(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102885813 A
(43)申请公布日 2013.01.23

(21)申请号 201210280720.9

(22)申请日 2005.08.29

(30)优先权数据
60/604,752 2004.08.27 US

(62)分案原申请数据
200580037151.3 2005.08.29

(71)申请人 拜尔保健公司
地址 美国纽约

(72)发明人 雅克·杜马 保罗·埃利希
苏珊·祖勒格

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 张晓威

(51)Int.Cl.
A61K 31/44(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/14(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

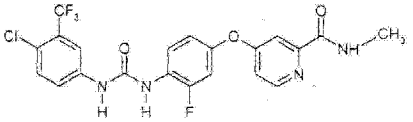
权利要求书 1 页 说明书 16 页 附图 1 页

(54)发明名称

用于治疗过度增生性疾病的药物组合物

(57)摘要

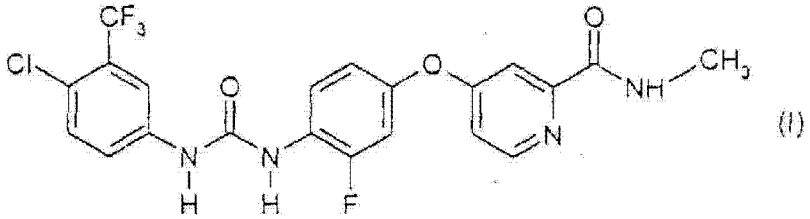
本发明涉及用于治疗过度增生性疾病的包含4-(4-(3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基)-3-氟苯氧基)-吡啶-2-羧酸的新药物组合物。具体而言，本发明提供组合物，其包含固体分散体，所述固体分散体至少包含式I化合物



(I)和药学可接受的基质，所述基质包含至少一种选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素的聚合物。

CN 102885813 A

1. 组合物，其包含固体分散体，所述固体分散体至少包含式 I 化合物



(I)

和药学可接受的基质，所述基质包含至少一种选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素的聚合物。

2. 权利要求 1 的组合物，其中聚乙烯吡咯烷酮被用作基质剂。

3. 根据权利要求 2 的组合物，其中以不含溶剂的碱计算式 I 化合物与聚乙烯吡咯烷酮的重量比为 1:0.5 至 1:20。

4. 权利要求 1 的组合物，其中羟丙基纤维素被用作基质剂。

5. 权利要求 4 的组合物，其中以不含溶剂的碱计算式 I 化合物与羟丙基纤维素的重量比为 1:0.5 至 1:20。

6. 权利要求 1 的组合物，其还包含交联羧甲纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、交聚维酮、低取代的羟丙基纤维素、淀粉、微晶纤维素或其组合。

7. 权利要求 2 的组合物，其还包含交联羧甲纤维素钠。

8. 权利要求 3 的组合物，其还包含至少一种赋形剂，所述赋形剂为淀粉乙醇酸钠。

9. 权利要求 3 的组合物，其还包含交联羧甲纤维素钠和微晶纤维素。

10. 权利要求 4 的组合物，其还包含交联羧甲纤维素钠。

11. 权利要求 4 的组合物，其还包含至少一种赋形剂，所述赋形剂为糖、糖醇或环糊精。

12. 权利要求 1 的组合物，其中所述固体分散体为基本上均相的。

13. 权利要求 1 的组合物，其包含基本上为无定形形式的式 I 化合物。

14. 权利要求 1 的组合物，其为用于口服施用的药物组合物。

15. 权利要求 1 的组合物，其为片剂形式的药物组合物。

16. 权利要求 1 的组合物，其为胶囊剂形式的药物组合物。

17. 权利要求 1 的组合物，其为散剂、颗粒剂或小药囊形式的药物组合物。

用于治疗过度增生性疾病的药物组合物

[0001] 本申请是 2005 年 8 月 29 日提交的，发明名称为“用于治疗过度增生性疾病的包含 4-(4-(3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基)-3- 氟苯氧基)- 吡啶 -2- 羧酸的新药物组合物”的中国专利申请 200580037151.3 的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及新药物组合物、制备这些新药物组合物的方法和它们作为单一药剂 (agent) 或与其它治疗组合用于治疗过度增生性疾病如癌症的用途。

背景技术

[0003] 二芳基脲为本领域已知的一类丝氨酸 - 苏氨酸激酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。下述出版物阐述了它们在用于治疗过度增生性疾病如癌症的药物组合物中作为活性成分的用途：

[0004] Smith 等人，Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2775-2778.

[0005] Lowinger 等人，Clin. Cancer Res. 2000, 6(suppl.), 335.

[0006] Lyons 等人，Endocr. -Relat. Cancer 2001, 8, 219-225.

[0007] Riedl 等人，Book of Abstracts, 92nd AACR Meeting, New Orleans, LA, USA, abstract 4956.

[0008] Khire 等人，Book of Abstracts, 93rd AACR Meeting, San Francisco, CA, USA, abstract 4211.

[0009] Lowinger 等人，Curr. Pharm. Design 2002, 8, 99-110.

[0010] Carter 等人，Book of Abstracts, 92nd AACR Meeting, New Orleans, LA, USA, abstract 4954.

[0011] Vincent 等人，Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, abstract 1900.

[0012] Hilger 等人，Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, abstract 1916.

[0013] Moore 等人，Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, abstract 1816.

[0014] Strumberg 等人，Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, abstract 121.

[0015] 在以下文献中公开了 ω- 羧基芳基二苯基脲类：WO00/42012(2000 年 7 月 20 日公布)、WO00/41698(2000 年 7 月 20 日公布) 和下述公布的美国申请：

[0016] US2002-0165394-A1, 2002 年 11 月 7 日公布，

[0017] US2001-003447-A1, 2001 年 10 月 25 日公布，

[0018] US2001-0016659-A1, 2001 年 8 月 23 日公布，

[0019] US2002-013774-A1, 2002 年 9 月 26 日公布，

[0020] 以及共同在审美国申请：

[0021] 09/758,547,2001 年 1 月 12 日提交，

[0022] 09/889,227,2001 年 7 月 12 日提交，

[0023] 09/993,647,2001 年 11 月 27 日提交，

[0024] 10/042,203,2002 年 1 月 11 日提交，和

[0025] 10/071,248,2002 年 2 月 11 日提交。

[0026] 特别地，已经发现式 I 的二苯基脲，也称为 4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺，是 raf、VEGFR-2、p38 和 PDGFR 激酶的有效抑制剂。这些酶都是对治疗包括癌症在内的过度增生性疾病而言重要的分子靶。因此，式 I 化合物将用作治疗上述疾病的药物。

[0027] 优选的给药途径是通过口腔。这一途径提供给药的最大舒适性和便利性。口服给药后获得的生物利用度是药物的口服剂型可能有效性的量度。口服施用后的生物利用度取决于几个因素，如活性物质在水性介质中的溶解度、剂量强度、所述剂型的溶出度、整个胃肠道的吸收和首过效应。

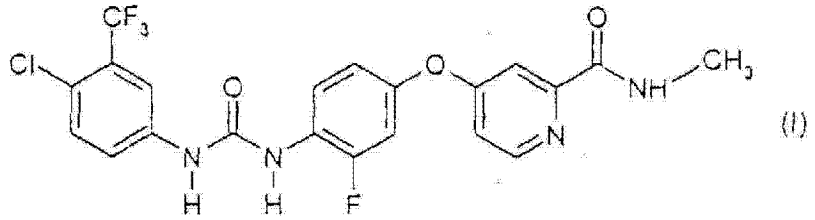
[0028] 因此，期望的用于口服施用的包含式 I 化合物的固体药物组合物是这样的，其导致在哺乳动物中改善的溶出、吸收和暴露 (exposure)、改善的患者间变异性和全面改善的临床功效。

[0029] 已经发现，以下详细描述的本发明实现改善溶出度、优良吸收和提高 生物利用度及其它需要的目标，其对本领域技术人员将变得显而易见。

发明内容

[0030] 本发明提供组合物，其包含固体分散体，所述固体分散体至少包含式 I 化合物

[0031]



(I)

[0032] 和药学可接受的基质，所述基质包含至少一种选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素的聚合物。

附图说明

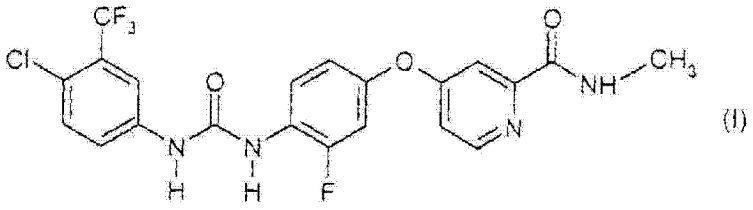
[0033] 图 1 显示实施例 6 和 7 的固体分散体的药物溶出度及通过在 Turbula 混合器中混合活性物质和赋形剂而制备的碱形式的式 I 化合物与 PVP 25 的 1+7 物理混合物（常规制剂）的药物溶出度。

具体实施方式

[0034] 包含式 I 化合物的固体分散体的新药物组合物的使用将提供显著的临床优势。

[0035] 式 I 如下：

[0036]



(I)

[0037] 术语“式 I 化合物”或“本发明的化合物”不仅指如在式 I 中描述的 4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-3-氟苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲基酰胺，也指其溶剂化物、水合物、药学可接受的盐或其组合。

[0038] 本发明涉及

[0039] (i) 固体分散体形式的包含式 I 化合物的新药物组合物，所述固体分散 体包括固体溶液、玻璃溶液、玻璃悬浮液、结晶载体中的无定形沉淀、低共熔混合物或偏晶(monotecics)、混合或复合形成物及其组合。

[0040] (ii) 用于制备这些新药物组合物的方法，

[0041] (iii) 这些组合物作为单一药剂或与其它治疗组合用于治疗过度增生性疾病如癌症的用途。

[0042] 在下文中，不同类型的固体分散体（固体溶液、玻璃溶液、玻璃悬浮液、结晶载体中的无定形沉淀、低共熔混合物或偏晶、混合或复合形成物及其组合）总称为固体分散体。

[0043] 本发明的药物组合物包含固体分散体，所述固体分散体至少包含式 I 化合物和药学可接受的基质。

[0044] 如本文使用的术语“基质”或“基质剂”指能溶解或分散式 I 化合物的聚合赋形剂、非聚合赋形剂及其组合。

[0045] 特别重要的本发明的方面为包含固体分散体的药物组合物，其中所述基质包含药学可接受的聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡硌烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物、交聚维酮、聚亚烷基二醇（例如聚乙二醇）、聚环氧乙烷 (polyethylenoxide)、泊洛沙姆、羟烷基纤维素（例如羟丙基纤维素）、羟烷基甲基纤维素（例如羟丙基甲基纤维素）、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、琥珀酸纤维素（例如醋酸琥珀酸纤维素和醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素）、邻苯二甲酸纤维素（例如醋酸邻苯二甲酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素）、聚甲基丙烯酸酯（例如 Eudragit® 型）、聚丙烯酸羟烷酯、聚甲基丙烯酸羟烷酯、聚丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、乙烯醇 / 乙酸乙烯酯共聚物、黄原胶、半乳甘露聚糖、角叉菜胶、壳聚糖、壳多糖、海藻酸及其盐、聚交酯、糊精、淀粉和淀粉衍生物、蛋白质及其组合。

[0046] 本发明的另一方面为包含固体分散体的药物组合物，其中所述基质包含糖和 / 或糖醇和 / 或环糊精，例如蔗糖、乳糖、果糖、麦芽糖、棉子糖、山梨糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、苏糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、卫矛醇、肌醇、海藻糖、异麦芽糖醇 (isomalt)、菊糖、糊精 - 麦芽糖复合剂、β - 环糊精、羟丙基 -β - 环糊精、磺丁基醚环糊精或其组合。

[0047] 可用于形成所述固体分散体的基质的其它适宜的赋形剂包括，但不限 于醇、有机酸、有机碱、盐、氨基酸、肽、磷脂、脂质（例如单酸甘油酯、甘油二酯和甘油三酯）、脂肪酸、脂肪醇、蜡、脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚乙二醇化 (polyglycolized) 甘油

酯、蔗糖酯、脲及其组合。

[0048] 所述基质中式 I 化合物的固体分散体可包含某些另外的药学可接受的成分，如载体、表面活性剂、填充剂、崩解剂、吸附剂、重结晶抑制剂、增塑剂、助熔剂、消泡剂、抗氧剂、防粘剂、pH- 调节剂、助流剂和润滑剂。

[0049] 根据本发明的载体为赋形剂，在所述固体分散体的制备方法过程中，其装载至少包含基质剂和本发明的化合物的混合物，从而成为所述固体分散体的主要部分，所述制备方法例如热熔挤出、热熔融涂装、造粒、冻凝、溶剂蒸发法（例如分层、涂装、制粒）。

[0050] 在本发明的优选实施方案中，所述基质包含水溶性聚合物。

[0051] 在另一个优选实施方案中，将选自聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮 (copovidone)、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇和聚环氧乙烷中的至少一种用做所述固体分散体中的基质剂。

[0052] 在另一个优选实施方案中，将聚乙烯吡咯烷酮用作基质剂。

[0053] 特别重要的实施方案包含重量比为 1:0.5 至 1:20 的式 I 化合物（以不含溶剂的碱计算）和聚乙烯吡咯烷酮。

[0054] 另一个优选实施方案包含作为基质剂的羟丙基纤维素。

[0055] 特别重要的实施方案包含重量比为 1:0.5 至 1:20 的式 I 化合物（以不含溶剂的碱计算）和羟丙基纤维素。

[0056] 特别重要的本发明的另一方面为包含作为载体或崩解剂的交联羧甲纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、交聚维酮、低取代的羟丙基纤维素 (L-HPC)、淀粉、微晶纤维素或其组合的固体分散体。

[0057] 在优选实施方案中，所述固体分散体包含聚乙烯吡咯烷酮和交联羧甲纤维素钠。

[0058] 在另一个优选实施方案中，所述固体分散体包含聚乙烯吡咯烷酮和淀粉乙醇酸钠。

[0059] 在另一个优选实施方案中，所述固体分散体包含聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲纤维素钠和微晶纤维素。

[0060] 在另一个优选实施方案中，所述固体分散体包含羟丙基纤维素和交联 羧甲纤维素钠。

[0061] 在再一个优选实施方案中，所述固体分散体包含羟丙基纤维素和至少一种赋形剂，所述赋形剂为糖、糖醇、环糊精。

[0062] 本发明的固体分散体根据本领域已知的制备固体分散体的方法制备，所述方法如熔合 / 熔融技术、热熔挤出、热熔融涂装、造粒、冻凝、溶剂蒸发（例如冷冻干燥、喷雾干燥、真空干燥、粉末、颗粒或小丸的分层和流化床制粒）、共沉淀、超临界流体技术和静电纺丝法。

[0063] 热熔挤出或溶剂蒸发技术为制备本发明的固体分散体制剂的优选方法。

[0064] 适于通过溶剂蒸发方法如喷雾干燥、分层和流化床制粒而制备固体分散体的溶剂可以为在其中式 I 化合物可被溶解的任意化合物。优选的溶剂包括醇（例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和丁醇）、酮（例如丙酮、甲基乙基酮和甲基异丁基酮）、酯（例如乙酸乙酯和乙酸丙酯）和各种其它溶剂如乙腈、二氯甲烷、氯仿、己烷、甲苯、四氢呋喃、环醚和 1,1,1- 三氯乙烷。也可以使用较低挥发性溶剂，如二甲基乙酰胺或二甲亚砜。也可以使用

溶剂混合物，如 20% 乙醇和 80% 丙酮，也可以使用与水的混合物，只要药物和必要时基质剂能充分溶解以使所述方法可行。

[0065] 在优选实施方案中，用于制备所述固体分散体的溶剂包含甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或丙酮。

[0066] 在优选实施方案中，将乙醇和丙酮的混合物用作制备所述固体分散体的溶剂。

[0067] 特别重要的本发明的方面为其中所述固体分散体基本上为均相的组合物。

[0068] 特别重要的本发明的方面为其中式 I 化合物基本上为无定形的药物组合物。

[0069] 该药物组合物将通过口服给予有此需要的患者来使用以获得期望的药理学作用，并且就在哺乳动物内的药物释放、生物利用度、患者间变异性和 / 或功效而言，其比常规制剂有益。为了本发明的目的，患者为需要治疗特定病症或疾病包括预防性治疗的哺乳动物，包括人。

[0070] 对于口服给药而言，本文描述的固体分散体可以配制成固体或液体制 剂，如散剂、颗粒剂、小丸、片剂、胶囊剂、糖衣药丸、咀嚼片剂、泡腾片剂、分散片剂、糖锭、锭剂、熔体、溶液剂、混悬剂或乳剂，并可根据本领域已知的用于制备药物组合物的方法来制备。为此目的，所述固体分散体可以与常规赋形剂混合，所述赋形剂例如粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂、溶剂、表面活性剂、乳化剂、增稠剂和稳定剂、助流剂和润滑剂、包衣物质以及甜味剂、调味剂和着色剂。

[0071] 相信本领域技术人员利用前述信息可以最大程度地利用本发明。式 I 化合物的口服制剂指多种剂量，如每日给药 1mg、10mg、100mg 或者甚至 1g 和更多。这将通过例如调节所述片剂或胶囊剂的组成和大小，和 / 或通过每日给予有此需要的患者多个片剂或胶囊剂来实现。或者，所述固体分散体制剂也可以以诸如散剂、颗粒剂、咀嚼片剂、泡腾片剂或分散片剂的形式服用，或者例如如果最佳服药方案不再与可用片剂或胶囊剂大小一致，则可以通过在使用前将任意合适的固体制剂分散于适宜液体中来服用。

[0072] 治疗过度增生性疾病的方法

[0073] 本发明还涉及使用式 I 化合物的新口服药物组合物治疗包括癌症在内的哺乳动物过度增生性疾病的方法。这一方法包括给予有此需要的包括人在内的哺乳动物有效治疗所述疾病的量的固体分散体形式的药物组合物。术语“过度增生性疾病”和 / 或“癌症”不仅指实体瘤如乳腺、呼吸道、脑、生殖器官、消化道、泌尿道、眼、肝、皮肤、头和颈、甲状腺、甲状旁腺的癌症和它们的远端转移，也包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0074] 乳癌的实例包括，但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[0075] 呼吸道癌症的实例包括，但不限于小细胞和非小细胞肺癌及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0076] 脑癌的实例包括，但不限于脑干和 hypophtalmic 胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤及神经外胚层瘤和松果体瘤。

[0077] 雄性生殖器官肿瘤包括，但不限于前列腺癌和睾丸癌。雌性生殖器官肿瘤包括，但不限于子宫内膜癌、子宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤。

[0078] 消化道肿瘤包括，但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食管癌、 胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0079] 泌尿道肿瘤包括，但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌和尿道癌。

[0080] 眼部癌症包括，但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0081] 肝癌的实例包括，但不限于肝细胞癌（有或没有纤维层变异的肝细胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）和混合肝细胞胆管癌。

[0082] 皮肤癌包括，但不限于鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、恶性黑色素瘤、梅克尔细胞皮肤癌和非黑素瘤皮肤癌。

[0083] 头和颈癌包括，但不限于喉部／咽下部／鼻咽／口咽癌症，和唇及口腔癌症。

[0084] 淋巴瘤包括，但不限于艾滋病相关性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、霍奇金病和中枢神经系统淋巴瘤。

[0085] 肉瘤包括，但不限于软组织肉瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[0086] 白血病包括，但不限于急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病和多毛细胞白血病。

[0087] 这些疾病在人中已得到良好表征，也在其它哺乳动物如犬科动物和猫科动物中以类似的病因学存在，并可通过给予本发明的药物组合物来治疗。

[0088] 使用本发明的药物组合物经由口服途径给予的活性成分（式 I 化合物）的总量通常为每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg 体重。以已知评价用于治疗过度增生性疾病的化合物的标准实验室技术为基础，通过标准毒性测试和通过确定治疗哺乳动物中上述病症的标准药理学测定法，并通过比较这些结果与治疗这些病症的已知药物的结果，本发明的药物组合物的有效剂量可容易地由本领域技术人员确定。所给予的活性成分的量可根据如下考虑因素在很大程度上改变：所采用的具体化合物和剂量单元、给药方式和时间、治疗期、所治疗的患者的年龄、性别和一般状况、所治疗的病症的性质和程度、药物代谢和排泄的速率、可能的药物组合和药物－药物相互作用等。

[0089] 本发明的药物组合物可以作为单一药剂或与一种或多种其它治疗组合给予，其中所述组合不引起不能接受的副作用。例如，它们可以与细胞毒性药剂、信号转导抑制剂或与其它抗癌药剂或治疗以及其混合物及组合来组合。

[0090] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物可以与细胞毒性抗癌药剂组合。这些药剂的实例可见于默克索引 (1996) 第 11 版中。这些药剂包括，但决不限于门冬酰胺酶、博来霉素、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、左旋门冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、柔红霉素、多柔比星（阿霉素）、表柔比星、依托泊苷、5- 氟尿嘧啶、六甲蜜胺、羟基脲、异环磷酰胺、依立替康、亚叶酸、环己亚硝脲、氮芥、6- 巯嘌呤、巯乙磺酸钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、米托蒽醌、泼尼松龙、泼尼松、甲基苄肼、雷洛昔芬、链脲霉素、他莫昔芬、硫鸟嘌呤、托泊替康、长春花碱、长春新碱和长春地辛。

[0091] 适于与本发明的药物组合物一起使用的其它细胞毒性药物包括，但不限于在 Goodman and Gilman′ s The Pharmacological Basis of Therapeutics（第九版，1996，McGraw-Hill）中确认用于治疗肿瘤疾病的那些化合物。这些药剂包括，但决不限于氨鲁米特、L- 天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5- 氮杂胞苷、白消安、己烯雌酚、2’2’- 二氟脱氧胞苷酸、多西他赛、erythrohydroxynonyladenine、乙炔雌二醇、5- 氟尿嘧啶脱氧核苷、5- 氟尿嘧啶脱氧核苷单磷酸酯、氟达拉滨磷酸酯、氟烃甲基睾丸素、氟他胺、己酸孕酮、伊达比星、干扰

素、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、苯丙氨酸氮芥、米托坦、紫杉醇、喷司他丁、N- 膦酰乙酰基 -L- 天冬氨酸 (PALA)、普卡霉素、司莫司汀、表鬼臼毒噻吩糖苷、丙酸睾丸酮、塞替派、三甲蜜胺、尿核甙和长春瑞滨。

[0092] 适于与本发明的组合物组合使用的其它细胞毒性抗癌药剂还包括新发现的细胞毒性成分，如奥沙利铂、吉西他滨、卡培他滨、埃坡霉素和其天然或合成的衍生物、替莫唑胺 (Quinn 等人，J.Clin.Oncology 2003,21(4),646-651)、托西莫单抗 (Bexxar)、trabedectin(Vidal 等人，Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004,23,abstract 3181) 和驱动蛋白纺锤体蛋白质 Eg5 的抑制剂 (Wood 等人，Curr.Opin.Pharmacol.2001,1,370-377)。

[0093] 在另一个实施方案中，本发明的药物组合物可以与其它信号转导抑制剂组合。特别重要的为靶向于 EGFR 家族如 EGFR、HER-2 和 HER-4(Raymond 等人，Drugs 2000,60(Suppl.1),15-23 ;Harari 等人，Oncogene 2000, 19(53),6102-6114) 和它们各自的配体的信号转导抑制剂。这些药剂的实例包括，但决不限于抗体治疗剂如赫赛汀（曲妥单抗）、Erbitux（西妥昔单抗）和 pertuzumab。这些治疗剂的实例还包括，但决不限于小分子激酶抑制剂如 ZD-1839/Iressa(Baselga 等人，Drugs 2000,60(Suppl.1),33-40)、OSI-774/Tarceva(Pollack 等人，J.Pharm.Exp.Ther.1999,291(2),739-748)、CI-1033(Bridges,Curr.Med.Chem.1999,6,825-843)、GW-2016(Lackey 等人，92nd AACR Meeting，New Orleans,March 24-28,2001 abstract 4582)、CP-724,714(Jani 等人，Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004,23,abstract 3122)、AEE-788(Baselga 等人，Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2005,24,abstract 3028)、HKI-272(Rabindran 等人，Cancer Res.2004,64,3958-3965) 和 EKB-569(Greenberger 等人，11th NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy,Amsterdam,November 7-10,2000,abstract 388)。

[0094] 在另一个实施方案中，本发明的药物组合物可以与靶向于分裂激酶功能域 (split-kinase domain) 家族 (VEGFR、FGFR、PDGFR、flt-3、c-kit、c-fms 等）的受体激酶和它们各自的配体的其它信号转导抑制剂组合。这些药剂包括，但决不限于抗体如 Avastin（贝伐单抗）。这些药剂还包括，但决不限于小分子抑制剂如 STI-571/Gleevec(Zvelebil,Curr.Opin.Oncol.,Endocr.Metab.Invest.Drugs 2000,2(1),74-82)、PTK-787(Wood 等人，Cancer Res.2000,60(8),2178-2189)、SU-11248(Demetri 等人，Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004,23,abstract 3001)、ZD-6474(Hennequin 等人，92nd AACR Meeting，New Orleans,March 24-28 2001,abstract 3152)、AG-13736(Herbst 等人，Clin.Cancer Res.2003,9,16(suppl.1),abstract C253)、KRN-951(Taguchi 等人，95th AACR Meeting，Orlando,FL,2004,abstract 2575)、CP-547,632(Beebe 等人，Cancer Res.2003,63,7301-7309)、CP-673,451(Roberts 等人，Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004,45,abstract 3989)、CHIR-258(Lee 等人，Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004,45,abstract 2130)、MLN-518(Shen 等人，Blood 2003,102,11,abstract 476)、AMG-706(Herbst 等人，Eur.J.Cancer 2004,2(8),abstract 151)、BIBF-1120(Mross 等人，Proceedings of the

American Society for Clinical Oncology 2005,24,abstract 3031)、ABT-869(Albert等人,Proceedings of the American Association of Cancer Research 2005,46,abstract 676)和AZD-2171(Hennequin等人,Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004,45,abstract4539)。

[0095] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物可以与aurora激酶(Mortlock等人,Curr Topics Med Chem 2005,5,199)抑制剂组合。这些包括,但决不限于VX-680(Harrington等人,Nature Med.2004,10,262)和PHA-680632(Fancelli等人,Proceedings of the American Association of Cancer Research 2005,46,abstract LB-113)。

[0096] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物可以与bcr-abl和/或src抑制剂组合。这些包括,但决不限于AZD-0530(Gallagher等人,Proceedings of the American Association of Cancer Research 2005,46,abstract 3972)、AMN-107和BMS-354825(O'Hare等人,Cancer Res.2005,65(11),4500)。

[0097] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物可以与Raf/MEK/ERK转导途径(Avruch等人,Recent Prog.Horm.Res.2001,56,127-155)或PKB(akt)途径(Lawlor等人.J.Cell Sci.2001,114,2903-2910)抑制剂组合。这些包括,但决不限于PD-325901(Sebolt-Leopold等人,Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004,45,abstract 4003)和ARRY-142886(Wallace等人,Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004,45,abstract 3891)。

[0098] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物可以与组蛋白脱乙酰酶抑制剂组合。这些药剂的实例包括,但决不限于N-辛二酰苯胺(suberoylanilide)异羟肟酸(SAHA)、LAQ-824(Ottmann等人,Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004,23,abstract 3024)、LBH-589(Beck等人,Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004,23,abstract 3025)、MS-275(Ryan等人,Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004,45,abstract 2452)和FR-901228(Piekarz等人,Proceedings ofthe American Society for Clinical Oncology 2004,23,abstract 3028)。

[0099] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物可以与其它抗癌药剂如蛋白酶体抑制剂和m-TOR抑制剂组合。这些包括,但决不限于硼替佐米(bortezomib)(Mackay等人,Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004,23,Abstract 3109)和CCI-779(Wu等人,Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004,45,abstract 3849)。

[0100] 通常,细胞毒性和/或细胞抑制性抗癌药剂与本发明的药物组合物的组合应用将提供

[0101] (1)与单独给予任一药剂相比,在减少肿瘤生长或乃至消除肿瘤方面更好的功效,

[0102] (2)给予更少量的所给予的药剂,

[0103] (3)化学治疗方案,其具有良好的患者耐受性,且与用单一药剂化疗和某些其它组合治疗所观察到的相比,具有更少的有害药理学并发症,

[0104] (4)治疗哺乳动物尤其是人中更广谱的不同癌症类型,

[0105] (5) 所治疗的患者中的较高响应速率，

[0106] (6) 与比标准化学治疗相比所治疗的患者更长的存活时间，

[0107] (7) 更长的肿瘤发展时间，和 / 或

[0108] (8) 与其中其它癌症药剂组合产生拮抗效应的已知情况相比，至少与单独使用所述药剂同样好的功效和耐受性 (tolerability) 结果。

[0109] 相信本领域技术人员使用前述信息和本领域可获得的信息，可以最大程度地利用本发明。

[0110] 对本领域技术人员应显而易见的是，在不背离如本文阐述的本发明的精神或范围的情况下，可以对本发明进行改变和修饰。

[0111] 以上和以下引用的所有出版物、申请和专利均引入本文作为参考。

[0112] 在本发明中使用的化合物的合成制备描述于实施例 1 中。实施例 1 的化合物的代表性盐描述于实施例 2、3 和 4 中。式 I 化合物的新固体分散体制剂描述于实施例 5 至 20 中。所述实施例是为了进一步阐述本发明，而不是限制它。

[0113] 实施例

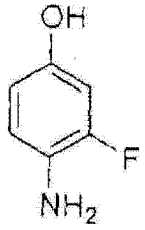
[0114] 在本说明书中使用的缩写如下：

[0115]

HPLC	高压液相色谱
LC-MS	液相色谱-质谱联用
LC RT	液相色谱保留时间
MP	熔点
NMR	核磁共振谱
TLC	薄层色谱
RT	保留时间
ES	电喷雾
HRMS	高分辨质谱

[0116] 4- 氨基 -3- 氟苯酚的制备

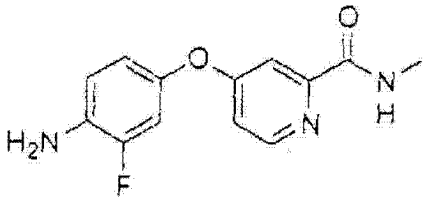
[0117]



[0118] 向用氩气吹洗的干燥烧瓶中加入 10%Pd/C(80mg)，然后加入 3- 氟 -4- 硝基苯酚 (12g，7.64mmol) 在乙酸乙酯 (40mL) 中的溶液。在 H_2 气氛下将混合物搅拌 4 小时。通过硅藻土 (Celite) 垫过滤混合物，并在减压下蒸发溶剂，得到呈茶色固体的期望产物 (940mg，7.39mmol，97% 收率）；^{1}H-NMR(DMSO-d_6)4.38(s,2H),6.29-6.35(m,1H),6.41(dd,J = 2.5,12.7,1H),6.52-6.62(m,1H),8.76(s,1H)。

[0119] 4-(4- 氨基 -3- 氟苯氧基) 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺的制备

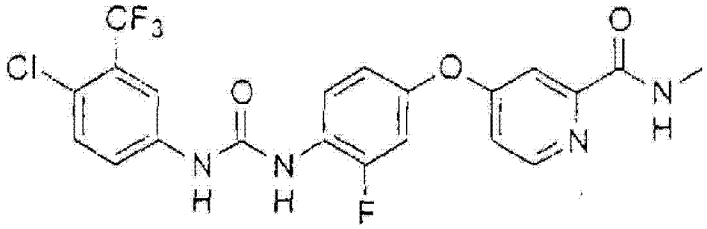
[0120]



[0121] 将冷却至 0℃的 4- 氨基 -3- 氟苯酚 (500mg,3.9mmol) 在 N,N- 二甲基乙酰胺 (6mL) 中的溶液用叔丁醇钾 (441mg,3.9mmol) 处理,将棕色溶液在 0℃ 下搅拌 25 分钟。向混合物中加入 4- 氯 -N- 甲基 -2- 吡啶甲酰胺 (516mg,3.0mmol) 在二甲基乙酰胺 (4mL) 中的溶液。在 100℃下将反应物加热 16 小时。将混合物冷却至室温,用 H_2O(20mL) 终止反应,并用乙酸乙酯 (4x 40mL) 萃取。用 H_2O(2x 30mL) 洗涤合并的有机相,干燥 ($MgSO_4$) 并蒸发,得到红棕色油状物。^{1}H-NMR 显示存在残余二甲基乙酰胺,因此,将油状物回收在乙醚 (50mL) 中,并进一步用盐水 (5x 30mL) 洗涤。干燥有机层 ($MgSO_4$) 并浓缩,得到 950mg 呈红棕色固体的期望产物,将其用于下一步骤中而没有纯化。

[0122] 实施例 1 :4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺的制备

[0123]



[0124] 向 4-(4- 氨基 -3- 氟苯氧基) 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺 (177mg,0.68mmol) 在甲苯 (3mL) 中的溶液中加入 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基异氰酸酯 (150mg,0.68mmol)。在室温下将混合物搅拌 72 小时。在减压下浓缩反应物,并将残余物与乙醚一起研磨。通过过滤收集得到的固体,并在真空下干燥 4 小时,得到标题化合物 (155mg,0.32mmol,47% 收 率);^{1}H-NMR(DMSO-d_6)2.78(d,J = 4.9,3H),7.03-7.08(m,1H),7.16(dd,J = 2.6,5.6,1H),7.32(dd,J = 2.7,11.6,1H),7.39(d,J = 2.5,1H),7.60(s,2H),8.07-8.18(m,2H),8.50(d,J = 5.7,1H),8.72(s,1H),8.74-8.80(m,1H),9.50(s,1H) ;MS(HPLC/ES)483.06m/z=(M+1)。

[0125] 制备 4- 氯 -N- 甲基 -2- 吡啶甲酰胺的方法描述于 Bankston 等人,"AScaleable Synthesis of BAY 43-9006:A Potent Raf Kinase Inhibitor for the Treatment of Cancer"Org. Proc. Res. Dev. 2002,6(6),777-781 中。

[0126] 实施例 2 :4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺盐酸盐的制备

[0127] 将游离碱形式的实施例 1 的化合物 (2.0g) 溶于无水四氢呋喃 (15mL) 中,并加入 4M HCl/ 二噁烷 (过量)。然后,真空浓缩溶液,得到 2.32 克灰白色固体。将粗盐溶于热乙醇 (125mL) 中,加入活性碳,并将混合物加热回流 15 分钟。通过 Celite 521 垫过滤热悬浮液,并使其冷却至室温。将烧瓶置于冰箱中过夜。通过抽滤收集结晶固体,用乙醇洗涤,然后

用己烷洗涤，并风干。浓缩母液，并进行结晶（在冰箱中）过夜。收集第二批固体，并与第一批合并。在真空烘箱中于 60℃下将无色盐干燥两天。获得 1.72g(79%) 产量的盐酸盐。

[0128] 熔点 :215℃

[0129] 元素分析 :

[0130]

	计算值	实测值
C	48.57	48.68
H	3.11	2.76
N	10.79	10.60
Cl	13.65	13.63
F	14.63	14.88

[0131] 实施例 3 :4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺甲磺酸盐的制备

[0132] 将游离碱形式的实施例 1 的化合物 (2.25g) 溶于乙醇 (100mL) 中，并加入甲磺酸储备溶液（过量）。然后真空浓缩溶液，得到黄色油状物。加入乙醇，并重复浓缩，得到 2.41g 灰白色固体。将粗盐溶于热乙醇 (~125mL) 中，然后慢慢冷却以结晶。达到室温后，将烧瓶置于冰箱中过夜。通过抽滤收集无色结晶物质，用乙醇洗涤滤饼，然后用己烷洗涤，并风干，得到 2.05g 物质，将其在真空烘箱中于 60℃下干燥过夜。

[0133] 熔点 :231℃

[0134] 元素分析 :

[0135]

	计算值	实测值
C	45.64	45.34
H	3.31	3.08
N	9.68	9.44
Cl	6.12	6.08
F	13.13	13.42
S	5.54	5.59

[0136] 实施例 4 :4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺苯磺酸盐的制备

[0137] 将游离碱形式的实施例 1 的化合物 (2.25g) 悬浮在乙醇 (50mL) 中，并加入苯磺酸 (0.737g) 在乙醇 (50mL) 中的溶液。在强力搅拌下加热混合物。溶解所有固体物质，得到浅红色溶液。将溶液冷却至室温，并刮 (scratch) 烧瓶。晶体形成是缓慢的，发现一些晶种，将其加入到溶液中，并放置在冰箱中过夜。在烧瓶中形成浅灰色 - 茶色固体 ;粉碎物质，并通过抽滤收集之。用乙醇洗涤固体，然后用己烷洗涤，并风干。称重产物 :2.05g,69% 收率。

[0138] 熔点 :213℃

[0139] 元素分析：

[0140]

	计算值	实测值
C	50.59	50.24
H	3.30	3.50
N	8.74	8.54
F	11.86	11.79
Cl	5.53	5.63
S	5.00	5.16

[0141] 实施例 5：4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺与聚乙烯吡咯烷酮的 1+4 固体分散体的制备

[0142] 在开盖的小瓶中，将一份游离碱形式的实施例 1 的化合物与四份聚乙 烯吡咯烷酮 (PVP-25/Kollidon® 25) 混合，并溶于足量的 1:1 丙酮和乙醇的混合物中，直到所有的粉末都在溶液中。将开盖的小瓶放置在 40℃的真空烘箱中，并使其干燥至少 24-48 小时。

[0143] 实施例 6：4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺与聚乙烯吡咯烷酮的 1+3 固体分散体的制备

[0144] 将一份碱形式的式 I 化合物和三份聚乙烯吡咯烷酮 (PVP 25/Kollidon® 25) 溶于 30 份 80:20 丙酮 / 乙醇混合物 (w/w) 中。使用旋转真空蒸发仪于 70℃下除去溶剂。从蒸发烧瓶中移出干的残余物并筛分 (630μm)。

[0145] 实施例 7：4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺与聚乙烯吡咯烷酮的 1+7 固体分散体的制备

[0146] 将一份碱形式的式 I 化合物和七份 PVP 25 溶于 30 份 80:20 丙酮 / 乙醇混合物 (w/w) 中。使用旋转真空蒸发仪于 70℃下除去溶剂。从蒸发烧瓶中移出干的残余物并筛分 (630μm)。

[0147] 实施例 8：通过熔融挤出制备的 4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺与羟丙基纤维素 (HPC) 的固体分散体

[0148] 将两份碱形式的式 I 化合物与一份麦芽糖醇和七份 HPC-M 混合。在温度为 160-200℃下使用实验室双螺杆挤出机挤出混合物。切下挤出的物质，并随后使用实验室冲击粉碎机研磨。得到的粉末可以按其原样使用，或者其可进一步配制成例如小药囊、胶囊剂或片剂制剂。

[0149] 实施例 9：4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺与 PVP 和交联羧甲纤维素钠的固体分散体

[0150] 制备 0.4kg 碱形式的式 I 化合物和 1.2kg PVP 25 在 6.4kg 丙酮和 1.6kg 乙醇混合物中的溶液。使用流化床真空造粒机，在 60-70℃的温度下将该溶液喷在 1.6kg 交联羧甲纤维素钠粉末床上。干燥后，筛分 (1mm) 产物。颗粒可以按其原样使用，或者其可进一步配制成例如小药囊、胶囊剂或片剂制剂。

[0151] 实施例 10：4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧

酸甲基酰胺与 PVP 和淀粉乙醇酸钠的固体分散体

[0152] 该物质可以按与实施例 9 中描述类似的方式制备，只是将溶液喷在 1.6kg 淀粉乙醇酸钠类型 A (Explotab®)的粉末床上。

[0153] 实施例 11 :4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺与 PVP 和交联羧甲纤维素钠的固体分散体

[0154] 制备 0.4kg 碱形式的式 I 化合物和 1.6kg PVP 25 在 6.4kg 丙酮和 1.6kg 乙醇混合物中的溶液。使用流化床真空造粒机，在 60-70℃的温度下将该溶液喷在 2kg 交联羧甲纤维素钠的粉末床上。干燥后，筛分 (1mm) 产物。颗粒可以按其原样使用，或者其可进一步配制成例如小药囊、胶囊剂或片剂制剂。

[0155] 实施例 12 :4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺与 PVP、交联羧甲纤维素钠和微晶纤维素的固体分散体

[0156] 该物质可以按与实施例 11 中描述类似的方式制备，只是将溶液喷在由 1kg 交联羧甲纤维素钠和 1kg 微晶纤维素组成的粉末床上。

[0157] 实施例 13 :4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲酰胺与 HPC-SL 和交联羧甲纤维素钠的固体分散体

[0158] 制备 0.4kg 碱形式的式 I 化合物和 1.6kgHPC-SL 在 20kg 丙酮中的溶液。使用流化床真空造粒机，在 40-60℃的温度下将该溶液喷在 2kg 交联羧甲纤维素钠的粉末床上。干燥后，筛分 (1mm) 产物。颗粒可以按其原样使用，或者其可进一步配制成例如小药囊、胶囊剂或片剂制剂。

[0159] 实施例 14 :4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺与 HPC-L 和交联羧甲纤维素钠的固体分散体

[0160] 制备 0.4kg 碱形式的式 I 化合物和 1.6kgHPC-L 在 28kg 丙酮中的溶液。使用流化床真空造粒机，在 40-60℃的温度下将该溶液喷在 2kg 交联羧甲纤 维素钠的粉末床上。干燥后，筛分 (1mm) 产物。颗粒可以按其原样使用，或者其可进一步配制成例如小药囊、胶囊剂或片剂制剂。

[0161] 实施例 15 :包含 4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺的固体分散体的片剂

[0162] 碾压实施例 11 的颗粒，并过 3 和 1mm 筛。随后，将压实的颗粒与 0.54kg 交联羧甲纤维素钠、24g 胶态无水二氧化硅和 36g 硬脂酸镁混合。在旋转压片机上将该准备压片的混合物压制成包含 20、50 和 100mg 式 I 化合物的片剂。该片剂可以进行薄膜包衣以避光保护。

[0163] 实施例 16 :包含 4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺的固体分散体的片剂

[0164] 碾压实施例 12 的颗粒，并过 3 和 1mm 筛，随后，将压实的颗粒与 0.54kg 交联羧甲纤维素钠、24g 胶态无水二氧化硅和 36g 硬脂酸镁混合。在旋转压片机上将该准备压片的混合物压制成包含 20、50 和 100mg 式 I 化合物的片剂。该片剂可以进行薄膜包衣以避光保护。

[0165] 实施例 17 :包含 4{4-[3-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯基)- 脲基]-3- 氟苯氧基 }- 吡啶 -2- 羧酸甲基酰胺的固体分散体的片剂

[0166] 制备 0.4kg 碱形式的式 I 化合物和 1.2kg PVP 25 在 6.4kg 丙酮和 1.6kg 乙醇混合物中的溶液。使用流化床真空造粒机，在 60-70℃的温度下将该溶液喷在由 0.8kg 交联羧甲纤维素钠和 0.8kg 微晶纤维素组成的粉末床上。干燥后，筛分 (1mm) 产物。碾压颗粒，并过 3 和 1mm 筛。随后，将压实的颗粒与 1.34kg 交联羧甲纤维素钠、24g 胶态无水二氧化硅和 36g 硬脂酸镁混合。在旋转压片机上将该准备压片的混合物压制成包含 20、50 和 100mg 式 I 化合物的片剂。该片剂可以进行薄膜包衣以避光保护。

[0167] 实施例 18 :式 I 化合物的新药物组合物和常规制剂的药物溶出度比较

[0168] 使用 USP 28-NF 23(The United States Pharmacopoeia USP 28 2005) 的桨装置 "Apparatus 2"，在 37±0.5℃的温度和 75rpm 的桨速下研究实施例 6 和 7 的新固体分散体制剂的药物溶出度。使用 900mL 加入作为表面活性剂的 0.1%(m/V) 十二烷基硫酸钠的乙酸盐缓冲液 pH 4.5USP 作为溶出介质。将相当于 50mg 碱形式的式 I 化合物的量的固体分散体加入到每个容器中。在溶出度测试样品通过滤器期间，通过 UV 光谱法测定法测定药物物质的溶解量。活性物质的测定量以总剂量 (50mg) 的 %(m/m) 计。

[0169] 在图 1 中，比较了实施例 6 和 7 的固体分散体的药物溶出度与通过在 Turbula 混合器中混合活性物质和赋形剂而制备的碱形式的式 I 化合物与 PVP 25 的 1+7 物理混合物 (常规制剂) 的药物溶出度。

[0170] 结果证实，物理混合物的药物溶出缓慢且不完全。由于活性物质的溶解度低，50mg 剂量的仅约 20% 溶出。然而，固体分散体显示活性物质的快速和几乎完全的溶出。尽管活性物质在该介质中的溶解度低 (在 37℃下为 2.3mg/900mL)，但是在 1 小时内，约 90% 的剂量，相当于约 45mg 的本发明化合物溶出。实施例 6 和 7 的固体新药物组合物，其包含基本上为无定形形式的活性物质，与活性物质和 PVP 的物理混合物相比，显示出明显的过饱和，且在至少 1 小时内没有观察到显著的重结晶。由于快速的溶出、强的形成过饱和溶液的能力和良好的过饱和溶液稳定性，本发明的新固体分散体制剂被认为适于获得在治疗包括癌症在内的过度增生性疾病中改善的吸收、生物利用度和功效。

[0171] 实施例 19 :实施例 1 的化合物的几种常规制剂和实施例 5 的新药物组合物的口服生物利用度的比较

[0172] 将单剂量的实施例 1、2、3、4 和 5 的化合物口服给予三只禁食雄性 Wistar 大鼠 (220-250g ;6-8 周龄) 中的一只。通过口服管饲给予在表 1 中描述的制剂中的实施例 1-4 的化合物。按 9 号胶囊给予实施例 5 的固体分散体 (在 5mg PVP-25 中的 1.25mg 药物物质)。每只大鼠给予一个胶囊。在给药后 0.25、0.5、1、2、4、7、24 和 48 小时经由留置的颈静脉导管采集约 0.4mL 全血。离心血样 (约 5 分钟)，得到血浆，然后将其转移到适当标记的小瓶中，并冷冻贮存 (-20℃) 直到用于母体药物的分析。

[0173] 经由 LC/MS/MS 分析血浆样品的母体药物浓度，并使用 Watson LIMS 计算药代动力学参数。

[0174] 表 1 :比较大鼠中式 I 化合物的不同制剂的口服生物利用度

[0175]

实施例编号	剂量 (mg/kg)	赋形剂	AUC (0-int) (mg.h/L)	%F
1	5	在水中的 0.5%甲基纤维素	17	10
1	5	在水中的 0.5% NaCMC 和 0.5% Tween 80	21.8	13
2	5	在水中的 0.5% NaCMC 和 0.5% Tween 80	12.1	7
3	5	在水中的 0.5% NaCMC 和 0.5% Tween 80	16.8	10
4	5	在水中的 0.5% NaCMC 和 0.5% Tween 80	15.8	10
5	5	包囊的	42.2	25

[0176] 实施例 5 的药物组合物的剂量 5mg/kg 指每 kg 体重 5mg 药物物质（实施例 1 的化合物）。从在相同品系的大鼠中，使用活性物质在 Cremophor RH40：乙醇：水 (12.5:12.5:75) 赋形剂中的溶液静脉推注 2mg/kg 的数据计算大鼠中的相对生物利用度。于 0.5% 甲基纤维素溶液 (9.9%F) 中的混悬液的暴露臂 (exposure arm) 中的血浆暴露反映结晶微粉化的药物物质具有下述特征：208℃（初始），211℃（峰值），ΔH=91.4J/g。

[0177] 与式 I 化合物的游离碱的两种常规制剂和式 I 化合物的药学可接受的盐的三种常规制剂相比，在大鼠中，基于本发明的化合物与聚乙烯吡咯烷酮 (PVP-25，实施例 5) 的 1+4 固体分散体的药物组合物提供改善的吸收和口服暴露。

[0178] 实施例 20：式 I 化合物的新药物组合物和常规制剂暴露的比较

[0179] 通过管饲口服给予禁食雄性大鼠（约 250g，每个时间点 3 只大鼠）常规和新制剂形式的单一剂量的本发明化合物。

[0180] 常规制剂为碱形式的微粉化式 I 化合物在 0.5% 甲基纤维素水溶液中的悬浮液。

[0181] 新制剂为实施例 11 的固体分散体颗粒，在给药前将其悬浮于水中。

[0182] 对于常规制剂而言，按 5mL/kg 体重的量施用 2、10 和 50mg 药物物质 /kg 体重的剂量。对于包含 10% 本发明化合物的实施例 11 的新组合物而言，按 5mL 水 /kg 体重给予 20、100 和 500mg 颗粒 /kg 体重（分别相当于 2、10 和 50mg/kg 剂量）的量。

[0183] 在给药后 0.5、1、2、4、7、9 和 24 小时经由留置的颈静脉导管采集约 0.5mL 的全血。离心血样，得到血浆，然后将其转移到适当标记的小瓶中，并冷冻贮存（＜ -15℃＝直到用于母体药物的分析。

[0184] 经由 LC/MS/MS 分析血浆样品的母体药物浓度，并计算药代动力学参数。结果显示在表 2 中。

[0185] 表 2：式 I 化合物的不同制剂在大鼠中暴露的比较

[0186]

	微粉化化合物的悬浮液			悬浮在水中的固体分散体		
剂量[mg/kg]	2	10	50	2	10	50
AUC [mg*h/L]	4.1	13.9	30.1	9.8	48.6	152
c_{max} [mg/L]	0.34	1.11	2.24	1.00	5.28	12.7

[0187] AUC 和 c_{max} 数据显示口服施用常规制剂和新制剂后，活性物质的暴露有显著差别：给予本发明的新组合物后得到的暴露明显高于常规悬浮液制剂的暴露。对于本发明的新组合物而言，在 2 和 10mg/kg 的剂量下，AUC 增加了 2.5 至 3.5 倍，而 c_{max} 增加了 2.9 至 4.8 倍。在最高剂量 50mg/kg 下，增加更加明显：新制剂的 AUC 和 c_{max} 比常规混悬剂高 5 倍。这证实，即使当在动物研究中给予高剂量时，通过施用固体分散体形式的包含式 I 化合物的本发明的新组合物，吸收和口服暴露也比该药物的常规制剂明显改善。

[0188] 根据这些发现可以设想，对于治疗包括癌症在内的过度增生性疾病而言，这一包含式 I 化合物的固体分散体的新型药物组合物会导致改善的吸收和暴露、降低的患者间变异性和全面优越的功效。

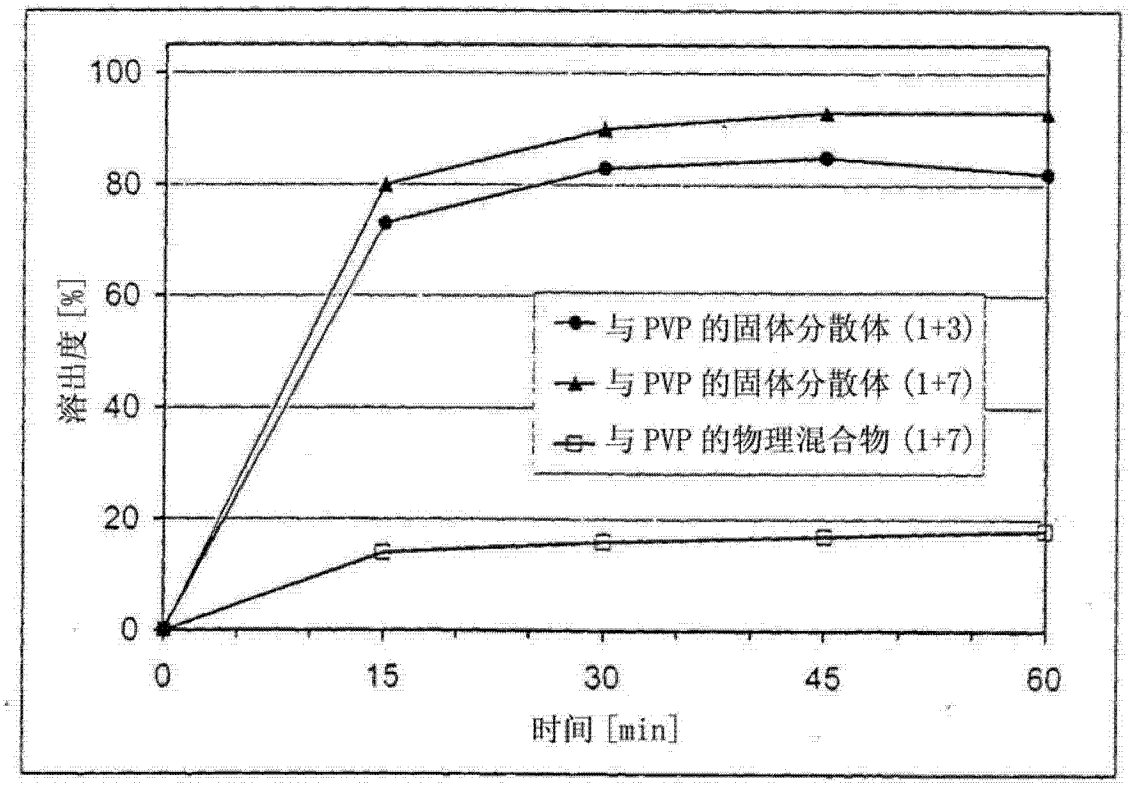

100
80
60
40
20
0
溶出度 [%]
0
15
30
45
60
时间 [min]
与 PVP 的固体分散体 (1+3)
与 PVP 的固体分散体 (1+7)
与 PVP 的物理混合物 (1+7)

图 1