存在時，可為鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NR₉-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR₉C(O)-、-C(O)NR₉-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-S(=O)₂NR₉-、-NR₉S(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR₉-、-NR₉C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR₁₀C(O)NR₁₀-、雜芳基-、芳基-、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-、-NR₁₀C(=NR₁₁)-、-C(=NR₁₁)NR₁₀-、-OC(=NR₁₁)-或-C(=NR₁₁)O-；

L₄係可選擇的，且當存在時，可為鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代

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

或L₃、X及L₄一起形成含氮雜環；



中，

R₆、R₇及R₈獨立地選自下列之中：H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

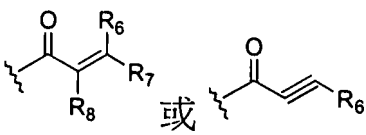
每一R₉獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳烷基及經取代或未經取代之低碳環烷基；

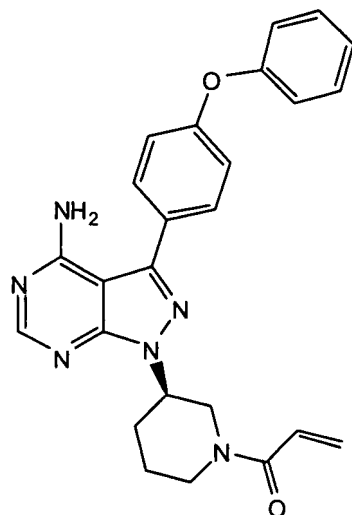
每一R₁₀獨立地係H、經取代或未經取代之低碳烷基或經取代或未經取代之低碳環烷基；或

兩個R₁₀基團可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

R₁₀及R₁₁可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

每一R₁₁獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥上可接受之鹽，由此治療胰臟癌。在一些實施例中，L₃、X及L₄一起形成含氮雜環。在一些實施例中，含氮雜環係六氫吡啶基團。在一些實

施例中，G係 。在一些實施例中，式(A)化合物係(R)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(依魯替尼)



依魯替尼；

或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，胰臟癌係胰管腺癌。在一些實施例中，與僅投與吉西他濱相比，患者之存活增加。在一些實施例中，胰臟纖維化減少。在一些實施例中，共投與ACK抑制劑(例如式A化合物或依魯替尼)及吉西他濱之效力較僅投與吉西他濱大5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%。在一些實施例中，共投與ACK抑制劑及吉西他濱之效力較僅投與吉西他濱大50%。在一些實施例中，共投與ACK抑制劑及吉西他濱之效力較僅投與ACK抑制劑大5%、10%、15%、20%、25%、30%或35%。在一些實施例中，共投與ACK抑制劑及吉西他濱之效力較僅投與ACK抑制劑大25%。在一些實施例中，ACK抑制劑及吉西他濱係以統一劑型或單獨劑型投與。在一些實施例中，ACK抑制劑及吉西他濱係同時或依序投與。

以引用方式併入

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地且個別地指示將每一個別公開案、專利或專利申請案以引用方式併入一般。

【圖式簡單說明】

本發明之各種態樣具體陳述於隨附申請專利範圍中。參閱陳述

其中利用本發明原理之說明性實施例的下文詳細說明及附圖將會更好地瞭解本發明之特徵及優點，在附圖中：

圖1A-圖1D圖解說明依魯替尼治療對腫瘤微環境之效應。圖1A顯示利用依魯替尼(n=4)或媒劑對照(n=4)治療達4週之8週齡p53^{ER/ER}；LSLKRas^{G12D}；pdx1-Cre小鼠之組織學分析。胰臟之組織學分析顯示與對照動物(67.8%，95% CI = 36.9%至98.7%)相比在經依魯替尼治療之小鼠(14.9%，95% CI = 7.5%至22.3%)中Ki67陽性(增生)細胞減少，p值= 0.0016。每一條件分析三隻動物且每一動物分析5個切片用於IHC量化。圖1B顯示針對CD11b (與單核球、嗜中性球、自然殺手細胞、顆粒球及巨噬細胞相關之白血球標誌物)之免疫組織化學，其中與媒劑治療之小鼠相比在經依魯替尼治療之小鼠中CD11b陽性顯著減少。圖1C顯示自陰性未經治療同胞小鼠[(-)LM]及自利用依魯替尼治療或未經治療之荷瘤小鼠分離之正常胰臟之單細胞懸浮液中之CD11b+細胞(CD45+CD11c-)及與腫瘤相關巨噬細胞(CD45 + CD11b + Ly6C-Ly6G-F4/80+)之百分比，如藉由流式細胞術評價且表示為總細胞百分比。所示結果表示平均值及誤差槓表示95%信賴區間。統計顯著性係經由不成對t-檢定來確定，其中*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001。每一條件分析至少三隻動物。圖1D顯示來自陰性同胞小鼠[(-)LM]及來自利用依魯替尼或媒劑治療之荷瘤小鼠之胰臟樣品之天狼星紅(Picrosirius Red)染色。利用依魯替尼治療之動物與媒劑治療之動物相比顯示膠原量減少。每一條件分析至少三隻動物且每一動物分析5個切片。

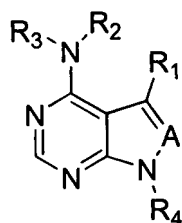
圖2A及圖2B圖解說明負責組織纖維化之肥胖細胞功能。圖2A顯示利用腹膜內色甘酸鈉(n=3)或媒劑對照(n=3)治療達4週之8週齡p53^{ER/ER}；LSLKRas^{G12D}；pdx1-Cre小鼠之組織學分析。藉由天狼星紅染色之胰臟之組織學分析顯示與媒劑治療之對照動物相比在經色甘酸

治療之小鼠中膠原沈積減少。每一條件分析三隻動物且每一動物分析5個切片。紅色染色顯示腫瘤基質中之膠原。圖2B顯示在依魯替尼治療期間在NOD/SCID小鼠中患者源化腫瘤之皮下異種移植物中之膠原沈積減少。天狼星紅染色係在來自未經治療(n = 6)或經依魯替尼治療之小鼠(n = 6)之腫瘤樣品上實施且指示在腫瘤基質中之膠原沈積。每一條件分析六隻動物且每一動物分析4個切片。

圖3A及圖3B圖解說明利用依魯替尼作為單一療法或與標準護理組合治療之小鼠之存活百分比。圖3A顯示p53^{ER/ER} ; LSLKRas^{G12D} ; pdx1-Cre小鼠自8週齡開始利用依魯替尼(n = 11)或媒劑對照(n = 11)之治療。單獨依魯替尼賦予所治療動物存活優勢(p值 = 0.015)。利用對數秩檢定用於數據之統計分析。圖3B顯示p53^{ER/ER} ; LSLKRas^{G12D} ; pdx1-Cre小鼠自8週齡開始利用吉西他濱(n = 8)或吉西他濱及依魯替尼之組合(n = 9)之治療。添加依魯替尼至標準護理改良動物存活(p值 = 0.026)。利用對數秩檢定用於數據之統計分析。

【實施方式】

在一些實施例中，本文揭示治療患者之纖維化之方法，其包括將治療有效量之ACK抑制劑(例如，BTK抑制劑，例如不可逆BTK抑制劑，例如依魯替尼)投與有其需要之患者。在一些實施例中，本文揭示治療患者之纖維化之方法，其包括將治療有效量之具有以下結構之式(A)化合物投與有其需要之患者：



式(A)；

其中：

A係N；

R_1 係苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

R_2 及 R_3 獨立地係H；

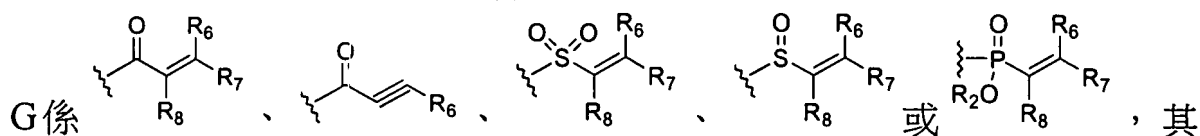
R_4 係 L_3 -X- L_4 -G，其中，

L_3 係可選擇的，且當存在時，可為鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X係可選擇的，且當存在時，可為鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NR₉-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR₉C(O)-、-C(O)NR₉-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-S(=O)₂NR₉-、-NR₉S(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR₉-、-NR₉C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR₁₀C(O)NR₁₀-、雜芳基-、芳基-、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-、-NR₁₀C(=NR₁₁)-、-C(=NR₁₁)NR₁₀-、-OC(=NR₁₁)-或-C(=NR₁₁)O-；

L_4 係可選擇的，且當存在時，可為鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或 L_3 、X及 L_4 一起形成含氮雜環；



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

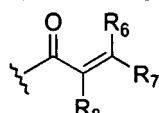
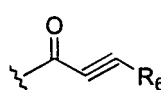
每一 R_9 獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳烷基及經取代或未經取代之低碳環烷基；

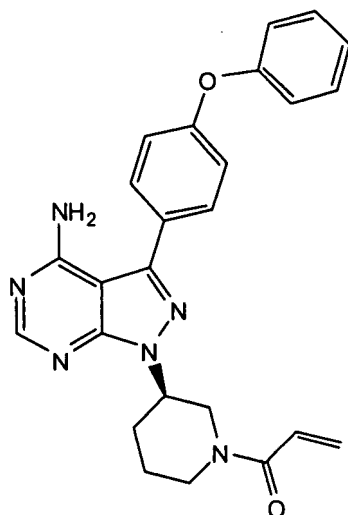
每一 R_{10} 獨立地係H、經取代或未經取代之低碳烷基或經取代或未經取代之低碳環烷基；或

兩個 R_{10} 基團可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

R_{10} 及 R_{11} 可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

每一 R_{11} 獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥上可接受之鹽，由此治療纖維化。在一些實施例中， L_3 、X及 L_4 一起形成含氮雜環。在一些實施例中，含氮雜環係六氫吡啶基團。在一些實施例中，G係

式(A)化合物係
 或 。在一些實施例中，式(A)化合物係(R)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(依魯替尼)

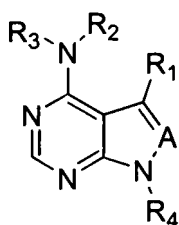


依魯替尼；

或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，纖維化不與移植物抗宿主疾病(GVHD)相關。在一些實施例中，纖維化不與硬皮病GVHD、肺慢性GVHD或肝臟慢性GVHD相關。在一些實施例中，纖維化係肝臟、肺、胰臟、腎臟、骨髓、心臟、皮膚、腸或關節纖維化。在一些實施例中，纖維化係肝臟纖維化。在一些實施例中，纖維化係肺纖維化。在一些實施例中，纖維化係胰臟纖維化。在一些實施例中，患者患有硬化、慢性胰臟炎、囊腫纖維化或癌症。在一些實施

例中，癌症係實體腫瘤。在一些實施例中，實體腫瘤選自由以下組成之群：肛門癌；闌尾癌；膽管癌；膀胱癌；腦瘤；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；未明原發癌(CUP)；食管癌；眼癌；輸卵管癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑色素瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；胰管腺癌；副甲狀腺疾病；陰莖癌；垂體瘤；前列腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；睪丸癌；喉癌；甲狀腺癌；子宮癌；陰道癌；及外陰癌。在一些實施例中，實體腫瘤係胰臟癌。在一些實施例中，癌症係胰管腺癌。

在一些實施例中，本文揭示治療患者之胰臟癌之方法，其包括將治療有效量之ACK抑制劑(例如，BTK抑制劑，例如不可逆BTK抑制劑，例如依魯替尼)及治療有效量之吉西他濱投與有其需要之患者。在一些實施例中，本文揭示治療患者之胰臟癌之方法，其包括將治療有效量之具有以下結構之式(A)化合物及治療量之吉西他濱投與有其需要之患者：



式(A)；

其中：

A係N；

R₁係苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

R₂及R₃獨立地係H；

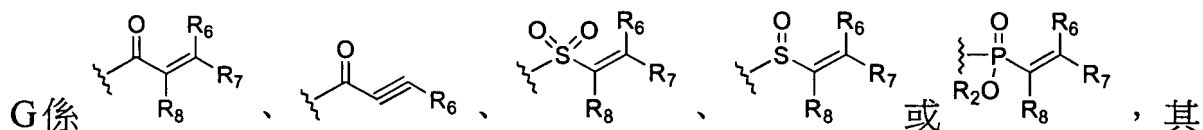
R₄係L₃-X-L₄-G，其中，

L₃係可選擇的，且當存在時，可為鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X係可選擇的，且當存在時，可為鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NR₉-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR₉C(O)-、-C(O)NR₉-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-S(=O)₂NR₉-、-NR₉S(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR₉-、-NR₉C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR₁₀C(O)NR₁₀-、雜芳基-、芳基-、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-、-NR₁₀C(=NR₁₁)-、-C(=NR₁₁)NR₁₀-、-OC(=NR₁₁)-或-C(=NR₁₁)O-

L₄係可選擇的，且當存在時，可為鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或L₃、X及L₄一起形成含氮雜環；



R₆、R₇及R₈獨立地選自下列之中：H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

每一R₉獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳烷基及經取代或未經取代之低碳環烷基；

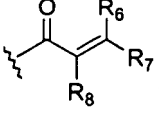
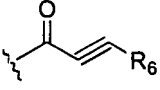
每一R₁₀獨立地係H、經取代或未經取代之低碳烷基或經取代或未經取代之低碳環烷基；或

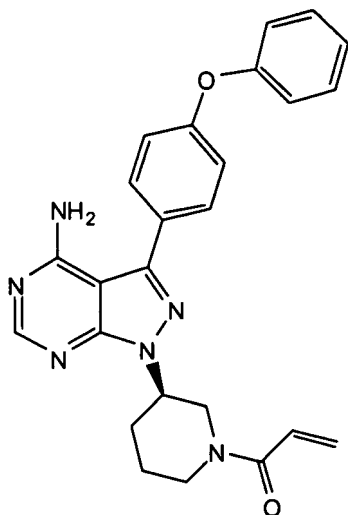
兩個R₁₀基團可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

R₁₀及R₁₁可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

每一R₁₁獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥上可接受之鹽，由此治療胰臟癌。在一些實施例中，L₃、X及L₄一起形

成含氮雜環。在一些實施例中，含氮雜環係六氫吡啶基團。在一些實

施例中，G係  或 。在一些實施例中，式(A)化合物係 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(依魯替尼)



依魯替尼；

或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，胰臟癌係胰管腺癌。在一些實施例中，與僅投與吉西他濱相比，患者之存活增加。在一些實施例中，胰臟纖維化減少。在一些實施例中，共投與ACK抑制劑(例如式A化合物或依魯替尼)及吉西他濱之效力較僅投與吉西他濱大5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%。在一些實施例中，共投與ACK抑制劑及吉西他濱之效力較僅投與吉西他濱大50%。在一些實施例中，共投與ACK抑制劑及吉西他濱之效力較僅投與ACK抑制劑大5%、10%、15%、20%、25%、30%或35%。在一些實施例中，共投與ACK抑制劑及吉西他濱之效力較僅投與ACK抑制劑大25%。在一些實施例中，ACK抑制劑及吉西他濱係以統一劑型或單獨劑型投與。在一些實施例中，ACK抑制劑及吉西他濱係同時或依序投與。

某些術語

咸應理解，上文一般說明及下文詳細說明僅係例示性及解釋性，並非限制所主張之任何標的物。在此申請案中，除非另外明確說明，否則單數之使用包含複數。必須指出，除非上下文另有明確說明，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a, an)」及「該」均包含複數個指示物。在此申請案中，除非另有說明，否則「或」之使用意指「及/或」。另外，術語「包含(including)」以及其他形式(例如「包括(include, includes及included)」之使用不具有限制性。

如本文所用，「改善」係指可歸因於化合物或組合物之投與或與其投與相關之嚴重度之任何減輕、發作之延遲、進展之減慢或組織纖維化持續時間之縮短，無論係永久或暫時的、持續或短暫的。

如本文所用，「ACK」及「可及半胱胺酸激酶」係同義詞。其意指具有可及半胱胺酸殘基之激酶。ACK包含(但不限於) BTK、ITK、Bmx/ETK、TEC、EFGR、HER4、HER4、LCK、BLK、C-src、FGR、Fyn、HCK、Lyn、YES、ABL、Brk、CSK、FER、JAK3、SYK。在一些實施例中，ACK係TEC家族激酶。在一些實施例中，ACK係HER4。在一些實施例中，ACK係BTK。在一些實施例中，ACK係ITK。

如本文所用，術語「布魯頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶」係指來自智人(*Homo sapiens*)之布魯頓氏酪胺酸激酶，如在(例如)美國專利第6,326,469號中所揭示(基因庫登錄號NP_000052)。

如本文所用，術語「布魯頓氏酪胺酸激酶同系物」係指布魯頓氏酪胺酸激酶之異種同源物，例如來自小鼠(基因庫登錄號AAB47246)、狗(基因庫登錄號XP_549139.)、大鼠(基因庫登錄號NP_001007799)、雞(基因庫登錄號NP_989564)或斑馬魚(基因庫登錄號XP_698117)之異種同源物，及上文任一者之對布魯頓氏酪胺酸激酶

之一或多種受質(例如具有胺基酸序列「AVLESEEELYSSARQ」 SEQ ID NO:1之肽受質)展現激酶活性之融合蛋白。

如本文所用，術語「同源半胱胺酸」係指在與如本文所定義之布魯頓氏酪胺酸激酶之半胱胺酸481同源之序列位置內發現之半胱胺酸殘基。舉例而言，半胱胺酸482係布魯頓氏酪胺酸激酶之大鼠異種同源物之同源半胱胺酸；半胱胺酸479係雞異種同源物之同源半胱胺酸；且半胱胺酸481係斑馬魚異種同源物中之同源半胱胺酸。在另一實例中，TXK (與布魯頓氏酪胺酸相關之Tec激酶家族成員)之同源半胱胺酸係Cys 350。

如本文所用，術語「不可逆BTK抑制劑」係指可與BTK之胺基酸殘基形成共價鍵之BTK抑制劑。在一個實施例中，BTK之不可逆抑制劑可與BTK之Cys殘基形成共價鍵；在具體實施例中，不可逆抑制劑可與BTK之Cys 481殘基(或其同系物)或另一酪胺酸激酶之同源對應位置中之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

術語「個體」、「患者」及「受試者」可互換使用。其係指為治療或觀察目標之哺乳動物(例如，人類)。該術語並不視為需要執業醫師(例如，醫師、醫師助理、護士、護理員、安寧照護人員)之監督。

如本文所用，術語「治療(treat、treating或treatment)」包含減輕組織纖維化之嚴重度、延遲組織纖維化之發作、引起組織纖維化之消退、緩解由組織纖維化引起之病況或停止因組織纖維化產生之症狀。在治療癌症之情況中，該等術語包含減輕實體腫瘤之嚴重度、延遲實體腫瘤之發作、減慢實體腫瘤之生長、減慢實體腫瘤細胞之轉移、縮短實體腫瘤之持續時間、阻止實體腫瘤之發展、引起實體腫瘤消退、緩解由實體腫瘤引起之病況或停止因實體腫瘤產生之症狀。該等術語「治療(treat、treating或treatment)」包含(但不限於)預防性及/或治療

性治療。

纖維化

在一些實施例中，本文揭示利用本文所揭示化合物治療纖維化之方法。

如本文所用，「纖維化」係指創傷、發炎、組織修復、免疫反應、細胞增生及贅瘤形成後發生之細胞外基質成分之累積。組織纖維化之實例包含(但不限於)肺纖維化、腎臟纖維化、心臟纖維化、肝臟之硬化及纖維化、皮膚癍痕及癍瘤、黏連、纖維瘤病、動脈粥樣硬化及類澱粉變性。

在一些實施例中，本文揭示減少組織中纖維化之方法，其包括使纖維變性細胞或組織與足以減小或抑制纖維化之量之本文所揭示化合物接觸。在一些實施例中，纖維化包含纖維變性病況。

在一些實施例中，減少纖維化或治療纖維變性病況包含減少或抑制以下中之一或多者：細胞外基質蛋白質之形成或沈積；促纖維變性細胞類型之數目(例如，纖維母細胞或免疫細胞數目)；在纖維性病變內之細胞膠原或羥基脯胺酸含量；纖維發生蛋白質之表現或活性；或減少與發炎反應相關之纖維化。

在一些實施例中，纖維變性病況係原發性纖維化。在一些實施例中，纖維變性病況係特發性的。在一些實施例中，纖維變性病況係與以下各項相關(例如，繼發於以下各項)：疾病(例如，傳染性疾病、發炎性疾病、自身免疫疾病、惡性或癌性疾病及/或結締組織疾病)；毒素；傷害(例如，環境危害(例如，石棉、煤粉、多環芳香烴)、吸煙、傷口)；醫學治療(例如，外科切口、化學療法或輻射)或其組合。

在一些實施例中，纖維變性病況係肺之纖維變性病況、肝臟之纖維變性病況、心臟或脈管系統之纖維變性病況、腎臟之纖維變性病況、皮膚之纖維變性病況、胃腸道之纖維變性病況、骨髓或造血組織

之纖維變性病況、神經系統之纖維變性病況或其組合。

在一些實施例中，纖維變性病況影響選自以下中之一或多者之組織：肌肉、腱、軟骨、皮膚(例如，皮膚表皮或內皮)、心臟組織、脈管組織(例如，動脈、血管)、胰臟組織、肺組織、肝臟組織、腎臟組織、子宮組織、卵巢組織、神經組織、睪丸組織、腹膜組織、結腸、小腸、膽道、腸、骨髓或造血組織。

在一些實施例中，纖維變性病況係肺之纖維變性病況。在一些實施例中，肺之纖維變性病況選自以下中之一或多者：肺纖維化、特發性肺纖維化(IPF)、常見間質性肺炎(UIP)、間質性肺疾病、隱原性纖維化肺泡炎(CFA)、閉塞性細枝氣管炎或支氣管擴張。在一些實施例中，肺之纖維化係繼發於疾病、毒素、傷害、醫學治療或其組合。在一些實施例中，肺之纖維化係與以下中之一或多者相關：疾病過程，例如石棉及矽肺；職業危害；環境污染物；吸煙；自身免疫性結締組織病症(例如，類風濕性關節炎、硬皮症及全身性紅斑狼瘡(SLE))；結締組織病症，例如類肉瘤病；傳染性疾病，例如感染、具體地慢性感染；醫學治療，包含但不限於輻射療法及藥物療法，例如化學療法(例如，利用博萊黴素(bleomycin)、胺甲喋呤(methotrexate)、胺碘酮(amiodarone)、硫酸布他卡因(busulfan)及/或呋喃妥因(nitrofurantoin)之治療)。在一些實施例中，利用本發明方法治療之肺之纖維變性病況係與癌症治療、例如癌症(例如，利用博萊黴素治療之鱗狀細胞癌、睪丸癌、霍奇金氏(Hodgkin's)疾病)之治療相關(例如，繼發於其)。

在一些實施例中，纖維變性病況係肝臟之纖維變性病況。在某些實施例中，肝臟之纖維變性病況選自以下中之一或多者：脂肪肝、脂肪變性(例如，非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、膽汁鬱積性肝病(例如，原發性膽汁性肝硬化(PBC))、肝硬化、酒精誘導之肝臟纖維化、

膽管損傷、鬱膽性纖維化、膽汁鬱積或相關膽管病變。在一些實施例中，肝臟(hepatic或liver)纖維化包含(但不限於)與以下相關之肝臟纖維化：酗酒、病毒感染(例如，肝炎(例如，C、B或D型肝炎))、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、進行性大塊纖維化、暴露於毒素或刺激物(例如，酒精、醫藥藥物及環境毒素)。

在一些實施例中，纖維變性病況係心臟之纖維變性病況。在某些實施例中，心臟之纖維變性病況係心肌纖維化(例如，與放射性心肌炎、手術操作併發症(例如，心肌術後纖維化)、傳染疾病(例如，卻格司氏(Chagas)疾病、細菌性、旋毛蟲病性或真菌性心肌炎)相關之心臟纖維化)；肉芽腫、代謝儲積病症(例如，心肌病變、血色素沉著症)；發展病症(例如，心內膜彈性纖維增生症)；動脈硬化或暴露於毒素或刺激物(例如，藥物誘導之心肌病變、藥物誘導之心臟毒性、酒精性心肌病變、鈷中毒或暴露)。在一些實施例中，心肌纖維化係與心臟組織之發炎性病況(例如，心肌類肉瘤病)相關。

在一些實施例中，纖維變性病況係腎臟之纖維變性病況。在一些實施例中，腎臟之纖維變性病況選自以下中之一或多者：腎臟纖維化(例如，慢性腎臟纖維化)、與損傷/纖維化相關之腎病變(例如，與糖尿病相關之慢性腎病變(例如，糖尿病腎病變))、狼瘡、腎臟硬皮症、腎小球腎炎、局灶性節段性腎小球硬化症、與人類慢性腎臟疾病(CKD)相關之IgA腎病變腎臟纖維化、慢性進行性腎病變(CPN)、小管間質性纖維化、輸尿管阻塞、慢性尿毒癥、慢性間質性腎炎、放射性腎病變、腎小球硬化、進行性腎小球性腎病(PGN)、內皮/血栓性微血管病損傷、HIV相關之腎病變或與暴露於毒素、刺激物或化學治療劑相關之纖維化。

在一些實施例中，纖維變性病況係皮膚之纖維變性病況。在一些實施例中，皮膚之纖維變性病況選自以下中之一或多者：皮膚纖維

化、硬皮症、腎原性全身纖維化(例如，暴露於通常在患有嚴重腎衰竭之患者中用作MRI之對比物質之釷後所產生者)、癍痕及癍瘤。

在一些實施例中，纖維變性病況係胃腸道之纖維變性病況。在一些實施例中，纖維變性病況選自以下中之一或多者：與硬皮症相關之纖維化；放射誘導之腸纖維化；與前腸發炎性病況(例如巴瑞特氏(Barrett's)食道及慢性胃炎)相關之纖維化及/或與後腸發炎性病況(例如發炎性腸疾(IBD)、潰瘍性結腸炎及克羅恩氏(Crohn's)疾病)相關之纖維化。

在一些實施例中，纖維變性病況係黏連。在一些實施例中，黏連選自以下中之一或多者：腹腔黏連、腹膜黏連、骨盆內黏連、心包黏連、硬膜外黏連、韌鞘周或黏連性關節囊炎。

在一些實施例中，纖維變性病況係眼睛之纖維變性病況。在一些實施例中，眼睛之纖維變性病況涉及眼前段之疾病，例如青光眼及角膜混濁；在一些實施例中，眼睛之纖維變性病況涉及眼後段之疾病，例如年齡相關性黃斑變性、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變及新生血管性青光眼；在一些實施例中，眼睛之纖維變性病況起因於眼科手術後之纖維化。

在一些實施例中，纖維變性病況係骨髓或造血組織之纖維變性病況。在一些實施例中，骨髓之纖維變性病況係骨髓之慢性骨髓增生性贅瘤之本質特徵，例如原發性骨髓纖維化(本文中亦稱為原因不明性髓樣化生或慢性特發性骨髓纖維化)。在一些實施例中，骨髓纖維化係與惡性病況或由純系增生疾病引起之病況相關(例如，繼發於其)。在一些實施例中，骨髓纖維化係與以下相關：血液學病症(例如，選自以下中之一或多者之血液學病症：真性紅細胞增多症、原發性血小板增多症、骨髓發育不良、多毛細胞白血病、淋巴瘤(例如，霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤)、多發性骨髓瘤或慢性髓細胞性白血

病(CML))。在一些實施例中，骨髓纖維化係與以下各項相關(例如，繼發於以下各項)：非血液學病症(例如，選自以下之非血液學病症：實體腫瘤轉移至骨髓、自身免疫病症(例如，全身性紅斑狼瘡、硬皮症、混合結締組織病症或多發性肌炎)、感染(例如，結核病)或與維生素D缺乏相關之繼發性副甲狀腺機能亢進症)。

在一些實施例中，纖維化不與移植物抗宿主疾病(GVHD)相關。在一些實施例中，纖維化不與硬皮病GVHD、肺慢性GVHD或肝臟慢性GVHD相關。在一些實施例中，纖維化係肝臟、肺、胰臟、腎臟、骨髓、心臟、皮膚、腸或關節纖維化。在一些實施例中，纖維化係肝臟纖維化。在一些實施例中，纖維化係肺纖維化。在一些實施例中，纖維化係胰臟纖維化。在一些實施例中，患者患有硬化、慢性胰臟炎、囊腫纖維化或癌症。在一些實施例中，癌症係實體腫瘤。

如本文所用，「實體腫瘤」係因細胞異常生長或分裂產生之異常組織塊(即，贅瘤形成)。實體腫瘤之特徵在於不存在液體區域。在一些實施例中，實體腫瘤為良性。在一些實施例中，實體腫瘤為惡性(即癌症)。

在一些實施例中，實體腫瘤係肉瘤或癌瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係肉瘤。肉瘤係骨、軟骨、脂肪、肌肉、血管或其他結締組織或支援組織之癌症。在一些實施例中，肉瘤選自腺泡狀橫紋肌肉瘤；腺泡狀軟組織肉瘤；成釉細胞瘤；血管肉瘤；軟骨肉瘤；脊索瘤；軟組織明亮細胞肉瘤；去分化脂肪肉瘤；硬纖維瘤；促結締組織增生性小圓細胞瘤；胚胎型橫紋肌肉瘤；上皮樣纖維肉瘤；上皮樣血管內皮瘤；上皮樣肉瘤；敏感性神經胚細胞瘤；尤因氏肉瘤(Ewing sarcoma)；腎臟外橫紋肌樣瘤；骨外黏液樣軟骨肉瘤；骨外骨肉瘤；纖維肉瘤；巨細胞瘤；血管外皮細胞瘤；嬰兒型纖維肉瘤；發炎性纖維母細胞瘤；卡波西氏(Kaposi)肉瘤；骨平滑肌肉瘤；脂肪肉瘤；

骨脂肪肉瘤；惡性纖維性組織細胞瘤(MFH)；骨惡性纖維性組織細胞瘤(MFH)；惡性間葉瘤；惡性周邊神經鞘瘤；間葉型軟骨肉瘤；黏液性纖維肉瘤；黏液樣脂肪肉瘤；黏液樣發炎性纖維母細胞肉瘤；具有血管周上皮樣細胞分化之多種贅生物；骨肉瘤；骨膜外骨肉瘤；具有血管周上皮樣細胞分化之贅生物；骨膜骨肉瘤；多形性脂肪肉瘤；多形性橫紋肌肉瘤；PNET/骨外尤因氏腫瘤；橫紋肌肉瘤；圓細胞脂肪肉瘤；小細胞骨肉瘤；單發性纖維瘤；滑膜肉瘤；毛細管擴張性骨肉瘤。

在一些實施例中，實體腫瘤係癌瘤。癌瘤係始於上皮細胞中之癌症。癌瘤分類為腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗狀癌、未分化癌、大細胞癌、小細胞癌。在一些實施例中，癌瘤選自腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗狀癌、未分化癌、大細胞癌或小細胞癌。在一些實施例中，癌瘤選自肛門癌；闌尾癌；膽管癌 (bile duct cancer)(即，膽管癌 (cholangiocarcinoma))；膀胱癌；腦瘤；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；未明原發性癌(CUP)；食管癌；眼癌；輸卵管癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑色素瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；副甲狀腺疾病；陰莖癌；垂體瘤；前列腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；睪丸癌；喉癌；甲狀腺癌；子宮癌；陰道癌；或外陰癌。在一些實施例中，癌瘤係乳癌。在一些實施例中，乳癌係侵襲性導管癌、原位導管癌、侵襲性小葉癌或原位小葉癌。在一些實施例中，癌瘤係胰臟癌。在一些實施例中，胰臟癌係腺癌或胰島細胞癌。在一些實施例中，癌瘤係結腸直腸癌。在一些實施例中，結腸直腸癌係腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤係結腸息肉。在一些實施例中，結腸息肉與家族性腺瘤息肉病相關。在一些實施例中，癌瘤係膀胱癌。在一些實施例中，膀胱癌係移行細胞膀胱癌、鱗狀細胞膀胱癌或腺癌。在一些實施例中，癌瘤係肺癌。在一些實施例中，肺癌係非小細胞肺癌。在一些實

施例中，非小細胞肺癌係腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在一些實施例中，肺癌係小細胞肺癌。在一些實施例中，癌瘤係前列腺癌。在一些實施例中，前列腺癌係腺癌或小細胞癌。在一些實施例中，癌瘤係卵巢癌。在一些實施例中，卵巢癌係上皮卵巢癌。在一些實施例中，癌瘤係膽管癌。在一些實施例中，膽管癌係近端膽管癌或遠端膽管癌。

在一些實施例中，本文揭示治療患者之胰臟癌之方法，其包括將治療有效量之ACK抑制劑(例如，BTK抑制劑，例如不可逆BTK抑制劑，例如依魯替尼)及治療有效量之吉西他濱投與有其需要之患者。胰臟腺癌之特徵為由細胞外基質、內皮細胞、免疫細胞、纖維母細胞及星狀細胞構成之緻密結締組織增生。此上皮及基質區室似乎增強疾病之侵襲性質及其對療法之抗性。實際上，緻密基質纖維發炎性反應導致血液供應減少、藥物遞送不良及低氧。

ACK抑制劑化合物

在一些實施例中，本文揭示治療患者之纖維化之方法，其包括將治療有效量之ACK抑制劑(例如，BTK抑制劑，例如不可逆BTK抑制劑，例如依魯替尼)投與有其需要之患者。

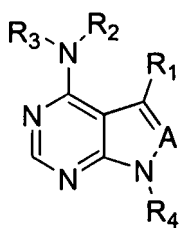
在一些實施例中，本文揭示治療患者之胰臟癌之方法，其包括將治療有效量之ACK抑制劑(例如，BTK抑制劑，例如不可逆BTK抑制劑，例如依魯替尼)及治療有效量之吉西他濱投與有其需要之患者。

本文所述ACK抑制劑化合物對具有能與抑制劑化合物上之麥克受體(Michael acceptor)部分形成共價鍵之可及半胱胺酸之激酶具有選擇性。在一些實施例中，半胱胺酸殘基係可及的或在不可逆抑制劑之結合位點部分結合至激酶時變得可及。亦即，不可逆抑制劑之結合位點部分結合至ACK之活性位點且不可逆抑制劑之麥克受體部分接達

ACK之半胱胺酸殘基(在一實施例中，結合步驟導致ACK之構象變化，由此暴露半胱胺酸)或以其他方式暴露於ACK之半胱胺酸殘基；因此，在半胱胺酸殘基之「S」與不可逆抑制劑之麥克受體之間形成共價鍵。因此，不可逆抑制劑之結合位點部分保持鍵結或以其他方式封阻ACK之活性位點。

在一些實施例中，ACK係BTK、BTK同系物或在與BTK中半胱胺酸481之胺基酸序列位置同源之胺基酸序列位置中具有半胱胺酸殘基之酪胺酸激酶。在一些實施例中，ACK係ITK。在一些實施例中，ACK係HER4。本文所述抑制劑化合物包含麥克受體部分、結合位點部分及連接結合位點部分與麥克受體部分之連接體(且在一些實施例中，連接體之結構提供構象，或以其他方式引導麥克受體部分，以改良不可逆抑制劑對具體ACK之選擇性)。在一些實施例中，ACK抑制劑抑制ITK及BTK。

在一些實施例中，ACK抑制劑係式(A)化合物：



式(A)

其中

A獨立地選自N或CR₅；

R₁係H、L₂-(經取代或未經取代之烷基)、L₂-(經取代或未經取代之環烷基)、L₂-(經取代或未經取代之烯基)、L₂-(經取代或未經取代之環烯基)、L₂-(經取代或未經取代之雜環)、L₂-(經取代或未經取代之雜芳基)或L₂-(經取代或未經取代之芳基)，其中L₂係鍵、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、C(=O)、-(經取代或未經取代之C₁-C₆烷基)或-(經取代或未經取代之C₂-C₆烯基)；

R_2 及 R_3 獨立地選自H、低碳烷基及經取代之低碳烷基；

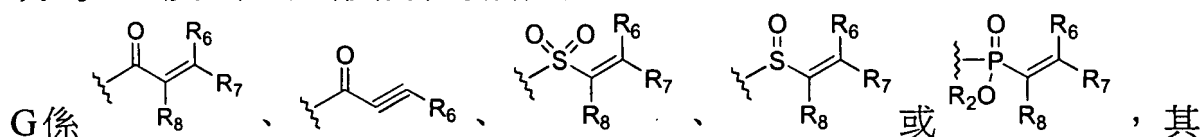
R_4 係 L_3 -X- L_4 -G，其中，

L_3 係可選擇的，且當存在時，可為鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X係可選擇的，且當存在時，可為鍵、O、-C(=O)、S、-S(=O)、-S(=O)₂、-NH、-NR₉、-NHC(O)、-C(O)NH、-NR₉C(O)、-C(O)NR₉、-S(=O)₂NH、-NHS(=O)₂、-S(=O)₂NR₉-、-NR₉S(=O)₂、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR₉-、-NR₉C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR₁₀C(O)NR₁₀-、雜芳基、芳基、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-、-NR₁₀C(=NR₁₁)-、-C(=NR₁₁)NR₁₀-、-OC(=NR₁₁)-或-C(=NR₁₁)O-；

L_4 係可選擇的，且當存在時，可為鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或 L_3 、X及 L_4 一起形成含氮雜環；



中，

R_6 、 R_7 及 R_8 獨立地選自H、低碳烷基或經取代之低碳烷基、低碳雜烷基或經取代之低碳雜烷基、經取代或未經取代之低碳環烷基及經取代或未經取代之低碳雜環烷基；

R_5 係H、鹵素、- L_6 -(經取代或未經取代之C₁-C₃烷基)、- L_6 -(經取代或未經取代之C₂-C₄烯基)、- L_6 -(經取代或未經取代之雜芳基)或- L_6 -(經取代或未經取代之芳基)，其中 L_6 係鍵、O、S、-S(=O)、S(=O)₂、NH、C(O)、-NHC(O)O、-OC(O)NH、-NHC(O)或-C(O)NH；

每一R₉獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳烷基及經取代或未經取代之低碳環烷基；

每一R₁₀獨立地係H、經取代或未經取代之低碳烷基或經取代或未經取代之低碳環烷基；或

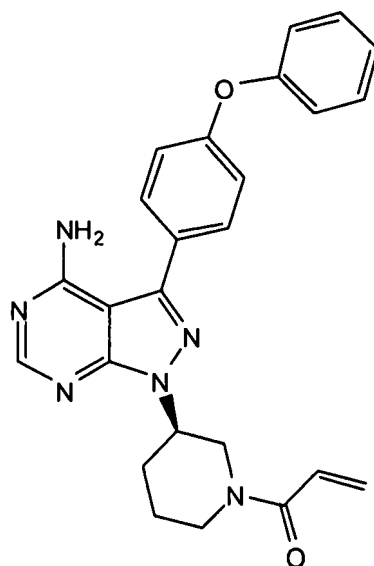
兩個R₁₀基團可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

R₁₀及R₁₁可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

每一R₁₁獨立地選自H或烷基；及其醫藥活性代謝物、醫藥上可接受之溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之前藥。

在一些實施例中，式(A)化合物係BTK抑制劑。在一些實施例中，式(A)化合物係ITK抑制劑。在一些實施例中，式(A)化合物抑制ITK及BTK。

在一些實施例中，ACK抑制劑係(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(即PCI-32765/依魯替尼)



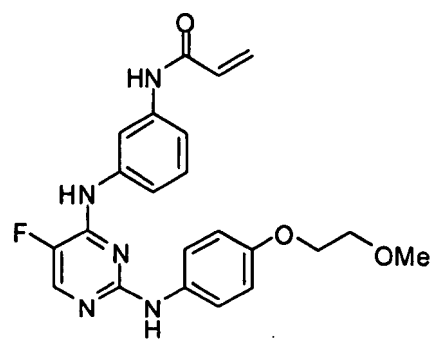
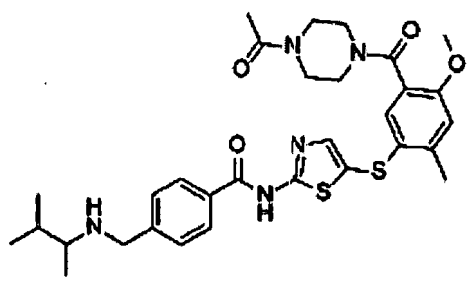
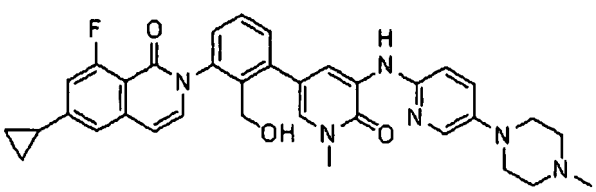
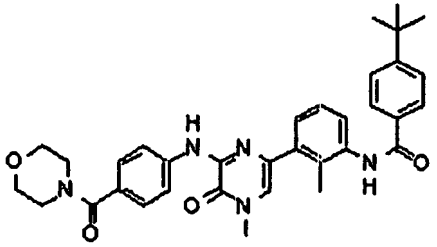
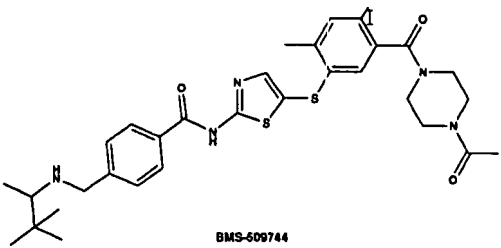
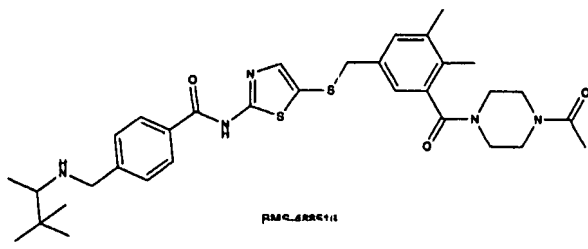
依魯替尼。

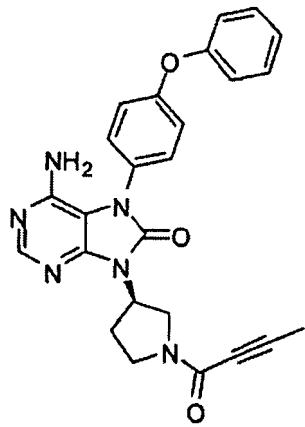
在一些實施例中，ACK抑制劑係依魯替尼、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene公司)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene公司)、AVL-292/CC-292

(Avila Therapeutics/Celgene 公司) 、 AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene 公司) 、 BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb) 、 BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb) 、 CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences) 、 CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences) 、 CTA-056 、 GDC-0834 (Genentech) 、 HY-11066 (亦 , CTK4I7891 、 HMS3265G21 、 HMS3265G22 、 HMS3265H21 、 HMS3265H22 、 439574-61-5 、 AG-F-54930) 、 ONO-4059 (Ono Pharmaceutical 有限公司) 、 ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical 有限公司) 、 PLS-123 (北京大學(Peking University)) 、 RN486 (Hoffmann-La Roche) 、 HM71224 (Hanmi Pharmaceutical 有限公司) 、 LFM-A13 、 BGB-3111 (Beigene) 、 KBP-7536 (KBP BioSciences) 、 ACP-196 (Acerta Pharma) 或 JTE-051 (Japan Tobacco 有限公司) 。

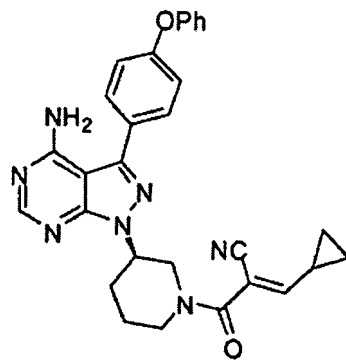
在一些實施例中 , ACK 抑制劑係 4-(第三丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡啶-2-基)苯基)苯甲醯胺 (CGI-1746) ; 7-苄基-1-(3-(六氫吡啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹啉-6(5H)-酮 (CTA-056) ; (R)-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基六氫吡啶-2-基)苯基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺 (GDC-0834) ; 6-環丙基-8-氟-2-(2-羥基甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮 (RN-486) ; N-[5-[5-(4-乙醯基六氫吡啶-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基]氫硫基-1,3-噻唑-2-基]-4-[(3,3-二甲基丁-2-基胺基)甲基]苯甲醯胺 (BMS-509744 、 HY-11092) ; 或 N-(5-((5-(4-乙醯基六氫吡啶-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基)硫基)噻唑-2-基)-4-(((3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺 (HY11066) 。

在一些實施例中 , ACK 抑制劑係 :

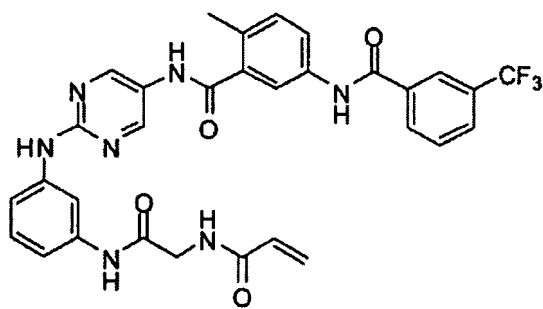




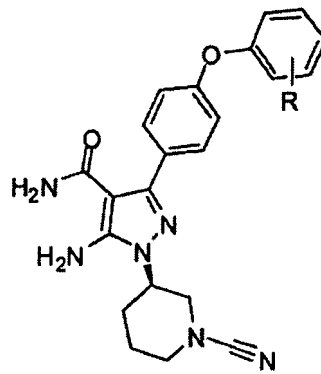
,



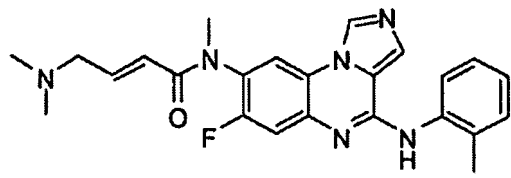
,



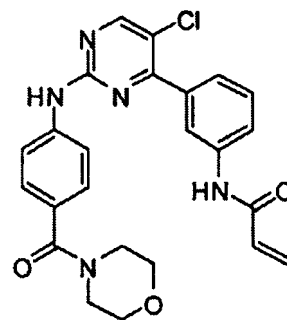
,



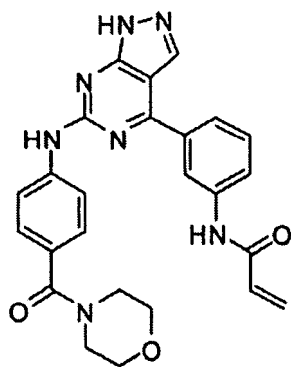
,



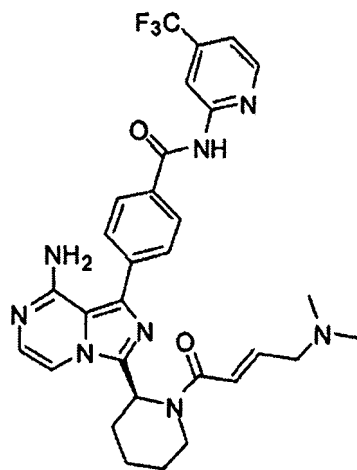
,



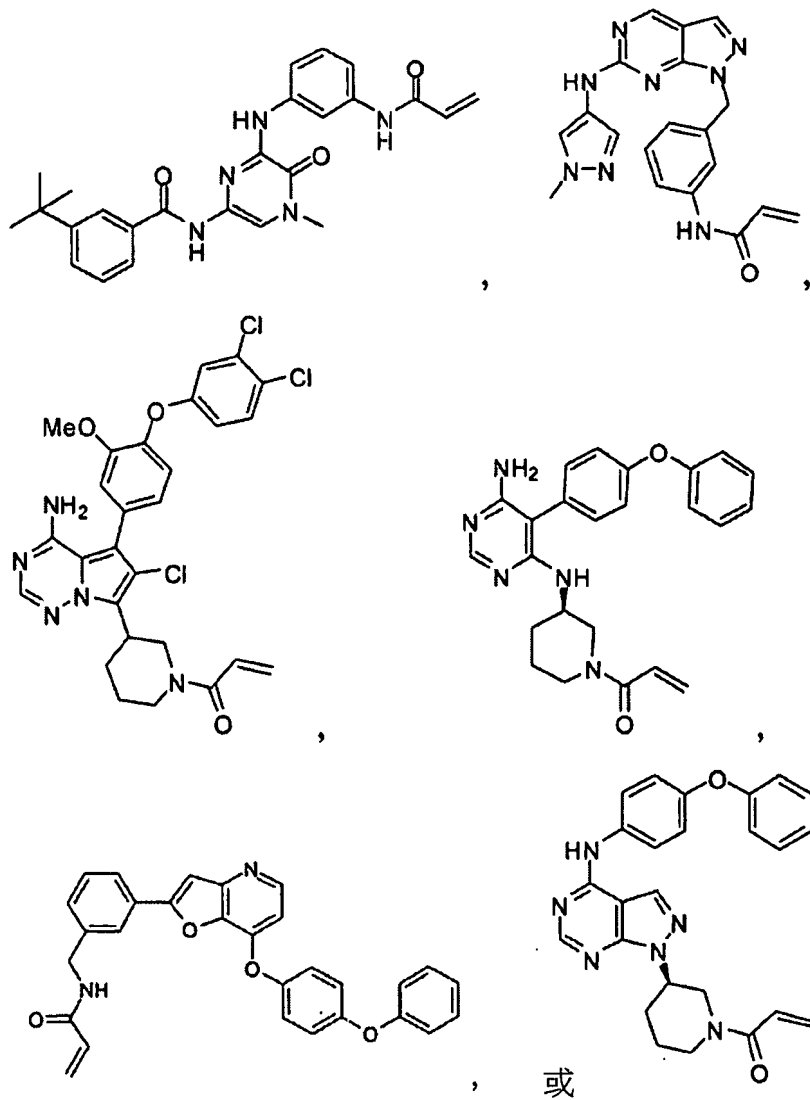
,



,



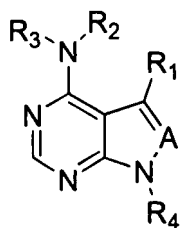
,



BTK抑制劑

在一些實施例中，ACK抑制劑係BTK抑制劑。本文所述BTK抑制劑化合物對BTK及在與BTK中半胱胺酸481之胺基酸序列位置同源之酪胺酸激酶之胺基酸序列位置中具有半胱胺酸殘基之激酶具有選擇性。BTK抑制劑化合物可與BTK之Cys 481形成共價鍵(例如，經由麥克反應)。

在一些實施例中，BTK抑制劑係具有以下結構之式(A)化合物：



式(A)；

其中：

A係N；

R₁係苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

R₂及R₃獨立地係H；

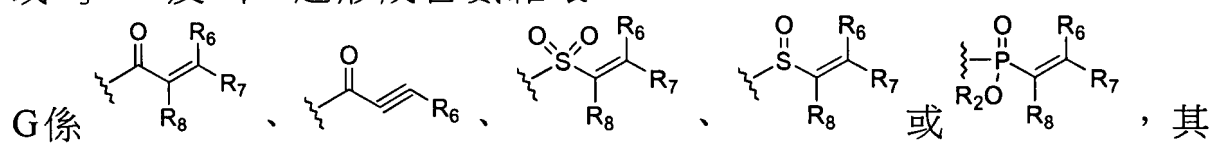
R₄係L₃-X-L₄-G，其中，

L₃係可選擇的，且當存在時，可為鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X係可選擇的，且當存在時，可為鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NR₉-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR₉C(O)-、-C(O)NR₉-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-S(=O)₂NR₉-、-NR₉S(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR₉-、-NR₉C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR₁₀C(O)NR₁₀-、雜芳基-、芳基-、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-、-NR₁₀C(=NR₁₁)-、-C(=NR₁₁)NR₁₀-、-OC(=NR₁₁)-或-C(=NR₁₁)O-；

L₄係可選擇的，且當存在時，可為鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或L₃、X及L₄一起形成含氮雜環；



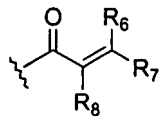
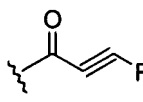
中，

R₆、R₇及R₈獨立地選自下列之中：H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

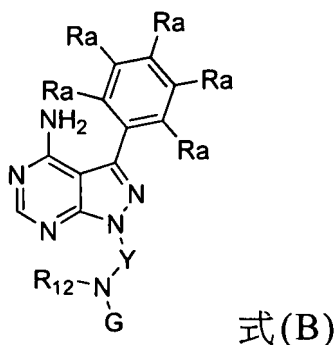
每一R₉獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳烷基及經取代或未經取代之低碳環烷基；

每一R₁₀獨立地係H、經取代或未經取代之低碳烷基或經取代或未經取代之低碳環烷基；或

兩個R₁₀基團可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

R₁₀及R₁₁可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或每一R₁₁獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，L₃、X及L₄一起形成含氮雜環。在一些實施例中，含氮雜環係六氫吡啶基團。在一些實施例中，G係  或 。在一些實施例中，式(A)化合物係1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘓啶-1-基]六氫吡啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

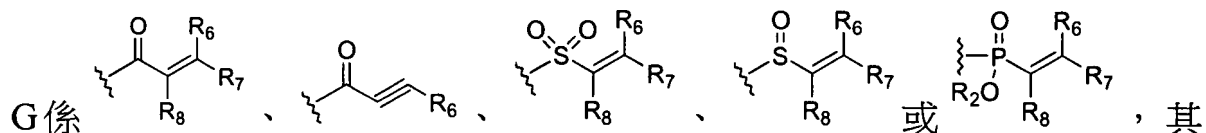
在一些實施例中，式(A)之BTK抑制劑化合物具有以下式(B)之結構：



其中：

Y係烷基或經取代之烷基或4-、5-或6員環烷基環；

每一R_a獨立地係H、鹵素、-CF₃、-CN、-NO₂、OH、NH₂、-L_a- (經取代或未經取代之烷基)、-L_a- (經取代或未經取代之烯基)、-L_a- (經取代或未經取代之雜芳基)或-L_a- (經取代或未經取代之芳基)，其中L_a係鍵、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、NH、C(O)、CH₂、-NHC(O)O、-NHC(O)或-C(O)NH；

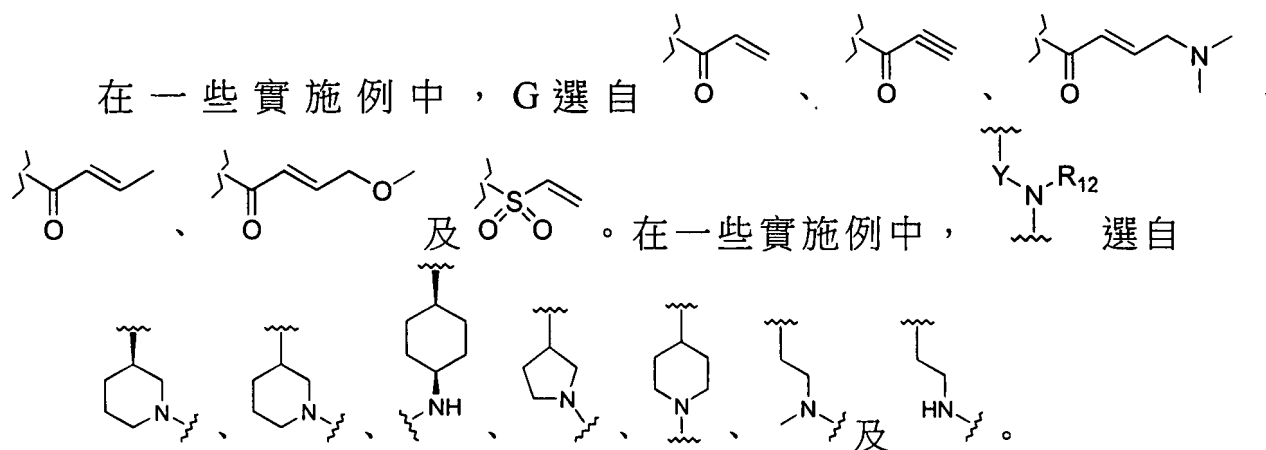


R_6 、 R_7 及 R_8 獨立地選自H、低碳烷基或經取代之低碳烷基、低碳雜烷基或經取代之低碳雜烷基、經取代或未經取代之低碳環烷基及經取代或未經取代之低碳雜環烷基；

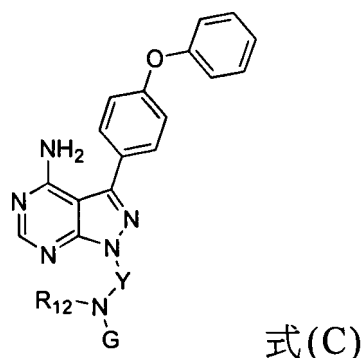
R_{12} 係H或低碳烷基；或

Y及 R_{12} 一起形成4-、5-或6員雜環；及

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



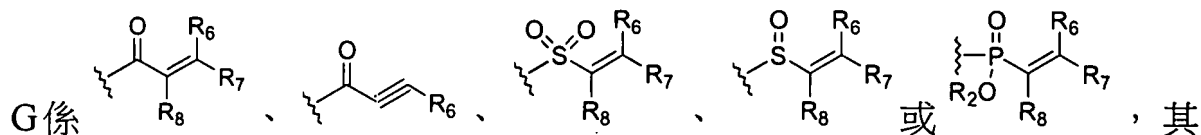
在一些實施例中，式(B)之BTK抑制劑化合物具有以下式(C)之結構：



Y係烷基或經取代之烷基或4-、5-或6員環烷基環；

R_{12} 係H或低碳烷基；或

Y及 R_{12} 一起形成4-、5-或6員雜環；



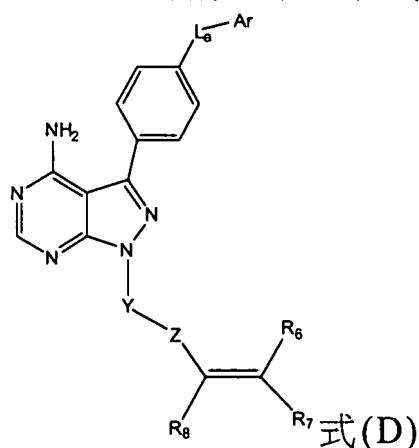
中，

R_6 、 R_7 及 R_8 獨立地選自H、低碳烷基或經取代之低碳烷基、低碳雜烷基或經取代之低碳雜烷基、經取代或未經取代之低碳環烷基及經取代或未經取代之低碳雜環烷基；及

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

在一些實施例中，式(A)、式(B)或式(C)中之任一者之「G」基團係用於調整分子之物理及生物性質之任何基團。此等調整/修飾係使用調節麥克受體化學反應性、酸性、鹼性、親油性、溶解性及分子之其他物理性質之基團來達成。藉由此等針對G之修飾調節之物理及生物性質包含(僅舉例而言)增強麥克受體基團之化學反應性、溶解性、活體內吸收及活體內代謝。另外，活體內代謝可包含(僅舉例而言)控制活體內PK性質、脫靶活性、與cypP450相互作用相關之潛在毒性、藥物-藥物相互作用及諸如此類。此外，對G之修飾允許藉助調節(舉例而言)至血漿蛋白質及脂質之特異性及非特異性蛋白質結合及活體內之組織分佈調整化合物之活體內功效。

在一些實施例中，BTK抑制劑具有以下式(D)之結構：



其中

La係CH₂、O、NH或S；

Ar係視情況經取代之芳香族碳環或芳香族雜環；

Y係視情況經取代之烷基、雜烷基、碳環、雜環或其組合；

Z係C(O)、OC(O)、NHC(O)、C(S)、S(O)_x、OS(O)_x、NHS(O)_x，

其中x係1或2；且

R₆、R₇及R₈獨立地選自H、烷基、雜烷基、碳環、雜環或其組合。

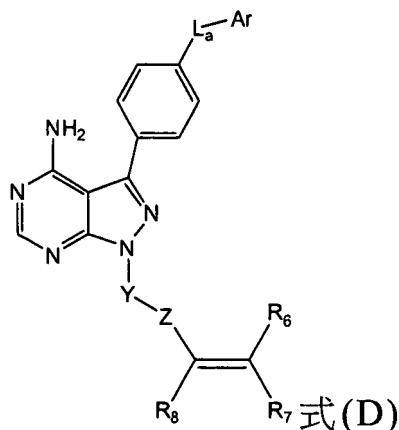
在一些實施例中，La係O。

在一些實施例中，Ar係苯基。

在一些實施例中，Z係C(O)。

在一些實施例中，R₁、R₂及R₃中之每一者係H。

在一些實施例中，本文提供式(D)化合物。式(D)係如下：



其中：

La係CH₂、O、NH或S；

Ar係經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

Y係選自烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基之視情況經取代之基團；

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

R₇及R₈獨立地選自H、未經取代之C₁-C₄烷基、經取代之C₁-C₄烷

基、未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、未經取代之 C_3 - C_6 環烷基、經取代之 C_3 - C_6 環烷基、未經取代之 C_2 - C_6 雜環烷基及經取代之 C_2 - C_6 雜環烷基；或

R_7 及 R_8 一起形成鍵；

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

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

對於任一及所有實施例，取代基可選自所列示替代的子集。例如，在一些實施例中， L_a 係 CH_2 、O或NH。在其他實施例中， L_a 係O或NH。在再其他實施例中， L_a 係O。

在一些實施例中，Ar係經取代或未經取代之芳基。在再其他實施例中，Ar係6員芳基。在一些其他實施例中，Ar係苯基。

在一些實施例中，x係2。在再其他實施例中，Z係C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、S(=O)_x、OS(=O)_x或NHS(=O)_x。在一些其他實施例中，Z係C(=O)、NHC(=O)或S(=O)₂。

在一些實施例中， R_7 及 R_8 獨立地選自H、未經取代之 C_1 - C_4 烷基、經取代之 C_1 - C_4 烷基、未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基及經取代之 C_1 - C_4 雜烷基；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵。在再其他實施例中， R_7 及 R_8 中之每一者係H；或 R_7 及 R_8 一起形成鍵。

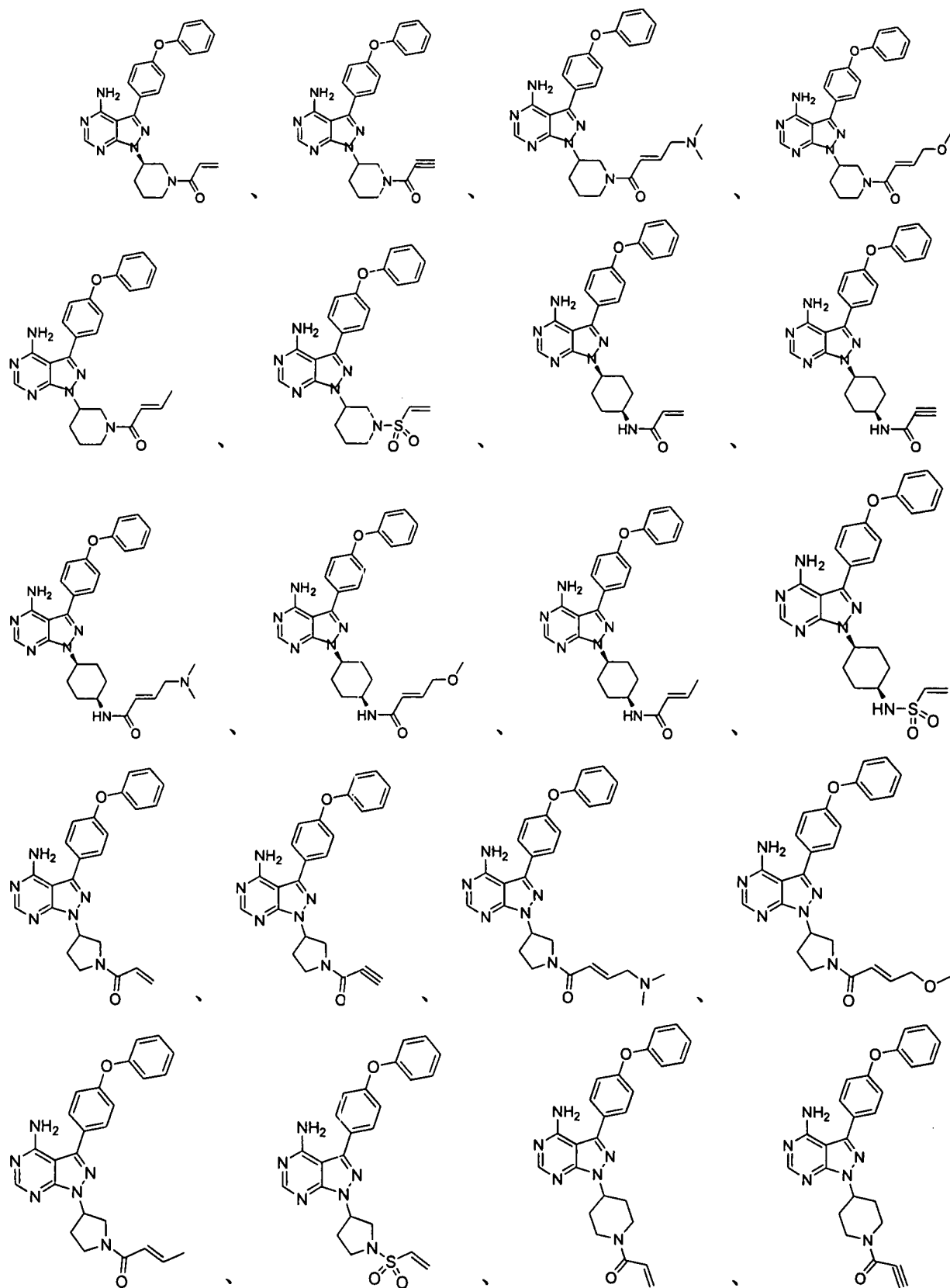
在一些實施例中， R_6 係H、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_4 雜烷基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_2 烷基-N(C_1 -

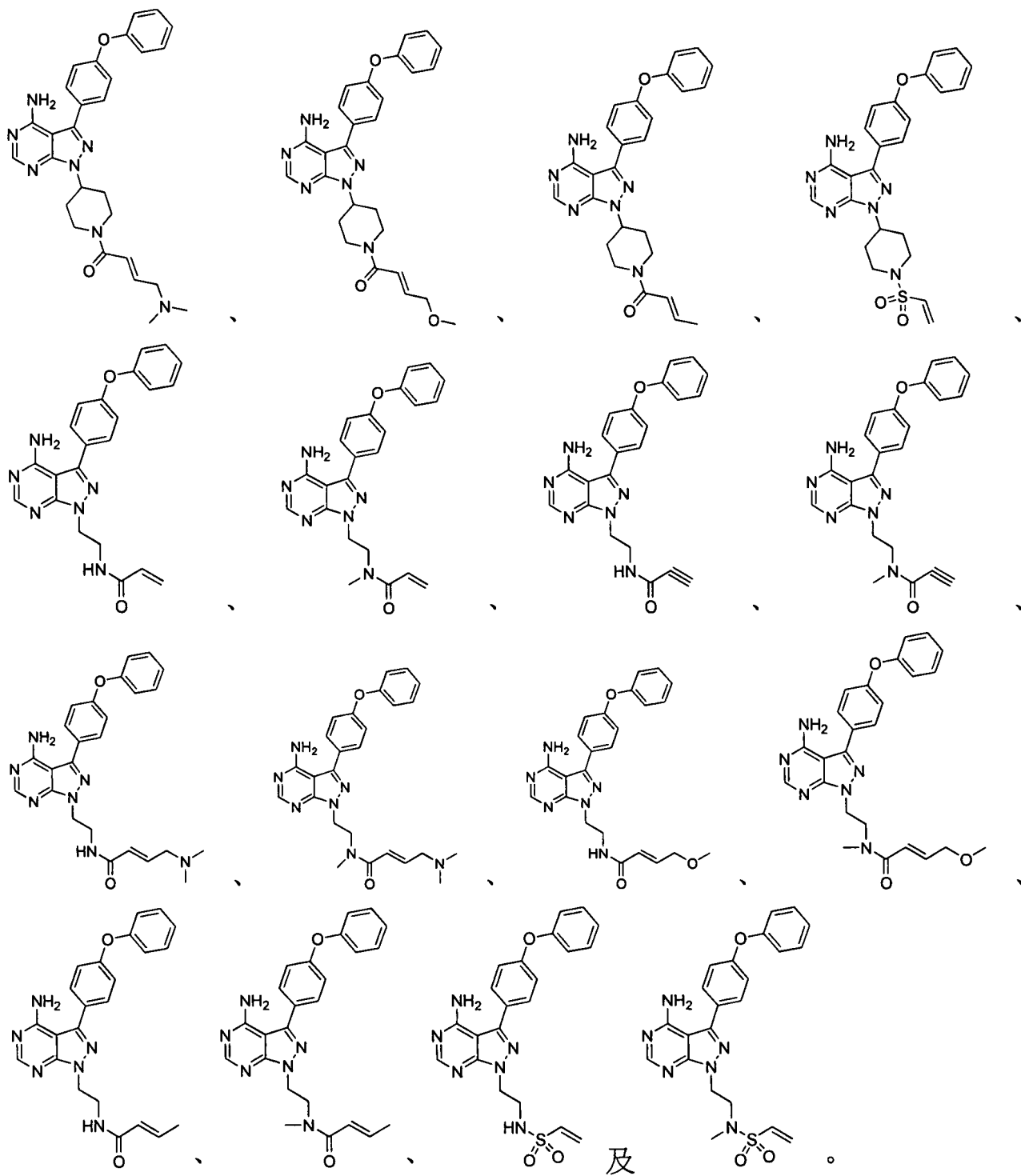
C₃烷基)₂、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(雜芳基)、C₁-C₄烷基(C₃-C₈環烷基)或C₁-C₄烷基(C₂-C₈雜環烷基)。在一些其他實施例中，R₆係H、經取代或未經取代之C₁-C₄烷基、經取代或未經取代之C₁-C₄雜烷基、C₁-C₆烷氧基烷基、C₁-C₂烷基-N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(雜芳基)、C₁-C₄烷基(C₃-C₈環烷基)或C₁-C₄烷基(C₂-C₈雜環烷基)。在再其他實施例中，R₆係H、經取代或未經取代之C₁-C₄烷基、-CH₂-O-(C₁-C₃烷基)、-CH₂-N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₄烷基(苯基)或C₁-C₄烷基(5-或6員雜芳基)。在一些實施例中，R₆係H、經取代或未經取代之C₁-C₄烷基、-CH₂-O-(C₁-C₃烷基)、-CH₂-N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₄烷基(苯基)、或C₁-C₄烷基(含有1或2個N原子之5-或6員雜芳基)或C₁-C₄烷基(含有1或2個N原子之5-或6員雜環烷基)。

在一些實施例中，Y係選自烷基、雜烷基、環烷基及雜環烷基之視情況經取代之基團。在其他實施例中，Y係選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、4-、5-、6-或7員環烷基及4-、5-、6-或7員雜環烷基之視情況經取代之基團。在再其他實施例中，Y係選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、5-或6員環烷基及含有1或2個N原子之5-或6員雜環烷基之視情況經取代之基團。在一些其他實施例中，Y係5-或6員環烷基或含有1或2個N原子之5-或6員雜環烷基。

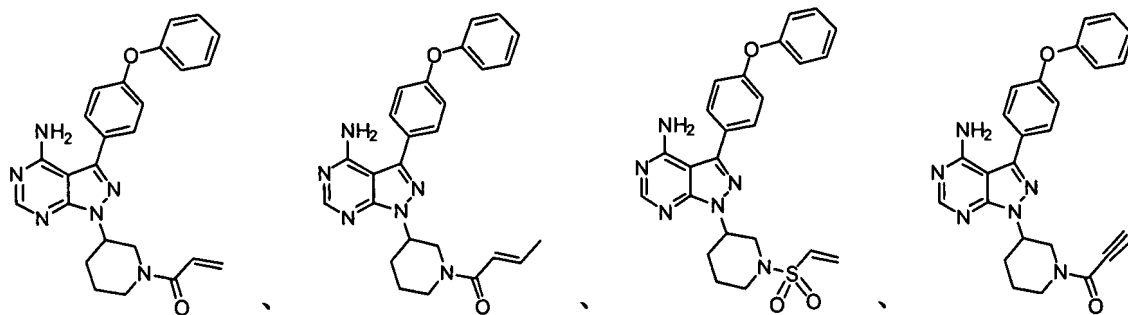
本文涵蓋上文對於各個變量所述基團的任一組合。應瞭解，熟習此項技術者可選擇本文所提供化合物上之取代基及取代型式以提供化學穩定且可藉由業內已知技術以及本文所闡述之此等合成之化合物。

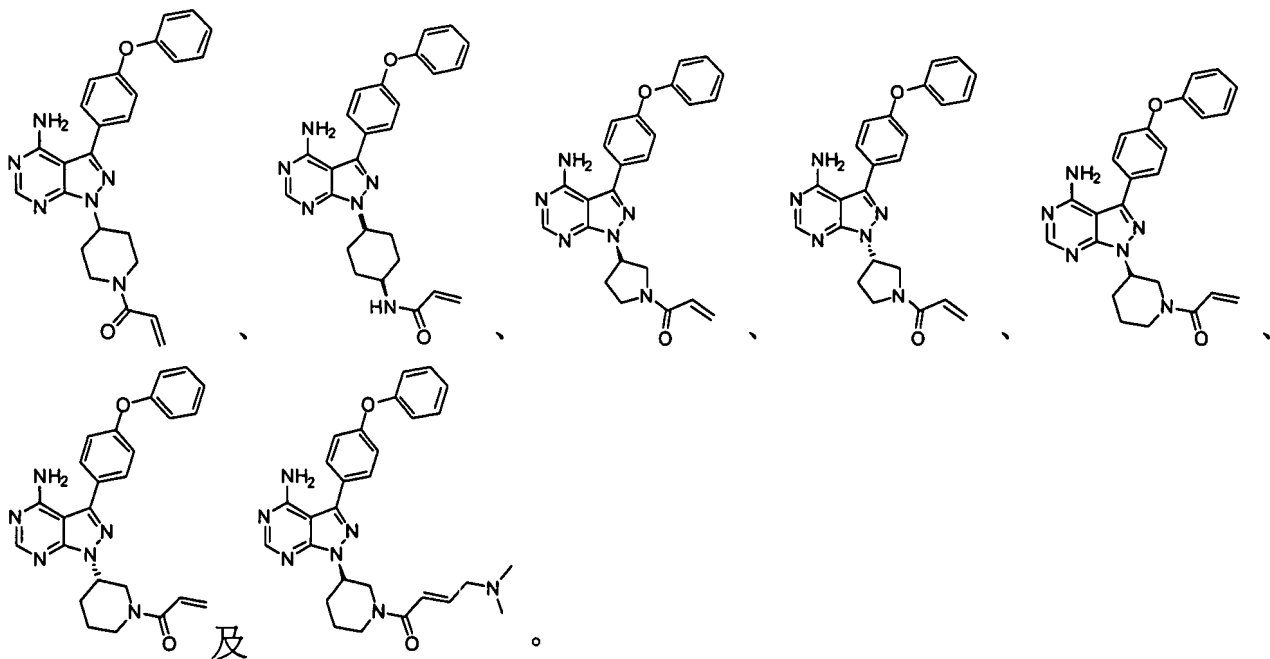
在一些實施例中，式(A)、式(B)、式(C)、式(D)之BTK抑制劑化合物包含(但不限於)選自由以下組成之群之化合物：





在一些實施例中，BTK抑制劑化合物選自以下之中：





在一些實施例中，BTK抑制劑化合物選自以下之中：

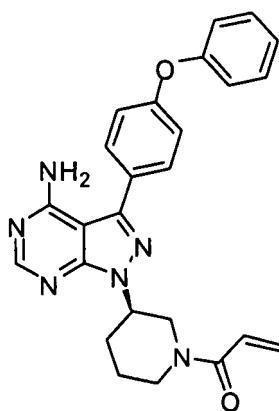
1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物4)；(E)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(化合物5)；1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)磺醯基乙烯(化合物6)；1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-炔-1-酮(化合物8)；1-(4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物9)；N-((1s,4s)-4-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)丙烯醯胺(化合物10)；1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物11)；1-((S)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物12)；1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物13)；1-((S)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物14)及(E)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)-4-(二甲基胺

基)丁-2-烯-1-酮(化合物15)。

在本說明書通篇中，熟悉此項技術者可選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

式(A)、或式(B)、或式(C)或式(D)中之任一者之化合物可不可逆地抑制BTK且可用於治療患有布魯頓氏酪胺酸激酶依賴性或布魯頓氏酪胺酸激酶介導之病況或疾病(包含(但不限於)癌症、自身免疫及其他發炎性疾病)之患者。

「依魯替尼」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)六氫吡啶-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]六氫吡啶-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]-1-六氫吡啶基-2-丙烯-1-酮」或依魯替尼或任何其他適宜名稱係指具有以下結構之化合物：



眾多種醫藥上可接受之鹽係自依魯替尼形成並包含：

-藉由使依魯替尼與有機酸反應形成之酸加成鹽，該有機酸包含脂肪族單羧酸及二羧酸、經苯基取代烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳香族酸、脂肪族及芳香族磺酸、胺基酸等，且包含(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、羥乙酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及諸如此類；

-藉由使依魯替尼與無機酸反應形成之酸加成鹽，該無機酸包含氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及諸如此類。

關於依魯替尼之術語「醫藥上可接受之鹽」係指不會所投與之哺乳動物引起顯著刺激且實質上未消除化合物之生物活性及性質之依魯替尼之鹽。

應理解，對醫藥上可接受之鹽的提及包含溶劑加成形式(溶劑合物)。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量之溶劑，且係在產物形成製程期間或與醫藥上可接受之溶劑分離期間形成，醫藥上可接受之溶劑係例如水、乙醇、甲醇、甲基第三丁基醚(MTBE)、二異丙基醚(DIPE)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、異丙醇、甲基異丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、丙酮、硝基甲烷、四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二噁烷、庚烷、甲苯、苯甲醚、乙腈及諸如此類。在一態樣中，溶劑合物係使用(但不限於)3類溶劑形成。溶劑分類係定義在(例如)人類用醫藥註冊技術規定國際協調會議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)，「雜質：殘留溶劑指南」，Q3C(R3)，(2005年11月)中。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇合物。在一些實施例中，依魯替尼之溶劑合物或其醫藥上可接受之鹽係在本文所述方法期間方便地製備或形成。在一些實施例中，依魯替尼之溶劑合物係無水的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係以位溶劑化形式存在。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係以未溶劑化形式存在且係無水的。

在再其他實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係以各種形式製備，該等形式包含(但不限於)非晶形相、結晶形式、磨碎形式

及奈米顆粒形式。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係非晶形的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係非晶形的且無水的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係結晶的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥上可接受之鹽係結晶且無水的。

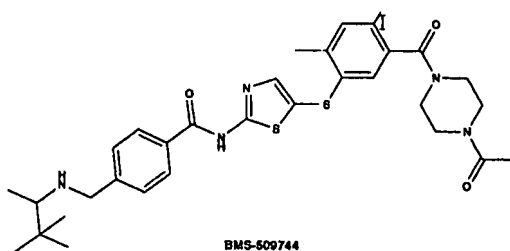
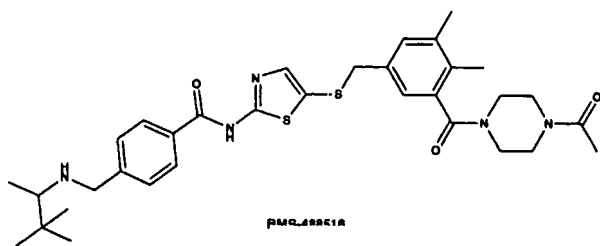
在一些實施例中，依魯替尼係如US專利第7,514,444號中所概述來製備。

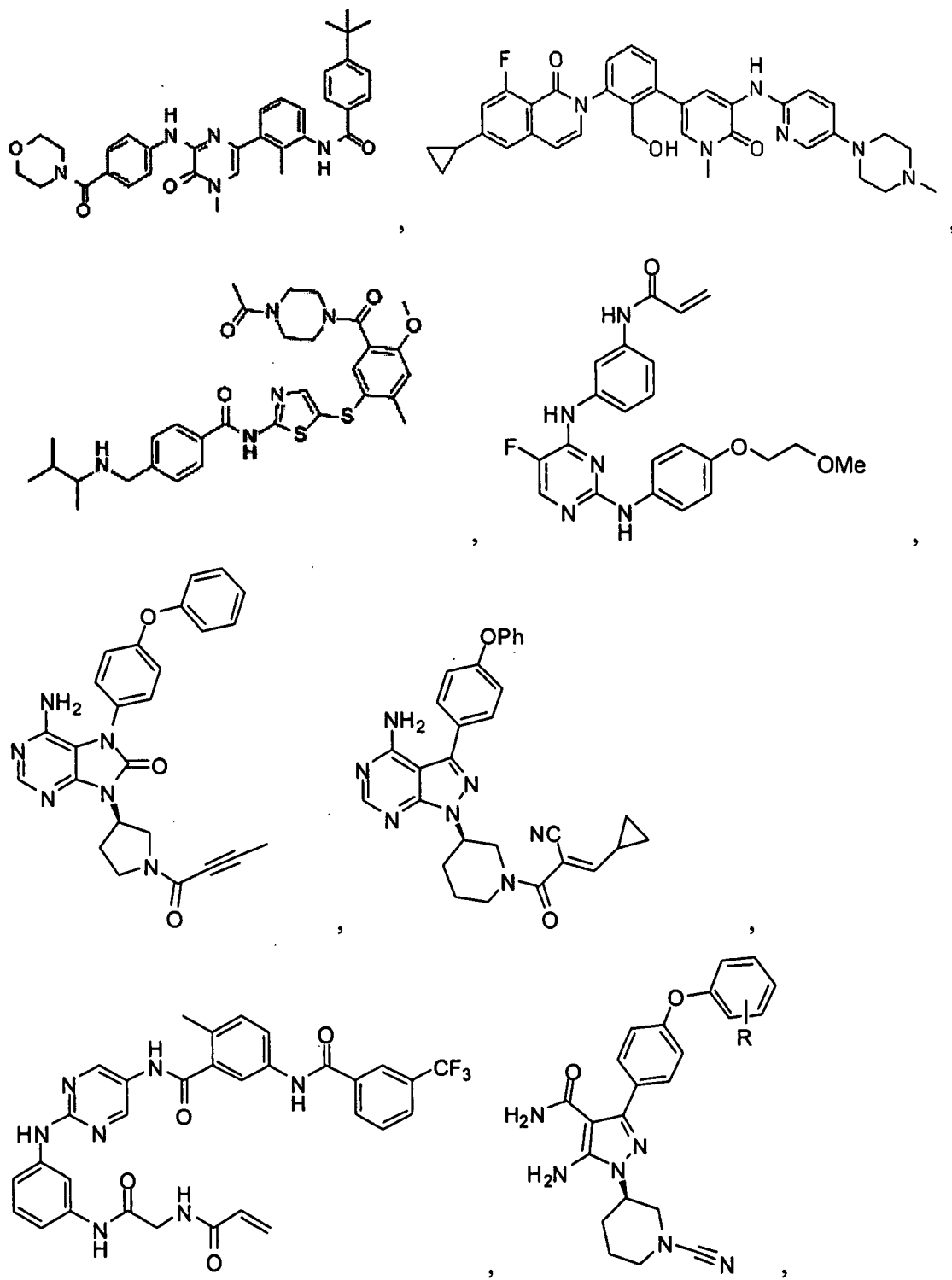
在一些實施例中，BTK抑制劑係PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene 公司)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene 公司)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene 公司)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene 公司)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦 CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical 有限公司)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical 有限公司)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company 有限公司)、LFM-A13, BGB-3111 (Beigene)、KBP-7536 (KBP BioSciences)、ACP-196 (Acerta Pharma)及JTE-051 (Japan Tobacco 有限公司)。

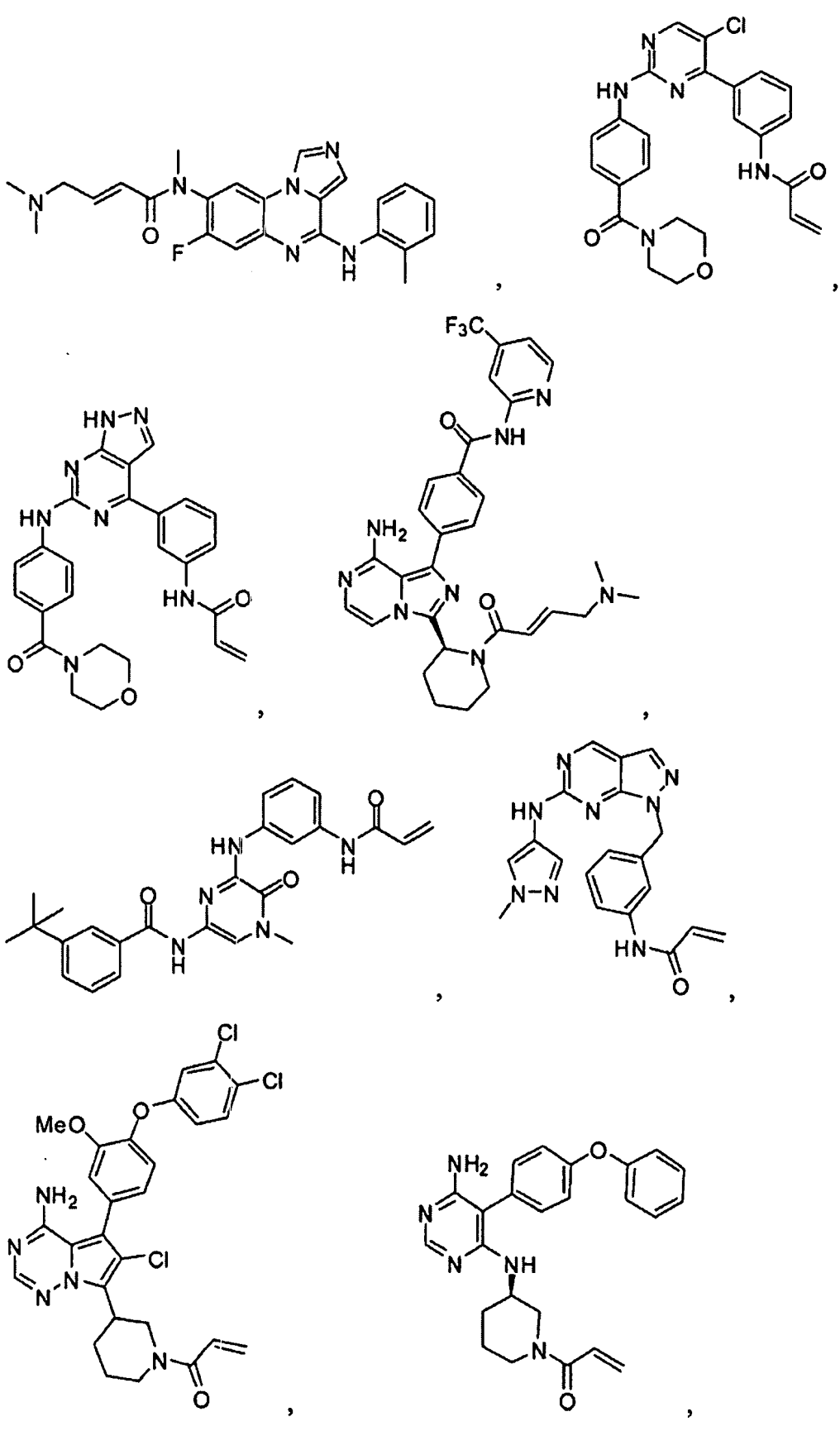
在一些實施例中，BTK抑制劑係4-(第三丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡啶-2-基)苯基)苯甲醯胺(CGI-1746)；7-苄基-1-(3-(六氫吡啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹啉-6(5H)-酮(CTA-056)；(R)-N-(3-(6-

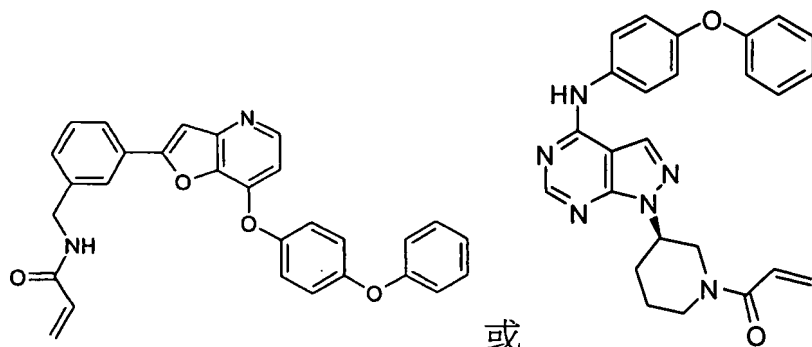
(4-(1,4-二甲基-3-側氧基六氫吡啶-2-基)苯基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺 (GDC-0834)；6-環丙基-8-氟-2-(2-羥基甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮(RN-486)；N-[5-[5-(4-乙醯基六氫吡啶-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基]氫硫基-1,3-噻唑-2-基]-4-[(3,3-二甲基丁-2-基胺基)甲基]苯甲醯胺(BMS-509744、HY-11092)；或N-(5-((5-(4-乙醯基六氫吡啶-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基)硫基)噻唑-2-基)-4-(((3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺(HY11066)；或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，BTK抑制劑係：









或 ; 或其醫藥上可接

受之鹽。

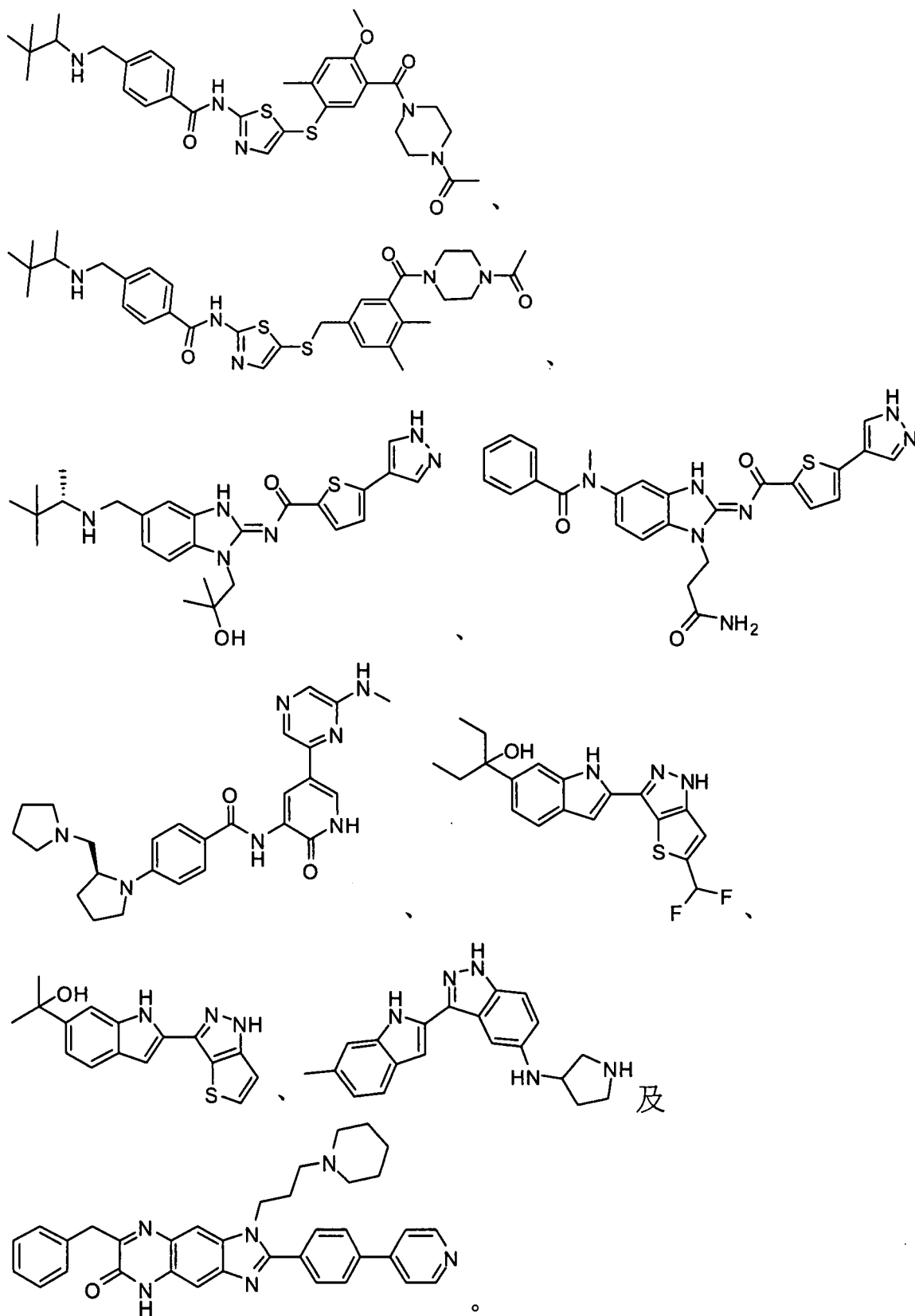
ITK抑制劑

在一些實施例中，ACK抑制劑係ITK抑制劑。在一些實施例中，ITK抑制劑共價結合至ITK之半胱胺酸442。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2002/0500071 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2005/070420 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2005/079791 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2007/076228 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2007/058832 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2004/016610 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2004/016611 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2004/016600 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2004/016615 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2005/026175 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2006/065946 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，

ITK抑制劑係WO2007/027594 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2007/017455 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2008/025820 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2008/025821 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2008/025822 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2011/017219 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2011/090760 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2009/158571 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，ITK抑制劑係WO2009/051822 (其整體以引用之方式併入)中所述之ITK抑制劑化合物。在一些實施例中，Itk抑制劑係US20110281850 (其整體以引用之方式併入)中所述之Itk抑制劑化合物。在一些實施例中，Itk抑制劑係WO2014/082085 (其整體以引用之方式併入)中所述之Itk抑制劑化合物。在一些實施例中，Itk抑制劑係WO2014/093383 (其整體以引用之方式併入)中所述之Itk抑制劑化合物。在一些實施例中，Itk抑制劑係在US8759358 (其整體以引用之方式併入)中所述之Itk抑制劑化合物。在一些實施例中，Itk抑制劑係WO2014/105958 (其整體以引用之方式併入)中所述之Itk抑制劑化合物。在一些實施例中，Itk抑制劑係在US2014/0256704 (其整體以引用之方式併入)中所述之Itk抑制劑化合物。在一些實施例中，Itk抑制劑係US20140315909 (其整體以引用之方式併入)中所述之Itk抑制劑化合物。在一些實施例中，Itk抑制劑係US20140303161 (其整體以引用之方式併入)中所述之Itk抑制劑化合物。在一些實施例中，Itk抑制劑

係WO2014/145403 (其整體以引用之方式併入)中所述之Itk抑制劑化合物。

在一些實施例中，ITK抑制劑具有選自以下之結構：



實例

實例1

PCI-32765 (亦稱為依魯替尼)(布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)之新穎抑制劑)在小鼠胰島素瘤模型中係有效全身肥胖細胞阻斷劑。因此，在PDAC之臨床前模型中研究依魯替尼及依魯替尼與額外治療試劑之組合。

免疫組織化學及膠原染色

為進行免疫組織化學分析，將組織樣品在中性pH-緩衝福馬林中過夜固定，包埋在石蠟中並進行切片(5 μm)。然後將切片去除石蠟，再水合並在0.01 M檸檬酸鹽緩衝液(pH 6.0)中微波處理1 min用於抗原修復。將一級抗體(大鼠單株抗-CD11b (純系M1/70)，eBioscience；兔子單株抗-Ki67 (純系SP6)，Neomarkers)施加於封阻緩衝液(於PBS中之2.5% BSA、5%山羊血清及0.3% Triton X-100)中達2 h，隨後施加於Vectastain ABC套組及DAB試劑(Vector實驗室)中。利用Axiovert S100 TV倒置螢光顯微鏡(Zeiss)及Open Lab 3.5.1軟體或利用配備有Hamamatsu Orca數位相機之Axiovert 100倒置顯微鏡(Zeiss)獲得影像。使用溶解於乙醇中之1%甲苯胺藍鑑別肥胖細胞。根據製造商說明書使用天狼星紅染色套組(Polysciences有限公司)對膠原類型I及III染色。

流式細胞術

切除術後，立即將自經PBS-灌注小鼠分離之PDAC腫瘤放置在冰冷PBS中，隨後用剪刀手動切碎並在連續攪拌的同時在37°C下在無血清達爾貝科氏改質伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM, Invitrogen)中利用1.25 mg/mL膠原酶IV型(Roche)、0.1%胰蛋白酶抑制劑及50 U/ml DNAase I (Roche)進行20 min酶消化。然後藉由將組織通過70 μm 耐綸過濾器(BD Biosciences)

來製備單細胞懸浮液。將細胞在4°C下與PBS中之大鼠抗-小鼠CD16/CD32 mAb (1:250, 純系2.4G2, BD Bioscience)一起培養30 min, PBS中亦含有區分活的與死細胞間之Live/Dead Aqua染色劑(1:250, Invitrogen)。然後將細胞在含有1.0 % BSA (Sigma)及2 mM EDTA之PBS中與100 µl以下各種螢光團偶聯之抗-小鼠抗體(稀釋; 純系)一起培養30 min: PE-Cy7-CD45 (1:800; 30-F11)、PerCp-Cy5.5-CD3e (1:400; 145-2C11)、PerCp-Cy5.5-CD19 (1:200; 6D5)、PerCp-Cy5.5-CD49b (1:400; DX5)、Alexa 700-CD11b (1:400; M1/70)、APC780-CD11c (1:200; N418)、eFluor450-MHCII (1:800; M5/114.15.2)、APC-Ly6C (1:800; HK1.4)、PE-Ly6G (1:400; 1A8)及PE-Cy5-F4/80 (1:400; BM8) (eBioscience或Biolegend)。然後將細胞在含有1.0% BSA (Sigma)及2 mM EDTA之PBS中洗滌一次, 隨後利用BD Cytotfix將細胞固定在冰上保持30 min。最後一次洗滌後, 將細胞儲存在4°C下, 直至使用LSRII使用FACSDiva軟體(BD Biosciences)獲取數據為止。使用FlowJo軟體程式(Tree Star有限公司)實施分析。

動物研究

小鼠係依照由加利福尼亞大學舊金山分校(University of California, San Francisco, UCSF)之實驗動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)及由巴塞羅納(Barcelona)瓦爾德希布倫腫瘤研究所(Vall d'Hebron Institute of Oncology, VHIO)之CEEA (Ethical Committee for the Use of Experimental Animals, 實驗動物使用倫理委員會)批准之協議進行圈養並治療。

對於所有實驗, 將具有混合C57BL/6-FVB/N背景之8週齡雄性及雌性p53^{ER/ER}; LSLKRas^{G12D}; pdx1-Cre小鼠隨機化為兩組: 治療組及對照組。將依魯替尼(0.16 mg/mL, 具有1% 2-羥丙基-β-環糊精(HP-β-

CD))添加至治療動物之飲用水中，且對照動物接受僅含有媒劑(1% HP- β -CD)之水。將吉西他濱(75 mg/kg)經腹膜內注射，一週兩次達3週，隨後1週休息期。將色甘酸鈉(10 mg/kg)溶於鹽水溶液中並經腹膜內注射，且僅利用媒劑來治療對照小鼠。終點準則係定義為20%體重減少以及總體發病率及由腫瘤負荷引起之嗜睡。由於腸化生或由胰臟外KRAS^{G12D}表現引起之黏膜皮膚乳頭狀瘤而實施安樂死之小鼠自存活研究排除。

NOD/SCID小鼠係自Charles River實驗室購得。所用匿名人類樣品係瓦爾德希布倫大學醫院(University Hospital Vall d'Hebron)之組織生物材料之一部分。樣品已在簽署患者知情同意書的情況下進行收集且其使用已由醫院倫理委員會(CEI)批准。樣品係在可用患者樣品中隨機選擇。異位異種移植物係自在瓦爾德希布倫大學醫院經歷胰臟切除術患者之腫瘤活體組織切片產生：在所切除胰臟之例行病理學肉眼檢查(gross examination)檢測到腺癌時，將厚度為1-2 mm之切片轉移至含有Antibiotic-Antimycotic (Gibco)之RPMI 1640培養基中並保持在冰上；在無菌條件下在約30 min內將組織樣品切割為15 mm³之片，懸浮於Matrigel (BD Biosciences)中並輸送至動物設施之SPF區。將腫瘤片經皮下植入2-3個雌性6週齡NOD/SCID小鼠之側腹中。在成功植入之腫瘤達到約750 mm³大小時，將其移植。將用於本文所述研究之異種移植物移植至第4代6週齡NOD/SCID雌性中，6週後其生產具有可由卡尺量測之腫瘤之一群12隻小鼠。將動物隨機化成2組，1組利用依魯替尼治療且另一組未治療。每週一次藉由卡尺量測來評估腫瘤大小且使用下式計算腫瘤體積：

$$\text{體積} = \frac{\text{長度} \times \text{寬度}^2}{2}$$

在腫瘤體積達到1500 mm³時，將動物實施安樂死並收集腫瘤且

將其在中性pH-緩衝之福馬林中過夜固定。

所有動物研究均根據ARRIVE指南及替代、減量及精緻化原則之3 R規則實施。

統計學

統計學分析係藉由雙尾曼-懷特尼(Mann-Whitney)檢定(針對IHC計數)、雙尾不成對t-檢定(針對流式細胞術數據)及對數秩檢定(針對卡-邁(Kaplan-Meier)存活曲線)實施。標準誤差(\pm SEM)及標準偏差(\pm SD)係在圖形中或在所有量測方法後呈現，如在圖式之簡要描述中闡明。統計學分析係使用GraphPad Prism 4實施。

依魯替尼影響PDAC中之腫瘤微環境

使用具有插入內源性*KRas*基因座中與胰臟特異性*PDX-1*-驅動之Cre重組酶活性組合之Cre-活化*KRas*^{G12D}對偶基因之*p53*^{ER/ER} ; *LSLKRas*^{G12D} ; *pdx1-Cre*小鼠模型。Trp53信號傳導之破壞與*KRas*突變之組合在僅8週內導致人類胰臟腺癌典型之快速腫瘤生成及組織病理學特徵。在此階段，動物係利用依魯替尼以25 mg/Kg/天之劑量添加至其飲用水來治療，或利用媒劑對照治療。4週後將動物實施安樂死並收穫其胰臟用於分析。肥胖細胞被募集至腫瘤基質中，但其去顆粒作用被依魯替尼治療有效地抑制。此後一效應由胰臟之甲苯胺藍染色證實，觀測到完整且顯示集中、強烈之染色。在經染色、媒劑治療之肥胖細胞中，細胞邊界被破壞且釋放其顆粒之內容物。此外，用依魯替尼治療之腫瘤顯示增生速率減小(圖1A； $67.8 \pm 29.5\%$ 未經治療動物對 $14.9 \pm 7.0\%$ 經治療動物)。其基質亦受影響，特定地關於CD11b陽性細胞，如由免疫組織化學所顯示(圖1B)且由FACS分析所確認(圖1C，左側面板)。此後一分析亦顯示F4/80陽性巨噬細胞之顯著減少(圖1C，右側面板)。此現象之原因可包含以下事實：已知由肥胖細胞產生之若干化學激活素(例如IL6)為單核細胞遷移及巨噬細胞活化之

有效刺激劑，以使得抑制肥胖細胞可阻止其募集。另外，用依魯替尼治療減少腫瘤中存在之膠原量(圖1D)。

依魯替尼之抗纖維變性效應係肥胖細胞依賴性的

為證實此針對纖維化之效應係特定由於肥胖細胞干擾，實施兩個獨立之對照試驗。在第一實驗中，使用色甘酸鈉(色甘酸)，一種肥胖細胞去顆粒且釋放炎症原之經充分表徵之阻斷劑。 $p53^{ER/ER}$; $LSLKRas^{G12D}$; $pdx1-Cre$ 小鼠係在8週齡開始利用腹膜內(i.p.)每日注射 10 mg/kg (體重)色甘酸治療。4週後將動物實施安樂死並分析其胰臟。利用色甘酸鈉之治療重現由依魯替尼展現之抗纖維變性效應(圖2A)。此外，此發現顯示肥胖細胞可加劇在PDAC中發現之腫瘤微環境之細胞及細胞外動力學。

在第二實驗中，使用NOD/SCID小鼠中患者源化腫瘤之皮下異種移植(PDX) (圖2B)。此等小鼠之B及T細胞功能皆有缺陷。用依魯替尼治療導致組織纖維化減少(圖2B)，在此情況中排除B及T細胞信號傳導調節係作為依魯替尼之主要作用機制。

此兩個實驗顯示肥胖細胞涉及刺激膠原沈積，與顯示肥胖細胞纖維溶酶可藉由促進星狀細胞增生及膠原合成支撐肝臟纖維化之數據一致且與肥胖細胞可係各種纖維變性疾病中之元兇之觀念一致。

依魯替尼係PDAC中之有效療法且改良標準護理之結果

在PDAC中，緻密基質纖維化對於標準護理而言係相當大的障礙。實施兩個獨立存活實驗以測試單獨依魯替尼之治療影響並評價依魯替尼與吉西他濱之組合。作為單一療法，依魯替尼與未經治療之對照相比給予經治療小鼠顯著之存活優勢(圖3A)。在依魯替尼+吉西他濱組合治療中，與單獨吉西他濱相比存活優勢亦得以延伸(圖3B)，證實標準護理結果可藉由添加依魯替尼改良。

儘管已在本文中顯示並闡述了本發明之較佳實施例，但彼等熟

習此項技術者將瞭解，此等實施例僅作為實例來提供。彼等熟習此項技術者現將構想出許多變化、改變及替代，此並不背離本發明。應瞭解，可在實踐本發明中採用本文所述本發明實施例之各種替代實施例。以下申請專利範圍意欲界定本發明之範圍並由此涵蓋此等申請專利範圍及其等效內容範圍內之方法及結構。

【符號說明】

無

201625257

發明摘要

※ 申請案號：104140382

※ 申請日：104.12.2.

※IPC 分類：A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/60, 43/60 (2006.01)

【發明名稱】

治療纖維化之方法

METHODS OF TREATING FIBROSIS

【中文】

本發明揭示治療患者中纖維化之方法，其包括將治療有效量之ACK抑制劑(例如，BTK抑制劑，諸如例如不可逆BTK抑制劑，諸如例如依魯替尼(ibrutinib))投與有其需要之患者。

【英文】

Disclosed are methods of treating fibrosis in a patient, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of an ACK inhibitor (e.g., a BTK inhibitor, such as for example an irreversible BTK inhibitor, such as for example, ibrutinib).

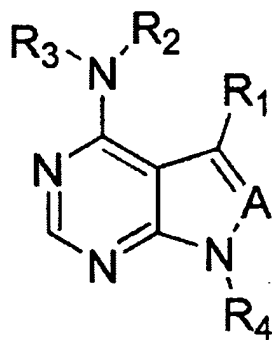
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（3A、3B）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

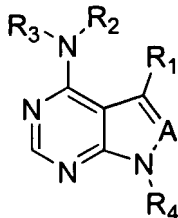
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式(A)

申請專利範圍

1. 一種治療患者中纖維化之方法，其包括將治療有效量之具有以下結構之式(A)化合物投與有其需要之患者：



式(A)；

其中：

A係N；

R₁係苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

R₂及R₃獨立地係H；

R₄係L₃-X-L₄-G，其中，

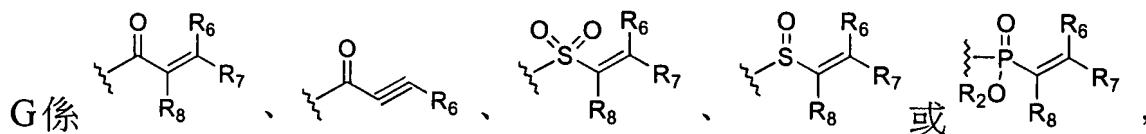
L₃係可選擇的，且當存在時，可為鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X係可選擇的，且當存在時，可為鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NR₉-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR₉C(O)-、-C(O)NR₉-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-S(=O)₂NR₉-、-NR₉S(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR₉-、-NR₉C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR₁₀C(O)NR₁₀-、雜芳基-、芳基-、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-、-NR₁₀C(=NR₁₁)-、-C(=NR₁₁)NR₁₀-、-OC(=NR₁₁)-或-C(=NR₁₁)O-；

L₄係可選擇的，且當存在時，可為鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經

取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或L₃、X及L₄一起形成含氮雜環；



其中，

R₆、R₇及R₈獨立地選自下列其中：H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

每一R₉獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳烷基及經取代或未經取代之低碳環烷基；

每一R₁₀獨立地係H、經取代或未經取代之低碳烷基或經取代或未經取代之低碳環烷基；或

兩個R₁₀基團可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

R₁₀及R₁₁可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

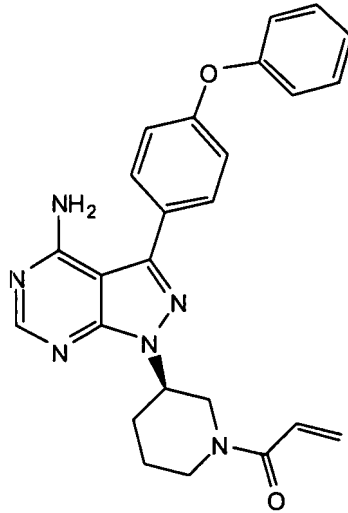
每一R₁₁獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；

或其醫藥上可接受之鹽，藉此治療該纖維化。

2. 如請求項1之方法，其中L₃、X及L₄一起形成含氮雜環。
3. 如請求項2之方法，其中該含氮雜環係六氫吡啶基團。

4. 如請求項1之方法，其中G係  。

5. 如請求項1之方法，其中該式(A)化合物係(R)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(依魯替尼(ibrutinib))



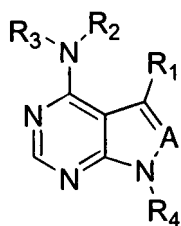
依魯替尼；

或其醫藥上可接受之鹽。

6. 如請求項1之方法，其中該纖維化不與移植物抗宿主疾病(graft versus host disease；GVHD)相關。
7. 如請求項1之方法，其中該纖維化不與硬皮病GVHD、肺慢性GVHD或肝臟慢性GVHD相關。
8. 如請求項1之方法，其中該纖維化係肝臟、肺、胰臟、腎臟、骨髓、心臟、皮膚、腸或關節纖維化。
9. 如請求項1之方法，其中該纖維化係肝臟纖維化。
10. 如請求項1之方法，其中該纖維化係肺纖維化。
11. 如請求項1之方法，其中該纖維化係胰臟纖維化。
12. 如請求項1之方法，其中該患者患有硬化症、慢性胰臟炎、囊腫纖維化或癌症。
13. 如請求項12之方法，其中該癌症係實體腫瘤癌。
14. 如請求項13之方法，其中該實體腫瘤癌選自由以下組成之群：
肛門癌；闌尾癌；膽管癌；膀胱癌；腦瘤；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；未明原發癌(cancer of Unknown Primary；CUP)；食管癌；眼癌；輸卵管癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑色素瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；胰管腺癌；副甲狀

腺疾病；陰莖癌；垂體瘤；前列腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；睪丸癌；喉癌；甲狀腺癌；子宮癌；陰道癌及外陰癌。

15. 如請求項14之方法，其中該實體腫瘤癌係胰臟癌。
16. 如請求項15之方法，其中該胰臟癌係胰管腺癌。
17. 一種治療患者之胰臟癌之方法，其包括將治療有效量之具有以下結構之式(A)化合物及治療量之吉西他濱(gemcitabine)投與有其需要之患者：



式(A)；

其中：

A係N；

R₁係苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

R₂及R₃獨立地係H；

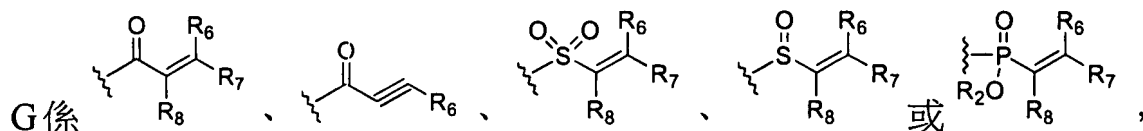
R₄係L₃-X-L₄-G，其中，

L₃係可選擇的，且當存在時，可為鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

X係可選擇的，且當存在時，可為鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NR₉-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR₉C(O)-、-C(O)NR₉-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-S(=O)₂NR₉-、-NR₉S(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR₉-、-NR₉C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR₁₀C(O)NR₁₀-、雜芳基-、芳基-、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-、-NR₁₀C(=NR₁₁)-、-C(=NR₁₁)NR₁₀-、-OC(=NR₁₁)-或-C(=NR₁₁)O-；

L₄係可選擇的，且當存在時，可為鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或L₃、X及L₄一起形成含氮雜環；



其中，

R₆、R₇及R₈獨立地選自下列其中：H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

每一R₉獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳烷基及經取代或未經取代之低碳環烷基；

每一R₁₀獨立地係H、經取代或未經取代之低碳烷基或經取代或未經取代之低碳環烷基；或

兩個R₁₀基團可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

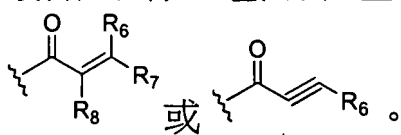
R₁₀及R₁₁可一起形成5-、6-、7-或8員雜環；或

每一R₁₁獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；

或其醫藥上可接受之鹽，藉此治療該胰臟癌。

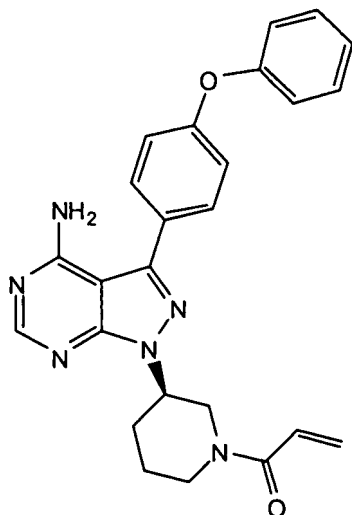
18. 如請求項17之方法，其中L₃、X及L₄一起形成含氮雜環。

19. 如請求項18之方法，其中該含氮雜環係六氫吡啶基團。

20. 如請求項17之方法，其中G係 

21. 如請求項17之方法，其中該式(A)化合物係(R)-1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-

1-酮(依魯替尼)



依魯替尼；

或其醫藥上可接受之鹽。

22. 如請求項17之方法，其中該胰臟癌係胰管腺癌。
23. 如請求項17之方法，其中該患者之存活與僅投與吉西他濱相比係增加的。
24. 如請求項17之方法，其中胰臟纖維化係經減少。

