(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118948772 A
(43)申请公布日 2024.11.15

(21)申请号 202411022310.3

(22)申请日 2020.12.30

(30)优先权数据
62/955,062 2019.12.30 US
62/955,073 2019.12.30 US
62/968,695 2020.01.31 US
62/968,724 2020.01.31 US

(62)分案原申请数据
202080097726.5 2020.12.30

(71)申请人 德西费拉制药有限责任公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 M·D·考夫曼 S·博恩
C·布鲁姆 F·乔丹

(74)专利代理机构 北京彩和律师事务所 11688
专利代理师 张红春

(51)Int.Cl.
A61K 9/14(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/18(2017.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)

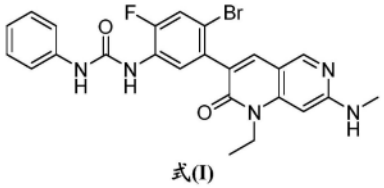
权利要求书11页 说明书59页

(54)发明名称

1-(4溴-5-(1乙基-7-(甲氨基)-2侧氧基-1,2-二氢-1,6-萘啶-3基)-2氟苯基)-3-苯基脲的组合物

(57)摘要

本文提供的是包含由式(I)表示的化合物的低杂质组合物：



式(I)

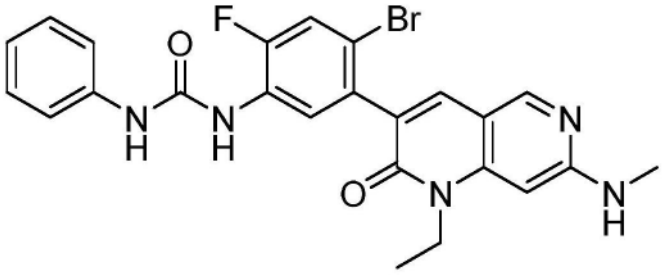
其用于治疗与c-KIT及PDGFRα激酶活性以及其致癌形式相关的病症。

CN 118948772 A

1.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,



式(I)

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

一种或多种苯胺类物质,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于10重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

2.如权利要求1的药物组合物,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于5重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

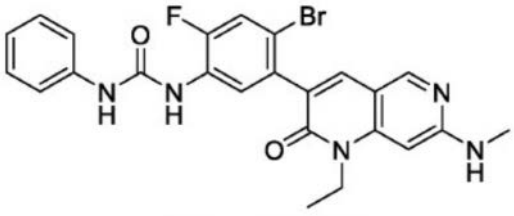
3.如权利要求1的药物组合物,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于3重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

4.如权利要求1的药物组合物,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于1重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

5.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,



式(I)

其中所述化合物以无定形形式存在;

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

一种或多种苯胺类物质,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于10重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

6.如权利要求5的药物组合物,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于5重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

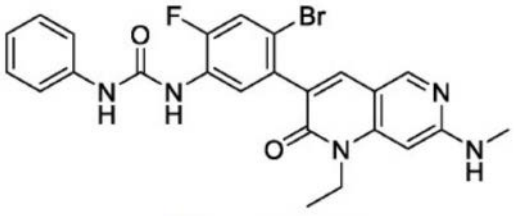
7.如权利要求5的药物组合物,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于3重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

8.如权利要求5的药物组合物,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于1重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

9.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)50mg由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,



式(I)

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

一种或多种苯胺类物质,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于10重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

10.如权利要求9的药物组合物,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于5重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

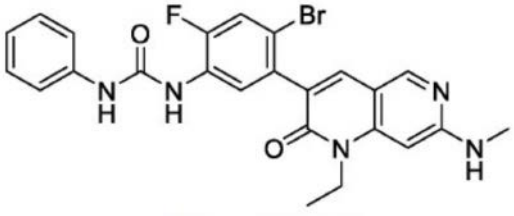
11.如权利要求9的药物组合物,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于3重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

12.如权利要求9的药物组合物,其中所述一种或多种苯胺类物质中的每一种以等于或小于1重量%的量存在,基于所述组合物中存在的式(I)化合物的总重量。

13.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物,



式(I)

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

以等于或小于5重量%的量存在的苯胺,基于所述药物组合物的总重量。

14.如权利要求13的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

15.如权利要求13的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于2重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

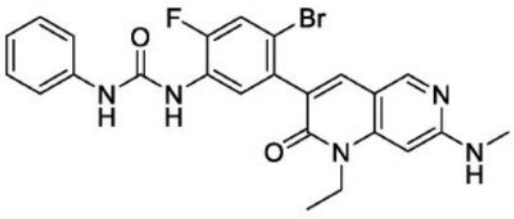
16.如权利要求13的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

17.如权利要求13的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

18.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物:



式(I)

其中所述化合物以无定形形式存在;和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

以等于或小于5重量%的量存在的苯胺,基于所述药物组合物的总重量。

19.如权利要求18的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

20.如权利要求18的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于2重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

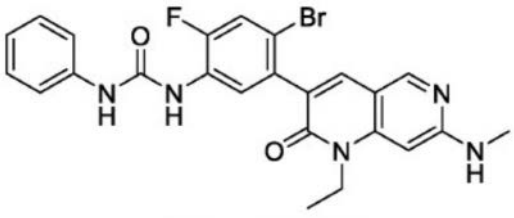
21.如权利要求18的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

22.如权利要求18的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

23.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)50mg由式(I)表示的化合物:



式(I)

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

以等于或小于5重量%的量存在的苯胺,基于所述药物组合物的总重量。

24.如权利要求23的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

25.如权利要求23的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于2重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

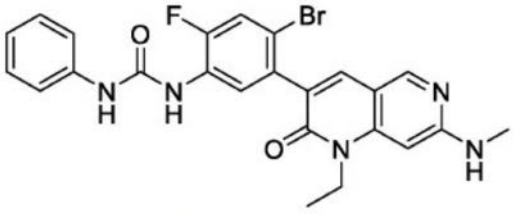
26.如权利要求23的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

27.如权利要求23的药物组合物,其中所述苯胺以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

28.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

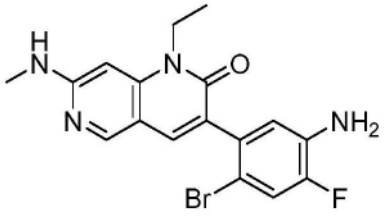
(a)由式(I)表示的化合物:



式(I);和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

由式(II)表示的化合物:



式(II)

其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于10重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

29.如权利要求28的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

30.如权利要求28的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

31.如权利要求28的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于2重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

32.如权利要求28的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

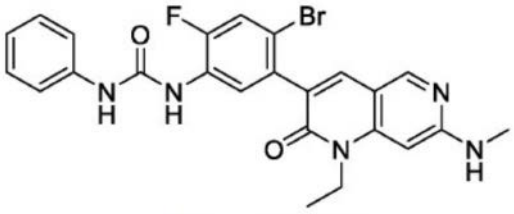
33.如权利要求28的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

34.如权利要求28的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以0.1重量%~0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

35.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物:



式(I)，

其中所述化合物以无定形形式存在;和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

由式(II)表示的化合物：



式(II)

其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于10重量%的量存在，基于所述药物组合物的总重量。

36.如权利要求35的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

37.如权利要求35的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

38.如权利要求35的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于2重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

39.如权利要求35的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

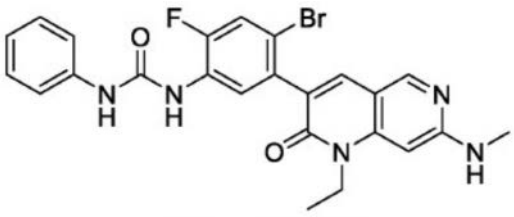
40.如权利要求35的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

41.如权利要求35的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以0.1重量%～0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

42.一种药物组合物,其包含：

固体分散体,所述固体分散体包含：

(a)50mg由式(I)表示的化合物：



式(I)；和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

由式(II)表示的化合物:



式(II)

其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于10重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

43.如权利要求42的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

44.如权利要求42的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

45.如权利要求42的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于2重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

46.如权利要求42的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

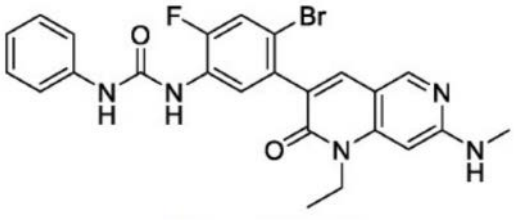
47.如权利要求42的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

48.如权利要求42的药物组合物,其中所述式(II)表示的化合物在所述药物组合物中以0.1重量%~0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

49.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

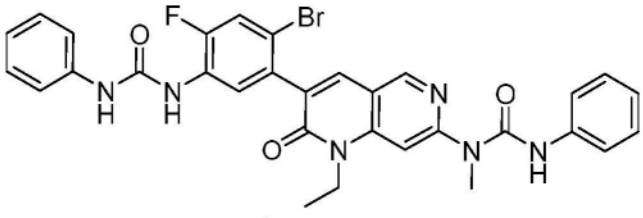
(a)由式(I)表示的化合物:



式(I);和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

由式(III)表示的化合物:



式(III),

其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于10重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

50.如权利要求49的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

51.如权利要求49的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

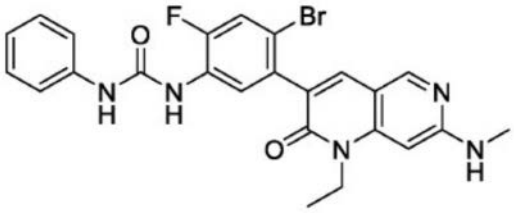
52.如权利要求49的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

53.如权利要求49的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

54.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物:

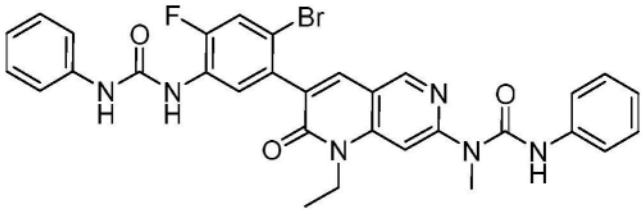


式(I),

其中所述化合物以无定形形式存在;和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

由式(III)表示的化合物:



式(III),

其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于10重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

55.如权利要求54的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

56.如权利要求54的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

57.如权利要求54的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

58.如权利要求54的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

59.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

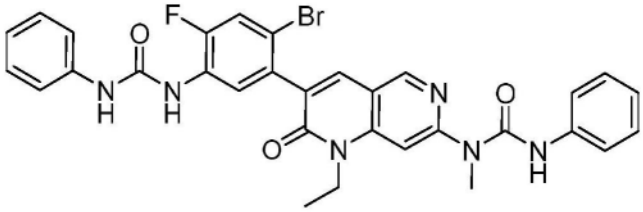
(a)50mg由式(I)表示的化合物:



式(I); 和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

由式(III)表示的化合物:



式(III),

其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于10重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

60.如权利要求59的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

61.如权利要求59的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

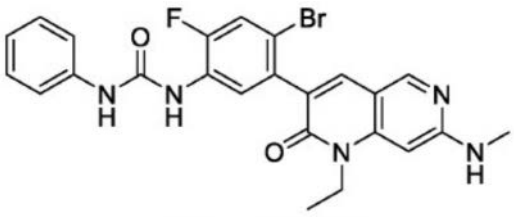
62.如权利要求59的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

63.如权利要求59的药物组合物,其中所述式(III)表示的化合物在所述药物组合物中以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

64.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物:



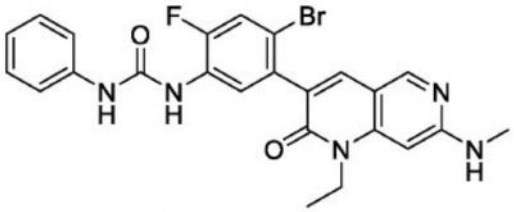
式(I); 和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

65.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物:



式(I)，

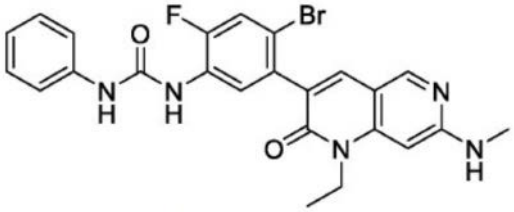
其中所述化合物以无定形形式存在;和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

66.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)50mg由式(I)表示的化合物:



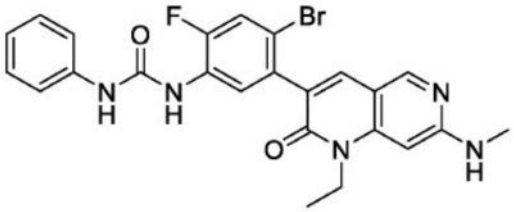
式(I); 和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

67.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物:



式(I); 和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

二苯基脲,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于10重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

68.如权利要求67的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

69.如权利要求67的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

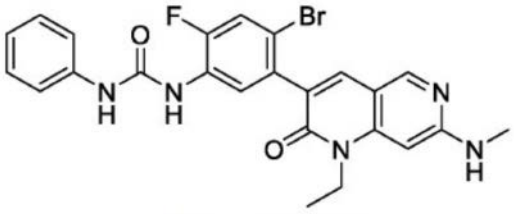
70.如权利要求67的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

71.如权利要求67的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

72.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)由式(I)表示的化合物:



式(I),

其中所述化合物以无定形形式存在;和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

二苯基脲,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于10重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

73.如权利要求72的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

74.如权利要求72的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

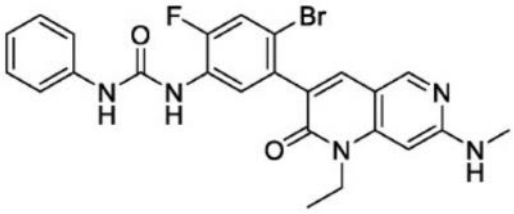
75.如权利要求72的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

76.如权利要求72的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

77.一种药物组合物,其包含:

固体分散体,所述固体分散体包含:

(a)50mg由式(I)表示的化合物:



式(I);和

(b)乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;和

二苯基脲,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于10重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

78.如权利要求77的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

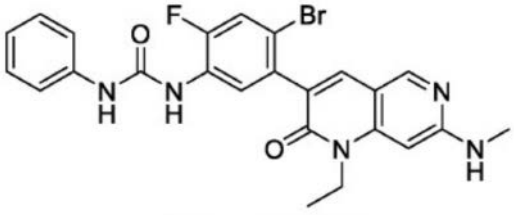
79.如权利要求77的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于3重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

80.如权利要求77的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小

于1重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

81.如权利要求77的药物组合物,其中所述二苯基脲在所述药物组合物中以等于或小于0.5重量%的量存在,基于所述药物组合物的总重量。

82.一种固体分散体,其包含由式(I)表示的化合物:



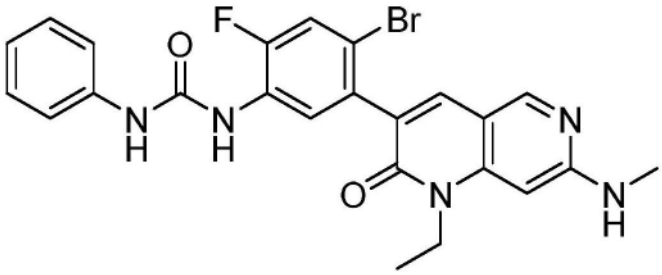
式(I)、

乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,其中该化合物具有大于90%的HPLC的纯度。

83.权利要求1-82中任一项的药物组合物在制备一种或多种药学上可接受的片剂中的用途,所述片剂用于治疗有需要的患者的胃肠道间质瘤(GIST)。

84.一种评估固体分散体纯度的方法,该固体分散体包括:

(a)由式(I)表示的化合物:

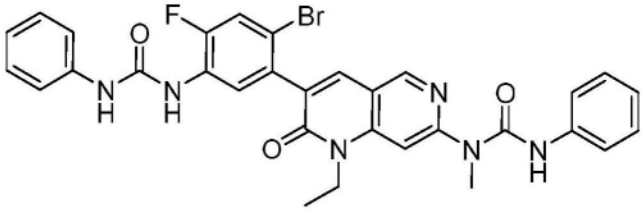


式(I);和

(b)药学上可接受的聚合物;

其中该方法包括使用HPLC评估所述固体分散体的纯度。

85.一种制备由下式表示的化合物的参考标准品的方法:



式(III),

该方法包括:

(a)将3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮、苯基异氰酸酯、吡啶和甲磺酸在由1-甲基-2-吡咯烷酮和四氢呋喃组成的溶剂中混合形成混合物;

(b)在50℃下搅拌混合物7天,偶尔加入额外的苯基异氰酸酯,得到粗1-(3-(2-溴-4-氟-5-(3-苯基脲基)苯基)-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-7-基)-1-甲基-3-苯基脲湿饼;和

(c)由1-甲基-2-吡咯烷酮和甲醇结晶粗湿饼,从而制备所述化合物的参考标准品。

1-(4溴-5-(1乙基-7-(甲氨基)-2侧氧基-1,2-二氢-1,6-萘啶-3基)-2氟苯基)-3-苯基脲的组合物

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请是申请日为2020年12月30日、发明名称为“1-(4-溴-5-(1-乙基-7-(甲氨基)-2-侧氧基-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基)-2-氟苯基)-3-苯基脲的组合物”、申请号为CN202080097726.5的案件的分案申请。

背景技术

[0003] c-KIT(亦称为KIT、CD117及干细胞因子受体)为一种145kDa跨膜酪氨酸激酶蛋白,其作为III型受体其作用。位于染色体4q11-21上的c-KIT原致癌基因编码c-KIT受体,其配体为干细胞因子(SCF)、steel因子、kit配体及肥大细胞生长因子。所述受体具有酪氨酸蛋白激酶活性并且与配体SCF的结合导致c-KIT的自磷酸化和其与底物(诸如磷脂酸肌醇3-激酶(PI3K))的缔合。蛋白质酪氨酸激酶对酪氨酸的磷酸化在细胞信号传导方面特别重要并且可以介导主要细胞过程(诸如增殖、存活、分化、细胞凋亡、连接、侵袭及迁移)的信号。c-KIT缺陷为斑状白化症的起因,所述斑状白化症为一种色素沉着的体染色体显性遗传发生异常,其特征为缺少黑色素细胞的白色皮肤与头发的先天性斑块。在大部分胃肠道间质瘤(GIST)及肥胖细胞增多症中发现c-KIT基因的功能获得性突变及组成性磷酸化c-KIT的表现。进一步地,几乎所有的性腺精原细胞瘤/恶性胚细胞瘤皆展现c-KIT膜染色,且一些报告已阐释一些细胞瘤(10-25%)具有c-KIT基因突变。c-KIT缺陷也与睾丸肿瘤(包括生殖细胞肿瘤(GCT)及睾丸生殖细胞肿瘤(TGCT))有关。c-KIT突变亦与一些的皮肤或肢端黑色素瘤有关。

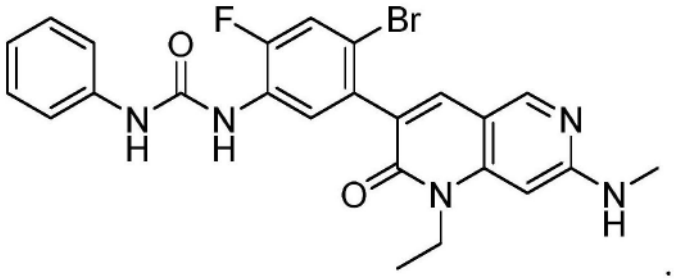
[0004] PDGFRα激酶的致癌性基因组改变或PDGFRα激酶的过度表现已显示是人类癌症的原因。PDGFRα激酶的错义突变已显示是一些GIST的原因。PDGFRα突变在大约8-10%的GIST中是致癌驱动因素。显性PDGFRα突变为外显子18D842V,尽管也有报导了其它的外显子18突变(包括D846Y、N848K及Y849K)、及外显子18插入缺失突变(INDEL)(包括RD841-842KI、DI842-843-IM及HDSN845-848P)。此外,也有报导了PDGFRα外显子12及14中的罕见突变。已有报导在GIST中有PDGFRα外显子18缺失突变ΔD842-H845及ΔI843-D846。已有描述在人类恶性周围神经鞘瘤(MPNST)组织中有PDGFRα的扩增或突变。已有描述在未分化多形性肉瘤的多重皮肤病变中及在内膜肉瘤中有PDGFRα的扩增。PDGFRα的扩增已与一些肺癌患者相关联。含有PDGFRα基因座的4q12在3-7%的肺腺癌及8-10%的肺鳞状细胞癌中被扩增。PDGFRα扩增在小儿及成人高恶性度星形细胞瘤中很常见,且鉴定出在IDH1突变型神经胶母细胞瘤中的预后不良组。PDGFRα扩增在小儿(29.3%)及成人(20.9%)肿瘤中经常发生。PDGFRα扩增据报告随级别增加,且特别与IDH1突变型原发GBM中较不有利的预后相关联。已证实PDGFRα扩增的神经胶质瘤中的PDGFRα基因座呈现PDGFRα外显子8、9基因内缺失重组。这种基因内缺失很常见,存在于40%的呈现有PDGFRα扩增的多形性神经胶母细胞瘤(GBM)中。具有这种重组的肿瘤显示出寡树突神经胶细胞瘤的组织学特征,且所述PDGFRα外显子8、9基因内缺失显示出组成性升高的酪氨酸激酶活性。FIP1L1-PDGFRα融合蛋白在一些患有高嗜

酸粒细胞综合征的患者中具有致癌性。也已在嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病及淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤中鉴定出FIP1L1-PDGFRα融合物。

[0005] 这样的用途广泛的c-KIT抑制剂及其制剂在治疗难治疗的GIST患者与罹患其他病症的患者时将有很高的治疗价值。有对患者提供显著稳定产品的口服制剂的需求。PDGFRα基因的突变、缺失、重组及扩增与许多实体与血液癌症相关联。鉴于PDGRFα基因的复杂功能及PDGFRα抑制剂在治疗多种实体与血液癌症中的潜在效用,需要具有良好治疗特性的抑制剂的口服制剂。

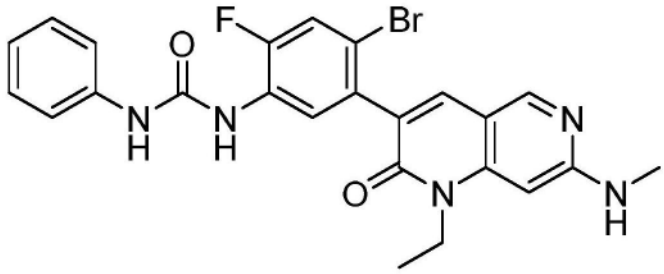
发明概述

[0007] 本文的一部分提供的是包含具有药物制剂要考虑的纯度及安全性的式(I)化合物的组合物。如本文所述的式(I)化合物系具有以下结构:

[0008] 

[0009] **式(I)**

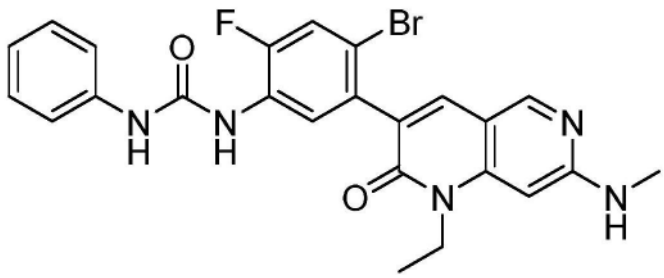
[0010] 本文的一部分提供的是包含式(I)化合物的药物组合物:

[0011] 

式(I)

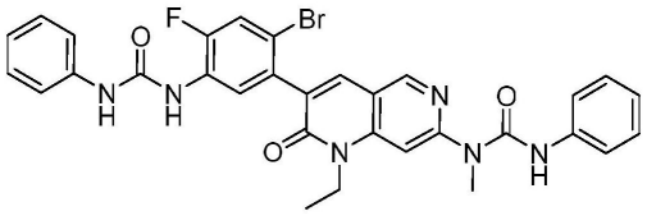
[0012] 及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,其每一者的量为等于或小于3.0重量%的量,基于式(I)化合物的重量。

[0013] 本文的一部分提供的是包含式(I)化合物的药物组合物:

[0014] 

式(I)

[0015] 及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质以及由式(III)表示的化合物:

[0016] 

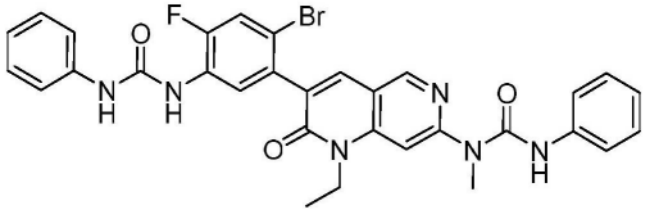
式(III)

[0017] 每一种的量为等于或小于3.0重量%的量,基于式(I)化合物的重量。

[0018] 在一些实施方案中,本文提供的是包含式(I)化合物以及聚合物的固体分散体,其中该药物组合物包含一或多种苯胺,其每一种的量为等于或小于3.0重量%的量,基于式(I)化合物的重量。

[0019] 在一些实施方案中,本文提供的是包含式(I)化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述组合物具有小于3%w/w的以下各项:3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物)、苯胺及二苯基脲。

[0020] 在一些实施方案中,本文提供的是包含式(I)化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述组合物具有小于3%w/w的以下各项:3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物)、由式(III)表示的化合物:

[0021] ,

式(III)

[0022] 苯胺及二苯基脲。

[0023] 在一实施方案中,本文描述一种由式(I)表示的基本上纯化的化合物,其具有小于约3.0重量%的选自下组的杂质:式(II)化合物、苯胺及其组合物。在一些实施方案中,该化合物包含小于0.5重量%的杂质。

[0024] 在一实施方案中,本文描述一种由式(I)表示的基本上纯化的化合物,其具有小于约3.0重量%的选自下组的杂质:式(II)化合物、式(III)化合物及其组合物。在一些实施方案中,该化合物包含小于0.5重量%的杂质。

[0025] 在一实施方案中,本文描述一种由式(I)化合物表示的高纯度化合物,其具有小于约3.0%的苯胺类物质杂质。在一些实施方案中,所述化合物包含小于约0.5%的一种或多种苯胺类物质中的每一种。

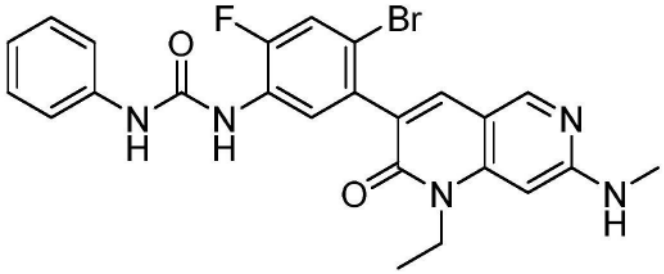
[0026] 在另一实施方案中,本文提供的是一种由式(I)化合物表示的高纯度化合物,其具有小于约0.05%的二苯基脲杂质。

[0027] 在一个实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含式(I)的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物具有小于约0.05%的二苯基脲。

[0028] 在一个实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含式(I)的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物具有小于约0.05%的通

过HPLC检测的二苯基脲.

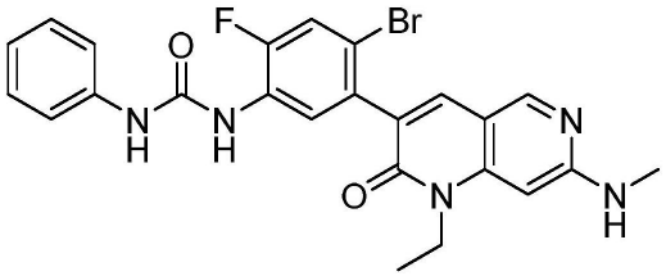
[0029] 在一个实施方案中,本文描述了一种药物组合物,其包含:a)固体分散体,其包含:由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,

[0030] 

式(I)

[0031] 和药学上可接受的聚合物;和b)一种或多种药学上可接受的载体,其中没有单一苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在。

[0032] 在一个实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含:a)固体分散体,其包含:由式(I)表示的化合物的无定形形式

[0033] 

式(I)

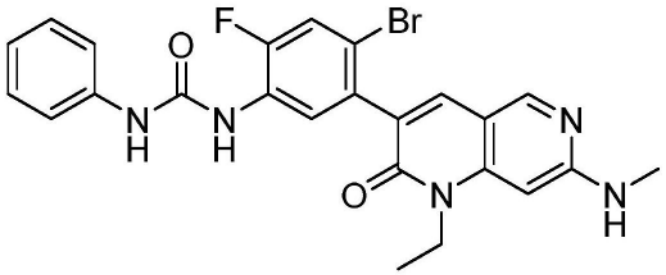
[0034] 和药学上可接受的聚合物;和b)一种或多种药学上可接受的载体;其中:由式(II)表示的化合物:

[0035] 

式(II)

[0036] 苯胺和二苯基脲以等于或小于约1.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。

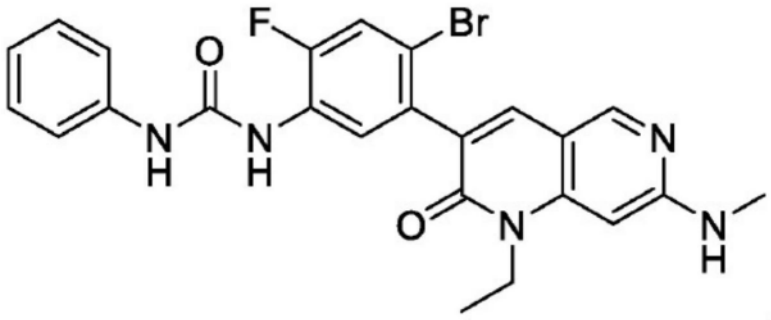
[0037] 在一个实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含:a)固体分散体,其包含:由式(I)表示的化合物的无定形形式

[0038] 

式(I)

[0039] 和药学上可接受的聚合物;和b)一种或多种药学上可接受的载体;其中二苯基脲以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。

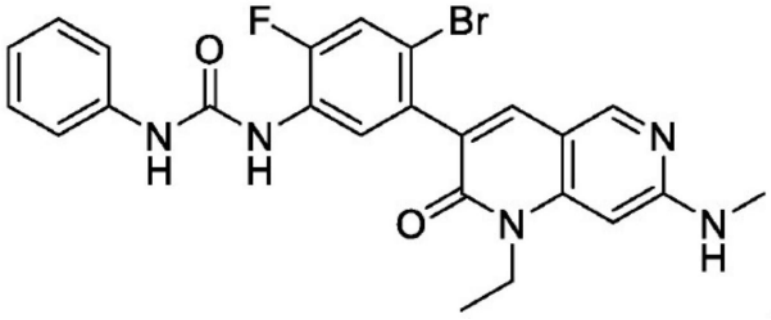
[0040] 在一个实施方案中,本文描述的是用于50mg单一剂量单位的化合物的药学上可接受的组合物,其表示为:

[0041] 

;

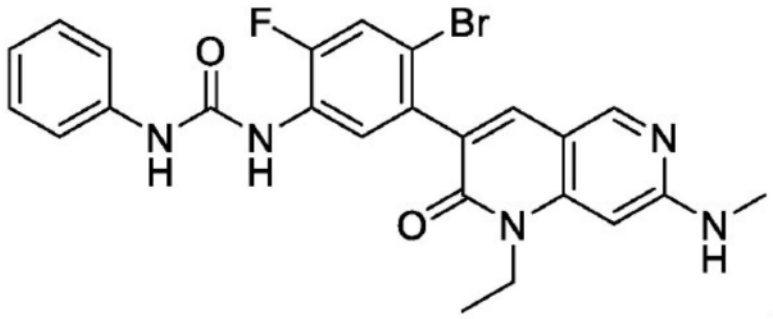
[0042] 其包含:粒内掺合物,其中粒内掺合物包含:固体分散体,其具有50mg化合物,其中所述化合物以无定形形式存在,乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;填充剂和/或填料;润滑剂和/或助流剂;和粒外掺合物,其包含助流剂和/或润滑剂的;其中二苯基脲以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。

[0043] 在一个实施方案中,本文描述的是一种药学上可接受的组合物,其用于向患者口服递送50mg的由以下表示的化合物:

[0044] 

[0045] 其包含:固体分散体,其具有50mg的化合物,其中化合物以无定形形式存在;乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;填充剂、填料和润滑剂和/或助流剂;其中二苯基脲以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。

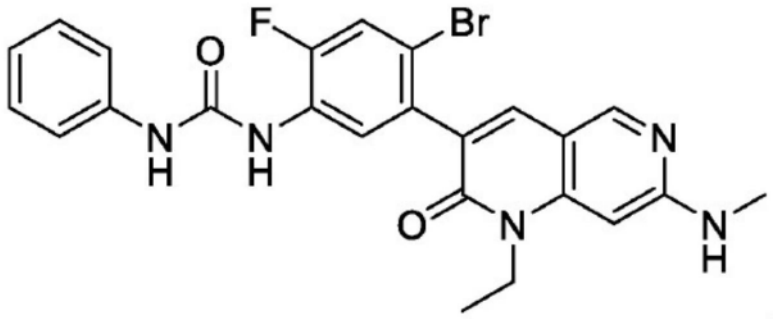
[0046] 在一个实施方案中,本文描述的是一种药学上可接受的组合物,其用于口服递送50mg的由以下表示的化合物:

[0047] 

[0048] 其包含:

[0049] 固体分散体,其具有50mg的化合物,其中化合物以无定形形式存在,和聚合物;约25-45重量%的填充剂,基于药物组合物的总量;约25-45重量%的填料,基于药物组合物的总量;和助流剂和/或润滑剂;其中当在25℃下暴露于60%相对湿度1个月、3个月或6个月时,该组合物具有不超过约1.5%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮。

[0050] 在一个实施方案中,本文描述的是一种药学上可接受的片剂,其具有50mg的由以下表示的化合物:

[0051] 

[0052] 其中所述片剂包含:固体分散体,其具有50mg的所述化合物,其中所述化合物以无定形形式存在,以及乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;约25-35重量%的微晶纤维素,基于片剂的总重量;以及约25-35重量%的乳糖或其水合物,基于药物组合物的总量;其中二苯基脲以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。

[0053] 在一实施方案中,本文提供的是一种药物组合物,其包含:(a)粒内掺合物,其包含:(i)固体分散体,其包含由式(I)表示的化合物与药学上可接受的聚合物,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,其每一种的量为等于或小于3重量%,基于式(I)化合物的重量;(ii)一或多种填料;(iii)崩解剂;(iv)助流剂;及(v)润滑剂;以及(b)粒外掺合物,其包含(i)助流剂;及(ii)润滑剂。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约5.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约4.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约2.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约1.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.7重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.3重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。

[0054] 在一实施方案中,本公开提供一种药物组合物,其包含:(a)粒内掺合物,其包含:

(i)约33重量%的固体分散体,基于该组合物的总重量,该固体分散体包含由式(I)表示的化合物及乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,其中该固体分散体包含约25重量%的由式(I)表示的化合物,基于该固体分散体的总重量;(ii)约30重量%的微晶纤维素,基于该组合物的总量;(iii)约30重量%的乳糖单水合物,基于该组合物的总量;(iv)约5重量%的交联聚维酮,基于该组合物的总量;(v)约0.5重量%的二氧化硅,基于该组合物的总量;以及(vi)约0.5重量%的硬脂酸镁,基于该组合物的总量;以及(b)粒外掺合物,包含:(i)约0.5重量%的二氧化硅,基于该组合物的总量;及(ii)约0.5重量%的硬脂酸镁,基于该组合物的总量。

[0055] 在一实施方案中,本文提供的是一种药物组合物,其包含:(a)粒内掺合物,其包含:(i)约200mg的固体分散体,其包含由式(I)表示的化合物,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质(其每一种的量为等于或小于3重量%,基于式(I)化合物的重量)及乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,其中该固体分散体包含约50mg的由式(I)表示的化合物;(ii)约179mg的微晶纤维素;(iii)约179mg的乳糖单水合物;(iv)约30mg的交联聚维酮;(v)约3mg的二氧化硅;及(vi)约3mg的硬脂酸镁;以及(b)粒外掺合物,其包含:(i)约3mg的二氧化硅;及(ii)约3mg的硬脂酸镁。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约5.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约4.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约2.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约1.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.7重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.3重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。

[0056] 在一实施方案中,本文提供的是一种片剂,其提供约50mg的由式(I)表示的化合物,其中该片剂包含一或多种苯胺类物质杂质,其每一种的量为等于或小于3重量%,基于式(I)化合物的重量,其中该片剂包含:(a)粒内掺合物,其包含:(i)约195mg至约205mg的固体分散体,其包含约50mg的所述化合物及乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;(ii)约177mg至约181mg的微晶纤维素;(iii)约177mg至约181mg的乳糖单水合物;及(iv)约28mg至约32mg的交联聚维酮;以及(b)粒外掺合物,其包含:(i)约2mg至约4mg的二氧化硅;及(ii)约2mg至约4mg的硬脂酸镁。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约5.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约4.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约2.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约1.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.7重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.3重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。

[0057] 在一实施方案中,本文提供的是治疗由c-KIT或PDGFRA的激酶活性及其致癌形式所引起的疾病的方法,其中该疾病为胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,皮肤黑色素瘤、非皮肤黑色素瘤、KIT驱动的

黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌。在一些实施方案中,黑色素瘤为皮肤黑色素瘤或非皮肤黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤为皮肤黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤为浅表性扩张性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、肢端雀斑样痣黑色素瘤、或无黑色素及结缔组织增生性黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤为非皮肤(非皮肤性)黑色素瘤。在一些实施方案中,非皮肤黑色素瘤为眼部黑色素瘤或黏膜黑色素瘤。

[0058] 在另一实施方案中,本文亦提供一种在有需要的患者中治疗选自下组的疾病的方法:胃肠道间质瘤(GIST)、缺乏NF-1的胃肠道间质瘤、缺乏琥珀酸脱氢酶(SDH)的胃肠道间质瘤、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤及非小细胞肺癌,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。

[0059] 在另一实施方案中,本文亦提供一种在有需要的患者中治疗选自下组的疾病的方法:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤及嗜酸性粒细胞增多综合征,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。

[0060] 在另一实施方案中,本文亦提供一种在有需要的患者中治疗选自下组的疾病的方法:KIT驱动的生殖细胞肿瘤(例如睾丸生殖细胞)、KIT驱动的皮肤癌、或KIT驱动的肾细胞癌,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。

[0061] 在另一实施方案中,本文亦提供一种在有需要的患者中治疗选自下组的疾病的方法:阴茎癌、PDGFRA驱动的阴茎癌、前列腺癌、PDGFRA驱动的前列腺癌、PDGFRA驱动的非黑色素瘤皮肤癌、PDGFRA驱动的神经胶质瘤、PDGFRA驱动的肉瘤、PDGFRA驱动的神经胶母细胞瘤、或PDGFRA驱动的胰脏癌,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物或一或多种片剂。

[0062] 在另一实施方案中,本文亦提供一种在有需要的患者中治疗包含PDGFRB突变的疾病的方法,所述疾病选自下组:阴道癌、前列腺癌、阴茎癌、非黑色素瘤皮肤癌、黑色素瘤、或乳腺肉瘤,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。

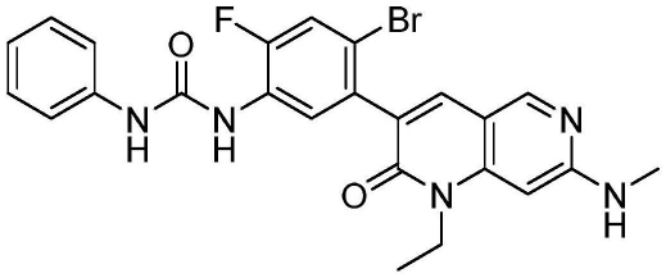
[0063] 在一些实施方案中,本文提供的是一种用于治疗在有需要的患者中由KIT突变或PDGFRA突变所驱动的疾病的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物或一或多种片剂。在一些实施方案中,本文提供的是一种用于治疗在有需要的患者中由KIT突变及PDGFRA突变所驱动的疾病的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物或一或多种片剂。在一些实施方案中,本文提供的是一种用于治疗在有需要的患者中由KIT突变或PDGFRA突变(包含附随PDGFRB突变)所驱动的疾病的方法,该方法包括向该

患者施用治疗有效量的本文所述组合物或一或多种片剂。在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗选自下组的疾病的方法:在有需要之患者中之胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,KIT驱动的黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤或PGDFR驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物或一或多种片剂。在一些实施方案中,黑色素瘤为皮肤黑色素瘤或非皮肤黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤为皮肤黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤为浅表性扩张性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、肢端雀斑样痣黑色素瘤、或无黑色素及结缔组织增生性黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤为非皮肤(非皮肤性)黑色素瘤。在一些实施方案中,非皮肤黑色素瘤为眼部黑色素瘤或黏膜黑色素瘤。在一些实施方案中,该疾病由c-KIT及/或PDGFRA的激酶活性及/或其致癌形式所引起。在一些实施方案中,该疾病选自下组:KIT驱动的生殖细胞肿瘤(例如睾丸生殖细胞)、KIT驱动的皮肤癌(例如KIT驱动的皮肤鳞状细胞癌、KIT驱动的Merkel氏细胞癌、葡萄膜黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌)、或KIT驱动的肾细胞癌(例如肾细胞癌、嫌色肾细胞癌)。在一些实施方案中,该疾病选自下组:阴茎癌、PDGFRA驱动的阴茎癌、前列腺癌、PDGFRA驱动的前列腺癌、PDGFRA驱动的非黑色素瘤皮肤癌、PDGFRA驱动的神经胶质瘤、PDGFRA驱动的肉瘤、PDGFRA驱动的神经胶母细胞瘤、或PDGFRA驱动的胰脏癌。在一些实施方案中,该包含有PDGFRB突变的疾病选自下组:阴道癌、前列腺癌、阴茎癌、非黑色素瘤皮肤癌、黑色素瘤、或乳腺肉瘤。

[0064] 在另一实施方案中,本文亦提供一种本文所述组合物或片剂用于制备用于治疗选自下组的疾病的药物的用途:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤及非小细胞肺癌。

[0065] 在另一实施方案中,本文描述一种用于制备包含式(I)化合物的固体分散体的工艺

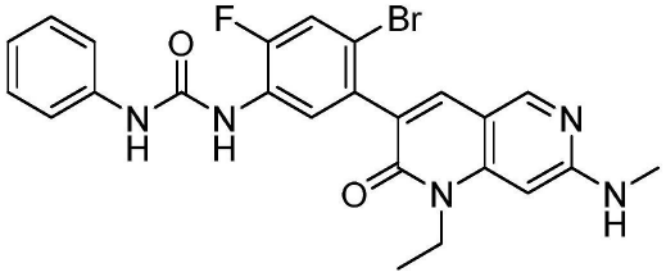
[0066]



式(I)

[0067] 例如本文所述的固体分散体,该工艺包括:(a)将式(I)化合物、溶剂、该聚合物及水混合以得到悬浮液;(b)任选地搅拌及/或混合该悬浮液同时维持约10℃至约25℃的温

度;(c)加热该悬浮液以溶解悬浮颗粒,之后导入喷雾干燥机内;及(d)喷雾干燥该悬浮液以得到经喷雾干燥的分散体;(e)干燥该经喷雾干燥的分散体;由此得到固体分散体。在一些实施方案中,固体分散体包含式(I)化合物

[0068] 

式(I)

[0069] 例如本文所述的固体分散体,其由所述工艺产生。

具体实施方式

[0070] 现在将更具体地描述本公开的特征和其他细节。本说明书、实施例及所附权利要求中所采用的特定术语在此处收集。这些定义应依据本公开的剩余部分且如本领域技术人员所理解的来阅读。除非另外定义,否则本文所使用的所有技术及科学术语具有如本领域普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[0071] 定义

[0072] 如本文所用,术语“赋形剂”指可有益于包括在具有活性剂的组合物内的物质。术语“赋形剂”包括惰性物质以及可导致所述组合物的有益性质的功能性赋形剂。例示性赋形剂包括但不限于,聚合物、助流剂、糖、润滑剂、盐、缓冲剂、脂肪、填料、崩解剂、结合剂、表面活性剂、高表面积物质、香料、载体、基质材料等等。

[0073] 如本文所用,术语“苯胺杂质A”、“杂质A”及化合物2各自指化合物3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮,其结构为式(II)化学式:

[0074] 

式(II)

[0075] 在一些实施方案中,苯胺类物质可为杂质A。

[0076] 如本文所用,术语“苯胺杂质B”、“杂质B”指苯胺。在一些实施方案中,苯胺类物质可为杂质B。

[0077] 如本文所用,术语“苯胺类物质”、“苯胺类物质杂质”、“苯胺类物质杂质类”为单独或一起的,且可包括但不限于,3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物)或苯胺。

[0078] 如本文所用,术语“苯胺杂质类”、“苯胺类物质杂质”为单独或一起的,且可包括(但不限于)3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物)或苯胺。

[0079] 如本文所用,术语“个体(individual”、“患者(patient)”或受试者(subject)可互换使用且包括任何动物,其包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,且最优选为人类。本文所述的化合物不仅可施用于诸如人类的哺乳动物,且亦可施用于其他哺乳动物,诸如需要兽医治疗的动物,例如家畜(例如狗、猫等等)、农畜(例如母牛、绵羊、猪、马等等)及实验室动物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠等等)。

[0080] 如本文所用,术语“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”包括如适当,向动物或人类施用时,不产生不利、过敏或其他不良反应的分子实体及组合物。对于人类施用,制剂应符合如FDA生物制剂标准办公室(FDA Office of Biologics standards)所要求的无菌性、热原性及通用安全及纯度标准。

[0081] 如本文所用,如本文所用之术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”指与药物施用兼容的任何及所有溶剂、分散介质、包衣、等张剂及吸收延迟剂等。这类介质及试剂用于药物活性物质的用途是本技术领域中公知的。组合物亦可含有提供补充、额外或增强型治疗功能的其他活性化合物。

[0082] 如本文所用,如本文所用的术语“药物组合物”指包含有与一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂一起配制的如本文所公开的至少一种化合物的组合物。

[0083] 如本文所用,术语“治疗有效量”意指研究人员、兽医、医学医生或者其他临床医师正寻求的将引发组织、系统或动物(例如哺乳动物或人类)的生物学或医学反应的本发明化合物的量。本文所描述的化合物以治疗有效量施用以治疗病症。

[0084] 如本文所用,术语“治疗”包括引起病状、疾病、病症等的改善的任何作用,例如减轻、降低、调节或消除。

[0085] 如本文所用,术语“活性剂”意指药品、药物、药剂、治疗剂,例如,如本文所述的式(I)化合物。

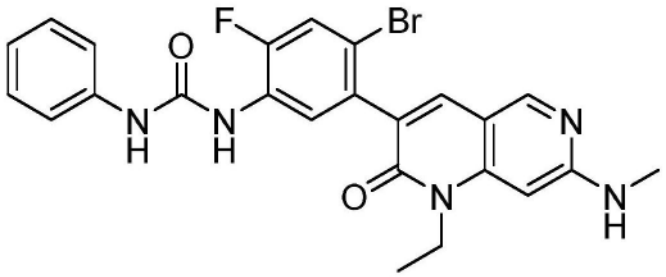
[0086] 如本文所用,如本文所用的术语“口服制剂”指用于施用本文所公开的化合物的组合物或媒介物(例如,通过口服施用于有需要的受试者的式(I)化合物)。一般而言,口服制剂是经口施用的,然而,如本文所用的“口服制剂”意欲涵盖向受试者施用并穿过膜(例如,胃肠道包括(例如)口、食道、胃、小肠、大肠和结肠的黏膜)被吸收的任何物质。在一实施方案中,该口服制剂为固体口服制剂。在一实施方案中,该口服制剂为经口向有需要的受试者施用的固体口服制剂。

[0087] “组合疗法”为包括向患者施用例如式I化合物及MAPKAP途径抑制剂的二或多种治疗剂的治疗。该二或多种治疗剂可在相同时间被递送,例如在单独的药物组合物中或在相同的药物组合物中,或其可在不同时间被递送。例如,其可同时或在重叠的时期期间被递送,且/或一治疗剂可在其他治疗剂之前或之后被递送。使用组合疗法的治疗任选地包括在以两种试剂同时治疗期间的之前或之后,使用任何单一试剂的治疗。然而,已考虑到在一些时期期间,有效量的该二或多种治疗剂存在于该患者内。

[0088] 本文所叙述的所有范围皆包括端点,其包括列举两个值“之间”的范围的端点。术语“基本上”及“约”被解释为修饰术语或值以使得其不是绝对的。这至少包括用于测量值的给定技术的预期实验误差、技术误差和仪器误差的程度。

[0089] 工艺

[0090] 在一方面,本文提供的是一种制备包含式(I)化合物的组合物的工艺

[0091] 

式(I)，

[0092] 所述组合物具有一或多种苯胺类物质，其每一种的量为等于或小于3重量％(基于式(I)化合物的重量)，该工艺包括：

[0093] (a)秤重且分配式(I)化合物、溶剂、聚合物及水；

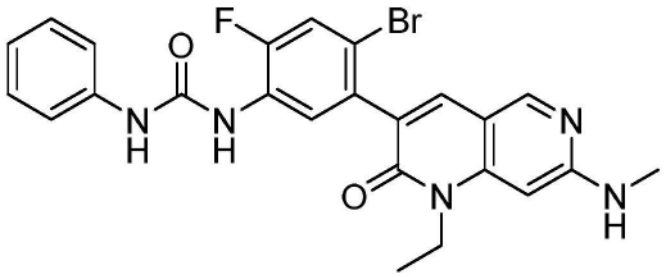
[0094] (b)加入式(I)化合物并使其悬浮；

[0095] (c)任选地搅拌及混合该最终悬浮液，同时维持约10-25℃的温度；及

[0096] (d)使所得悬浮液通过并列式热交换器以溶解悬浮颗粒，之后导入喷雾干燥机内；以及

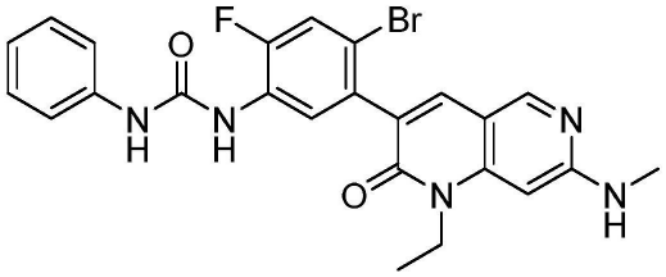
[0097] (e)任选地干燥该经喷雾干燥的式(I)化合物。

[0098] (f)在另一实施方案中，本文描述的是一种用于制备包含有式(I)化合物的固体分散体的工艺

[0099] 

式(I)

[0100] 例如本文所述的固体分散体，该工艺包括：(a)将式(I)化合物、溶剂、该聚合物及水混合以得到悬浮液；(b)任选地搅拌及/或混合该悬浮液，同时维持约10℃至约25℃的温度；(c)加热该悬浮液以溶解悬浮颗粒，之后导入喷雾干燥机内；及(d)喷雾干燥悬浮液进行以得到经喷雾干燥的分散体；(e)干燥该经喷雾干燥的分散体；由此得到固体分散体。在一些实施方案中，所述加热包括使该悬浮液通过并列式热交换器。在一些实施方案中，固体分散体，其包含式(I)化合物

[0101] 

式(I)

[0102] 例如本文所述的固体分散体，由所述工艺产生。

[0103] 对于本文所述的目的,本领域普通技术人员将理解到苯胺类物质被认为是本文所述的组合物、药物组合物及固体分散体中的杂质。本文所述的组合物、药物组合物或固体分散体中的杂质的浓度取决于式(I)化合物的浓度。例如,在本文所述的本发明中的组合物、药物组合物或固体分散体中的苯胺类物质的浓度,在一些实施方案中被期望为各苯胺类物质以等于或小于约5.0重量%的量存在于本文所述的组合物、药物组合物或固体分散体之中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约4.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约2.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约1.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.7重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.3重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。

[0104] 在一些实施方案中,将式(I)化合物、溶剂、聚合物及水合并,搅拌该混合物且将其混合成悬浮液。在一些实施方案中,将溶剂、水及聚合物合并及搅拌,之后添加式(I)化合物。在一些实施方案中,将溶剂及水合并及搅拌,之后添加聚合物及式(I)化合物。在一些实施方案中,将溶剂及水合并及搅拌,随后添加聚合物,随后添加式(I)化合物。

[0105] 在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约95:5,随后添加及溶解该聚合物。在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约90:10,随后添加及溶解该聚合物。在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约85:15,随后添加及溶解该聚合物。在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约80:20,随后添加及溶解该聚合物。在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约75:25,随后添加及溶解该聚合物。在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约70:30,随后添加及溶解该聚合物。在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约65:35,随后添加及溶解该聚合物。在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约60:40,随后添加及溶解该聚合物。在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约55:45,随后添加及溶解该聚合物。在一些实施方案中,溶剂:水的比例可为约50:50,随后添加及溶解该聚合物。

[0106] 在一些实施方案中,该溶剂为有机化合物,其中该活性剂及聚合物是互溶的。在一些实施方案中,该溶剂为醇、酮、醚、酯、卤化烷、酰胺、砜、酸、或硝基化合物。在一些实施方案中,该溶剂为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、或丁醇。在一些实施方案中,该溶剂为丙酮、甲基乙基酮(MEK)、或甲基异丁基酮(MIBK)。在一些实施方案中,该溶剂为乙酸甲酯、乙酸乙酯、或乙酸丙酯。在一些实施方案中,该溶剂为二乙醚、四氢呋喃(THF)、2-甲基THF、2,5-二甲基THF、或2,2,5,5-四甲基THF。在一些实施方案中,该溶剂为乙腈、二氯甲烷、甲苯、1,1,1-三氯乙烷、二甲基乙酰胺(DMA)、硝基甲烷、乙酸或二甲基亚砜(DMSO)。只要聚合物及式(I)化合物可充分溶解使喷雾干燥工艺可实施,溶剂与水的混合物就适合。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:丙酮。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:THF。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:甲醇。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:乙醇。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:甲基乙基酮。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:乙酸乙酯。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:二氯甲烷。在一些实施方案中,只要聚合物及式(I)化合物可充分溶解使喷雾干燥工艺可实施,该溶剂混合物就适合。在一些实施方案中,该溶剂:溶剂混合物为甲醇:乙酸乙酯。在一些实施方案中,该溶剂:

溶剂混合物为乙醇:乙酸乙酯。在一些实施方案中,该溶剂:溶剂混合物为甲醇:二氯甲烷。在一些实施方案中,该溶剂:溶剂混合物为乙醇:二氯甲烷。

[0107] 在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约0-25℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约5-25℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约10-25℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约15-25℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约15-24℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约15-23℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约15-22℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约15-21℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约15-20℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约17-25℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约17-24℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约17-23℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约17-22℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约17-21℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约17-20℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约18-25℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约18-24℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约18-23℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约18-22℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约18-21℃。在一些实施方案中,用于搅拌及混合该最终悬浮液的温度范围为约18-20℃。

[0108] 在一些实施方案中,通过并列式热交换器操作范围的悬浮液流速可为约5-100kg/小时。在一些实施方案中,通过并列式热交换器操作范围的悬浮液流速可为约5-30kg/小时。在一些实施方案中,通过并列式热交换器操作范围的悬浮液流速可为约5-25kg/小时。在一些实施方案中,通过并列式热交换器操作范围的悬浮液流速可为约5-20kg/小时。在一些实施方案中,通过并列式热交换器操作范围的悬浮液流速可为约5-15kg/小时。在一些实施方案中,通过并列式热交换器操作范围的悬浮液流速可为约5-10kg/小时。在一些实施方案中,通过并列式热交换器操作范围的悬浮液流速可为约30-50kg/小时。在一些实施方案中,该悬浮液流速为约35-45kg/小时。在一些实施方案中,该悬浮液流速为约35-40kg/小时。在一些实施方案中,该悬浮液流速为约40-45kg/小时。在一些实施方案中,该悬浮液流速为约42-48kg/小时。在一些实施方案中,该悬浮液流速为约45-50kg/小时。在一些实施方案中,通过并列式热交换器操作范围的悬浮液流速可为约50-100kg/小时。在一些实施方案中,该悬浮液流速为约50-90kg/小时。在一些实施方案中,该悬浮液流速为约50-80kg/小时。在一些实施方案中,该悬浮液流速为约50-70kg/小时。在一些实施方案中,该悬浮液流速为约50-60kg/小时。

[0109] 在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约110-130℃、优选为约115-125℃、最优选为约116℃、约117℃、约118℃、约119℃、约120℃、约121℃、约122℃、约123℃、约124℃、约125℃。在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约15-25℃。在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约20-25℃。在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约10-100℃。在一些

实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约20-90℃。在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约20-80℃。在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约20-70℃。在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约20-60℃。在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约20-50℃。在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约20-40℃。在一些实施方案中,接近或在该喷雾干燥机喷嘴的溶液温度可为约20-30℃。

[0110] 在一些实施方案中,该喷雾干燥喷嘴罩的气压可为约50-100psig。在一些实施方案中,该喷雾干燥机整体干燥气体的流速可为约400-500kg/小时。在一些实施方案中,该喷雾干燥机腔室出口温度可为约45-75℃。在一些实施方案中,该喷雾干燥机的冷凝器温度可为约-5至约-20℃。

[0111] 在完成喷雾干燥后,经喷雾干燥的中间物于搅拌真空干燥器中进行任选地二次喷雾干燥。在一些实施方案中,该干燥温度为约30-60℃,优选为约35-55℃,最优选为约40-50℃。在一些实施方案中,该干燥持续时间可不低于约3小时,优选为不低于约6小时、不低于约7小时、不低于约8小时、不低于约9小时。在一些实施方案中,该腔室压力可为约30-60毫巴,优选为约35-55毫巴,最优选为约40-50毫巴。

[0112] 在一些实施方案中,该聚合物可为离子型的。在一些实施方案中,该聚合物可为非离子型的。在一些实施方案中,该药学上可接受的聚合物选自下组:聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚(乙烯基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、由聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺与聚乙酸乙烯酯组成的接枝共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚己内酰胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸、脂质、纤维素、普鲁兰多糖(pullulan)、葡聚糖、麦芽糖糊精、透明质酸、聚唾液酸、硫酸软骨素、肝素、褐藻糖胶、戊聚糖多硫酸酯、螺旋藻寡糖(spirulan)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、乙酸甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素对苯二甲酸酯、乙酸纤维素间苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸甲基纤维素琥珀酸酯、葡聚糖、乙酸葡聚糖、丙酸葡聚糖、琥珀酸葡聚糖、乙酸葡聚糖丙酸酯、乙酸葡聚糖琥珀酸酯、丙酸葡聚糖琥珀酸酯、乙酸丙酸葡聚糖琥珀酸酯、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2、聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1、羟乙基纤维素、甲基纤维素及羟丙基纤维素、聚甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯、聚氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙酯-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯及聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)、及其混合物。在一些实施方案中,该药学上可接受的聚合物选自下组:聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚(乙烯基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、由聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺与聚乙酸乙烯酯组成的接枝共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚己内酰胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸、脂质、纤维素、普鲁兰多糖(pullulan)、葡聚糖、麦芽糖糊精、透明质酸、聚唾液酸、硫酸软骨素、肝素、褐藻糖胶、戊聚糖多硫酸酯、螺旋藻寡糖(spirulan)、

乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、乙酸甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素对苯二甲酸酯、乙酸纤维素间苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸甲基纤维素琥珀酸酯、葡聚糖、乙酸葡聚糖、丙酸葡聚糖、琥珀酸葡聚糖、乙酸葡聚糖丙酸酯、乙酸葡聚糖琥珀酸酯、丙酸葡聚糖琥珀酸酯、乙酸丙酸葡聚糖琥珀酸酯、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2、聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1、及其混合物。在一些实施方案中,该聚合物为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基乙基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、至少有一部分的重复单元呈水解形式的聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆(poloxamer)、或其掺合物。在一些实施方案中,该药学上可接受的聚合物为乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0113] 在一些实施方案中,包含有式(I)化合物的所得组合物包含一或多种苯胺类物质,其每一种的量为等于或小于3.0重量%,基于式(I)化合物的重量。可能包含二苯基脲的其他杂质系等于或小于0.3重量%,基于式(I)化合物的重量。

[0114] 鉴定杂质

[0115] 式(I)化合物的纯度一般可通过诸如高效液相色谱(HPLC)、气相色谱(GC)或薄层色谱(TLC)的方法来分析,以确定杂质是否以适合药物用途的水平存在。一般而言,杂质以光谱法鉴定且在色谱图谱上提供色谱峰或在TCL板上提供斑点。

[0116] 一旦波峰位置已经与特定杂质相关联,就可以基于其在色谱图谱中的位置来鉴定样本中的杂质,其中色谱图谱中的位置是在将样本注入色谱柱中以分钟为单位进行测量的,且通过检测器洗脱杂质。色谱图谱中的位置称为滞留时间,且滞留时间之间的比例称为相对滞留时间。

[0117] 相对纯的化合物可以用作参考标准。参考标准类似于参考标记物,除了后者不但可以用于检测杂质,而且还可用于量化样本中存在的杂质的量。

[0118] 在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约5重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约4重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约3重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约2重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约1重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.75重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约1重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.75重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.70重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等

苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.65重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.60重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.55重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.50重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.45重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.40重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.35重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.30重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.25重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.20重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.15重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质各自一起或单独以等于或小于约0.1重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该等苯胺类物质由选自3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮、苯胺及其组合的一或多种苯胺杂质表示。

[0119] 在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.30重量%的量存在,这意指自约0.0001重量%至最大约0.30重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.20重量%的量存在,这意指自约0.0001重量%至最大约0.20重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.10重量%的量存在,这意指自约0.0001重量%至最大约0.10重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.075重量%的量存在,这意指自约0.0001重量%至最大约0.075重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.05重量%的量存在,这意指自约0.0001重量%至最大约0.05重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.04重量%的量存在,这意指自约0.0001重量%至最大约0.04重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.03重量%的量存在,这意指自约0.0001重量%至最大约0.03重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.02重量%的量存在,这意指自约0.0001重量%至最大约0.02重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.01重量%的量存在,这意指自约0.0001重量%至最大约0.01重量%,基于式(I)化合物的重量。

[0120] 在另一个一般方面,本文提供的是包含式(I)化合物的药物组合物,所述式(I)化合物具有大于约95%的HPLC的纯度。在一些实施方案中,HPLC的纯度大于约96%。在一些实施方案中,HPLC的纯度大于约97%。在一些实施方案中,HPLC的纯度大于约98%。在一些实施方案中,HPLC的纯度大于约99%。在一些实施方案中,HPLC的纯度大于约99.5%。在一些实施方案中,HPLC的纯度大于约99.8%。在一些实施方案中,HPLC的纯度大于约99.9%。在

一些实施方案中,HPLC的纯度大于约90％。在一些实施方案中,HPLC的纯度大于约92％。在一些实施方案中,HPLC的纯度大于约94％。

[0121] 如本文所述的活性剂及药学上可接受的聚合物的分散体可由喷雾干燥工艺制造。如本文所用,术语“喷雾干燥的分散体”或“喷雾干燥的粉末分散体”意指喷雾干燥工艺的产物,其中该产物包含至少一活性剂及至少一赋形剂(诸如聚合物)的分散体。

[0122] 于该喷雾干燥工艺中,该活性剂及一或多种聚合物溶解于一共同溶剂中。“共同”在这里指该溶剂,其可为化合物的混合物,会溶解该活性剂及聚合物二者。在活性剂及聚合物皆已被溶解后,通过喷雾干燥设备中的蒸发作用而快速去除该溶剂,导致基本上均匀的固体分散体的形成。在这类分散体中,该活性剂尽可能均匀地分散在整个聚合物中,且可认为是活性剂分散在聚合物中的固溶体。

[0123] 该溶剂通过喷雾干燥工艺而移除。术语“喷雾干燥”照惯例使用的,且泛指将液体混合物分解成小液滴(雾化)且在喷雾干燥设备中从混合物中快速去除溶剂的工艺,其中,在该喷雾干燥设备中有很强的驱动力可以从液滴中蒸发出溶剂。喷雾干燥工艺及喷雾干燥仪器一般在Perry’s Chemical Engineers’Handbook,第20-54至20-57页(第六版,1984)中描述。关于喷雾干燥工艺及仪器的更多细节系由Marshall,“Atomization and Spray-Drying,”50Chem.Eng.Prog.Monogr.Series 2(1954)、及Masters,Spray Drying Handbook(第四版,1985)综述。此外,其他的工艺及喷雾干燥技术与仪器一般在US 8,343,550及US 7,780,988中描述。通常通过将喷雾干燥设备中的溶剂分压保持在远低于干燥液滴温度中的溶剂蒸气压来提供用于溶剂蒸发的强大驱动力。这是通过以下完成:(1)维持喷雾干燥设备中的压力于部分真空下(例如,0.01至0.50atm);或(2)将液滴与温暖干燥气体混合;或(3)(1)及(2)二者。另外,需要用于蒸发溶剂的一部分热可由加热该喷雾溶液来提供。

[0124] 该干燥气体实际上可为任何气体,但为了将因为可燃蒸气点燃而引起的着火或爆炸风险降至最低程度,及为了将不想要的活性剂氧化、聚合物浓度提高、或分散体中的其他材料降至最低程度,会利用诸如氮气、富氮空气或氩气的惰性气体。该干燥气体在设备进气口的温度通常为约60℃至约300℃。在收集锥出口或收集锥末端的产物颗粒、干燥气体及经蒸发溶剂的温度范围通常为约0℃至约100℃。

[0125] 适用于喷雾干燥工艺的溶剂可为任何有机化合物,其中该活性剂及聚合物是互溶的。该溶剂应具有相对低的毒性且可从该分散体中被去除至根据国际协调委员会(ICH)指南可接受的程度。将溶剂去除至此程度可能需要后续处理步骤,诸如托盘干燥或二次干燥。在一些实施方案中,该溶剂为醇、酮、醚、酯、卤化烷、酰胺、砜、酸、或硝基化合物。在一些实施方案中,该溶剂为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、或丁醇。在一些实施方案中,该溶剂为丙酮、甲基乙基酮(MEK)、或甲基异丁基酮(MIBK)。在一些实施方案中,该溶剂为乙酸甲酯、乙酸乙酯、或乙酸丙酯。在一些实施方案中,该溶剂为二乙醚、四氢呋喃(THF)、2-甲基THF、2,5-二甲基THF、或2,2,5,5-四甲基THF。在一些实施方案中,该溶剂为乙腈、二氯甲烷、甲苯、1,1,1-三氯乙烷、二甲基乙酰胺(DMA)、硝基甲烷、乙酸或二甲基亚砜(DMSO)。只要聚合物及式(I)化合物可充分溶解使喷雾干燥工艺可实施,溶剂与水的混合物就适合。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:丙酮。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:THF。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:甲醇。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:乙醇。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:甲基乙基酮。在一些实施方案中,该水:溶剂

混合物为水:乙酸乙酯。在一些实施方案中,该水:溶剂混合物为水:二氯甲烷。在一些实施方案中,只要聚合物及式(I)化合物可充分溶解使喷雾干燥工艺可实施,该溶剂的混合物就适合。在一些实施方案中,该溶剂:溶剂混合物为甲醇:乙酸乙酯。在一些实施方案中,该溶剂:溶剂混合物为乙醇:乙酸乙酯。在一些实施方案中,该溶剂:溶剂混合物为甲醇:二氯甲烷。在一些实施方案中,该溶剂:溶剂混合物为乙醇:二氯甲烷。

[0126] 带有溶剂的进料的组合物将取决于分散体中的活性剂与聚合物的所希望的比例以及该活性剂与聚合物在溶剂中的溶解度。一般而言,假如该活性剂与聚合物在该工艺温度范围溶解于该溶剂中,期望能在带有溶剂的进料中使用尽可能高的合并活性剂与聚合物浓度,以降低必须被移除的溶剂总量而形成固体无定形分散体。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约0.01wt%到至少约20wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约0.01wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约0.1wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约0.5wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约1.0wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约2.0wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约3.0wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约4.0wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约5.0wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约6.0wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约7.0wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约8.0wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约9.0wt%。在一些实施方案中,该带有溶剂的进料的合并活性剂与聚合物浓度为至少约10.0wt%。

[0127] 干燥腔室中的颗粒平均驻留时间应该为至少10秒,优选为至少20秒。一般而言,在凝固之后,所形成的粉末会留在喷雾干燥腔室中约5至60秒,引起进一步的溶剂蒸发。固体分散体在其离开干燥机的最终溶剂含量应该是低的,因为这会降低分散体中的活性剂分子的流动性,由此改善其稳定性。一般而言,固体分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量应该小于约10wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量小于约9wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量小于约8wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量小于约7wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量小于约6wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量小于约5wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量小于约4wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量小于约3wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量小于约2wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的溶剂含量小于约1wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的丙酮含量小于约0.5wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的丙酮含量小于约0.3wt%。在一些实施方案中,该分散体在其离开喷雾干燥腔室的丙酮含量小于约0.1wt%。可用诸如托盘干燥的后续处理步骤去除溶剂至此程度。

[0128] 药物组合物及制剂

[0129] 这类组合物或药物组合物(例如)可呈诸如片剂、胶囊、丸剂、粉末、液体、悬浮物、乳剂、颗粒剂、缓释制剂、溶液及悬浮液的形式。该药物组合物可呈适于单次施用精确剂量的口服制剂。

[0130] 本文所述的式(I)化合物可形成于成品剂型内。该成品剂型包含一或多种液体、固体或半固体剂型,其取决于施用途径。

[0131] 使用于药物组合物中的赋形剂可给予被压缩材料良好的粉末流动性及压缩特征。所希望的赋形剂特征可包括高可压缩性以能够在低压缩力量之下制造结实的片剂;良好的粉末流动性质,可改善所述组合物中其他赋形剂的粉末流动;以及内聚性,以预防(例如)片剂在处理、运送及操作期间破碎。这类性质系通过预处理步骤而赋予给这些赋形剂,诸如药物组合物的干式造粒(例如滚压、结块)、湿式造粒、喷雾干燥球形化(例如喷雾干燥分散体、固体奈米分散体)、或结晶化(例如盐形式)。这些可根据其在最终片剂中扮演的角色来分类。给予成品片剂物理特征的其他赋形剂为着色剂及调味剂(例如在咀嚼片的情况下)。赋形剂的实施例描述于(例如)由Raymond C.Rowe,Paul J.Sheskey及Sian C.Owen所编辑的Handbook of Pharmaceutical Excipients(第5版)(出版社:Pharmaceutical Press)中。

[0132] 如本文所述,药物组合物亦可包含药学上可接受的聚合物。该药学上可接受的聚合物可为离子型的或非离子型的。例示性药学上可接受的聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚(乙烯基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、由聚乙二醇、聚乙烯已内酰胺与聚乙酸乙烯酯组成的接枝共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚己内酰胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸、脂质、纤维素、普鲁兰多糖(pullulan)、葡聚糖、麦芽糖糊精、透明质酸、聚唾液酸、硫酸软骨素、肝素、褐藻糖胶、戊聚糖多硫酸酯、螺旋藻寡糖(spirulan)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、乙酸甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素对苯二甲酸酯、乙酸纤维素间苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸甲基纤维素琥珀酸酯、葡聚糖、乙酸葡聚糖、丙酸葡聚糖、琥珀酸葡聚糖、乙酸葡聚糖丙酸酯、乙酸葡聚糖琥珀酸酯、丙酸葡聚糖琥珀酸酯、乙酸丙酸葡聚糖琥珀酸酯、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2、聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1、羟乙基纤维素、甲基纤维素及羟丙基纤维素、聚甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯、聚氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙酯-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯及聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)、或其混合物。在一些实施方案中,该药学上可接受的聚合物选自下组:聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚(乙烯基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、由聚乙二醇、聚乙烯已内酰胺与聚乙酸乙烯酯组成的接枝共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚己内酰胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸、脂质、纤维素、普鲁兰多糖(pullulan)、葡聚糖、麦芽糖糊精、透明质酸、聚唾液酸、硫酸软骨素、肝素、褐藻糖胶、戊聚糖多硫酸酯、螺旋藻寡糖

(spirulan)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、乙酸甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素对苯二甲酸酯、乙酸纤维素间苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸甲基纤维素琥珀酸酯、葡聚糖、乙酸葡聚糖、丙酸葡聚糖、琥珀酸葡聚糖、乙酸葡聚糖丙酸酯、乙酸葡聚糖琥珀酸酯、丙酸葡聚糖琥珀酸酯、乙酸丙酸葡聚糖琥珀酸酯、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2、聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1、及其混合物。在一些实施方案中,该药学上可接受的聚合物为乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0133] 本文提供的药物组合物可含有一或多种填料,添加其以(例如)增加掺合物的整重,以产生用于压缩的实际尺寸。可使用的填料包括一或多种钙盐(诸如磷酸氢钙)以及糖(诸如乳糖、蔗糖、葡萄糖、微晶纤维素、甘露醇及麦芽糖糊精)。药学上可接受的填料药学上可接受放稀释剂的实施例包括(但不限于)糖粉、可压缩糖、葡聚糖、糊精、葡萄糖、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、山梨醇、蔗糖及滑石。在一些实施方案中,该填料为微晶纤维素,其可通过α-纤维素的受控水解来制造。合适的微晶纤维素会具有约20nm至约200nm的平均粒径。合适的微晶纤维素包括Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 103、Avicel PH 105及Avicel PH 200,例如由FMC公司制造的。在一些实施方案中,该填料为乳糖。

[0134] 该药物组合物也可包括润滑剂。如本文所用的术语“润滑剂”通常被添加来防止该压片材料粘至冲床、在压锭过程中将摩擦最小化,并允许将该压制片剂从模具中取出。润滑剂的实施例包括但不限于,胶体二氧化硅、三硅酸镁、滑石、碳酸镁、氧化镁、百荷伯酸甘油酯(glycerylbehaptate)、聚乙二醇、环氧乙烷聚合物(例如,Carowax)、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、月桂基硬脂酸镁、及硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物。例示性润滑剂包括硬脂酸钙、硬脂酸镁及硬脂酰富马酸钠。在一些实施方案中,所述润滑剂为硬脂酸镁。

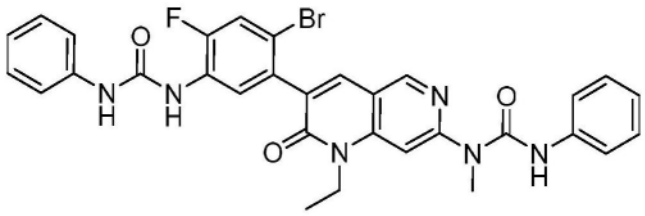
[0135] 本文提供的药物组合物亦可含有助流剂。如本文所用的术语“助流剂”是加入到粉末中的物质,其可提高粉末的流动性,诸如通过降低颗粒内摩擦。助流剂的实施例包括但不限于,胶体二氧化硅、胶体二氧化硅、气相二氧化硅、CAB-O-SIL®M-5P、AEROSIL®、滑石、Syloid®、淀粉及硅酸镁铝。在一些实施方案中,该助流剂为二氧化硅。应注意,赋形剂可提供多个功能。在一些实施方案中,该润滑剂(例如硬脂酸镁)也可用作为助流剂。

[0136] 崩解剂可以加速溶解(例如,增加片剂崩解速率)所需的量存在。如本文所用的术语“崩解剂”指一种赋形剂,当将口服制剂置于水性环境中时,其可对抗将颗粒结合在片剂或胶囊中的物理力。崩解剂包括淀粉衍生物及羧甲基纤维素的盐。药学上可接受的崩解剂的实施例包括但不限于,淀粉,例如,羟基乙酸淀粉钠、预糊化淀粉;粘土;纤维素;藻酸盐;树胶;交联聚合物,例如,交联聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙稀聚吡咯烷酮(polyplasdone™)、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚维酮)、交联羧甲基纤维素钙及交联羧甲基纤维素钠(sodium croscarmellose);及大豆多糖。在一些实施方案中,该崩解剂为交联聚维酮(例如PVP-XL)。

[0137] 在一些实施方案中,本文描述一种包含由式(I)表示的化合物以及一或多种药学

上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质的量等于或小于约3.0重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为式(II)化合物且以小于约1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为式(II)化合物且以小于约0.1重量%至约0.5重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为式(II)化合物且以小于约0.01重量%至约0.1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于约1%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮。在一些实施方案中,所述组合物包含约0.1%(w/w)至约0.5%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮。在一些实施方案中,所述组合物包含约0.01%(w/w)至约0.1%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮。

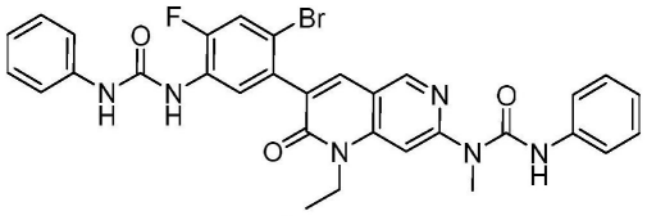
[0138] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含小于10重量%的由式(III)表示的化合物:

[0139] 

式(III)

[0140] 基于式(I)化合物的重量。

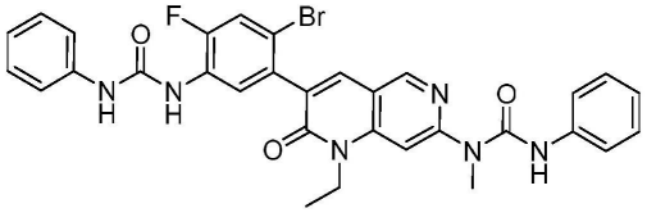
[0141] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含小于3重量%的由式(III)表示的化合物:

[0142] 

式(III)

[0143] 基于式(I)化合物的重量。

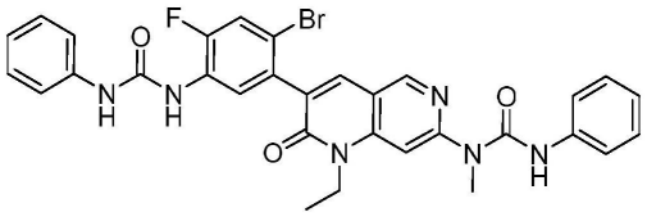
[0144] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含小于1重量%的由式(III)表示的化合物:

[0145] 

式(III)

[0146] 基于式(I)化合物的重量。

[0147] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含小于约0.1重量%至约0.5重量%的由式(III)表示的化合物:

[0148] 

式(III)

[0149] 基于式(I)化合物的重量。

[0150] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含约0.01重量%至约0.1重量%的由式(III)表示的化合物:

[0151] 

式(III)

[0152] 基于式(I)化合物的重量。

[0153] 在一些实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含由式(I)表示的化合物以及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含小于约10重量%的由式(III)表示的化合物,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含由式(I)表示的化合物以及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含小于约7重量%的由式(III)表示的化合物,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含由式(I)表示的化合物以及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含小于约5重量%的由式(III)表示的化合物,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含由式(I)表示的化合物以及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含小于约3重量%的由式(III)表示的化合物,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含由式(I)表示的化合物以及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含小于约1重量%的由式(III)表示的化合物,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含有由式(I)表示的化合物以及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含小于约0.1重量%的由式(III)表示的化合物,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含有由式(I)表示的化合物以及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含小于约0.01重量%的由式(III)表示的化合物,基于式(I)化合物的重量。

[0154] 在另一实施方案中,本文描述的是一种药物组合物,其包含由式(I)表示的化合物以及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质的量等于或小于3.0重量%,以及由式(III)表示的化合物:

[0155] 

式(III)

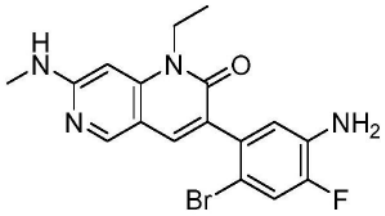
[0156] 基于式(I)化合物的重量。

[0157] 在一些实施方案中,所述组合物具有等于或小于约0.5重量%的一或多种苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物具有等于或小于约0.3重量%的苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质选自下组:由式(II)表示的化合物:

[0158] 

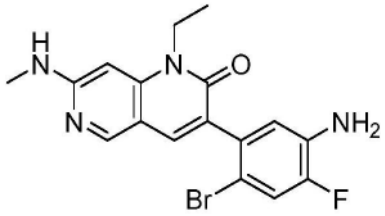
式(II)

[0159] 苯胺、及其组合。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为由式(II)表示的化合物:

[0160] 

式(II)

[0161] 且以小于约1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为由式(II)表示的化合物:

[0162] 

式(II)

[0163] 且以小于约0.1重量%至约0.5重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为由式(II)表示的化合物:

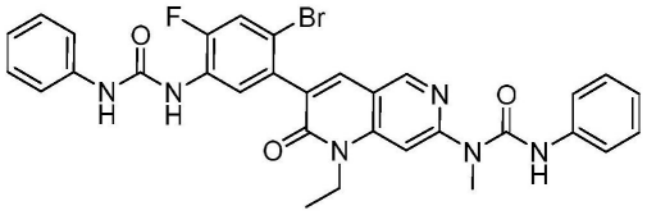
[0164] 

式(II)

[0165] 且以小于约0.01重量%至约0.1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,式(III)化合物以小于约1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,式(III)化合物以小于约0.1重量%至约0.5重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,式(III)化合物以小于约0.01重量%至约0.1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。

[0166] 在一些实施方案中,本文描述的是一种固体分散体,其包含由式(I)表示的化合物以及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中该固体分散体包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质的量等于或小于约3.0重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为式(II)化合物且以小于约1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为式(II)化合物且以小于约0.1重量%至约0.5重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为式(II)化合物且以小于约0.01重量%至约0.1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该固体分散体包含小于约1%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物)。在一些实施方案中,该固体分散体包含约0.1%(w/w)至约0.5%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物)。在一些实施方案中,该固体分散体包含约0.01%(w/w)至约0.1%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物)。

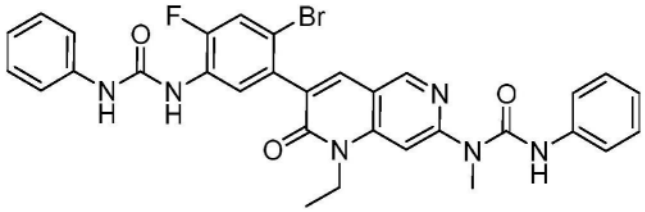
[0167] 在一些实施方案中,该固体分散体进一步包含小于10重量%的由式(III)表示的化合物:

[0168] 

[0169] 式(III)

[0170] 基于式(I)化合物的重量。

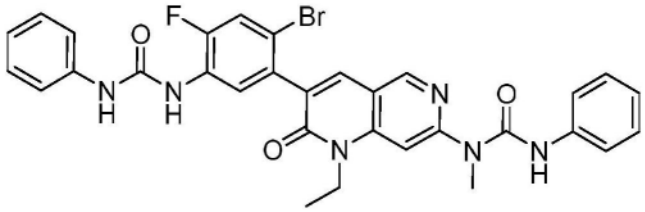
[0171] 在一些实施方案中,该固体分散体进一步包含小于3重量%的由式(III)表示的化合物:

[0172] 

式(III)

[0173] 基于式(I)化合物的重量。

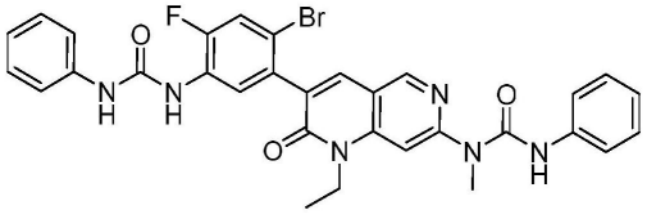
[0174] 在一些实施方案中,该固体分散体包含小于1重量%的由式(III)表示的化合物:

[0175] 

式(III)

[0176] 基于式(I)化合物的重量。

[0177] 在一些实施方案中,该固体分散体包含小于约0.1重量%至约0.5重量%的由式(III)表示的化合物:

[0178] 

式(III)

[0179] 基于式(I)化合物的重量。

[0180] 在一些实施方案中,该固体分散体包含约0.01重量%至约0.1重量%的由式(III)表示的化合物:

[0181] 

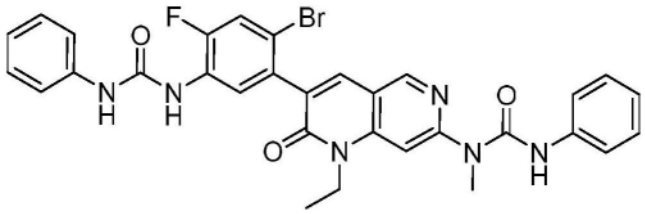
式(III)

[0182] 基于式(I)化合物的重量。

[0183] 在一些实施方案中,本文描述的是一种固体分散体,其包含有聚合物及由式(I)表示的化合物以及药学上可接受的聚合物,其中该固体分散体包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质的量等于或小于约0.50重量%,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为式(II)化合物且以小于约0.1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该一或多种苯胺类物质为式(II)化合物且以小于约0.01重量%至约0.1重量%的量存在于所述组合物中,基于式(I)化合物的重

量。在一些实施方案中,该固体分散体包含约0.1%(w/w)至约0.5%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物)。在一些实施方案中,该固体分散体包含约0.01%(w/w)至约0.1%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物)。

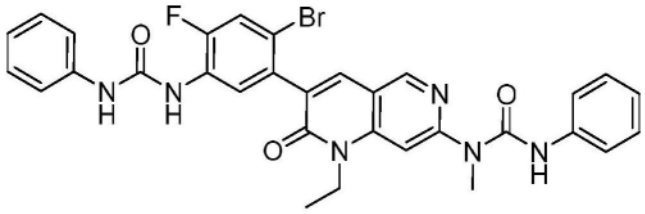
[0184] 在一些实施方案中,该固体分散体进一步包含小于约0.1重量%至约0.5重量%的由式(III)表示的化合物:

[0185] 

式(III)

[0186] 基于式(I)化合物的重量。

[0187] 在一些实施方案中,该固体分散体进一步包含约0.01重量%至约0.1重量%之由式(III)表示的化合物:

[0188] 

式(III)

[0189] 基于式(I)化合物的重量。

[0190] 在一些实施方案中,该固体分散体包含约10重量%至约50重量%、或约10重量%至约30重量%、或约20重量%至约30重量%的由式(I)表示的化合物,基于该固体分散体的总重量。在一些实施方案中,该药物组合物可包含约25重量%的由式(I)表示的化合物,基于该固体分散体的总重量。

[0191] 在一些实施方案中,本文提供的固体分散体包含选自下组的药学上可接受的聚合物:聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚(乙烯基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、由聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺与聚乙酸乙烯酯组成的接枝共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚己内酰胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸、脂质、纤维素、普鲁兰多糖(pullulan)、葡聚糖、麦芽糖糊精、透明质酸、聚唾液酸、硫酸软骨素、肝素、褐藻糖胶、戊聚糖多硫酸酯、螺旋藻寡糖(spirulan)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、乙酸甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素对苯二甲酸酯、乙酸纤维素间苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸甲基纤维素琥珀酸酯、葡聚糖、乙酸葡聚糖、丙酸葡聚糖、琥珀酸葡聚糖、乙酸葡聚糖丙酸酯、乙酸葡聚糖琥珀酸酯、丙酸葡聚糖琥珀酸酯、乙酸丙酸葡聚糖

琥珀酸酯、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2、聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1、羟乙基纤维素、甲基纤维素及羟丙基纤维素、聚甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯、聚氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙酯-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯及聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)、及其混合物。在一些实施方案中本文提供的固体分散体包含选自下组的药学上可接受的聚合物:聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚(乙烯基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、由聚乙二醇、聚乙烯已内酰胺与聚乙酸乙烯酯组成的接枝共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚已内酰胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸、脂质、纤维素、普鲁兰多糖(pullulan)、葡聚糖、麦芽糖糊精、透明质酸、聚唾液酸、硫酸软骨素、肝素、褐藻糖胶、戊聚糖多硫酸酯、螺旋藻寡糖(spirulan)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、乙酸甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素对苯二甲酸酯、乙酸纤维素间苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸甲基纤维素琥珀酸酯、葡聚糖、乙酸葡聚糖、丙酸葡聚糖、琥珀酸葡聚糖、乙酸葡聚糖丙酸酯、乙酸葡聚糖琥珀酸酯、丙酸葡聚糖琥珀酸酯、乙酸丙酸葡聚糖琥珀酸酯、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2、聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1、及其混合物。例如,本文所提供的制剂中药学上可接受的聚合物为乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0192] 在一些实施方案中,该固体分散体包含由式(I)表示的化合物与该药学上可接受的聚合物,其比例为约40:60至约10:90或约30:70至约20:80。在一些实施方案中,由式(I)表示的化合物与该药学上可接受的聚合物的比例可为约25:75。

[0193] 本文亦提供一种药物组合物,其包含:(a)粒内掺合物,其包含:(i)固体喷雾干燥分散体,其包含由式(I)表示的化合物与药学上可接受的聚合物;(ii)一或多种填料;(iii)崩解剂;(iv)助流剂;及(v)润滑剂;以及(b)粒外掺合物,其包含(i)助流剂;及(ii)润滑剂。

[0194] 在一些实施方案中,该掺合物中的粒内掺合物与粒外掺合物的比例为自90:10至约99.5:0.5。例如该掺合物中的粒内掺合物与粒外掺合物的比例可为约99:1。

[0195] 在一些实施方案中,该粒内掺合物的固体分散体包含约10重量%至约50重量%、或约10重量%至约30重量%、或约20重量%至约30重量%的由式(I)表示的化合物,基于该固体喷雾干燥分散体的总重量。在一些实施方案中,该固体喷雾干燥分散体可包含约25重量%的由式(I)表示的化合物,基于该固体喷雾干燥分散体的总重量。

[0196] 在一些实施方案中,该药物组合物包含选自下组的药学上可接受的聚合物:聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚(乙烯基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、由聚乙二醇、聚乙烯已内酰胺与聚乙酸乙烯酯组成的接枝共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚已内酰胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸、脂质、纤维素、普鲁兰多糖(pullulan)、葡聚糖、麦芽糖糊精、透明质酸、聚唾液酸、硫酸软骨素、肝素、褐藻糖胶、戊聚糖多硫酸酯、螺旋藻寡糖(spirulan)、乙酸羟丙基甲基纤维素

琥珀酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、乙酸甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素对苯二甲酸酯、乙酸纤维素间苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸甲基纤维素琥珀酸酯、葡聚糖、乙酸葡聚糖、丙酸葡聚糖、琥珀酸葡聚糖、乙酸葡聚糖丙酸酯、乙酸葡聚糖琥珀酸酯、丙酸葡聚糖琥珀酸酯、乙酸丙酸葡聚糖琥珀酸酯、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2、聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1、羟乙基纤维素、甲基纤维素及羟丙基纤维素、聚甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯、聚氯化甲基丙烯酸三甲基铵乙酯-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯及聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)、及其混合物。在一些实施方案中,该药物组合物包含选自下组的药学上可接受的聚合物:聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚(乙烯基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、由聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺与聚乙酸乙烯酯组成的接枝共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚己内酰胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸、脂质、纤维素、普鲁兰多糖(pullulan)、葡聚糖、麦芽糖糊精、透明质酸、聚唾液酸、硫酸软骨素、肝素、褐藻糖胶、戊聚糖多硫酸酯、螺旋藻寡糖(spirulan)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、乙酸甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素对苯二甲酸酯、乙酸纤维素间苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、丙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸甲基纤维素琥珀酸酯、葡聚糖、乙酸葡聚糖、丙酸葡聚糖、琥珀酸葡聚糖、乙酸葡聚糖丙酸酯、乙酸葡聚糖琥珀酸酯、丙酸葡聚糖琥珀酸酯、乙酸丙酸葡聚糖琥珀酸酯、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2、聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1、及其混合物。例如,该药学上可接受的聚合物为乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0197] 在一些实施方案中,该药物组合物包含比例为约40:60至约10:90、或约30:70至约20:80的所述由式(I)表示的化合物与药学上可接受的聚合物。在一些实施方案中,由式(I)表示的化合物与该药学上可接受的聚合物的比例可为约25:75。

[0198] 在一些实施方案中,该药物组合物的粒内掺合物包含一或多种填料,其中该一或多种填料的总量为约40重量%至约80重量%,基于该药物组合物的总重量。一或多种填料为乳糖、麦芽糖糊精、甘露醇、微晶纤维素、预胶化淀粉、蔗糖酯、或其水合物。在一些实施方案中,该粒内掺合物包含两种填料。当该粒内掺合物包含两种填料时,各填料可独立地以约20重量%至约40重量%(例如约33重量%)的量存在,基于该药物组合物的总重量。在一些实施方案中,一种填料可为微晶纤维素而其他填料可为乳糖单水合物。

[0199] 在一些实施方案中,该药物组合物的粒内掺合物包含自约1重量%至约10重量%(例如约5重量%)的崩解剂,基于该药物组合物的总重量。该崩解剂为交联聚维酮、交联羧甲纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、微晶纤维素或预胶化淀粉。在一些实施方案中,该粒内掺合

物中的崩解剂可为交联聚维酮。

[0200] 在一些实施方案中,该粒内掺合物的助流剂以约0.1重量%至约1重量%(例如约0.5重量%)的量存在,基于该药物组合物的总重量。例如,该粒内掺合物的助流剂可为二氧化硅。

[0201] 在一些实施方案中,该粒外掺合物的助流剂以约0.1重量%至约1重量%(例如约0.5重量%)的量存在,基于该药物组合物的总重量。在一些实施方案中,该粒外掺合物的助流剂可为二氧化硅。

[0202] 在一些实施方案中,该粒内掺合物的润滑剂以约0.1重量%至约1重量%(例如约0.5重量%)的量存在,基于该药物组合物之总重量。在一些实施方案中,该粒内掺合物的润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸甘油单酯、氢化蓖麻油、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、硬脂酸锌、滑石、微晶纤维素或、蔗糖酯。例如,该粒内掺合物的润滑剂可为硬脂酸镁。

[0203] 在一些实施方案中,该粒外掺合物的润滑剂以约0.1重量%至约1重量%(例如约0.5重量%)的量存在,基于该药物组合物的总重量。在一些实施方案中,该粒外掺合物的润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸甘油单酯、氢化蓖麻油、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、硬脂酸锌、滑石、微晶纤维素或、蔗糖酯。举例而言,该粒外掺合物的润滑剂可为硬脂酸镁。

[0204] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于或等于约10重量%的一或多种苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于或等于约7重量%的一或多种苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于或等于约5重量%的一或多种苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于或等于约3重量%的一或多种苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于约10重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于约7重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于约5重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于约3重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于约2重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含小于约1重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含约0.1重量%至约0.5重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,所述组合物包含约0.01重量%至约0.1重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。

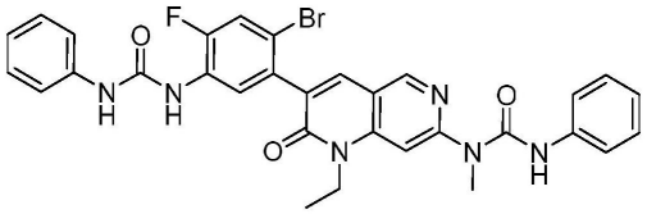
[0205] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于10重量%的由式(III)表示的化合物:

[0206] 

式(III)

[0207] 基于式(I)化合物的重量。

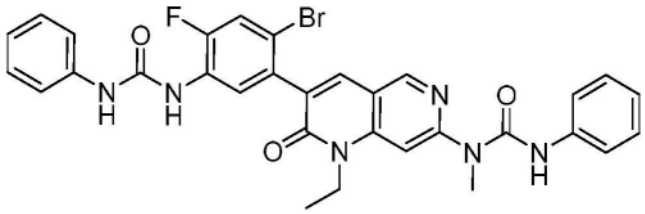
[0208] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于7重量%的由式(III)表示的化合物:

[0209] 

式(III)

[0210] 基于式(I)化合物的重量。

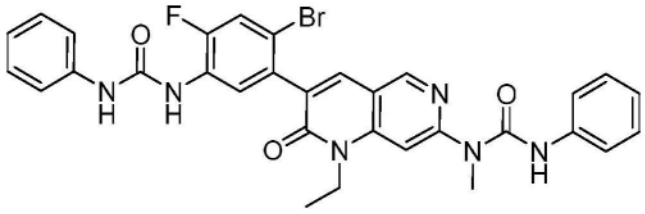
[0211] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于5重量%的由式(III)表示的化合物:

[0212] 

式(III)

[0213] 基于式(I)化合物的重量。

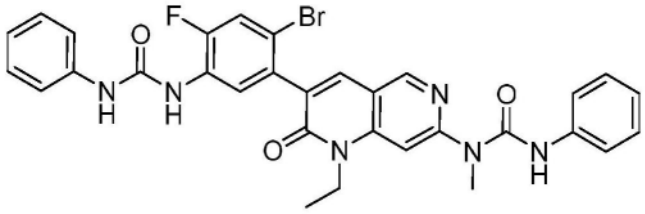
[0214] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于3重量%的由式(III)表示的化合物:

[0215] 

式(III)

[0216] 基于式(I)化合物的重量。

[0217] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于1重量%的由式(III)表示的化合物:

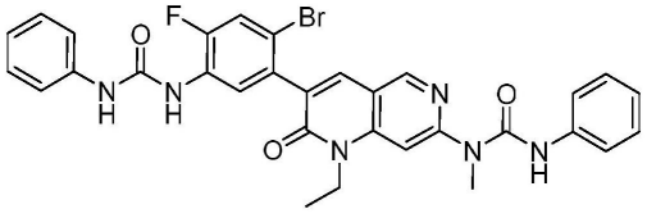
[0218] 

式(III)

[0219] 基于式(I)化合物的重量。

[0220] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于约0.1重量%至约0.5重量%的由式

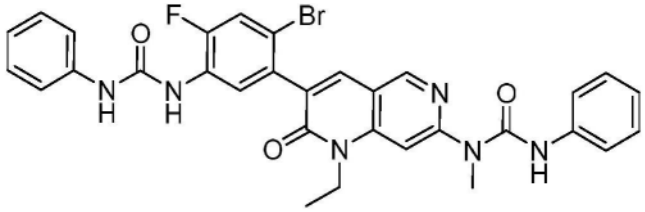
(III)表示的化合物：

[0221] 

式(III)

[0222] 基于式(I)化合物的重量。

[0223] 在一些实施方案中,所述组合物包含约0.01重量%至约0.1重量%的由式(III)表示的化合物：

[0224] 

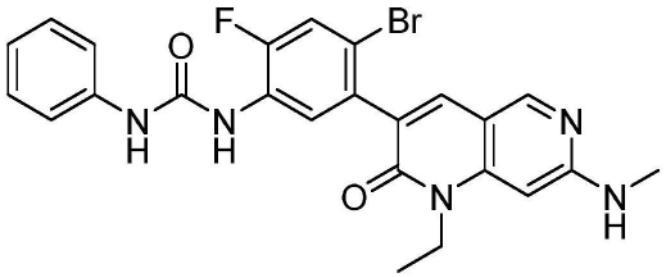
式(III)

[0225] 基于式(I)化合物的重量。

[0226] 在一些实施方案中,本文提供的是一种药物组合物,其包含:(a)粒内掺合物,其包含:(i)约33重量%的固体喷雾干燥分散体,基于该药物组合物的总重量,且该固体喷雾干燥分散体包含由式(I)表示的化合物,其HPLC的纯度大于约95%,及乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,其中该固体喷雾干燥分散体包含约25重量%的由式(I)表示的化合物,基于该固体喷雾干燥分散体的总重量;(ii)约30重量%的微晶纤维素,基于该药物组合物的总量;(iii)约30重量%的乳糖单水合物,基于该药物组合物的总量;(iv)约5重量%的交联聚维酮,基于该药物组合物的总量;(v)约0.5重量%的二氧化硅,基于该药物组合物的总量;以及(vi)约0.5重量%的硬脂酸镁,基于该药物组合物总量;以及(b)粒外掺合物,其包含:(i)约0.5重量%的二氧化硅,基于该药物组合物的总量;及(ii)约0.5重量%的硬脂酸镁,基于该药物组合物的总量。

[0227] 在一些实施方案中,本文提供的是一种药物组合物,其包含:(a)粒内掺合物,其包含:(i)约200mg的固体喷雾干燥分散体,其包含由式(I)表示的化合物及乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,其中该固体喷雾干燥分散体包含约50mg的由式(I)表示的化合物;(ii)约179mg的微晶纤维素;(iii)约179mg的乳糖单水合物;(iv)约30mg的交联聚维酮;(v)约3mg的二氧化硅;及(vi)约3mg的硬脂酸镁;以及(b)粒外掺合物,其包含:(i)约3mg的二氧化硅;及(ii)约3mg的硬脂酸镁。

[0228] 在一个实施方案中,本文描述了一种药物组合物,其包含:a)固体分散体,其包含:式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐,

[0229] 

式(I)

[0230] 和药学上可接受的聚合物;和b)一种或多种药学上可接受的载体,其中没有单一苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在。

[0231] 在一些实施方案中,苯胺类物质以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于存在于组合物中的式(I)化合物的总重量。

[0232] 在一些实施方案中,苯胺类物质以等于或小于约0.3重量%的量存在,基于存在于组合物中的式(I)化合物的总重量。

[0233] 在一些实施方案中,苯胺类物质是以下之一:式(II)的化合物

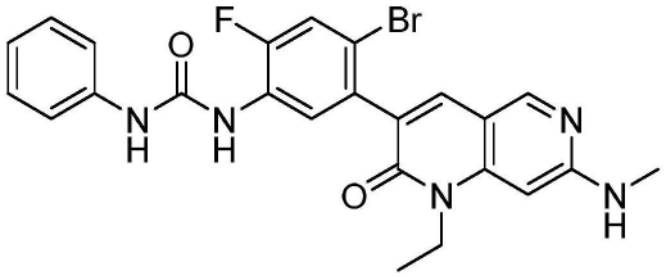
[0234] 

式(II)

[0235] 苯胺或其组合。

[0236] 在一些实施方案中,所述化合物以基本上无定形形式的游离碱存在于固体分散体中。

[0237] 在一个实施方案中,本文描述的药物组合物包含:a)固体分散体,其包含:由式(I)表示的化合物的无定形形式

[0238] 

式(I)

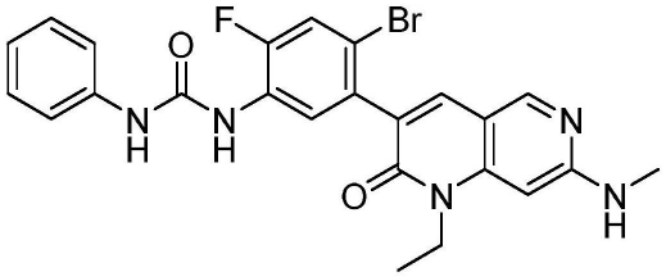
[0239] 和药学上可接受的聚合物;b)一种或多种药学上可接受的载体;其中:由式(II)表示的化合物:

[0240] 

式(II)

[0241] 苯胺和二苯基脲的每种以等于或小于约1.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。

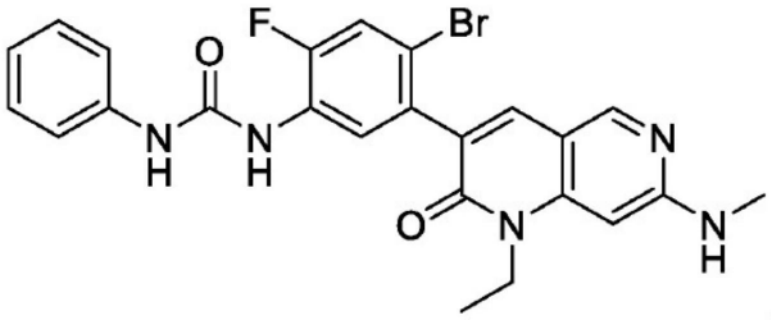
[0242] 在一个实施方案中,本文描述了一种药物组合物,其包含:a)固体分散体,其包含:由式(I)表示的化合物的无定形形式

[0243] 

式(I)

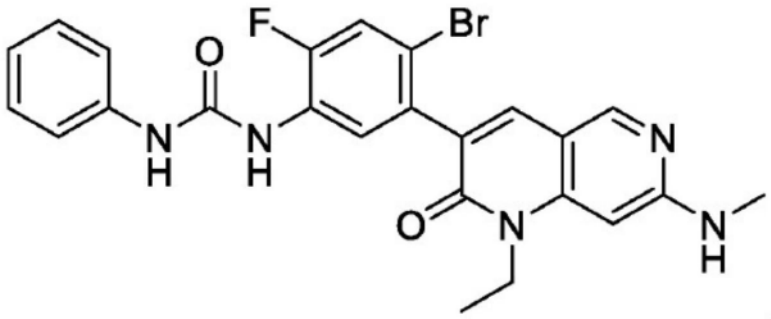
[0244] 和药学上可接受的聚合物;和b)一种或多种药学上可接受的载体;其中二苯基脲以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。

[0245] 在一个实施方案中,本文描述的是药学上可接受的组合物,其用于50mg单一剂量单位的由以下表示的化合物:

[0246] 

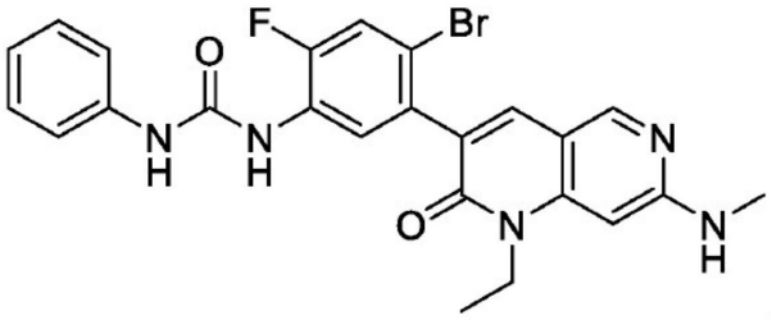
[0247] 所述组合物包含:粒内掺合物,其中所述粒内掺合物包含:固体分散体,其具有50mg的所述化合物,其中所述化合物以无定形形式存在,乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素;填充剂和/或填料;润滑剂和/或助流剂;和粒外掺合物,其包含助流剂和/或润滑剂;其中二苯基脲以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。

[0248] 在一个实施方案中,本文描述的是用于口服递送50mg由以下表示的化合物的药学上可接受的组合物:

[0249] 

[0250] 所述组合物包含:固体分散体,具有:50mg的化合物,其中化合物以无定形形式存在;乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素;填充剂、填料和润滑剂和/或助流剂;其中二苯基脲以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。

[0251] 在一个实施方案中,本文描述的是用于口服递送50mg由以下表示的化合物的药学上可接受的组合物:

[0252] 

[0253] 所述组合物包含:固体分散体,其具有50mg的化合物,其中化合物以无定形形式存在,和聚合物;约25-45重量%的填充剂,基于药物组合物的总量;约25-45重量%的填充剂,基于药物组合物的总量;助流剂和/或润滑剂;其中该组合物具有不超过约1.5%(w/w)的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)酮,当在25℃暴露于60%相对湿度1个月、3个月或6个月时。

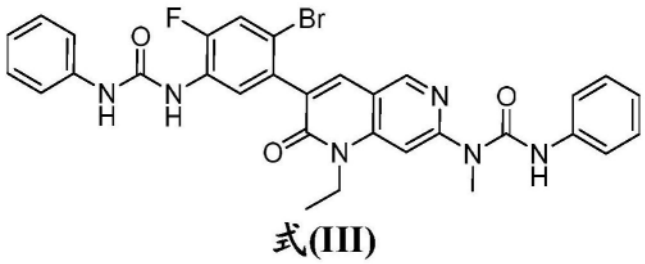
[0254] 在一些实施方案中,聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素。

[0255] 在一些实施方案中,填充剂是微晶纤维素。

[0256] 在一些实施例中,填充剂是乳糖或其水合物。

[0257] 在一些实施方案中,组合物是片剂的形式。

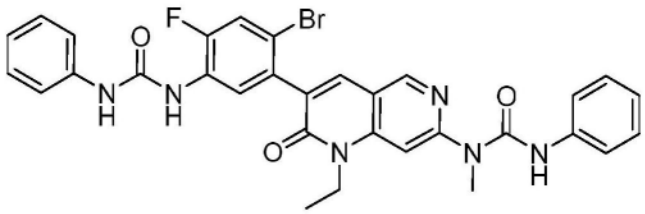
[0258] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于10重量%的由式(III)表示的化合物:

[0259] 

式(III)

[0260] 基于式(I)化合物的重量。

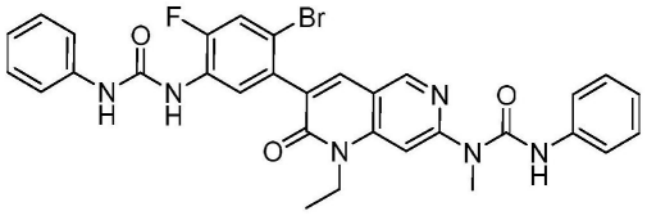
[0261] 在一些实施方案中,所述组合物包含少于7重量%的由式(III)表示的化合物:

[0262] 

式(III)

[0263] 基于式(I)化合物的重量。

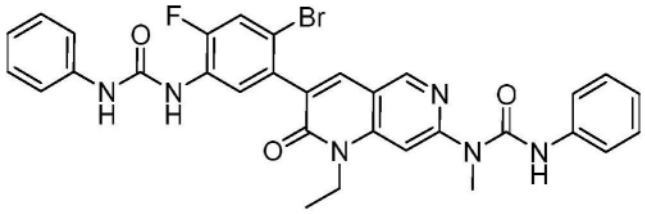
[0264] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于5重量%的由式(III)表示的化合物:

[0265] 

式(III)

[0266] 基于式(I)化合物的重量。

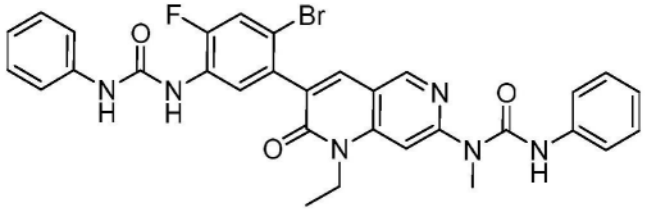
[0267] 在一些实施方案中,所述组合物包含小于3重量%的由式(III)表示的化合物:

[0268] 

式(III)

[0269] 基于式(I)化合物的重量。

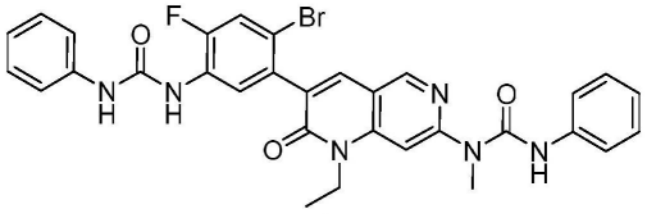
[0270] 在一些实施方案中,组合物包含小于1重量%的由式(III)表示的化合物:

[0271] 

式(III)

[0272] 基于式(I)化合物的重量。

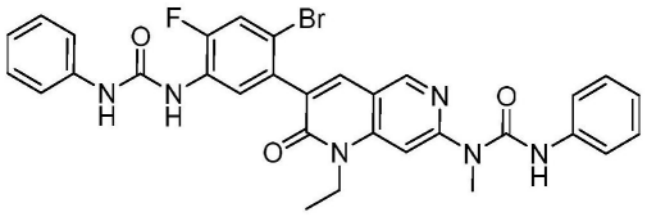
[0273] 在一些实施方案中,组合物包含小于约0.1重量%至约0.5重量%的由式(III)表示的化合物:

[0274] 

式(III)

[0275] 基于式(I)化合物的重量。

[0276] 在一些实施方案中,组合物包含约0.01重量%至约0.1重量%的由式(III)表示的化合物:

[0277] 

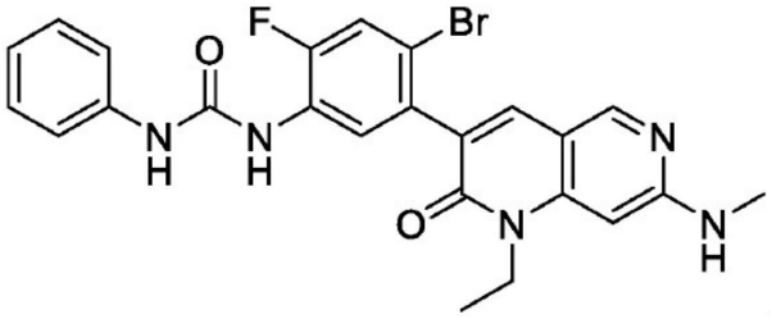
式(III)

[0278] 基于式(I)化合物的重量。

[0279] 该药物组合物亦可以片剂形式提供。所述片剂可为未包衣的、膜包衣或糖衣对分的、压花的、平的、层状的或缓释的。它们可制成各种尺寸、形状和颜色。片剂可被吞咽、咀嚼或溶于口腔或舌下。

[0280] 在一些实施方案中,本文提供的是片剂,其提供约50mg的由式(I)表示的化合物,其中该片剂包含:(a)粒内掺合物,其包含:(i)约195mg至约205mg的固体喷雾干燥分散体,其包含约50mg的所述化合物及乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;(ii)约177mg至约181mg的微晶纤维素;(iii)约177mg至约181mg的乳糖单水合物;及(iv)约28mg至约32mg的交联聚维酮;以及(b)粒外掺合物,包含:(i)约2mg至约4mg的二氧化硅;及(ii)约2mg至约4mg的硬脂酸镁。

[0281] 在一个实施方案中,本文描述的是一种药学上可接受的片剂,其具有50mg由以下表示的化合物:

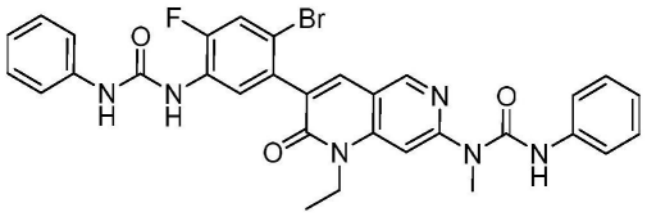
[0282] 

[0283] 其中所述片剂包含:固体分散体,其具有50mg所述化合物,其中所述化合物以无定形形式存在,以及乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素;约25-35重量%的微晶纤维素,基于片剂的总重量;以及约25-35重量%的乳糖或其水合物,基于药物组合物的总量;其中二苯基脲以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于组合物的总重量。在一些实施方案中,所述片剂还包含以下中的至少一种:硬脂酸镁、交聚维酮和二氧化硅。

[0284] 在一些实施方案中,该片剂包含小于或等于约10重量%的一或多种苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含小于或等于约7重量%的一或多种苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含小于或等于约5重量%的一或多种苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含小于或等于约3重量%的一或多种苯胺类物质,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含小于约10重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含小

于约7重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含小于约5重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含小于约3重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含小于约2重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含小于约1重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含约0.1重量%至约0.5重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该片剂包含约0.01重量%至约0.1重量%的3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(式(II)化合物),基于式(I)化合物的重量。

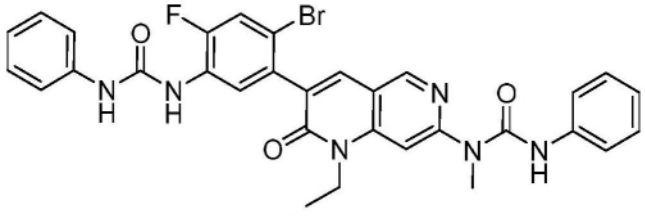
[0285] 在一些实施方案中,该片剂包含小于10重量%的由式(III)表示的化合物:

[0286] 

式(III)

[0287] 基于式(I)化合物的重量。

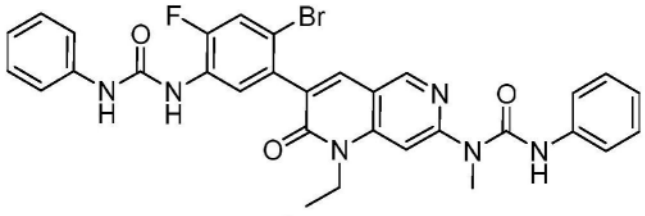
[0288] 在一些实施方案中,该片剂包含小于7重量%的由式(III)表示的化合物:

[0289] 

式(III)

[0290] 基于式(I)化合物的重量。

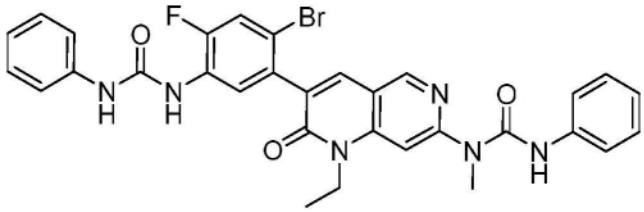
[0291] 在一些实施方案中,该片剂包含小于5重量%的由式(III)表示的化合物:

[0292] 

式(III)

[0293] 基于式(I)化合物的重量。

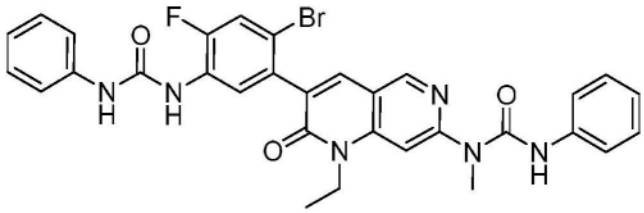
[0294] 在一些实施方案中,该片剂包含小于3重量%的由式(III)表示的化合物:

[0295] 

式(III)

[0296] 基于式(I)化合物的重量。

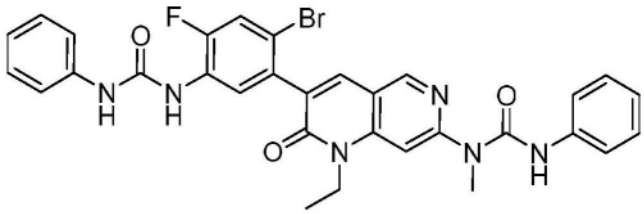
[0297] 在一些实施方案中,该片剂包含小于1重量%的由式(III)表示的化合物:

[0298] 

式(III)

[0299] 基于式(I)化合物的重量。

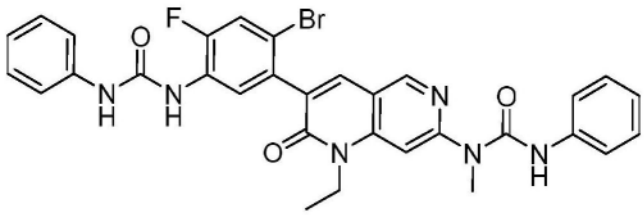
[0300] 在一些实施方案中,该片剂包含小于约0.1重量%至约0.5重量%的由式(III)表示的化合物:

[0301] 

式(III)

[0302] 基于式(I)化合物的重量。

[0303] 在一些实施方案中,该片剂包含约0.01重量%至约0.1重量%的由式(III)表示的化合物:

[0304] 

式(III)

[0305] 基于式(I)化合物的重量。

[0306] 治疗方法

[0307] 如本文所述的包含有式(I)化合物及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物(其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量)为用途广泛的c-KIT抑制剂。

[0308] 可被式(I)化合物治疗的病症包括,但不限于:胃肠道间质瘤(GIST)、缺乏NF-1的胃肠道间质瘤、缺乏琥珀酸脱氢酶(SDH)的胃肠道间质瘤、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA

驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤、非小细胞肺癌、肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、KIT驱动的生殖细胞肿瘤(例如睾丸生殖细胞)、KIT驱动的皮肤癌、KIT驱动的肾细胞癌、阴茎癌、PDGFRA驱动的阴茎癌、前列腺癌、PDGFRA驱动的前列腺癌、PDGFRA驱动的非黑色素瘤皮肤癌、PDGFRA驱动的神经胶质瘤、PDGFRA驱动的肉瘤、PDGFRA驱动的神经胶母细胞瘤、PDGFRA驱动的胰脏癌、或是阴道癌、前列腺癌、阴茎癌、非黑色素瘤皮肤癌、黑色素瘤、或乳腺肉瘤等疾病(例如,包含有PDGFRB突变的阴道癌、前列腺癌、阴茎癌、非黑色素瘤皮肤癌、黑色素瘤、或乳腺肉瘤)。

[0309] 因此,在另一实施方案中,本文提供一种治疗选自下组的疾病的方法:在有需要之患者中之胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤及非小细胞肺癌,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。

[0310] 在另一实施方案中,本文亦提供一种治疗选自下组的疾病的方法:在有需要之患者中之胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤及嗜酸性粒细胞增多综合征,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。在一些实施方案中,该疾病为肠道间质瘤(GIST)。

[0311] 在另一实施方案中,本文亦提供一种在有需要的患者中治疗选自下组的疾病的方法:KIT驱动的生殖细胞肿瘤(例如睾丸生殖细胞)、KIT驱动的皮肤癌、或KIT驱动的肾细胞癌,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。

[0312] 在另一实施方案中,本文亦提供一种在有需要的患者中治疗选自下组的疾病的方法:阴茎癌、PDGFRA驱动的阴茎癌、前列腺癌、PDGFRA驱动的前列腺癌、PDGFRA驱动的非黑色素瘤皮肤癌、PDGFRA驱动的神经胶质瘤、PDGFRA驱动的肉瘤、PDGFRA驱动的神经胶母细胞瘤、或PDGFRA驱动的胰脏癌,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。

[0313] 在另一实施方案中,本文亦提供一种在有需要的患者中治疗选自下组的包含有PDGFRB突变的疾病的方法:阴道癌、前列腺癌、阴茎癌、非黑色素瘤皮肤癌、黑色素瘤、或乳腺肉瘤,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。

[0314] 在一些实施方案中,本文提供的是一种在有需要的患者中用于治疗由KIT突变或PDGFRA突变所驱动的疾病的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物或一或多种片剂。在一些实施方案中,本文提供的是一种在有需要的患者中用于治疗由KIT突变及PDGFRA突变所驱动的疾病的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物或一或多种片剂。在一些实施方案中,本文提供的是一种在有需要的患者中用于治

疗由KIT突变或PDGFRA突变(包含附随PDGFRB突变)所驱动的疾病的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物。

[0315] 在一些实施方案中,本文提供的是一种在有需要的患者中治疗选自下组的疾病的方法:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,KIT驱动的黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤或PGDFR驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述组合物或一或多种片剂。在一些实施方案中,黑色素瘤为皮肤黑色素瘤或非皮肤黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤为皮肤黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤为浅表性扩张性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、肢端雀斑样痣黑色素瘤、或无黑色素及结缔组织增生性黑色素瘤。在一些实施方案中,黑色素瘤为非皮肤(非皮肤性)黑色素瘤。在一些实施方案中,非皮肤黑色素瘤为眼部黑色素瘤或黏膜黑色素瘤。在一些实施方案中,该疾病由c-KIT及/或PDGFRA的激酶活性及/或其致癌形式所引起。在一些实施方案中,该疾病选自下组:KIT驱动的生殖细胞肿瘤(例如睾丸生殖细胞)、KIT驱动的皮肤癌(例如KIT驱动的皮肤鳞状细胞癌、KIT驱动的Merkel氏细胞癌、葡萄膜黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌)、或KIT驱动的肾细胞癌(例如肾细胞癌、嫌色肾细胞癌)。在一些实施方案中,该疾病选自下组:阴茎癌、PDGFRA驱动的阴茎癌、前列腺癌、PDGFRA驱动的前列腺癌、PDGFRA驱动的非黑色素瘤皮肤癌、PDGFRA驱动的神经胶质瘤、PDGFRA驱动的肉瘤、PDGFRA驱动的神经胶母细胞瘤、或PDGFRA驱动的胰脏癌。在一些实施方案中,该包含有PDGFRB突变的疾病选自下组:阴道癌、前列腺癌、阴茎癌、非黑色素瘤皮肤癌、黑色素瘤、或乳腺肉瘤。

[0316] 在另一实施方案中,本文亦提供一种本文所述组合物用于制备用于治疗选自下组的疾病的药物的用途:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤及非小细胞肺癌。在一些实施方案中,用于制备用于治疗选自下组的疾病的药物:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、及嗜酸性粒细胞增多综合征。

[0317] 在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗选自下组的疾病的方法:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,皮肤黑色素瘤、非皮肤黑色素瘤、KIT驱动的黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢

性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的包含有式(I)化合物及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物,该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该疾病由以下激酶活性所引起:c-KIT及/或PDGFRA,及/或其致癌形式。在一些实施方案中,该疾病为肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为KIT驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗或预防PDGFR激酶介导的肿瘤进程的肿瘤生长的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的包含有式(I)化合物及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物,该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该肿瘤生长或肿瘤进程由PDGFRα激酶过度表达、致癌性PDGFRα错义突变、致癌性缺失PDGFRα突变、致癌性PDGFRα基因重排导致PDGFRα融合蛋白、PDGFRα基因内框内缺失、及/或致癌性PDGFRα基因扩增所引起。在一些实施方案中,向癌症患者施用包含有式(I)化合物及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,其中该癌症为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病或淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,包含有式(I)化合物及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,以单一试剂形式施用或与其他癌症靶向治疗剂、癌症靶向生物制剂、免疫检查点抑制剂或化学治疗剂一起施用。

[0318] 在一些实施方案中,本文所述的治疗方法包括在手术前向有需要的受试者施用本文所述的式(I)化合物的组合物(作为新辅助疗法)。在一些实施方案中,本文所述的治疗方法包括在手术后向有需要的受试者施用本文所述的式(I)化合物的组合物(作为辅助疗法)。

[0319] 如本文所述的包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物的固体分散体,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,为用途广泛的c-KIT抑制剂。在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗选自下组的疾病的方法:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,皮肤黑色素瘤、非皮肤黑色素瘤、KIT驱动的

黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物的固体分散体,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该疾病由c-KIT及/或PDGFRA的激酶活性及/或其致癌形式所引起。在一些实施方案中,该疾病为肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为KIT驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗或预防PDGFR激酶介导的肿瘤进程的肿瘤生长的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物的固体分散体,该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该肿瘤生长或肿瘤进程由PDGFRα激酶过度表现、致癌性PDGFRα错义突变、致癌性缺失PDGFRα突变、致癌性PDGFRα基因重组导致PDGFRα融合蛋白、PDGFRα基因内框内缺失、及/或致癌性PDGFRα基因扩增所引起。在一些实施方案中,向癌症患者施用包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物的固体分散体,其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,且其中该癌症为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病或淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物的固体分散体(其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量)是以单一试剂施用或与其他癌症靶向治疗剂、癌症靶向生物制剂、免疫检查点抑制剂或化学治疗剂一起施用。

[0320] 如本文所述的包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物、且HPLC的纯度大于约95%的固体分散体为用途广泛的c-KIT抑制剂。在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗选自下组的疾病的方法:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,皮肤黑色素瘤、非皮肤黑色素瘤、KIT驱动的黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、

小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物、且HPLC的纯度大于约95％的固体分散体。在一些实施方案中,该疾病由以下激酶活性所引起:c-KIT及/或PDGFRA,及/或其致癌形式。在一些实施方案中,该疾病为肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为KIT驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗或预防PDGFR激酶介导的肿瘤进程的肿瘤生长的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物、且HPLC的纯度大于约95％的固体分散体。在一些实施方案中,该肿瘤生长或肿瘤进程由PDGFRα激酶过度表达、致癌性PDGFRα错义突变、致癌性缺失PDGFRα突变、致癌性PDGFRα基因重排导致PDGFRα融合蛋白、PDGFRα基因内框内缺失、及/或致癌性PDGFRα基因扩增所引起。在一些实施方案中,向癌症患者施用包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物、且HPLC的纯度大于约95％的固体分散体,其中该癌症为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病或淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物、且HPLC的纯度大于约95％的固体分散体以单一试剂施用或与其他癌症标靶向疗剂、癌症靶向生物制剂、免疫检查点抑制剂或化学治疗剂一起施用。

[0321] 如本文所述的式(I)化合物(其中该化合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量％的量存在,基于式(I)化合物的重量)为用途广泛的c-KIT抑制剂。在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗选自下组的疾病的方法:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,皮肤黑色素瘤、非皮肤黑色素瘤、KIT驱动的黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物,其中该化合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量％的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该疾病系由以下激酶活性所引起:c-KIT及/或PDGFRA,及/或其致癌形式。在一些实施方案中,该疾病为肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方

案中,该疾病为KIT驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗或预防PDGFR激酶介导的肿瘤进程的肿瘤生长的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物,其中该化合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,该肿瘤生长或肿瘤进程由PDGFRα激酶过度表达、致癌性PDGFRα错义突变、致癌性缺失PDGFRα突变、致癌性PDGFRα基因重组导致PDGFRα融合蛋白、PDGFRα基因内框内缺失、及/或致癌性PDGFRα基因扩增所引起。在一些实施方案中,向癌症患者施用式(I)化合物,其中该化合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以含量等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,其中该癌症为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病或淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,式(I)化合物(其中该化合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量)以单一试剂施用或与其他癌症靶向治疗剂、癌症靶向生物制剂、免疫检查点抑制剂或化学治疗剂一起施用。

[0322] 在一些实施方案中,如本文所述的包含式(I)化合物及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物(其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量)用于制备用于治疗选自下组的疾病的药物:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,皮肤黑色素瘤、非皮肤黑色素瘤、KIT驱动的黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌。在一些实施方案中,该疾病由以下激酶活性所引起:c-KIT及/或PDGFRA,及/或其致癌形式。在一些实施方案中,该疾病为肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为KIT驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,如本文所述的包含有式(I)化合物及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物(其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种

苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量)用于制备用于治疗或预防PDGFR激酶介导的肿瘤生长。在一些实施方案中,该肿瘤生长或肿瘤进程由PDGFRα激酶过度表达、致癌性PDGFRα错义突变、致癌性缺失PDGFRα突变、致癌性PDGFRα基因重组导致PDGFRα融合蛋白、PDGFRα基因内框内缺失、及/或致癌性PDGFRα基因扩增所引起。在一些实施方案中,包含有式(I)化合物及一或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物(其中该药物组合物包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量)用于制备用于治疗疾病的药物,其中该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病或淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。

[0323] 在一些实施方案中,如本文所述的包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物的固体分散体(其中该固体分散体包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量)用于制备用于治疗选自下组的疾病的药物:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,皮肤黑色素瘤、非皮肤黑色素瘤、KIT驱动的黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌。在一些实施方案中,该疾病由以下激酶活性所引起:c-KIT及/或PDGFRA,及/或其致癌形式。在一些实施方案中,该疾病为肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为KIT驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,如本文所述的包含式(I)化合物及药学上可接受的聚合物的固体分散体(其中该固体分散体包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量)用于制备用于治疗或预防PDGFR激酶介导的肿瘤生长。在一些实施方案中,该肿瘤生长或肿瘤进程系由PDGFRα激酶过度表达、致癌性PDGFRα错义突变、致癌性缺失PDGFRα突变、致癌性PDGFRα基因重组导致PDGFRα融合蛋白、PDGFRα基因内框内缺失、及/或致癌性PDGFRα基因扩增所引起。在一些实施方案中,包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物的固体分散体(其中该固体分散体包含一或多种苯胺类物质,每种苯胺类物质以等于或小于约3.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量)用于制备用于治疗疾病的药物,其中该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神

经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病或淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。

[0324] 在一些实施方案中,如本文所述的包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物、且HPLC的纯度大于约95%的固体分散体用于制备用于治疗选自下组的疾病的药物:胃肠道间质瘤(GIST)、KIT驱动的胃肠道间质瘤、PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、黑色素瘤(例如,皮肤黑色素瘤、非皮肤黑色素瘤、KIT驱动的黑色素瘤或PGDFRA驱动的黑色素瘤)、急性骨髓性白血病、精原细胞瘤或无性细胞瘤的生殖细胞肿瘤、肥胖细胞增多症、肥胖细胞白血病、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤或非小细胞肺癌。在一些实施方案中,该疾病由以下激酶活性所引起:c-KIT及/或PDGFRA,及/或其致癌形式。在一些实施方案中,该疾病为肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为KIT驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。在一些实施方案中,如本文所述的包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物、且的HPLC的纯度大于约95%的固体分散体用于制备用于治疗或预防PDGFR激酶介导的肿瘤生长。在一些实施方案中,该肿瘤生长或肿瘤进程由PDGFRα激酶过度表达、致癌性PDGFRα错义突变、致癌性缺失PDGFRα突变、致癌性PDGFRα基因重组导致PDGFRα融合蛋白、PDGFRα基因内框内缺失、及/或致癌性PDGFRα基因扩增所引起。在一些实施方案中,包含有式(I)化合物及药学上可接受的聚合物、且HPLC的纯度大于约95%的固体分散体用于制备用于治疗疾病的药物,其中该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、小儿神经胶质瘤、星形细胞瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤、恶性周围神经鞘肉瘤、内膜肉瘤、嗜酸性粒细胞增多综合征、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、嗜酸性粒细胞相关性急性髓细胞白血病或淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,该疾病为PDGFRA驱动的胃肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方案中,该疾病为肺癌。在一些实施方案中,该疾病为神经胶母细胞瘤。在一些实施方案中,该疾病为神经胶质瘤。在一些实施方案中,该疾病为恶性周围神经鞘肉瘤。在一些实施方案中,该疾病为嗜酸性粒细胞增多综合征。

[0325] 在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约5.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约4.0重量%的含量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约2.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约1.0重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小

于约0.7重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.5重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。在一些实施方案中,各苯胺类物质以等于或小于约0.3重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量。

[0326] 在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.30重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,这意指约0.0001重量%至最大约0.30重量%。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.20重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,这意指约0.0001重量%至最大约0.20重量%。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.10重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,这意指约0.0001重量%至最大约0.10重量%。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.075重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,这意指约0.0001重量%至最大约0.075重量%。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.05重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,这意指约0.0001重量%至最大约0.05重量%。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.04重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,这意指约0.0001重量%至最大约0.04重量%。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.03重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,这意指约0.0001重量%至最大约0.03重量%。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.02重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,这意指约0.0001重量%至最大约0.02重量%。在一些实施方案中,该二苯基脲杂质以等于或小于约0.01重量%的量存在,基于式(I)化合物的重量,这意指约0.0001重量%至最大约0.01重量%。

[0327] 本文所述的药物组合物可以将提供最佳药效的剂量施用于需要这类治疗的患者(动物及人类)。应了解,需要用于任何特定应用中的剂量会随患者不同而变化,不但随所选择的特定化合物或者组合物而变化,而且还随施用途径、所治疗病况的性质、患者的年龄及病况、同时进行的药物治疗或者患者随后所遵循的特殊膳食,以及本领域技术人员将认识到的其他因素而变化,其中适当剂量最终由主治医师决定。

[0328] 治疗可按需要持续长时段或者短时段。组合物可依例如每天一至四次或者更多次的方案来施用。合适治疗期可为例如至少约一周、至少约两周、至少约一个月、至少约六个月、至少约1年或者无限期时间。治疗期可在达成所需结果时终止。

[0329] 组合疗法

[0330] 本发明描述涉及施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、或施用包含本文所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐的组合物,与一或多种治疗剂的组合疗法。本文所述的组合疗法可以自己使用,或进一步与一或多种额外治疗剂(例如,以下所述的一或多种额外治疗剂)组合。例如,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、或包含有本文所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐的组合物,可与癌症靶向治疗剂、癌症靶向生物制剂、免疫检查点抑制剂或化学治疗剂一起施用。该等治疗剂在组合疗法中可与本文所述的另一治疗剂一起施用或依序施用。

[0331] 组合疗法可通过施用两种或者更多种治疗剂来达成,该两种或者更多种治疗剂中的每种分开配制并施用。在一些实施方案中,包含有本文所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐的组合物以独立制剂施用,而不是以包含有一或多种额外治疗剂(例如,本文所述的一或多种额外治疗剂)的制剂施用。或者,可通过在单一制剂中施用二或多种治疗剂来实现

组合疗法。

[0332] 组合疗法还涵盖其他组合。尽管组合疗法中的两种或者更多种药剂可同时施用，但其不必定如此。举例而言，第一药剂(或者药剂组合)的施用可比第二药剂(或者药剂组合)的施用提前数分钟、数小时、数天或者数周。因此，两种或者更多种药剂可彼此在数分钟内，或者彼此在1、2、3、6、9、12、15、18或者24小时内，或者彼此在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天内，或者彼此在2、3、4、5、6、7、8、9周或者数周内施用。在一些情况下，甚至更长时间间隔也是有可能的。尽管在多数情况下需要用于组合疗法中的两种或者更多种药剂同时存在于患者身体内，但其不必定如此。

[0333] 组合疗法还可包括使用组分药剂的不同顺序对组合中使用的一种或多种药剂进行两次或更多次施用。举例而言，若药剂X及药剂Y组合使用，则可以任何组合依序施用他们一或多次，例如以X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y等的次序。

[0334] 在一些实施方案中，可根据本公开施用的额外治疗剂包括但不限于，细胞毒性剂、顺铂(cisplatin)、多柔比星(doxorubicin)、依托泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、埃博霉素(epothilone)、他莫昔芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤(methotrexate)、替莫唑胺(temozolomide)、环磷酰胺、洛那法尼(lonafarib)、替吡法尼(tipifarnib)、4-((5-((4-(3-氯苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯甲腈盐酸盐、(R)-1-((1H-咪唑-5-基)甲基)-3-苄基-4-(噻吩-2-基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并二氮杂卓-7-腈、西妥昔单抗(cetuximab)、伊马替尼(imatinib)、干扰素α-2b、聚乙二醇化干扰素α-2b、芳香酶组合物、吉西他滨(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、曲他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基硫代磷胺(Triethylenethiophosphoramine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链脲菌素(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、甲酰四氢叶酸(leucovirin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、喷司他汀(pentostatine)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、博莱霉素(bleomycin)、放线菌素(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、光神霉素(mithramycin)、脱氧助间型霉素(deoxycoformycin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、L-天冬酰胺酶、替尼泊苷(teniposide)、17α-乙炔雌二醇(17α-ethinyl estradiol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睾酮(testosterone)、泼尼松(prednisone)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、睾内酯(testolactone)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、甲睾酮(methyltestosterone)、泼尼松龙(prednisolone)、曲安西龙(triamcinolone)、三对甲氧苯氯乙烯(chlorotrianisene)、17α-羟孕酮(17α-hydroxyprogesterone)、胺鲁米特(aminoglutethimide)、雌莫司汀(estramustine)、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesteroneacetate)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、氟他胺(flutamide)、柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、醋酸戈舍瑞林(goserelin

acetate)、卡铂(carboplatin)、羟基脲、安吖啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑(levamisole)、长春瑞宾(vinorelbine)、阿那曲唑(anastrazole)、来曲唑(letrazole)、卡培他滨(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、屈洛昔芬(droloxafine)、六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)、贝伐单抗(bevacizumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、托西莫单抗(tositumomab)、硼替佐米(bortezomib)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、三氧化二砷、卟吩姆钠(porfimer sodium)、西妥昔单抗(cetuximab)、噻替派(Thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、氟维司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、利妥昔单抗(rituximab)、阿仑珠单抗(alemtuzumab)、地塞米松(dexamethasone)、比卡鲁胺(bicalutamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)及戊柔比星(valrubicin)。

[0335] 在一些实施方案中,所述可施用的额外治疗剂包括但不限于,AKT抑制剂、烷基化剂、全反式视网酸、抗雄激素、阿扎胞苷、BCL2抑制剂、BCL-XL抑制剂、BCR-ABL抑制剂、BTK抑制剂、BTK/LCK/LYN抑制剂、CDK1/2/4/6/7/9抑制剂、CDK4/6抑制剂、CDK9抑制剂、CBP/p300抑制剂、EGFR抑制剂、内皮素受体拮抗剂、RAF抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、FLT3抑制剂、糖皮质素受体激动剂、HDM2抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、IKKβ抑制剂、免疫调节药物(IMiD)、巨大戟二萜醇、ITK抑制剂、JAK1/JAK2/JAK3/TYK2抑制剂、MTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂、双重PI3激酶/MTOR抑制剂、蛋白酶体抑制剂、蛋白激酶C激动剂、SUV39H1抑制剂、TRAIL、VEGFR2抑制剂、Wnt/β-链蛋白信号传导抑制剂、地西他滨及抗CD20单克隆抗体。

[0336] 在一些实施方案中,该额外治疗剂为选自以下组的免疫调节剂:CTLA4抑制剂,诸如但不限于伊匹木单抗及曲美木单抗;PD1抑制剂,诸如但不限于,派姆单抗(pembrolizumab)及纳武单抗(nivolumab);PDL1抑制剂,诸如但不限于,阿特珠单抗(以前的MPDL3280A)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(以前的MEDI4736)、艾维路单抗(avelumab)、PDR001;4 1BB或4 1BB配体抑制剂,诸如但不限于乌瑞芦单抗(urelumab)及PF-05082566;OX40配体激动剂,诸如但不限于MEDI6469;GITR试剂,诸如但不限于TRX518;CD27抑制剂,诸如但不限于伐立鲁单抗(varlilumab);TNFRSF25或TL1A抑制剂;CD40激动剂,诸如但不限于CP-870893;HVEM或LIGHT或LTA或BTLA或CD160抑制剂;LAG3抑制剂,诸如但不限于BMS-986016;TIM3抑制剂;Siglecs抑制剂;ICOS或ICOS配体激动剂;B7 H3抑制剂,诸如但不限于MGA271;B7 H4抑制剂;VISTA抑制剂;HHLA2或TMIGD2抑制剂;嗜乳脂蛋白抑制剂,包括BTNL2抑制剂;CD244或CD48抑制剂;TIGIT及PVR家族成员的抑制剂;KIR抑制剂,诸如但不限于立鲁单抗(lirilumab);ILT及LIR的抑制剂;NKG2D及NKG2A抑制剂,诸如但不限于IPH2201;MICA及MICB的抑制剂;CD244抑制剂;CSF1R抑制剂,诸如但不限于依米妥珠单抗(emactuzumab)、卡比利珠单抗(cabiralizumab)、吡昔替尼(pexidartinib)、ARRY382、BLZ945;IDO抑制剂,诸如但不限于INCB024360;沙立度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、TGFβ抑制剂,诸如但不限于加尼西替尼(galunisertib);腺苷或CD39或CD73抑制剂;CXCR4或CXCL12抑制剂,诸如但不限于乌洛鲁单抗(ulocuplumab)及(3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-氨基-5-胍基-1-氧代戊烷-2-基)-26,29-双(4-氨基丁基)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-氟苯甲酰胺)-5-胍基戊酰胺基)-5-胍基戊酰胺基)-3-(萘-2-基)丙酰胺基)-6-(3-胍基丙基)-3,20-双(4-羟基苄基)-1,4,7,10,

18,21,24,27,30-壬氧代-9,23-双(3-脲基丙基)三十氢-1H,16H-吡咯并[2,1-p][1,2]二硫杂[5,8,11,14,17,20,23,26,29]壬氮杂环多曲康定-12-甲酰胺BKT140((3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-amino-5-guanidin o-1-oxopentan-2-yl)-26,29-bis(4-aminobutyl)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-fluorobe nzamido)-5-guanidinopentanamido)-5-guanidinopentanamido)-3-(naphthalen-2-yl) propanamido)-6-(3-guanidinopropyl)-3,20-bis(4-hydroxybenzyl)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-nonaoxo-9,23-bis(3-ureidopropyl)triacontahydro-1H,16H-pyrrolo[2,1-p][1,2]dithia[5,8,11,14,17,20,23,26,29]nonaazacyclodotriacontine-12-carboxamide BKT140);磷脂酰丝氨酸抑制剂,诸如但不限于巴维妥昔单抗(bavituximab);SIRPA或CD47抑制剂,诸如但不限于CC-90002;VEGF抑制剂,诸如但不限于贝伐单抗;及神经纤毛蛋白抑制剂,诸如但不限于MNRP1685A。

[0337] 在一些实施方案中,该额外治疗剂为化学治疗剂,其选自下组的化学治疗剂,其包括但不限于:抗微管蛋白剂(太平洋紫杉醇(paclitaxel)、用于可注射悬浮液的太平洋紫杉醇蛋白结合粒子,诸如nab-太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、艾日布尔(eribulin)、多西他赛(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、长春新碱(vincristine))、长春瑞滨(vinorelbine)、DNA烷基化剂(包括顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide))、DNA嵌入剂(包括多柔比星(doxorubicin)、聚乙二醇化脂质体多柔比星、道诺霉素(daunorubicin)、埃达霉素(idarubicin)和表柔比星(epirubicin))、5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他滨(decitabine)、5-氮杂胞苷、吉西他滨(gemcitabine)及甲胺蝶呤(methotrexate)。

[0338] 在一些实施方案中,该额外治疗剂选自下组:太平洋紫杉醇(paclitaxel)、用于可注射悬浮液的太平洋紫杉醇蛋白结合粒子、艾日布尔(eribulin)、多西他赛(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide)、多柔比星(doxorubicin)、聚乙二醇化脂质体多柔比星、道诺霉素(daunorubicin)、埃达霉素(idarubicin)、表柔比星(epirubicin))、5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他滨(decitabine)、5-氮杂胞苷、吉西他滨(gemcitabine)、甲胺蝶呤(methotrexate)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatanib)、依维莫司(everolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)、LY2835219、LEE011、PD 0332991、克卓替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞格非尼(regorafenib)、阿西替尼(axitinib)、达沙替尼(dasatinib)、伊马替尼(imatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、维罗非尼(vemurafenib)、达拉菲尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、艾德昔布(idelalisib)、喹杂替尼(quizartinib)、他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)及依西美坦(exemestane)、醋酸阿比特龙酯(abiraterone acetate)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、强的松

(prednisone)、地塞米松(dexamethazone)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecin)、拓扑替康(topotecan)、依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、米托蒽醌(mitoxantrone)、伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、贝林诺他(belinostat)、DZNep 5-氮杂-2'-脱氧胞苷、硼替佐米(bortezomib)、卡非唑米(carfilzomib)、沙立度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)及泊马度胺(pomalidomide)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、伊派利单抗(ipilimumab)、拉立珠单抗(labrolizumab)、尼沃单抗(nivolumab))、MPDL3280A、贝伐单抗(bevacizumab)、阿柏西普(aflibercept)、贝伦妥单抗维多汀(brentuximab vedotin)、恩美曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine)、放射线疗法及西普鲁塞T(sipuleucel T)。

[0339] 在一些实施方案中,该额外治疗剂为选自下组的激酶抑制剂:埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatanib)、依维莫司(everolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)、LY2835219、LEE011、PD 0332991、克卓替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕佐泮尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、阿西替尼(axitinib)、达沙替尼(dasatinib)、伊马替尼(imatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、艾德昔布(idelalisib)及喹杂替尼(quizartinib)。

[0340] 在一些实施方案中,该额外治疗剂为抗PD1治疗剂。可与本文所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、或者包含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐的组合物组合施用的抗PD1治疗剂的实施例包括但不限于,纳武单抗、皮地利珠单抗(pidilizumab)、西米单抗(cemiplimab)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、AMP-224、AMP-514及派姆单抗。

[0341] 在一些实施方案中,该额外治疗剂为选自下组的免疫调节剂,包括但不限于抗PD-L1治疗剂,包括阿特珠单抗(atezolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、BMS-936559及艾维路单抗(avelumab);抗TIM3治疗剂,包括TSR-022及MBG453;抗LAG3治疗剂,包括瑞拉单抗(relatlimab)、LAG525及TSR-033;CD40激动剂治疗剂,包括SGN-40、CP-870,893及RO7009789;抗CD47治疗剂,包括Hu5F9-G4;抗CD20治疗剂、抗CD38治疗剂,或其他免疫调节治疗剂,包括沙立度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、泊利度胺(pomalidomide)、泼尼松(prednisone)及地塞米松(dexamethasone)。在一些实施方案中,该额外治疗剂为艾维路单抗(avelumab)。

[0342] 在一些实施方案中,该额外治疗剂为选自下组成的化学治疗剂:抗微管蛋白剂(例如太平洋紫杉醇、用于可注射悬浮液的太平洋紫杉醇蛋白质结合粒子、艾瑞布尔(eribulin)、凯素(abraxane)、多烯紫杉醇、伊沙匹隆(ixabepilone)、塔昔特伦(taxiterem)、长春新碱(vincristine)或长春瑞宾(vinorelbine));LHRH拮抗剂,包括但不限于亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)或组胺瑞林(histrelin);抗雄激素剂,包括但不限于阿比特龙(abiraterone)、氟他胺(flutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、尼鲁胺(nilutamide)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、恩杂鲁胺(enzalutamide)及阿珀鲁胺(apalutamide);抗雌激素剂,包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)及依

西美坦(exemestane);DNA烷基化剂(包括顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)及替莫唑胺(temozolomide));DNA嵌入剂(包括多柔比星(doxorubicin)、聚乙二醇化脂质体多柔比星、道诺霉素(daunorubicin)、埃达霉素(idarubicin)及表柔比星(epirubicin))、5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他滨(decitabine)、5-氮杂胞苷、吉西他滨(gemcitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)、硼替佐米(bortezomib)及卡非佐米(carfilzomib)。

[0343] 在一些实施方案中,该额外治疗剂是选自下组的靶向治疗剂,其包括:激酶抑制剂埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatanib)、依维莫司(everolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)、阿贝力布(abemaciclib)、LEE011、帕泊昔布(palbociclib)、克卓替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕佐泮尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、阿西替尼(axitinib)、达沙替尼(dasatinib)、伊马替尼(imatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、毕尼替尼(binimetinib)、艾德昔布(idelalisib)、喹杂替尼(quizartinib)、阿瓦替尼(avapritinib)、BLU-667、BLU-263、Loxo292、拉罗替尼(larotrectinib)及喹杂替尼(quizartinib);抗雌激素剂,包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)及依西美坦(exemestane);抗雄激素剂,包括但不限于醋酸阿比特龙(abiraterone acetate)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、尼鲁胺(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate);类固醇剂,包括但不限于泼尼松(prednisone)及地塞米松(dexamethasone);PARP抑制剂,包括但不限于讷拉帕尼(neraparib)、奥拉帕尼(olaparib)及芦卡帕尼(rucaparib);拓朴异构酶I抑制剂,包括但不限于伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecin)及拓朴替康(topotecan);拓朴异构酶II抑制剂,包括但不限于依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷及米托蒽醌(mitoxantrone);组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂,包括但不限于伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比诺他(panobinostat)、丙戊酸及贝林诺他(belinostat);DNA甲基化抑制剂,包括但不限于DZNep及5-氮杂-2'-脱氧胞苷;蛋白酶体抑制剂,包括但不限于硼替佐米(bortezomib)及卡非佐米(carfilzomib)、沙立度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、泊利度胺(pomalidomide);生物药剂,包括但不限于曲妥珠单抗(trastuzumab)、阿多-曲妥珠单抗(ado-trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、曲美单抗(tremelimumab);疫苗,包括但不限于西普亮塞-T(sipuleucel-T);及放射疗法。

[0344] 在一些实施方案中,该额外治疗剂选自下组:TIE2免疫激酶抑制剂,包括瑞把替尼(rebastinib)或ARRY-614。

[0345] 在一些实施方案中,该额外治疗剂选自下组:TIE2免疫激酶抑制剂,包括瑞把替尼(rebastinib)或ARRY-614,以及抗PD1治疗剂。

[0346] 在一些实施方案中,该额外治疗剂选自下组:抗血管生成剂,包括AMG386、贝伐单抗(bevacizumab)及阿柏西普(aflibercept);及抗体-药物缀合物(ADC),包括贝伦妥单抗

维多汀、曲妥珠单抗恩他新;及含有有效负载(诸如喜树碱衍生物)的ADC,吡咯并苯二氮卓二聚体(pyrrolobenzodiazepine dimer(PBD))、吲哚并苯二氮卓二聚体(indolinobenzodiazepine dimer(IGN))、DM1、DM4、MMAE或MMAF。

[0347] 在一些实施方案中,该额外治疗剂是选自包括戈舍瑞林(goserelin)及亮丙立德(leuprolide)的促黄体激素释放激素(LHRH)类似物。

[0348] 在一些实施方案中,该额外治疗剂选自下组:依维莫司(everolimus)、曲贝替定(trabectedin)、凯素(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕佐泮尼(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞(pemetrexed)、埃罗替尼(erlotinib)、达塔尼布(dasatanib)、尼罗替尼(nilotinib)、德卡替尼(decatanib)、帕尼单抗(panitumumab)、胺柔比星(amrubicin)、奥戈伏单抗(oregovomab)、莱皮吐(Lep-etu)、诺拉曲特(nolatrexed)、azd2171、巴他布尔(batabulin)、奥法屯纳(of atumtunab)、扎木单抗(zanolimumab)、艾特咔林(edotecarin)、汉防己碱(tetrandrine)、卢比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奥利默森(oblimersen)、替西单抗(ticilimumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、棉子酚(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽(cilengitide)、吉马替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$KRX-0402、胺甲硫蒽酮(lucanthone)、LY 317615、纽拉迪布(neuradiab)、维特斯潘(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、罗米地辛(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼(sunitinib)、5-氟尿嘧啶、伏立诺他(vorinostat)、依托泊苷(etoposide)、吉西他滨(gemcitabine)、多柔比星(doxorubicin)、伊立替康(irinotecan)、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱(vincristine)、替莫唑胺(temozolomide)、ZK-304709、塞利希布(seliciclib);PD0325901、AZD-6244、卡培他滨(capecitabine)、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬(tamoxifen)、柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、阿那曲唑(anastrazole)、依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole)、DES(已烯雌酚)、雌二醇、雌激素、缀合雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258);3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吲哚基]-喹啉酮、凡塔蓝尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(Bu t)6,Azgly 10]的醋酸盐(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2醋酸盐[$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$-$(C_2H_4O_2)_x$,其中x=1至2.4]、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、双羟萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)、己酸羟基孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、拉洛昔芬(raloxifene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟鲁他胺(flutanide)、尼鲁米特(nilutamide)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、CP-724714;TAK-165、HKI-272、埃罗替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatanib)、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF抗体、爱必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、洛那法尼(Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib);阿米福汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古霉素A(trichostatin A)、FK-228、SU11248、索拉非尼(sorafenib)、KRN951、胺鲁米特

(aminoglutethimide)、安萨克林(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天冬酰胺酶、卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin,BCG)疫苗、博莱霉素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯屈膦酸盐(clodronate)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素、道诺霉素(daunorubicin)、已烯雌酚(diethylstilbestrol)、表柔比星(epirubicin)、氟达拉宾(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟羟甲基睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他滨(gemcitabine)、格列卫(gleevac)、羟脲(hydroxyurea)、埃达霉素(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、亮丙立德(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、美法仑(melphalan)、6-巯基嘌呤、美司钠(mesna)、甲胺喋呤(methotrexate)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼鲁胺(nilutamide)、奥曲肽(octreotide)、奥沙利铂(oxaliplatin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、喷司他汀(pentostatin)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔单抗(rituximab)、链脲菌素(streptozocin)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮(testosterone)、沙立度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、维甲酸(tretinoin)、长春地辛(vindesine)、13-顺-视黄酸、苯丙氨酸氮芥(phenylalanine mustard)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、雌氮芥(estramustine)、六甲蜜胺(altretamine)、氟尿苷(floxuridine)、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、6-巯基嘌呤、脱氧柯福霉素(deoxycoformycin)、促钙三醇(calcitriol)、伐柔比星(valrubicin)、光神霉素(mithramycin)、长春碱(vinblastine)、长春瑞宾(vinorelbine)、拓朴替康(topotecan)、拉佐欣(razoxin)、马立马司他(marimastat)、COL-3、鲨癌灵(neovastat)、BMS-275291、角鲨胺(squalamine)、内皮抑制素(endostatin)、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管抑制素、维他欣(vitaxin)、曲洛昔芬(droloxifene)、碘西芬(idoxyfene)、螺内酯(spironolactone)、非那雄安(finasteride)、西米替丁(cimitidine)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼(gefitinib)、波替米布(bortezimib)、伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、多柔比星(doxorubicin)、多烯紫杉醇(docetaxel)、长春瑞宾(vinorelbine)、贝伐单抗(bevacizumab)(单克隆抗体)及爱必妥(erbitux)、不含聚氧乙烯氢化蓖麻油的太平洋紫杉醇(cremophor-free paclitaxel)、埃博霉素B(epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)、哌喷昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟维司群(fulvestrant)、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素(rapamycin)、40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素、坦罗莫司(temsirolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素(wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(PEG-filgrastim)、达贝泊汀(darbepoetin)、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、左仑膦酸盐(zolendronate)、泼尼松(prednisone)、西妥昔单抗(cetuximab)、粒细胞巨噬细胞集落刺

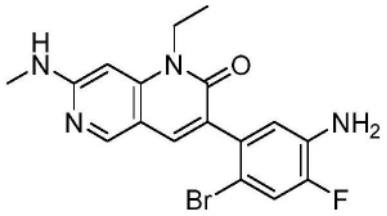
激因子、组胺瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇化干扰素α-2b、干扰素α-2b、阿扎胞苷(azacitidine)、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺(lenalidomide)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、氢皮质酮(hydrocortisone)、介白素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿仑单抗(alemtuzumab)、全反式维甲酸、酮康唑(ketoconazole)、介白素-2、甲地孕酮(megestrol)、免疫球蛋白、氮芥(nitrogen mustard)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、伊布谷单抗泰泽坦(ibritgumomab tiuxetan)、雄激素、地西他滨(decitabine)、六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)、贝瑟罗汀(bexarotene)、托西莫单抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松(cortisone)、阿仑膦酸盐(editronate)、米托坦(mitotane)、环孢灵(cyclosporine)、脂质体道诺霉素(liposomal daunorubicin)、爱迪温纳-天冬酰胺酶(Edwina-asparaginase)、锶89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼(palonosetron)、阿匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羟嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、劳拉西泮(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌啶(droperidol)、地塞米松(dexamethasone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司琼(granisetron)、昂丹司琼(ondansetron)、多拉司琼(dolasetron)、特比司琼(tropisetron)、派非格司亭(pegfilgrastim)、红细胞生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)及阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)、易普单抗(ipilumumab)、维罗非尼(vemurafenib)及其混合物。

[0349] 在一些实施方案中,该额外治疗剂为HSP90抑制剂(例如AT13387)。在一些实施方案中,该额外治疗剂为环磷酰胺。在一些实施方案中,该额外治疗剂为AKT抑制剂(例如呱立福辛(perifosine))。在一些实施方案中,该额外治疗剂为BCR-ABL抑制剂(例如尼罗替尼)。在一些实施方案中,该额外治疗剂为mTOR抑制剂(例如RAD001)。在一些实施方案中,该额外治疗剂为FGFR抑制剂(例如厄达替尼(erdafitinib)、KO947或BGJ398)。在一些实施方案中,该额外治疗剂为抗PDL1治疗剂。在一些实施方案中,该额外治疗剂为Bcl2抑制剂(例如维奈托克(venetoclax))。在一些实施方案中,该额外治疗剂为自噬抑制剂(例如羟氯喹(hydroxychloroquine))。在一些实施方案中,该额外治疗剂为MET抑制剂。

[0350] 实施例

[0351] 本公开的范围不受限于实施例中公开的具体实施方案,这些实施例旨在说明本公开的几个方面,并且功能上等同的任何实施方案都在本公开的范围内。实际上,除了在此示出和描述的那些之外的多种修改对于本领域技术人员来说将变得显而易见并且旨在落入所附权利要求的范围内。

[0352] 在以下提供的实施例中,使用了以下缩写:“HPMCAS-HG”指乙酸羟甲基丙基纤维素琥珀酸酯(高PH溶解度等级);“SDD”指喷雾干燥分散体;及“PVP-XL”指交联聚乙烯吡咯烷酮。“化合物1”指本文所述的式(I)化合物。“化合物2”指具有以下结构的化合物3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮:

[0353] 

[0354] 除非另有说明,以下所述的固体分散体中式(I)化合物的百分比数量指式(I)化合物相对于该固体分散体的总重量的重量百分比。

[0355] 如以下实施例1中所用,“w/w悬浮部分”指用来制备该喷雾干燥分散体的该悬浮液的组分部分,以重量百分比计,基于悬浮液中的化合物1的量。

[0356] 实施例1.包含化合物1及HPMCAS-HG的喷雾干燥分散体的制备。

[0357] 制备悬浮液。将HPMCAS-HG添加至纯水与丙酮溶液并混合,以确保聚合物溶解。将化合物1添加至该溶液,在15-25℃温度混合该悬浮液。在其余的喷雾干燥工艺中,继续进行混合。

[0358] 启动/关闭溶剂的制备及使用。将纯水与丙酮混合。在喷雾干燥周期的开始及结束时喷洒启动及关闭溶剂。

[0359] 喷雾干燥。使该悬浮液通过并列式热交换器(流速38-51kg/小时),将悬浮液加热至112-124℃的温度范围以在喷雾干燥之前使悬浮颗粒溶解。接着将该溶液在制药喷雾干燥机(PSD-2或同等设备)中进行喷雾干燥,该制药喷雾干燥机配备有毛细管喷嘴,氮气罩气压为65-85psig并使用400-500kg/小时的整体干燥气体,腔室出口温度为50-70℃且冷凝器温度为-10℃。

[0360] 二次干燥。使用搅拌真空干燥器在40-50℃的温度范围及40-50毫巴的腔室压力下,将上述制备所产生的部分潮湿的喷雾干燥中间物干燥以提供包含有化合物1与HPMCAS-HG的SDD。

[0361] 用于确定式(I)化合物(化合物1)中的杂质的量的分析方法。

[0362] 仪器、试剂及杂质标记溶液

[0363]

仪器	
HPLC 系统	配备有光电二极管数组 UV 侦测器及数据系统的适宜 RP-HPLC。
柱	配备有 HPLC 柱过滤器(0.5 μm)的 Zorbax Bonus RP, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm (Agilent), 或同等物

[0364] 用于确定、测定、降解产物、及剂量单位一致性的HPLC仪器参数

[0365]

参数	数值		
柱温度	40°C		
自动进样器温度	20°C		
流速	1.0 mL/分钟		
注入体积	3 μL		
检测	240 nm 的 UV 光谱收集 200 – 400 nm		
采集运行时间	20 分钟		
流动相	流动相 A: 纯水 流动相 B: 乙腈		
密封圈及针头清洗	THF:HPLC 级用水:FA, 75:25:0.1 (v/v/v)		
稀释剂	THF:纯水:FA, 75:25:0.1 (v/v/v)		
梯度	分钟	% 流动相 A	% 流动相 B
	0	80	20
	6.0	20	80
	16.0	0	100
	16.1	80	20
	20.0	80	20

[0366]

后分析柱清洗	应根据测试位置程序执行后分析柱清洗

[0367] 缩写:FA:甲酸;THF:四氢呋喃;UV:紫外光;v:体积。

[0368] 来自根据实施例1制备的批次的杂质的特征。

[0369]

属性	杂质	以实施例 1 的工艺制作的第 1 批	以实施例 1 的工艺制作的第 2 批	以实施例 1 的工艺制作的第 3 批	以实施例 1 的工艺制作的第 4 批
相关物质 (%w/w，相对于化合物 1 重量%)	杂质 A	0.14%	0.13%	0.16%	0.15%
	杂质 B	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
	二苯基脲	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%

[0370] 实施例2.包含化合物1及HPMCAS-HG的喷雾干燥分散体的制备。

[0371] 制备溶液。将化合物1添加至纯水与THF溶液并混合,以确保化合物溶解。将HPMCAS-HG添加至溶液并在环境温度下混合直至聚合物溶解。启动/关闭溶剂的制备及使用。将纯水与THF混合。在喷雾干燥周期的开始及结束时喷洒启动及关闭溶剂。

[0372] 喷雾干燥。接着以175-205g/分钟的喷洒速率并使用1550-2150g/分钟的整体干燥气体流速及40-50℃的腔室出口温度,将该溶液在制药喷雾干燥机中进行喷雾干燥。

[0373] 二次干燥。使用托盘干燥器在15-45℃的温度范围,将上述制备所产生的部分潮湿的喷雾干燥中间物干燥以提供包含化合物1与HPMCAS-HG的SDD。

[0374] 实施例3.式(I)化合物的固体分散体的纯度研究。

[0375] 式(I)化合物的固体分散体样本的纯度研究(第1批、第2批、第3批、第4批)使用

HPLC进行。每批依据实施例1中概述的工艺来制备。研究结果显示于下表1中。

[0376] 表1:式(I)化合物的固体分散体的HPLC纯度。

[0377]

批次编号	第 1 批	第 2 批	第 3 批	第 4 批
外观	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
鉴定 (HPLC)	重复 1: 100.0% 重复 2: 99.9%	重复 1: 100.0% 重复 2: 100.0%	重复 1: 100.0% 重复 2: 100.0%	重复 1: 100.0% 重复 2: 100.0%
化合物 1 测定(% w/w)	24.8	24.9	24.9	24.9
化合物 2 (% w/w, 相对于化合物 1 的重量)	0.14	0.13	0.13	0.13

[0378]

[0379] 备注:LOD:检测固体分散体的水平。

[0380] 实施例4.式(III)化合物对照标准品的制备。

[0381] 将3-(5-氨基-2-溴-4-氟苯基)-1-乙基-7-(甲氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(40g)、苯基异氰酸酯(30g,2.7当量)、吡啶(3当量)及甲磺酸(1当量)合并于由1-甲基-2-吡咯烷酮(10倍体积)与四氢呋喃(5倍体积)组成的溶剂中。在50℃搅拌该混合物7天且偶尔添加额外的0.1-0.2当量的苯基异氰酸酯(0.1-0.2当量)以得到粗制的1-(3-(2-溴-4-氟-5-(3-苯基脲基)苯基)-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-7-基)-1-甲基-3-苯基脲湿饼。将粗制湿饼于1-甲基-2-吡咯烷酮(4倍体积)与甲醇(8倍体积)中结晶,以得到57g的1-(3-(2-溴-4-氟-5-(3-苯基脲基)苯基)-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-7-基)-1-甲基-3-苯基脲。MS m/z:629(M+1).^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.44(s,1H),9.12(s,1H),8.84(s,1H),8.74(s,1H),8.29and 8.27(d,1H),8.02(s,1H),7.72and 7.70(d,1H),7.59and 7.57(d,2H),7.45and 7.43(d,2H),7.34-7.26(m,4H),7.24(s,1H),7.06-6.97(m,2H),4.35-4.28(m,2H),3.53(s,3H),1.27-1.23(t,3H)。

[0382] 等同物

[0383] 本领域技术人员仅使用常规实验将认识到或能够确定本文具体描述的特定实施方案的许多等同物。这样的等价物旨在包含在所附权利要求的范围内。