(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 112334133 A
(43)申请公布日 2021.02.05

(21)申请号 201980024456.2

(22)申请日 2019.02.15

(30)优先权数据
62/631,171 2018.02.15 US
62/631,174 2018.02.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/018225 2019.02.15

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/168688 EN 2019.09.06

(71)申请人 生华生物科技股份有限公司
地址 中国台湾新北市

(72)发明人 H-T·刘 J·宋

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 31/4353(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
C07D 243/08(2006.01)

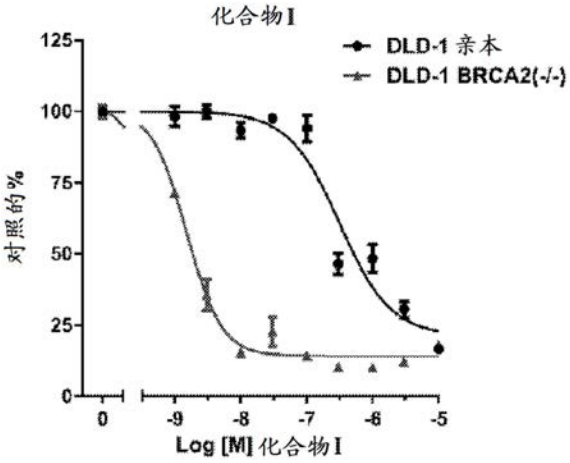
权利要求书17页 说明书136页 附图32页

(54)发明名称

喹诺酮类似物及其盐、组合物及其使用方法

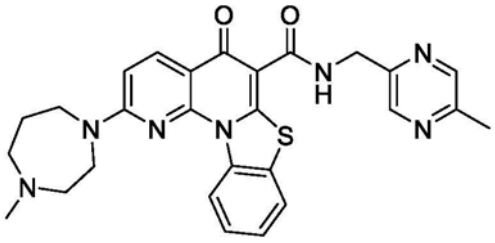
(57)摘要

本发明包括2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧基-5H-7-硫杂-1,11b-二氮杂-苯并[c]芴-6-羧酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-酰胺(化合物I)的固体冻干形式以及制备所述固体冻干形式的方法。此外,本发明提供包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物以及所述组合物的治疗用途。



CN 112334133 A

1.一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物I:



I

或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物;其中所述组合物包含少于约1%的杂质。

2.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物是包含冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体组合物。

3.如权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。

4.如权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。

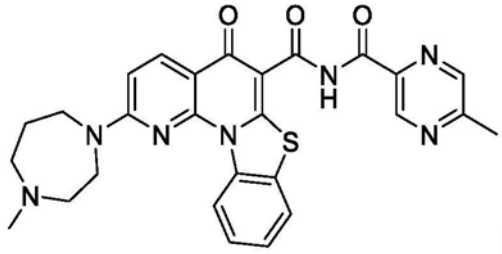
5.如权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.5%的杂质。

6.如权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于约0.4%的由化合物I的氧化所产生的杂质。

7.如权利要求1-6中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.1%的由化合物I的氧化所产生的杂质;

其中所述化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。

8.如权利要求1-7中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.1%的

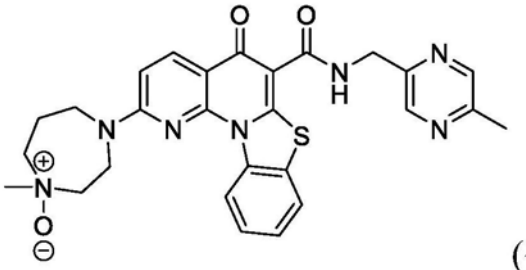


(化合物 **10**)。

9.如权利要求1-8中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质;

其中所述化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。

10.如权利要求1-9中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存14天之后,所述组合物包含少于0.2%的



(化合物 **9**)。

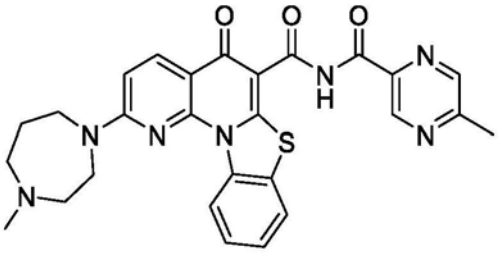
11.如权利要求1-10中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于1%的由化合物I的氧化所产生的杂质;

其中所述化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。

12.如权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.1%的由化合物I的氧化所产生的杂质;

其中所述化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。

13.如权利要求1-12中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.1%的

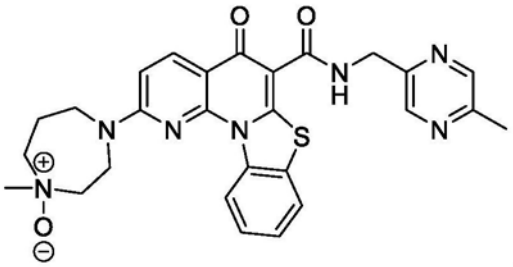


。

14.如权利要求1-13中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质;

其中所述化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。

15.如权利要求1-14中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.2%的



。

16.如权利要求1-15中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存约36个月之后,所述组合物包含少于约1.0%的杂质。

17.如权利要求16所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.3%的化合物10。

18.如权利要求16或17所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.2%的化合物9。

19.如权利要求1-18中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存约36个月之后,所述组合物包含少于约1.2%的杂质。

20.如权利要求19所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.6%的化合物10。

21.如权利要求19或20所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.3%的化合物9。

22.如权利要求1-21中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约24个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。

23.如权利要求1-22中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约12个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。

24.如权利要求1-22中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约6个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。

25.如权利要求1-22中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约3个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。

26.如权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含填充剂。

27.如权利要求26所述的药物组合物,其中所述填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。

28.如权利要求26所述的药物组合物,其中所述填充剂是蔗糖。

29.如权利要求26所述的药物组合物,其中所述填充剂是甘露醇。

30.如权利要求1-29中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物基本上不含化合物I的N-氧化物杂质。

31.如权利要求2-30中任一项所述的药物组合物,其中用于冻干组合物的溶液包含浓度大于15mg/ml的化合物I。

32.如权利要求31所述的药物组合物,其中所述化合物I的浓度大于25mg/ml。

33.如权利要求1-32中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物基本上不含抗氧化剂。

34.如权利要求1-33中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物基本上不含抗坏血酸。

35.如权利要求1-34中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在用药学上可接受的稀释剂复溶后提供在约4至约6范围内的pH值。

36.如权利要求35所述的药物组合物,其中所述组合物在用水复溶后提供在约4至约5.5范围内的pH值。

37.如权利要求1-36中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物展现在约-18.23±2.0℃和约-27.26±2.0℃处具有放热峰的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

38.如权利要求1-37中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物具有小于1%的水含量。

39.如权利要求1-38中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含约150mg的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

40.如权利要求1-39中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.5%的杂质。

41.如权利要求1-40中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.3%的杂质。

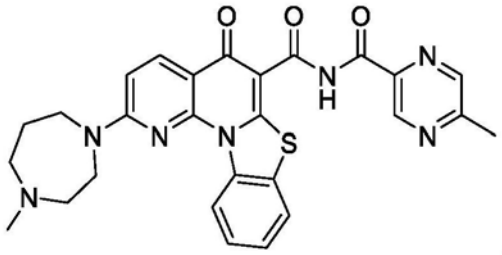
42.如权利要求1-41中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存6个月

之后,所述组合物包含少于0.7%的杂质。

43.如权利要求1-42中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存6个月之后,所述组合物包含少于约0.5%的由化合物I的氧化所产生的杂质。

44.如权利要求1-43中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在室温下储存3个月之后,所述组合物包含少于0.5%的杂质。

45.如权利要求1-44中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.1%的

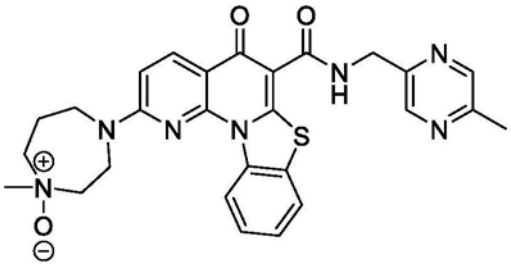


。

46.如权利要求1-45中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质,

其中所述化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。

47.如权利要求1-46中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.2%的



。

48.如权利要求1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存36个月之后,所述组合物包含少于1.2%的杂质。

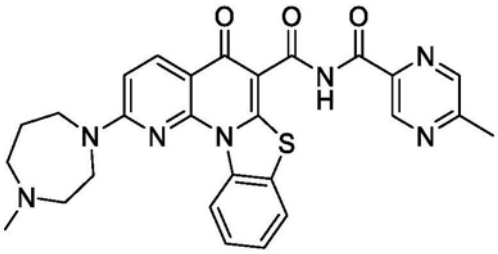
49.如权利要求1-48中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存24个月之后,所述组合物包含少于1.0%的杂质。

50.如权利要求1-49中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存6个月之后,所述组合物包含少于1.0%的杂质。

51.如权利要求1-50中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存3个月之后,所述组合物包含少于0.7%的杂质。

52.如权利要求1-51中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存2个月之后,所述组合物包含少于约0.5%的由化合物I的氧化所产生的杂质。

53.如权利要求1-52中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含少于0.1%的

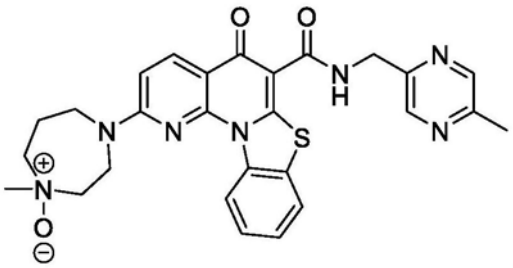


。

54.如权利要求1-53中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质，

其中所述化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。

55.如权利要求1-54中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于0.2％的



。

56.如权利要求1-55中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含填充剂。

57.如权利要求56所述的药物组合物，其中所述填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。

58.如权利要求56所述的药物组合物，其中所述填充剂是蔗糖。

59.如权利要求56所述的药物组合物，其中所述填充剂是甘露醇。

60.如权利要求2-59中任一项所述的药物组合物，其中在冻干之后14天、冻干之后28天、冻干之后42天、冻干之后96天、冻干之后6个月、冻干之后12个月、冻干之后24个月和/或冻干之后36个月，在约-20℃下、在约2℃至约8℃范围下、在约5℃下、在室温下、在约25℃下、在约30℃下、在约40℃下或在约50℃下，使用如实施例5或实施例10中的参数进行对所述杂质的测试。

61.如权利要求60所述的药物组合物，其中所述组合物在室温下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物7。

62.如权利要求60所述的药物组合物，其中所述组合物在室温下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.35％的化合物7。

63.如权利要求1所述的药物组合物，其中所述组合物是包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体组合物。

64.如权利要求1所述的药物组合物，其中所述组合物是包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的水性组合物。

65.如权利要求63或64所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于或等于1ppm的溶解氧。

66.如权利要求63-65中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于1ppm的溶解氧。

67.如权利要求63-67中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含填充剂。

68.如权利要求67所述的药物组合物，其中所述填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。

69.如权利要求68所述的药物组合物，其中所述填充剂是蔗糖。

70.如权利要求68所述的药物组合物，其中所述填充剂是甘露醇。

71.如权利要求63-70中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物的pH值为4.5±1。

72.如权利要求63-70中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物的pH值为4.5±0.5。

73.如权利要求63-70中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物的pH值为4.5±0.1。

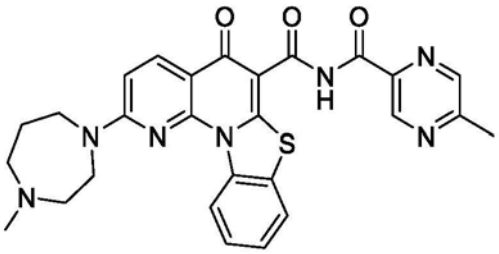
74.如权利要求63-73中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。

75.如权利要求63-74中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述组合物包含少于约0.7％的杂质。

76.如权利要求63-75中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存2个月之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。

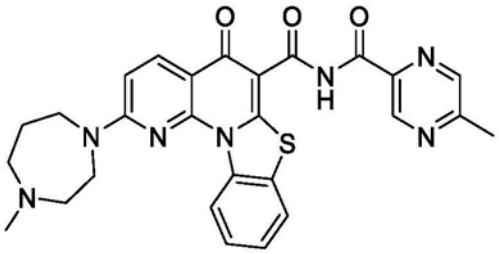
77.如权利要求63-76中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存3个月之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。

78.如权利要求63-77中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在约25℃范围内的温度/60％RH下储存1个月之后，所述组合物包含少于约0.1％的



。

79.如权利要求63-78中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在约25℃范围内的温度/60％RH下储存2个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的



。

80.如权利要求63-79中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在制备时包含少于1ppm的溶解氧。

81.如权利要求63-80中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含填充剂。

82.如权利要求81所述的药物组合物，其中所述填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。

83.如权利要求81所述的药物组合物，其中所述填充剂是蔗糖。

84.如权利要求81所述的药物组合物，其中所述填充剂是蔗糖或甘露醇。

85.如权利要求63-84中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物的pH值为4.5±1。

86.如权利要求63-86中任一项所述的药物组合物，其中所述填充剂是蔗糖，其中所述组合物的pH值为4.5±0.5。

87.如权利要求63-84中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物的pH值为4.0±0.5。

88.如权利要求63-87中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物7。

89.如权利要求88所述的药物组合物，其中所述储存温度为约5℃、25℃、30℃或40℃。

90.如权利要求88所述的药物组合物，其中所述组合物在储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.4％的化合物7。

91.如权利要求90所述的药物组合物，其中所述储存温度为约5℃、25℃、30℃或40℃。

92.如权利要求63-91中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物10。

93.如权利要求92所述的药物组合物，其中所述组合物在室温下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。

94.如权利要求92所述的药物组合物，其中所述组合物在约30℃下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.25％的化合物10。

95.如权利要求92所述的药物组合物，其中所述组合物在约40℃下储存1个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.25％的化合物10。

96.如权利要求92所述的药物组合物，其中所述组合物在约40℃下储存2个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.35％的化合物10。

97.如权利要求1所述的药物组合物，其中所述组合物是包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体组合物。

98.如权利要求97所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于约1％的杂质。

99.如权利要求97或98所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于约0.5％的杂质。

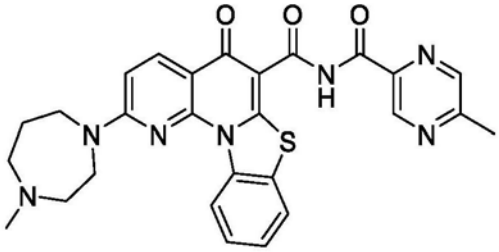
100.如权利要求97-99中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.5％的杂质。

101.如权利要求97-100中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于约0.4％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

102.如权利要求97-101中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质；

其中所述化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。

103.如权利要求97-102中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.1％的

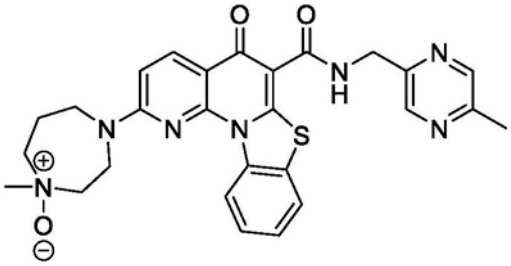


。

104.如权利要求97-103中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质；

其中所述化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。

105.如权利要求97-104中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.2％的化合物



。

106.如权利要求97-105中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述组合物包含少于约0.4％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

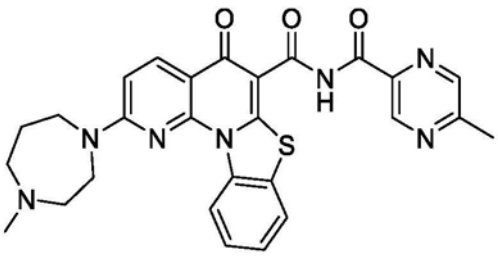
107.如权利要求97-106中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述组合物包含少于约0.4％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

108.如权利要求97-107中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.5％的杂质。

109.如权利要求97-108中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质；

其中所述化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。

110.如权利要求97-109中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.1％的



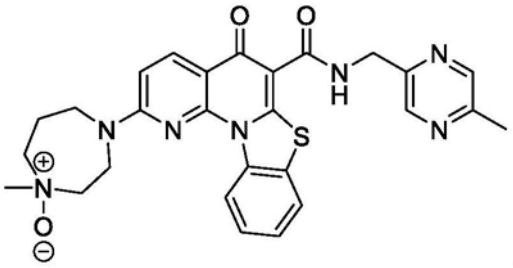
。

111.如权利要求97-110中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生

的杂质；

其中所述化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。

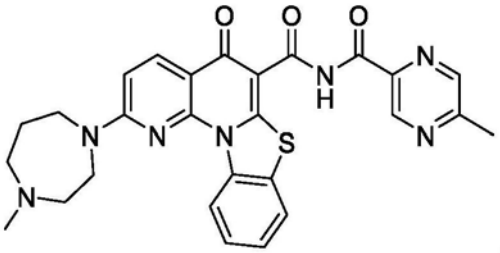
112.如权利要求97-111中任一项所述的药物组合物，其中所述固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述组合物包含少于0.2％的化合物



。

113.如权利要求97-112中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于0.3％的杂质。

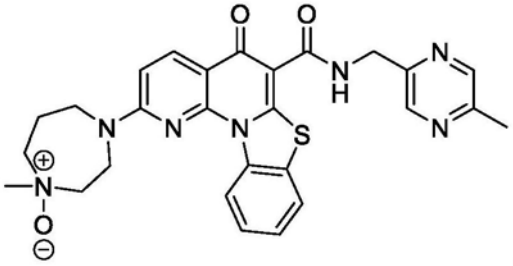
114.如权利要求113所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于0.1％的



。

115.如权利要求97-114中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质，其中所述化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。

116.如权利要求97-115中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含少于0.2％的



。

117.如权利要求97-116中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含浓度为约≥15mg/ml的化合物I。

118.如权利要求97-117中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含浓度为约≥25mg/ml的化合物I。

119.如权利要求97-118中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含填充剂。

120.如权利要求119所述的药物组合物，其中所述填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。

121.如权利要求119所述的药物组合物，其中所述填充剂是蔗糖。

122.如权利要求119所述的药物组合物，其中所述填充剂是甘露醇。

123.如权利要求97-122中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物基本上不含化合

物I的N-氧化物降解产物。

124.如权利要求97-123中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物基本上不含抗氧化剂。

125.如权利要求97-124中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物提供在约4至约6范围内的pH值。

126.如权利要求97-125中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物提供在约4至约5.5范围内的pH值。

127.如权利要求97-126中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物包含约150mg的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

128.如权利要求97-127中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物处于小瓶中。

129.如权利要求97-128中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物在静脉内溶液/流体袋或静脉内溶液管线中进一步稀释。

130.一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含一种或多种选自由以下组成的组的化合物：化合物1、化合物7、化合物8、化合物9和化合物10。

131.一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含化合物1。

132.一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含化合物7。

133.一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含化合物8。

134.一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含化合物9。

135.一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含化合物10。

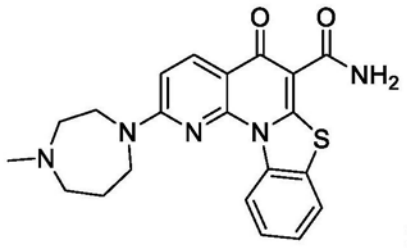
136.如权利要求130所述的药物组合物，其中所述组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，以及化合物9和化合物10。

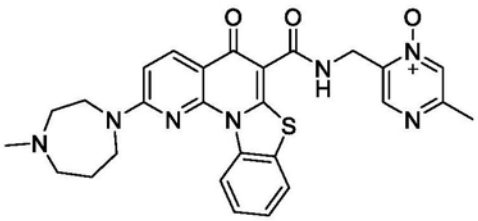
137.如权利要求130所述的药物组合物，其中所述组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物、化合物1、化合物7、化合物8、化合物9和化合物10。

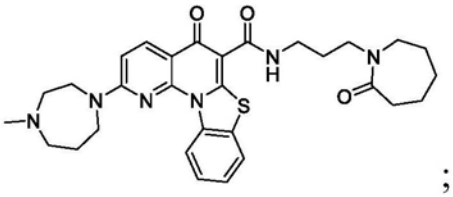
138.如权利要求130-137中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物还包含一种或多种选自由以下组成的组的化合物：化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物11和化合物12。

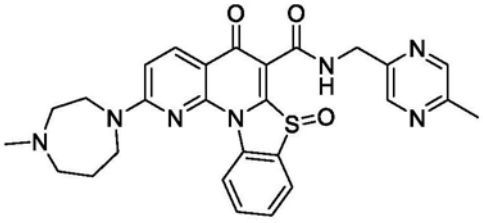
139.如权利要求130所述的药物组合物，其中所述组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，以及化合物1-12。

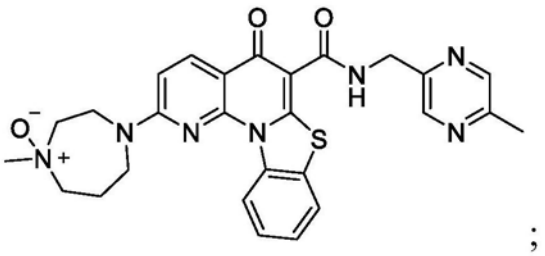
140.一种化合物，所述化合物选自：

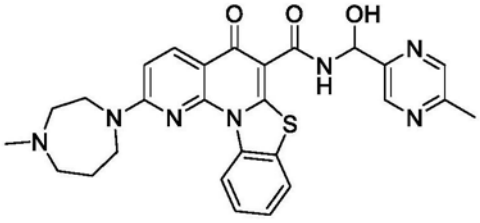

;

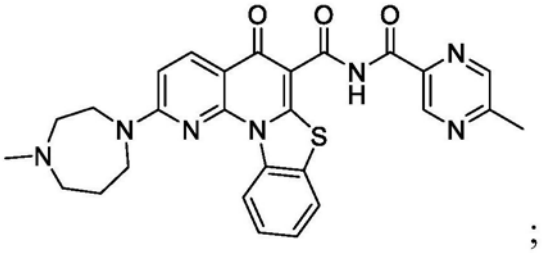

;

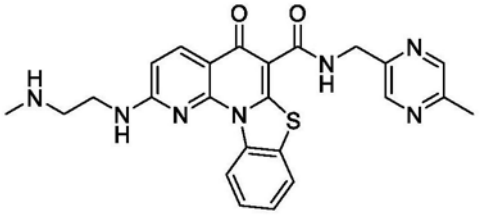

;

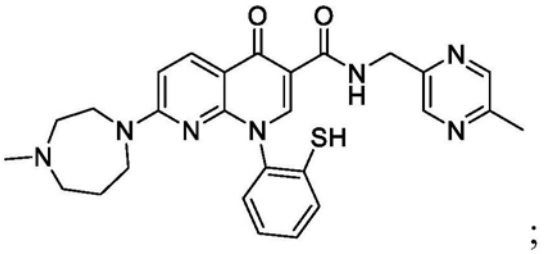

;

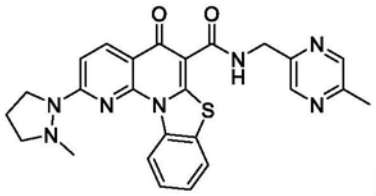

;

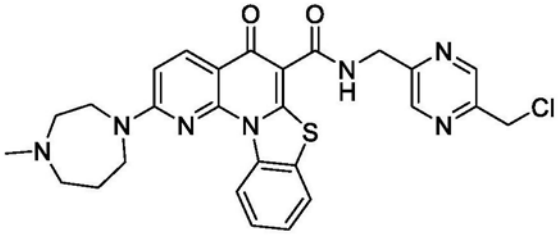

;


;


;


;


; 或


;

或其药学上可接受的盐。

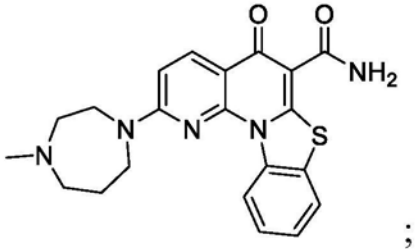
141.如权利要求140所述的化合物,其中所述化合物是分离的。

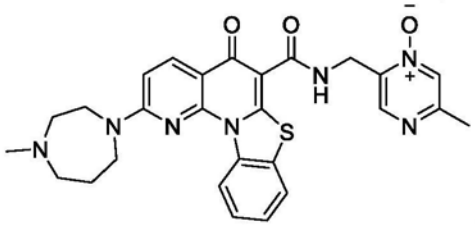
142.如权利要求140或141所述的化合物,其中所述化合物是纯化的。

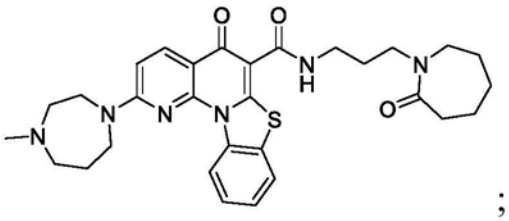
143.如权利要求140-142中任一项所述的化合物,其中所述化合物是基本上纯的。

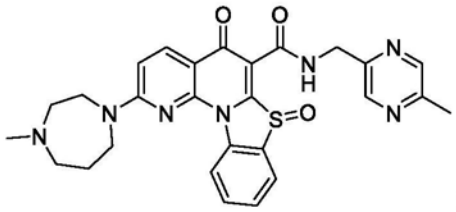
144.如权利要求140-143中任一项所述的化合物，其中所述化合物是至少约95％纯的。

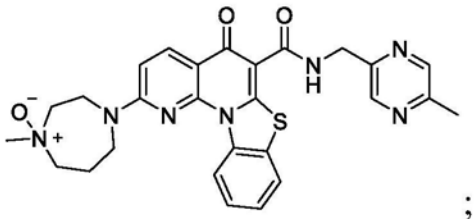
145.一种药物组合物，所述药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和选自以下的化合物：

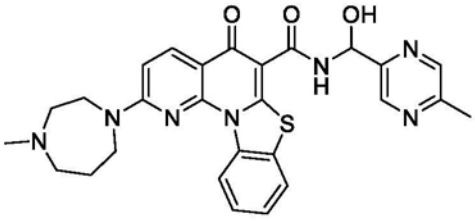

;

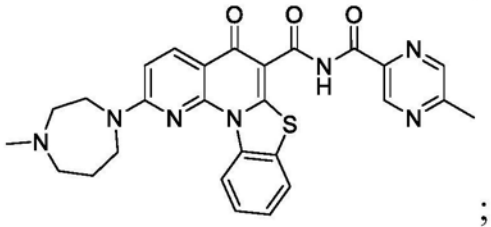

;

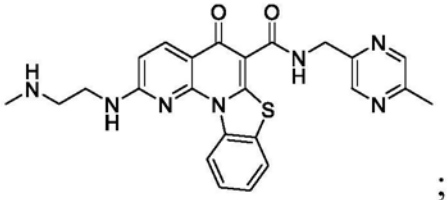

;

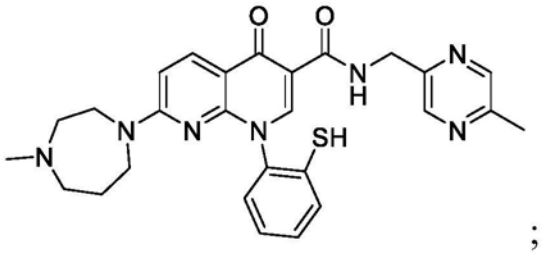

;

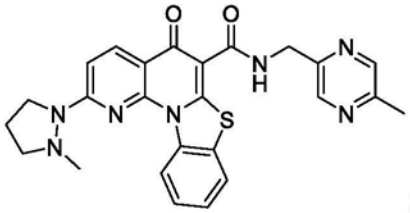

;

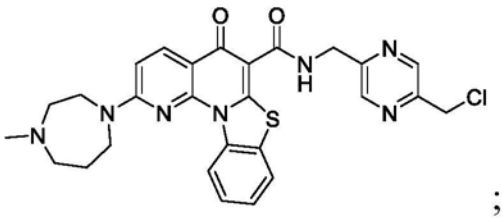

;


;


;

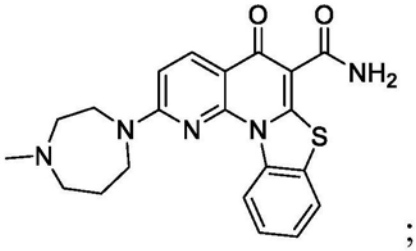
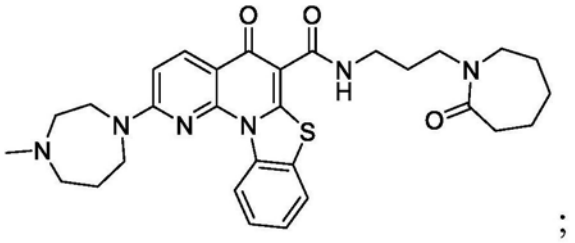
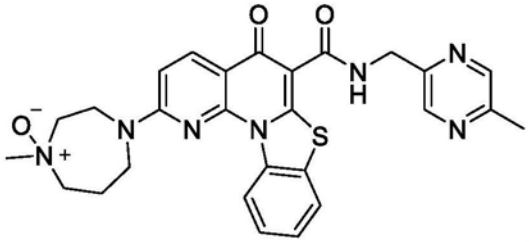
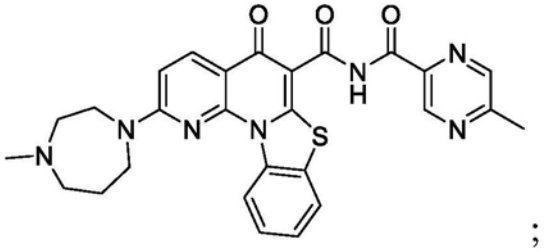

;


; 或


;

或其药学上可接受的盐。

146.如权利要求145所述的药物组合物，其中所述化合物是


;

;

;

;

或其药学上可接受的盐。

147.如权利要求145或146所述的药物组合物,其中所述化合物是基本上纯的。

148.如权利要求145-147中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物是至少约95%纯的。

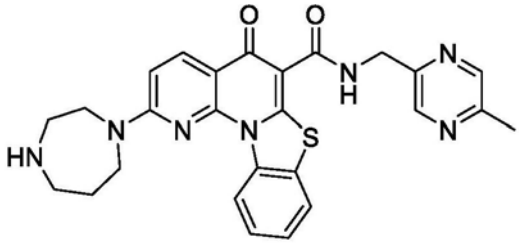
149.如权利要求145-148中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物是至少约97%纯的。

150.如权利要求145-147中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物是至少95%纯的。

151.如权利要求145-148中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物是至少97%纯的。

152.一种药物组合物,所述药物组合物包含:

(a)药学上可接受的赋形剂;和

(b)具有结构的基本上纯的化合物;或其药学上可接受的盐。

153.如权利要求152所述的药物组合物,其中所述化合物是约95%纯的。

154.如权利要求152或153所述的药物组合物,其中所述化合物是95%纯的。

155.如权利要求152-154中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物相对于BRCA2野生型细胞系对BRCA2缺失细胞系展现敏感性。

156.如权利要求155所述的药物组合物,其中对所述BRCA2缺失细胞系的敏感性比对所述BRCA2野生型细胞系的敏感性高至少两倍。

157.如权利要求155所述的药物组合物,其中对所述BRCA2缺失细胞系的敏感性比对所述BRCA2野生型细胞系的敏感性高至少二十倍。

158.如权利要求155所述的药物组合物,其中对所述BRCA2缺失细胞系的敏感性比对所

述BRCA2野生型细胞系的敏感性高至少两百倍。

159.如权利要求152-158中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物还包含至少一种药物活性剂。

160.如权利要求159所述的药物组合物，其中所述至少一种药物活性剂是PARP抑制剂或CDK抑制剂。

161.如权利要求160所述的药物组合物，其中所述PARP抑制剂是4-(3-(1-(环丙羰基)哌嗪-4-羰基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(奥拉帕尼，AZD2281，Ku-0059436)、2-[(2R)-2-甲基吡咯烷-2-基]-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺(维利帕尼，ABT-888)、(8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮(他拉唑帕尼，BMN 673)、4-碘-3-硝基苯甲酰胺(依尼帕尼，BSI-201)、8-氟-5-(4-((甲氨基)甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-1(6H)-酮磷酸(卢卡帕尼，AG-014699，PF-01367338)、2-[4-[(二甲氨基)甲基]苯基]-5,6-二氢咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂卓-7(4H)-酮(AG14361)、3-氨基苯甲酰胺(INO-1001)、2-(2-氟-4-((S)-吡咯烷-2-基)苯基)-3H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(A-966492)、N-(5,6-二氢-6-氧基-2-啡啶基)-2-乙酰胺盐酸盐(PJ34，PJ34 HCl)、MK-4827、3,4-二氢-4-氧基-3,4-二氢-4-氧基-N-[(1S)-1-苯乙基]-2-喹唑啉丙酰胺(ME0328)、5-(2-氧基-2-苯基乙氧基)-1(2H)-异喹啉酮(UPF-1069)或4-[[4-氟-3-[(4-甲氧基-1-哌啶基)羰基]苯基]甲基]-1(2H)-酞嗪酮(AZD2461)。

162.如权利要求160所述的药物组合物，其中所述CDK抑制剂是AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、夫拉平度、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、塞利希布(CYC202，R-罗斯维汀)、ZK-304709AT7519M、P276-00、SCH 727965、AG-024322、LEE011、LY2835219、P1446A-05、BAY 1000394、SNS-032或5-((3-氯苯基)氨基)苯并[c][2,6]萘啶-8-羧酸。

163.一种用于治疗或改善受试者的细胞增殖病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1-162中任一项所述的化合物或药物组合物。

164.一种用于治疗或改善受试者的细胞增殖病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求63-129中任一项所述的药物组合物。

165.如权利要求164所述的方法，其中将所述组合物直接注射至所述受试者中。

166.如权利要求165所述的方法，其中将所述组合物在施用至所述受试者的静脉内溶液/流体袋或静脉内管线中稀释。

167.如权利要求163-166中任一项所述的方法，其中所述细胞增殖病症是癌症。

168.如权利要求167所述的方法，其中所述癌症选自由以下组成的组：血红素癌、结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、尤因肉瘤、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、肾癌、骨肉瘤、心脏癌、子宫癌、胃肠道恶性肿瘤以及喉癌和口腔癌。

169.如权利要求167所述的方法，其中所述癌症选自由以下组成的组：血红素癌、结肠直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、骨癌、尤因肉瘤、皮肤癌、肾癌、骨肉瘤和心脏癌。

170.如权利要求167所述的方法，其中所述癌症选自由以下组成的组其中所述癌症选

自由以下组成的组:乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、尤因肉瘤、头颈癌和宫颈癌。

171.如权利要求168或169所述的方法,其中所述血红素癌选自由以下组成的组:白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和多发性骨髓瘤。

172.如权利要求167所述的方法,其中所述受试者具有DNA修复基因的突变。

173.如权利要求172所述的方法,其中所述DNA修复基因是同源重组(HR)或非同源末端连接(NHEJ)基因。

174.如权利要求172所述的方法,其中所述DNA修复基因是同源重组(HR)或非同源末端连接(NHEJ)依赖性脱氧核糖核酸(DNA)双链断裂(DSB)修复通路中的基因。

175.如权利要求167所述的方法,其中所述癌症是BRCA突变型或BRCA样突变型癌症。

176.如权利要求167所述的方法,其中癌症是BRCA突变型癌症。

177.如权利要求176所述的方法,其中癌症是BRCA2突变型癌症。

178.如权利要求175所述的方法,其中所述BRCA突变型或BRCA样突变型癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

179.如权利要求176所述的方法,其中所述BRCA突变型癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

180.如权利要求175所述的方法,其中所述BRCA突变型或BRCA样突变型癌症是乳腺癌或前列腺癌。

181.如权利要求176所述的方法,其中所述BRCA突变型癌症是乳腺癌或前列腺癌。

182.如权利要求167所述的方法,其中所述癌症是BRCA2缺陷型或BRCA1缺陷型癌症。

183.如权利要求167所述的方法,其中所述癌症是BRCA2缺陷型癌症。

184.如权利要求163-183中任一项所述的方法,其中所述受试者是人类。

185.如权利要求184所述的方法,其中所述受试者携带BRCA突变或BRCA样突变。

186.如权利要求185所述的方法,其中所述BRCA突变或BRCA样突变是BRCA2突变。

187.如权利要求184所述的方法,其中所述受试者携带BRCA突变。

188.如权利要求187所述的方法,其中所述BRCA突变或BRCA样突变是BRCA2突变。

189.如权利要求163-188中任一项所述的方法,其中如权利要求1-139中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约25mg至约850mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

190.如权利要求163-188中任一项所述的方法,其中如权利要求1-139中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约150mg至约750mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

191.如权利要求163-188中任一项所述的方法,其中如权利要求1-139中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约375mg至约750mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

192.如权利要求163-188中任一项所述的方法,其中如权利要求1-139中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约550mg至约750mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

193.如权利要求163-188中任一项所述的方法,其中如权利要求1-139中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约25mg至约250mg的所述化合物I或其药学

上可接受的盐和/或溶剂合物。

194.如权利要求163-188中任一项所述的方法，其中如权利要求1-139中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约50mg至约170mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

195.如权利要求163-188中任一项所述的方法，其中如权利要求1-139中任一项所述的药物组合物包含约150mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

196.如权利要求163-188中任一项所述的方法，其中如权利要求63-96中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约25mg至约850mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

197.如权利要求163-188中任一项所述的方法，其中如权利要求63-96中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约150mg至约750mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

198.如权利要求163-188中任一项所述的方法，其中如权利要求63-96中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约375mg至约750mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

199.如权利要求163-188中任一项所述的方法，其中如权利要求63-96组合物中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约550mg至约750mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

200.如权利要求163-188中任一项所述的方法，其中如权利要求63-96组合物中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约25mg至约250mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

201.如权利要求163-188中任一项所述的方法，其中如权利要求63-96组合物中任一项所述的药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约50mg至约170mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

202.如权利要求163-188中任一项所述的方法，其中如权利要求63-96组合物中任一项所述的药物组合物包含约150mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

203.如权利要求163-202中任一项所述的方法，其中所述方法还包括共同施用一种或多种额外治疗剂和/或放射疗法。

204.如权利要求203所述的方法，其中所述一种或多种额外治疗剂是抗癌剂或免疫治疗剂。

205.一种抑制受试者中的Pol I转录的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1-139中任一项所述的药物组合物。

206.一种抑制受试者中的Pol I转录的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求63-96中任一项所述的药物组合物。

207.如权利要求205或206所述的方法，其中所述Pol I转录抑制是在外周血液单核细胞中。

208.如权利要求207所述的方法，其中在施用治疗有效量的所述组合物之后1小时能够观测到约15％或更大的平均抑制水平。

209.如权利要求205所述的方法，其中将如权利要求63-129中任一项所述的组合物直

接注射至所述受试者中。

210.如权利要求205所述的方法,其中将如权利要求63-129中任一项所述的组合物在施用至所述受试者的静脉内溶液/流体袋或静脉内管线中稀释。

211.一种稳定化受试者中的G-四链体(G4)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1-139中任一项所述的药物组合物。

212.一种稳定化受试者中的G-四链体(G4)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求63-129中任一项所述的药物组合物。

213.如权利要求211或212所述的方法,其中所述G4稳定化是在外周血单核细胞中。

喹诺酮类似物及其盐、组合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年2月15日提交的美国临时申请号62/631,171和2018年2月15日提交的美国临时申请号62/631,174的优先权，所述申请的公开内容以引用方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及稠合的萘啶酮或喹诺酮类似物，含有所述稠合的萘啶酮或喹诺酮类似物的药物组合物和所述稠合的萘啶酮或喹诺酮类似物的使用方法，以及四环喹诺酮化合物或所述四环喹诺酮化合物的盐和/或溶剂合物的固体冻干组合物，含有所述四环喹诺酮化合物或所述四环喹诺酮化合物的盐和/或溶剂合物的药物组合物和所述四环喹诺酮化合物或所述四环喹诺酮化合物的盐和/或溶剂合物的使用方法。

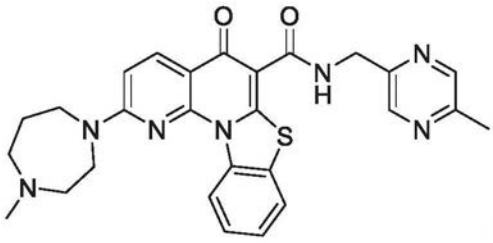
[0004] 发明背景

[0005] 已表明多种四环喹诺酮化合物或萘啶酮稠合的四环化合物通过与核酸的四链体形成区相互作用并调节核糖体RNA转录来起作用。参见例如美国专利号7,928,100和8,853,234。具体而言，四环喹诺酮化合物可稳定化癌细胞中的DNA G-四链体(G4、)并由此诱导癌细胞的合成致死。因为利用G4稳定剂处理细胞可导致DNA双链断裂(DSB)形成，所以由G4稳定化配体/试剂(诸如四环喹诺酮)处理所诱导的DSB形成在修复通路中的基因缺陷或化学抑制细胞中更加明显，所述修复通路包括非同源末端连接(NHEJ)和同源重组(HR)修复两者。此外，四环喹诺酮化合物选择性抑制核仁中通过RNA聚合酶I(Pol I、)的rRNA合成，但不抑制通过RNA聚合酶II(Pol II、)的mRNA合成并且不抑制DNA复制或蛋白质合成。据表明，靶向RNA聚合酶I(Pol I、)以经由核仁应激通路活化p53可导致选择性活化肿瘤细胞中的p53。p53蛋白一般通过使癌细胞自毁来充当肿瘤抑制剂。活化p53以杀死癌细胞是经过充分验证的抗癌策略并且正使用许多方法以采用此通路。选择性活化肿瘤细胞中的p53将是治疗、控制、改善肿瘤细胞，同时不影响正常健康细胞的具有吸引力的方法。前述四环喹诺酮公开于美国专利号7,928,100和8,853,234中，并且此公布的内容出于所有预期用途以引用方式整体并入本文。

[0006] 医药领域技术人员理解，固体形式的活性药物成分提供用于控制重要的生理化学质量，诸如稳定性、溶解度、生物利用度、粒度、堆密度、流动特性、多晶型含量和其他特性的最佳方法。因此，需要制备此类固体形式的方法，所述固体形式具有极佳保存期并且有利于获得四环喹诺酮化合物的最佳制剂。这些固体形式应适用于医药用途。

发明内容

[0007] 在本发明的一个实施方案中提供一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I：



(化合物 I)

[0008] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物;其中所述组合物包含少于约1%的杂质。

[0009] 在一个实施方案中,所述药物组合物是包含冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体组合物。

[0010] 在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存至少28天之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。在另一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存28天之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存28天之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。

[0011] 在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存42天之后,所述组合物包含少于0.5%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存28天之后,所述组合物包含少于约0.4%的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存28天之后,所述组合物包含少于0.1%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。

[0012] 在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存28天之后,所述组合物包含少于0.1%的化合物10。

[0013] 在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存14天之后,所述组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存14天之后,所述组合物包含少于0.2%的化合物9。

[0014] 在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存至少28天之后,所述组合物包含少于0.1%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存至少28天之后,所述组合物包含少于0.1%的化合物10。

[0015] 在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存14天之后,所述组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存14天之后,所述组合物包含少于0.2%的化合物9。

[0016] 在另一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存至少1个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。在另一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。

[0017] 在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.5%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于约0.4%的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物

在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.1%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。

[0018] 在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.1%的化合物10。

[0019] 在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.2%的化合物9。

[0020] 在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.1%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.1%的化合物10。

[0021] 在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述组合物包含少于0.2%的化合物9。

[0022] 在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存约36个月之后,所述组合物包含少于约1.0%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存约36个月之后,所述组合物包含少于0.3%的化合物10。在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存约36个月之后,所述组合物包含少于0.2%的化合物9。

[0023] 在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存约36个月之后,所述组合物包含少于约1.2%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存约36个月之后,所述组合物包含少于0.6%的化合物10。在一个实施方案中,所述药物组合物在室温下储存约36个月之后,所述组合物包含少于0.3%的化合物9。

[0024] 在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约24个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约12个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约6个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约3个月之后,所述组合物包含少于约1%的杂质。

[0025] 在一个实施方案中,所述药物组合物基本上不含化合物I的N-氧化物杂质。

[0026] 在药物组合物的一个实施方案中,所述药物组合物是包含冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体组合物,用于冻干组合物的溶液包含浓度大于15mg/ml的化合物I。在一个实施方案中,所述用于冻干组合物的溶液包含浓度大于25mg/ml的化合物I。

[0027] 在一个实施方案中,所述药物组合物基本上不含抗氧化剂。在一个实施方案中,所述药物组合物基本上不含抗坏血酸。

[0028] 在药物组合物的一个实施方案中,所述组合物在用药学上可接受的稀释剂复溶后

提供在约4至约6范围内的pH值。在药物组合物的一个实施方案中，所述组合物在用药学上可接受的稀释剂复溶后提供在约4至约5.5范围内的pH值。

[0029] 在一个实施方案中，所述药物组合物展现在约-18.23±2.0℃和约-27.26±2.0℃处具有放热峰的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0030] 在一个实施方案中，所述药物组合物具有小于1％的水含量。

[0031] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含约150mg的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0032] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.5％的杂质。在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.3％的杂质。

[0033] 在一个实施方案中，所述药物组合物在室温下储存6个月之后，所述组合物包含少于0.7％的杂质。在一个实施方案中，所述药物组合物在室温下储存6个月之后，所述组合物包含少于约0.5％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一个实施方案中，所述药物组合物在室温下储存3个月之后，所述组合物包含少于0.5％的杂质。

[0034] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.1％的化合物10。

[0035] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质，其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.2％的化合物9。

[0036] 在一个实施方案中，所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存36个月之后，所述组合物包含少于1.2％的杂质。在一个实施方案中，所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存24个月之后，所述组合物包含少于1.0％的杂质。在一个实施方案中，所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存6个月之后，所述组合物包含少于1.0％的杂质。在一个实施方案中，所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存3个月之后，所述组合物包含少于0.7％的杂质。在一个实施方案中，所述药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存2个月之后，所述组合物包含少于约0.5％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0037] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.1％的化合物10。

[0038] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质，其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.2％的化合物9。

[0039] 在如本文所公开的药物组合物的一个实施方案中，在冻干之后14天、冻干之后28天、冻干之后42天、冻干之后96天、冻干之后6个月、冻干之后12个月、冻干之后24个月和/或冻干之后36个月，在室温下或在50℃下，使用如实施例5中的参数进行对所述杂质的测试。在如本文所公开的药物组合物的一个实施方案中，在冻干之后14天、冻干之后28天、冻干之后1个月、冻干之后42天、冻干之后96天、冻干之后6个月、冻干之后12个月、冻干之后24个月和/或冻干之后36个月，在约-20℃下、在约2℃至约8℃范围下、在约5℃下、在室温下、在约25℃下、在约30℃下、在约40℃下或在约50℃下，使用如实施例5或实施例10中的参数进行对所述杂质的测试。在一个实施方案中，所述药物组合物在室温下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物7。在另一个实施方案中，所述药物组合物在室温下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.35％的化合物7。

[0040] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含填充剂。在一个实施方案中，所述填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。在一些实施方案中，所述填充剂是蔗糖。在其他实施方案中，所述填充剂是甘露醇。

[0041] 在一个实施方案中，所述药物组合物是包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体组合物。在一个实施方案中，所述药物组合物是包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的水性组合物。

[0042] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物包含少于或等于1ppm的溶解氧。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物包含少于1ppm的溶解氧。

[0043] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物包含填充剂。在一个实施方案中，所述填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。在一些实施方案中，所述填充剂是蔗糖。在其他实施方案中，所述填充剂是甘露醇。

[0044] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物的pH值为4.5±1。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物的pH值为4.5±0.5。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物的pH值为4.5±0.1。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物的pH值为4.0±0.5。

[0045] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存至少28天之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存28天之后，所述组合物包含少于约0.7％的杂质。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存至少2个月之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存3个月之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。

[0046] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约25℃范围内的温度/60％RH下储存28天之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物10。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约25℃范围内的温度/60％RH下储存2个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。

[0047] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在制备时包含少于1ppm的溶解氧。

[0048] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物7。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约5℃、25℃、30℃或40℃的储存温度下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物7。

[0049] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.4％的化合物7。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约5℃、25℃、30℃或40℃的储存温度下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.4％的化合物7。

[0050] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物10。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在室温下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。在一个实施

方案中，所述液体或水性药物组合物在约30℃下储存3个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.25％的化合物10。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约40℃下储存1个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.25％的化合物10。在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在约40℃下储存2个月或更短时间之后，所述组合物包含少于约0.35％的化合物10。

[0051] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物处于小瓶中。

[0052] 在一个实施方案中，所述液体或水性药物组合物在静脉内溶液/流体袋或静脉内溶液管线中进一步稀释。

[0053] 在一个实施方案中，所述药物组合物是液体组合物，所述液体组合物是由固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物复溶的溶液。

[0054] 在一个实施方案中，所述液体复溶药物组合物包含少于约1％的杂质。在一个实施方案中，所述液体复溶药物组合物包含少于约0.5％的杂质。在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存42天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.5％的杂质。在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于约0.4％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0055] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质；其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.1％的化合物10。

[0056] 在一个实施方案中，组合物在室温下储存14天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质；其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。

[0057] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存14天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.2％的化合物9。

[0058] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存至少28天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于约0.4％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存28天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于约0.4％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0059] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存42天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.5％的杂质。

[0060] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存28天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质；其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存28天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.1％的化合物10。

[0061] 在一个实施方案中，组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存14天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质；其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存14天之后，所述液体复溶药物组合物包含少于0.2％的化合物9。

[0062] 在一个实施方案中，所述液体复溶药物组合物包含少于0.3％的杂质。

[0063] 在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物包含少于0.1%的化合物10。

[0064] 在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质,其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物包含少于0.2%的化合物9。

[0065] 在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物包含浓度为约≥15mg/ml的化合物I。在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物包含浓度为约≥25mg/ml的化合物I。

[0066] 在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物包含填充剂。在一个实施方案中,所述填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。在一些实施方案中,所述填充剂是蔗糖。在其他实施方案中,所述填充剂是甘露醇。

[0067] 在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物基本上不含化合物I的N-氧化物降解产物。在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物基本上不含抗氧化剂。

[0068] 在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物提供在约4至约6范围内的pH值。在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物提供在约4至约5.5范围内的pH值。

[0069] 在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物包含约150mg的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0070] 在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物处于小瓶中。

[0071] 在一个实施方案中,所述液体复溶药物组合物在静脉内溶液/流体袋或静脉内溶液管线中进一步稀释。

[0072] 在另一个实施方案中,固体冻干组合物在约2℃至约30℃下储存1个月之后,所述液体复溶药物组合物具有上文所描述的特征中的任一者。

[0073] 在一个实施方案中,所述药物组合物是包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体组合物。

[0074] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含少于约1%的杂质。在一个实施方案中,所述药物组合物包含少于约0.5%的杂质。在一个实施方案中,固体冻干组合物在室温下储存1个月之后,所述药物组合物包含少于0.5%的杂质。在一个实施方案中,固体冻干组合物在室温下储存1个月之后,所述药物组合物包含少于约0.4%的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0075] 在一个实施方案中,固体冻干组合物在室温下储存1个月之后,所述药物组合物包含少于0.1%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。在一个实施方案中,固体冻干组合物在室温下储存1个月之后,所述药物组合物包含少于0.1%的化合物10。

[0076] 在一个实施方案中,组合物在室温下储存1个月之后,所述药物组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质;其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。

[0077] 在一个实施方案中,固体冻干组合物在室温下储存1个月之后,所述药物组合物包含少于0.2%的化合物9。

[0078] 在一个实施方案中,固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述药物组合物包含少于约0.4%的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一个实施方案中,固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后,所述药物组合物包含少于约0.4%的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0079] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述药物组合物包含少于0.5％的杂质。

[0080] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述药物组合物包含少于0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质；其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述药物组合物包含少于0.1％的化合物10。

[0081] 在一个实施方案中，组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述药物组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质；其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存1个月之后，所述药物组合物包含少于0.2％的化合物9。

[0082] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.3％的杂质。

[0083] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.1％的化合物10。

[0084] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质，其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中，所述药物组合物包含少于0.2％的化合物9。

[0085] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含浓度为约≥15mg/ml的化合物I。在一个实施方案中，所述药物组合物包含浓度为约≥25mg/ml的化合物I。

[0086] 在一个实施方案中，药物组合物包含填充剂。在一个实施方案中，所述填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。在一些实施方案中，所述填充剂是蔗糖。在其他实施方案中，所述填充剂是甘露醇。

[0087] 在一个实施方案中，所述药物组合物基本上不含化合物I的N-氧化物降解产物。在一个实施方案中，所述药物组合物基本上不含抗氧化剂。

[0088] 在一个实施方案中，所述药物组合物提供在约4至约6范围内的pH值。在一个实施方案中，所述药物组合物提供在约4至约5.5范围内的pH值。

[0089] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含约150mg的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0090] 在一个实施方案中，所述药物组合物处于小瓶中。

[0091] 在一个实施方案中，所述药物组合物在静脉内溶液/流体袋或静脉内溶液管线中进一步稀释。

[0092] 在一个实施方案中，本公开提供一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含一种或多种选自由以下组成的组的化合物：化合物1、化合物7、化合物8、化合物9和化合物10。

[0093] 在一个实施方案中，本公开提供一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含化合物1。

[0094] 在一个实施方案中，本公开提供一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含化合物7。

[0095] 在一个实施方案中，本公开提供一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；其中所述组合物还包含化合物8。

[0096] 在一个实施方案中，本公开提供一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物I或

其药学上可接受的盐和/或溶剂合物;其中所述组合物还包含化合物9。

[0097] 在一个实施方案中,本公开提供一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物;其中所述组合物还包含化合物10。

[0098] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,以及化合物9和化合物10。在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物、化合物1、化合物7、化合物8、化合物9和化合物10。在一个实施方案中,所述药物组合物还包含一种或多种选自由以下组成的组的化合物:化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物11和化合物12。在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,以及化合物1-12。

[0099] 在一个实施方案中,本公开涉及化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐是分离的。在另一个实施方案中,化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐是纯化的。在一些实施方案中,所述化合物是

[0100] 在其他实施方案中,本公开涉及化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐中的至少一者,其是基本上纯的。在一些实施方案中,化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐中的至少一者是至少约95%纯的。在另一个实施方案中,化合物7或其药学上可接受的盐是至少95%纯的。

[0101] 在一个实施方案中,本公开涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的赋形剂,以及化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐中的至少一者。在另一个实施方案中,本公开涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的赋形剂,以及化合物1和8-10或其药学上可接受的盐中的至少一者。

[0102] 在一个实施方案中,如本文所公开的药物组合物中的任一者中的化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐是基本上纯的。在一些实施方案中,如本文所公开的药物组合物中的任一者中的化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐是至少约95%纯的。在其他实施方案中,如本文所公开的药物组合物中的任一者中的化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐是至少约97%纯的。在一些实施方案中,如本文所公开的药物组合物中的任一者中的化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐是至少95%纯的。在其他实施方案中,如本文所公开的药物组合物中的任一者中的化合物1-6和8-12或其药学上可接受的盐是至少97%纯的。

[0103] 在一个实施方案中,本公开涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的赋形剂,以及基本上纯的化合物7或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,如本文所公开的药物组合物中的任一者中的化合物7或其药学上可接受的盐是约95%纯的。在一个实施方案中,如本文所公开的药物组合物中的任一者中的化合物7或其药学上可接受的盐是95%纯的。

[0104] 在本公开的一个实施方案中,如本文所公开的药物组合物中的任一者中的化合物1-12或其药学上可接受的盐相对于其中BRCA2是野生型的亲本细胞系对BRCA2缺失(null)细胞系展现敏感性。在一个实施方案中,敏感性高至少两倍。在其他实施方案中,敏感性高至少二十倍。在一些实施方案中,敏感性高至少200倍。

[0105] 在一个实施方案中,如本文所公开的药物组合物还包含至少一种药物活性剂。在一个实施方案中,所述至少一种药物活性剂是PARP抑制剂或CDK抑制剂。

[0106] 在一个实施方案中，如本文所公开的药物组合物还包含至少一种选自以下的PARP抑制剂：4-(3-(1-(环丙羰基)哌嗪-4-羰基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(奥拉帕尼(olaparib)，AZD2281，Ku-0059436)、2-[(2R)-2-甲基吡咯烷-2-基]-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺(维利帕尼(veliparib)，ABT-888)、(8S，9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1，2，4-三唑-5-基)-8，9-二氢-2H-吡啶并[4，3，2-de]酞嗪-3(7H)-酮(他拉唑帕尼(talazoparib)，BMN 673)、4-碘-3-硝基苯甲酰胺(依尼帕尼(iniparib)，BSI-201)、8-氟-5-(4-((甲氨基)甲基)苯基)-3，4-二氢-2H-氮呼并[5，4，3-cd]吲哚-1(6H)-酮磷酸(卢卡帕尼(rucaparib)，AG-014699，PF-01367338)、2-[4-[(二甲氨基)甲基]苯基]-5，6-二-氢咪唑并[4，5，1-jk][1，4]苯并二氮杂卓-7(4H)-酮(AG14361)、3-氨基苯甲酰胺(INO-1001)、2-(2-氟-4-((S)-吡咯烷-2-基)苯基)-3H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(A-966492)、N-(5，6-二-氢-6-氧基-2-啡啶基)-2-乙酰胺盐酸盐(PJ34，PJ34 HCl)、MK-4827、3，4-二氢-4-氧基-3，4-二氢-4-氧基-N-[(1S)-1-苯乙基]-2-喹唑啉丙酰胺(ME0328)、5-(2-氧基-2-苯基乙氧基)-1(2H)-异喹啉酮(UPF-1069)或4-[[4-氟-3-[(4-甲氧基-1-哌啶基)羰基]苯基]甲基]-1(2H)-酞嗪酮(AZD 2461)。

[0107] 在一个实施方案中，如本文所公开的药物组合物还包含至少一种选自以下的CDK抑制剂：AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、夫拉平度(flavopyridol)、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、塞利希布(seliciclib)(CYC202，R-罗斯维汀(R-roscovitine))、ZK-304709AT7519M、P276-00、SCH 727965、AG-024322、LEE011、LY2835219、P1446A-05、BAY 1000394、SNS-032或5-((3-氯苯基)氨基)苯并[c][2，6]萘啶-8-羧酸。

[0108] 在一个实施方案中，本发明提供一种用于治疗或改善受试者的细胞增殖病症的方法，其中所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的药物组合物中的任一者。在如本文所述的方法的一个实施方案中，将所述药物组合物直接注射至所述受试者中。在其他实施方案中，将所述药物组合物在之后施用至所述受试者的静脉内溶液/流体袋或静脉内管线中稀释。

[0109] 在一个实施方案中，所述细胞增殖病症是如本文所述的方法中的癌症。在另一个实施方案中，癌症选自由以下组成的组：血红素癌、结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、尤因肉瘤(Ewing's sarcoma)、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、肾癌、骨肉瘤、心脏癌、子宫癌、胃肠道恶性肿瘤以及喉癌和口腔癌。在一些实施方案中，所述癌症选自由以下组成的组：乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、尤因肉瘤、头颈癌和宫颈癌。在一个实施方案中，所述血红素癌选自由以下组成的组：白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和多发性骨髓瘤。

[0110] 在一个实施方案中，通过如本文所述的方法治疗或改善的癌症是同源重组(HR)依赖性双链断裂(DSB)修复缺陷型癌症或非同源末端连接(NHEJ)DSB修复缺陷型癌症。在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善受试者的癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的药物组合物，其中所述癌症是BRCA突变型或BRCA样突变型癌症。在一些实施方案中，所述BRCA突变型癌症是BRCA2突变型癌症。在其他实施方案中，所述BRCA突变型或BRCA样突变型癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。在一个实施方案中，所述BRCA突变型或BRCA样突变型癌症是乳腺癌或前列腺癌。

[0111] 在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善受试者的癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的药物组合物，其中所述癌症是BRCA2缺陷型或BRCA1缺陷型癌症。在一些实施方案中，所述癌症是BRCA2缺陷型癌症。

[0112] 在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善人类受试者的细胞增殖病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的药物组合物。在一些实施方案中，所述人类受试者携带BRCA突变。在其他实施方案中，所述人类受试者携带BRCA2突变。

[0113] 在一个实施方案中，本文所提供的方法还包括施用一种或多种额外治疗剂。在一些实施方案中，所述一种或多种额外治疗剂是抗癌剂或免疫治疗剂。在一个实施方案中，所述一种或多种治疗活性剂是免疫治疗剂。在一些实施方案中，一种或多种免疫治疗剂包括但不限于单克隆抗体、免疫效应细胞、过继细胞转移、免疫毒素、疫苗或细胞因子。

[0114] 在另一个实施方案中，本文所提供的方法还包括在施用药物组合物之前、在施用药物组合物期间或在施用药物组合物之后向患者施用放射疗法，所述药物组合物包含如本文所述的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0115] 在本文所公开的方法中的任一者的一个实施方案中，静脉内施用所述治疗有效量的如本文所述的包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的药物组合物中的任一者。在一个实施方案中，所述药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约25mg至约850mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在一个实施方案中，所述药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约150mg至约750mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在一个实施方案中，所述药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约375mg至约750mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在一个实施方案中，所述药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约550mg至约750mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在一个实施方案中，所述药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约25mg至约250mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在另一个实施方案中，所述药物组合物包含每所述受试者的体表面积(m^2)约50mg至约170mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在另一个实施方案中，所述药物组合物包含约150mg的所述化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0116] 在如本文所公开的治疗癌症的方法的一个实施方案中，所述方法还包括共同施用一种或多种额外治疗剂和/或放射疗法。在一个实施方案中，所述一种或多种额外治疗剂是抗癌剂或免疫治疗剂。

[0117] 在一个实施方案中，本发明提供一种抑制受试者中的Pol I转录的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如本文所述的包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的药物组合物中的任一者。在一个实施方案中，所述Pol I转录抑制是在外周血液单核细胞中。在其他实施方案中，在施用治疗有效量的所述药物组合物之后1小时能够观测到约15％或更大的平均抑制水平。在一个实施方案中，静脉内施用所述治疗有效量的如本文所述的包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的药物组合物。在如本文所述的方法的一个实施方案中，将所述药物组合物直接注射至所述受试者中。在其他实施方案中，将所述药物组合物在之后施用至所述受试者的静脉内溶液/流体袋或静脉内

管线中稀释。

[0118] 在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善受试者的细胞增殖病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所公开的包含化合物1-12或其药学上可接受的盐中的至少一者的药物组合物中的任一者。在一个实施方案中，所述细胞增殖病症是癌症。

[0119] 在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善受试者的癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所公开的包含化合物1-12或其药学上可接受的盐中的至少一者的药物组合物中的任一者，其中所述癌症选自由以下组成的组：血红素癌、结肠直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、骨癌、尤因肉瘤、皮肤癌、肾癌、骨肉瘤和心脏癌。在一些实施方案中，所述癌症选自由以下组成的组，其中所述癌症选自由以下组成的组：乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、尤因肉瘤、头颈癌和宫颈癌。在一个实施方案中，所述血红素癌选自由以下组成的组：白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和多发性骨髓瘤。

[0120] 在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善受试者的癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所公开的包含化合物1-12或其药学上可接受的盐中的至少一者的药物组合物中的任一者，其中所述癌症是BRCA突变型癌症。在一些实施方案中，所述BRCA突变型癌症是BRCA2突变型癌症。在其他实施方案中，所述BRCA突变型癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。在一个实施方案中，所述BRCA突变型癌症是乳腺癌或前列腺癌。

[0121] 在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善受试者的癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所公开的包含化合物1-12或其药学上可接受的盐中的至少一者的药物组合物中的任一者，其中所述癌症是BRCA2缺陷型或BRCA1缺陷型癌症。在一些实施方案中，所述癌症是BRCA2缺陷型癌症。

[0122] 在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善人类受试者的细胞增殖病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所公开的包含化合物1-12或其药学上可接受的盐中的至少一者的药物组合物中的任一者。在一些实施方案中，所述人类受试者携带BRCA突变。在其他实施方案中，所述人类受试者携带BRCA2突变。

附图说明

[0123] 图1是如实施例4中所述的运行1的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0124] 图2是如实施例4中所述的运行1的差示扫描量热法(DSC)热谱图的放大。

[0125] 图3是如实施例4中所述的运行1的差示扫描量热法(DSC)热谱图的放大。

[0126] 图4是如实施例4中所述的运行2的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0127] 图5是如实施例4中所述的运行2的差示扫描量热法(DSC)热谱图的放大。

[0128] 图6是如实施例4中所述的运行2的差示扫描量热法(DSC)热谱图的放大。

[0129] 图7是如实施例4中所述的运行2的差示扫描量热法(DSC)热谱图的放大。

[0130] 图8是如实施例4中所述的运行3的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0131] 图9是如实施例4中所述的运行3的差示扫描量热法(DSC)热谱图的放大。

[0132] 图10是如实施例4中所述的运行4的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0133] 图11是如实施例4中所述的运行4的差示扫描量热法(DSC)热谱图的放大。

[0134] 图12A是含有化合物I(无填充剂或其他赋形剂)的溶液的加温曲线的DSC热谱图。

[0135] 图12B是化合物I的冻干溶液(表19的溶液)的加温曲线的DSC热谱图。

[0136] 图13示出DLD1和同基因$BRCA2^{-/-}$细胞系中的化合物I的细胞增殖测定结果。

[0137] 图14A示出在28天治疗进程内,接受化合物I的小鼠(BRCA野生型)中的肿瘤体积的变化。媒介物对照组(n=4);治疗组(n=8)。

[0138] 图14B示出在28天治疗进程内,接受化合物I的小鼠(BRCA1突变型)中的肿瘤体积的变化。媒介物对照组(n=4);治疗组(n=8)。

[0139] 图14C示出在28天治疗进程内,接受化合物I的小鼠(BRCA2突变型)中的肿瘤体积的变化。媒介物对照组(n=4);治疗组(n=8)。

[0140] 图15A示出对于实施例16的研究1-4中的IV施用,在整个给药方案中小鼠中的化合物I浓度-时间数据的复合显示。图15B示出对于或实施例16的研究1、2和4中的施用,在整个给药方案中小鼠化合物I浓度-时间数据的复合显示。

[0141] 图16A示出按患者来源的异种移植模型CTG-0012进一步分层的在向无胸腺裸鼠给予化合物I之后所观测到的肿瘤体积的时程。图16B示出按患者来源的异种移植模型CTG-0888进一步分层的在向无胸腺裸鼠给予化合物I之后所观测到的肿瘤体积的时程。图16C示出按患者来源的异种移植模型HBCx-10进一步分层的在向无胸腺裸鼠给予化合物I之后所观测到的肿瘤体积的时程。图16D示出按患者来源的异种移植模型HBCx-14进一步分层的在向无胸腺裸鼠给予化合物I之后所观测到的肿瘤体积的时程。图16E示出按患者来源的异种移植模型HBCx-15进一步分层的在向无胸腺裸鼠给予化合物I之后所观测到的肿瘤体积的时程。

[0142] 图17A示出在实施例16中论述的IV施用之后,小鼠中的化合物I浓度-时间的视觉预测性检查评估。

[0143] 图17B示出在实施例16中论述的口服施用之后,小鼠中的化合物I浓度-时间的视觉预测性检查评估。

[0144] 图18对化合物I(A=化合物I)制剂产品进行的UV色谱图(顶部)和萃取离子色谱图(底部)。

[0145] 图19A示出细胞增殖测定中的化合物I的剂量反应曲线。

[0146] 图19B示出细胞增殖测定中的化合物1的剂量反应曲线。

[0147] 图19C示出细胞增殖测定中的化合物7的剂量反应曲线。

[0148] 图19D示出细胞增殖测定中的化合物8的剂量反应曲线。

[0149] 图19E示出细胞增殖测定中的化合物9的剂量反应曲线。

[0150] 图19F示出细胞增殖测定中的化合物10的剂量反应曲线。

具体实施方式

[0151] 本发明涉及稳定化G-四链体(G4)和/或抑制Pol I的四环喹诺酮化合物的固体冻干形式,以及四环喹诺酮化合物的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式。这些固体物质可配制成药物组合物并且用于治疗以细胞增殖为特征的病症。

[0152] 定义

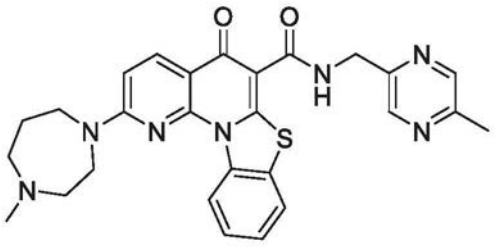
[0153] 应当理解，本文所用的术语仅出于描述特定实施方案的目的，而并非旨在进行限制。

[0154] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本申请所属领域中的普通技术人员通常所理解相同的含义。虽然可以在本申请的实践或测试中使用与本文所述的方法和材料类似或等效的任何方法和材料，但在本文中描述代表性方法和材料。

[0155] 遵循存在已久的专利法公约，在用于本申请(包括权利要求)中时，术语“一个/种”和“所述”意指“一个/种或多个/种”。因此，举例而言，对“载体”的提及包括一种或多种载体、两种或更多种载体等的混合物。

[0156] 术语“一种或多种本发明的化合物”或“一种或多种本发明化合物”是指2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧基-5H-7-硫杂-1,11b-二氮杂-苯并[c]芴-6-羧酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-酰胺(化合物I)或其异构体、盐、N-氧化物、亚砜、砜或溶剂合物，或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯。

[0157] 本申请通篇所描述的化合物I的固体冻干形式包括化合物I的任何单一异构体，或任何数目的化合物I的异构体的混合物的固体冻干形式。

[0158] 

化合物 I

[0159] 化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯涉及如本文所述的化合物I。

[0160] 如本文所用，术语化合物的“降解产物”意指化合物随时间推移的化学变化。化合物的常见降解产物常常是(但不限于)化合物的水解、氧化、脱羧和异构化的产物。

[0161] 如本文所用，术语“氧化产物”或“氧化副产物”是指所述产物的氧化衍生物(将氧添加至结构)，包括(但不限于)醇、醛、酮、N-氧化物、亚砜和砜衍生物。在一个实施方案中，氧化可在烃上发生以形成新的醇、醛或酮部分。在另一个实施方案中，氧化可在氮上发生以形成N-氧化物部分。在一些实施方案中，氧化可在硫上发生以形成亚砜或砜部分。在一个实施方案中，氧化产物可通过质谱法鉴定，其中观测到添加16个原子质量单元(例如N-氧化物和羟基类氧化)或添加14个原子质量单元(例如将亚甲基氧化为酮基)。

[0162] 如本文所用，术语化合物的“杂质”意指除化合物以外的化学品，包括化合物的衍生物，或由于不完全纯化而伴随化合物残留，或随时间推移(诸如在稳定性测试、化合物的制剂产生或化合物储存期间)产生的化合物的降解产物。

[0163] 术语“共同施用(co-administration/coadministration)”是指以组合方式，即共同以协同方式施用由以下复溶的制剂或组合物：(a)化合物I的固体冻干形式，或化合物I的药学上可接受的盐、溶剂合物和/或前药的固体冻干形式；和(b)一种或多种额外治疗剂和/或放射疗法。

[0164] 术语“异构体”是指具有相同化学式但可具有不同立体化学式、结构式或原子的特定布置的化合物。异构体的实例包括立体异构体、非对映异构体、对映异构体、构象异构体、

旋转异构体、几何异构体和阻转异构体。

[0165] “N-氧化物”也称为胺氧化物或胺-N-氧化物，其意指经由氧化本发明的化合物的胺基衍生自本发明的化合物的化合物。N-氧化物通常含有官能团$R_3N^+-O^-$(有时书写为$R_3N=O$或$R_3N\rightarrow O$)。

[0166] 术语“酯”是指本发明的化合物的任何酯，其中分子的任何-COOH官能团被-COOR官能团置换，其中酯的R部分是形成稳定酯部分的任何含碳基团，所述含碳基团包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基及其经取代的衍生物。术语“酯”包括但不限于其药学上可接受的酯。药学上可接受的酯包括但不限于酸基的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基和杂环基酯，所述酸基包括但不限于羧酸、磷酸、次膦酸、磺酸、亚磺酸和硼酸。

[0167] “亚砜”是指经由硫(S)原子的氧化衍生自本发明的化合物的化合物。亚砜通常书写为-S(=O)-、-S(O)-或-(S→O)-。“砜”是指经由进一步氧化硫原子衍生自本发明的化合物的化合物。砜通常书写为$-S(=O)_2-$、$-S(O)_2-$或$-(S(\rightarrow O)_2)-$。

[0168] “酮杂质”是指化合物的副产物，其中亚甲基($-CH_2-$)被氧化为酮基(-C(=O)-)。

[0169] 如本文所用，术语“室温”意指21摄氏度至27摄氏度。

[0170] 术语“组合物”表示呈物理形式，诸如固体、液体、气体的一种或多种物质或它们的混合物。组合物的一个实例是药物组合物，即涉及、制备用于或用于医疗治疗的组合物。术语“制剂”也用于指示呈物理形式，诸如固体、液体、气体的一种或多种物质或它们的混合物。

[0171] 术语“羧酸”是指以一个或多个羧基为特征的有机酸，诸如乙酸和草酸。“磺酸”是指具有通式$R-(S(O)_2-OH)_n$的有机酸，其中R是有机部分并且n是大于零的整数，诸如1、2和3。术语“多羟基酸”是指含有两个或更多羟基的羧酸。多羟基酸的实例包括但不限于乳糖酸、葡糖酸和半乳糖。

[0172] 如本文所用，“药学上可接受的”意指在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等，与合理效益/风险比相称，并且对其预期用途有效。

[0173] “盐”包括活性剂的衍生物，其中活性剂通过制备其酸或碱加成盐而修饰。优选地，盐是药学上可接受的盐。此类盐包括但不限于药学上可接受的酸加成盐、药学上可接受的碱加成盐、药学上可接受的金属盐、铵盐和烷基化铵盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。合适无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、硝酸等。合适有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、双羟萘酸、双亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、羟基萘甲酸盐、甘油磷酸盐、酮戊二酸盐等。碱加成盐包括但不限于乙二胺、N-甲基-葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N′-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苯甲基苯乙基胺、二乙胺、哌嗪、三-(羟甲基)-氨基甲烷、四甲基氢氧化铵、三乙胺、二苯甲基胺、安非胺(ephenamine)、脱氢枞胺、N-乙基哌啶、苄胺、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、碱性氨基酸(例如赖氨

酸和精氨酸二环己胺)等。金属盐的实例包括锂盐、钠盐、钾盐、镁盐等。铵盐和烷基化铵盐的实例包括铵、甲基铵、二甲基铵、三甲基铵、乙基铵、羟基乙基铵、二乙基铵、丁基铵、四甲铵盐等。有机碱的实例包括赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱等。用于制备药学上可接受的盐及其制剂的标准方法是本领域中众所周知的,并且公开于各种参考文献中,所述参考文献包括例如"Remington:The Science and Practice of Pharmacy",A.Gennaro,编,第20版,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,PA。

[0174] 如本文中所用,"溶剂合物"意指由溶合作用(溶剂分子与本发明的化合物的分子或离子的组合)形成的复合物,或由溶质离子或分子(本发明的化合物)与一个或多个溶剂分子组成的聚集物。在本发明中,优选的溶剂合物是水合物。水合物的实例包括但不限于半水合物、单水合物、二水合物、三水合物、六水合物等。本领域普通技术人员应当理解本发明化合物的药学上可接受的盐同样可以溶剂合物形式存在。溶剂合物通常经由水合或由本发明的无水化合物自然吸收水分形成,所述水合为制备本发明化合物的任一部分。包括水合物的溶剂合物可在化学计量比中一致,例如,每个溶剂合物分子或每个水合物分子具有两个、三个、四个盐分子。另一种可能性,例如,两个盐分子在化学计量上与三个、五个、七个溶剂分子或水合物分子相关。用于结晶的溶剂,诸如醇(尤其是甲醇和乙醇)、醛、酮(尤其是丙酮)、酯(例如乙酸乙酯)可嵌入于晶栅中。优选是药学上可接受的溶剂。

[0175] 如本文关于药代动力学的生物利用度所用的术语"基本上相似"意指两种或更多种治疗活性剂或药物在受试者中提供相同的治疗效果。

[0176] 如本文所用,术语"基本上不含"意指当以所建议剂量施用时不含治疗有效量的化合物,但可包括痕量的呈非治疗有效量的化合物。

[0177] 术语"赋形剂"、"载体"和"媒介物"在本申请通篇中可互换使用并且表示与本发明的化合物一起施用的物质。

[0178] "治疗有效量"意指进一步配制或复溶于组合物中的固体冻干形式在施用至患者以用于治疗疾病或其他不期望医学疾患时足以具有相对于该疾病或疾患的有益效果的量。治疗有效量将视固体冻干形式、疾病或疾患及其严重程度以及待治疗的患者的年龄、重量等而变化。确定给定固体冻干形式的治疗有效量是在本领域的一般技能内并且仅需要常规实验。

[0179] 如本文所用,关于本文所述的化合物的术语"额外药剂"或"额外治疗剂"或"额外治疗活性剂"是指经施用以引发治疗效果的除化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯以外的活性剂。一种或多种药剂可针对与本公开的化合物意欲治疗或改善的疾患(例如癌症)相关的治疗效果,或者药剂可意欲治疗或改善潜在疾患的症状(例如肿瘤生长、出血、溃疡、疼痛、肿大淋巴结、咳嗽、黄疸、肿胀、失重、恶病质、出汗、贫血、副肿瘤现象、血塞等)或进一步减少本公开的化合物的副作用的出现或严重程度。

[0180] 如本文所用,短语"以细胞增殖为特征的病症"或"以细胞增殖为特征的疾患"包括但不限于癌症、良性肿瘤和恶性肿瘤。癌症和肿瘤的实例包括但不限于以下各项的癌症或肿瘤生长:结肠直肠、乳房(包括炎性乳腺癌)、肺、肝脏、胰腺、淋巴结、结肠、前列腺、脑、头颈、皮肤、肾、骨肉瘤、血液和心脏(例如白血病、淋巴瘤和癌)。

[0181] 术语"治疗"意指减轻、缓解、延迟、减少、改善或控制受试者的疾患的至少一种症状中的一者或多者。术语"治疗"还可意指遏制、延迟发作(即在疾患的临床表现之前的时

段)或降低疾患发展或恶化的风险中的一者或多者。

[0182] 如本文所用,术语“患者”或“受试者”包括人类和动物,优选是哺乳动物。

[0183] 如本文所用,术语“抑制”或“降低”细胞增殖意指当与不经受本申请的方法和组合物的增殖性细胞相比时,如使用本领域普通技术人员已知的方法所测量的细胞增殖量减缓、减少或例如遏止例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。

[0184] 如本文所用,术语“细胞凋亡”是指固有的细胞自毁或自杀程序。响应于触发刺激,细胞经受一连串的事件,包括细胞收缩、细胞膜出泡和彩色凝结以及破碎。这些事件以细胞转化为膜结合的粒子团簇(凋亡小体、)告终,所述团簇之后由巨噬细胞吞噬。

[0185] 除非另外指明,否则本说明书和权利要求中所用的表示成分数量、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况中均由术语“约”修饰。因此,除非相反指明,否则本说明书和所附权利要求中所阐述的数值参数为近似值,这些值可视本申请试图获得的所需特性而变化。

[0186] 化合物I

[0187] 化合物I是以合成方式衍生的小分子,其可选择性结合DNA G-四链体(G4、)结构并且使其稳定化。化合物I的关键属性包括经由G4稳定化诱导DNA损伤,所述G4稳定化依赖于完整BRCA1/2和其他同源重组介导的分解通路。影响BRCA1/2和同源重组(HR)缺陷型肿瘤细胞的累积突变导致合成致死。

[0188] 化合物I在多种不同遗传背景(结肠、乳房和卵巢、)和不同物种来源(小鼠和人类)的细胞系中展示对BRCA1/2缺陷型细胞的特异性毒性。当与同基因野生型对照细胞比较时,化合物I在异种移植模型中的BRCA2基因敲除肿瘤细胞中展现广泛的活性治疗指数。不受任何理论束缚,迄今的数据把化合物I的抗肿瘤活性归为结合G4 DNA结构并使其稳定化,并且阻碍DNA复制复合物的进展并且诱导单链DNA间隙或断裂。化合物I诱导的DNA损伤的修复需要BRCA通路,在无BRCA基因存在的情况下受损的DNA损伤修复将导致致死。BRCA缺陷型细胞可由化合物I在低药物浓度下杀死,化合物I在所述低药物浓度下在抑制rDNA转录方面无效,这表明不受任何理论束缚,用于治疗BRCA缺陷型癌症的剂量低于抑制RNA聚合酶I和破坏核官能团所需的剂量。

[0189] 化合物I对多种癌细胞系展现抗增殖活性。参见实施例11。

[0190] 化合物I及其组合物的冻干固体形式

[0191] 在一个实施方案中,本发明提供化合物I(游离碱)的固体冻干形式。在另一个实施方案中,本发明提供化合物I的药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式。

[0192] 在一个实施方案中,本发明提供化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式,其中所述组合物在用稀释剂复溶后具有约4至约6的pH值。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的复溶溶液具有约4至约5.5的pH值。在一些实施方案中,用于复溶的稀释剂是于水中的5%右旋糖或于水中的5%葡萄糖。

[0193] 配制为即用型溶液(25mg/mL,在50mM磷酸二氢钠中,pH 6.0)的非冻干化合物I已显示具有有限的稳定性并且因此需要频繁(例如每6个月、)且重复制造以维持供应。参见实施例1。通过HPLC测定,在25℃/60%RH下储存3个月和6个月的即用型溶液显示超过1%的杂

质。另外，通过HPLC测定，在40℃/75％RH下储存3个月的即用型溶液显示超过2％的杂质并且在40℃/75％RH下储存6个月时显示超过3％的杂质(表1和表2)。

[0194] 在一个实施方案中，本发明提供化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式，其中当与包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的常规即用型制剂比较时，所述固体冻干形式具有优异的保存期。在另一个实施方案中，本发明提供化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式，其中当与包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的常规即用型制剂比较时，所述固体冻干形式在储存期间更加稳定。本发明人发现，在制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的过程期间维持可溶性氧含量≤1.0ppm在提高稳定性方面至关重要。

[0195] 在一个实施方案中，固体冻干组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述组合物包含少于0.5％的杂质。在另一个实施方案中，组合物包含少于0.3％的杂质。

[0196] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存6个月之后，所述组合物包含少于0.7％的杂质。在另一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存3个月之后，所述组合物包含少于0.5％的杂质。在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存6个月之后，所述组合物包含少于约0.5％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0197] 在一个实施方案中，本公开提供一种组合物，所述组合物包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述组合物包含少于约3％的杂质。在一个实施方案中，本公开提供一种组合物，所述组合物包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述组合物包含少于约2％的杂质。在一个实施方案中，本公开提供一种组合物，所述组合物包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述组合物包含少于约1％的杂质。在一个实施方案中，本公开提供一种组合物，所述组合物包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述组合物包含少于约0.5％的杂质。在一些实施方案中，通过高效液相色谱法(HPLC)以面积％形式测量化合物I的纯度和杂质。在另一个实施方案中，HPLC是反相HPLC。在另一个实施方案中，通过使用以下参数使复溶组合物在反相HPLC上运行来测定化合物I的杂质：

[0198] RP-HPLC色谱参数(酸流动相)

[0199]

参数	条件
柱	Agilent Zorbax SB-CN，4.6 x 150 mm，5 μm
流动相 A	950/50/2 水/乙腈/高氯酸
流动相 B/洗针液	50/50 甲醇/乙腈
稀释剂	于水中的 0.1%三氟乙酸
进样体积	20 μL
运行时间	40 min
检测波长	240 nm

[0200]

[0201] RP-HPLC色谱参数(碱流动相)

[0202]

参数	条件
柱	Waters XBridge Phenyl，150mm(L) x 4.6mm (ID)，3.5μM
流动相 A	10 mM Na_2HPO_4，pH11.0
流动相 B/洗针液	甲醇
稀释剂	于水中的 0.1%三氟乙酸
进样体积	10μL
运行时间	58 min
检测波长	240 nm

[0203] 在一个实施方案中，使用上述利用酸流动相的RP-HPLC色谱条件测定如本文所公开的化合物和组合物中的任一者的纯度和杂质。在一个实施方案中，根据实施例5测定如本文所公开的化合物和组合物中的任一者的纯度和杂质。

[0204] 在一个实施方案中，使用上述利用碱流动相的RP-HPLC色谱条件测定如本文所公开的化合物和组合物中的任一者的纯度和杂质。在一个实施方案中，根据实施例10测定如本文所公开的化合物和组合物中的任一者的纯度和杂质。

[0205] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天之后，所述组合物包含少于约3%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天之后，所述组合物包含少于约2%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天之后，所述组合物包含少于约0.5%的杂质。

[0206] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于约3%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于约2%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于约0.5%的杂质。

[0207] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天之后，所述组合物包含少于约3%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天之后，所述组合物包含少于约2%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天之后，所述组合物包含少于约0.5%的杂质。

[0208] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合

物的组合物在室温下储存至少24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3%、少于约2%、少于约1%或少于约0.5%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约2%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5%的杂质。

[0209] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。

[0210] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周、至少约10周、至少约11周、至少约12周、至少约13周、至少约14周或至少约15周之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。

[0211] 在其他实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约13个月、至少约14个月、至少约15个月、至少约16个月、至少约17个月、至少约18个月、至少约19个月、至少约20个月、至少约21个月、至少约22个月、至少约23个月或至少约24个月之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。在其他实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月之后，所述组合物包含少于约1%的杂质。

[0212] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约-20℃下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约-20℃下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2%的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约-20℃下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组

合物包含少于约0.1％的杂质。在一个实施方案中，组合物储存约1个月、约2个月或约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月或其间的任何子范围。

[0213] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约5℃下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约5℃下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约5℃下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的杂质。在一个实施方案中，组合物储存约1个月、约2个月或约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月或其间的任何子范围。

[0214] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至少36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约2％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1.5％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在一个实施方案中，组合物储存约1个月、约2个月或约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月、约24个月、约25个月、约26个月、约27个月、约28个月、约29个月、约30个月、约31个月、约32个月或约33个月、约34个月、约35个月或约36个月。在一个实施方案中，当组合物储存在约2℃至约8℃下时，所述组合物处于环境相对湿度下。在一个实施方案中，组合物在环境相对湿度下储存在约2℃下、约3℃下、约4℃下、约5℃下、约6℃下、约7℃下或约8℃下。在一个实施方案中，组合物在环境相对湿度下储存在约5℃下。

[0215] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约25℃/60％相对湿度(RH)下储存至少36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约25℃/60％相对湿度(RH)下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体

冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约2％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1.5％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，组合物在约25℃/60％RH下储存至多24个月。在一个实施方案中，组合物储存约1个月、约2个月或约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月、约24个月、约25个月、约26个月、约27个月、约28个月、约29个月、约30个月、约31个月、约32个月或约33个月、约34个月、约35个月或约36个月。

[0216] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约30℃/65％RH下储存至少3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约30℃/65％RH下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约30℃/65％RH下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约2％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约30℃/65％RH下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1.5％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约30℃/65％RH下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在一个实施方案中，组合物储存约1个月、约2个月或约3个月。

[0217] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约40℃/75％RH下储存至少3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约40℃/75％RH下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约40℃/75％RH下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约2％的杂质。在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约40℃/75％RH下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1.5％的杂质。在一个实施方案中，组合物储存约1个月、约2个月或约3个月。

[0218] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在50℃下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在50℃下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其

药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在50℃下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在其他实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在50℃下储存约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。

[0219] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。在其他实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下储存约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。

[0220] 在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天之后，所述组合物包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天之后，所述组合物包含少于约0.4％、少于约0.3％或少于约0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

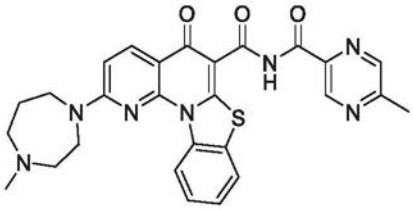
[0221] 在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天之后，所述组合物包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天之后，所述组合物包含少于约0.4％、少于约0.3％或少于约0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0222] 在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述组合物包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

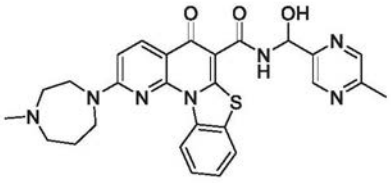
[0223] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的氧化产物。在一个

实施方案中，在制备固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的过程期间维持可溶性氧≤1.0ppm在提供基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的氧化产物的组合物方面至关重要。在一个实施方案中，在制备固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的过程期间维持可溶性氧＜1ppm在提供基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的氧化产物的组合物方面至关重要。

[0224] 在一个实施方案中，化合物I的氧化产物选自：

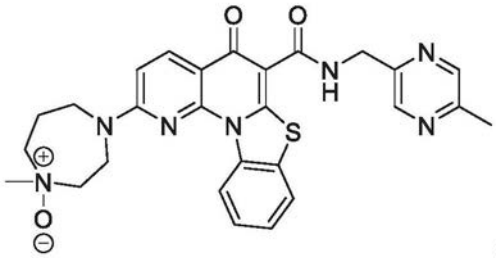


(10)；

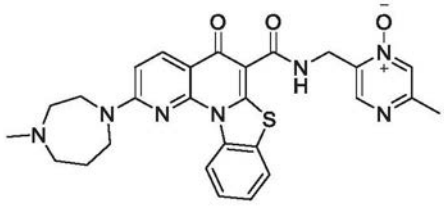


(4)；

[0225]

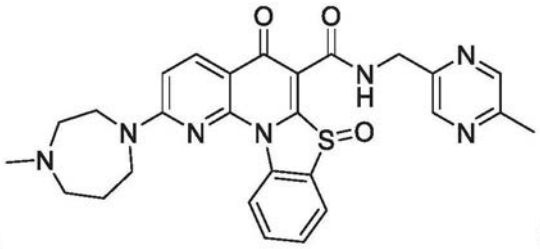


(9)；



(2)；

[0226]

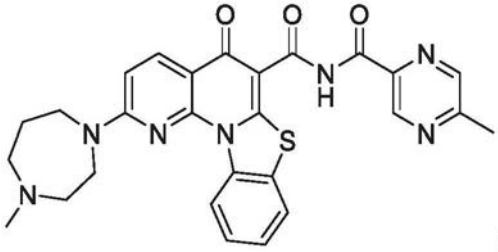


或

(3)。

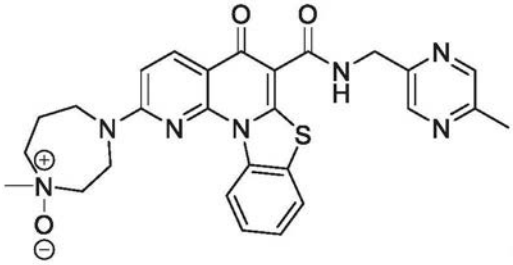
在一个实施方案中，氧化产物是酮产物。在一些实施方案中，氧化产物是N-氧化物产物。在一个实施方案中，酮产物是化合物10。在一个实施方案中，N-氧化物产物是化合物9。

[0227] 在一个实施方案中，固体冻干组合物包含少于0.1%的



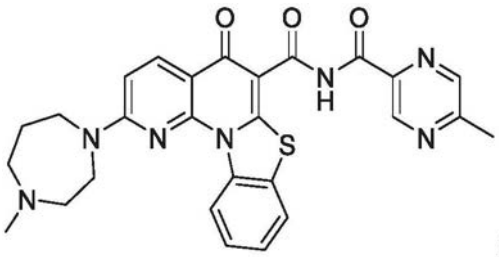
(10)。

在另一个实施方案中，固体冻干组合物包含少于0.2%的由化合物I的氧化所产生的杂质，其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在其他实施方案中，固体冻干组合物包含少于0.2%的



(9)。

[0228] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天之后，所述组合物包含少于约0.1%的



(10)。

在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存1个月之后，所述组合物包含少于约0.1%的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2%的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.3%的化合物10。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或1个月。

[0229] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.3%的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2%的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.1%的化合物10。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或1个月。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.05%的化合物10。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或1个月。

[0230] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存少于或等于3个月之后，所述组合物包含少于约0.3%的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存少于或等于3个月之后，所述组合物包含少于约0.2%的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存少于或等于3个月之后，所述组合物包含少于约0.1%的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存少于或等于3个月之后，所述组合物包含少于约0.05%的化合物10。

[0231] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存少于或等于12个月之后，所述组合物包含少于约0.3%的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存少于或等于12个月之后，所述组合物包含少于约0.2%的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存少于或等于12个月之后，所述组合物包含少于约0.1%的化

合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物10。

[0232] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.6％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.6％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多12个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.6％的化合物10。

[0233] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.4％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。

[0234] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多12个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物10。

[0235] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.4％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。

[0236] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约5℃下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物10。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约5℃下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的化合物10。

[0237] 在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存14天之后，所述组合物包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存14天之后，所述组合物包含少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少14天。

[0238] 在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述组合物包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。

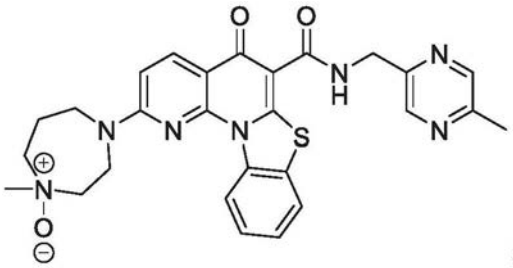
[0239] 在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在2℃至约30℃范围内的温度下和在其间的任何子范围下下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在2℃至约30℃范围内的温度下和在其间的任何子范围下储存约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。

[0240] 在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下、在约5℃下或在25℃/60％RH下储存至多3个月或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下、在约5℃下或在25℃/60％RH下储存至多3个月或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0241] 在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下、在约5℃下或在25℃/60％RH下储存至多3个月或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下、在约5℃下或在25℃/60％RH下储存至多3个月或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的化合物I的N-氧化物。

[0242] 在另一个实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的N-氧化物。

[0243] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存14天之后，所述组合物包含少于约0.2％的



(9)。

[0244] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或至少1个月。

[0245] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或至少1个月。

[0246] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多12个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物9。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少12个月。

[0247] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.4％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物9。

[0248] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.15％的化合物9。

[0249] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多12个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5％的化合物9。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少12个月。

[0250] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.4％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。

[0251] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下及其间的任何子范围下储存少于或等于28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物9。在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下及其间的任何子范围下储存少于或等于28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或至少1个月。

[0252] 在一些实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物基本上不含抗氧化剂。

[0253] 在其他实施方案中，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物基本上不含抗坏血酸。

[0254] 在一个实施方案中，本发明提供化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式，其中药代动力学特性和生物利用度与通过不同通路产生的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物没有显著不同。在另一个实施方案中，当复溶为IV输液或溶液时，化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式与通过不同通路产生的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物相比具有基本上相似或相同的生物利用度。

[0255] 在一个实施方案中，本发明提供化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式，其中所述固体冻干形式包含填充剂。在一些实施方案中，填充剂可以是蔗糖、甘露醇或海藻糖。在一个实施方案中，填充剂是甘露醇。在另一个实施方案中，填充剂是蔗糖。

[0256] 在本发明的一个实施方案中，组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式和填充剂，它们的重量比为约6:1、约3:1、约3:2、约1:1、约3:4、约3:5、约1:2、约3:7、约3:8、约1:3、约3:10、约3:11或约1:4，或其中的任何其他值或数值范围。在一个实施方案中，组合物包含约3:2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式和填充剂。在一个实施方案中，组合物包含约3:10的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式和填充剂。

[0257] 在一个实施方案中，本发明提供化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式，其中固体冻干形式的水含量小于约5％、小于约4％、小于约3％、小于约2％或小于约1％。在一个实施方案中，本发明提供化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式，其中固体冻干形式的水含量小于1％。在一些实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的水含量小于约0.2％或小于约0.1％。在其他实施方案中，本公开的固体冻干形式的水含量小于约5％、约4.5％、约4％、约3.5％、约3％、约2.5％、约2％、约1.5％、约1％、约0.9％、约0.8％、约0.7％、约0.6％、约0.5％、约0.4％、约0.3％、约0.2％、约0.1％、约0.09％、约0.08％、约0.07％、约0.06％、约0.05％、约0.04％、约0.03％、约0.02％或约0.01％或其中的任何其他值或数值范围。

[0258] 在一个实施方案中，用于制备化合物I的固体冻干形式的化合物I样品包含化合物I多晶型A和/或E或化合物I的非多晶型形式。在一个实施方案中，用于制备化合物I的固体冻干形式的化合物I样品包含化合物I多晶型A和E。参见WO 2017/105382，其内容出于所有预期用途以引用方式整体并入本文。

[0259] 在一个实施方案中，固体冻干形式通过差示扫描量热法(DSC)来表征。DSC热谱图通常由对所测量的样品温度(以℃为单位)绘制以瓦特/克(“W/g”)为单位的归一化热流的图来表示。通常针对外推起始和结束(开始)温度、峰值温度和熔化热评估DSC热谱图。DSC热谱图的峰值特征值常常用作特征峰以将结构的一种形式与其他形式区分开。

[0260] 本领域技术人员认识到，针对相同化合物的给定固体形式的DSC热谱图的测量结果将在误差界限内变化。以℃表示的单峰特征值的值允许适当的误差界限。通常，误差界限表示为“±”。举例而言，约“53.09±2.0”的单峰特征值表示在约53.09+2范围内，即约55.09至约53.09-2，即约51.09。取决于样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人操作偏差等，本领域技术人员认识到单峰特征值的适当的界限误差可以是±2.5、±2.0、±1.5、±1.0、±0.5或更小。

[0261] 在一个实施方案中，固体冻干化合物I样品的储存可在约-20℃下、在约2℃至约8℃的范围下、在约5℃下、在室温下、在约25℃下、在约30℃下、在约40℃下或在约50℃下进行。在一个实施方案中，固体冻干化合物I样品的储存可持续冻干之后至少约14天、冻干之后至少约28天、冻干之后至少约42天、冻干之后至少约96天、冻干之后至少约6个月、冻干之后至少约12个月、冻干之后至少约24个月和/或至少约36个月的持续时间。在一个实施方案中，固体冻干化合物I样品的储存可持续冻干之后至少约1个月、冻干之后至少约2个月或冻

干之后至少约3个月的持续时间。在一个实施方案中，固体冻干化合物I样品的储存可持续冻干之后约14天、冻干之后约28天、冻干之后约42天、冻干之后约96天、冻干之后约6个月、冻干之后约12个月、冻干之后约24个月和/或约36个月的持续时间。在一个实施方案中，固体冻干化合物I样品的储存可持续冻干之后约1个月、冻干之后约2个月或冻干之后约3个月的持续时间。

[0262] 制备固体冻干形式的方法

[0263] 在一个实施方案中，本发明提供一种制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的方法。

[0264] 在一个实施方案中，本发明提供一种制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的方法，其中将包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液在冻干之前用氮气充气。在一个实施方案中，将用于制备包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液的所有试剂和溶液用氮气充气。在一个实施方案中，将用于制备包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液的所有试剂和溶液在制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的冻干形式的方法的每个步骤下用氮气充气，直至冻干步骤。在一个实施方案中，用于制备包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液的所有试剂和溶液中的可溶性氧(溶解氧含量)小于或等于1.0ppm(≤1.0ppm)。在一个实施方案中，在冻干之前包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液中的可溶性氧小于或等于1.0ppm。在一个实施方案中，在制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的冻干形式的过程期间，可溶性氧不高于1ppm。在一个实施方案中，使用配备有溶解氧探针的溶解氧测量仪(例如Mettler Toledo M400;Mettler Toledo InPro6860i)来测量可溶性氧。

[0265] 在一个实施方案中，制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的方法包括以下步骤：

[0266] a)将化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物添加至约5％至约15％填充剂溶液中；

[0267] b)使用酸水溶液、碱水溶液和/或缓冲盐或溶液将步骤a)的溶液的pH值调节至约4至约5之间；

[0268] c)在约-20℃至约-60℃之间冷冻步骤b)的溶液；

[0269] d)任选地在约-5℃至约-50℃之间退火，接着将温度降低回到约-30℃至约-60℃之间；

[0270] e)在约-30℃至约-50℃之间下对步骤c)或步骤d)启动真空；

[0271] f)在-10℃至约-40℃之间的第一温度下在减压下干燥；以及

[0272] g)在0℃至约30℃之间的第二温度下在减压下干燥；

[0273] 其中任选地将酸水溶液添加至步骤a)以促进溶解，并且任选地在不同温度下在多个阶段中进行步骤c)并且任选地在步骤g)之前在-10℃至约-40℃之间的相同或不同温度下重复步骤f)多至五次。

[0274] 在一个实施方案中，用氮气对用于制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的水脱气或充气。在一些实施方案中，在搅拌下用氮气进行脱气或充气。在一个实施方案中，用于制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻

干形式的水中的可溶性氧为≤1.0ppm。在一个实施方案中，用于制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的水中的可溶性氧为＜1ppm。在一个实施方案中，水是注射用水(WFI)。

[0275] 在一个实施方案中，使用以氮气脱气或充气的水制备约5％至约15％填充剂溶液。在一些实施方案中，在搅拌下用氮气进行脱气或充气。在一个实施方案中，约5％至约15％填充剂溶液中的可溶性氧为≤1.0ppm。在一个实施方案中，约5％至约15％填充剂溶液中的可溶性氧为＜1ppm。

[0276] 在一个实施方案中，使用以氮气脱气或充气的水制备用于制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的酸水溶液、碱水溶液和/或缓冲盐或溶液。在一个实施方案中，用氮气对用于制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的酸水溶液、碱水溶液和/或缓冲盐或溶液脱气或充气。在一些实施方案中，在搅拌下用氮气进行脱气或充气。在一个实施方案中，用于制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的酸水溶液、碱水溶液和/或缓冲盐或溶液中的可溶性氧为≤1.0ppm。在一个实施方案中，用于制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的酸水溶液、碱水溶液和/或缓冲盐或溶液中的可溶性氧为＜1ppm。

[0277] 在一个实施方案中，用氮气对包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的约5％至约15％填充剂溶液脱气或充气。在一些实施方案中，在搅拌下用氮气进行脱气或充气。在一些实施方案中，用氮气脱气或充气发生在将化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物溶解于溶液中之后。在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的约5％至约15％填充剂溶液中的可溶性氧为≤1.0ppm。在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的约5％至约15％填充剂溶液中的可溶性氧为＜1ppm。

[0278] 在一个实施方案中，添加至步骤a)和/或用以调节包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液的pH值的酸水溶液是HCl。在一些实施方案中，用于调节pH值的HCl的浓度为约0.1M至约5M。在其他实施方案中，用于调节pH值的HCl的浓度为约0.1M至约2M。

[0279] 在一些实施方案中，用于调节包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液的pH值的碱水溶液是NaOH。在一些实施方案中，用于调节pH值的NaOH的浓度为约0.1M至约5M。在其他实施方案中，用于调节pH值的NaOH的浓度为约0.1M至约2M。

[0280] 在一些实施方案中，使用缓冲溶液调节溶液的pH值。可使用本领域中通常已知的缓冲溶液。

[0281] 在一个实施方案中，在调节pH溶液的pH值之后，用氮气对包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液脱气或充气。在一些实施方案中，在搅拌下用氮气进行脱气或充气。在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的pH值经调节的溶液中的可溶性氧为≤1.0ppm。在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的pH值经调节的溶液中的可溶性氧为＜1ppm。

[0282] 在一个实施方案中，将包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的pH值经调节的溶液转移至冻干小瓶中。在一些实施方案中，以约1mL至约20mL的填充体积将包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的pH值经调节的溶液填充到30mL冻干小瓶

中(或以如本文所提到的成比例体积填充到不同尺寸的冻干小瓶中)。在一个实施方案中,以约5mL或约10mL的填充体积将包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的pH值经调节的溶液填充到30mL冻干小瓶中。在一个实施方案中,以约5mL的填充体积将包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的pH值经调节的溶液填充到30mL冻干小瓶中。在一个实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的pH值经调节的溶液具有≤1.0ppm或<1ppm的可溶性氧含量。

[0283] 本发明人发现减小冻干小瓶的填充体积减少了在冻干期间小瓶破损的事故。举例而言,相较于在使用30mL冻干小瓶时约10mL的填充体积,约5mL的填充体积可减少在冻干期间的小瓶破损。

[0284] 在一个实施方案中,在至少两个阶段中进行冷冻步骤c)。在一些实施方案中,第一冷冻温度处于-20℃至约-40℃之间。在一个实施方案中,第一冷冻温度处于-25℃至约-35℃之间。在另一个实施方案中,第一冷冻温度处于-30℃下。在一个实施方案中,至第一冷冻温度的升温速率在约0.1与0.5℃/min之间。在一些实施方案中,在第一冷冻温度下的保持时间在约30分钟与约500分钟之间。在一个实施方案中,在第一冷冻温度下的保持时间在约90分钟与约240分钟之间。

[0285] 在一些实施方案中,在第二温度下进行冷冻。在一个实施方案中,第二冷冻温度处于-30℃至约-55℃之间。在一个实施方案中,第二冷冻温度处于-35℃至约-50℃之间。在另一个实施方案中,第二冷冻温度处于-45℃下。在一个实施方案中,至第二冷冻温度的升温速率在约0.1与0.5℃/min之间。在一些实施方案中,在第二冷冻温度下的保持时间在约30分钟与约500分钟之间。在一个实施方案中,在第二冷冻温度下的保持时间在约90分钟与约240分钟之间。

[0286] 在一个实施方案中,退火过程在冷冻包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液之后发生。在一个实施方案中,退火过程在冷冻包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和填充剂的溶液之后发生。在一些实施方案中,退火温度处于约-5℃至约-50℃之间。即,在一些实施方案中,退火温度处于约-5℃、-10℃、-15℃、-20℃、-25℃、-30℃、-35℃、-40℃、-45℃或-50℃下。在一个实施方案中,退火温度处于约-5℃至约-25℃之间。在一个实施方案中,退火温度处于约-10℃下。在一个实施方案中,至退火温度的升温速率在约0.1与0.5℃/min之间。在一些实施方案中,在退火温度下的保持时间在约30分钟与约500分钟之间。在一个实施方案中,在退火温度下的保持时间在约90分钟与约240分钟之间。

[0287] 在一个实施方案中,以每150mg化合物I约600mg、约500mg、约400mg、约300mg、约200mg或约100mg使用填充剂。在另一个实施方案中,以每150mg化合物I约150mg、约140mg、约130mg、约120mg、约110mg、约100mg、约90mg、约80mg、约70mg、约60mg或约50mg使用填充剂。在一个实施方案中,以每150mg化合物I约100mg或其中的任何其他值或数值范围使用填充剂。

[0288] 在一个实施方案中,每个冻干小瓶中有约200mg、约225mg、约150mg、约125mg或约100mg的化合物I,或其中的任何其他值或数值范围。在一个实施方案中,每个冻干小瓶中有约150mg的化合物I。

[0289] 在一个实施方案中,填充剂是蔗糖。

[0290] 在一个实施方案中，填充剂是甘露醇。在一个实施方案中，退火过程在冷冻包含化合物I和甘露醇的溶液之后有利于促进甘露醇的更佳结晶。在一些实施方案中，在冷冻包含化合物I和甘露醇的溶液之后缺少退火导致甘露醇的部分结晶。在一些实施方案中，在冷冻包含化合物I和甘露醇的溶液之后在-15℃至-20℃之间的温度下退火导致甘露醇的部分结晶。

[0291] 在一个实施方案中，冷冻溶液的干燥过程需要两种分离温度，所述冷冻溶液包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物；或化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和填充剂。在一个实施方案中，第一干燥温度在约-10℃至约-40℃之间。即，第一干燥温度为约-10℃、-15℃、-20℃、-25℃、-30℃、-35℃或-40℃。在一个实施方案中，第一干燥温度在约-10℃至约-20℃之间。在一个实施方案中，至第一干燥温度的升温速率在约0.1与0.5℃/min之间。

[0292] 在一个实施方案中，第一干燥过程需要约1小时至约1周。在一些实施方案中，第一干燥过程需要约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约36、约60、约84、约108、约132或约156小时。在一些实施方案中，第一干燥过程需要约1、约2、约3、约4、约5、约6或约7天。在一个实施方案中，第一干燥过程需要约2至约4天。

[0293] 在一个实施方案中，第一干燥过程需要在约300mTorr至约500mTorr之间的压力。即，第一干燥压力为约300、约325、约350、约375、约400、约425、约450、约475或约500mTorr。在一个实施方案中，第一干燥过程需要在约300mTorr至约400mTorr之间的压力。

[0294] 在一个实施方案中，在第二干燥过程之前，可在相同或不同温度下重复在约-10℃至约-40℃之间的第一干燥过程。

[0295] 在一个实施方案中，制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式的方法在第一干燥步骤之后需要第二干燥步骤。在一个实施方案中，第二干燥温度在约0℃至约30℃之间。即，第二干燥温度为约0℃、5℃、10℃、15℃、20℃、25℃或30℃。在一个实施方案中，第二干燥温度在约20℃至约30℃之间。在一个实施方案中，至第二干燥温度的升温速率在约0.1与0.5℃/min之间。

[0296] 在一个实施方案中，第二干燥过程需要约1小时至约1周。在一些实施方案中，第二干燥过程需要约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约36、约60、约84、约108、约132或约156小时。在一些实施方案中，第二干燥过程需要约1、约2、约3、约4、约5、约6或约7天。在一个实施方案中，第二干燥过程需要约3至约24小时。

[0297] 在一个实施方案中，第二干燥过程需要在约25mTorr至约100mTorr之间的压力。即，第二干燥压力为约25、约30、约35、约40、约45、约50、约55、约60、约65、约70、约75、约80、约85、约90、约95或约100mTorr。在一个实施方案中，第一干燥过程需要在约300mTorr至约400mTorr之间的压力。

[0298] 在一个实施方案中，可在相同或不同温度下重复在约0℃至约30℃之间的第二干燥过程。

[0299] 获得化合物I的固体冻干形式的示例性方法描述于实施例2和9中。实施例进一步说明本发明但不应解释为以任何方式限制其范围。

[0300] 在一个实施方案中，冻干溶液中的固体含量(即化合物I和填充剂)按冻干溶液的重量计小于约10％、小于约9％、小于约8％、小于约7％、小于约6％或小于约5％。如本文所用，“冻干溶液”是指在使溶液经受冻干条件之前，含有化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的溶液。在一个实施方案中，固体含量按冻干溶液的重量计为约6.5％。在另一个实施方案中，固体含量按冻干溶液的重量计为约5％。举例而言，冻干溶液可包含150mg化合物I和100mg蔗糖(总计250mg固体含量)以及5mL注射用水(5000mg)，这提供按冻干溶液的重量计6.5％固体含量。在另一个实例中，冻干溶液可包含150mg化合物I和500mg甘露醇(总计650mg固体含量)以及10mL注射用水(10,000mg)，这提供按冻干溶液的重量计6.1％固体含量。

[0301] 在一个实施方案中，冻干溶液包含浓度大于约10mg/mL、大于约11mg/mL、大于约12mg/mL、大于约13mg/mL、大于约14mg/mL、大于约15mg/mL、大于约16mg/mL、大于约17mg/mL、大于约18mg/mL、大于约19mg/mL、大于约20mg/mL、大于约21mg/mL、大于约22mg/mL、大于约23mg/mL、大于约24mg/mL或大于约25mg/mL或其中的任何其他值或数值范围的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在一些实施方案中，冻干溶液包含浓度大于约15mg/mL的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在其他实施方案中，冻干溶液包含浓度大于约25mg/mL的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0302] 在一个实施方案中，在体积为约50cc、约40cc、约30cc、约25cc、约20cc或约15cc的小瓶中进行冻干。在一些实施方案中，在20cc小瓶中进行冻干。在一个实施方案中，小瓶是脱热原玻璃小瓶。

[0303] 在一些实施方案中，冻干溶液或固体冻干组合物不包含可促进化合物I的氧化或降解的赋形剂。在其他实施方案中，冻干溶液或固体冻干组合物基本上不含可促进化合物I的氧化或降解的赋形剂。

[0304] 药物制剂

[0305] 在一个实施方案中，本发明提供一种组合物，所述组合物包含化合物I或药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在一个实施方案中，组合物呈固体形式或液体形式。在一个实施方案中，本发明提供一种组合物，所述组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存至少28天或至少1个月之后，所述组合物包含少于约1％的杂质。

[0306] 在一个实施方案中，本发明提供一种液体组合物，所述液体组合物包含化合物I或药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在一些实施方案中，液体组合物是水溶液。在一些实施方案中，包含化合物I或药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体组合物包括如本文所公开的即将冻干的组合物。

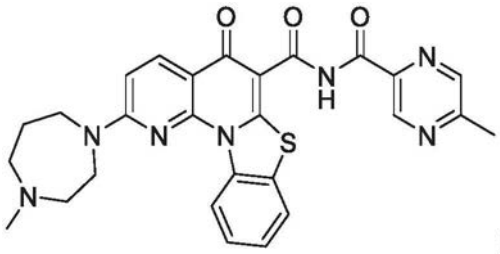
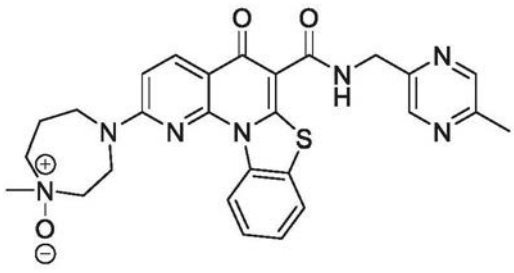
[0307] 在一个实施方案中，本发明提供一种药物制剂，所述药物制剂包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述制剂包含少于约3％的杂质并且其中所述制剂是由固体冻干组合物复溶的溶液。在一个实施方案中，本发明提供一种药物制剂，所述药物制剂包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述制剂包含少于约2％的杂质并且其中所述制剂是由固体冻干组合物复溶的溶液。在一个实施方案中，本发明提供一种药物制剂，所述药物制剂包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述制剂包含少于约1％的杂质并且其中所述制剂是由固体冻干组合物复溶的溶液。在一个实

施方案中，本发明提供一种药物制剂，所述药物制剂包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述制剂包含少于约0.5％的杂质并且其中所述制剂是由固体冻干组合物复溶的溶液。

[0308] 在一个实施方案中，如本文所述的制剂可通过用本领域中已知的适于人类施用的任何无菌稀释剂复溶化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干组合物来制备。无菌稀释剂的非限制性实例包括水、葡萄糖溶液、右旋糖溶液、蔗糖溶液和盐水。

[0309] 在一些实施方案中，通过高效液相色谱法(HPLC)以面积％形式测量包含化合物I的制剂的纯度和杂质。

[0310] 在一个实施方案中，本公开涉及一种药物制剂，所述药物制剂包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述制剂包含少于约1％的杂质并且其中所述制剂是由固体冻干组合物复溶的溶液。在一个实施方案中，药物制剂包含少于0.5％的杂质。在另一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，药物制剂包含少于约0.4％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，药物制剂包含少于0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质，其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。在另一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，药物制剂包含少于约0.4％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，药物制剂包含少于0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质，其中化合物I的氧化是在一个或多个烃上发生。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或1个月。

[0311] 在另一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，药物制剂包含少于0.1％的在另一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，药物制剂包含少于0.1％的化合物10。(**10**)。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或1个月。在一个实施方案中，组合物在室温下储存14天之后，药物制剂包含少于0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质；其中化合物I的氧化是化合物I的N-氧化物。在其他实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存14天之后，药物制剂包含少于0.2％的在其他实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，药物制剂包含少于0.2％的化合物9。(**9**)。在一些实施方案中，药物制剂包含少于0.3％的杂质。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少14天、至少28天或至少1个月。

[0312] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下、在约5℃下或在25℃/60％RH下储存至多3个月或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下、在约5℃下或在25℃/60％RH下储存至多3个月或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0313] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下、在约5℃下或在25℃/60％RH下储存至多3个月或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下、在约5℃下或在25℃/60％RH下储存至多3个月或其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的化合物I的N-氧化物。

[0314] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2％或少于约0.1％的化合物10。在一个实施方案中，组合物是水溶液。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或至少1个月。

[0315] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至多约2个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。

[0316] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％或少于约0.05％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多约2个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多约2个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至少约1个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多约1个月及

其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多约1个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多约1个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多约1个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的化合物10。

[0317] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物10。

[0318] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.6％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.6％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多12个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.6％的化合物10。

[0319] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的化合物10。

[0320] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约5℃下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约5℃下储存至多3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的化合物10。

[0321] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在30℃/65％RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.3％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在30℃/65％RH下储存至多约2个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少

于约0.2%的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在30℃/65%RH下储存至多约1个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1%的化合物10。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少1个月。

[0322] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在40℃/75%RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.5%的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在40℃/75%RH下储存至多约2个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.4%的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在40℃/75%RH下储存至多约1个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2%的化合物10。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少1个月。

[0323] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2%的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.1%的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.05%的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2%的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.2%或少于约0.1%的化合物9。在一个实施方案中，组合物是水溶液。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，所述组合物包含少于约0.05%的化合物9。在一个实施方案中，组合物是水溶液。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或1个月。

[0324] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1%的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在室温下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.0.5%的化合物9。

[0325] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2%的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1%的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05%的化合物9。在一些实施方案中，组合物储存至多约2个月或至多约1个月。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少1个月。

[0326] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.3%的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/

60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存少于或等于24个月之后，所述组合物包含少于约0.15％的化合物9。

[0327] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多36个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.6％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多24个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.6％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存至多12个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.6％的化合物9。

[0328] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在约2℃至约8℃范围内的温度下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的化合物9。在一些实施方案中，组合物储存至多约2个月或至多约1个月。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少1个月。

[0329] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在30℃/65％RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在30℃/65％RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在30℃/65％RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.05％的化合物9。在一些实施方案中，组合物储存至多约2个月或至多约1个月。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少1个月。

[0330] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在40℃/75％RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.2％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在40℃/75％RH下储存至多约3个月及其间的任何子范围之后，所述组合物包含少于约0.1％的化合物9。在一些实施方案中，组合物储存至多约2个月或至多约1个月。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少1个月。

[0331] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于0.15％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存28天或1个月之后，所述组合物包含少于0.15％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下储存3个月之后，所述组合物包含少于0.15％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/

或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存3个月之后，所述组合物包含少于0.15％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存3个月之后，所述组合物包含少于0.13％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下储存3个月之后，所述组合物包含少于0.05％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存3个月之后，所述组合物包含少于0.05％的化合物10。

[0332] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存28天或1个月之后，所述组合物包含小于1％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存28天或1个月之后，所述组合物包含小于0.5％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存28天或1个月之后，所述组合物包含小于0.25％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存28天或1个月之后，所述组合物包含小于0.1％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。

[0333] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存3个月之后，所述组合物包含小于1％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存3个月之后，所述组合物包含小于0.5％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存3个月之后，所述组合物包含小于0.25％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在5℃下在环境相对湿度中储存3个月之后，所述组合物包含小于0.1％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。

[0334] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存3个月之后，所述组合物包含少于0.15％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存3个月之后，所述组合物包含少于0.13％的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存3个月之后，所述组合物包含少于0.05％的化合物10。

[0335] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存28天或1个月之后，所述组合物包含小于1％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存28天或1个月之后，所述组合物包含小于0.5％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存28天或1个月之后，所述组合物包含小于0.25％的水含量，如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60％RH下储存28天或1个月之后，所述组

合物包含小于0.1%的水含量,如通过USP<921方法1c>所测量。

[0336] 在一些实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存3个月之后,所述组合物包含小于1%的水含量,如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存3个月之后,所述组合物包含小于0.5%的水含量,如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存3个月之后,所述组合物包含小于0.25%的水含量,如通过USP<921方法1c>所测量。在一些实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的组合物在25℃/60%RH下储存3个月之后,所述组合物包含小于0.15%的水含量,如通过USP<921方法1c>所测量。

[0337] 在一个实施方案中,本发明提供一种组合物或药物组合物,所述组合物或药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,其中所述组合物还包含化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12中的至少一者。在一个实施方案中,本发明提供一种组合物或药物组合物,所述组合物或药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,其中所述组合物还包含化合物1、7、8、9和10中的至少一者。在一个实施方案中,本发明提供一种组合物或药物组合物,所述组合物或药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,其中所述组合物还包含化合物9和10中的至少一者。在一个实施方案中,本发明提供一种组合物或药物组合物,所述组合物或药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,其中所述组合物还包含化合物9和10。

[0338] 在一个实施方案中,本公开提供一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物;其中所述组合物还包含化合物1。在一个实施方案中,本公开提供一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物;其中所述组合物还包含化合物7。在一个实施方案中,本公开提供一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物;其中所述组合物还包含化合物8。在一个实施方案中,本公开提供一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物;其中所述组合物还包含化合物9。在一个实施方案中,本公开提供一种药物组合物,所述药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物;其中所述组合物还包含化合物10。

[0339] 在一个实施方案中,药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,以及化合物9和化合物10。在一个实施方案中,药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物、化合物1、化合物7、化合物8、化合物9和化合物10。在一个实施方案中,药物组合物还包含一种或多种选自由以下组成的组的化合物:化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物11和化合物12。在一个实施方案中,药物组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,以及化合物1-12。

[0340] 在另一个实施方案中,固体冻干组合物在室温下储存28天之后,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约3%的杂质。在另一个实施方案中,固体冻干组合物在室温下储存28天之后,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约2%的杂质。在另一个实施方案中,固体冻干组合物在室温下储存28天之后,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1%的杂质。在另

一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.5％的杂质。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天。

[0341] 在另一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约2％的杂质。在另一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天或1个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在另一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.5％的杂质。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或1个月。

[0342] 在另一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，所述制剂包含少于约3％的杂质。在另一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，所述制剂包含少于约2％的杂质。在另一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存28天或1个月之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。在另一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存少于或等于28天或1个月之后，所述制剂包含少于约0.5％的杂质。在一些实施方案中，组合物在室温下储存至少28天或至少1个月。

[0343] 在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在其他实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。

[0344] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。在其他实施

方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。

[0345] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约2％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约2％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。

[0346] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在约2℃至约30℃范围内的温度下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约2％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约2％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。

[0347] 在一些实施方案中，固体冻干组合物在50℃下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，固体冻干组合物在50℃下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，固体冻干组合物在50℃下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在其他实施方案中，固体冻干组合物在50℃下储存约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。

[0348] 在一些实施方案中，固体冻干组合物在5℃下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，固体冻干组合物在5℃下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在一些实施方案中，固体冻干组合物在5℃下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14

周或约15周之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。在其他实施方案中，固体冻干组合物在5℃下储存约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月或约24个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％的杂质。

[0349] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在40℃/75％RH下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约3％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在40℃/75％RH下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约3％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在5℃下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。在其他实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在40℃/75％RH下储存约1个月、约2个月或约3个月或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。

[0350] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在40℃/75％RH下储存至少约7天、至少约14天、至少约28天、至少约42天或至少约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约3％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在40℃/75％RH下储存约7天、约14天、约28天、约42天或约96天或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约3％的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在5℃下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。在其他实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在40℃/75％RH下储存约1个月、约2个月或约3个月或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约1％的杂质。

[0351] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.4％、少于约0.3％或少于约0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0352] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存少于或等于28天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存少于或等于28天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.4％、少于约0.3％或少于约0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0353] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在

室温下储存少于或等于28天之后，所述制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存少于或等于28天之后，所述制剂包含少于约0.4％、少于约0.3％或少于约0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0354] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0355] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0356] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周、约6个月、约9个月、约12个月、约18个月、约24个月、约36个月或其间的任何子范围之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0357] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在约2℃至约30℃范围内的温度下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0358] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存至多约3个月之后，所述制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存至多约3个月之后，所述制剂包含少于约0.4％、少于约0.3％或少于约0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0359] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存至多约24个月之后，所述制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存至多约24个月之后，所述制剂包含少于约0.4％、少于约0.3％或少于约0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0360] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在

室温下储存至多约36个月之后，所述制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的由化合物I的氧化所产生的杂质。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存至多约36个月之后，所述制剂包含少于约0.4％、少于约0.3％或少于约0.2％的由化合物I的氧化所产生的杂质。

[0361] 在另一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的氧化产物。在一个实施方案中，在制备固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的过程期间维持可溶性氧≤1.0ppm在提供基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的氧化产物的制剂方面至关重要。在一个实施方案中，在制备固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的过程期间维持可溶性氧＜1.0ppm在提供基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的氧化产物的制剂方面至关重要。

[0362] 在一个实施方案中，在制备包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体制剂时维持可溶性氧≤1.0ppm在提供基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的氧化产物的制剂方面至关重要。在一个实施方案中，在制备包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体制剂时维持可溶性氧＜1.0ppm在提供基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的氧化产物的制剂方面至关重要。

[0363] 在一个实施方案中，化合物I的氧化产物选自：化合物2、3、4、9或10。在一个实施方案中，氧化产物是酮产物。在一些实施方案中，氧化产物是N-氧化物产物。

[0364] 在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存28天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.1％的化合物10。在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.1％的化合物10。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存28天或1个月之后，所述制剂包含少于约0.1％的化合物10。在一个实施方案中，制剂是水性液体制剂。

[0365] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存14天之后，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存14天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。

[0366] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，包含固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、少于约0.6％、少于约0.5％、少于约0.4％、少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.3％、少于约0.2％或少于约0.1％的化合物I的N-氧化物。

[0367] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存14天之后，所述制剂包含少于约1％、少于约0.9％、少于约0.8％、少于约0.7％、

少于约0.6%、少于约0.5%、少于约0.4%、少于约0.3%、少于约0.2%或少于约0.1%的化合物I的N-氧化物。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存14天之后，所述制剂包含少于约0.3%、少于约0.2%或少于约0.1%的化合物I的N-氧化物。

[0368] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存1个月之后，所述制剂包含少于约1%、少于约0.9%、少于约0.8%、少于约0.7%、少于约0.6%、少于约0.5%、少于约0.4%、少于约0.3%、少于约0.2%或少于约0.1%的化合物I的N-氧化物。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存1个月之后，所述制剂包含少于约0.3%、少于约0.2%或少于约0.1%的化合物I的N-氧化物。

[0369] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1%、少于约0.9%、少于约0.8%、少于约0.7%、少于约0.6%、少于约0.5%、少于约0.4%、少于约0.3%、少于约0.2%或少于约0.1%的化合物I的N-氧化物。

[0370] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周之后，所述制剂包含少于约1%、少于约0.9%、少于约0.8%、少于约0.7%、少于约0.6%、少于约0.5%、少于约0.4%、少于约0.3%、少于约0.2%或少于约0.1%的化合物I的N-氧化物。

[0371] 在一个实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约6个月、约9个月、约12个月、约18个月、约24个月和约36个月或其间的任何子范围之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约1%、少于约0.9%、少于约0.8%、少于约0.7%、少于约0.6%、少于约0.5%、少于约0.4%、少于约0.3%、少于约0.2%或少于约0.1%的化合物I的N-氧化物。

[0372] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周或约15周、约6个月、约9个月、约12个月、约18个月、约24个月和约36个月或其间的任何子范围之后，所述制剂包含少于约1%、少于约0.9%、少于约0.8%、少于约0.7%、少于约0.6%、少于约0.5%、少于约0.4%、少于约0.3%、少于约0.2%或少于约0.1%的化合物I的N-氧化物。

[0373] 在另一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂基本上不含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的N-氧化物。

[0374] 在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存14天之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.2%的化合物9。在一些实施方案中，固体冻干组合物在室温下储存1个月之后，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含少于约0.2%的化合物9。在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在室温下储存14天或1个月之后，所述制剂包含少于约0.2%的

化合物9。

[0375] 在一些实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂基本上不含抗氧化剂。

[0376] 在其他实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂基本上不含抗坏血酸。

[0377] 在一个实施方案中，通过HPLC测定本发明的化合物或其组合物或制剂中的任一者的纯度或杂质。在一个实施方案中，HPLC方法是本文所公开的方法中的任一者。在一个实施方案中，HPLC参数是如本文所公开的参数中的任一者。在一个实施方案中，HPLC条件是如本文所述的碱性方法。在一个实施方案中，HPLC条件是如本文所述的酸性方法。

[0378] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂的储存可在约-20℃下、在约2℃至约8℃的范围下、在约5℃下、在室温下、在约25℃下、在约30℃下、在约40℃下或在约50℃下进行。在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂的储存可持续冻干之后至少约14天、冻干之后至少约28天、冻干之后至少约42天、冻干之后至少约96天、冻干之后至少约6个月、冻干之后至少约12个月、冻干之后至少约24个月和/或至少约36个月的持续时间。在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂的储存可持续冻干之后约14天、冻干之后约28天、冻干之后约42天、冻干之后约96天、冻干之后约6个月、冻干之后约12个月、冻干之后约24个月和/或约36个月的持续时间。在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂的储存可持续冻干之后至少约1个月、冻干之后至少约2个月或冻干之后至少约3个月的持续时间。

[0379] 在一个实施方案中，制剂包含浓度大于约10mg/mL、大于约11mg/mL、大于约12mg/mL、大于约13mg/mL、大于约14mg/mL、大于约15mg/mL、大于约16mg/mL、大于约17mg/mL、大于约18mg/mL、大于约19mg/mL、大于约20mg/mL、大于约21mg/mL、大于约22mg/mL、大于约23mg/mL、大于约24mg/mL或大于约25mg/mL或其中的任何其他值或数值范围的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在一些实施方案中，制剂包含浓度大于约15mg/mL的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在其他实施方案中，制剂包含浓度大于约25mg/mL的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0380] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂包含填充剂，其中制剂是由固体冻干组合物复溶的溶液。在一些实施方案中，填充剂可以是蔗糖、甘露醇或海藻糖。在一个实施方案中，填充剂是甘露醇。在一个实施方案中，填充剂是蔗糖。

[0381] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂，其中所述制剂包含填充剂。在一些实施方案中，填充剂可以是蔗糖、甘露醇或海藻糖。在一个实施方案中，填充剂是甘露醇。在一个实施方案中，填充剂是蔗糖。

[0382] 在一个实施方案中，本发明提供一种液体组合物，所述液体组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中所述组合物的pH值为约4至约6。在一些实施方案中，液体组合物的pH值为约4至约5。在一些实施方案中，液体组合物的pH值为约4.5。在一些实施方案中，液体组合物的pH值为4.5±0.1。

[0383] 在一个实施方案中，包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂的

pH值为约4至约6,其中制剂是由固体冻干组合物复溶的溶液。在一些实施方案中,制剂的pH值为约4至约5.5。在一些实施方案中,用于复溶的溶液是于水中的5%右旋糖或于水中的5%葡萄糖。

[0384] 在一个实施方案中,制剂包含约200mg、约225mg、约150mg、约125mg或约100mg的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,其中制剂是由化合物I的固体冻干组合物复溶的溶液。在一个实施方案中,制剂包含约150mg的化合物I。

[0385] 在一个实施方案中,制剂包含约200mg、约225mg、约150mg、约125mg或约100mg的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。在一个实施方案中,制剂包含约150mg的化合物I。

[0386] 在一个实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂处于小瓶中,其中制剂是由化合物I的固体冻干组合物复溶的溶液。

[0387] 在一个实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂,其中所述制剂处于小瓶中。

[0388] 在一个实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂在静脉内(I.V./intravenous)溶液或静脉内流体袋中或静脉内溶液管线中进一步稀释,其中制剂是由化合物I的固体冻干组合物复溶的溶液。

[0389] 在一个实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的制剂,其中所述制剂在静脉内(I.V./intravenous)溶液或静脉内流体袋中或静脉内溶液管线中进一步稀释。

[0390] 在一个实施方案中,针对由固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物制备的复溶溶液提供以下编号实施方案。

[0391] 在一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物作为活性成分,与药学上可接受的赋形剂或载体组合。在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式作为活性成分,与药学上可接受的赋形剂或载体组合。出于多种目的将赋形剂添加至制剂。

[0392] 在一个实施方案中,本发明涉及一种水性组合物,所述水性组合物包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,其中所述组合物包含少于或等于1ppm的溶解氧。在一个实施方案中,水性组合物包含少于1ppm的溶解氧。

[0393] 在一个实施方案中,水性组合物包含填充剂。在一些实施方案中,填充剂选自由蔗糖、甘露醇和海藻糖组成的组中的一者或多者。在一个实施方案中,填充剂是甘露醇。在一个实施方案中,填充剂是蔗糖。

[0394] 在一个实施方案中,水性组合物的pH值为4.5±1。在另一个实施方案中,水性组合物的pH值为4.5±0.5。在一些实施方案中,水性组合物的pH值为4.5±0.1。

[0395] 在一个实施方案中,水性组合物是在冻干之前用以制备如本文所公开的冻干组合物的组合物。

[0396] 可将药学上可接受的稀释剂添加至本发明的制剂(包含本发明的化合物的任何制剂)。如本文所用,“稀释剂”包括但不限于水、糖类和/或糖醇的水溶液(例如葡萄糖溶液、右

旋糖溶液、乳糖溶液、麦芽糖溶液、果糖溶液)、盐水溶液和其他水性介质。

[0397] 可将填充剂添加至本发明的制剂。填充剂提高固体药物组合物的体积,并且可使含有组合物的药物剂型更易于患者和护理人员处理。用于固体组合物的填充剂包括例如微晶纤维素(例如AVICEL、)、微细纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡萄糖结合剂(dextrate)、糊精、右旋糖、磷酸氢钙二水合物、磷酸三钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、蔗糖、海藻糖、聚甲基丙烯酸酯(例如EUDRAGIT®)、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨糖醇和滑石。

[0398] 压实成诸如片剂的剂型的固体药物组合物可包括赋形剂,赋形剂的功能包括有助于在压缩之后将活性成分和其他赋形剂粘合在一起。用于固体药物组合物的粘合剂包括阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆(例如卡波普)、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、黄蓍胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如KLUCEL)、羟丙基甲基纤维素(例如METHOCEL)、液体葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(例如KOLLIDON、PLASDONE)、预胶化淀粉、海藻酸钠和淀粉。

[0399] 可通过将崩解剂添加至组合物来提高压实固体药物组合物在患者胃部中的溶解速率。崩解剂包括海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(例如AC-DI-SOL和PRIMELLOSE)、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(例如KOLLIDON和POLYPLASDONE)、瓜尔胶、硅酸铝镁、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾、粉状纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠(例如EXPLOTAB)、马铃薯淀粉和淀粉。

[0400] 可添加助流剂以提高非压实固体组合物的流动性并提高给药的准确度。可充当助流剂的赋形剂包括胶态二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和磷酸三钙。

[0401] 当通过压实粉状组合物来制备诸如片剂的剂型时,使组合物经受来自冲头和染料的压力。一些赋形剂和活性成分具有粘附于冲头和染料的表面的趋势,这会导致产物具有凹痕和其他表面不平整性。可将润滑剂添加至组合物以降低粘附力并且使产品易于从染料释放。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰基硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。

[0402] 调味剂和风味增强剂使剂型对患者来说更加可口。可包括在本发明的组合物(包含本发明的化合物的任何组合物)中的用于药物产品的常见调味剂和风味增强剂包括麦芽糖醇、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽糖醇和酒石酸。

[0403] 固体和液体组合物还可使用任何药学上可接受的着色剂来染色以改善其外观并且/或者促进患者对产品和单位剂量水平的鉴定。

[0404] 液体药物组合物可使用化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和任何其他固体赋形剂来制备,其中组分溶解或混悬于液体载体中,所述液体载体诸如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油。

[0405] 液体药物组合物可使用本发明的固体冻干形式(呈冻干形式的本发明的化合物中的一者或多者)和任何其他固体赋形剂来制备,其中组分溶解或混悬于液体载体中,所述液体载体诸如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油。

[0406] 液体药物组合物可含有乳化剂以使不可溶于液体载体的活性成分或其他赋形剂遍及组合物均匀分散。可用于本发明的液体组合物(包含本发明的化合物的任何液体组合

物)的乳化剂包括例如明胶、蛋黄、酪蛋白、胆固醇、阿拉伯树胶、黄蓍胶、角叉菜胶、果胶、甲基纤维素、卡波姆、鲸蜡硬脂醇和鲸蜡醇。

[0407] 液体药物组合物还可含有增粘剂以改善产品的口感并且/或者涂布胃肠道的内膜。此类剂包括阿拉伯树胶、海藻酸膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙或羧甲基纤维素钠、鲸蜡硬脂醇、甲基纤维素、乙基纤维素、明胶瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、麦芽糖糊精、聚乙烯醇、聚维酮、碳酸丙烯酯、海藻酸丙二醇酯、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠、淀粉黄蓍胶和黄原胶。

[0408] 可添加甜味剂诸如天冬甜素、乳糖、山梨糖醇、糖精、糖精钠、蔗糖、天冬甜素、果糖、甘露醇和转化糖以改善味道。

[0409] 可以摄取安全的水平添加防腐剂、螯合剂和抗氧化剂,诸如醇、苯甲酸钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚和乙二胺四乙酸以改善储存稳定性。药学上可接受的抗氧化剂的非限制性实例包括抗坏血酸、单硫代甘油、L-半胱氨酸、巯基乙酸、焦亚硫酸钠、EDTA钠、EDTA二钠、单乙醇胺龙胆酸盐、甲醛次硫酸氢钠和亚硫酸氢钠。在一个实施方案中,添加防腐剂、螯合剂和/或抗氧化剂以实现至少约18个月或至少约24个月的改善的储存稳定性。在一个实施方案中,添加防腐剂、螯合剂和/或抗氧化剂以实现至少约36个月的改善的储存稳定性。在一个实施方案中,添加防腐剂、螯合剂和/或抗氧化剂以实现约12个月、约18个月、约24个月或约36个月的改善的储存稳定性。

[0410] 液体组合物还可含有缓冲液,诸如葡糖酸、乳酸、柠檬酸或乙酸、葡糖酸钠、乳酸钠、柠檬酸钠或乙酸钠。赋形剂和所用量的选择可通过配制科学家基于经验和对本领域中的标准程序和参考著作的考虑来容易地确定。

[0411] 本发明的固体组合物(包含本发明的化合物的任何固体组合物、)包括粉末、颗粒、聚集体和压实的组合物。剂量包括适合于口服、经颊、经直肠、胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)、吸入和经眼施用的剂量。尽管任何给定案例中的大多数合适施用将取决于所治疗的疾患的性质和严重程度,但施用本发明的化合物的一个优选途径是通过口服施用。剂量可方便地以单位剂型存在并且通过医药领域中众所周知的任何方法来制备。

[0412] 在一个实施方案中,本发明提供一种如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的冻干固体组合物,所述冻干固体组合物待在用适当注射溶液复溶后用于静脉内施用。在一个实施方案中,本发明提供一种药盒,所述药盒包含如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的冻干固体组合物和注射溶液。

[0413] 在一个实施方案中,本发明提供一种液体制剂,所述液体制剂包含如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,所述液体制剂待用于静脉内施用。在一个实施方案中,本发明提供一种药盒,所述药盒包含如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体制剂和注射溶液。

[0414] 剂型包括固体剂型如片剂、散剂、胶囊、栓剂、药囊、糖锭和锭剂,以及液体糖浆、混悬液、气雾剂和酏剂。

[0415] 本发明的剂型(包含本发明的化合物的任何剂型)可以是在硬质或软质壳内含有本发明的组合物,优选是粉状或颗粒状固体组合物的胶囊。壳可由明胶来制备并且任选地含有增塑剂(诸如甘油和山梨糖醇),和乳浊剂或着色剂。

[0416] 用于压片或胶囊填充的组合物可通过湿法制粒来制备。在湿法制粒中,将呈粉末

形式的活性成分和赋形剂中的一些或所有掺混并且接着在导致粉末凝集成颗粒的液体(通常为水)存在下进一步混合。对颗粒进行筛选和/或研磨、干燥并且接着筛选和/或研磨至所需粒度。可将颗粒压片,或可在压片之前添加其他赋形剂,诸如助流剂和/或润滑剂。

[0417] 可通过干式掺混常规制备压片组合物。举例而言,可将活性剂和赋形剂的掺混的组合物压成块或片并且接着捣碎成压实的颗粒。可随后将压实的颗粒剂压缩成片剂。

[0418] 作为干法制粒的替代方案,可使用直接压缩技术将掺混的组合物直接压缩成压实剂型。直接压缩产生更加均匀的片剂而非颗粒。特别良好地适于直接压缩压片的赋形剂包括微晶纤维素、喷干乳糖、磷酸二钙二水合物和胶态二氧化硅。这些和其他赋形剂在直接压缩压片中的适当用途对本领域中具有特别是直接压缩压片的配制挑战的经验和技能的那些人员而言是已知的。

[0419] 本发明的胶囊填充(包含本发明的化合物的任何胶囊)可包含关于压片所描述的前述掺混物和颗粒中的任一者;然而,不使它们经受最终压片步骤。

[0420] 可根据本领域中已知的方法将活性成分和赋形剂配制成组合物和剂型。

[0421] 在一个实施方案中,剂型可作为药盒提供,所述药盒包含作为单独组分的化合物I的固体冻干形式和药学上可接受的赋形剂和载体。在一些实施方案中,剂型药盒允许医师和患者在使用之前通过溶解、混悬化合物I的固体冻干形式,或使化合物I的固体冻干形式与药学上可接受的赋形剂和载体混合来配制口服溶液或注射溶液。在一个实施方案中,提供化合物I的固体冻干形式的剂型药盒相较于化合物I的预配制液体制剂具有改善的化合物I稳定性。

[0422] 在一个实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式以约5mg/mL至50mg/mL放置在无菌玻璃小瓶中,其易于用于通过将药学上可接受的稀释剂添加至小瓶来复溶液体制剂。在一个实施方案中,无菌小瓶含有约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/mL。在一个实施方案中,无菌10mL小瓶含有约10、15、20或25mg的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0423] 在一个实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体制剂以约5mg/mL至50mg/mL放置在无菌玻璃小瓶中,其可经由静脉内施用容易地使用。在一个实施方案中,无菌小瓶含有约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/mL。在一个实施方案中,无菌10mL小瓶含有约10、15、20或25mg的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0424] 在一个实施方案中,在施用之前在药学上可接受的载体或溶剂中复溶化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式。在一个实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的复溶溶液制剂是通过IV施用。

[0425] 在一个实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的液体制剂在施用之前进行稀释。在一个实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的稀释液体制剂是通过IV施用。

[0426] 如本文所述的本发明的固体冻干形式可作为单一组分或与化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的其他形式的混合物用于药物制剂或组合物。在一个实施方案中,本发明的药物制剂或组合物在制剂或组合物中含有按重量计25%-100%或50%-100%的如本文所述的化合物I的固体冻干形式中的至少一者。

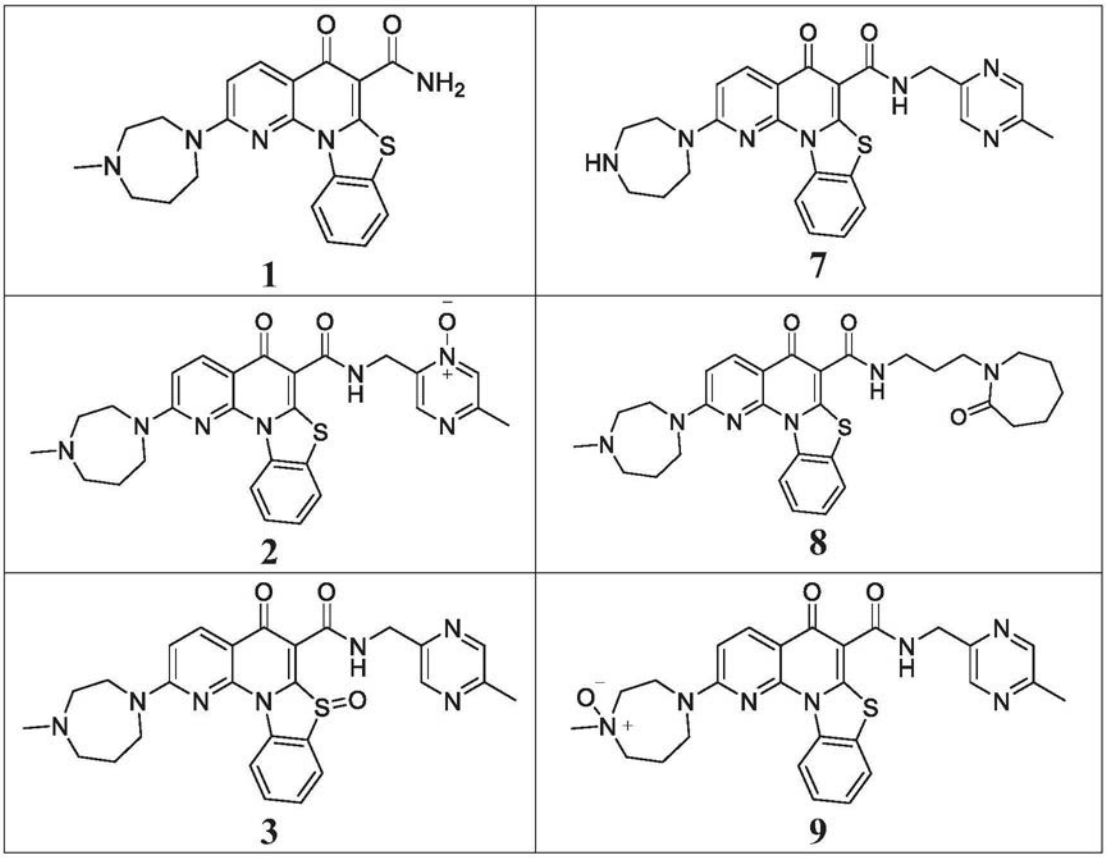
[0427] 本发明的各种制剂可包含按重量计约25%-100%或50%-100%的如本文所述的

化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

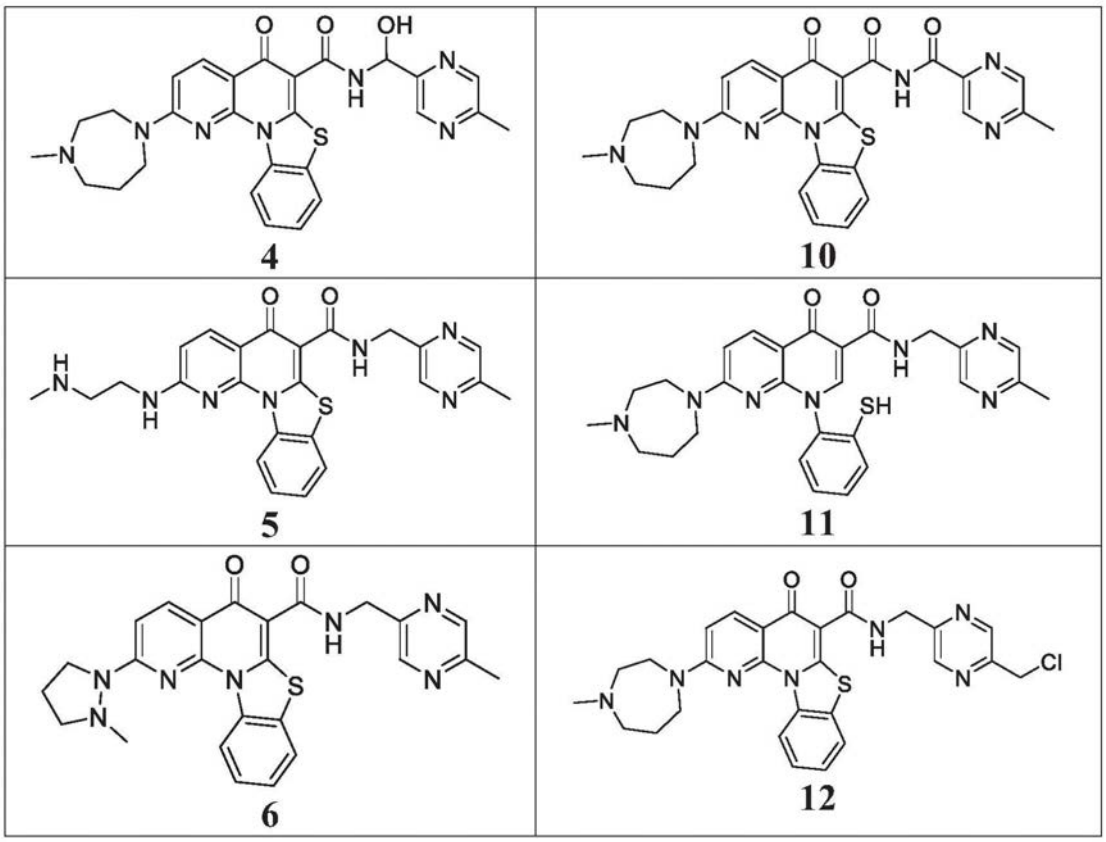
[0428] 本发明的化合物1-12

[0429] 本发明还提供化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中，本发明涉及分离的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯。在另一个实施方案中，本发明涉及纯化的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯。在一个实施方案中，本发明涉及分离的和纯化的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯。在其他实施方案中，本发明涉及基本上纯的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯。

[0430]



[0431]



[0432] 在一个实施方案中，术语“纯化的”是指化合物已与反应混合物的其他组分分离并且通过HPLC测定为至少90％(按面积计)。本公开的化合物可通过任何已知纯化技术(包括但不限于色谱法和重结晶)纯化。举例而言，当通过HPLC分析时，纯化的化合物1为至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％或至少95％(按面积计)。在其他实施方案中，可纯化化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯。在另一个实施方案中，可分离并纯化化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯。

[0433] 在一个实施方案中，术语“基本上纯的”是指如通过HPLC所测定，化合物为至少约95％纯的(按面积计)。举例而言，如通过HPLC所测定，基本上纯的化合物1为至少约95％、至少约95.5％、至少约96％、至少约96.5％、至少约97％、至少约97.5％、至少约98％、至少约98.5％、至少约99％、至少约99.1％、至少约99.2％、至少约99.3％、至少约99.4％或至少约99.5％纯的(按面积计)。在一些实施方案中，化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯可以是基本上纯的。

[0434] 在一个实施方案中，在使用如本文所公开的反相HPLC方法时化合物1、7、8、9和10具有以下相对保留时间。

[0435]

化合物	RRT (RP-HPLC 碱性流动相)	RRT (RP-HPLC 酸性流动相)
1	0.62	0.88
7	0.75	1.00
10	1.12	1.07
9	0.35	1.05
8	1.24	1.05

[0436] 在一个实施方案中，本发明涉及化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯，其基本上不含化合物I。在一些实施方案中，化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯包含少于约5%、少于约4.5%、少于约4%、少于约3.5%、少于约3%、少于约2.5%、少于约2%、少于约1.5%、少于约1%、少于约0.9%、少于约0.8%、少于约0.7%、少于约0.6%、少于约0.5%、少于约0.4%、少于约0.3%、少于约0.2%或少于约0.1%的化合物I。

[0437] 在一个实施方案中，本公开涉及化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯，其相对于亲本细胞系对BRCA2缺失细胞系展现敏感性。在一个实施方案中，对BRCA2缺失细胞系的敏感性比对BRCA2野生型细胞系的敏感性大至少两百倍。

[0438] 在其他实施方案中，敏感性高至少二十倍。在一些实施方案中，敏感性高至少200倍。在其他实施方案中，敏感性高至少2、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、125、150、175、200或400倍。

[0439] 在一个实施方案中，可经由增殖测定在DLD-1亲本和BRCA2-/-同基因细胞系上测定对BRCA2缺失细胞系的敏感性，如实施例24中所论述。

[0440] 在一个实施方案中，化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯可在化合物I合成期间经由降解或作为杂质由化合物I形成。

[0441] 含化合物1-12的组合物

[0442] 在一个实施方案中，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含如本文所公开的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者作为活性成分，以及药学上可接受的赋形剂或载体。出于多种目的将赋形剂添加至制剂。

[0443] 可将稀释剂添加至本文所述的任何制剂。稀释剂提高固体药物组合物的体积，并且可使含有组合物的药物剂型更易于患者和护理人员处理。用于固体组合物的稀释剂包括例如微晶纤维素(例如AVICEL)、微细纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、磷酸氢钙二水合物、磷酸三钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯(例如EUDRAGIT(r))、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨糖醇和滑石。

[0444] 压实成诸如片剂的剂型的固体药物组合物可包括赋形剂，赋形剂的功能包括有助于在压缩之后将活性成分和其他赋形剂粘合在一起。用于固体药物组合物的粘合剂包括阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆(例如卡波普)、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、黄蓍胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如KLUCEL)、羟丙基甲基纤维素(例如METHOCEL)、液体葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(例如KOLLIDON、PLASDONE)、预胶化淀粉、海藻酸钠和淀粉。

[0445] 可通过将崩解剂添加至组合物来提高压实固体药物组合物在患者胃部中的溶解速率。崩解剂包括海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(例如AC-DI-SOL和PRIMELLOSE)、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(例如KOLLIDON和POLYPLASDONE)、瓜尔胶、硅酸铝镁、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾、粉状纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠(例如EXPLOTAB)、马铃薯淀粉和淀粉。

[0446] 可添加助流剂以提高非压实固体组合物的流动性并提高给药的准确度。可充当助流剂的赋形剂包括胶态二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和磷酸三钙。

[0447] 当通过压实粉状组合物来制备诸如片剂的剂型时,使组合物经受来自冲头和染料的压力。一些赋形剂和活性成分具有粘附于冲头和染料的表面的趋势,这会导致产物具有凹痕和其他表面不平整性。可将润滑剂添加至组合物以降低粘附力并且使产品易于从染料释放。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰基硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。

[0448] 调味剂和风味增强剂使剂型对患者来说更加可口。可包括在本发明的组合物(包含本发明的化合物的任何组合物)中的用于药物产品的常见调味剂和风味增强剂包括麦芽糖醇、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽糖醇和酒石酸。

[0449] 固体和液体组合物还可使用任何药学上可接受的着色剂来染色以改善其外观并且/或者促进患者对产品和单位剂量水平的鉴定。

[0450] 液体药物组合物可使用本发明的晶型(本发明的化合物的任何晶型、)和任何其他固体赋形剂来制备,其中组分溶解或混悬于液体载体中,所述液体载体诸如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油。

[0451] 液体药物组合物可含有乳化剂以使不可溶于液体载体的活性成分或其他赋形剂遍及组合物均匀分散。可用于本文所述的任何液体组合物的乳化剂包括例如明胶、蛋黄、酪蛋白、胆固醇、阿拉伯树胶、黄蓍胶、角叉菜胶、果胶、甲基纤维素、卡波姆、鲸蜡硬脂醇和鲸蜡醇。

[0452] 液体药物组合物还可含有增粘剂以改善产品的口感并且/或者涂布胃肠道的内膜。此类剂包括阿拉伯树胶、海藻酸膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙或羧甲基纤维素钠、鲸蜡硬脂醇、甲基纤维素、乙基纤维素、明胶瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、麦芽糖糊精、聚乙烯醇、聚维酮、碳酸丙烯酯、海藻酸丙二醇酯、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠、淀粉黄蓍胶和黄原胶。

[0453] 可添加甜味剂诸如天冬甜素、乳糖、山梨糖醇、糖精、糖精钠、蔗糖、天冬甜素、果糖、甘露醇和转化糖以改善味道。

[0454] 可在药物组合物中包括填充剂。非限制性实例包括甘露醇、乳糖、蔗糖、氯化钠、海藻糖、右旋糖、淀粉、羟乙基淀粉(hetastarch)、纤维素、环糊精、甘氨酸或它们的混合物。

[0455] 可以摄取安全的水平添加防腐剂和螯合剂诸如醇、苯甲酸钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚和乙二胺四乙酸以改善储存稳定性。

[0456] 液体组合物还可含有缓冲液,诸如葡糖酸、乳酸、柠檬酸或乙酸、葡糖酸钠、乳酸钠、柠檬酸钠或乙酸钠。赋形剂和所用量的选择可通过配制科学家基于经验和对本领域中的标准程序和参考著作的考虑来容易地确定。

[0457] 本发明的固体组合物(包含本发明的化合物的任何固体组合物)包括粉末、颗粒、聚集体和压实的组合物。剂量包括适合于口服、经颊、经直肠、胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内、)、吸入和经眼施用的剂量。尽管任何给定案例中的大多数合适施用将取决于所治疗的疾患的性质和严重程度,但施用本发明的化合物的优选途径之一是口服。剂量可方便地以单位剂型存在并且通过医药领域中众所周知的任何方法来制备。

[0458] 剂型包括固体剂型如片剂、散剂、胶囊、栓剂、药囊、糖锭和锭剂,以及液体糖浆、混悬液、气雾剂和酏剂。

[0459] 本发明的剂型(包含本发明的化合物的任何剂型)可以是在硬质或软质壳内含有本发明的组合物,优选是粉状或颗粒状固体组合物的胶囊。壳可由明胶来制备并且任选地含有增塑剂(诸如甘油和山梨糖醇),和乳浊剂或着色剂。

[0460] 用于压片或胶囊填充的组合物可通过湿法制粒来制备。在湿法制粒中,将呈粉末形式的活性成分和赋形剂中的一些或所有掺混并且接着在导致粉末凝集成颗粒的液体(通常为水)存在下进一步混合。对颗粒进行筛选和/或研磨、干燥并且接着筛选和/或研磨至所需粒度。可将颗粒压片,或可在压片之前添加其他赋形剂,诸如助流剂和/或润滑剂。

[0461] 可通过干式掺混常规制备压片组合物。举例而言,可将活性剂和赋形剂的掺混的组合物压成块或片并且接着捣碎成压实的颗粒。可随后将压实的颗粒剂压缩成片剂。

[0462] 作为干法制粒的替代方案,可使用直接压缩技术将掺混的组合物直接压缩成压实剂型。直接压缩产生更加均匀的片剂而非颗粒。特别良好地适于直接压缩压片的赋形剂包括微晶纤维素、喷干乳糖、磷酸二钙二水合物和胶态二氧化硅。这些和其他赋形剂在直接压缩压片中的适当用途对本领域中具有特别是直接压缩压片的配制挑战的经验和技能的那些人员而言是已知的。

[0463] 本发明的胶囊填充(包含本发明的化合物的任何胶囊)可包含关于压片所描述的前述掺混物和颗粒中的任一者;然而,不使它们经受最终压片步骤。

[0464] 可根据本领域中已知的方法将活性成分和赋形剂配制成组合物和剂型。

[0465] 在一个实施方案中,剂型可作为药盒提供,所述药盒包含作为单独组分的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者和药学上可接受的赋形剂和载体。在一些实施方案中,剂型药盒允许医师和患者在使用之前通过溶解、混悬、复溶化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者的晶型,或使其与药学上可接受的赋形剂和载体混合来配制口服溶液或注射溶液。

[0466] 不必要的是本发明的制剂仅含有化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的一者。两种或更多种选自化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯的化合物可作为单一组分或混合物用于药物制剂或组合物。在一个实施方案中,本发明的药物制剂或组合物在制剂或组合物中含有按重量计25%-100%或50%-100%的如本文所述的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者。

[0467] 在一个实施方案中,包含化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者的本公开的药物组合物还包含一种或多种药物活性剂。在一个实施方案中,一种或多种治疗活性剂是抗癌剂。在一些实施方案中,一种或多种治疗活性抗癌剂包括但不限于紫杉醇、长春碱、长春新碱、依托泊苷、多柔比星、赫赛汀、拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、他莫昔芬、氟维司群、阿那曲唑(anastrazole)、来曲唑(lectrozole)、依西美坦、法屈唑(fadrozole)、环

磷酰胺、泰索帝、美法仑、苯丁酸氮芥、甲氮芥、苯丁酸氮芥、苯丙氨酸、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、链脲佐菌素、白消安、塞替派、顺铂、卡铂、更生霉素(放线菌素D)、多柔比星(亚德里亚霉素(adriamycin))、柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌、普卡霉素(plicamycin)、丝裂霉素、C博莱霉素(C Bleomycin),它们的组合等。在另一个实施方案中,一种或多种治疗活性抗癌剂包括但不限于PARP(聚(DP-核糖)聚合酶)抑制剂和CDK(周期素依赖性激酶)抑制剂。

[0468] 合适的PARP抑制剂包括但不限于4-(3-(1-(环丙羰基)哌嗪-4-羰基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(奥拉帕尼,AZD2281,Ku-0059436)、2-[(2R)-2-甲基吡咯烷-2-基]-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺(维利帕尼,ABT-888)、(8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮(他拉唑帕尼,BMN673)、4-碘-3-硝基苯甲酰胺(依尼帕尼,BSI-201)、8-氟-5-(4-((甲氨基)甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-1(6H)-酮磷酸(卢卡帕尼,AG-014699,PF-01367338)、2-[4-[(二甲氨基)甲基]苯基]-5,6-二-氢咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂卓-7(4H)-酮(AG14361)、3-氨基苯甲酰胺(INO-1001)、2-(2-氟-4-((S)-吡咯烷-2-基)苯基)-3H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(A-966492)、N-(5,6-二氢-6-氧基-2-啡啶基)-2-乙酰胺盐酸盐(PJ34,PJ34 HCl)、MK-4827、3,4-二氢-4-氧基-3,4-二氢-4-氧基-N-[(1S)-1-苯乙基]-2-喹唑啉丙酰胺(ME0328)、5-(2-氧基-2-苯基乙氧基)-1(2H)-异喹啉酮(UPF-1069)、4-[[4-氟-3-[(4-甲氧基-1-哌啶基)羰基]苯基]甲基]-1(2H)-酞嗪酮(AZD 2461)等。在另一个实施方案中,一种或多种治疗活性剂是免疫治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫治疗剂包括但不限于单克隆抗体、免疫效应细胞、过继细胞转移、免疫毒素、疫苗、细胞因子等。

[0469] 合适的CDK抑制剂包括但不限于AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、夫拉平度、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、塞利希布(CYC202,R-罗斯维汀,)、ZK-304709AT7519M、P276-00、SCH 727965、AG-024322、LEE011、LY2835219、P1446A-05、BAY 1000394、SNS-032、5-((3-氯苯基)氨基)苯并[c][2,6]萘啶-8-羧酸(CX-4945)等。

[0470] 治疗用途

[0471] 本发明还提供对与细胞增殖相关的病症的治疗。在一个方面,提供一种用于选择性活化p53蛋白的方法,所述方法包括使受与细胞增殖相关的病症损害的细胞与化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物接触。在一个实施方案中,所述方法包括使癌症和/或肿瘤细胞与如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式接触。在另一个实施方案中,使癌症和/或肿瘤细胞与如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式接触的方法可诱导细胞凋亡或缓解或延迟病症进展。

[0472] 在一个方面,提供一种用于选择性活化p53蛋白的方法,所述方法包括使受与细胞增殖相关的病症损害的细胞与如本文所公开的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者接触。在一个方面,提供一种用于稳定化G-四链体(G4)的方法,所述方法包括使受与细胞增殖相关的病症损害的细胞与如本文所公开的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者接触。在一个实施方案中,所述方法包括使癌症和/或肿瘤细胞与如本文所公开的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者接触。在另一个实施方案中,使癌症和/或肿瘤细胞与如本文所公开的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的

至少一者接触的方法可诱导细胞凋亡或缓解或延迟病症进展。

[0473] 另外，公开用于治疗癌症、癌细胞、肿瘤或肿瘤细胞的方法。可通过本公开的方法治疗的癌症的非限制实例包括以下各项的癌症或癌细胞：结肠直肠、乳房、肺、肝脏、胰腺、淋巴结、结肠、前列腺、脑、头颈、皮肤、卵巢、子宫颈、甲状腺、膀胱、肾、骨肉瘤、血液和心脏(例如白血病、淋巴瘤和癌)、子宫、胃肠道恶性肿瘤以及喉癌和口腔癌。可通过本公开的方法治疗的肿瘤的非限制实例包括以下各项的肿瘤或肿瘤细胞：结肠直肠、乳房、肺、肝脏、胰腺、淋巴结、结肠、前列腺、脑、头颈、皮肤、肾、骨肉瘤、血液和心脏(例如白血病、淋巴瘤和癌)、子宫、胃肠、喉和口腔。

[0474] 本发明还提供治疗受试者的以细胞增殖为特征的病症或疾患，延迟所述病症或疾患的进展，改善和/或缓解所述病症或疾患的方法。更具体而言，如本文所述的本发明的方法可涉及在受试者中施用有效量的本文所述的喹诺酮化合物的固体冻干形式以治疗以细胞增殖为特征的病症或疾患。在一个实施方案中，如本文所述的本发明的方法可涉及在受试者中施用有效量的本发明的化合物中的任一者以治疗以细胞增殖为特征的病症或疾患。由固体冻干形式复溶的制剂或组合物可以有效选择性活化癌症和/或肿瘤细胞中的p53蛋白，从而可导致细胞死亡或细胞凋亡的量施用。术语“受试者”和“患者”在本申请通篇中可互换使用。

[0475] 如本文所公开的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯可以有效稳定化癌症和/或肿瘤细胞中的G4，从而可导致细胞死亡或细胞凋亡的量施用。

[0476] 在一个实施方案中，以细胞增殖为特征的病症或疾患是癌症。在另一个实施方案中，本发明提供治疗或改善癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的制剂，所述制剂是由如本文所公开的固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐或酯复溶的溶液。在另一个实施方案中，本发明提供治疗或改善癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者。

[0477] 在一个实施方案中，本文所公开的方法包括将制剂直接注射至受试者中，所述制剂是由固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐或酯复溶的溶液。在一个实施方案中，将制剂在静脉内溶液/流体袋或静脉内管线中进一步稀释，接着施用至受试者，所述制剂是由固体冻干化合物I或其药学上可接受的盐或酯复溶的溶液。

[0478] 在一个实施方案中，通过如本文所公开的方法治疗或改善的癌症可选自由以下组成的组中的一者或多者：急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、肾上腺皮质癌、AIDS相关的癌症、卡波西肉瘤(Kaposi Sarcoma、)、淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、儿童非典型畸胎样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、儿童胆管癌、肝外膀胱癌、骨癌、尤因肉瘤肿瘤家族(Ewing Sarcoma Family of Tumors)、骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤、脑干神经胶质瘤、脑瘤、胚胎瘤、生殖细胞肿瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt Lymphoma)(非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin Lymphoma))、类癌瘤、原发灶不明的胃肠道癌、心脏肿瘤(Cardiac/Heart Tumors)、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生性赘瘤、结肠癌、结肠直肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、导管原位癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神经母细胞瘤、尤因肉瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼癌、眼内黑素瘤、视网膜母细胞瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、胆囊癌、胃癌(Gastric/Stomach

Cancer)、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、性腺外癌症、卵巢癌、睾丸癌、妊娠期滋养细胞疾病、神经胶质瘤、脑干癌、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝细胞癌症(肝癌)、组织细胞增多病、朗格汉斯细胞癌(Langerhans Cell Cancer)、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、卡波西肉瘤、肾癌、肾细胞癌、威尔姆斯瘤(Wilms Tumor)和其他儿童肾肿瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增多病、喉癌、白血病、慢性淋巴细胞性癌症、慢性骨髓性癌症、毛细胞癌、唇和口腔癌、肝癌(原发性)、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、非小细胞癌、小细胞癌、淋巴瘤、皮肤T细胞(蕈样霉菌病和塞扎里综合征(Sézary Syndrome))、霍奇金癌症(Hodgkin Cancer)、非霍奇金癌症、巨球蛋白血症、瓦尔登斯特伦病(Waldenström)、男性乳腺癌、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、黑素瘤、眼内癌症(眼癌)、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、原发灶隐匿的转移性鳞状颈癌、牵涉NUT基因的中线道癌(Midline Tract Carcinoma)、口腔癌、多发性内分泌赘瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞赘瘤、蕈样霉菌病、骨髓发育不良综合征、骨髓发育不良/骨髓增生性赘瘤、慢性骨髓性白血病、急性骨髓白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓增生性赘瘤、鼻腔和鼻旁窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、口腔癌症、唇和口咽癌、骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤、上皮癌、低度恶性潜能肿瘤、胰腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤、)、乳头状瘤病、副神经节瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、浆细胞赘瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、直肠癌、肾脏细胞癌症(肾癌、)、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文氏癌症(Ewing Cancer)、卡波西癌症(Kaposi Cancer)、骨肉瘤(骨癌)、软组织癌、子宫癌、塞扎里综合征、皮肤癌、儿童黑素瘤、梅克尔细胞癌、非黑色素瘤、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、原发灶隐匿的儿童鳞状颈癌、转移癌、胃癌(Stomach/Gastric Cancer)、T细胞淋巴瘤、皮肤癌、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、原发灶不明的肾盂和输尿管移行细胞癌、儿童的癌、儿童的罕见癌症、尿道癌、子宫癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström Macroglobulinemia)、威尔姆斯瘤和女性癌症。

[0479] 在一个实施方案中,通过如本文所公开的任一种方法治疗或改善的癌症可选自由以下组成的组:血红素癌、结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、尤因肉瘤、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、肾癌、心脏癌、子宫癌、胃肠道恶性肿瘤以及喉癌和口腔癌。在一些实施方案中,通过所述方法治疗或改善的癌症选自由以下组成的组:子宫癌、胃肠道恶性肿瘤以及喉癌和口腔癌。在一个实施方案中,通过所述方法治疗或改善的癌症是血红素癌,所述血红素癌选自由以下组成的组:白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,通过如本文所公开的任一种方法治疗或改善的癌症可选自由以下组成的组:血红素癌、结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、尤因肉瘤、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、肾癌、骨肉瘤和心脏癌。在一个实施方案中,通过所述方法治疗或改善的癌症是血红素癌,所述血红素癌选自由以下组成的组:白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和多发性骨髓瘤。

[0480] 在一个实施方案中,通过如本文所公开的任一种方法治疗或改善的癌症可以是其中受试者具有DNA修复基因的突变。在特定实施方案中,DNA修复基因是同源重组基因。在另一个实施方案中,DNA修复基因是同源重组(HR)依赖性脱氧核糖核酸(DNA)双链断裂(DSB)

修复通路中的基因。在特定实施方案中，DNA修复基因是同源重组(HR)或非同源末端连接(NHEJ)基因。在另一个实施方案中，DNA修复基因是同源重组(HR)或非同源末端连接(NHEJ)依赖性脱氧核糖核酸(DNA)双链断裂(DSB)修复通路中的基因。在另一种方法中，DNA修复基因是一个或多个选自由以下组成的组的基因：BRCA-1、BRCA-2、ATM、ATR、CHK1、CHK2、Rad51、RPA和XRCC3。

[0481] 在另一个实施方案中，通过所述方法治疗或改善的癌症包含具有BRCA1基因(乳腺癌1型)、BRCA2(乳腺癌2型)和/或同源重组通路的其他成员的缺陷的癌细胞。在另一个实施方案中，癌细胞缺乏BRCA1和/或BRCA2。在另一个实施方案中，癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2的突变是纯合的。在另一个实施方案中，癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2的突变是杂合的。

[0482] 在一个实施方案中，通过如本文所公开的任一种方法治疗或改善的癌症是BRCA2缺陷型的。在另一个实施方案中，制剂中的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物相对于BRCA2功能正常或BRCA2野生型细胞诱导BRCA2缺陷型或BRCA2敲除细胞中更多的细胞凋亡性细胞死亡。在一个实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式相比BRCA2功能正常或BRCA2野生型细胞对BRCA2缺陷型或BRCA2敲除细胞具有选择性毒性。在其他实施方案中，相较于BRCA2功能正常或BRCA2野生型细胞，BRCA2缺陷型或BRCA2敲除细胞对化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式展现更高的敏感性。在另一个实施方案中，化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯相对于BRCA2功能正常或BRCA2野生型细胞诱导BRCA2缺陷型或BRCA2敲除细胞中更多的细胞凋亡性细胞死亡。在一个实施方案中，化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯相比BRCA2功能正常或BRCA2野生型细胞对BRCA2缺陷型或BRCA2敲除细胞具有选择性毒性。在其他实施方案中，相较于BRCA2功能正常或BRCA2野生型细胞，BRCA2缺陷型或BRCA2敲除细胞对化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯展现更高的敏感性。

[0483] 在一个实施方案中，通过如本文所公开的任一种方法治疗或改善的癌症是BRCA突变型或BRCA样突变型癌症。在一些实施方案中，BRCA突变型或BRCA样突变型癌症是BRCA2突变型癌症。在其他实施方案中，BRCA突变型或BRCA样突变型癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。在一个实施方案中，BRCA突变型或BRCA样突变型癌症是乳腺癌或前列腺癌。在一个实施方案中，通过如本文所公开的任一种方法治疗或改善的癌症是BRCA突变型癌症。在一些实施方案中，BRCA突变型癌症是BRCA2突变型癌症。在其他实施方案中，BRCA突变型癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。在一个实施方案中，BRCA突变型癌症是乳腺癌或前列腺癌。

[0484] 在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善人类受试者的细胞增殖病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的制剂，所述制剂是由如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式复溶的溶液。在一些实施方案中，人类受试者携带BRCA突变。在其他实施方案中，人类受试者携带BRCA2突变。在另一个实施方案中，人类受试者对于BRCA2的突变是纯合的。

[0485] 在一个实施方案中，本公开涉及一种用于治疗或改善人类受试者的细胞增殖病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的任一者，或包含化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者的药物组合物。在一些实施方案中，人类受试者携带BRCA突变。在其他实施方案中，人类受试者携

带BRCA2突变。在另一个实施方案中，人类受试者对于BRCA2的突变是纯合的。

[0486] 另外，本公开涉及用于治疗癌症、癌细胞、肿瘤或肿瘤细胞的方法，所述方法包括施用治疗有效量的制剂，所述制剂是由如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式复溶的溶液。本公开还涉及用于治疗癌症、癌细胞、肿瘤或肿瘤细胞的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者。可通过本公开的方法治疗的癌症的非限制实例包括以下各项的癌症或癌细胞：结肠直肠、乳房、卵巢、子宫颈、肺、肝脏、胰腺、淋巴结、结肠、前列腺、脑、头颈、皮肤、肾、骨肉瘤、骨(例如尤因肉瘤)、血液和心脏(例如白血病、淋巴瘤、癌)、子宫、胃肠道恶性肿瘤以及喉癌和口腔癌。可通过本公开的方法治疗的肿瘤的非限制实例包括以下各项的肿瘤和肿瘤细胞：结肠直肠、乳房、卵巢、子宫颈、肺、肝脏、胰腺、淋巴结、结肠、前列腺、脑、头颈、皮肤、肾、骨肉瘤、骨(例如尤因肉瘤)、血液和心脏(例如白血病、淋巴瘤、癌)、子宫、胃肠道恶性肿瘤以及喉癌和口腔癌。

[0487] 本发明还提供减少Pol I转录的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用制剂，所述制剂是由如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式复溶的溶液。在一些实施方案中，Pol I转录的抑制是在外周血单核细胞(PBMC)中。在其他实施方案中，在IV输注包含化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量后一小时时可在PBMC中观测到Pol I转录的抑制。在一个实施方案中，剂量包含治疗有效量的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0488] 在一个实施方案中，在输注后1小时PBMC中的Pol I转录抑制的平均水平为约15％抑制或更大。在另一个实施方案中，在输注后1小时PBMC中的Pol I转录抑制的平均水平为约5％抑制或更大、约10％抑制或更大、约15％抑制或更大、约20％抑制或更大、约25％抑制或更大、约30％抑制或更大、约35％抑制或更大、约40％抑制或更大、约45％抑制或更大、约50％抑制或更大、约55％抑制或更大、约65％抑制或更大或约70％抑制或更大。

[0489] 在本文所公开的本发明方法的一个实施方案中，可在MACS(磁活化细胞分选)分选的肿瘤细胞中观测到Pol I转录的抑制。

[0490] 如本文所用，可使用本领域技术人员已知的各种方法中的任一种实现或执行施用。在含有常规的无毒的生理学上可接受的载体或媒介物的剂量制剂中，化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯或包含其的组合物可例如经皮下、静脉内、非肠道、腹膜内、皮内、肌内、局部、经肠(例如经口、)、经直肠、经鼻、经颊、舌下、经阴道、通过吸入喷雾、通过药物泵或经由植入式贮库施用。在含有常规的无毒的生理学上可接受的载体或媒介物的剂量制剂中，由固体冻干形式复溶的制剂或组合物可例如经皮下、静脉内、非肠道、腹膜内、皮内、肌内、局部、经肠(例如经口、)、经直肠、经鼻、经颊、舌下、经阴道、通过吸入喷雾、通过药物泵或经由植入式贮库施用。在一个实施方案中，本发明的组合物经静脉内施用。

[0491] 另外，可向需要治疗的局部区域施用化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯或包含其的组合物。举例而言，可向需要治疗的局部区域施用由本公开的冻干形式复溶的制剂或组合物。向局部区域施用可通过例如(而非作为限制)以下方式来实现：手术中局部输注、局部施用、透皮贴剂、通过注射、通过导管、通过栓剂或通过植入物(植入物可任选地具有多孔、无孔或胶状材料)，包括膜，诸如硅橡胶膜或纤维。

[0492] 化合物I或化合物1-12，或其药学上可接受的盐或酯，包含其的组合物，或其中施

用固体冻干形式的制剂或组合物(例如糖浆、酏剂、胶囊、片剂、泡沫、乳液、凝胶等)的形式将部分取决于施用途径。举例而言,对于粘膜(例如口腔粘膜、直肠、肠粘膜、支气管粘膜)施用,可使用滴鼻液、气溶胶、吸入剂、喷雾器、滴眼剂或栓剂。化合物I或化合物1-12,或其药学上可接受的盐或酯,或包含其的组合物,以及固体冻干形式还可用于包衣生物可植入材料以促进神经突生长、神经存活或与植入物表面的细胞相互作用。本文所公开的化合物I或化合物1-12,或其药学上可接受的盐或酯,或包含其的组合物,或固体冻干形式可与其他生物活性剂一起施用,所述生物活性剂诸如抗癌剂、镇痛剂、抗炎剂、麻醉剂和其他可控制以细胞增殖为特征的病症或疾患的一种或多种症状或病因的剂。

[0493] 在一个实施方案中,如本文所公开的化合物I或化合物I的药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式可与一种或多种治疗活性剂组合施用。在一个实施方案中,一种或多种治疗活性剂是抗癌剂。在一些实施方案中,一种或多种治疗活性抗癌剂包括但不限于紫杉醇、长春碱、长春新碱、依托泊苷、多柔比星、赫赛汀(hercepztin)、拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、他莫昔芬、氟维司群、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、法屈唑、环磷酰胺、泰索帝、美法仑、苯丁酸氮芥、甲氮芥、苯丁酸氮芥、苯丙氨酸、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、链脲佐菌素、白消安、塞替派、顺铂、卡铂、更生霉素(放线菌素D)、多柔比星(亚德里亚霉素)、柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌、普卡霉素、丝裂霉素、C博莱霉素,它们的组合等。在另一个实施方案中,一种或多种治疗活性抗癌剂包括但不限于PARP(聚(DP-核糖)聚合酶)抑制剂。合适的PARP抑制剂包括但不限于4-(3-(1-(环丙羰基)哌嗪-4-羰基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2H)-酮(奥拉帕尼,AZD2281,Ku-0059436)、2-[(2R)-2-甲基吡咯烷-2-基]-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺(维利帕尼,ABT-888)、(8S,9R)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮(他拉唑帕尼,BMN 673)、4-碘-3-硝基苯甲酰胺(依尼帕尼,BSI-201)、8-氟-5-(4-((甲氨基)甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-1(6H)-酮磷酸(卢卡帕尼,AG-014699,PF-01367338)、2-[4-[(二甲氨基)甲基]苯基]-5,6-二氢咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂卓-7(4H)-酮(AG14361)、3-氨基苯甲酰胺(INO-1001)、2-(2-氟-4-((S)-吡咯烷-2-基)苯基)-3H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(A-966492)、N-(5,6-二-氢-6-氧基-2-啡啶基)-2-乙酰胺盐酸盐(PJ34,PJ34 HCl)、MK-4827、3,4-二-氢-4-氧基-3,4-二-氢-4-氧基-N-[(1S)-1-苯乙基]-2-喹唑啉丙酰胺(ME0328)、5-(2-氧基-2-苯基乙氧基)-1(2H)-异喹啉酮(UPF-1069)、4-[[4-氟-3-[(4-甲氧基-1-哌啶基)羰基]苯基]甲基]-1(2H)-酞嗪酮(AZD2461)、5-((3-氯苯基)氨基)苯并[c][2,6]萘啶-8-羧酸(CX-4945)等。在另一个实施方案中,一种或多种治疗活性剂是免疫治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫治疗剂包括但不限于单克隆抗体、免疫效应细胞、过继细胞转移、免疫毒素、疫苗、细胞因子等。

[0494] 在一个实施方案中,化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯或包含其的组合物可与放射疗法组合施用。在另一个实施方案中,如本文所公开的化合物I或化合物I的药学上可接受的盐和/或溶剂合物的固体冻干形式可与放射疗法组合施用。

[0495] 另外,施用可包括在合适时间段内向受试者施用多个剂量。在回顾本公开后,可根据常规方法测定此类施用方案。

[0496] 本发明的化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯一般以约0.01毫克/千克/剂至约100毫克/千克/剂的剂量施用。可替代地,剂量可为约0.1毫克/千克/剂至约10

毫克/千克/剂;或约1毫克/千克/剂至10毫克/千克/剂。可采用定时释放制剂或可为方便起见以多次分次剂量施用剂量。当使用其他方法(例如静脉内施用)时,以约0.05至约10毫克/千克/小时,可替代地约0.1至约1毫克/千克/小时的速率向受影响组织施用固体冻干形式。当如本文所论述地静脉内施用这些固体冻干形式时,易于维持所述速率。一般来讲,局部施用的制剂以约0.5毫克/千克/剂至约10毫克/千克/剂范围的剂量施用。可替代地,局部制剂以约1毫克/千克/剂至约7.5毫克/千克/剂或甚至约1毫克/千克/剂至约5毫克/千克/剂的剂量施用。

[0497] 本发明的冻干形式一般以约0.01毫克/千克/剂至约100毫克/千克/剂的剂量施用。可替代地,剂量可为约0.1毫克/千克/剂至约10毫克/千克/剂;或约1毫克/千克/剂至10毫克/千克/剂。可采用定时释放制剂或可为方便起见以多次分次剂量施用剂量。当使用其他方法(例如静脉内施用)时,以约0.05至约10毫克/千克/小时,可替代地约0.1至约1毫克/千克/小时的速率向受影响组织施用固体冻干形式。当如本文所论述地静脉内施用这些固体冻干形式时,易于维持所述速率。一般来讲,局部施用的制剂以约0.5毫克/千克/剂至约10毫克/千克/剂范围的剂量施用。可替代地,局部制剂以约1毫克/千克/剂至约7.5毫克/千克/剂或甚至约1毫克/千克/剂至约5毫克/千克/剂的剂量施用。

[0498] 约0.1至约100毫克/千克的范围适于单次给药。在约0.05至约10毫克/千克范围内适合连续施用。

[0499] 药物剂量还可以每平方米的体表面积而非体重的毫克数给予,因为此方法实现与某些代谢和排泄功能的良好相关性。另外,体表面积可用作成人和儿童以及不同动物物种中的药物剂量的常见分母(Freireich等人,(1966)Cancer Chemother Rep.50,219-244)。简而言之,为了将任何给定物种中的mg/kg剂量表述为等效的mg/sq m剂量,使剂量乘以适当的km因子。在成人中,100mg/kg等于100mg/kg x 37kg/sq m=3700mg/m^2。

[0500] 本发明的剂型可含有约5mg至约500mg的量的如本文所公开的化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者。本发明的剂型可含有约5mg至约500mg的量的如本文所公开的化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯中的至少一者。即,本发明的剂型可含有约5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、375mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、425mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、475mg、480mg、490mg或500mg的量的化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯。在一个实施方案中,所述给药量以日剂量呈单次剂量或呈分成多份,用以一天多次(诸如一天两次、三次或四次)施用至患者。

[0501] 在一个实施方案中,本发明的冻干形式一般以约1mg/m^2至约2000mg/m^2的如本文所公开的化合物I或化合物I的药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量施用。在一个实施方案中,本发明的冻干形式以约10mg/m^2至约1500mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量施用。在另一个实施方案中,本发明的冻干形式以约200mg/m^2至约800mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量施用。在另一个实施方案中,本发明的冻干形式以约20mg/m^2至约300mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶

剂合物的剂量施用。在一些实施方案中，剂量可根据正施用化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物以治疗的疾病或疾患的类型(例如癌症或实体瘤)而变化。在一些实施方案中，剂量可根据患者的健康或患者对化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的敏感性而变化。

[0502] 在一个实施方案中，本发明的冻干形式以约25mg/m^2至约2000mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量施用。在一个实施方案中，本发明的冻干形式可以约25mg/m^2、约30mg/m^2、约35mg/m^2、约40mg/m^2、约45mg/m^2、约50mg/m^2、约55mg/m^2、约60mg/m^2、约65mg/m^2、约70mg/m^2、约75mg/m^2、约80mg/m^2、约85mg/m^2、约90mg/m^2、约95mg/m^2、约100mg/m^2、约110mg/m^2、约120mg/m^2、约125mg/m^2、约130mg/m^2、约140mg/m^2、约150mg/m^2、约160mg/m^2、约170mg/m^2、约175mg/m^2、约180mg/m^2、约190mg/m^2、约200mg/m^2、约210mg/m^2、约220mg/m^2、约225mg/m^2、约230mg/m^2、约240mg/m^2、约250mg/m^2、约260mg/m^2、约270mg/m^2、约275mg/m^2、约280mg/m^2、约290mg/m^2、约300mg/m^2、约310mg/m^2、约320mg/m^2、约325mg/m^2、约330mg/m^2、约340mg/m^2、约350mg/m^2、约360mg/m^2、约370mg/m^2、约375mg/m^2、约380mg/m^2、约390mg/m^2、约400mg/m^2、约410mg/m^2、约420mg/m^2、约425mg/m^2、约430mg/m^2、约440mg/m^2、约450mg/m^2、约460mg/m^2、约470mg/m^2、约475mg/m^2、约480mg/m^2、约490mg/m^2、约500mg/m^2、约510mg/m^2、约520mg/m^2、约525mg/m^2、约530mg/m^2、约540mg/m^2、约550mg/m^2、约560mg/m^2、约570mg/m^2、约575mg/m^2、约580mg/m^2、约590mg/m^2、约500mg/m^2、约610mg/m^2、约620mg/m^2、约625mg/m^2、约630mg/m^2、约640mg/m^2、约650mg/m^2、约660mg/m^2、约670mg/m^2、约675mg/m^2、约680mg/m^2、约690mg/m^2、约700mg/m^2、约710mg/m^2、约720mg/m^2、约725mg/m^2、约730mg/m^2、约740mg/m^2、约750mg/m^2、约760mg/m^2、约770mg/m^2、约775mg/m^2、约780mg/m^2、约790mg/m^2、约800mg/m^2、约810mg/m^2、约820mg/m^2、约825mg/m^2、约830mg/m^2、约840mg/m^2、约850mg/m^2、约860mg/m^2、约870mg/m^2、约875mg/m^2、约880mg/m^2、约890mg/m^2、约900mg/m^2、约910mg/m^2、约920mg/m^2、约925mg/m^2、约930mg/m^2、约940mg/m^2、约950mg/m^2、约960mg/m^2、约970mg/m^2、约975mg/m^2、约980mg/m^2、约990mg/m^2、约1000mg/m^2、约1010mg/m^2、约1020mg/m^2、约1025mg/m^2、约1030mg/m^2、约1040mg/m^2、约1050mg/m^2、约1060mg/m^2、约1070mg/m^2、约1075mg/m^2、约1080mg/m^2、约1090mg/m^2、约1100mg/m^2、约1110mg/m^2、约1120mg/m^2、约1125mg/m^2、约1130mg/m^2、约1140mg/m^2、约1150mg/m^2、约1160mg/m^2、约1170mg/m^2、约1175mg/m^2、约1180mg/m^2、约1190mg/m^2、约1200mg/m^2、约1210mg/m^2、约1220mg/m^2、约1225mg/m^2、约1230mg/m^2、约1240mg/m^2、约1250mg/m^2、约1260mg/m^2、约1270mg/m^2、约1275mg/m^2、约1280mg/m^2、约1290mg/m^2、约1300mg/m^2、约1310mg/m^2、约1320mg/m^2、约1325mg/m^2、约1330mg/m^2、约1340mg/m^2、约1350mg/m^2、约1360mg/m^2、约1370mg/m^2、约1375mg/m^2、约1380mg/m^2、约1390mg/m^2、约1400mg/m^2、约1410mg/m^2、约1420mg/m^2、约1425mg/m^2、约1430mg/m^2、约1440mg/m^2、约1450mg/m^2、约1460mg/m^2、约1470mg/m^2、约1475mg/m^2、约1480mg/m^2、约1490mg/m^2、约1500mg/m^2、约1510mg/m^2、约1520mg/m^2、约1525mg/m^2、约1530mg/m^2、约1540mg/m^2、约1550mg/m^2、约1560mg/m^2、约1570mg/m^2、约1575mg/m^2、约1580mg/m^2、约1590mg/m^2、约1500mg/m^2、约1610mg/m^2、约1620mg/m^2、约1625mg/m^2、约1630mg/m^2、约1640mg/m^2、约1650mg/m^2、约1660mg/m^2、约1670mg/m^2、约1675mg/m^2、约1680mg/m^2、约1690mg/m^2、约1700mg/m^2、约1710mg/m^2、约1720mg/m^2、约1725mg/m^2、约1730mg/m^2、约1740mg/m^2、约1750mg/m^2、约1760mg/m^2、约1770mg/m^2、约1775mg/m^2、约1780mg/m^2、约1790mg/m^2、约1800mg/m^2、约1810mg/m^2、约1820mg/m^2、约1825mg/m^2、约1830mg/m^2、约1840mg/m^2、约

1850mg/m^2、约1860mg/m^2、约1870mg/m^2、约1875mg/m^2、约1880mg/m^2、约1890mg/m^2、约1900mg/m^2、约1910mg/m^2、约1920mg/m^2、约1925mg/m^2、约1930mg/m^2、约1940mg/m^2、约1950mg/m^2、约1960mg/m^2、约1970mg/m^2、约1975mg/m^2、约1980mg/m^2、约1990mg/m^2或约2000mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量施用。

[0503] 在一个实施方案中，本发明的冻干形式一般可以约小于约500mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量施用。在另一个实施方案中，本发明的冻干形式一般以小于约500mg/m^2、小于约490mg/m^2、小于约480mg/m^2、小于约475mg/m^2、小于约470mg/m^2、小于约460mg/m^2、小于约450mg/m^2、小于约440mg/m^2、小于约430mg/m^2、小于约420mg/m^2、小于约410mg/m^2、小于约400mg/m^2、小于约390mg/m^2、小于约380mg/m^2、小于约375mg/m^2、小于约370mg/m^2、小于约360mg/m^2、小于约350mg/m^2、小于约340mg/m^2、小于约330mg/m^2、小于约320mg/m^2、小于约310mg/m^2、小于约300mg/m^2、小于约290mg/m^2、小于约280mg/m^2、小于约275mg/m^2、小于约270mg/m^2、小于约260mg/m^2、小于约250mg/m^2、小于约240mg/m^2、小于约230mg/m^2、小于约220mg/m^2、小于约210mg/m^2、小于约200mg/m^2、小于约190mg/m^2、小于约180mg/m^2或小于约170mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量施用。

[0504] 在一些实施方案中，本发明的冻干形式可以小于约750mg/m^2、小于约700mg/m^2、小于约600mg/m^2、小于约500mg/m^2、小于约475mg/m^2、小于约400mg/m^2、小于约325mg/m^2、小于约300mg/m^2、小于约200mg/m^2、小于约170mg/m^2或其中的任何子范围的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量施用至癌症患者。在其他实施方案中，本发明的冻干形式可以小于约170mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量每三周施用至癌症患者。在一个实施方案中，癌症患者是血红素癌患者。

[0505] 在一些实施方案中，本发明的冻干形式可以约50mg/m^2至约1550mg/m^2、约150mg/m^2至约1250mg/m^2、约250mg/m^2至约1050mg/m^2、约350mg/m^2至约950mg/m^2、约375mg/m^2至约850mg/m^2、约425mg/m^2至约850mg/m^2、约450mg/m^2至约800mg/m^2或约500mg/m^2至约750mg/m^2或其中的任何子范围的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物施用至癌症患者。在一些实施方案中，本发明的冻干形式可以小于约750mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的剂量施用至癌症患者。在其他实施方案中，本发明的冻干形式可以本文所述的给药频率、给药周期或给药方案中的任一者施用至癌症患者。在一个实施方案中，治疗是用于实体瘤。

[0506] 在一个实施方案中，含有如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的本发明的剂型一周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次或每月一次进行施用。在一些实施方案中，含有如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的本发明的剂型以包括每周一次施用的四周治疗周期(QW×4)施用。在一些实施方案中，含有如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的本发明的剂型以四周治疗周期施用，所述四周治疗周期包括持续两周的每周一次施用，接着是两周休止期(无治疗)(QW×2)。在一些实施方案中，含有如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的本发明的剂型以三周治疗周期施用，所述三周治疗周期包括持续两周的每周一次施用，接着是一周休止期。在另一个实施方案中，含有如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的本发明的剂型每三周一次进行施用。在其他实施方案中，含有如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的本发明的剂型

通过IV输注每三周一次进行施用。

[0507] 在一些实施方案中，使用如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的治疗方案可持续1个周期至20个周期或更长的时间段。治疗的适当时长可由医师决定。

[0508] 在一个实施方案中，对于接受约25mg/m^2至约1000mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的冻干形式的IV输注施用的第一剂量的人类受试者，化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的T_{max}为约0.25小时至约1.25小时。在另一个实施方案中，T_{max}为约0.5小时至约1.0小时。

[0509] 在一个实施方案中，对于接受约25mg/m^2至约1000mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的冻干形式的IV输注施用的第一剂量的人类受试者，化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的平均消除半衰期($T_{1/2}$)为约20小时至约95小时。在一个实施方案中，对于接受约50mg/m^2至约1000mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的冻干形式的IV输注施用的第一剂量的人类受试者，化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的平均消除半衰期($T_{1/2}$)为约20小时至约50小时。

[0510] 在一个实施方案中，对于接受约50mg/m^2至约1550mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，在已实现稳态暴露之后每168小时的各给药时间间隔的浓度-时间曲线下面积($AUC_{ss\tau}$、)中的非结合化合物I为约2ng·h/mL至约300ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约150mg/m^2至约1050mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约5ng·h/mL至约200ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约250mg/m^2至约950mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约10ng·h/mL至约150ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约350mg/m^2至约850mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约15ng·h/mL至约140ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约450mg/m^2至约750mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约15ng·h/mL至约150ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约450mg/m^2至约750mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约20ng·h/mL至约120ng·h/mL。在一些实施方案中，受试者接受QW×4周期给药方案。

[0511] 在一个实施方案中，对于接受约50mg/m^2至约1550mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约2ng·h/mL至约250ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约150mg/m^2至约1050mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约5ng·h/mL至约150ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约250mg/m^2至约950mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约10ng·h/mL至约150ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约350mg/m^2至约850mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约15ng·h/mL至约130ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约450mg/m^2至约750mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约15ng·h/mL至约130ng·h/mL。在一个实施方案中，对于接受约450mg/m^2至约750mg/m^2的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的受试者，$AUC_{ss\tau}$为约20ng·h/mL至约120ng·h/mL。在一些实施方案中，受试者接受QW×2四周周期给药方案。

[0512] 本发明的剂型可含有约5mg至约500mg的量的如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。即，本发明的剂型可含有约5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、375mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、425mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、475mg、480mg、490mg或500mg的量的化合物I。本发明的剂型可含有约500mg至约1000mg的量的如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。即，本发明的剂型可含有约500mg、510mg、520mg、525mg、530mg、540mg、550mg、560mg、570mg、575mg、580mg、590mg、600mg、610mg、620mg、625mg、630mg、640mg、650mg、660mg、670mg、675mg、680mg、690mg、700mg、710mg、720mg、725mg、730mg、740mg、750mg、760mg、770mg、775mg、780mg、790mg、800mg、810mg、820mg、825mg、830mg、840mg、850mg、860mg、870mg、875mg、880mg、890mg、900mg、910mg、920mg、925mg、930mg、940mg、950mg、960mg、970mg、975mg、980mg、990mg或1000mg的量的化合物I。在一个实施方案中，所述给药量以日剂量呈单次剂量或呈分成多份，用以一天多次(诸如一天两次、三次或四次)施用至患者。

[0513] 本发明的剂型可每小时一次、每日一次、每周一次或每月一次进行施用。本发明的剂型可一天两次或一天一次进行施用。本发明的剂型可伴随食物或在无食物下施用。

[0514] 本文所公开的晶型或固体冻干形式可呈模拟剂或其片段形式，所以应当理解效能可变化且因此有效量的剂量可变化。然而，本领域技术人员可容易地评定本申请当前设想的类型的晶型或固体冻干形式的效能。

[0515] 在以细胞增殖为特征的逐渐进行性病症或疾患的环境中，一般持续施用本申请的化合物I或化合物1-12，或其药学上可接受的盐或酯，或包含其的组合物。在一个实施方案中，以细胞增殖为特征的逐渐进行性病症或疾患，一般持续施用由本申请的固体冻干形式复溶的制剂或组合物。在某些环境中，由本文所公开的冻干形式复溶的制剂或组合物的施用可在疾病症状进展之前开始，作为延迟或治疗疾病的策略的一部分。在其他环境中，化合物I或化合物1-12，或其药学上可接受的盐或酯，或包含其的组合物在疾病症状发作之后施用，作为减缓或逆转疾病过程的策略的一部分和/或作为改善细胞功能并且减少症状的策略的一部分。在其他实施方案中，由本文所公开的固体冻干形式复溶的制剂或组合物在疾病症状发作之后施用，作为减缓或逆转疾病过程的策略的一部分和/或作为改善细胞功能并且减少症状的策略的一部分。

[0516] 本领域技术人员应当理解，剂量范围将取决于包含化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯的特定组合物及其效能。举例而言，剂量范围将取决于特定冻干形式及其效能。剂量范围被理解为大至足以产生所需效果，其中神经退化性病症或其他病症和与其相关的症状得以改善和/或实现细胞存活，但未大至引起难以控制的不良副作用。然而，应当理解任何特定患者的具体剂量将取决于多种因素，包括所采用的包含化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯的特定组合物的活性；所治疗个体的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食；施用的时间和途径；分泌速率；先前施用的其他药物；以及经历疗法的特定疾病的严重程度，如本领域技术人员所充分理解。在一个实施方案中，特定组合物包

含化合物I的冻干形式。在任何并发症的情况下，也可由个别医师调整剂量。当根据本申请使用如本文所公开的化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯时，预期不存在不可接受的毒理效应。另外，当根据本申请使用本文所公开的固体冻干形式时，预期不存在不可接受的毒理效应。

[0517] 有效量的本文所公开的化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯包含足以产生可测量生物反应的量。可改变活性成分的实际剂量水平以便施用有效实现针对特定受试者和/或应用的所需治疗反应的化合物I或化合物1-12或其药学上可接受的盐或酯的量。举例而言，本文所公开的固体冻干形式的有效量包括足以产生可测量生物反应的量。可改变本申请的治疗性固体冻干形式中的活性成分的实际剂量水平以便施用有效实现针对特定受试者和/或应用的所需治疗反应的固体冻干形式的量。优选地，施用最小剂量，并且在不存在剂量限制性毒性的情况下递增剂量以使有效量最小化。对治疗有效剂量的确定和调整，以及对进行所述调整的时间和方式的评估，是本领域普通技术人员已知的。

[0518] 另外关于本申请的方法，优选的受试者是脊椎动物受试者。优选的脊椎动物是恒温的；优选的恒温脊椎动物是哺乳动物。本公开的方法所治疗的受试者期望地是人类，但应当理解，本申请的原则指示关于术语“受试者”中所包括的所有脊椎动物物种的效果。在此上下文中，脊椎动物应理解为是其中期望神经退化性病症得到治疗的任何脊椎动物物种。如本文所用，术语“受试者”包括人类和动物受试者两者。因此，根据本申请提供兽医学治疗用途。

[0519] 因此，本申请提供对哺乳动物的治疗，所述哺乳动物诸如人类，以及由于濒危而具有重要性的那些哺乳动物，诸如西伯利亚虎(Siberian tiger)；具有经济重要性的哺乳动物，诸如在农场饲养供人类食用的动物；和/或对于人类具有社会重要性的动物，诸如作为宠物或在动物园或农场中饲养的动物。此类动物的实例包括但不限于：肉食植物，诸如猫和犬；猪类，包括猪、肉猪和野猪；反刍动物和/或有蹄动物，诸如牛、公牛、绵羊、长颈鹿、鹿、山羊、野牛和骆驼；以及马。还提供对鸟类的治疗，包括治疗濒危和/或在动物园中饲养的那些类型的鸟类，以及家禽，并且更特别地是驯养家禽，即家禽，诸如火鸡、鸡、鸭、鹅、珠鸡等，因为它们对于人类也具有经济重要性。因此，还提供对家畜的治疗，所述家畜包括但不限于驯养猪类、反刍动物、有蹄动物、马(包括赛用马)、家禽等。

[0520] WO 2017/087235的公开内容(包括各种治疗方法)出于所有目的以引用方式整体并入本文。

[0521] 以下实施例进一步说明了本发明但不应解释为以任何方式限制其范围。

[0522] 实施例

[0523] 材料

[0524] 除非另外指明，否则可商购获得的材料按原样使用。化合物I或药学上可接受的盐、溶剂合物和/或前药可通过已知的合成路线或本领域技术人员已知的化学方法来合成(参见例如美国专利号7,928,100和号8,853,234)。

[0525] 实施例1.非冻干化合物I的即用型制剂的稳定性

[0526] 将非冻干化合物I配制成具有以下组成的即用型溶液：

[0527]

化合物I(非冻干)	250mg
磷酸一钠USP	59.99mg

1M HCl(用以将pH值调节至6)	0.33mg
无菌注射用水	加至10.0mL

[0528] 将化合物I溶解于磷酸一钠缓冲溶液中,用1M HCl将pH值调节至6,并且进行无菌过滤。将过滤溶液填充至10mL小瓶中并且用塞子和易掀密封件密封。

[0529] 将样品储存在ICH(国际协调会议)稳定性条件下:

[0530]

长期:	25℃±2℃,60%±5%相对湿度(RH)
加速:	40℃±2℃,75%±5%相对湿度(RH)

[0531] 通过HPLC使用以下条件分析经受稳定性条件的即用型样品的化合物I的纯度和杂质(HPLC面积%):

[0532] 仪器:剑桥重点实验室(Cambridge Major Laboratories)方法TM594。

[0533] 水性流动相(A):水/ACN/高氯酸:(950/50/2)。

[0534] 有机流动相(B):甲醇/ACN:(50/50)。

[0535] 所述方法由以下组成:10%(B)保持5分钟,接着是在30分钟内10%-75%(B)的梯度并在35.1分钟时恢复至10%(B),并且在10%(B)下再平衡5分钟(总运行时间=40分钟)。所述方法利用在30℃下平衡并且以1.5毫升/分钟运行的Zorbax SB-CN,3μm,4.6mm ID X 150mm柱。检测是在240nm下。在水与乙腈的50:50混合物中制备样品。进样体积是20μL。

[0536] 表1.在40℃/75%RH下在6个月内的稳定性数据

[0537]

样品描述	外观	pH	通过HPLC测定的纯度(%)	通过HPLC测定的总纯度(%)
制备制剂当天	透明,淡黄色溶液	5.9	99	1.03
1个月 40°C/75%RH 竖立	透明,淡黄色溶液	6.0	98	1.53
1个月 40°C/75%RH 倒置	透明,淡黄色溶液	6.0	98	1.55
3个月 40°C/75%RH 竖立	透明,淡黄色溶液	6.1	97	2.49

[0538]

3个月 40°C/75%RH 倒置	透明,淡黄色溶液	6.1	97	2.58
6个月 40°C/75%RH 竖立	透明,淡黄色溶液	6.0	96	3.91
6个月 40°C/75%RH 倒置	透明,淡黄色溶液	6.0	96	3.94

[0539] 表2.在25℃/60%RH下在6个月内的稳定性数据

[0540]

样品描述	外观	pH	通过 HPLC 测定的纯度 (%)	通过 HPLC 测定的总纯度(%)
制备制剂当天	透明，淡黄色溶液	5.9	99	1.03
3 个月 40°C/75%RH 竖立	透明，淡黄色溶液	6.0	99	1.16
3 个月 40°C/75%RH 倒置	透明，淡黄色溶液	6.1	99	1.16
6 个月 40°C/75%RH 竖立	透明，淡黄色溶液	6.0	99	1.26
6 个月 40°C/75%RH 倒置	透明，淡黄色溶液	6.0	99	1.28

[0541] 如表1和表2中所示，用非冻干化合物I制备的即用型制剂在所测试储存条件下显示超过1％的杂质。在加速条件(表1)下，杂质在一个月内增加至约1.5％，在3个月时增加至约2.5％，并且到6个月增加至约4％。确定非冻干化合物I在25℃下和在40℃下不具有充足的稳定性。

[0542] 实施例2.在无缓冲剂下使用甘露醇作为填充剂，化合物I的固体冻干形式的形成

[0543] 向含有磁力搅拌器并且覆盖有铝箔的配衡瓶添加150g甘露醇、1000mL水和15mL 2M盐酸(HCl)溶液并且将溶液搅拌大约10分钟。接着在搅拌下用氮气对溶液充气大约15分钟或直至溶解氧含量＜1ppm。氮气充气在整个剩余过程中持续。将化合物I(游离碱)(45.345g)转移至含有甘露醇和HCl以及充氮气水(10mL x 5)的烧杯中。将瓶子的顶部空间用氮覆盖3分钟并且用盖密封。搅拌溶液以使化合物I溶解并且在必要时添加2M HCl溶液和/或水以促进溶解从而获得澄清溶液。在化合物I完全溶解之后，在搅拌下用氮气对溶液充气大约15分钟或直至溶解氧＜1ppm。测量溶液的pH值并且接着在必要时使用0.1-2M HCl或0.1-2M NaOH调节至pH 4.5±0.1。接着用脱气水将溶液的体积调节至500mL并且在搅拌下用氮气充气大约15分钟或直至溶解氧＜1ppm。将瓶子的顶部空间用氮覆盖3分钟并且用盖密封。测量最终pH值(pH 4.52)。经由过滤器链(1 x 0.45μm和2 x 0.2μm串联)过滤溶液。将过滤溶液泵送至30mL小瓶(每个大约5g或5mL)中，将所述小瓶部分塞住并且放置在冷冻干燥器腔室中。所使用的冷冻干燥周期示于表3中。

[0544] 表3:冷冻干燥周期

[0545]

步骤	过程	温度 (℃)	升温速率 (℃/min)	升温时间 (min)	保持时间 (min)	压力 (mTorr)
1	装载	5	1	20	60	n/a
2	冷冻	-30	0.3	116.66	180	n/a
3	冷冻	-45	0.3	50	180	n/a
4	退火	-15	0.3	100	180	n/a
5	冷冻	-45	0.3	100	180	n/a
6	启动真空	-45	0	0	30	350
7	初次干燥	-15	0.3	100	3360	350
8	二次干燥	25	0.3	133.33	500	50
9	结束	在 90%-95%纯氮气下封闭小瓶				

[0546]

总周期时间 =5290 分钟(3.7 天)

[0547] 在一些实施方案中,在4900分钟之后完成初次干燥过程。在一些实施方案中,总周期时间为约4.4天。

[0548] 在冷冻干燥周期结束时,在小瓶中观测到白色均质塞子,其显示出极少的收缩或开裂迹象。

[0549] 实施例3.通过冷冻干燥显微镜测定的退火影响

[0550] 使用冷冻干燥显微镜(FDM)测定如根据实施例2制备的化合物I的固体冻干形式的塌陷温度。在有无退火步骤的情况下进行分析。使用10x物镜在明视场透射光下进行各分析。所进行各分析的关键观测结果的概述示于表4中。进行两个运行;在有退火步骤(-15℃)下的运行1和在无退火步骤下的运行2。

[0551] 表4.通过如根据实施例2制备的化合物I的固体冻干形式的FDM获得的热观测结果

[0552]

运行	退火	冷冻(℃)	开始(℃)	塌陷(℃)
1	否	-22.6	-9.3	-5.1
2	是	-26.4	-6.9	-4.0

[0553] 注意样品结构的细微变化(例如轮廓不清的干燥前缘)作为样品塌陷的第一指示,接着是亮点的出现。这些视觉观测结果解释为塌陷开始。随着在整个样品中扩散出现更大亮区,证明结构进一步损失。这些区随后形成裂口,造成肉眼可见的塌陷。出现此互连亮区/裂口即视为产品塌陷。

[0554] 实施例4.通过差示扫描量热法测定的退火影响

[0555] 通过差示扫描量热法(DSC)使用示于表5中的参数在退火和不退火下分析含有如根据实施例2制备的化合物I的固体冻干形式的溶液。

[0556] 表5.DSC参数

[0557]

参数	设定
运行 1	1. 以 1°C/min 从 25°C至-50°C 2. 保持-50°C 10 min 3. 以 1°C/min 从-50°C至 25°C
运行 2	1. 以 2°C/min 从 25°C至-50°C，保持 10 min 2. 在-15°C下退火，保持 10 min 3. 以 2°C/min 从-15°C至-50°C，保持 10 min 4. 以 2°C/min 从-50°C至 25°C
运行 3	1. 以 2°C/min 从 25°C至-50°C，保持 10 min 2. 在-20°C下退火，保持 10 min 3. 以 2°C/min 从-20°C至-50°C，保持 10 min 4. 以 2°C/min 从-50°C至 25°C
运行 4	1. 以 2°C/min 从 25°C至-50°C，保持 10 min 2. 在-10°C下退火，保持 10 min 3. 以 2°C/min 从-15°C至-50°C 4. 以 2°C/min 从-50°C至 25°C
坩锅	密封的 100 μL 铝
参考样品	空坩埚
吹扫气体	60 mL/min N_2
干燥气体	170 mL/min N_2

[0558] 运行1:在无退火步骤下进行运行1。在冷却时,检测到大幅界限分明的冷冻放热(-15.59℃)和第二较小幅放热(-31.7℃)。不受任何理论束缚,第二放热视为甘露醇部分结晶的结果。在加温时,在达到具有在-2.43℃下的起始温度的大范围熔化吸热之前,在大约-25℃下观测到小幅放热。运行1的DSC热谱图示于图1-图3中。

[0559] 运行2:在-15℃下的退火步骤下进行运行2,保持10分钟。DSC热谱图的观测结果类似于运行1。在冷却时,分别在-20.42℃和-31.53℃下观测到大幅界限分明的冷冻放热和二次较小幅放热。在加温时,在-26℃下检测到小幅放热,视为代表甘露醇结晶。在-15℃下退火之后,未观测到结晶放热。在-16℃下观测到小幅吸热。不受任何理论束缚,此吸热视为小幅熔化的结果。在持续加热下,观测到具有在-2.69℃下的起始温度的较大范围熔化吸热。运行2的DSC热谱图示于图4-图7中。

[0560] 运行3:在-20℃下的退火步骤下进行运行3,保持10分钟。在冷却时,分别在-21.36℃和-35.39℃下观测到大幅界限分明的冷冻放热和二次较小幅放热。在退火之后,在-17.28℃下观测到小幅吸热,之后在-3.91℃下观测到大幅熔化。运行3的DSC热谱图示于图8和图9中。

[0561] 运行4:在-10℃下的退火步骤下进行运行4,保持10分钟。在冷却时,分别在-18.23℃和-27.26℃下观测到大幅界限分明的冷冻放热和二次较小幅放热。在退火之前在大约-28℃下观测到的放热不再能在退火步骤之后加热时观测到。不再观测到先前在运行1-3中

发现的吸热(在大约-16℃下),不受任何理论束缚所述吸热视为归因于甘露醇的微小熔化。此表明在-10℃下的退火可促进甘露醇的更佳结晶,并且因此去除此微小熔化事件。运行4的DSC热谱图示于图10和图11中。

[0562] 基于以上发现,表明在用以获得化合物I的固体冻干形式的冷冻干燥的过程期间,应在冷冻期间将制剂冷却至至少-40℃并且应在第一干燥步骤期间将温度保持在-16℃以下。在一个实施方案中,还建议约-10℃的退火温度以防止在大约-16℃下的吸热。

[0563] 实施例5.在缓冲液下使用甘露醇作为填充剂,化合物I的固体冻干形式的形成

[0564] 为了评估缓冲溶液在化合物I的冻干形式中的影响,如表6中所述重复制剂的冻干周期(保守性周期,例如各冻干阶段持续较长时间段以确保其在开始下一阶段之前进行至完成)。

[0565] 利用甘露醇和乙酸盐缓冲液进行冻干提供了可接受的饼状物,无任何塌陷或回熔。在实验室标度下也未观测到小瓶破裂。饼状物的复溶是迅速的并且获得所有含有甘露醇的制剂的透明均质溶液。然而,无任何甘露醇(填充剂)的制剂形成双相溶液体系,在底部有油层。

[0566] 假设甘露醇的存在能够在冻干期间保存产品中的乙酸盐并且注意到成功冻干和复溶需要至少2%的甘露醇。在不含甘露醇与柠檬酸盐缓冲液的1号制剂复溶后获得透明均质溶液(表6)。因此,在无任何甘露醇下,不受任何理论束缚,似乎乙酸盐缓冲液在冻干期间挥发,导致pH值上升并且在复溶后未能保存溶液中的药物,而柠檬酸盐缓冲液对产品无害。由于在冻干期间因挥发而引起的乙酸盐缓冲液的不可预测行为,使用柠檬酸盐缓冲液进行后续配制,所述柠檬酸盐缓冲液对于大约4.5的目标pH值范围而言也是合适的缓冲液。还观测到,根据表6制备的大多数饼状物在储存后变成淡黄色,指示氧化。

[0567] 表6:用于化合物I溶液冻干的缓冲液的选择

[0568]

#	化合物I (%)	甘露醇 (%)	柠檬酸盐 (mM)	乙酸盐 (mM)	饼状物外观	复溶时间	复溶溶液的外观
1	3	-	50	-	良好-NS	快速	均质
2	3	2	50	-	良好-NS	立即	均质
3	3	5	50	-	良好-NS	立即	均质
4	3	-	-	50	良好-NS	缓慢	双相,油层
5	3	2	-	50	良好-NS	缓慢	均质
6	3	5	-	50	良好-NS	缓慢	均质

[0569]

表 7：示出面积% (HPLC)的在室温下的稳定性测定结果

	柠檬酸盐，无甘露醇			柠檬酸盐，2%甘露醇			乙酸盐，2%甘露醇			柠檬酸盐，5%甘露醇			乙酸盐，5%甘露醇		
		RT	RT		RT	RT		RT	RT	RT	RT	RT	RT	RT	RT
	冻干前	冻干	冻干	冻干前	冻干	冻干	冻干前	冻干	冻干	冻干前	冻干	冻干	冻干前	冻干	冻干
RRT (min)	0 天	7 天	14 天	0 天	7 天	14 天	0 天	7 天	14 天	0 天	7 天	14 天	0 天	7 天	14 天
0.89												0.042			
0.90			0.062		0.047	0.09						0.082			
0.91															
0.92			0.071									0.045			
0.93						0.076						0.037			
0.95															
0.96									0.048					0.056	0.062
0.97				0.057	0.045		0.057	0.049	0.051	0.057		0.043			0.068
0.98						0.046						0.086			
1.00*	99.41	99.531	99.166	99.45	99.41	99.084	99.588	99.517	99.542	99.553	99.371	99.064	99.515	99.526	99.074
1.04		0.048	0.265								0.063			0.053	
1.05	0.136	0.105		0.134	0.181	0.247	0.138	0.155	0.167	0.138	0.109	0.267	0.14	0.117	0.383
1.07	0.15	0.096	0.23	0.17	0.14	0.261	0.07	0.082	0.09	0.086	0.204	0.217	0.14	0.073	0.092

[0570]

	2		1	8	2		7							
1.21														0.07
1.23		0.055	0.062						0.035					
1.29														0.056
总杂质**	0.59	0.469	0.84	0.55	0.59	0.916	0.412	0.483	0.458	0.447	0.629	0.936	0.485	0.474	0.926

*化合物 I 洗脱时间；指示化合物 I 的纯度。

**通过 HPLC 测定的以面积%示出的总杂质。

[0571] 在室温下在冻干之前(“冻干前”)、冻干之后7天和冻干之后14天在稳定性测试中测定甘露醇制剂(表7)。经由反相(RP)HPLC使用示于以下的参数分析各制剂。

[0572] RP-HPLC色谱参数(酸流动相)

[0573]

参数	条件
柱	Agilent Zorbax SB-CN，4.6 x 150 mm，5 μm
流动相 A	950/50/2 水/乙腈/高氯酸
流动相 B/洗针液	50/50 甲醇/乙腈
稀释剂	于水中的 0.1%三氟乙酸
进样体积	20 μL
运行时间	40 min
检测波长	240 nm

[0574] 当使用正上方所论述的RP-HPLC方法时，化合物1、7、8、9和10具有以下相对保留时间。

[0575]

化合物	RRT (RP-HPLC 酸性流动相)
1	0.88
7	1.00
10	1.07
9	1.05
8	1.05

[0576] 经鉴定通过上文所论述的HPLC方法测定的两种关键杂质具有相对保留时间(RRT)1.05min(化合物9)和1.07min(化合物10)。如所测定的化合物9和10的RRT与实施例5-7有关。

[0577] 实施例6.化合物I的固体冻干形式的抗氧化剂制剂

[0578] 评估0.1％w/v的EDTA二钠以及2％w/v和5％w/w的抗坏血酸以经由保守性冻干周期控制氧化(表8)。使用RP-HPLC在室温下和在50℃下持续3周随机分析样品。结果概述于表8中。

[0579] 表8:用于化合物I冻干的抗氧化剂的选择

[0580]

#	化合物 I (%)	甘露醇 (%)	柠檬酸盐	抗坏血酸(%)	EDTA (mM)	在 3 周时的测定	
						RT	50℃
1	3	2	50 mM, pH 4.0	-	0.1	96.18	-
2	3	2	50 mM, pH 4.5	-	0.1	98.02	-
3	3	2	50 mM, pH 4.0	2	-	99.41	-
4	3	2	50 mM, pH 4.5	2	-	97.94	-
5	3	2	50 mM, pH 4.5	5	-	99.5	98.89

[0581] 在室温下在任一pH值下,含有EDTA的制剂在三周内显示超过2%降解。所有制剂饼状物具有不同的黄色。这些制剂在RRT 1.07时的杂质对应地较高(大于0.5%)。pH值似乎不影响含有EDTA的制剂的行为。

[0582] 就含有抗坏血酸的制剂而言,饼状物未变黄。然而,在不同时间点,在任一pH值和/或抗坏血酸的不同浓度下,在这些制剂的稳定性方面小瓶与小瓶之间的变异性(很大程度上在RRT 1.05时的杂质方面)相当大。

[0583] 总体而言,具有甘露醇的抗坏血酸制剂(表9)相较于EDTA制剂(表10)展现更佳的稳定性。在室温下在冻干之前(“冻干前”)、冻干之后14天和冻干之后21天,以及在冻干之后7天在50℃下,经由反相(RP)HPLC使用如实施例5中所论述的参数分析各制剂。

[0584]

表 9. 示出面积% (HPLC)的在室温下和在 50°C下的稳定性测定结果

	甘露醇+2%抗坏血酸，pH 4.0				甘露醇+2%抗坏血酸，pH 4.5				甘露醇+5%抗坏血酸，pH 4.5					
		50°C	RT	RT	RT	50°C	RT	RT	RT	RT	RT	RT	RT	50°C
	冻干前		冻干	冻干	冻干前		冻干	冻干	冻干前	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干
天数	0 天	7 天	14 天	21 天	0 天	7 天	14 天	21 天	0 天	4 天	10 天	21 天	28 天	28 天
RRT (min)								0.052						
0.13								0.098						
0.14				0.056										
0.16			0.141				0.602							
0.95				0.05										
0.96													0.05	0.05
1.00*	99.68	99.7	97.5	99.52	99.61	99.66	99.05	97.937	99.67	99.67	99.66	99.4	99.478	98.89
1.04				0.113										
1.05	0.151	0.14	0.64	0.107	0.11	0.147		1.6	0.134	0.141	0.133	0.239	0.324	0.881
1.07		0.036	0.022				0.148	0.072						
1.09												0.063		
总杂质**	0.32	0.3	0.5	0.48	0.39	0.34	0.95	2.063	0.33	0.33	0.34	0.6	0.522	1.11

*化合物 I 洗脱时间；指示化合物 I 的纯度。

**通过 HPLC 测定的以面积%示出的总杂质。

[0585] 表10.示出面积%(HPLC)的在室温下和在50℃下的稳定性测定结果

[0586]

	甘露醇 +EDTA，pH 4.0				甘露醇 +EDTA，pH 4.5			
		50℃	RT	RT		50℃	RT	RT
	冻干前	冻干	冻干	冻干	冻干前	冻干	冻干	冻干
RRT (min)	0 天	7 天	14 天	21 天	0 天	7 天	14 天	21 天
0.887				0.373				
0.90		0.209	0.386	0.12			0.052	0.06
0.91		0.098		0.36			0.061	0.068
0.92			0.236	0.11				
0.93		0.046	0.117				0.045	
0.95				0.06				
0.96		0.084						
0.97						0.051	0.056	
0.98			0.528	0.623			0.06	0.07
1.00*	99.64	98.43	97.1	96.184	99.67	99.45	99.04	97.82
1.04		0.438						
1.05	0.142		0.537	0.623	0.137	0.185	0.253	0.364
1.07	0.043	0.451	0.754	1.03	0.052	0.126	0.237	0.511
1.11			0.046					
1.12			0.041	0.103				
1.15		0.084						
1.20				0.135			0.056	
总杂质**	0.36	1.57	2.9	3.816	0.33	0.55	0.96	1.98

[0587] *化合物I洗脱时间;指示化合物I的纯度。

[0588] **通过HPLC测定的以面积%示出的总杂质。

[0589] 实施例7.填充剂研究

[0590] 作为甘露醇的替代填充剂对蔗糖和海藻糖进行评估。这两种糖实质上是二糖并且不含可能与胺反应的还原官能团,如可含有在其制造期间存在的痕量还原官能团的甘露醇的情况那样。最初,在作为抗氧化剂的柠檬酸盐缓冲液和抗坏血酸存在下评估2%w/v和5%w/v的海藻糖。在室温和50℃下评估这些制剂的稳定性并且结果概述于表11中。

[0591] 表11.用于化合物I冻干的基于海藻糖的制剂

[0592]

	化合物I (%)	海藻糖 (%)	抗坏血酸 (%)	柠檬酸盐	在10周时的测定	
					RT	50℃
1	3	2	2	50 mM, pH 4.0	99.26	99.26
2	3	2	2	50 mM, pH 4.5	99.64	99.64
3	3	2	5	50 mM, pH 4.5	N/A	

[0593] 发现海藻糖/抗坏血酸制剂在室温下持续三周是稳定的(表12和表13)。在室温下在冻干之前(“冻干前”)、冻干之后4天、冻干之后10天、冻干之后21天和冻干之后28天,以及在冻干之后28天在50℃下,经由反相(RP)HPLC使用如实施例5中所论述的参数分析各制剂。

[0594] RRT 1.05时的杂质＜0.15并且在RRT 1.07时是可忽略的。然而,在四周之后,这些制剂中的一些在50℃下变成红棕色。当通过RT-HPLC分析这些制剂时,在RRT 1.05时的N-氧化物波峰视为增加但在RRT 1.07时的酮波峰未变化。小瓶变褐色是随机的并且在50℃下显著较高。对于具有5%抗坏血酸的海藻糖制剂,在四周内,N-氧化物杂质在室温和50℃下从0.134%显著增加至0.631%。似乎确实抗坏血酸与药物在较高温度下反应,这导致较差的制剂稳定性。另外,小瓶与小瓶之间的变异性可归因于个别小瓶内的水分变异性。

[0595] 为了进一步探究这些效果,在无任何缓冲液(用HCl或NaOH调节pH值)下用0、0.5和1%抗坏血酸冻干蔗糖和海藻糖制剂。另外,还冻干无任何填充剂、缓冲液或抗氧化剂的制剂(以查看黄色形成是否归因于赋形剂)。这些制剂概述于表14中。

[0596]

表 12. 示出面积% (HPLC)的在室温下和在 50°C下的稳定性测定结果

	海藻糖 + 2%抗坏血酸，pH 4.0							海藻糖 + 2%抗坏血酸，pH 4.5						
		RT	RT	RT	RT	50°C			RT	RT	RT	RT	50°C	RT
	冻干前	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干前	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干
RRT (min)	0 天	4 天	10 天	21 天	28 天	28 天		0 天	4 天	10 天	21 天	28 天	28 天	
0.14			0.28							0.26				
0.96					0.04									
0.97												0.083		
1.00*	99.63	99.56	99.37	99.67	99.61	98.5		99.65	99.67	99.44	99.68	96.075	99.66	
1.05	0.134	0.14	0.098	0.133	0.105	1.347		0.133	0.106	0.097	0.135	3.511	0.135	
1.07												0.056		
1.23		0.055	0.062		0.061									
总杂质**	0.37	0.44	0.63	0.33	0.39	1.5		0.35	0.327	0.56	0.32	3.925	0.34	

*化合物 I 洗脱时间；指示化合物 I 的纯度。

**通过 HPLC 测定的以面积%示出的总杂质。

[0597] 表13.示出面积％(HPLC)的在室温下和在50℃下的稳定性测定结果

[0598]

	海藻糖 +5%抗坏血酸，pH 4.5					
		RT	RT	RT	RT	50°C
	冻干前	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干
RRT (min)	0 天	4 天	10 天	21 天	28 天	28 天
0.14				0.075		
0.96	0.058	0.053	0.054			
0.97						0.049
1.00*	99.65	99.736	99.65	99.15	99.181	99.01
1.05	0.134	0.06	0.135	0.54	0.631	0.758
1.07						
1.23						
总杂质**	0.35	0.264	0.35	0.85	0.819	0.99

[0599] *化合物I洗脱时间;指示化合物I的纯度。

[0600] **通过HPLC测定的以面积%示出的总杂质。

[0601] 表14.实现注射用的化合物I的短期稳定性的含有各种赋形剂的制剂

[0602]

制剂 ID	化合物 I (%)	蔗糖 (%)	海藻糖 (%)	抗坏血酸(%)	2M HCl/NaOH
SC0	3	2	-	-	将 pH 值调节至 4.5
SC05	3	2	-	0.5	将 pH 值调节至 4.5
SC1	3	2	-	1	将 pH 值调节至 4.5
SCB	-	2	-	2	将 pH 值调节至 4.5

[0603]

TC0	3	-	2	-	将pH值调节至4.5
TC1	3	-	2	1	将pH值调节至4.5
TCB	-	-	2	2	将pH值调节至4.5
HOM	3	-	-	-	将pH值调节至4.5

[0604] 在室温下和在50℃下，在冻干之后4天、冻干之后14天和冻干之后28天经由反相(RP)HPLC使用如实施例5中所论述的参数分析如表14中所论述的制剂SC05、SC1和TC1。

[0605]

表 15. 示出面积% (HPLC)的在室温下和在 50°C下的稳定性测定结果

	SC05						SC1						TC1					
	RT	50°C	RT	50°C	RT	50°C	RT	50°C	RT	50°C	RT	50°C	RT	50°C	RT	50°C	RT	50°C
	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干
	7 天		14 天		28 天		7 天		14 天		28 天		7 天		14 天		28 天	
0.96													0.06					
1.00*	99.7	99.7	99.7	99.6	99.5	99.1	99.71	99.6	99.6	99.7	99.1	99.3	99.5	99.66	98.0	99.1	99.5	99.1
1.05	0.14	0.14	0.14	0.15	0.13	0.34	0.14	0.14	0.14	0.14	0.54	0.17	0.14	0.141	1.72	0.44	0.13	0.24
2.00	0.03	0.03	0.02	0.03	0.02	0.05	0.025	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.023	0.02		0.02	
1.23				0.08				0.05										
1.24																0.09		
总杂质**	0.3	0.29	0.3	0.33	0.46	0.88	0.289	0.36	0.33	0.3	0.83	0.64	0.46	0.338	1.91	0.88	0.42	0.86

*化合物 I 洗脱时间；指示化合物 I 的纯度。

**通过 HPLC 测定的以面积%示出的总杂质。

[0606] 通过外观评估表14中的组合物的冻干干燥小瓶的饼状物质量，并且通过RP-HPLC测试复溶溶液的化合物I。这些研究的结果概述于表16中。

[0607] 表16.化合物I冻干制剂的短期稳定性结果

[0608]

制剂ID	测试时的样品时间	饼状物外观	KF	复溶时间	复溶描述	通过RP-HPLC进行的测定	
						RT	50℃
SC0	63 天	良好-NS*	0.78	6	透明至淡黄色	99.51	99.49
SC05	42 天	良好-NS	-	8	透明至淡黄色	*	*
SC1	42 天	良好-NS	-	8	透明至淡黄色	*	*
TC0	35 天	良好-NS	0.86	8	透明至淡黄色	99.47	99.45
TC1	28 天	良好-NS	-	6	透明至淡黄色	*	*
HOM	42 天	良好-NS	0.81	20	透明至淡黄色	95.41	98.46

[0609] *发现小瓶与小瓶之间的变异性与由于过量水分而有色的样品不一致。

[0610] 发现所有样品在2℃-8℃下是稳定的。然而,发现抗坏血酸样品对于蔗糖和海藻糖制剂两者的行为非常不同。即使具有0.5%抗坏血酸的制剂也显示出不一致性。填充剂中的任一者的某些小瓶在50℃下变成淡棕色。但空白制剂(即,含有抗坏血酸和填充剂但无化合物I的制剂)显示无颜色反应,表明抗坏血酸确实在较高温度下与药物反应。不受任何理论束缚,或许有可能的是,药物中的N-氧化物杂质自身催化抗坏血酸的降解并且此反应的副产物进一步与药物反应,使得制剂不稳定并且赋予黄色。

[0611] 有趣的是,发现不含任何抗氧化剂的制剂(即,SC0和TC0样品,表14和表16-表18)是最稳定的。对于含有蔗糖的样品,在1.05 RRT时的杂质水平在0.143%与0.281%之间波动,并且在RRT 1.07时的杂质水平在0.025与0.078之间波动。还发现海藻糖样品的行为与蔗糖样品的行为相似。不含任何填充剂或抗氧化剂的制剂(HOM,表16和表18)在室温和50℃下都不稳定并且这些制剂随着时间推移出现淡黄色,在RRT 1.07时的杂质水平对应地提高。

[0612] 在室温下和在50℃下,在冻干之后14天、冻干之后28天、冻干之后42天和/或冻干之后96天,经由反相(RP)HPLC使用如实施例5中所论述的参数分析如表14和表16中所论述的制剂HOM、SC0和TC0(表17a和表17b)。

[0613] 表17a.示出面积%(HPLC)的在室温下和在50℃下的稳定性测定结果

[0614]

	TC0					
温度	RT	50°C	RT	50°C	RT	50°C
	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干
RRT (min)	14 天		42 天		96 天	
0.87						
0.88						
0.90		0.07				
0.91		0.08				
0.92						
0.93						
0.95		0.08				
0.97						
0.98						
1.00*	99.67	99.2	99.5	99.45	99.54	99.31
1.05	0.136	0.23	0.13	0.15	0.143	0.17
1.07	0.04	0.25	0.05	0.08	0.08	0.92
1.11						
1.15				0.04		0.68
1.29						
1.40			0.04			
总杂质**	0.33	0.8	0.5	0.55	0.46	0.69

[0615] *化合物I洗脱时间;指示化合物I的纯度。

[0616] **通过HPLC测定的以面积%示出的总杂质

[0617]

表 17b. 示出面积% (HPLC)的在室温下和在 50°C下的稳定性测定结果

制剂	HOM						SC0					
温度	RT	50°C	RT	50°C	RT		RT	50°C	RT	50°C	RT	50°C
	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干		冻干	冻干	冻干	冻干	冻干	冻干
天数	14 天		28 天		42 天		14 天		28 天		42 天		96 天	
0.87			0.10		0.05									
0.88			0.08	0.063	0.63						0.05			
0.90	0.06	0.24												
0.91		0.30	0.30											
0.92					1.06									
0.93	0.05													
0.95					0.19									
0.97							0.04							
0.98	0.05	0.26	0.51		0.92									
1.00*	99.3	98.3	97.89	99.46	95.41		99.67	99.49	99.6	99.46	99.55	99.49	99.43	99.32
1.05	0.13	0.19	0.16	0.14	0.19		0.14	0.25	0.2	0.31	0.18	0.16	0.14	0.18
1.07	0.11	0.52	0.30	0.138	1.34		0.02	0.05	0.039	0.053	0.1	0.08	0.076	0.081
1.11		0.06												
1.15					0.05									
1.29	0.08													
1.40			0.24											

[0618]

总杂质**	0.72	1.7	2.11	0.54	4.59	0.313	0.51	0.4	0.532	0.45	0.51	0.57	0.68

*化合物 I 洗脱时间；指示化合物 I 的纯度。

**通过 HPLC 测定的以面积%示出的总杂质。

[0619] 似乎确实蔗糖和海藻糖在间隙冷冻浓缩物中保持非晶形并且赋予药物免于可能由基质稀释作用引起的氧化的稳定性。尽管进行以上研究以鉴定含有抗坏血酸作为抗氧化剂的稳定制剂，但其效果并不非常明显，尤其考虑到即使在0.5％的抗坏血酸的最低浓度下

保护也不一致。

[0620] 实施例8.具有甘露醇的化合物I的冻干形式的稳定性研究

[0621] 使利用甘露醇(无缓冲液或抗氧化剂)制备的化合物I的冻干形式在-20℃、5℃和25℃/60％RH下经受稳定性研究,持续6个月的时段。每个具有20mm冷冻干燥塞子的30mL I型透明玻璃样品小瓶(涂布Flurotech™)含有150mg化合物I。

[0622] 在各时间点,从储存条件移出小瓶并用10mL D5W复溶,并且通过如实施例5中所论述的HPLC方法在1个月、2个月、3个月和/或6个月时进行分析。稳定性结果示于表18a-表18e中。在表18-表18e中,RRT匹配如下文所示的化合物。

[0623]

化合物	RRT (RP-HPLC 酸性流动相)
1	0.88
7	1.00
10	1.07
9	1.05
8	1.05

[0624] 样品制备-方法A:通过以下方式制备10％甘露醇溶液:将200g±1.0g甘露醇称入玻璃烧杯中,将大约1500mL WFI(注射用水)添加至烧杯并搅拌直至甘露醇溶解。将甘露醇溶液转移至2L量瓶并且用WFI达到体积,接着倒回原始烧杯以搅拌并且进一步混合。通过以下方式制备1M HCl溶液:将16.4mL HCl(37％)添加至含有大约100mL WFI的200mL量瓶,添加WFI以达到200mL体积,并且倒置以混合所制备的溶液。

[0625] 向含有磁力搅拌器且包裹铝箔的配衡的2L肖特瓶(Schott bottle)添加1020g±1.0g 10％甘露醇溶液。接着,向2L肖特瓶添加58.4g±0.05g 1M HCl溶液并且搅拌大约10分钟。将在2L肖特瓶中制备的溶液用氮气吹扫,在整个制造制程中持续这一操作。称取30.22g化合物I(游离碱),接着在连续磁力搅拌下添加至2L肖特瓶,所述肖特瓶含有10％甘露醇溶液和1M HCl溶液。用3 x 10mL的WFI冲洗用于称重化合物I的容器并且添加至肖特瓶。在化合物I溶解之后(大约40分钟),将额外650g WFI添加至肖特瓶并且将溶液搅拌大约10分钟。测量化合物I溶液(在肖特瓶中)的pH值,接着使用1M HCl溶液调节至pH 4.5±0.1。在每次添加1M HCl溶液之后,将溶液搅拌几分钟然后验证pH值。一旦pH值得到调节,停止氮气吹扫。将pH值经调节的化合物I溶液进一步用WFI稀释至2040g±1.0g的目标重量并且搅拌。最终溶液是透明无色的,并且不含任何可见颗粒。

[0626] 在Bigneat中过滤(包括PVD Fmembrane过滤器0.45μm和0.22μm的链;Watson Marlow提供的蠕动过滤泵)最终溶液(经pH调节和稀释)并且密封含有过滤溶液的瓶子。将过滤溶液泵送(Watson Marlow Flexicon PF6-B泵;100RPM)至30mL肖特透明玻璃小瓶中(每个小瓶10.0mL过滤溶液)。将玻璃小瓶用20mm冷冻干燥塞子Flurotec(Daikyo Seiko)部分塞住,一个小瓶每次在通风橱(Envair B101+1.5R)内部使用灭菌器皿并且放置在冷冻干燥器托盘上。将冷冻干燥器托盘转移至冷冻干燥腔室中并且定位小瓶探针(Lyostar II;FTS Kinetics)。使用下文列出的冻干周期进行冻干。在完成冻干周期之后,用N_2回填小瓶并且将塞子原位放置,在从冷冻干燥器移出之后,在通风橱中用异丙醇擦干净,调和,接着

旋紧。置于冻干周期下的186个样品小瓶中的七个小瓶在冷冻干燥器中破碎。通过方法A制备的样品的稳定性数据示于表18a和表18b中。

[0627] 方法A的冷冻干燥周期

[0628]

步骤	过程	温度(℃)	升温速率(℃/min)	升温时间(min)	保持时间(min)	压力(mTorr)
1	装载	5	0	0	60	n/a
2	冷冻	-45	1.08	46	90	n/a
3	退火	-15	0.33	90	60	n/a
4	冷冻	-45	0.33	90	90	n/a
5	启动真空	-45	0	0	30	350
6	初次干燥	-15	0.33	90	4960	350
7	二次干燥	25	0.18	222	519	50
8	结束	在90%-95%纯氮气下封闭小瓶				
总周期时间 =6287分钟(4.4天)						

[0629] 样品制备-方法B(溶解氧含量≤1ppm):将2L WFI倒入肖特瓶中并且用N_2脱气30分钟直至溶解氧含量≤1ppm(溶解氧测量仪和探针;Mettler Toledo)。通过以下方式制备10%甘露醇溶液:将150g±1.0g甘露醇和1000mL脱气WFI添加至含有磁力搅拌器且包裹铝箔的配衡的2L肖特瓶。向含有甘露醇的肖特瓶添加15mL 2M HCl并且搅拌大约10分钟。将所得溶液用N_2充气,同时搅拌直至溶解氧含量≤1ppm(大约30min)。将含有甘露醇和HCl的肖特瓶的顶部空间用N_2吹扫3分钟并且密封瓶子。

[0630] 称取45.335g化合物I(游离碱),接着在Big Neat和CTS试验箱内在连续磁力搅拌下添加至含有甘露醇和HCl溶液的2L肖特瓶。在搅拌约55分钟之后,在添加化合物I后观测到混悬液。添加约30mL 2M HCl并且搅拌约25分钟,但混悬液持续存在。添加约5mL 2M HCl并且搅拌约15分钟,接着添加约100mL脱气WFI并且搅拌约5分钟以提供澄清溶液。在获得澄清溶液之后,将溶液用N_2充气,同时搅拌直至溶解氧含量≤1ppm(大约40min)。

[0631] 测量化合物I溶液(在肖特瓶中)的pH值,接着以逐步方式使用2M HCl和2M NaOH溶液调节至pH 4.5±0.1。在每次添加HCl或NaOH溶液之后,将溶液搅拌几分钟然后验证pH值。将pH经调节的化合物I溶液转移至1000mL量瓶和500mL量瓶并且将烧瓶用脱气WFI填充以进行标记。将经稀释的溶液转移回到原始的2L肖特瓶并且充N_2,同时搅拌直至溶解氧含量≤1ppm(大约30min)。将肖特瓶的顶部空间用N_2吹扫3分钟并且密封瓶子。

[0632] 在Big Neat和CTS试验箱中过滤(包括串联PVDF膜过滤器1 x 0.45μm和2 x 0.22μm的链;蠕动过滤泵)最终溶液(经pH调节和稀释)并且密封含有过滤溶液的瓶子(未在N_2下进行蠕动泵过滤步骤)。将过滤溶液泵送(Watson Marlow Flexicon PF6-B泵;100RPM)至

30mL肖特透明玻璃小瓶中(每个小瓶5.0mL过滤溶液)。将玻璃小瓶用20mm冷冻干燥塞子Flurotec(West Pharma)部分塞住,一个小瓶每次在通风橱内部使用灭菌器皿并且放置在冷冻干燥器托盘上。将冷冻干燥器托盘转移至冷冻干燥腔室中并且定位小瓶探针。根据表3,实施例2使用冻干周期进行冻干。在完成冻干周期之后,用N_2回填小瓶并且将塞子原位放置,在从冷冻干燥器移出之后,在通风橱中用异丙醇擦干净,调和,接着旋紧。在冻干周期期间无小瓶(258个样品小瓶中)损坏(例如在冷冻干燥器中无小瓶破碎)。

[0633]

表 18a. 在 2°C-8°C/环境%RH 下的稳定性测定结果(样品-方法 A)。

	说明	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
外观	白色至灰白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
通过 HPLC 测定的化合物 I	90.0-110.0%	101.5%	101%	101%	102%	100%
相关物质	报告个别相关物质 ≥0.05% 所有个别相关物质 ≤1.0% 总相关物质 ≤2.0%	RRT 1.05: 0.18% RRT 1.06: 0.08% RRT 1.08: 0.06% 总计: 0.3%	RRT 0.83: 0.41% RRT 0.88: 0.05% RRT 0.95A: 0.10% RRT 0.95B: 0.06% RRT 1.05: 0.18% RRT 1.08: 0.17% 总计: 1.0%	RRT 0.88: 0.06% RRT 0.95B: 0.06% RRT 1.05: 0.17% RRT 1.07: 0.15% 总计: 0.4%	RRT 0.88: 0.05% RRT 0.95A: 0.05% RRT 0.95B: 0.06% RRT 0.96: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.07: 0.20% 总计: 0.6%	RRT 0.88: 0.09% RRT 0.89: 0.05% RRT 0.95B: 0.08% RRT 0.96: 0.07% RRT 1.05: 0.17% RRT 1.07: 0.28% 总计: 0.7%
外观(复溶溶液)	透明，无色至黄色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH	报告结果	4.45	4.56	4.51	4.45	4.25
复溶时间	报告结果	1 分 8 秒	54 秒	55 秒	41 秒	1 分 16 秒
水含量	报告结果至 2 个小数位	0.14%	0.16%	0.20%	0.16%	0.64%

[0634]

表 18a (续). 在 2°C-8°C/环境%RH 下的稳定性测定结果(样品-方法 A)。

	说明	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月
外观	白色至灰白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
通过 HPLC 测定的化合物 I	90.0-110.0%	100%	101%	98%	99%	101%
相关物质	报告个别相关物质≥0.05% 所有个别相关物质≤1.0% 总相关物质≤2.0%	RRT 0.88: 0.06% RRT 0.95B: 0.06% RRT 0.96: 0.05% RRT 0.97: 0.07% RRT 1.05: 0.17% RRT 1.07: 0.27% 总计: 0.7%	RRT 0.88: 0.09% RRT 0.89: 0.07% RRT 0.95B: 0.05% RRT 0.96: 0.10% RRT 0.97: 0.11% RRT 1.05: 0.17% RRT 1.07: 0.45% 总计: 1.0%	RRT 0.88: 0.05% RRT 0.95B: 0.05% RRT 0.96: 0.06% RRT 0.97: 0.07% RRT 1.04: 0.05% RRT 1.05: 0.17% RRT 1.07: 0.20% 总计: 0.6%	RPT 0.88: 0.06% RRT 0.89: 0.05% RPT 0.95B: 0.05% RPT 0.96: 0.06% RPT 0.97: 0.08% RRT 1.05: 0.17% RRT 1.07: 0.29% 总计: 0.8%	RRT 0.88: 0.06% RRT 0.96: 0.06% RRT 0.97: 0.06% RRT 1.05: 0.18% RRT 1.07: 0.24% 总计: 0.6%
外观(复溶溶液)	透明，无色至黄色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH	报告结果	4.46	4.47	4.23	4.37	4.48
复溶时间	报告结果	1 分 14 秒	1 分 6 秒	1 分 37 秒	1 分 9 秒	1 分 40 秒
水含量	报告结果至 2 个小数位	0.17%	0.20%	0.24%	0.21%	0.28%

[0635]

表 18b. 在 25°C/60%RH 下的稳定性测定结果(样品-方法 A)。

	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
外观	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
通过 HPLC 测定的化合物 I	101.5%	100%	100%	101%	101%
相关物质	RRT 1.05: 0.18% RRT 1.07: 0.08% RRT 1.08: 0.06% 总计： 0.3%	RRT 0.83: 0.40% RRT 0.88: 0.05% RRT 0.95: 0.10% RRT 0.96: 0.06% RRT 1.07: 0.17% RRT 1.08: 0.15% 总计： 0.9%	RRT 0.88: 0.06% RRT 0.96: 0.06% RRT 1.05: 0.17% RRT 1.07: 0.15% 总计： 0.4%	RRT 0.88: 0.06% RRT 0.89: 0.05% RRT 0.96: 0.06% RRT 0.97: 0.07% RRT 1.05: 0.17% RRT 1.07: 0.21% 总计： 0.6%	RRT 0.88: 0.11% RRT 0.89: 0.06% RRT 0.95: 0.05% RRT 0.96: 0.09% RRT 0.97: 0.09% RRT 1.04: 0.05% RRT 1.05: 0.20% RRT 1.07: 0.32% 总计： 1.0%
外观(复溶溶液)	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH	4.45	4.55	4.48	4.43	4.25
复溶时间	1 分 8 秒	52 秒	1 分 32 秒	46 秒	51 秒
水含量	0.14%	0.26%	0.25%	0.26%	0.43%

*参见表 18a 的各测量的说明

[0636]

表 18b (续). 在 25°C/60%RH 下的稳定性测定结果(样品-方法 A)。

	9 个月	12 个月	36 个月
外观	白色粉末	白色粉末	白色粉末
通过 HPLC 测定的化合物 I	99%	100%	101%
相关物质	RRT 0.88: 0.07% RRT 0.96: 0.07% RRT 0.97: 0.07% RRT 1.05: 0.19% RRT 1.07: 0.26% 总计: 0.7%	RRT 0.88: 0.11% RRT 0.89: 0.10% RRT 0.92: 0.05% RRT 0.95: 0.06% RRT 0.96: 0.10% RRT 0.97: 0.16% RRT 1.05: 0.20% RRT 1.07: 0.55% 总计: 1.3%	RRT 0.88: 0.10% RRT 0.89: 0.06% RRT 0.95: 0.06% RRT 0.96: 0.09% RRT 0.97: 0.09% RRT 1.05: 0.25% RRT 1.07: 0.34% 总计: 1.0%
外观(复溶溶液)	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH	4.48	4.43	4.25
复溶时间	56 秒	58 秒	4 分 20 秒
水含量	0.28%	0.33%	0.47%

*参见表 18a 的各测量的说明

[0637]

表 18c. 在-20°C下的稳定性测定结果(样品-方法 B)。

	说明	初始	1 个月	3 个月	6 个月
外观	白色至灰白色粉末	白色粉末	白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
通过 HPLC 测定的化合物 I	90.0-110.0%	100.2%	100.9%	99.5%	99.7%
相关物质	报告个别相关物质≥0.05% 所有个别相关物质≤1.0% 总相关物质≤2.0%	RRT 0.96: 0.05% RRT 1.04: 0.05% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.08: 0.06% 总计：0.3%	RRT 1.06: 0.16% RRT 1.08: 0.06% 总计：0.2%	RRT 1.04: 0.08% RRT 1.05: 0.18% 总计：0.3%	RRT 1.05: 0.13% 总计：0.1%
外观(复溶溶液)	透明，无色至黄色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH (USP<791>)	报告结果	4.6	4.4	4.4	4.5
复溶时间	报告结果	1 分 30 秒	65 秒	1 分 56 秒	2 分 10 秒
水含量 USP<921 方法 1c>	报告结果至 2 个小数位	1.12%	1.13%	1.33%	1.24%

[0638]

表 18c (续). 在-20°C下的稳定性测定结果(样品-方法 B)。

	说明	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
外观	白色至灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
通过 HPLC 测定的化合物 I	90.0-110.0%	100.8%	101.9%	101.3%	98.1%
相关物质	报告个别相关物质≥0.05% 所有个别相关物质≤1.0% 总相关物质≤2.0%	RRT 1.05：0.13% 总计：0.1%	RRT 1.05：0.13% 总计：0.1%	RRT 1.05：0.12% 总计：0.1%	RRT 1.05：0.10% 总计：0.1%
外观(复溶溶液)	透明，无色至黄色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH (USP<791>)	报告结果	4.6	4.5	4.5	4.4
复溶时间	报告结果	2 分 52 秒	3 分 30 秒	3 分 12 秒	5 分 47 秒
水含量 USP<921 方法 1c>	报告结果至 2 个小数位	1.30%	1.29%	1.10%	1.10%

[0639]

表 18d. 在 5°C下的稳定性测定结果(样品-方法 B)。

	说明	初始	1 个月	3 个月	6 个月
外观	白色至灰白色粉末	白色粉末	白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
通过 HPLC 测定的化合物 I	90.0-110.0%	100.2%	99.5%	101.2%	100.7%
相关物质	报告个别相关物质≥0.05% 所有个别相关物质≤1.0% 总相关物质≤2.0%	RRT 0.96: 0.05% RRT 1.04: 0.05% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.08: 0.06% 总计：0.3%	RRT 1.06: 0.16% RRT 1.08: 0.06% RRT 1.22: 0.05% 总计：0.3%	RRT 1.04：0.08% RRT 1.05：0.19% RRT 0.17：0.05% 总计：0.3%	RRT 1.05: 0.13% 总计：0.1%
外观(复溶溶液)	透明，无色至黄色溶液，不含外源性微粒	透明,无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH (USP<791>)	报告结果	4.6	4.4	4.5	4.5
复溶时间	报告结果	1 分 30 秒	60 秒	2 分 10 秒	2 分 35 秒
水含量 USP<921 方法 1c>	报告结果至 2 个小数位	1.12%	1.51%	1.19%	1.25%

[0640]

表 18d (续). 在 5°C下的稳定性测定结果(样品-方法 B)。

	说明	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
外观	白色至灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
通过 HPLC 测定的化合物 I	90.0-110.0%	101.7%	101.3%	100.3%	99.1%
相关物质	报告个别相关物质≥0.05% 所有个别相关物质≤1.0% 总相关物质≤2.0%	RRT 1.05: 0.14% RRT 1.07: 0.05% 总计: 0.2%	RRT 1.05: 0.13% 总计: 0.1%	RRT 1.05: 0.13% 总计 0.1%	RRT 1.05: 0.11% 总计: 0.1%
外观(复溶溶液)	透明，无色至黄色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH (USP<791>)	报告结果	4.6	4.5	4.5	4.5
复溶时间	报告结果	3 分 19 秒	3 分 5 秒	3 分 36 秒	5 分 34 秒
水含量 USP<921 方法 1c>	报告结果至 2 个小数位	1.37%	1.29%	1.05%	1.25%

[0641]

表 18e. 在 25°C/60%RH 下的稳定性测定结果(样品-方法 B)。

	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	12 个月	24 个月
外观	白色粉末	白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
通过HPLC测定的化合物 I	100.2%	99.8%	101.0%	100.8%	100.3%	100.7%	97.6%
相关物质	RRT 0.96: 0.05% RRT 1.04: 0.05% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.08: 0.06% 总计: 0.3%	RRT 1.06: 0.17% RRT 1.08: 0.06% 总计: 0.2%	RRT 1.04: 0.08% RRT 1.05: 0.17% RRT 0.17: 0.08% 总计: 0.3%	RRT 1.04: 0.08% RRT 1.05: 0.19% RRT 0.17: 0.09% 总计: 0.4%	RRT 0.88: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.07: 0.10% 总计: 0.3%	RRT 1.05: 0.18% RRT 1.07: 0.09% 总计: 0.3%	RRT 0.88: 0.05% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% 总计: 0.4%
外观(复溶溶液)	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH (USP<791>)	4.6	4.4	4.6	4.6	4.5	4.5	4.4
复溶时间	1 分 30 秒	55 秒	1 分 55 秒	2 分 15 秒	1 分 57 秒	2 分 40 秒	6 分 14 秒
水含量 USP<921 方法 1c>	1.12%	1.47%	1.30%	1.30%	1.30%	1.55%	1.33%

*参见表 18c 和表 18d 的各测量的说明

[0642] 如表18a-表18e所展示,使用将溶解氧水平维持在1.0ppm下的过程制备的样品(表18c-表18e)比在无检查溶解氧水平的步骤的情况下制备的样品(表18a-表18b)更加稳定,

如在稳定性测试期间鉴定的总相关物质的差异所证明(分别为0.1%-0.4%与0.4%-1.0%)。因此,在一个实施方案中,在制备化合物I的冻干形式期间维持低水平的溶解氧影响冻干形式的稳定性。在一个实施方案中,在制备化合物I或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物的冻干形式的过程期间维持溶解氧水平低于1.0ppm提供具有改善的稳定性的冻干形式。

[0643] 实施例9.具有蔗糖的用于化合物I的冻干形式的组合物和组合物的特性

[0644] 基于实施例6和7的发现,在表19中概述的制剂用作用于冻干研究的化合物I溶液(30mg/mL)。

[0645] 表19.用于化合物I冻干的组合物

[0646]

成分	量/mL	使用的基本原理
化合物 I	30 mg	活性剂
蔗糖，USP/EP	20 mg	稳定剂
盐酸，NF/EP (呈 1 N 溶液)	实现 pH 值的适量	pH 调节
氢氧化钠，NF/EP (呈 1 N 溶液)	实现 pH 值的适量	pH 调节
注射用水，USP*	适量至 1 mL	媒介物

[0647] *在冻干期间移出

[0648] 玻璃化转变温度:冷冻溶液的热特性很大程度上由两种主要组分,即化合物I和蔗糖在其冷冻状态下的特性决定。玻璃化转变温度(Tg′)代表在初次干燥期间最大容许产物温度。如果产物温度在冰仍存在时超过Tg′,则干燥从液态出现并且产物经历塌陷/回熔。因此,冷冻溶液体系的Tg′的精确测定对进行可靠的冷冻干燥周期而言至关重要。使用差示扫描量热法(Perkin Elmer,型号DSC 4000、)测定化合物I溶液的Tg'(如表19中所示),其中以10℃/分钟的速率将溶液冷冻到-50℃以下,保持在该温度下以确保热平衡并随后以5℃/分钟的速率升温至室温。数据示于图12A和图12B中。基于加温曲线,测定化合物I溶液的Tg'为大约-28.16℃。

[0649] 冻干周期参数:选择初次干燥期间的冻干参数使得产物温度在干燥的升华阶段期间保持在-30℃以下。在冷冻期间包括热处理步骤,在-15℃下持续大约1小时以确保在小瓶的中一致的热行为。在完成初次(升华)干燥后,将搁板温度升高至0并且接着升高至25℃并且在干燥周期的剩余期间维持在25℃下以确保完成二次(解吸附)干燥阶段并且获得具有极低残余水分含量的干燥产物。冻干过程参数公开于表20中。

[0650] 表20.化合物I的冻干过程参数

[0651]

阶段	步骤	速率/保持	温度(℃±3)	时间(分钟)	压力(mT)	时间(小时)累积
冷冻	1	保持	10	-	环境	-
	2	速率	-45	120	环境	2
	3	保持	-45	60	环境	3
退火	1	速率	-15	60	环境	4
	2	保持	-15	60	环境	5
	3	速率	-45	60	环境	6
准备真空泵，将冷凝器冷却至<-70°C。打开腔室和冷凝器之间的直通阀						
初次干燥	1	保持	-45	30	75±20	6.5
	2	速率	-30	120	75±20	8.5
	3	保持	-30	2880	75±20	56.5
二次干燥	4	速率	0	240	75±20	60.5
	5	保持	0	240	75±20	64.5
	6	速率	25	240	75±20	68.5
	7	保持	25	1080	75±20	86.5
加塞前保持:	如果未在二次干燥结束后立即进行加塞，则应将搁板温度和压力分别保持在+25°C±3°C和75±20 mT下，持续**至多** 24小时直至可进行加塞和卸载。					
加塞:	用 N_2 回填至大约-3.6 psig 的压力并塞住小瓶。					
加塞后保持:	被塞住的小瓶可保持在+25°C±3°C的冻干机中持续**至多** 24小时。					

[0652] 除了表20中的周期参数之外，包括增添的特定装载时间和延长的冷冻时间。在完成冻干过程后，将干燥小瓶在处于真空下的冻干腔室内部完全塞住并且卸载以用铝夹具密封。接着使旋紧的小瓶经受100％目视检查和质量测试。

[0653] 由于搁板温度与腔室压力的组合，产物温度在升华干燥的早期部分期间保持在其约-30℃的临界温度以下。初次干燥的持续时间因为待冻干的溶液体积为5mL而更长。这由以下指示：在冰升华并且所接受的热量用于升高饼状物温度之后，含有热电偶的小瓶的温度升高。在初次干燥温度下的额外保持用以确保来自整个批号的小瓶已在搁板温度升高至二次干燥温度之前完成初次干燥。

[0654] 实施例10.制备包含化合物I和蔗糖的液体制剂并且制备化合物I的冻干形式与蔗糖以获得30mg/mL注射液(150mg/小瓶)

[0655] 组合物：

[0656]

	每毫升的数量
化合物I	30.0mg
蔗糖	20.0mg
HCl	根据需要，用于pH调节
NaOH	根据需要，用于pH调节
注射用水(WFI)	适量

[0657] 混配:在15℃至30℃范围内的温度下将37.5kg的WFI添加至混配容器。通过将氮气充气管道放置在压力容器底部来用氮气对WFI剧烈充气,持续不少于30分钟。在容器中持续充气直至溶解氧含量≤1ppm。在第二压力容器中添加20.0kg充氮气的WFI和蔗糖并且在持续氮气充气的同时混合直至溶解,不少于15分钟。氮气充气在必要时持续直至溶解氧含量≤1ppm的蔗糖溶液。向蔗糖溶液缓慢添加813.8g的2M HCl溶液并且在添加完成后混合不少于10分钟。将化合物I添加至蔗糖溶液容器中并且用充氮气的WFI冲洗含有化合物I的容器。混合溶液直至溶解(不少于15min)。添加43.5mL的2M HCl并且混合不少于5分钟。如果溶液在视觉上未溶解,则添加另一部分43.5mL的2M HCl并且混合不少于5分钟。在必要时用使用充氮气的WFI制备的2M HCl或1M NaOH溶液将pH值调节至4.4-4.6。在每次添加2M HCl或1M NaOH之后混合溶液。在必要时用充氮气的WFI调节体积。抽吸10mL样品以测量pH值。在必要时利用使用充氮气的WFI制备的2M HCl或1M NaOH溶液将pH值重新调节至4.4-4.6。在此步骤之后紧接进行过滤和填充。无材料储存隔夜。

[0658] 经由0.22μM膜过滤器进行的灭菌:设计标准的无菌过滤操作以通过膜过滤经由聚碳酸酯外壳中所含有的两个0.22μM亲水性聚偏二氟乙烯(PVDF)膜进行对混配本体溶液的灭菌。使混配的本体通过两个串联的灭菌膜(如无菌过滤操作中典型的)以提供富余的灭菌能力。

[0659] 无菌溶液的无菌填充:将化合物I无菌溶液填充至20-cc干净的脱热原玻璃小瓶中,伴随周期性重量检查以确保维持目标填充数量(5.05g/小瓶),并且将小瓶用无菌弹性封闭件半塞住以提供制剂A的样品。接着将填充小瓶转移至用于冻干的冻干机腔室的搁板上以提供冻干制剂B的样品。使用如下文所示的RP-HPLC色谱法(碱流动相)分析制剂A和制剂B的样品。

[0660] RP-HPLC色谱参数(碱流动相)

[0661]

参数	条件
柱	Waters XBridge Phenyl, 150mm(L) x 4.6mm (ID), 3.5μM
流动相 A	10 mM Na_2HPO_4, pH11.0
流动相 B/洗针液	甲醇
稀释剂	于水中的 0.1%三氟乙酸
进样体积	10μL
运行时间	58 min
检测波长	240 nm

[0662] 制剂A和B的稳定性测定结果示于表21a-表21e中。在表21a-表21e中,RRT匹配如下文所示的化合物。

[0663]

化合物	RRT(RP-HPLC碱性流动相)
1	0.62
7	0.75
10	1.12
9	0.35

8	1.24

[0664] 表21a.制剂A在5℃下的稳定性测定结果

[0665]

	初始	1个月	2个月	3个月
外观	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
通过HPLC测定的化合物I	N/A	100.3%	100.3%	99.3%
相关物质	N/A	RRT 0.75: 0.31% RRT 1.24: 0.14% 总计：0.45%	RRT 0.75: 0.31% RRT 1.24: 0.14% 总计：0.45%	RRT 0.75: 0.30% RRT 1.24: 0.13% 总计：0.43%
pH (USP<791>)	4.2	4.2	4.1	4.0

[0666] 表21b.制剂A在25℃/60％RH下的稳定性测定结果

[0667]

	初始	1个月	2个月	3个月
外观	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
通过HPLC测定的化合物I	N/A	98.7%	99.7%	100%
相关物质	N/A	RRT 0.75: 0.32% RRT 1.24: 0.14% RRT 1.12: 0.06% 总计：0.52%	RRT 0.75: 0.35% RRT 1.24: 0.14% RRT 1.12: 0.10% 总计：0.64%	RRT 0.75: 0.35% RRT 1.24: 0.13% RRT 1.12: 0.16% 总计：0.74%

[0668]

pH (USP<791>)	4.2	4.0	4.0	4.0

[0669] 表21c.制剂A在30℃/65％RH下的稳定性测定结果

[0670]

	初始	1 个月	2 个月	3 个月
外观	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
通过 HPLC 测定的化合物 I	N/A	100.3%	100%	98.3%
相关物质	N/A	RRT 0.75：0.34% RRT 1.24：0.14% RRT 1.12：0.08% 总计：0.56%	RRT 0.35：0.05% RRT 0.75：0.36% RRT 1.24：0.14% RRT 1.12：0.16% 总计：0.81%	RRT 0.35：0.05% RRT 0.75：0.35% RRT 1.24：0.13% RRT 1.12：0.23% 总计：0.88%
pH (USP<791>)	4.2	4.1	4.0	4.0

[0671] 表21d.制剂B在5℃(环境RH)下的稳定性测定结果

[0672]

	初始	1 个月	2 个月	3 个月
外观	白色冻干饼状物	白色冻干饼状物	碎裂的白色冻干饼状物	白色冻干饼状物
通过 HPLC 测定的化合物 I	101.5%	101.8%	101.8%	100.9%
相关物质	RRT 0.62：0.05% RRT 0.75：0.29% RRT 1.24：0.12% 总计：0.46%	RRT 0.75：0.32% RRT 1.24：0.13% 总计：0.45%	RRT 0.75：0.31% RRT 1.24：0.12% 总计：0.43%	RRT 0.75：0.30% RRT 1.24：0.12% 总计：0.42%
外观(复溶溶液)	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH (USP<791>)	4.0	4.2	4.2	4.2
复溶时间	1 分 20 秒	40 秒	49 秒	40 秒
水含量 USP<921 方法 1c>	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%

[0673] 表21e.制剂B在25℃/60%RH下的稳定性测定结果

[0674]

	初始	1个月	2个月	3个月
外观	白色冻干饼状物	白色冻干饼状物	碎裂的白色冻干饼状物	白色冻干饼状物
通过HPLC测定的化合物I	101.5%	102.6%	101.6%	99.8%
相关物质	RRT 0.62: 0.05% RRT 0.75: 0.29% RRT 1.24: 0.12% 总计: 0.46%	RRT 0.75: 0.32% RRT 1.24: 0.13% 总计: 0.45%	RRT 0.75: 0.31% RRT 1.24: 0.13% 总计: 0.44%	RRT 0.75: 0.30% RRT 1.24: 0.12% 总计: 0.42%
外观(复溶溶液)	透明,无色溶液,不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒	透明，无色溶液，不含外源性微粒
pH (USP<791>)	4.0	4.2	4.2	4.2
复溶时间	1分20秒	1 min	34秒	49秒
水含量 USP<921方法1c>	0.05%	0.07%	0.09%	0.10%

[0675] 用于冻干的化合物I本体溶液的密度:用于冻干的化合物I本体溶液的密度是使用Mettler Toledo密度测量仪(Densito 30 PX)在室温下测定的并且发现为1.005g/mL。

[0676] 冻干置换体积的测定:冻干置换体积是由1.0g冻干干燥材料(含有干燥化合物I和赋形剂)置换的以毫升为单位的复溶溶液的体积。在用恰好10.0mL的WFI(注射用水、)复溶后实现15mg/mL溶液所需的过量填充的测定需要置换体积。通过将1000mg的冻干材料放置到10mL量瓶中并且接着添加10.0mL水来测定用于注射的冻干化合物I的置换体积。接着测量由于固体含量而由置换引起的过量10.0mL的溶液体积。当溶解1克冻干材料时,发现置换大约0.73mL水。

[0677] 使用此关系,冻干饼状物的置换值计算如下:每个小瓶,化合物I(150mg)加上添加的蔗糖(100mg)的总重量为250mg。因此,对于用以实现15.0mg/mL化合物I的浓度的10.0mL复溶体积而言,干燥材料的置换值将为0.18mL(250mg x 0.73),获得10.18mL总体积或14.73mg/mL的化合物I。为考虑由置换体积引起的偏差,必须填充5.1mL约待冻干溶液。所得干燥产物接着在复溶溶液中将含有足够的化合物I以递送15mg/mL的目标浓度。

[0678] 在本公开的一个方面,用蔗糖制备的冻干组合物相较于用甘露醇制备的组合物可以是有益的,因为固体含量的量从500mg甘露醇显著减少至100mg蔗糖(每150mg化合物I)。当使用蔗糖时此固体含量的显著减少在减少冻干小瓶中冻干溶液的填充体积方面可以是有益的。

[0679] 此外,用蔗糖制备的冻干组合物还展现在RP-HPLC RRT 1.05min和1.07min时可观测到的关键杂质的减少(参见实施例6)。因此,在一个实施方案中,蔗糖可以是用于制备具有良好稳定性的化合物I的固体冻干形式的可用填充剂。

[0680] 另外，用蔗糖制备的冻干组合物相较于用甘露醇制备的组合物在减少或消除冻干周期期间的小瓶破裂方面也可以是有益的，因为不受任何理论束缚，蔗糖不会如甘露醇那样膨胀，所述膨胀是小瓶破裂的一个原因。

[0681] 生物测定和实施例

[0682] 实施例11.细胞活力评定和细胞增殖评定

[0683] 通过对各种癌细胞系中的代谢活性的Alamar Blue测定来评定化合物I对细胞活力的影响。表22显示，化合物I在多种癌细胞系中展示广谱抗增殖活性，而在正常细胞中活性显著较低。

[0684] 表22.细胞活力测定中的化合物I EC_{50}

[0685]

细胞系	癌症类型	EC_{50} (nM)	细胞系	癌症类型	EC_{50} (nM)
EOL-1	白血病	3	SK-MEL-24	黑素瘤	147
SR	白血病	5	HCT-116	结肠癌	164
MOLT-3	白血病	6	NK92mi	淋巴瘤	165
MV 4;11	白血病	12	MDA-MB-468	乳腺癌	171
SEM	白血病	18	NCI-H2170	肺癌	194
A7	黑素瘤	23	U2OS	骨肉瘤	281
NCI-H460	肺癌	38	BT-20	乳腺癌	335
THP-1	白血病	47	MCF 7	乳腺癌	347
NCI-H1299	肺癌	55	SUM 190PT	IBC *	583
A375	黑素瘤	58	BxPC-3	胰腺癌	664
Jurkat	白血病	64	HT-29	结肠癌	741
Ramos	淋巴瘤	66	SUM 149PT	IBC*	751
RPMI-8226	骨髓瘤	68	PC-3	前列腺癌	1,100
NCI-H520	肺癌	70	SK-MES-1	肺癌	1,260
MIA PaCa-2	胰腺癌	74	Hs 578.T	乳腺癌	1,647
SK-OV-3	卵巢癌	78	UACC-812	乳腺癌	1,830
HL60	白血病	83	MDA-MB-361	乳腺癌	2,100
MDA-MB-231	乳腺癌	83	T47D	乳腺癌	2,337
BT-474	乳腺癌	86	MDA-MB-175-VII	乳腺癌	2,780
COLO-205	结肠癌	96	A549	肺癌	4,900
K562	白血病	104	Saos-2	骨肉瘤	5,000
Hs 605.T	乳腺癌	116	PANC-1	胰腺癌	5,000
ZR-75-1	乳腺癌	123	LNCaP	前列腺癌	5,500
Raji	淋巴瘤	133	CCD-1058Sk	正常	4,710
SKBr3	乳腺癌	134	CCD-1094Sk	正常	4,810
MDA-MB-453	乳腺癌	140	CCD-1068Sk	正常	5,070
Daudi	淋巴瘤	142	BJ-hTERT	正常	5,174
HL60/MX2	白血病	147	CCD-1096Sk	正常	5,260

[0686] *IBC＝浸润性导管乳腺癌(炎性)

[0687] 实施例12.化合物I对BRCA2缺陷型三阴性乳腺癌肿瘤的抑制的体内验证

[0688] 化合物I显著抑制BRCA2缺陷型三阴性乳腺癌(TNBC)患者来源的异种移植(PDX)模型的肿瘤生长(图14B和图14C),而化合物I未抑制BRCA2功能正常细胞的肿瘤生长(图14A)。

[0689] 实施例13.DLD1和同基因$BRCA2^{-/-}$细胞系中的化合物I

[0690] 使用经Horizon精确工程改造的同基因细胞系对、DLD1和同基因$BRCA2^{-/-}$细胞系测试在不同浓度下化合物I的抗增殖作用。在体外进行此研究。化合物I已显示对BRCA2缺陷型癌细胞系具有选择性毒性(化合物I对BRCA2敲除细胞具有选择性毒性但对BRCA2功能正常野生型细胞(例如$BRCA2^{+/+}$和$BRCA2^{+/-}$)没有选择性毒性)。还评估DLD1亲本和$BRCA2^{-/-}$同基因细胞系对作为单一剂的化合物I的敏感性以查看合成致死的证明。使用CellTiter-Glo®(Promega),利用短(48小时)和长(6天)端点评估化合物I的活性。在化合物I存在下孵育时间是6天(144h)。将测试化合物溶解于NaH_2PO_4中。

[0691] 如图13和表23中所示,DLD1 $BRCA2^{-/-}$系相对于亲本系在6天增殖测定中对化合物I显著更加敏感,这指示合成致死性作用。

[0692] 相对IC_{50}值报告于表23中。在由于部分反应和/或曲线底部未通过数据明确限定而无法测定IC_{50}的情况下,报告在最高浓度下的抑制%。

[0693] 表23.DLD1亲本和$BRCA2^{-/-}$同基因细胞系中的IC50值

[0694]

细胞背景	基因型	测定终点	IC_{50} (μM)
DLD1	亲本	48 小时	在 10 μM 下,55%
	BRCA2$^{-/-}$		在 10 μM 下,27%
DLD1	亲本	6 天 (144 小时)	0.445
	BRCA2$^{-/-}$		0.010

[0695] 实施例14.在BRCA缺陷型患者来源的异种移植(PDX)模型中的肿瘤生长抑制

[0696] 向3名乳腺癌患者的PDX模型施用化合物I以评定治疗功效。大于60%的肿瘤生长抑制(TGI)视为预测临床反应(Wong,H.等人,Clinical Can Res,2012)。在肿瘤收集之前对所有3名患者用紫杉烷和/或蒽环霉素类化学疗法进行治疗。在下文描述这三名患者的病史(表24)。

[0697] 表24.三阴性乳腺癌(TNBC)PDX模型的BRCA状态

[0698]

ID	*BRCA* 状态	表征
CTG-1019	gBRCA1m (K1183R; P871L) wtBRCA2	患者来源的异种移植(PDX)肿瘤来源于患有 IV 期 TNBC 的 53 岁白种人女性。在 PDX 肿瘤收获之前，用环磷酰胺/多柔比星/紫杉醇治疗患者，持续 28 个月的持续时间。在治疗失败后，使她接受多西他赛(Docetaxel)/卡培他滨(Capecitabine)，持续 10 个月。接着使患者接受用卡培他滨、艾日布林(Eribulin)和多喜(Doxil) (各自作为单一剂)的治疗，此后不久其癌症进展。下一代测序(NGS)揭示 *BRCA1* 突变(无害)。
CTG-0012	sBRCA1m (Y978*) gBRCA2m (N372H)	PDX 肿瘤来源于患有 IV 期 TNBC 的 36 岁白种人女性。在 PDX 肿瘤收获之前，在其疾病进展之前，用多西他赛对其进行治疗，持续 12 个月的持续时间。随后用卡培他滨/贝伐单抗(Bevacizumab)和长春瑞滨(Vinorelbine)/贝伐单抗治疗患者，但两种治疗均告失败。NGS 数据揭示 *BRCA1* 中的有害体细胞突变以及 *BRCA2* 中的生殖系突变。
CTG-0888	sBRCA2m (X3030X-移码) gBRCA1m (K1183R; S1634G; P871L; E1038G)	PDX 肿瘤来源于患有 III 期 TNBC 的 43 岁白种人女性。在 PDX 肿瘤收获之前，用环磷酰胺/多柔比星/紫杉醇对其治疗，持续 9 个月的持续时间。NGS 数据揭示 *BRCA2* 中的有害体细胞突变和 *BRCA1* 中的生殖系突变。

[0699] CTG-1019模型:IV期TNBC gBRCA1m(无害突变),wtBRCA2

[0700] 进行此研究以评估Harlan裸小鼠(n＝8)的体内功效。CTG-1019植入小鼠接受化合物I(未冻干)(125mg/kg)的一周一次(Q7D)IV施用,持续3周(3次给药)。CTG-1019的反应未达到反应的定义阈值(相较于媒介物治疗的对照,53.47％TGI)。图14A示出CTG-1019异种移植的生长曲线以及在28天治疗进程内体重的变化。媒介物对照组(n＝4);治疗组(n＝8)。

[0701] CTG-0012模型:IV期TNBC sBRCA1m(有害突变)

[0702] 进行此研究以评估Harlan裸小鼠的体内功效。针对化合物I(未冻干)实施两种给药方案,每周一次持续2周,接着是2周恢复方案(125mg/kg IV每周x 2)和持续4周的每周方案(62.5mg/kg IV每周x 4)。两种给药方案展示预测临床反应的TGI。62.5毫克/千克/剂和125毫克/千克/剂方案分别产生114.49%和116.53%TGI。化合物I治疗的动物也显示肿瘤消退,如由TGI值>100%所指示(图14B)。媒介物对照组(n=4);治疗组(n=8)。

[0703] CTG-0888模型:III期TNBC sBRCA2m(有害突变)

[0704] CTG-0888植入Harlan小鼠(n=8)接受持续4周的每周一次给药方案(62.5mg/kg)。CTG-0888植入小鼠相较于媒介物治疗的对照展示99.88%TGI,对临床反应具有预测性(图14C)。媒介物对照组(n=4);治疗组(n=8)。

[0705] TNBC是侵袭性极强的乳腺癌并且目前缺乏有效治疗。PDX数据表明,化合物I引发接受其他化学疗法的具有有害BRCA突变的TNBC患者中的临床反应的可能性增加。(图14A-图14C)。

[0706] 实施例15.临床前物种中的药代动力学参数

[0707] 在临床前(小鼠、大鼠、犬和猴)物种中观测到大范围稳态分布体积(V_{ss})(在0.15-22L/kg之间),这表明低至高组织分布。参见表25。

[0708] 表25.药代动力学参数

[0709]

物种	途径	剂量 (mg/kg)	Cl_s (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng*h/mL)
小鼠(ICR)*	IV	5	29	145	6.0	34,288	186,235
大鼠(SD)*	IV	5	192	1,087	9.0	12,429	26,584
犬*	IV	5.8	1,896	11,726	9.0	861	2,947
猴*	IV	5.2	1,849	22,958	13.0	668	2,373

[0710] *3只动物的计算平均值

[0711] 小鼠中的血浆浓度是高于大鼠、犬和猴的量值。这些趋势在性质上类似于在血浆蛋白质结合测定中所见的那些趋势。化合物I高度结合(>99%)至人类血浆蛋白质,并且此结合与药物浓度无关。在人类全血中评估相较于血浆分配于血细胞的化合物I(1μM),并且确定相比细胞区室(约30%)偏好血浆(约65%)。

[0712] 大鼠:在大鼠毒性研究中在以下一系列IV剂量内评估化合物I的药代动力学特性:以即用型制剂施用的5、10和20毫克/千克/剂(参见实施例1)。通过静脉内输注经由置于外侧尾部静脉中的导管在第1天、第8天和第15天经1小时的时段每周一次施用化合物I。在第1天给药前,输注结束3分钟内和输注结束后1小时、3小时、5小时、11小时、23小时和47小时时,以及在第15天输注结束3分钟内和输注结束后47小时,从治疗的TK动物收集血液样品用于毒理动力学(TK)分析。使用非区室方法,从每个性别和组的平均血浆浓度测定化合物I的TK参数。针对第一(第1天)剂量导出的TK参数列于表26中。

[0713] 表26.自第1天(第一剂量)的化合物I TK参数

[0714]

剂量(毫克/千克/剂)	性别	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
5	雄性	1.0	3,357	24,546	7.0
5	雌性	1.0	2,517	20,849	9.3
10	雄性	1.0	4,497	42,065	8.1
10	雌性	2.0	3,810	44,795	7.6
20	雄性	1.0	6,810	79,190	11.4
20	雌性	6.0	4,957	80,608	16.8

[0715] 发现AUC_{0-inf}在整个剂量范围中与剂量近似成比例，并且在整个剂量中测定的终半衰期在大约7至16.8小时范围内。

[0716] 犬：在犬毒性研究中在以下一系列IV剂量内评估化合物I的药代动力学特性：15、30和45毫克/千克/剂。通过静脉内输注经由置于头静脉中的导管在第1天、第8天和第15天经1小时的时段每周一次施用化合物I的即用型溶液(参见实施例1)。在第1天给药前，0.25小时、0.5小时和1小时(从输注开始)，接着在输注结束后0.5小时、1小时、2小时、3小时、5小时、7小时、9小时、11小时、23小时、35小时和47小时时，以及在第15天给药前，1小时(输注结束)，接着在输注结束后47小时时，收集血液样品用于TK分析。使用单独的化合物I的血浆浓度-时间数据，计算各动物的TK参数。针对第一(第1天)剂量导出的TK参数按剂量组内的性别列出和概述(表27)。

[0717] 表27.自第1天(第一剂量)的化合物1的平均TK参数

[0718]

剂量(毫克/千克/剂)	性别	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	AUC_{last}/剂量 (ng*h/mL /(mg/kg))
15	雄性	0.8	723	5,956	397
15	雌性	0.8	690	5,533	369
30	雄性	0.8	1,331	9,926	331
30	雌性	0.5	1,011	8,354	278
45	雄性	1.0	1,754	11,453	255
45	雌性	0.8	1,654	13,385	297

[0719] 如表27中所示，AUC_{last}(时间0至给药后最后一次观测的浓度-时间曲线下面积)随剂量水平增加。然而，反应在整个剂量范围内与剂量不成比例，在15mg/kg下的AUC_{last}/剂量的值比在30mg/kg和45mg/kg剂量水平下更高。在所述剂量内测定的终半衰期在大约7至18.2小时范围内。

[0720] 非临床安全性程序包括在大鼠和犬中的单次和重复剂量毒理学研究。在大鼠和犬中进行的这些急性和亚急性剂量范围研究允许表征使用各种给药时间表IV施用化合物I的单次和多个剂量的毒性，并且还提供在这些物种中，在21天非给药时段之后恢复，在单次剂量研究中待研究的剂量的选择的基本原理。

[0721] 在大鼠和犬中用IV施用化合物I的单次和多个剂量观测到的剂量限制性毒性是白

细胞、红细胞和巨核细胞细胞系的减少的细胞计数。此毒性在化合物I的IV给药之后三周内是自发性可逆的，并且这影响每三周一次的临床给药时间表的选择。在较高剂量暴露下，还遇到了与肥大细胞脱颗粒一致的超敏反应样反应。在犬中，此反应导致在耳、眼睛和鼻口周围的荨麻疹或蜂巢状皮疹，用抗组胺剂药物可解决。还注意到此反应是瞬态的，并且通过在经抗组胺剂治疗或不经抗组胺剂治疗下在给药后三小时完全解决。

[0722] 基于所观测到的对化合物I的IV给药的耐受性，基于mg/kg大鼠似乎是最敏感的物种，并且这在1期研究中在估计人类起始剂量方面影响最大。此计算得出结论，患者应通过接受25mg/m^2(每剂量大约50mg)，经由每21天一次IV输注一小时开始。

[0723] 实施例16.小鼠中的群体药代动力学(PK)和肿瘤生长抑制(TGI)模型的开发.

[0724] 本群体分析利用非线性混合效应建模以定量化合物I的PK和药效动力学(PD)。此方法涉及估计所开发的每个模型的固定效应(平均)参数，以及受试者间和剩余变异性。在相关情况下，结合协变量效应以可能解释变异性的随机来源。此建模方法的额外益处是能够适当处理稀疏或不平衡数据，特别是在实际考虑禁止充分取样的情况下。最后，非线性混合效应建模允许随机模拟PK-PD以辅助所关注目标群体的剂量建议。

[0725] 此分析的两个目的是开发以下群体模型:1)使用来自不同给药和取样方案的数据描述不携带肿瘤的小鼠中的化合物I的PK，并且2)表征患者来源的小鼠异种移植模型中化合物I暴露与抗肿瘤反应之间的PK-PD关系。

[0726] 使用总计四个非临床研究以表征小鼠中化合物I的PK。给药方案包括在各种给药时间表下静脉内(IV)和口服(PO)施用途径两种。所评估的动物品系包括野生型ICR和无胸腺裸露(nu/nu)小鼠(表28)。

[0727] 表28.小鼠PK分析中所包括的研究的概述

[0728]

研究	描述	给药方案	小鼠数量	总观测结果
1	雌性 ICR 小鼠中化合物 I 的非临床单剂量 PK 研究	SD IV，5 mg/kg；或 PO，10 mg/kg	3 (IV)；3 (PO)	29 (IV)；25 (PO)
2	ICR 小鼠中化合物 I 的非临床 PK 研究	SD IV，25 和 75 g/kg；或 PO，25、75 和 150 mg/kg	3 (IV)；9 (PO)	27 (IV)；81 (PO)
3	nu/nu 小鼠中化合物 I 的非临床 PK 研究	SD IV，25、62.5 和 125 mg/kg	9 (IV)	45 (IV)
4	A375 异种移植 nu/nu 小鼠中化合物 I 的非临床生物分析研究	QD IV 或 PO，持续 3 天(4 次连续剂量)，25 或 65 mg/kg	8 (IV)；8 (PO)	24 (IV)；24 (PO)

[0729] IV＝静脉内;nu/nu＝无胸腺裸露;PK＝药代动力学;PO＝口服;QD＝每日一次;SD＝单次剂量。

[0730] 使用4个额外研究的数据(表29)阐明在具有患者来源的异种移植(PDX)的小鼠中化合物I暴露与抗肿瘤活性之间的关系。这些研究仅包括5个不同PDX模型(CTG-0012、CTG0888、HBCx-10、HBCx-15和HBCx-14)中的nu/nu免疫失能小鼠的数据。用于群体PK-PD分析的研究的概述提供于表29中。

[0731] 表29.小鼠PK分析中所包括的研究的概述

研究	描述	给药方案	小鼠数量	总观测结果
5	评估在 nu/nu 小鼠中的 CTG-0012 Champions TumorGraft™人类乳腺癌模型中化合物 I 的体内活性	对照或 IV 化合物 I，62.5 毫克/千克/剂(QW×4) 或 125 毫克/千克/剂(QW×2)	3 (对照); 16 (治疗)	36 (对照); 144 (治疗)
	评估在 nu/nu 小鼠中的 CTG-0888 Champions TumorGraft™人类乳腺癌模型中化合物 I 的体内活性	对照或 IV 化合物 I，62.5 毫克/千克/剂(QW×4)	4 (对照); 8 (治疗)	36 (对照); 72 (治疗)
6	评估在 nu/nu 小鼠的 HBCx-10 患者来源的乳腺异种移植模型中化合物 I 的抗肿瘤功效	对照或 IV 化合物 I，50 毫克/千克/剂(QW×2)	8 (对照); 8 (治疗)	108 (对照); 241 (治疗)
7	评估在 nu/nu 小鼠的 HBCx-15 患者来源的乳腺异种移植模型中化合物 I 的抗肿瘤功效	对照或 IV 化合物 I，62.5 毫克/千克/剂(QW×4)	5 (对照); 5 (治疗)	53 (对照); 105 (治疗)
8	评估在 nu/nu 小鼠的 HBCx-14 患者来源的乳腺异种移植模型中化合物 I 的抗肿瘤功效	对照或 IV 化合物 I，62.5 毫克/千克/剂(QW×4)	4 (对照); 5 (治疗)	32 (对照); 144 (治疗)

[0732]

[0733] IV＝静脉内;nu/nu＝无胸腺裸露;QW×2＝每周一次持续2周;QW×4＝每周一次持续4周。

[0734] 在给药方案和施用途径中小鼠化合物I浓度-时间数据的复合显示呈现在研究1-4的图15A-图15B中。在图15A-图15B中,施用途径包括向ICR或无胸腺裸小鼠静脉内(IV,左图)和口服(PO,右图)给予化合物I。图进一步按研究1-4中5、10、25、62.5、65、75、125或150mg/kg下的剂量分层(表28)。对于抗肿瘤PK-PD研究(研究5-8,表29),每个PDX模型中的数据示于图16A-图16E中。在图16A-图16E中,对应线表示各自中值数据。

[0735] 使用R(版本3.3.1)进行小鼠P和小鼠PK-PD数据组合并且数据项的列表列于表30中(R:一种用于统计计算的语言和环境。R Core Team,R Foundation for Statistical Computing,Vienna,Austria,2014,http://www.R-project.org)。

[0736] 表30.NONMEM数据集中所包括的数据项的概述

[0737]

数据项	描述	描述符标识符
OMIT	数据排除标识符	“#”对应于排除数据的行
STUDY	唯一的研究标识符	研究 1-4 (小鼠 PK) 研究 5-8 (小鼠 PK-PD)
ID	唯一的分析受试者标识符	
SUBJ	唯一的研究受试者标识符	
TIME	初始剂量/测量之后的时间	小时
DAY	初始剂量/测量之后的时间	天数(仅用于 PK-PD 数据文件)
SPECIES	唯一的物种标识符	1 = 小鼠; 2 = 人类
STRAIN	唯一的小鼠品系标识符	1 = ICR; 2 或 3 = nu/nu
DMGKG/DMGM2	施用剂量	mg/kg (小鼠)
AMT	施用剂量	mg
ROUTE	给药途径标识符	1 = IV; 2 = PO
RATE	剂量输入标识符	0 = 团注; -2 = IV 输注
CMT	剂量区室标识符	1 = PO (小鼠); 2 = IV (小鼠); 6 = 肿瘤初始化 (仅 PK-PD)

[0738]

DVID	因变量标识符	0= 剂量; 1= 浓度; 2= 肿瘤体积
DV	因变量	μg/L 浓度或 mm^3 肿瘤体积
LNDV	因变量的自然对数	μg/L 浓度(仅 PK)
MDV	缺失因变量	1= 缺失; 0= 未缺失
EVID	事件标识数据项	1= 缺失; 0= 未缺失
WT	总体重	kg
BSA	体表面积	mg/m^2
XENO	异种移植标识符	1 = CTG-0012 ; 2 = CTG-0888 ; 3 = HBCx-10; 4 = HBCx-14 ; 5 = HBCx-15
SEX	性别标识符	1= 雄性; 2= 雌性
BLQ	低于定量限度标识符	1=BLQ; 0= 未 BLQ
OCC	给药时机标识符	1= 第 1 次给药

[0739] BLQ=低于定量限度;IV=静脉内;nu/nu=无胸腺裸露;PD=药效动力学;PK=药代动力学;PO=口服。

[0740] 针对小鼠PK和小鼠PK-PD分析目标中的每一者建立三个独立数据集。所组合数据集的常见或特定描述符标识提供于表30中。

[0741] 数据排除

[0742] 报告为“N/A”的所有给药前浓度和观测结果从分析排除。以下异常值从小鼠中的PK分析排除:

[0743] 150和200mg/kg IV给药之后的数据(研究2,表28)。

[0744] 300和1000mg/kg PO给药之后的数据(研究2,表28)。

[0745] 在非区室分析(N=2)期间由于不真实性而未考虑的受试者。

[0746] 报告为低于定量限度(BLQ)的化合物I浓度由于其在总体数据中的低比例而从PK分析排除(N=小鼠中的2个观测结果)。

[0747] 从分析排除的所有观测结果保留在数据文件中并且通过在“OMIT”列的对应行中插入“#”符号来“注释掉”。

[0748] 群体分析

[0749] 使用通用型逐步方法开发所有PK或PK-PD模型并且包括以下:

[0750] 结构基础模型的初始表征。

[0751] 可能解释随机变异性的协变量效应的结合。

[0752] 结构模型

[0753] 小鼠PK模型

[0754] 研究若干PO吸收和处置模型以描述在向小鼠IV或PO给药之后化合物I的PK。另外，所述模型基于化合物I的已知药理学包括肠肝再循环的通路。

[0755] 将总体重先验结合至结构基础模型中以允许小鼠与人类之间的参数比较。为此，使用以下公式1以异速生长按比例调整处置参数：

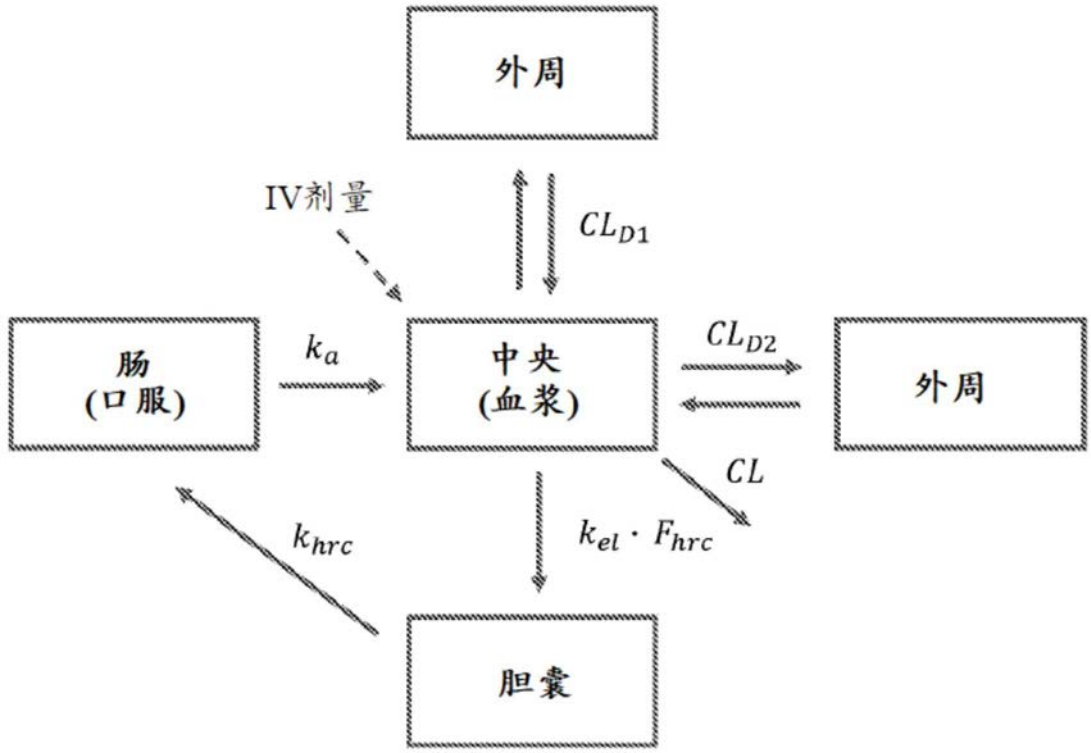
[0756] $$\theta_i = \theta_{pop} \cdot \left(\frac{重量(kg)_i}{70}\right)^p \quad (1)$$

[0757] 其中重量(kg)$_i$是受试者i的总重量，p是异速生长指数，并且70kg是归一化人类成人体重。分别假设所有清除率和分布体积是3/4和1的指数。

[0758] 小鼠中的结构基础PK模型的结构呈现在方案1中。

[0759] 方案1.小鼠中的化合物I的PK模型的结构

[0760]



[0761] PO给药之后的输入由一级吸收描述。药物处置通过3区室模型表征，额外通路描述已知的肠肝再循环。缩写：CL＝从中央区室的消除率；CL_{D1}＝第1外周分布消除率；CL_{D2}＝第2外周分布清除率；F_{hrc}＝至胆囊的分数分流；IV＝静脉内；k_a＝PO吸收的一级速率常数；k_{el}＝消除常数；k_{hrc}＝从胆囊至肠的转移速率；PO＝口服。

[0762] 以上结构PK模型的微分公式由公式2至6描述。

[0763] $$\frac{dA_1}{dt} = -k_a \cdot A_1 + k_{HRC} \cdot A_5 \cdot FLAG \quad (2)$$

[0764] $$\frac{dA_2}{dt} = k_a \cdot A_1 - \frac{CL_{D1}}{V_C} \cdot A_2 + \frac{CL_{D1}}{V_{P1}} \cdot A_3 - \frac{CL_{D2}}{V_C} \cdot A_2 + \frac{CL_{D2}}{V_{P2}} \cdot A_4 - \frac{CL}{V_C} \cdot A_2 \quad (3)$$

[0765] $$\frac{dA_3}{dt} = \frac{CL_{D1}}{V_C} \cdot A_2 - \frac{CL_{D1}}{V_{P1}} \cdot A_3 \quad (4)$$

[0766] $$\frac{dA_4}{dt} = \frac{CL_{D2}}{V_C} \cdot A_2 - \frac{CL_{D2}}{V_{P2}} \cdot A_4 \quad (5)$$

[0767] $$\frac{dA_5}{dt} = k_{20} \cdot F_{HRC} \cdot A_2 - k_{HRC} \cdot A_5 \cdot FLAG \qquad (6)$$

[0768] 其中区室1至5分别表示PO给药、中央(血浆)、第1外周、第2外周和胆囊。公式2和6中的FLAG组分是所使用的建模软件中的保留变量,其允许估计肠肝再循环的开始和结束时间。所有参数定义于表31中。

[0769] 表31.小鼠中的化合物I PK的群体参数估计值

[0770]

参数(单位)	参数描述	群体平均值估计值(%RSE)	%BSV估计值(%RSE)
$F_{口服}$	PO给药之后的绝对生物利用度	0.248 (9.7)	-
k_a (1/h)	PO 吸收的一级速率常数	1.29 (11.5)	-
CL (L/h/70 kg)	中央区室的清除率	0.330 (13.3)	-
V_c (L/70 kg)	中央区室分布体积	26.2 (15.1)	44.5 (22.8)
CL_{D1} (L/h/70 kg)	第 1 外周分布清除率	0.145 (29.9)	-
V_{P1} (L/70 kg)	第 1 外周分布体积	7.51 (22.7)	-
CL_{D2} (L/h/70 kg)	第 2 外周分布清除率	0.194 (33.7)	-

[0771]

V_{P2} (L/70 kg)	第2外周分布体积	149 (21.0)	-
F_{hrc}	至胆囊的分数分流	1 FIX	-
k_{hrc} (1/h)	从胆囊至肠的转移速率	100 FIX	-
$HRC_{时间}$ (h)	肠肝再循环时间	3.66 (10.7)	-
FCL_NU	清除率的倍数变化(nu/nu小鼠)	3.99 (14.8)	-
FVC_NU	中央体积的倍数变化(nu/nu 小鼠)	4.78 (8.8)	-
RUV_{prop} (CV)	剩余比例误差	0.405 (6.6)	-
RUV_{add} (ng/mL)	剩余附加误差	537 (44.8)	-

[0772] 小鼠PK-PD模型

[0773] 使用群体分析方法同时描述nu/nu小鼠中的肿瘤生长的动力学(对照)和药物抑制作用(治疗)。11TGI模型的微分公式由公式7描述：

[0774] $$\frac{dXEN}{dt} = k_{生长} \cdot A_{XEN} + k_{药物} \cdot fcp \cdot A_{XEN} \quad (7)$$

[0775] 其中XEN表示异种移植区室，$k_{生长}$是肿瘤生长的速率常数，$k_{药物}$是药物诱导的抗肿瘤抑制的速率常数，并且fcp是血浆中化合物I的预测非结合浓度。在此模型中，使用利用开发的小鼠PK模型获得的化合物I的游离(非总计)浓度驱动PD作用。基于在小鼠血浆中蛋白质结合的测量值使用0.2%的平均未结合分数(99.8%结合)。在开发化合物I TGI模型中使用五种不同异种移植类型(CTG-0012、CTG-0888、HBCx-10、HBCx-14和HBCx-15)。

[0776] 建模假设

[0777] 需要若干假设以容纳药理学真实性并且/或者允许开发精简模型。结合以下假设：

[0778] 异速生长尺度律(公式1)应用于人类小鼠PK模型中的所有清除率和分布体积。

[0779] 包括肠肝再循环以支持已知的化合物I的药理学。然而，仅有限的数据可供使用以支持此动力学通路的稳健估计。必要时，固定描述肠肝再循环的参数以允许模型收敛并且保留简约。

[0780] 对于PK-PD模型开发，小鼠异种移植研究中的同一动物的化合物I浓度-时间数据不可用。因此假设所有小鼠共享相同的暴露，化合物I的PK无变异性。将这些动物的参数固定为在开发小鼠PK模型之后导出的群体平均值。

[0781] 使用小鼠、犬和人类物种的血浆蛋白质结合数据计算PK-PD模型中用以驱动反应的未结合分数。

[0782] 参数估计

[0783] 使用非线性混合效应建模(NONMEM®版本7.3；ICON Development Solutions，Maryland，USA)分析化合物I浓度和异种移植体积的动力学。对于PK模型开发，

对数性转换化合物I总药物浓度以有效容纳所观测数据的大范围量值。相比之下，在未转换量表中建模异种移植体积。使用一级条件性估计，利用相互作用，ADVAN13子例程(TOL＝9)进行所有群体分析以解决微分公式。对于小鼠PK模型，所保留的FLAG项用于使用MTIME限定肠肝再循环的开始和结束时间。

[0784] 模型选择是基于参数估计值、诊断性散布图和目标函数值(OBJ；使用-2x对数-似然度)的真实性。x2分布用于比较嵌套模型，其中3.84个单位(α＜0.05)的OBJ的降低定义为统计上显著的。

[0785] 参数变异性

[0786] 使用假设对数-正态分布的指数方差模型(公式12)计算参数估计值中的受试者之间的变异性(BSV)：

[0787] $\theta_i = \theta_{pop} \cdot \exp(\eta_{\theta,i})$ (12)

[0788] 其中θ_i表示受试者i的PK参数，θ_{pop}是群体平均估计值，并且$\eta_{\theta,i}$是受试者特异性随机效应。最初，针对BSV参数假设对角方差-协方差结构。在模型开发期间另外测试分块和全块矩阵结构。

[0789] 使用成比例、附加或组合误差模型(公式13)研究观测数据与预测数据之间的剩余未解释变异性：

[0790] $Y_{ij} = C_{ij}(1+\varepsilon_{1,ij}) + \varepsilon_{2,ij}$ (13)

[0791] 其中Y_{ij}是第i名受试者的第j个观测值，C_{ij}是对应预测，并且$\varepsilon_{1,ij}$和$\varepsilon_{2,ij}$分别是成比例和附加剩余误差。

[0792] 剩余变异性的可能来源的实例包括测定误差、模型误定以及错误给药或取样。

[0793] 协变量测试

[0794] 使用通用公式评定分类协变量(小鼠品系、性别或异种移植类型)：

[0795] $$TVP = P_{pop} \cdot \prod_{i=1}^{n} \theta_i$$

[0796] 其中θ_i是正比例常数。在此模型中，θ_i对选定参考子组固定为1并且对其他测试子组进行估计。以上分类协变量的参考组是ICR小鼠品系、雄性或CTG-0012异种移植类型。

[0797] 连续尺度协变量仅包括体重并且先验地使用异速生长尺度律应用于小鼠PK模型。

[0798] 删失数据的处理

[0799] 适当处理BLQ数据的统计方法由于其在总体数据中比例较低(N＝小鼠中的2个观测结果)而未并入PK分析中。

[0800] 模型评估

[0801] 使用视觉预测检查(VPC)评估化合物I的PK和TGI模型的预测性能。为此，使用最终参数估计值和原始数据作为模板模拟500个数据集。接着对所得预测百分位数作图并且以图形方式与对应的观测数据进行比较。不需要非参数引导，因为所有开发的PK和PK-PD模型成功收敛并且产生参数估计值的标准误差。

[0802] 小鼠PK模型概述

[0803] 使用总计43只ICR野生型和nu/nu小鼠表征在IV和PO团注施用之后化合物I的血浆PK。通过一级输入模型充分描述在PO给药之后化合物I的吸收。经由PO药物施用途径获得的

绝对生物利用度估计为24.8％。化合物I的处置通过3区室模型表征，具有额外的肠肝再循环通路以容纳其已知药理学(参见方案1)。中央区室的清除率和体积的所估计平均值分别为0.330L/h/70kg和26.2L/kg。群体参数的概述提供于表31中。

[0804] 包括用以描述已知肠肝循环的通路由于可供群体PK分析使用的小鼠数量较少而特别具有挑战性。另一限制是所有小鼠的浓度-时间曲线中缺少明显的“双峰”。因此，为了支持对此通路的估计，假定：

[0805] 再循环在给药之后立即开始，在估计的肠肝再循环持续时间内所有化合物I清除转向至胆囊；

[0806] 胆囊至肠的转移的动力学是快速的。

[0807] 协变量分析在描述化合物I的PK时将小鼠品系鉴定为显著人口统计因素。在nu/nu中估计的清除率和中央体积相对于ICR野生型品系分别高大约4倍和5倍。包括品系协变量对于清除率将BSV从22％降低至2％并且对于体积将BSV从101％降低至45％(ΔOBJ＝-60个单位)。

[0808] 当假设一些描述肠肝再循环的群体平均值时，实现参数估计值的良好精确度和模型收敛。中央体积的BSV的Eta收缩较低且估计为9.4％。

[0809] 当通过VPC评估时，展示最终小鼠协变量PK模型的合理预测性能(图17和图17B)。然而，在IV给药之后的最后一个取样时间(168小时)，上限百分位数显示对所述模型的过度预测。此偏差不受任何理论束缚可能反映所述模型由于可用动物数据数量较少而不能捕获肠肝再循环和药物分布两者。此发现是意料之中的，因为在IV给药之后仅在6只小鼠中观测到表示化合物I的再循环的清楚的“双峰”。

[0810] 在图17A中，将VPC分层以展示在IV之后的预测性能并且在图17B中，将VPC分层以展示PO之后的预测性能。缩写：IV＝静脉内；PI＝预测时间间隔；PO＝口服；VPC＝视觉预测检查。

[0811] 小鼠PK-PD模型概述

[0812] 使用群体分析方法同时建模肿瘤生长(对照异种移植)和药物诱导的抑制(治疗组)的动力学。将具有植入PDX的67只nu/nu小鼠的数据用于开发TGI模型。通过固定在nu/nu小鼠中开发的PK模型的群体平均值来获得预测的血浆浓度。需要此假设，因为无法从其中测量肿瘤反应的同一动物中获得药物浓度。使用五种不同异种移植类型(CTG-0012、CTG-0888、HBCx-10、HBCx-14和HBCx-15)表征化合物I的TGI。

[0813] 通过一级动力学过程($k_{生长}$＝0.002h^{-1})描述对照小鼠中的异种移植生长的时程。药物诱导的抑制使用小鼠中化合物I的预测非结合浓度来驱动并且具有0.0006的估计比例常数($k_{药物}$)。估计的初始肿瘤体积为210mm^3。异种移植生长(对照)的饱和由于缺少支持其估计的数据而不包括在结构TGI模型中。

[0814] 相对于CTG-0012肿瘤进行协变量分析并且鉴定所有肿瘤类型的$k_{生长}$和$k_{药物}$的异种移植效应。包括异种移植协变量将$k_{生长}$的BSV从64％降低至2％并且将$k_{药物}$的BSV从80％降低至6％。小鼠TGI模型的群体参数的概述提供于表32中。

[0815] 表32.小鼠中的异种移植生长抑制的群体参数估计值

[0816]

参数 (单位)	参数描述	群体平均值 估计值 (%RSE)	%BSV 估计值 (%RSE)
TV_0 (mm^3)	初始肿瘤体积	210 (6.3)	11.9 (13.6)
$k_{生长}$ (1/h)	异种移植生长的速率常数	0.002 (14.6)	-
$k_{药物}$ (-)	药物抑制的比例常数	0.0006 (7.8)	5.8 (42.5)
FTV0_CTG012	CTG-0012 的初始体积的倍数变化	1.20 (10.2)	-
FGR_CTG0888	CTG-0888 的生长的倍数变化	1.24 (17.3)	-
FGR_HBCx10	HBCx-10 的生长的倍数变化	1.14 (16.1)	-
FGR_HBCx14	HBCx-14 的生长的倍数变化	1.64 (17.7)	-
FGR_HBCx15	HBCx-15 的生长的倍数变化	2.04 (16.3)	-
FDR_CTG0888	CTG-0888 的药物作用的倍数变化	0.589 (23.6)	-
FDR_HBCx10	HBCx-10 的药物作用的倍数变化	3.92 (17.7)	-
FDR_HBCx14	HBCx-14 的药物作用的倍数变化	3.22 (19.8)	-
FDR_HBCx15	HBCx-15 的药物作用的倍数变化	3.10 (9.8)	-
RUV_{prop} (CV)	剩余比例误差	0.154 (16.8)	-
RUV_{add} (mm^3)	剩余附加误差	63.3 (12.5)	-

[0817] BSV＝受试者之间的变异性;CV＝变异系数;RSE＝相对标准误差

[0818] 相对于CTG-0012,所有其他异种移植模型的肿瘤生长的预测速率在1.14倍至2.04倍范围内。类似地,药物诱导的抑制的比例常数与CTG-0012参考肿瘤相比在0.59倍至3.92倍范围内。保留BSV参数的Eta收缩是可接受的并且对于初始肿瘤体积是13.8％并且对于$k_{药物}$是34.4％。

[0819] 尽管每个异种移植组中的数据极少,但展示最终小鼠TGI模型的良好的预测性能。对于每个肿瘤模型,对照数据一般仅在总计4至8只小鼠中可用。然而,当将VPC分层成各异种移植类型的对照和治疗时,说明合理的模型预测。

[0820] 使用即时效应PK-PD模型描述化合物I的抑制作用,所述模型捕获到HBCx-10肿瘤

的重新生长。研究延迟效应(使用效应区室)但产生模型不稳定性或参数估计值的不真实性。

[0821] 在本文中建立的小鼠PK模型和PK-PD模型可与人类PK模型组合以模拟人类患者中的化合物I的效应,其可用于预测化合物I的给药、功效和毒性范围。这种模拟是合理的,因为在此实施例中植入小鼠中的异种移植来源于人类患者中的实际乳腺癌肿瘤。

[0822] 实施例17.人类中的药代动力学研究

[0823] 在25mg/m^2(即用型制剂)、50mg/m^2(即用型制剂)、100mg/m^2(即用型制剂)、170mg/m^2(冻干制剂)和250mg/m^2(冻干制剂)的化合物I的剂量水平下,在患有晚期血液癌症的成人患者中进行药代动力学研究和剂量递增研究。各患者通过IV输注经1小时接受一次剂量,每三周±2天一次(第1组)。

[0824] 基于预定毒性标准,在变化为3+3设计的加速设计中,在7个群组中计划剂量递增(25-450mg/m2)。在5个群组(25-250mg/m2)中治疗16名患者(6名骨髓瘤、2名霍奇金淋巴瘤、6名非霍奇金淋巴瘤(NHL)、1名TPLL、1名CLL),持续2个(1-18)周期的中值。

[0825] 根据实施例2制备250mg/m^2剂量的化合物I(具有甘露醇的冻干组合物)并且用于无菌水中的5%葡萄糖复溶以用于IV输注。

[0826] 通过液相色谱串联质谱(LC/MS/MS)测定分析患者血浆中化合物I的水平。验证方法的实验程序在下文概述。在所有剂量组中在第一剂量之后的药代动力学参数示于表33中。

[0827] 表33.自第一剂量(第一周期)的化合物I的药代动力学参数

[0828]

剂量 (mg/m^2)	N	T_{max}[a] (h)	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
25	3	1.00 (0.98; 1.00)	2,056.7 ± 470.0	296.9 ± 46.4	23.20 ± 1.58
50	4	0.75 (0.25; 1.25)	3,645.7 ± 2,221.8	384.3 ± 174.4	39.82 ± 16.92
100	4	0.5 (0.37; 1.00)	10,146.3 ± 2493.6	636.0 ± 235.3	58.36 ± 12.89
170	3	0.52 (0.42; 1.00)	16,792.2 ± 4,761.3	1,706.7 ± 454.6	45.47 ± 5.74
250	2	1.00 (1.00; 1.00)	27,146.5 ± 438.9	1,358.0 ± 526.1	83.27 ± 12.92

[0829] 缩写:AUC_{last}=从时间0至给药后最后一次观测的浓度-时间曲线下面积;Cmax=最大观测浓度;$T_{1/2}$=消除半衰期;T_{max}=达到最大观测浓度的时间。a数据呈现为中值(min;max)。

[0830] 如表32中所示，初步药代动力学数据显示AUC_{last}随着化合物I的剂量增加而提高。然而，这些增加在剂量范围内不与剂量成比例，在较高剂量(100mg/m^2、170mg/m^2和250mg/m^2)下AUC_{last}/剂量的值明显高于在较低25mg/m^2和50mg/m^2剂量水平下的AUC_{last}/剂量的值。在这些剂量水平内测定的平均消除半衰期在大约23.2至83.3小时范围内。

[0831] 最大耐受剂测量经测定为170mg/m^2。

[0832] 经由在第1周期之后的各时间点下，RNA-FISH定量外周血液单核细胞(PBMC)和肿瘤组织中的47S pre-rRNA水平的丰度来测量Pol I转录率的抑制。在观测第1组中的患者的光敏性之后，研究正常皮肤和皮疹区域的皮肤活检体。

[0833] 输注1小时后在PBMC中观测到Pol I转录的显著降低。在第1-5组中平均抑制水平分别为49.0％(22.9％-69.9％)、51.1％(34.4％-64.4％)、19.6％(-72.0％-69.7％)、47.3％(46.5％-48.0％)和38.6％(6.8％-70.4％)(图22)。

[0834] 测量人类血浆中的化合物I的LC/MS/MS验证方法

[0835] 样品制备

[0836] 化合物I的参考标准储备溶液通过以下方式来制备：称重参考标准物并且将其溶解于ACN:去离子水:甲酸的50:50:0.1(v/v)混合物的溶液，之后进行涡旋混合和超声处理。此储备溶液用于制备校准标准物。根据相同程序制备化合物I的另一储备溶液并且用于制备QC样品。预先制备这两种储备溶液并且储存在冷冻(2℃至8℃)下，直至在测定当日使用。发现化合物I储备溶液在此储存条件下持续385天是稳定的。在确定的稳定性时间框架内使用这两种溶液。

[0837] 在测定当日，将每种储备溶液进一步用ACN:去离子水:甲酸的50:50:0.1(v/v)混合物的溶液稀释以提供一系列用于加标校准标准物和QC样品的工作溶液。

[0838] 内标物储备溶液预先通过以下方式来制备：称重化合物A(2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-5-氧基-5H-7-硫杂-1,11b-二氮杂-苯并[c]芴-6-羧酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-酰胺)并且将其溶解于ACN:去离子水:甲酸的50:50:0.1(v/v)混合物的溶液中。将此储备溶液在使用之前储存在冷冻(2℃至8℃)下。发现化合物A储备溶液在此储存条件下持续384天是稳定的。在确定的稳定性时间框架内使用此溶液。在测定当日，将此溶液进一步用ACN:去离子水:甲酸的50:50:0.1(v/v)混合物的溶液稀释成用于加标的溶液。

[0839] 通过将适当工作溶液和内标物加标溶液加至空白人类血浆(NaHep)中来制备校准标准物和QC样品。将各样品用ACN萃取并且接着在13700x g(12000rpm)下离心5分钟。将萃取的顶层转移至另一个一次性玻璃管并且在40℃下在空气或氮气流下于水浴中蒸发至完全干燥。将干燥样品用ACN:去离子水:甲酸的50:50:0.1(v/v)混合物的溶液复溶。将复溶样品转移至LC小瓶以用于LC/MS/MS分析。

[0840] 将对每一前瞻性测试样品外加内标物溶液，并且接着根据如上文所述的针对校准标准物和QC样品的相同程序进行萃取、干燥和复溶。连同校准标准物和QC样品将复溶样品转移至LC小瓶以用于LC/MS/MS分析。

[0841] 仪器参数

[0842] 将以下两种由Micromass Masslynx®版本4.0控制的LC/MS/MS系统用于验证此研究中的测定方法：

[0843] 初级LC/MS/MS仪器系统(BRI仪器Micro-2)

[0844] Micromass™ Quattro-Micro串联三段四极质谱仪(BRI ID:553)

[0845] • Agilent型号1100 G1311A四元泵(BRI ID:381)

[0846] • Agilent型号1100 G1329A自动取样器(BRI ID:576)

[0847] • Agilent型号1100 G1330B恒温器(BRI ID:575)

[0848] • Agilent型号1100 G1316A柱区室(BRI ID:491)

[0849] 替代的交叉验证LC/MS/MS仪器系统(BRI仪器LC-2)

[0850] Micromass™ Quattro-LC串联三段四极质谱仪(BRI ID:446)

[0851] • Agilent型号1100 G1312A二元泵(BRI ID:443)

[0852] • Agilent型号1100 G1329A自动取样器(BRI ID:459)

[0853] • Agilent型号1100 G1330B恒温器(BRI ID:460)

[0854] • Agilent型号1100 G1316A柱区室(BRI ID:573)

[0855] 分析方法参数概述于下文:

[0856] • 使用7:3(v/v)ACN:75mM甲酸铵(pH 2.5)作为流动相的等度洗脱

[0857] • 流动速率:0.5mL/min

[0858] • 运行时间:在此研究中在10min时最初验证;之后在6min时验证

[0859] • 柱:Zorbax 300-SCX,3 x 50mm,5μm

[0860] • 进样体积:5μL

[0861] • MS模式:ESI阳性MRM模式

[0862] 此测定方法基于5.00ng/mL至5000ng/mL的标称定量范围。验证结果满足其用于评定以下各项的接受标准:校准范围、测定准确度和精确度、溶血基质效应、脂血基质效应、选择性和特异性、稀释完整性和相对于改变分析员和仪器的分析耐用性,以及预期用于前瞻性测试样品运行的运行时间。未观测到色谱残留。验证6分钟测定运行时间。发现化合物I在钠肝素化人类血浆中在标称-70℃(-63℃至-77℃)下持续31天并且在4个冷冻/解冻周期之后是稳定的。

[0863] 实施例18.化合物I制剂产物的分析

[0864] 通过高效液相色谱-质谱法(HPLC-MS)分析化合物I制剂产物以鉴定杂质和降解产物的存在(Zorbax SB-CN;HPLC-UV/MS方法1)。观测到HPLC-MS中的若干波峰并且如表34中所示鉴定相对保留时间和质量。

[0865] 表34.HPLC相对保留时间(RRT)和对应的质量观测值

[0866]

RRT	MS(m/z)	RRT	MS(m/z)
0.88	408.5	1.00	500.5;514.7
0.89	530.5	1.05	561.5
0.90	530.5	1.07	528.4
0.93	530.5	1.08	530.5
～0.96	474.6;486.6	1.085	516.5
		1.095	548.5

[0867] 为了测定杂质和降解产物的结构,使化合物I经受压力条件。

[0868] 将约一(1)克化合物I转移至合适的清洁烧杯并且混悬于约100ml注射用水(无菌注射用水,USP,B-BRAUN,REF L8500)。在恒定的剧烈磁力搅拌下缓慢添加(逐滴添加以避免

过热)浓盐酸(34%-37%,TraceMetal级,Fisher Chemicals,A508-P212)直至所有固体化合物I溶解,并且检查溶液的pH值为4.5-5.0(pH纸,pH 0-14,colorpHast®,EMD,9590)。将化合物I HCl盐的溶液冷冻干燥(LABCONCO,FREEZONE6,目录号7753522,系列号070773948A),产生淡黄色非晶形固体。将部分冻干材料转移至旋紧小瓶中,用纯氧气吹扫,并且放置在预设在125℃下的烘箱中。将放置在压力氧化条件下的样品分离并且/或者使用下文所列出的各种HPLC-UV/MS方法并且通过串联质谱法(MSMS)进行分析。

[0869] 基于质谱,确定展现分子离子$[M+H]^+$ m/z=408的RRT=0.88化合物是化合物I的产物,其经历水解以提供化合物1。独立地进行验证,参见实施例19。

[0870] 基于MSMS光谱,因为以下证据提出RRT=0.89是化合物2:氧化在吡嗪部分(对于不变四环核心和二氮杂环庚烷环来说典型的观测片段(m/z=391和365))处发生。

[0871] 基于MSMS光谱,RRT=0.90与化合物I(展现分子离子$[M+H]^+$ m/z=530)的氧化转化一致。因为已经验证二氮杂环庚烷环(化合物9)的氧化,所以提出此波峰归因于化合物3。MSMS光谱还观测到m/z407,其可归因于酰胺键处的断裂。

[0872] RRT=0.93的MSMS光谱在m/z=530和512下展现两种强离子。在m/z=512处的波峰与从氧化的分子离子m/z=530的水损失一致。由于在m/z=391下观测到的强波峰,推论氧化可能在分子的吡嗪部分中发生。因此,提出化合物4对应于RRT=0.93。

[0873] 在约RRT=0.96下的MSMS光谱表明具有$[M+H]^+$ m/z=474.6和486.6的两种共洗脱杂质。断裂图案指示结构改变可能在化合物I中的二氮杂环庚烷环的位点处,与N-甲基-1,4-二氮杂环庚烷原料的杂质相关。基于断裂图案(观测到的酰胺键断裂图案)提出化合物5和6。

[0874] 将使用HPLC-UV/MS方法1在RRT=1.00下观测到的产物与化合物I共洗脱。用HPLC-UV/MS方法2,选项1增强解析。确定展现$[M+H]^+$ m/z=500.5的RRT=1.00是化合物7并且独立地进行验证(参见实施例3、)。

[0875] 确定展现$[M+H]^+$ m/z=561的RRT=1.05是化合物8并且独立地进行验证(参见实施例4)。此杂质是合成杂质,其可能在中间产物2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-羧酸酯与1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)中存在的N-(3-氨基丙基)-ε-己内酰胺反应时产生。

[0876] 基于MSMS光谱,RRT=1.08与化合物9一致并且独立地进行验证(参见实施例5)。

[0877] 基于MSMS光谱,RRT=1.07与化合物10一致并且独立地进行验证(参见实施例6)。

[0878] 基于MSMS光谱,RRT=1.085展现与具有巯基一致的断裂图案,因此提出是化合物11。

[0879] RRT=1.095的MSMS光谱展现指示结构中存在氯的断裂图案。另外,断裂图案与tact中的二氮杂环庚烷环一致(m/z=391和365)。因此,提出是化合物12。

[0880] HPLC-UV/MS-方法1

[0881] 流动相A:20mM甲酸铵:乙腈:甲醇(90:5:5)(pH=3)

[0882] 流动相B:甲醇/乙腈=1:1

[0883] 于水中的0.1%三氟乙酸中的样品制备。

[0884] 柱:Agilent Zorbax SB-CN,150mm x 3.0mm,3.5μm。

[0885]

时间(min)	流速(μL/min)	%A	%B
0	650	95	5
2	650	95	5
35	650	25	75
36	650	95	5
42	650	95	5

[0886] 柱:Synergi Polar-RP柱(4μm,2.0mm x 150mm)。

[0887]

时间(min)	流速(μL/min)	%A	%B
0	450	95	5

[0888]

2	450	95	5
35	450	25	75
36	450	95	5
42	450	95	5

[0889] HPLC-UV/MS-方法2

[0890] 流动相A:于1000ml HPLC水中的3ml NH_4OH(约0.1wt%)

[0891] 流动相B:选项1-于1000ml乙腈中的3ml NH_4OH(约0.1wt%);选项2-于1000ml乙腈中的3ml NH_4OH(约0.1wt%)

[0892] 柱:XBridge Phenyl柱(5μm,4.6mm x 250mm)-选项1流动相B(半制备型柱)

[0893]

时间(min)	流速(μL/min)	%A	%B
0	1200	85	15
2	1200	85	15
23	1200	22.5	77.5
24	1200	85	15
30	1200	85	15

[0894] 柱:XBridge Phenyl柱(3.5μm,4.6mm x 100mm)-选项2流动相

[0895]

时间(min)	流速(μL/min)	%A	%B
0	1000	85	15
2	1000	85	15
23	1000	30	70
24	1000	30	70
25	1000	85	15
30	1000	85	15

[0896] HPLC-UV/MS-方法3

[0897] 流动相A:20mM甲酸铵(pH=3)

[0898] 流动相B:于水:乙腈:甲醇(1:2:2)中的20mM甲酸铵(pH=3)

[0899] 合成

[0900] 用于(实施例20-24)的方法

[0901] 熔点:除非另外指明,否则根据USP<741>测定熔点和范围。

[0902] 质谱法:在0.1%甲酸/50%甲醇溶液中制备样品。阳性模式。

[0903] 纯度:除非另外指明,否则通过HPLC用以下参数测定纯度。

[0904] 流动相A:水/乙腈/高氯酸=950/20/2(v/v)

[0905] 流动相B:甲醇/乙腈=50/50(v/v)

[0906] 于水中的0.1%三氟乙酸中的样品制备。(在50mL量瓶中的20mg样品并且稀释至规定体积。接着稀释100倍)。

[0907] 柱:Agilent Zorbax SB-CN,150mm(L)x 4.6mm(ID),5μm粒度。

[0908]

时间(min)	流速(mL/min)	%A	%B
0.0	1.5	90.0	10.0
5.0	1.5	90.0	10.0
35.0	1.5	25.0	75.0
35.1	1.5	90.0	10.0
40.0	1.5	90.0	10.0

[0909] 运行时间:40分钟。

[0910] 样品温度:25±3℃。柱温度:30±3℃。

[0911] 检测器:UV,240nm。

[0912] 进样体积:20μL。

[0913] 实施例19:化合物1的合成

[0914] 

[0915] 向5L反应器添加2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-羧酸乙酯(101g,关于合成参见WO 2009/046383)和乙腈(2L)。向混合物添加28%-30%NH_3(水溶液)(1950ml),接着用在-13℃下的冷凝器温度加热至多60℃(释放大量NH_3气体)。将混合物搅拌4天并且额外添加28%-30%NH3(水溶液)(400ml)。将混合物搅拌2天并且额外添加28%-30%NH3(水溶液)(200ml)。将混合物搅拌1天并且额外添加28%-30%NH3(水溶液)(100ml)。在搅拌10天之后,大量固体沉淀。使混合物冷却至室温并且搅拌1天。过滤混合物,得到92g粗化合物1,收率53.8%,纯度94.66%并且干燥失重(LOD)为42.1%。

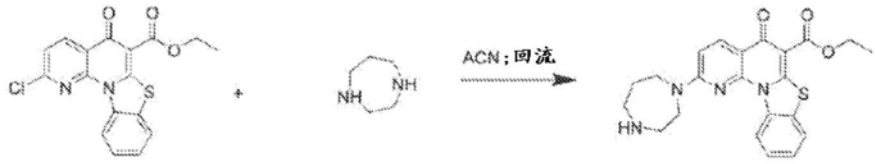
[0916] 向2L反应器添加38g粗化合物1和800ml乙腈。将所得混合物加热至60℃并且接着添加800ml 28%-30%NH_3(水溶液)。将混合物搅拌3小时,在50℃-60℃下过滤并且用350ml乙腈洗涤。将湿滤饼状物在40℃下干燥过夜,得到34.8g化合物1(2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-甲酰胺),收率92%,纯度98.0%并且LOD为2.30%。MS:m/z 408.136$[M+H]^+$。^1H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR如下文所示。

[0917] 表35.化合物1的^{1}H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR

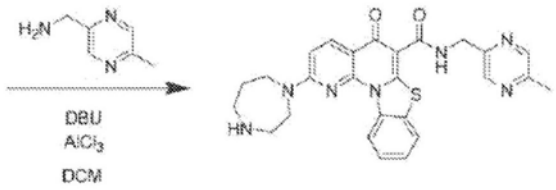
[0918]

化学位移 (δ_H)	化学位移 (δ_C)
-	172.11, C
-	110.70, C
-	105.01, C
-	158.21, C
-	157.91, C
7.030, d	106.66, CH
8.005, d	136.55, CH
-	149.15, C
-	166.95, C
-	136.81, C
8.361, d	122.28, CH
7.558, dd	126.28, CH
7.466, dd	125.54, CH
7.611, d	119.03, CH
-	129.38, C
2.769, brs	39.50, CH_2
3.869, m	56.54, CH_2
3.869, m	56.30, CH_2
2.010, brs	26.50, CH_2
2.769, brs	45.91, CH_2
2.286, s	47.42, CH_3
9.828, d	-
9.816, d	-

[0919] 实施例20:化合物7的合成



[0920]



[0921] 步骤1.向2-氯-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-羧酸乙酯(40g,关于合成参见WO 2009/046383)与高哌嗪(24g,2.1当量)的混合物添加乙腈(800ml)。将混合物加热至80℃并且搅拌18小时。将混合物冷却至20℃-25℃,过滤,用乙腈(160ml)洗涤,并且在40℃下真空干燥24小时。获得2-(1,4-二-氮杂环庚烷-1-基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-羧酸乙酯(48.9g),收率大约100%,纯度98.0%。

[0922] 步骤2.向2L反应器添加2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-羧酸乙酯(30g)和DCM(600ml)。向混合物添加DBU(32.35ml)和2-(氨基甲基)-5-甲基吡嗪(17.67g),接着冷却至5℃。在维持在不超过10℃下的温度的同时添加$AICl_3$(11.39g)并且搅拌不少于2小时。添加2N NaOH(水溶液)(720ml)以萃取。用100ml

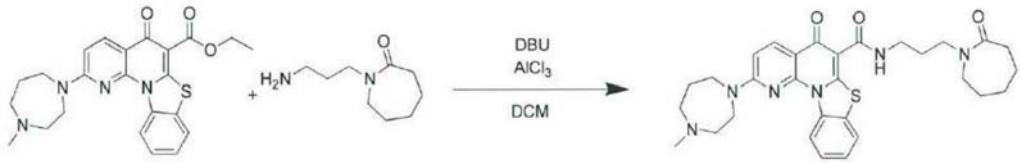
DCM萃取水层。将合并的有机层用850ml 0.7 N HCl(水溶液)萃取。向水层添加900ml DCM。向混合物添加150ml的30%NaOH(水溶液)以将pH值调节至14。将有机层蒸发至干燥以得到固体。向固体添加240ml MeOH和30ml H_2O以获得浆液。将混合物过滤并且用80ml MeOH/H2O=8/1(v/v)洗涤。将湿滤饼状物在40℃下真空干燥历经一周,得到化合物7(48.8g;2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-N-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-甲酰胺),收率大约59%,纯度98.4%。MS:m/z 500.164[M+H]+。MP:238.0-239.6℃。1H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR如下文所示。

[0923] 表36.化合物7的^1H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR

[0924]

化学位移 (δ_H)	化学位移 (δ_C)
-	173.02, C
-	111.63, C
-	149.61, C
-	158.44, C
-	158.26, C
8.554, d	121.64, CH
9.528, d	105.37, CH
-	105.93, C
-	166.49, C
-	137.21, C
7.745, d	119.44, CH
7.423, m	125.47, CH
7.423, m	125.90, CH
6.797, d	129.61, CH
-	137.32, C
4.866, d	51.71, CH_2
-	152.08, C
8.579, s	143.70, CH
-	150.57, C
8.449, s	142.62, CH
2.547, s	21.17, CH_3
2.914, t	48.38, CH_2
3.917, brs	47.74, CH_2
3.917, brs	42.60, CH_2
2.030, m	29.05, CH_2
3.180, t	48.12, CH_2

[0925] 实施例21:化合物8的合成

[0926] 

[0927] 向5L反应器添加2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-羧酸乙酯(50.5g)和DCM(1100ml)。向混合物添加DBU(55ml)和1-(3-氨基丙基)六氢-1H-氮呼-2-酮(41g),接着冷却至0℃-5℃。在维持在不超过15℃下的温度的同时添加$AlCl_3$(20.3g)。使混合物升温至室温并且搅拌过夜。向混合物添加1000ml的2N NaOH(水溶液)以萃取。用300ml DCM萃取水层。将合并的有机层用1000ml HCl(水溶液)

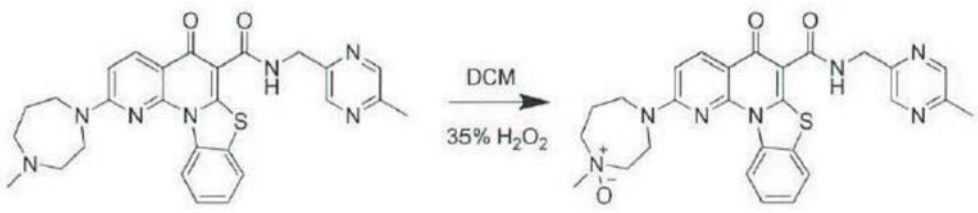
(pH＝1)萃取。将有机层再次用300ml HCl(水溶液)(pH＝1)萃取。向合并的水层添加900ml DCM。向混合物添加30％NaOH(水溶液)以将pH值调节至14。用300ml DCM萃取水层。将合并的有机层蒸发至干燥。在40℃下向残余物添加500ml THF并且接着添加500ml正庚烷。将混合物冷却至室温并且过滤。用500ml THF/正庚烷＝1/1(v/v)洗涤湿滤饼状物。在40℃下真空干燥湿滤饼状物,得到化合物8(54.5g;2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-(2-氧基氮杂环庚烷-1-基)丙基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-甲酰胺),收率84％,纯度98.3％。MS:m/z 561.242[M+H]+。MP:185.2-186.6℃。1H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR如下文所示。

[0928] 表37.化合物8的^1H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR

化学位移(δ_H)	化学位移(δ_C)
-	172.80, C
-	111.50, C
-	149.23, C
-	158.23, C
-	158.00, C
8.555, d	121.43, CH
9.506, d	105.51, CH
-	105.78, C
-	166.11, C
-	136.99, C
7.732, d	119.34, CH
7.421, m	125.26, CH
7.421, m	125.73, CH
6.776, d	129.86, CH
-	137.16, C
3.512, t	49.73, CH_2
1.911, p	27.20, CH_2
3.376, t	46.27, CH_2
3.495, m	47.89, CH_2
1.669, brs	29.91, CH_2
1.669, brs	28.68, CH_2
1.669, brs	23.37, CH_2
2.847, t	36.81, CH_2
-	175.67, CH
2.624, t	47.60, CH_2
3.950, brs	57.02, CH_2
3.950, brs	57.39, CH_2
2.130, m	28.45, CH_2
2.538, t	46.64, CH_2
2.413, s	37.19, CH_3

[0929]

[0930] 实施例22:化合物9的合成

[0931] 

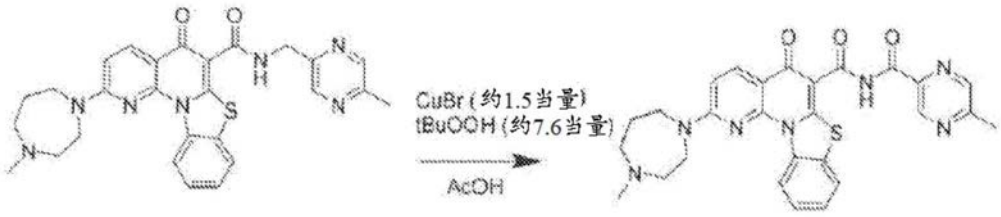
[0932] 在20℃-25℃下向化合物I(45g;关于合成参见WO 2009/046383)于DCM(1500ml,约33份(v/w))中的溶液添加35％H_2O_2(300ml,约35当量)并且将所得混合物搅拌约18小时。在相分离之后,向有机层添加300ml纯化的工艺用水(PPW)以萃取。在相分离之后,向合并的水层添加300ml DCM以萃取。在相分离之后,蒸发水层以去除DCM。冻干水层,得到48.6g化合物9(2-(4-甲基-4-氧离子基二氮杂环庚烷-4-鎓-1-基)-N-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-甲酰胺),收率大约100％,纯度98.2％。MS:m/z 530.187$[M+H]^+$。^1H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR如下文所示。

[0933] 表38.化合物9的^1H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR

化学位移(δ_H)	化学位移(δ_C)
-	172.59, C
-	111.56, C
-	148.80, C
-	158.25, C
-	159.11, C
6.718, d	122.40, CH
8.133, d	105.24, CH
-	107.18, C
-	166.79, C
-	137.09, C
8.760, s	119.91, CH
7.329, brs	126.70, CH
7.329, brs	127.09, CH
7.671, d	129.87, CH
-	136.90, C
4.745, s	49.79, CH_2
-	151.77, C
8.600, s	145.27, CH
-	153.99, C
8.600, s	143.67, CH
2.600, s	21.20, CH_3
4.014, m	43.41, CH_2
3.878, m	69.47, CH_2
3.927, m	71.08, CH_2
2.317, d	21.73, CH_2
2.786, d	
3.582, brs	40.88, CH_2
3.659, s	61.99, CH_3

[0934]

[0935] 实施例23:化合物10的合成

[0936] 

[0937] 向1L反应器添加呈澄清溶液的于乙酸(220ml)中的化合物I(11.1g)。向混合物添加CuBr(4.61g)以形成浆液。在维持在不超过30℃下的温度的同时,向混合物添加70%t-BuOOH(水溶液)持续约1小时的添加时间。溶液颜色从黄色浆液变成绿色浆液。搅拌混合物3-5天。将混合物添加至1500ml H_2O和1600ml DCM中。在维持在不超过30℃下的温度的同时,向混合物添加28%-33%NH_3(水溶液)以将pH值调节至11。沉淀混合物以实现相分离并且在有机层与水层之间观测到一些固体。用500ml DCM萃取水层。将合并有机层用600ml的0.15%NH_3(水溶液)萃取。收集有机层并且舍弃乳液层。将有机层蒸发至干燥。向残余物添加60ml DMSO并且进行超声处理10min以沉淀产物。过滤混合物并且用10ml MeOH洗涤湿滤饼状物。向湿滤饼状物添加10ml DCM以获得浆液并且接着蒸发至干燥以去除残余MeOH。获得化合物10(1.8g;2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-N-((5-甲基吡嗪-2-基)羰基)-5-氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-甲酰胺),收率15%,纯度93.6%。MS:m/z 528.183$[M+H]^+$。^1H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR如下文所示。

[0938] 表39.化合物10的^1H NMR以及$CDCl_3$中的^{13}C NMR

化学位移 (δ_H)	化学位移 (δ_C)
-	173.36, C
-	111.25, C
-	149.62, C
-	158.69, C
-	157.62, C
6.740, d	121.94, CH
8.563, d	104.97, CH
-	106.32, C
-	164.61, C
-	137.16, C
7.748, d	119.64, CH
7.453, m	125.78, CH
7.435, m	126.38, CH
9.446, d	129.53, CH
-	137.47, C
-	163.12, C
-	160.14, C
8.646, s	143.13, CH
-	144.57, C
9.369, s	142.23, CH
2.676, s	21.94, CH_3
2.830, brs	47.80, CH_2
3.814, brs	57.07, CH_2
3.814, brs	57.38, CH_2
2.616, m	27.19, CH_2
2.101, brs	46.71, CH_2
2.395, s	40.97, CH_3
14.942, s	

[0939]

[0940] 生物实施例

[0941] 实施例24:抗增殖测定

[0942] 在144h增殖测定中评估DLD-1亲本和BRCA2-/-同基因细胞系化合物I和化合物1和7-10的敏感性。将细胞以如下所示的接种密度接种至384孔板中补充有10％FBS的McCoy's 5A培养基中并且在添加化合物或媒介物对照之前使其粘附过夜。称重化合物并且紧接在处理细胞之前制备于DMSO中的储备溶液。在DMSO中制备化合物的连续稀释液并且稀释于培养基中,之后一式四份地添加至细胞以得到图上所指示的最终浓度(对于所有处理,10μM最高浓度,9点半对数稀释液系列,0.2％DMSO最终浓度、)。使细胞与化合物在37℃,5％CO_2下在潮湿气氛中一起孵育144h。在测定端点,以等于在各孔中已经存在的细胞培养基的体积的体积添加ATPlite(Perkin Elmer)试剂并且根据制造商说明书处理培养板。扣除仅培养基

的背景值并且使用GraphPad Prism中的4参数对数公式分析数据。使用DLD-1亲本(HD PAR-008)DLD-1 BRCA2-/-(HD 105-007)。

[0943] 如先前所见(R2259),DLD-1BRCA2-/-系相对于亲本系明显对化合物I更加敏感(超过200倍、)。使用其他测试剂时BRCA2缺失系相对于亲本系的敏感性改变。化合物1是极其敏感的并且化合物7-10是高度/中度敏感的。参见表40。剂量反应曲线示于图19A-图19F中。

[0944] 应注意,所测试的所有剂显示出在被制成为于DMSO中的10mM储备溶液时不完全溶解的迹象。

[0945] 表40.增殖测定中的化合物的相对IC_{50}(μM)

[0946]

化合物	IC_{50} (μM)		*BRCA2*$^{-/-}$系的敏感性倍数
	DLD-1 亲本	DLD-1 *BRCA2*$^{-/-}$	
I	0.316	0.0015	210
1	1.88	0.0047	400
7	12.0*	0.56	21
8	0.530	0.0072	74
9	8.78*	1.59	5.5
10	1.58	0.62	2.5

[0947] *在剂量反应曲线是陡峭的,或者顶部或底部轮廓不清的情况下,值应视为近似值。

[0948] 通过鉴定引用而在本文中提及的所有出版物、专利、专利申请和公布专利申请的公开内容特此以引用方式整体并入本文。

[0949] 在所引用的参考文献与本说明书之间有任何冲突的情况下,以说明书为准。在描述本申请的实施方案时,为清楚起见采用特定术语。然而,本发明不意欲局限于所选择的特定术语。本说明书中无任何内容应被视为限制本发明的范围。所呈现的所有实施例均为代表性的和非限制性的。如本领域技术人员鉴于以上教导内容所了解,在不脱离本发明的情况下,可修改或改变上文所描述的实施方案。因此,应当理解,在权利要求及其等效物的范围内,本发明可以不同于具体描述的方式实施。

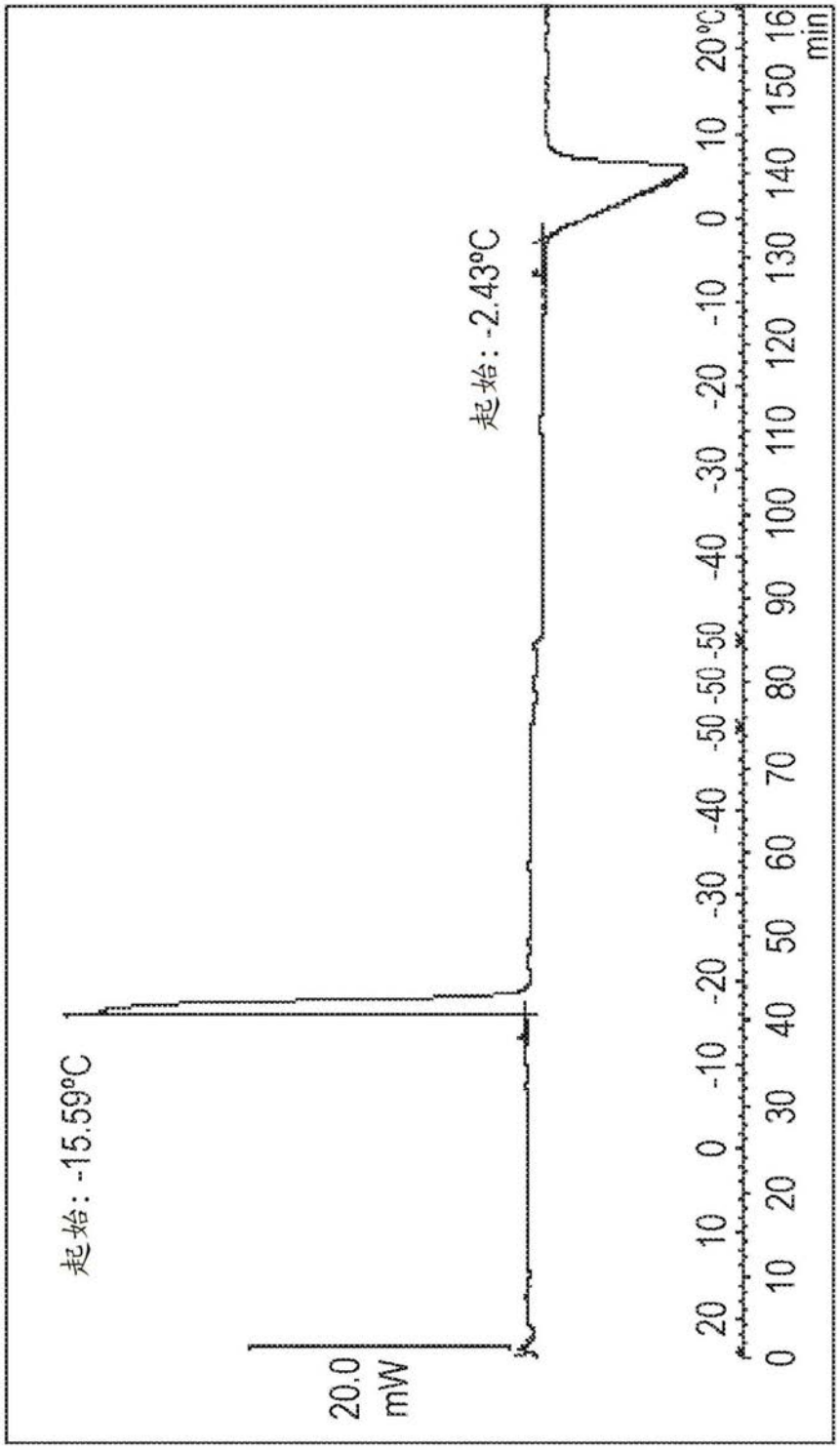

起始: -15.59°C
起始: -2.43°C
20.0
mW
20 10 0 -10 -20 -30 -40 -50 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20°C
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 16
min

图1

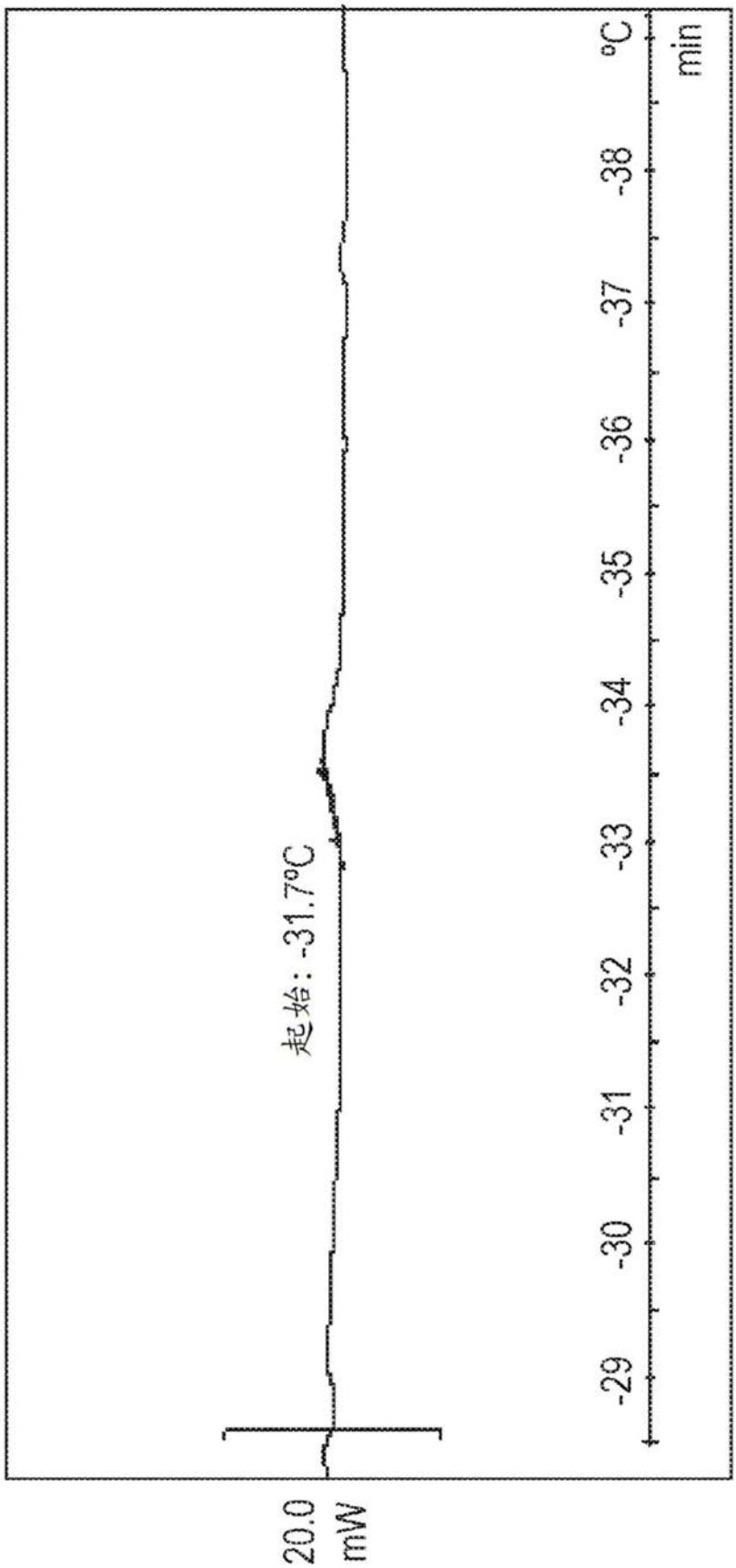


图2

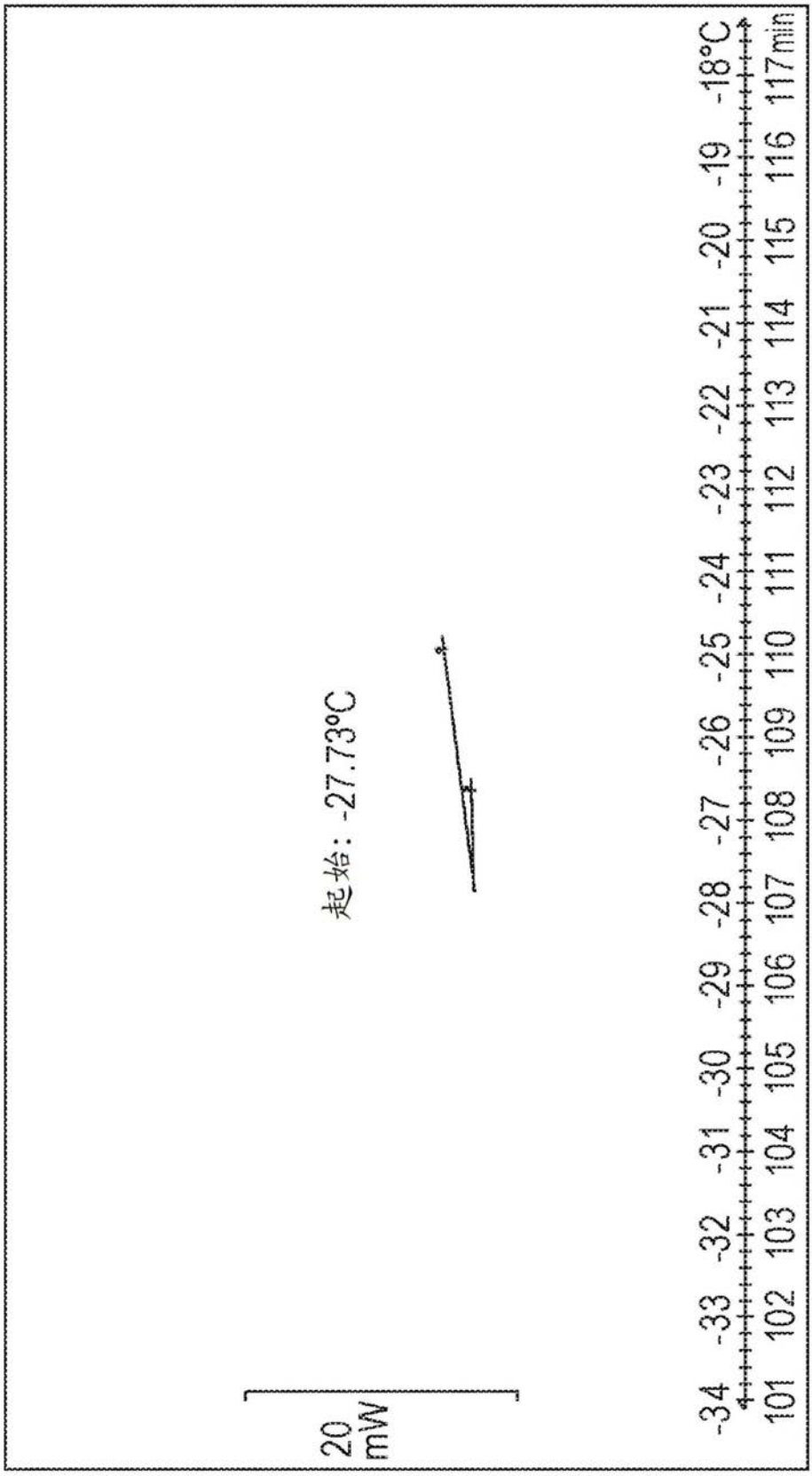

起始：-27.73℃
20
mW
-34 -33 -32 -31 -30 -29 -28 -27 -26 -25 -24 -23 -22 -21 -20 -19 -18℃
101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117min

图3

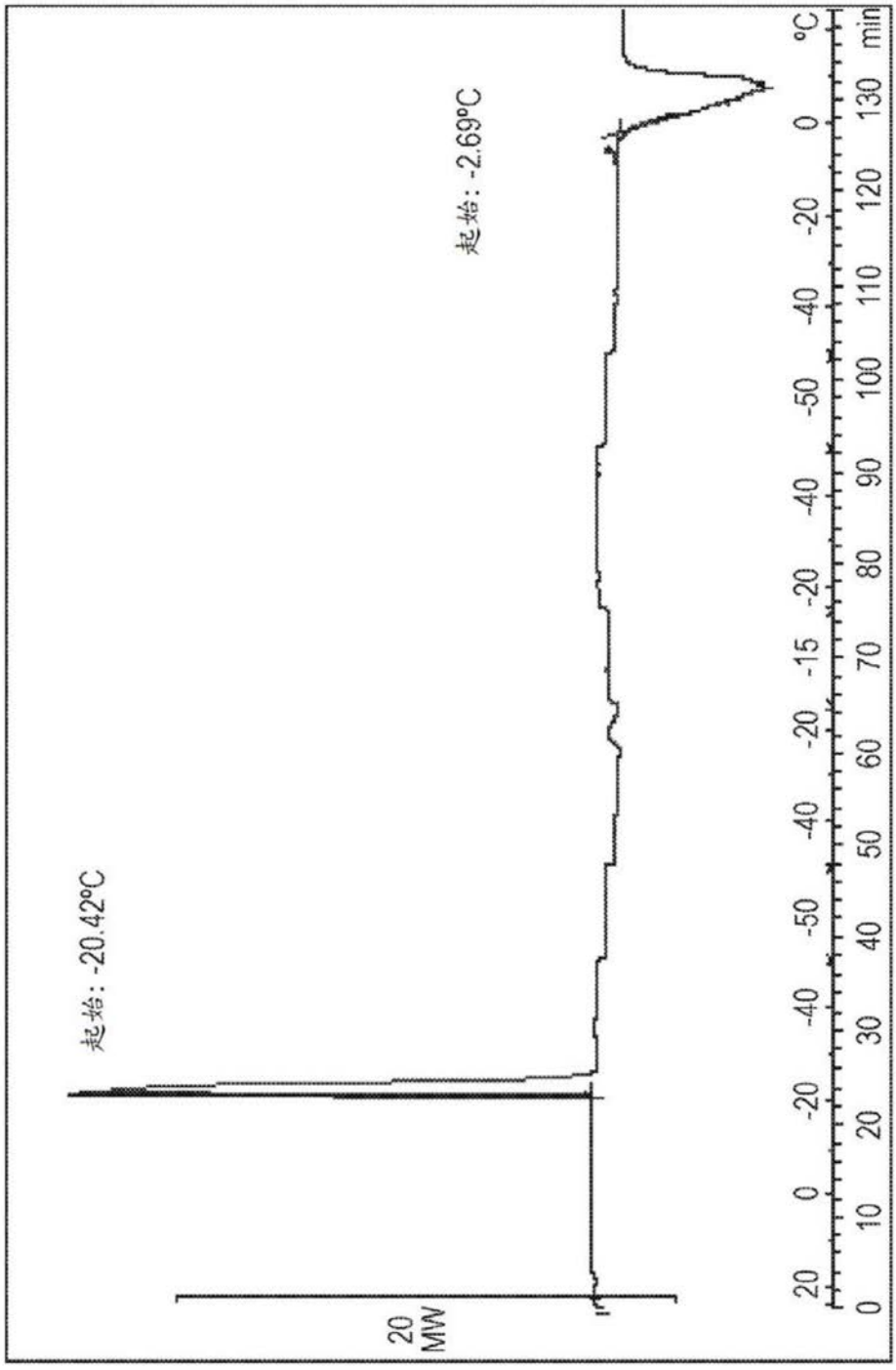

起始: -20.42°C
起始: -2.69°C
20
MW
°C
min
0
-20
-40
-50
-40
-20
-15
-20
-40
-50
-40
-20
0
20
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130

图4

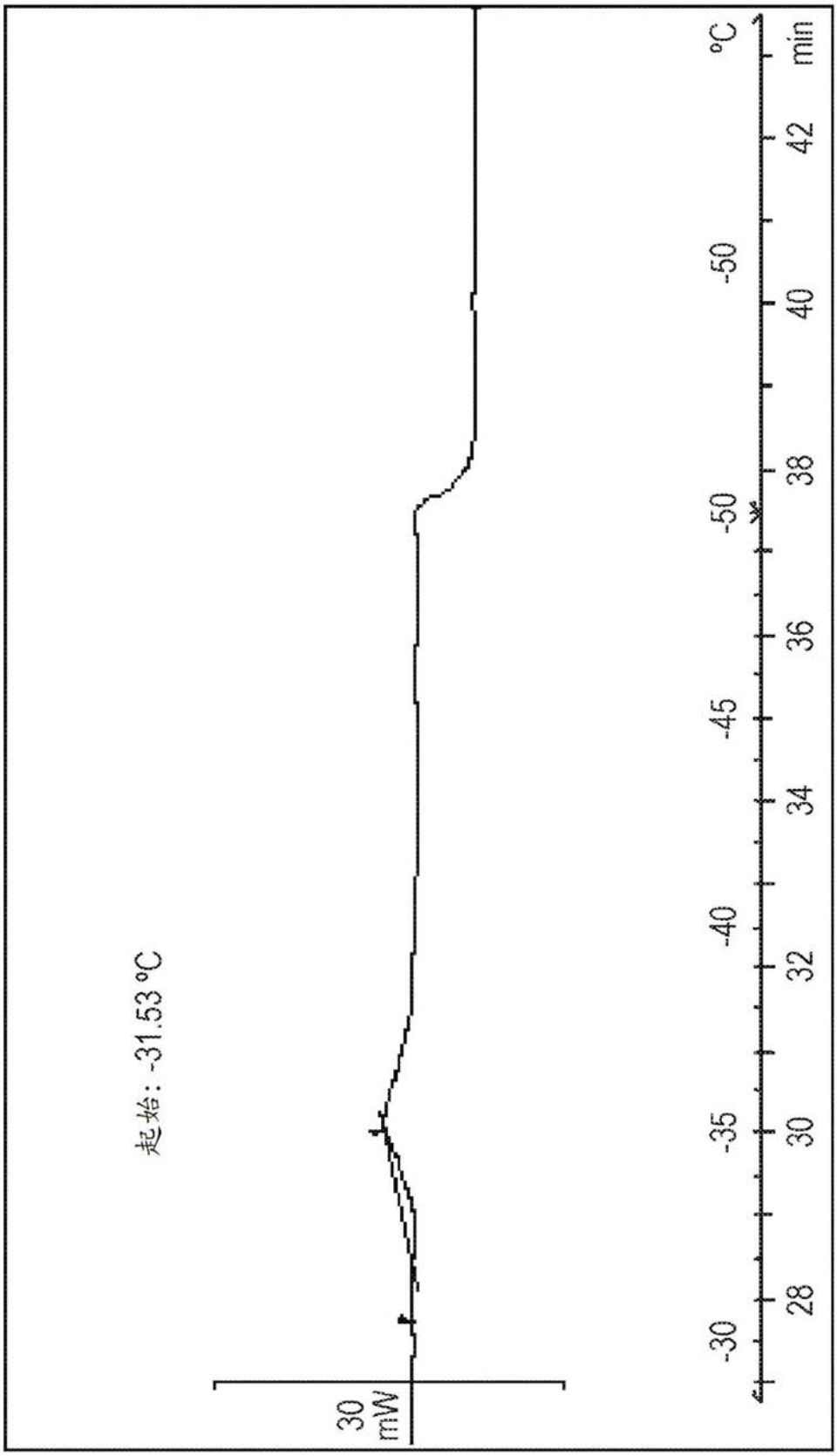


图5

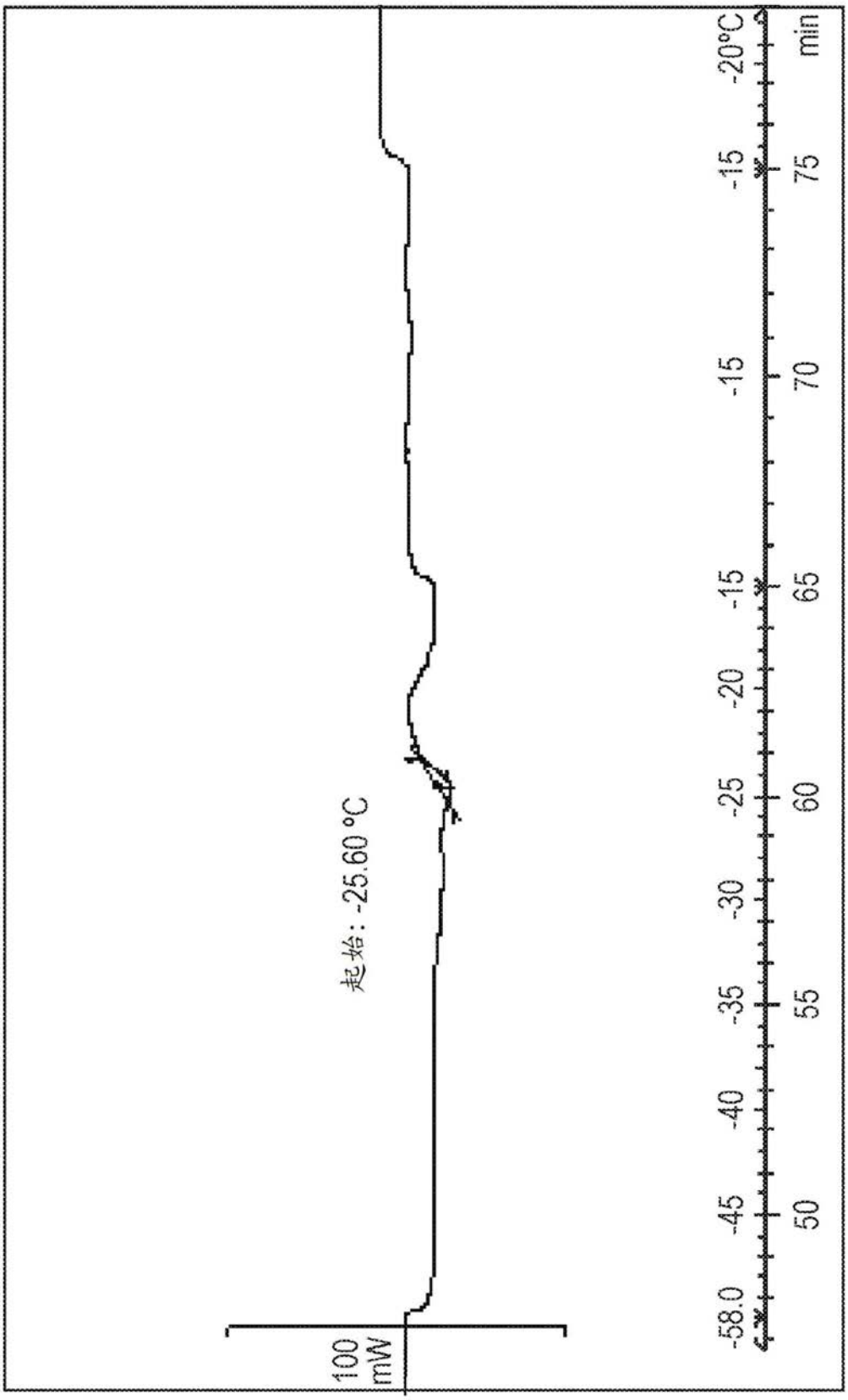


图6

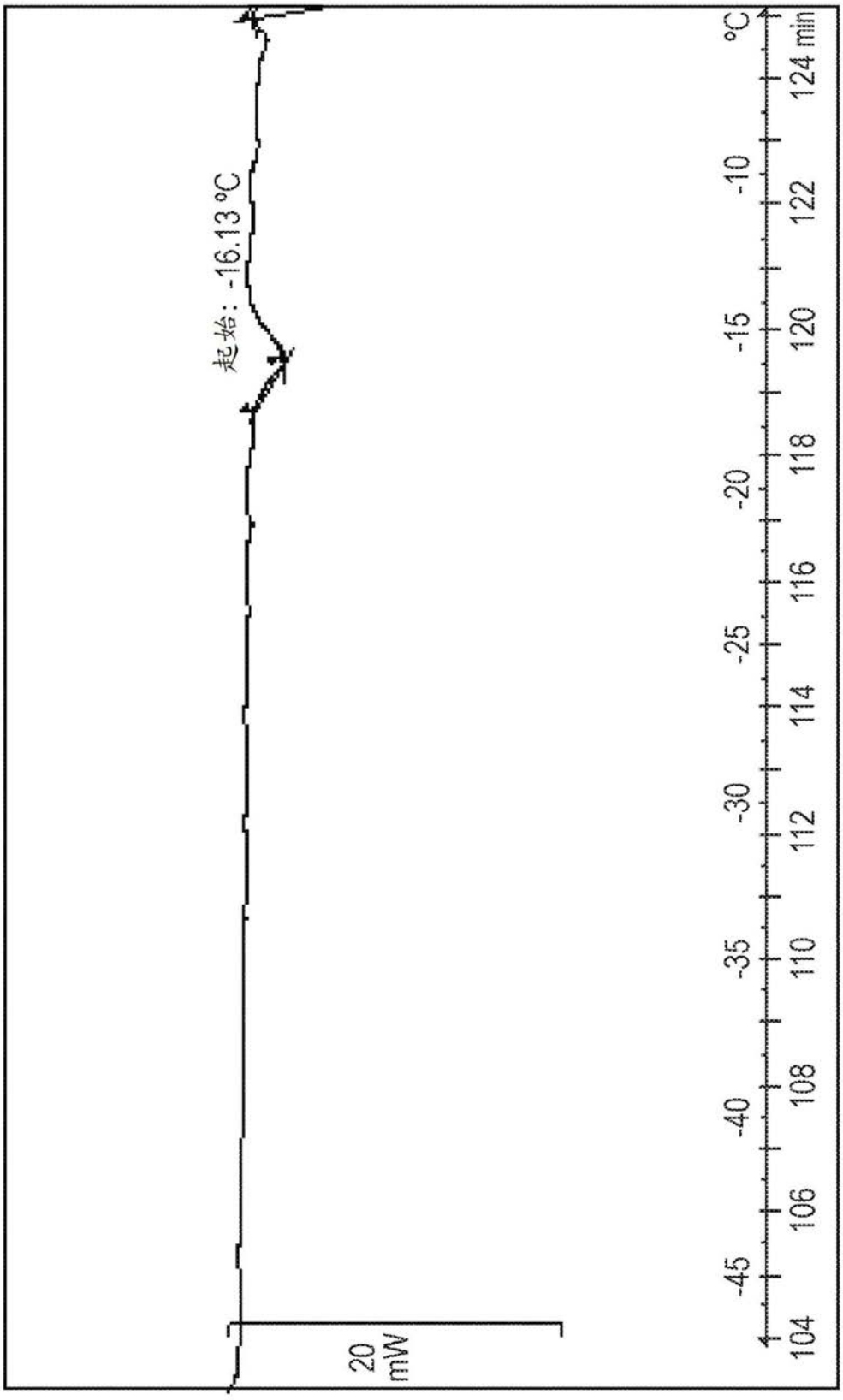

起始: -16.13 °C
20 mW
°C
min
-10
-15
-20
-25
-30
-35
-40
-45
104
106
108
110
112
114
116
118
120
122
124

图7

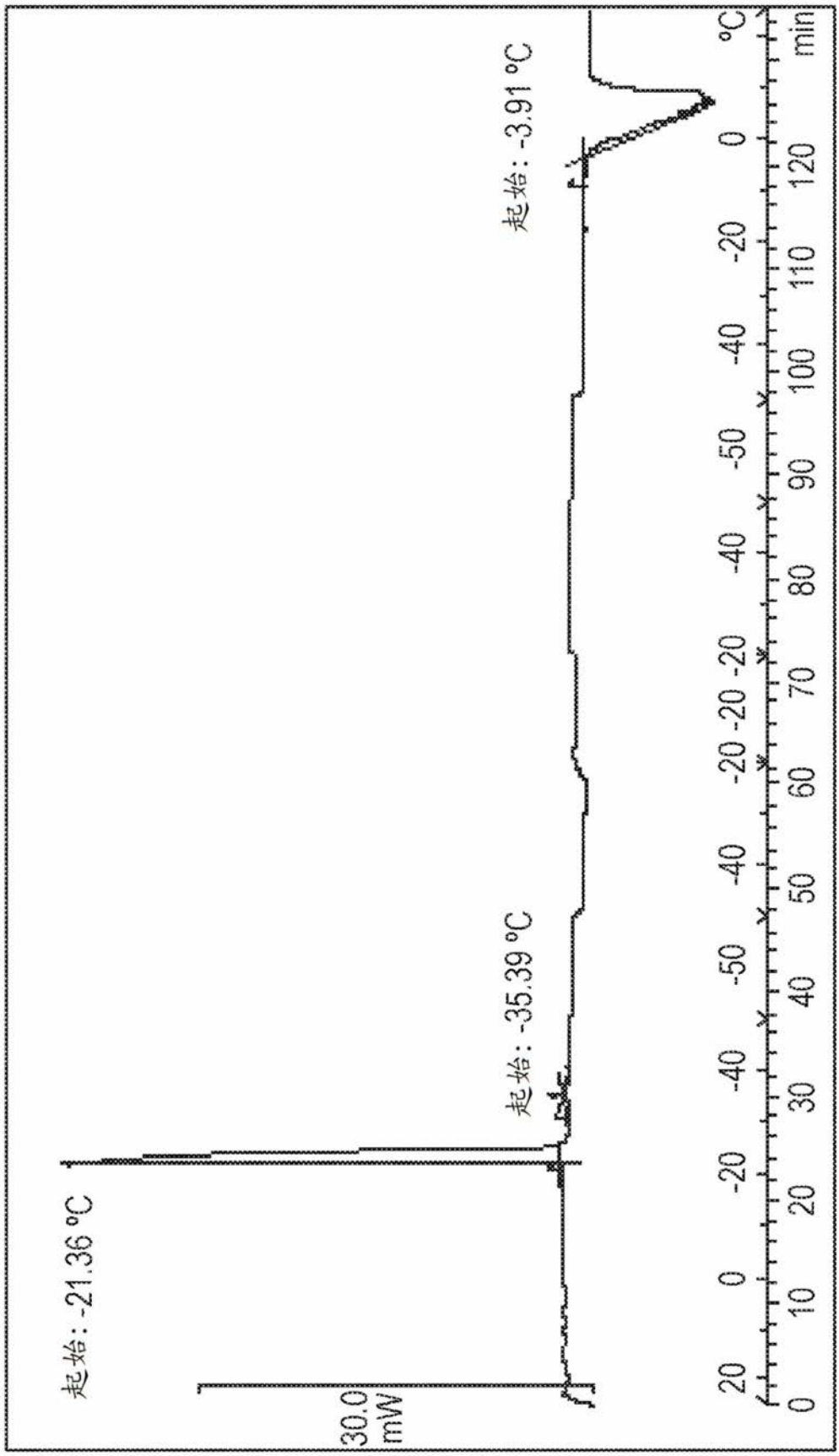


图8

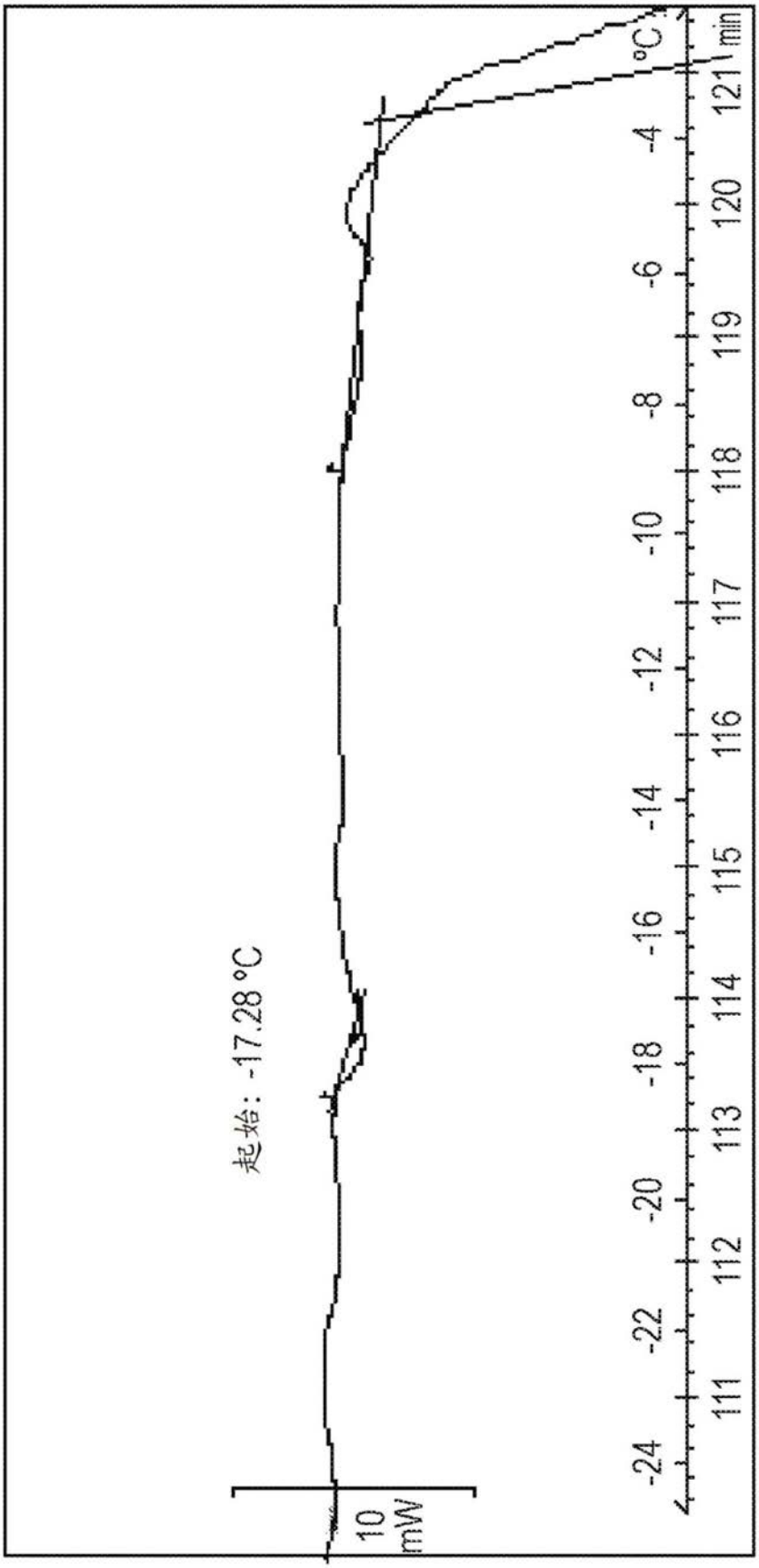

起始: -17.28 °C
10
mW
°C
min
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
-20
-22
-24
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121

图9

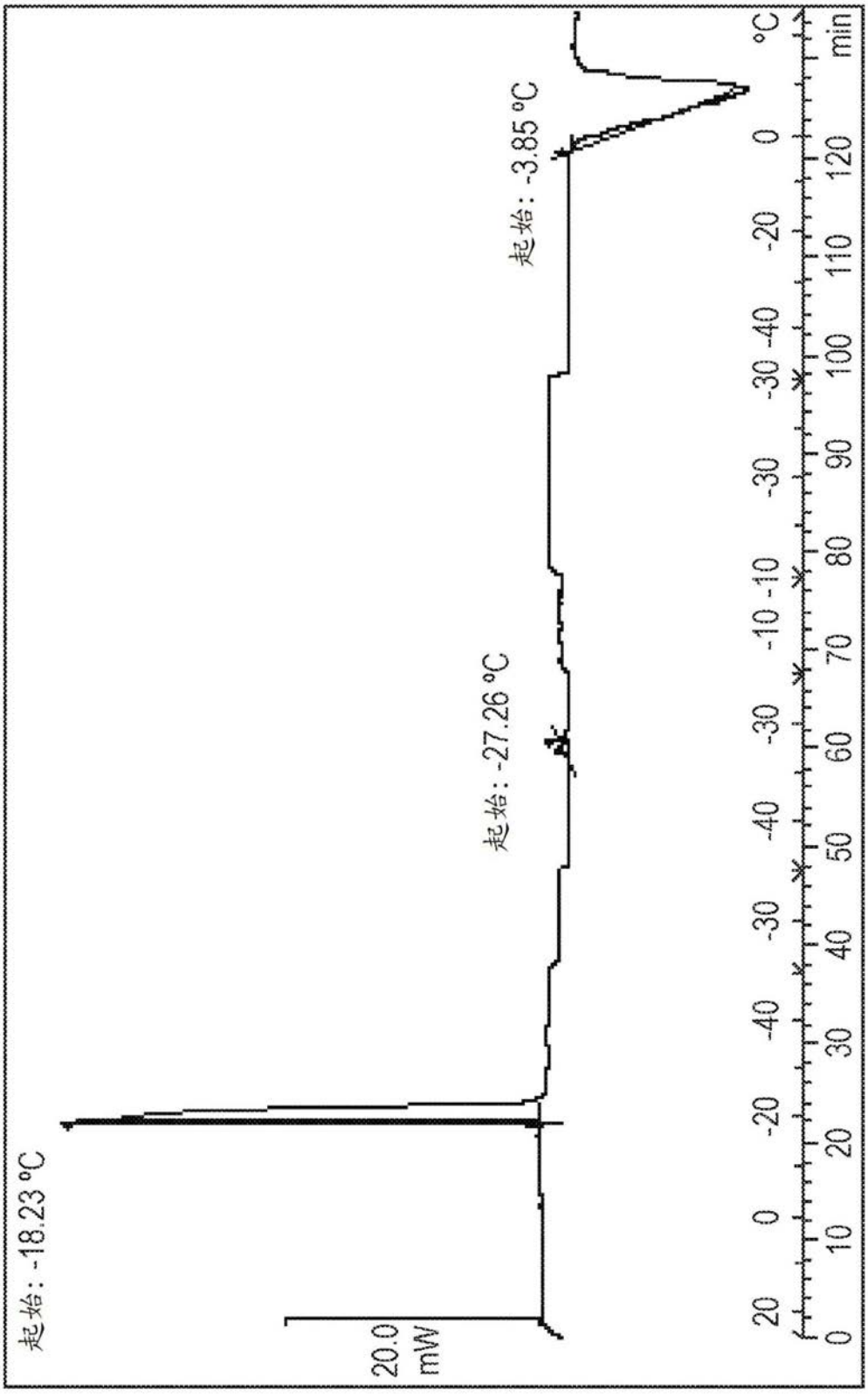


图10

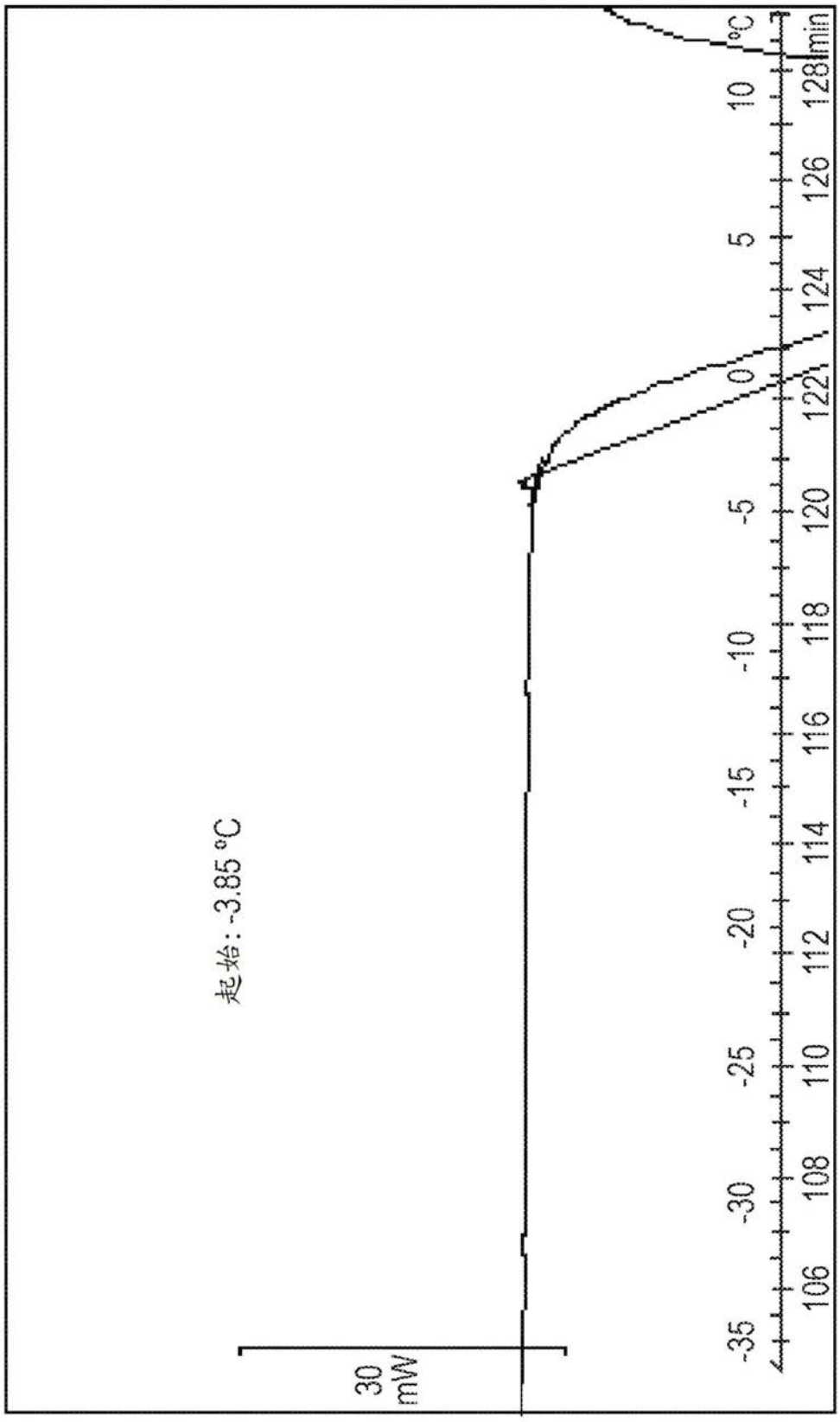

起始: -3.85 °C
30
mW
°C
min
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
128
126
124
122
120
118
116
114
112
110
108
106

图11

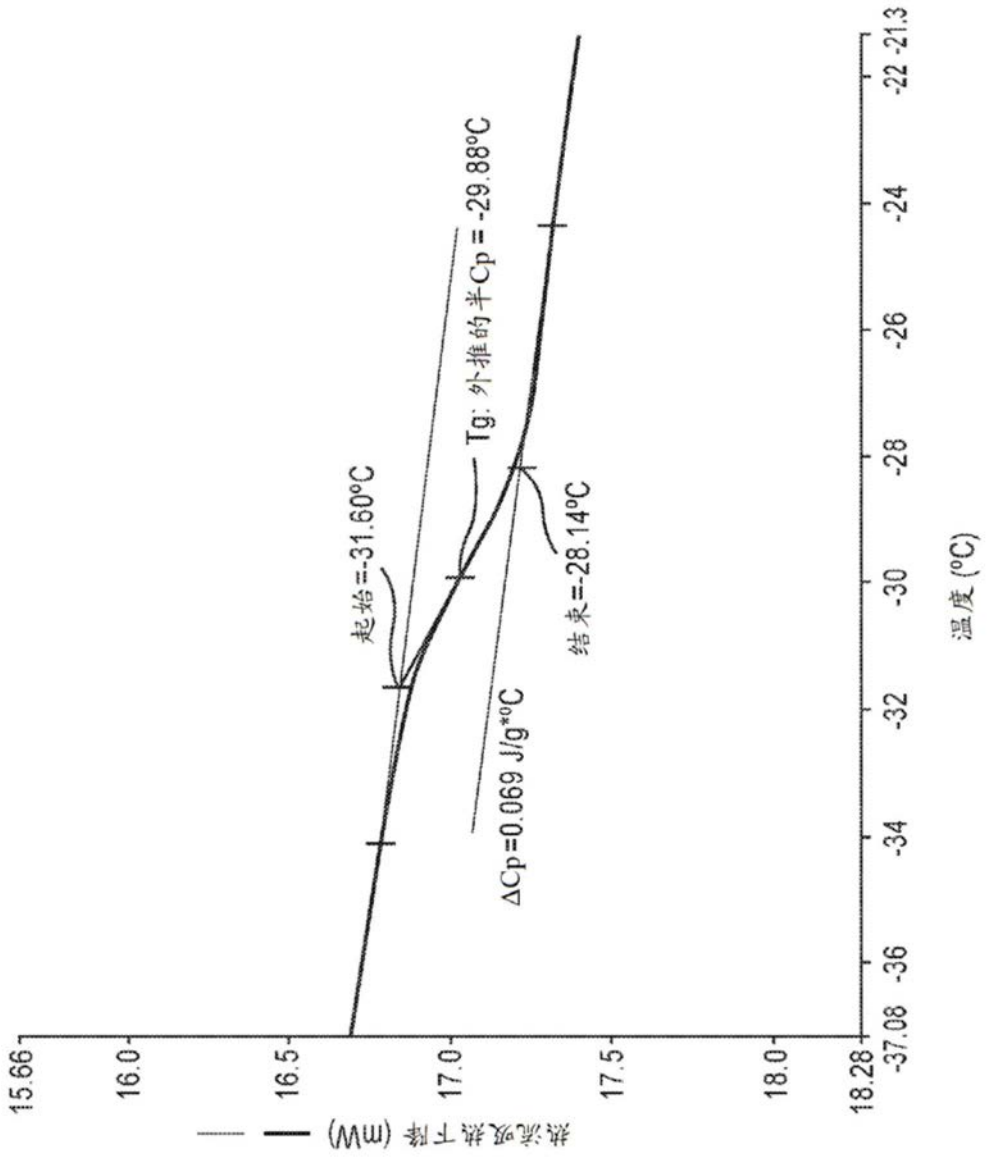

起始=-31.60°C
Tg: 外推的半Cp = -29.88°C
结束=-28.14°C
ΔCp=0.069 J/g*°C
热流吸热下降 (mW)
温度 (°C)
15.66
16.0
16.5
17.0
17.5
18.0
18.28
-37.08
-36
-34
-32
-30
-28
-26
-24
-22
-21.3

图12A

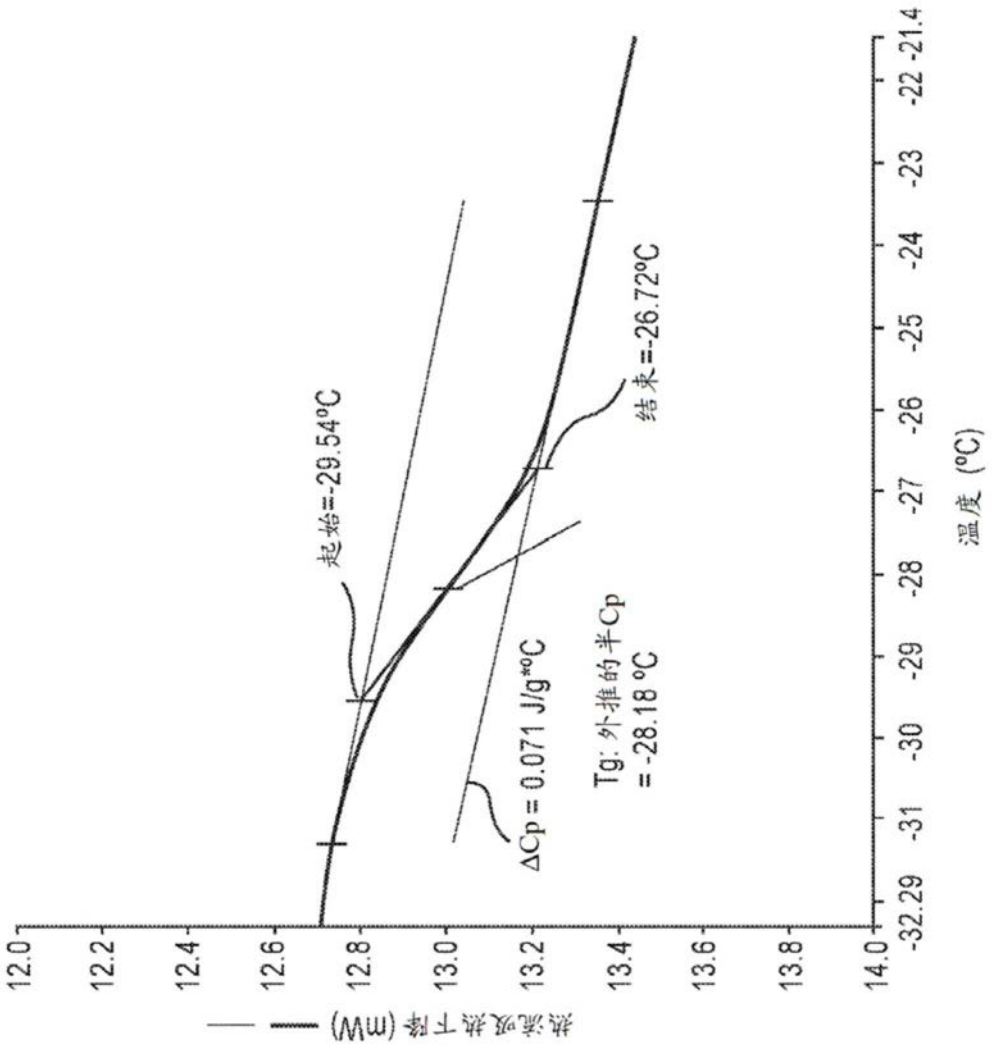

起始=-29.54°C
结束=-26.72°C
ΔCp = 0.071 J/g*°C
Tg: 外推的半Cp
= -28.18 °C
热流吸热下降 (mW)
温度 (°C)
12.0
12.2
12.4
12.6
12.8
13.0
13.2
13.4
13.6
13.8
14.0
-32.29
-31
-30
-29
-28
-27
-26
-25
-24
-23
-22
-21.4

图12B

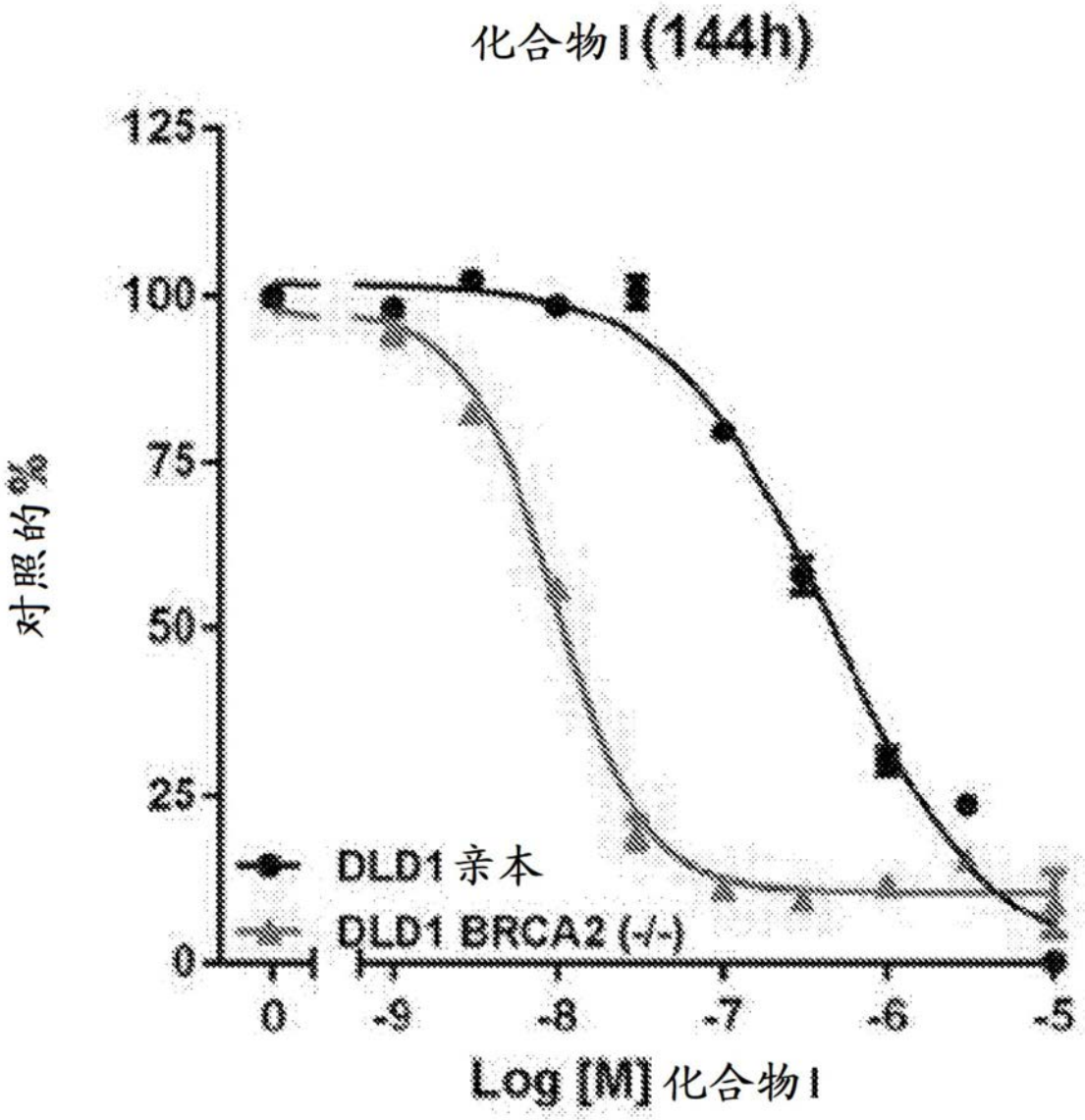

化合物I(144h)
125
100
75
50
25
0
对照的%
DLD1亲本
DLD1 BRCA2 (-/-)
0
-9
-8
-7
-6
-5
Log [M] 化合物I

图13

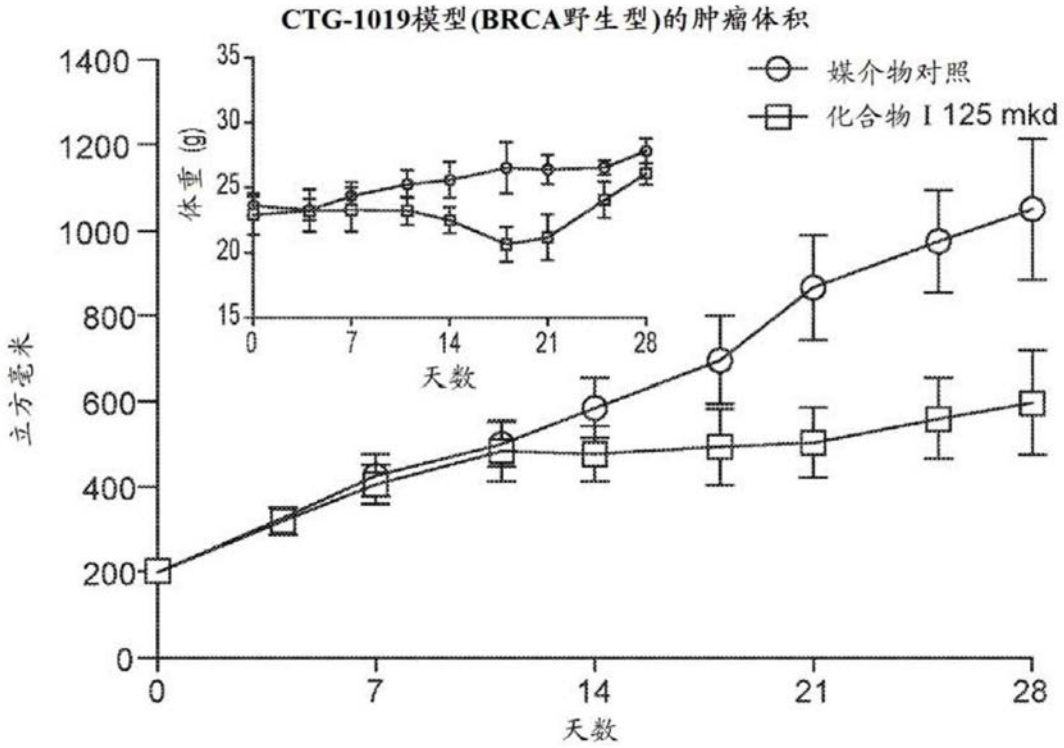

CTG-1019模型(BRCA野生型)的肿瘤体积
媒介物对照
化合物 I 125 mkd
立方毫米
天数
体重 (g)
天数

图14A

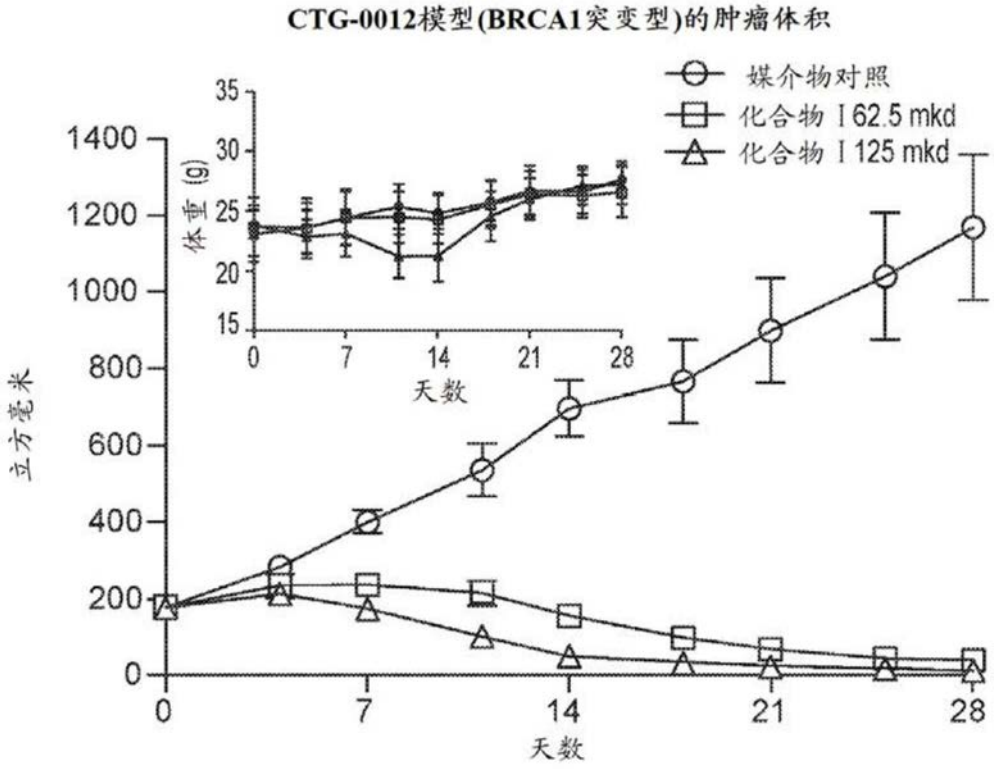

CTG-0012模型(BRCA1突变型)的肿瘤体积
媒介物对照
化合物 I 62.5 mkd
化合物 I 125 mkd
立方毫米
天数
体重 (g)
天数

图14B

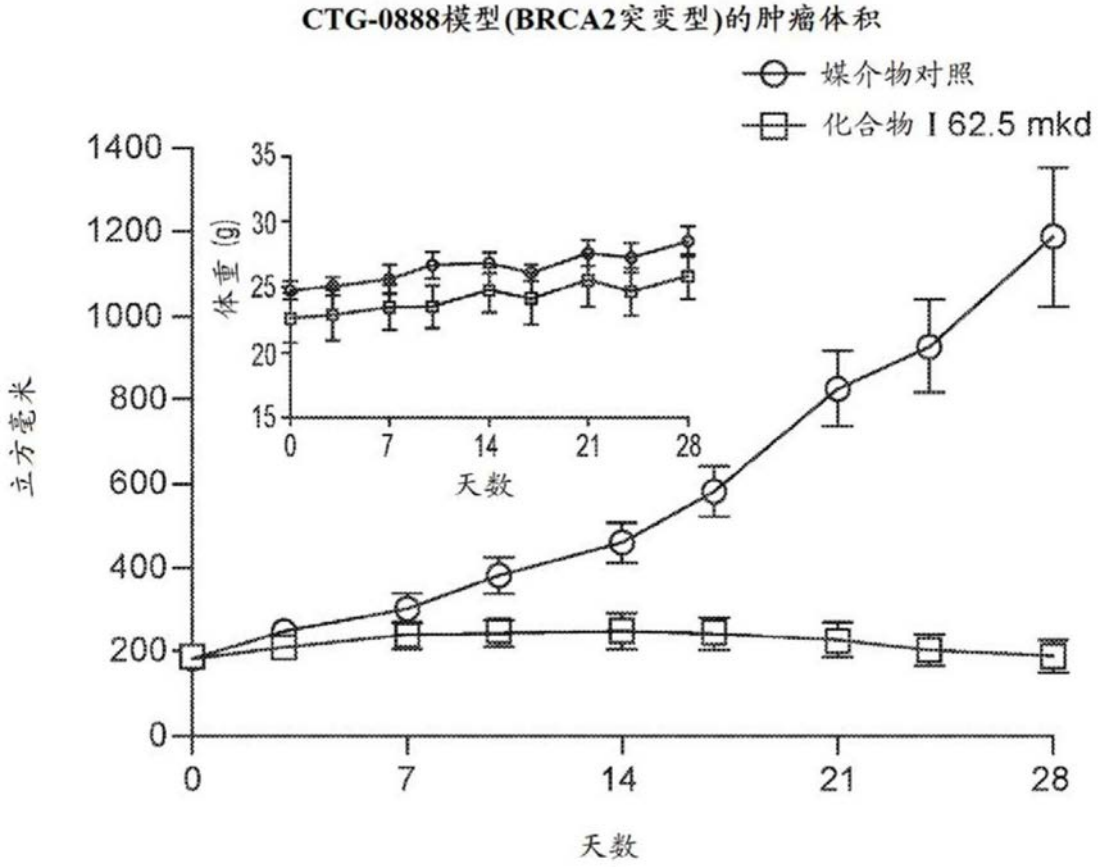

CTG-0888模型(BRCA2突变型)的肿瘤体积
媒介物对照
化合物 I 62.5 mkd
立方毫米
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
7
14
21
28
天数
体重(g)
35
30
25
20
15
0
7
14
21
28
天数

图14C

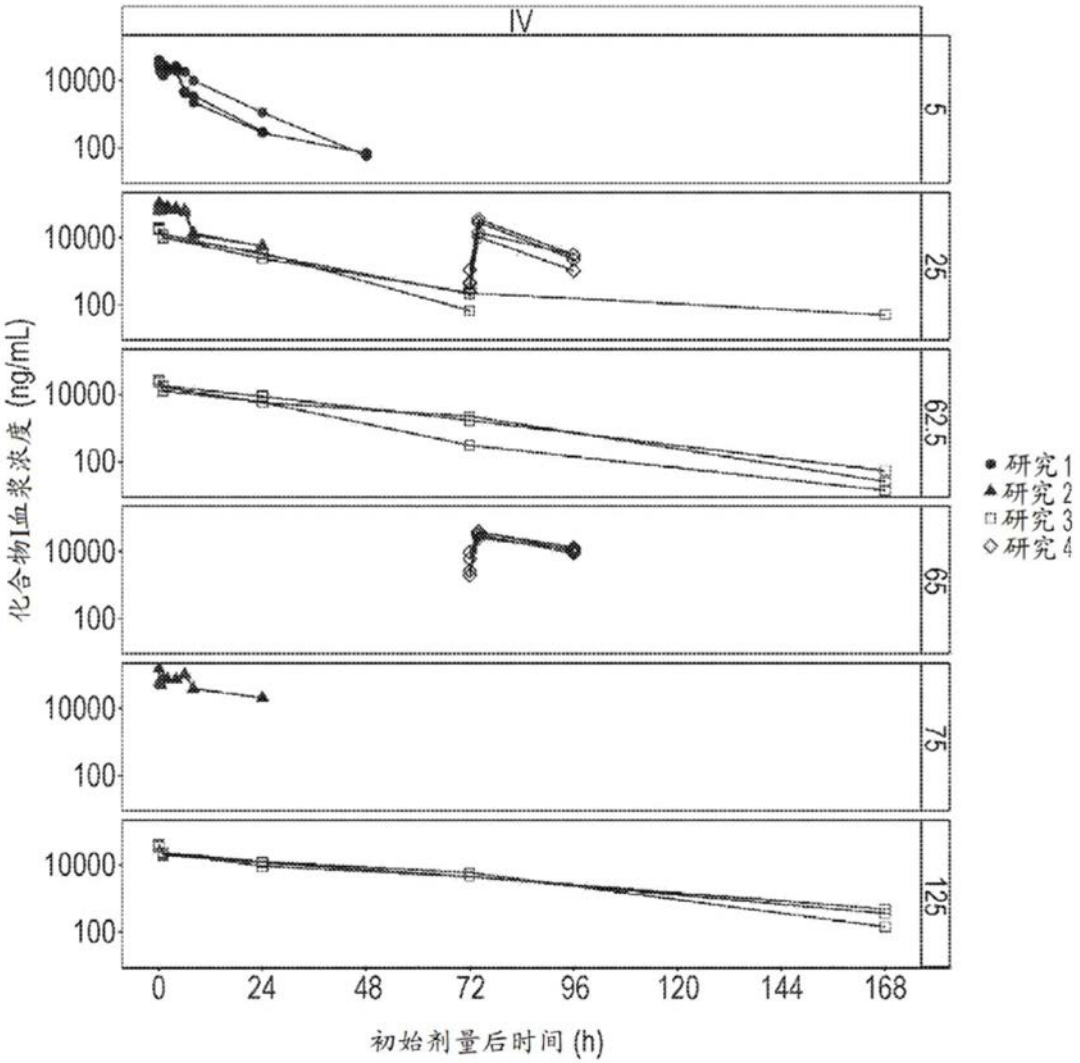

IV
10000
100
5
25
62.5
65
75
125
化合物I血浆浓度 (ng/mL)
0
24
48
72
96
120
144
168
初始剂量后时间 (h)
研究 1
研究 2
研究 3
研究 4

图15A

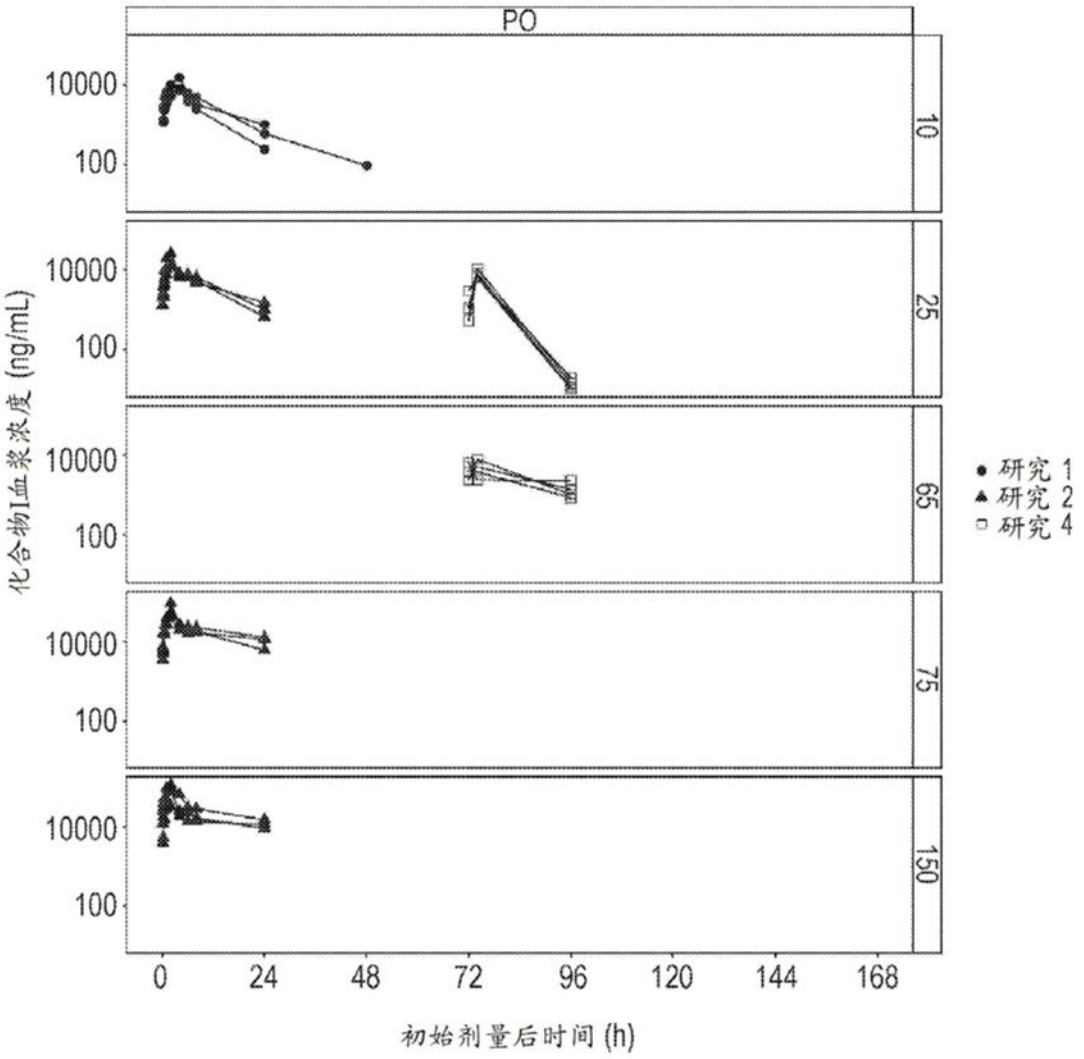

PO
10
25
65
75
150
10000
100
化合物1血浆浓度 (ng/mL)
0
24
48
72
96
120
144
168
初始剂量后时间 (h)
研究 1
研究 2
研究 4

图15B

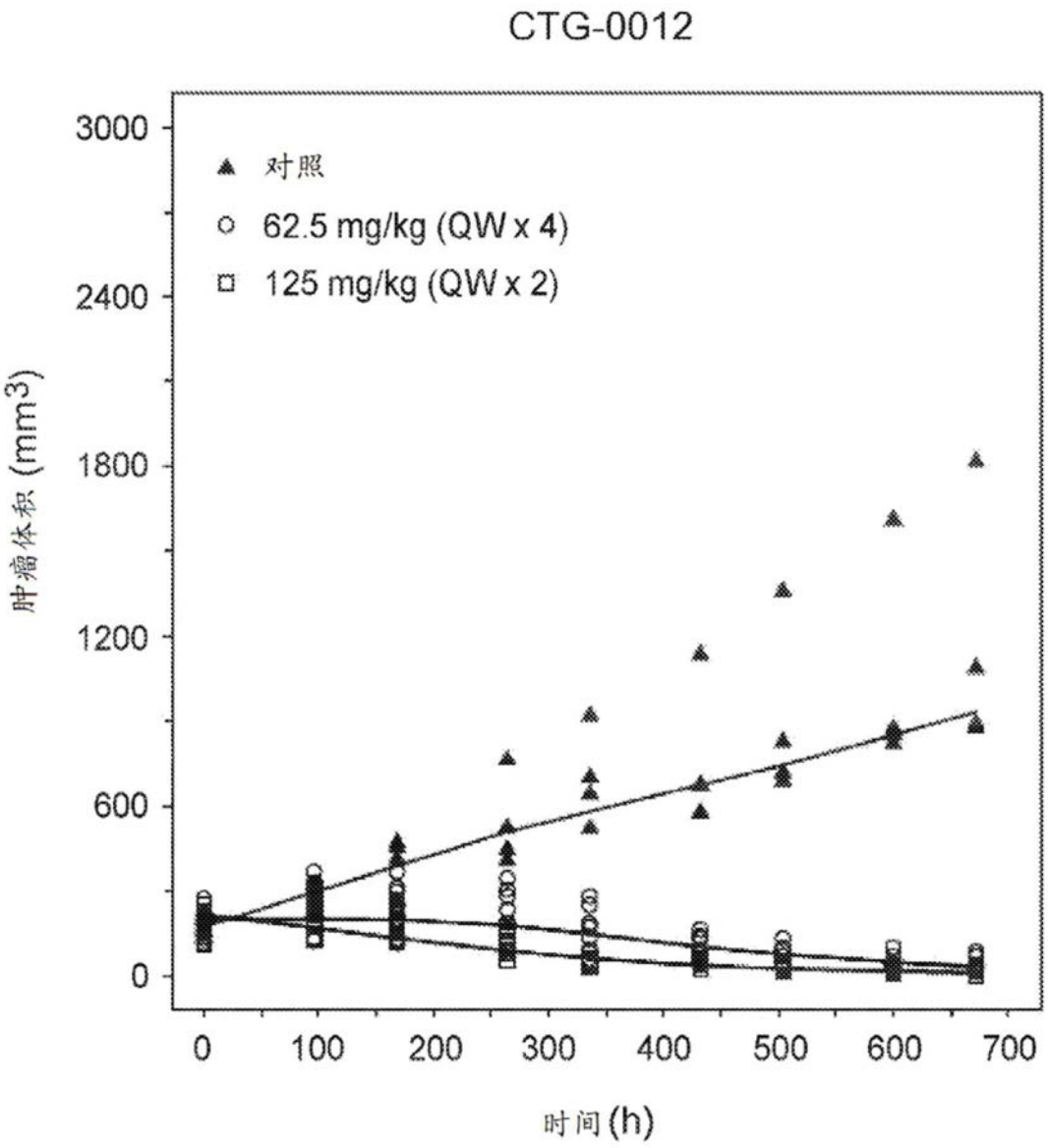

CTG-0012
3000
2400
1800
1200
600
0
肿瘤体积 (mm3)
对照
62.5 mg/kg (QW x 4)
125 mg/kg (QW x 2)
0
100
200
300
400
500
600
700
时间 (h)

图16A

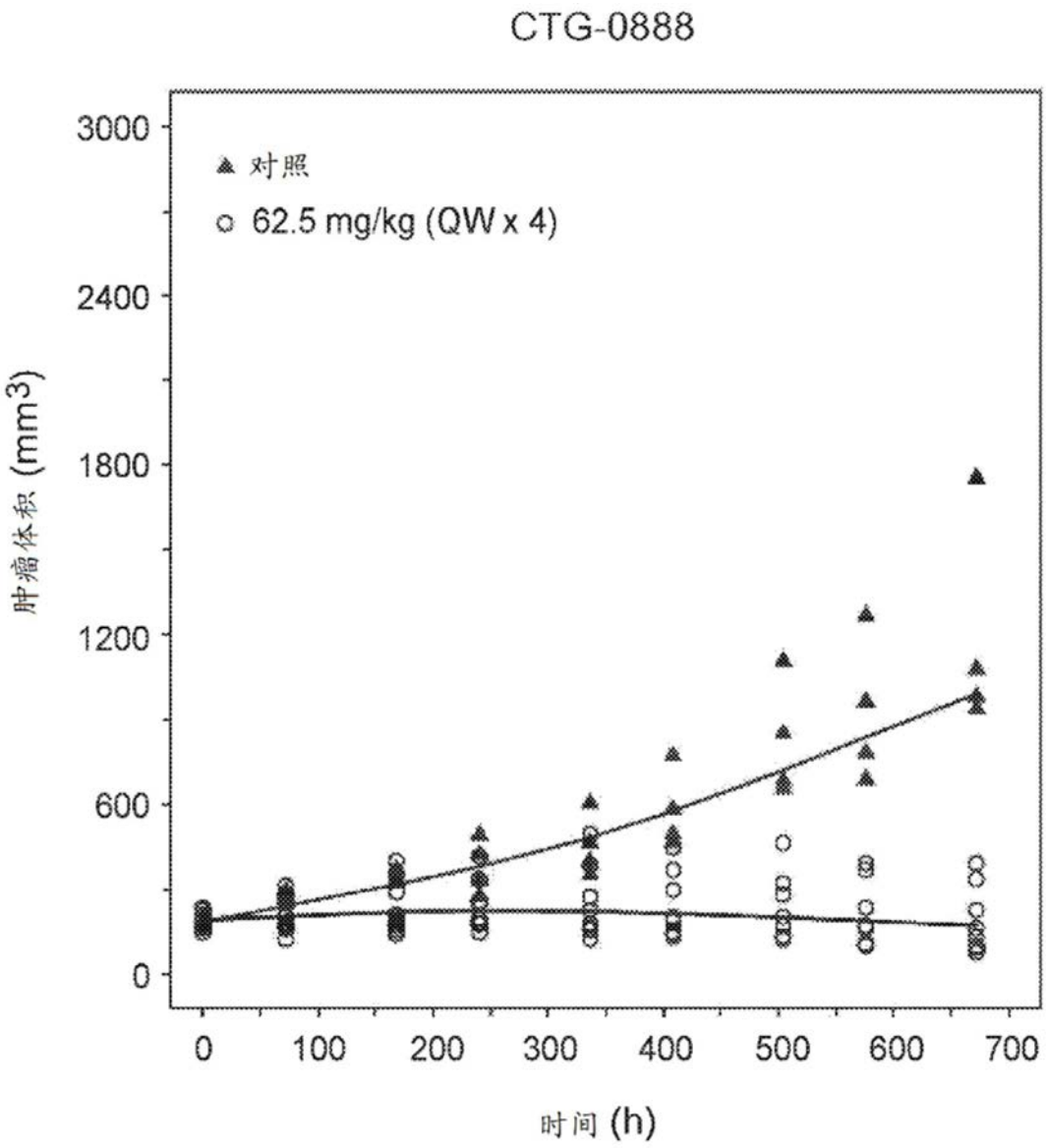

CTG-0888
3000
2400
1800
1200
600
0
肿瘤体积 (mm3)
对照
62.5 mg/kg (QW x 4)
0
100
200
300
400
500
600
700
时间 (h)

图16B

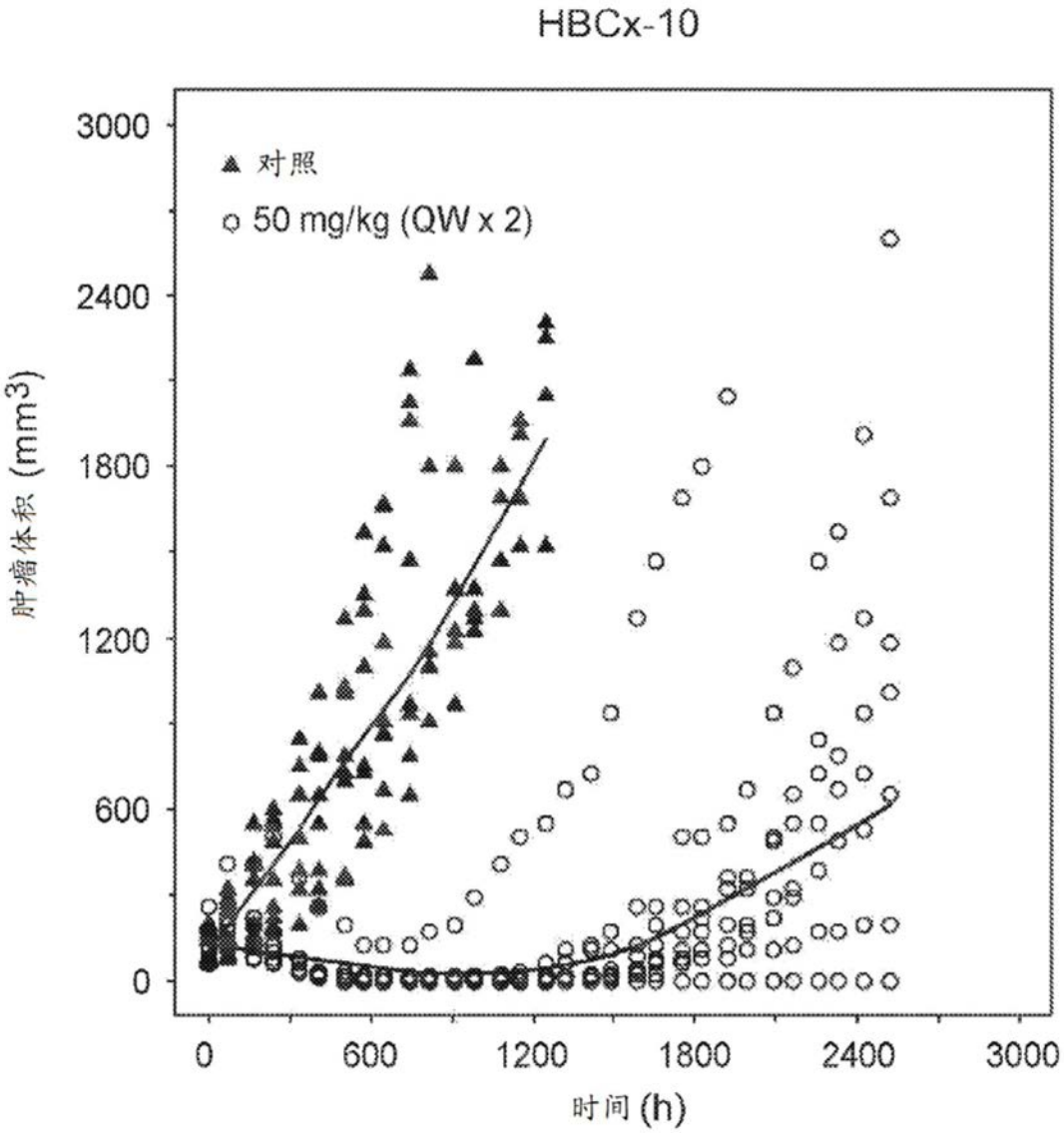


图16C

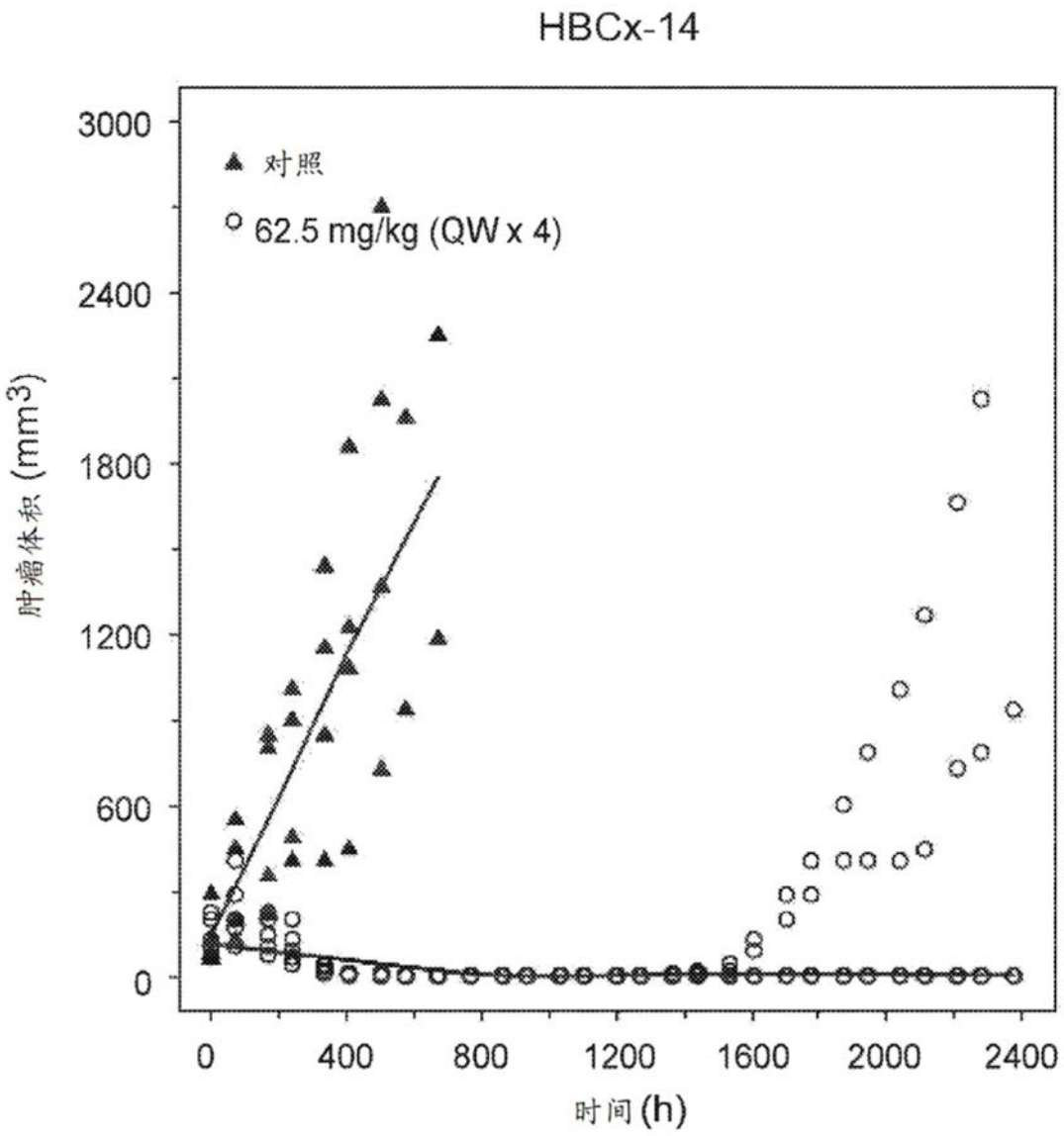

HBCx-14
对照
62.5 mg/kg (QW x 4)
肿瘤体积 (mm3)
时间 (h)
3000
2400
1800
1200
600
0
0
400
800
1200
1600
2000
2400

图16D

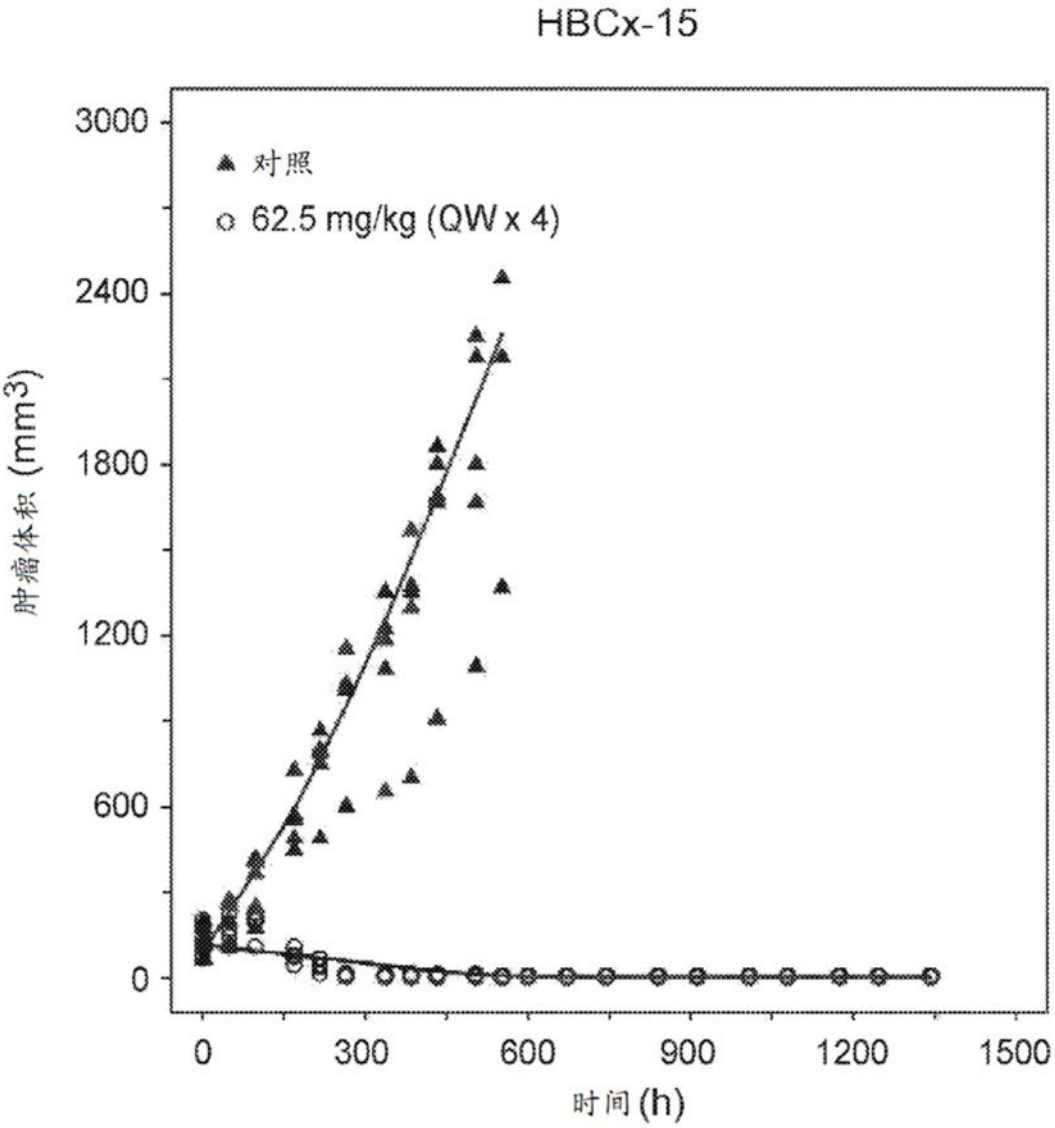

HBCx-15
对照
62.5 mg/kg (QW x 4)
肿瘤体积 (mm3)
3000
2400
1800
1200
600
0
0
300
600
900
1200
1500
时间 (h)

图16E

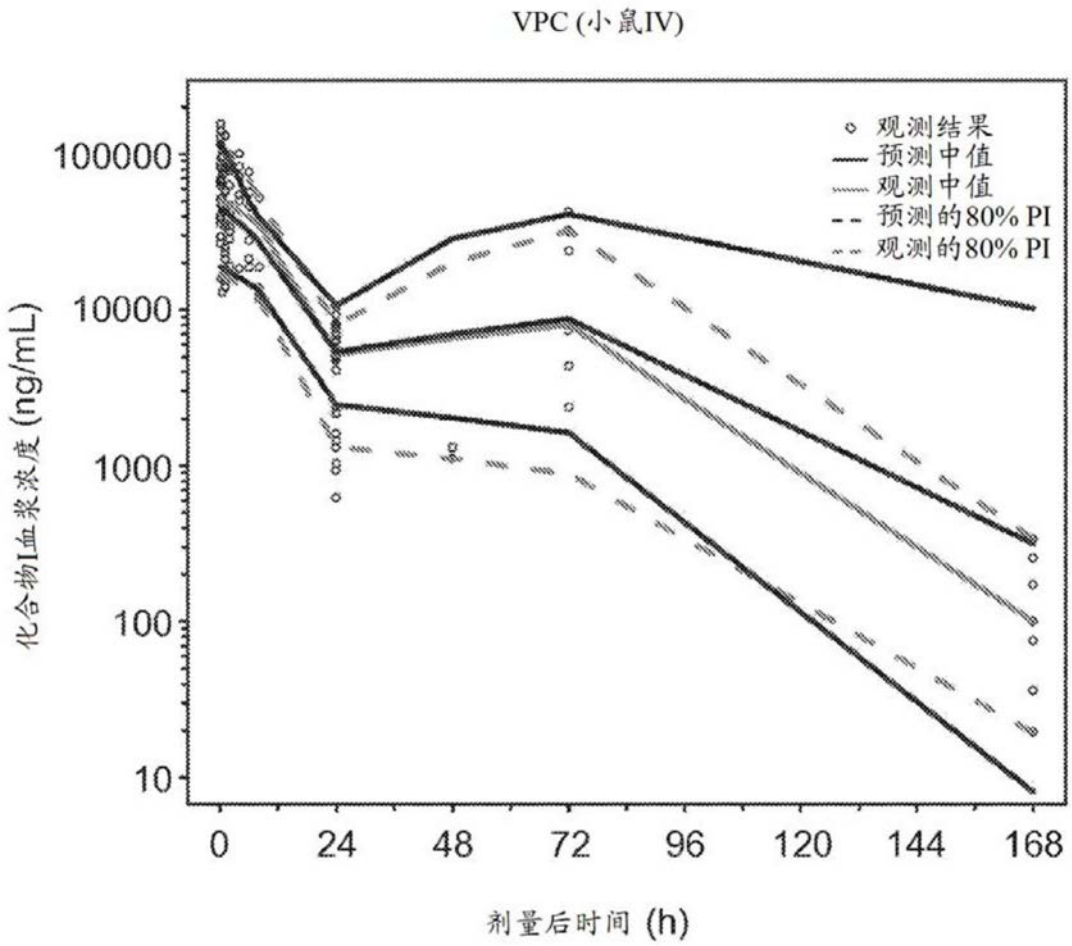

VPC (小鼠IV)
观测结果
预测中值
观测中值
预测的80% PI
观测的80% PI
化合物I血浆浓度 (ng/mL)
100000
10000
1000
100
10
0
24
48
72
96
120
144
168
剂量后时间 (h)

图17A

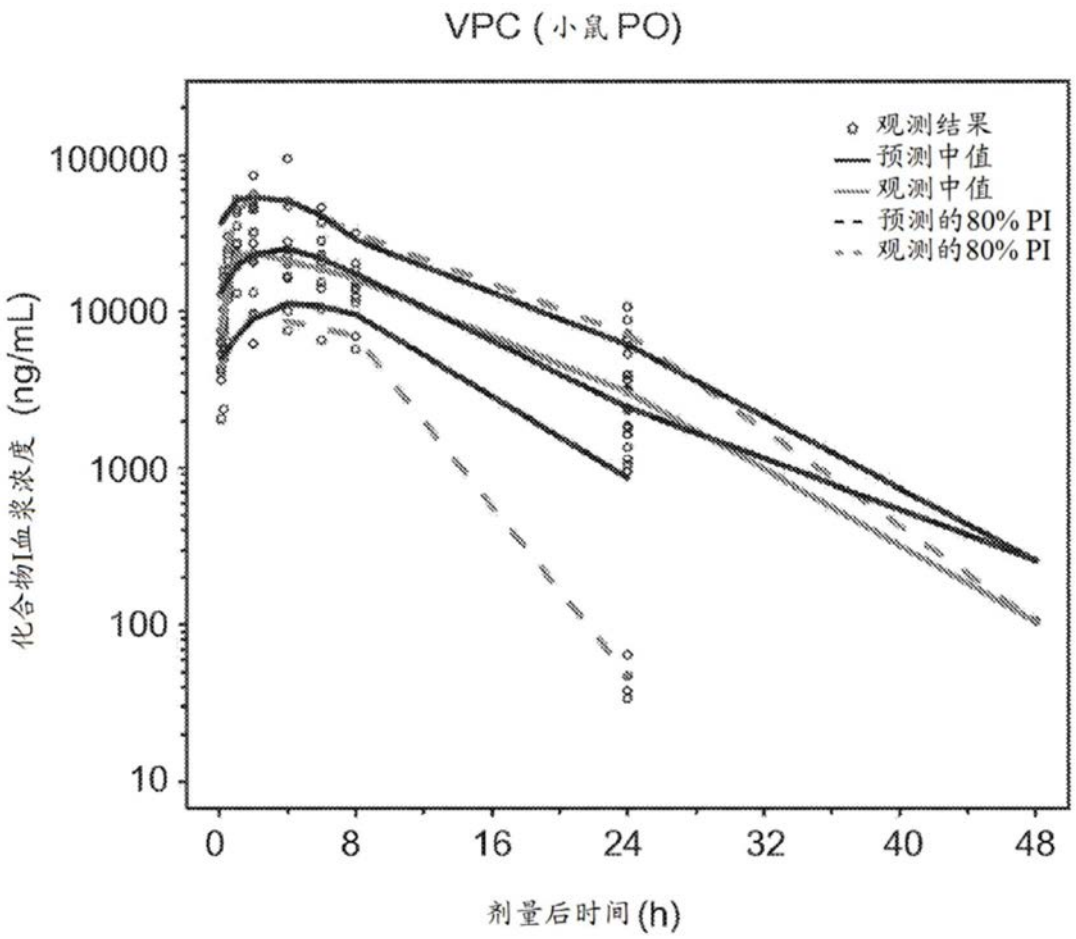

VPC (小鼠PO)
观测结果
预测中值
观测中值
预测的80% PI
观测的80% PI
化合物I血浆浓度 (ng/mL)
100000
10000
1000
100
10
0
8
16
24
32
40
48
剂量后时间(h)

图17B

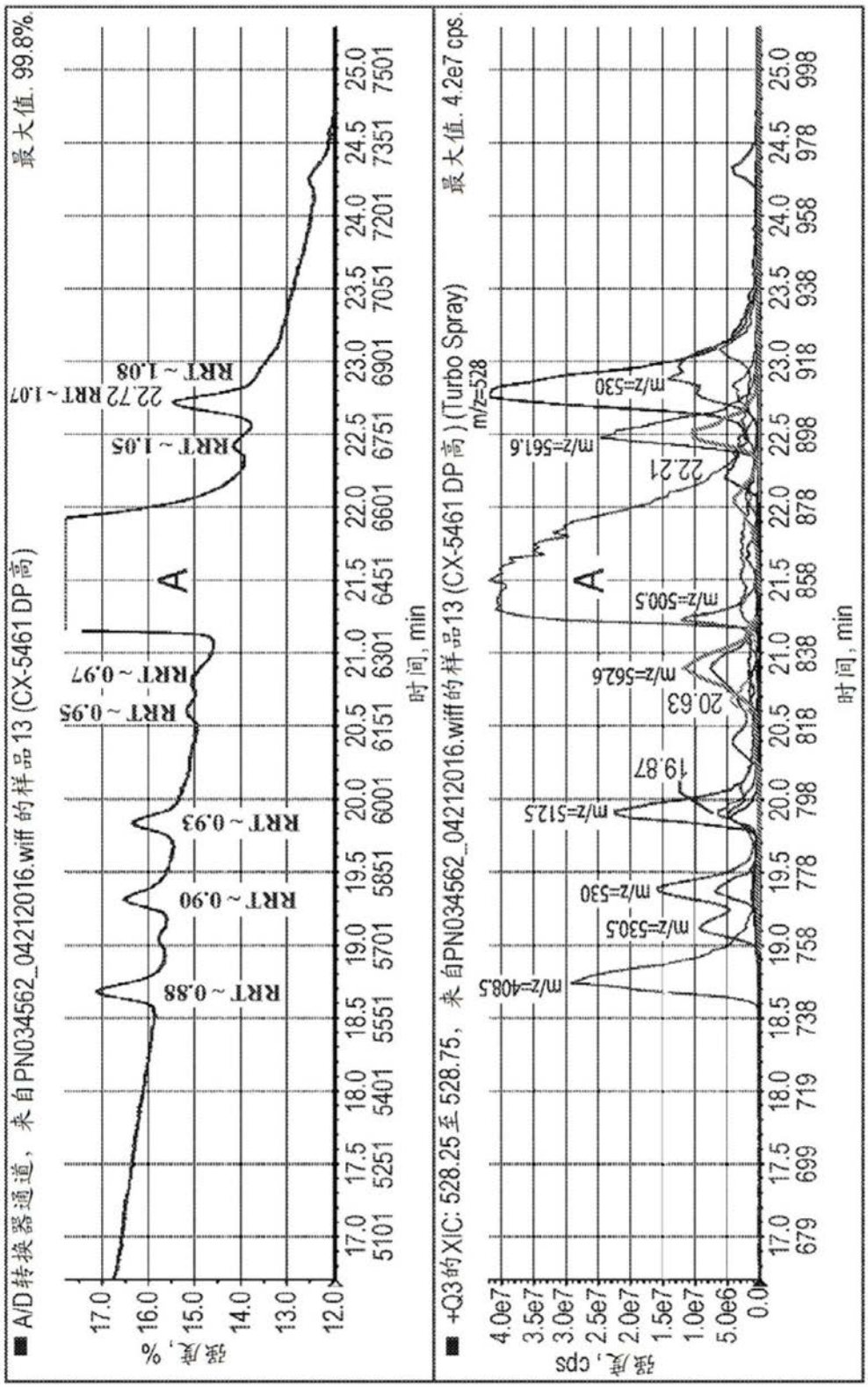

■ A/D转换器通道，来自PN034562_04212016.wiff的样品13 (CX-5461 DP高)
最大值. 99.8%
RRT ~ 0.88
RRT ~ 0.90
RRT ~ 0.93
RRT ~ 0.95
RRT ~ 0.97
A
RRT ~ 1.05
22.72 RRT ~ 1.07
RRT ~ 1.08
强度, %
时间, min
■ +Q3的XIC: 528.25至528.75，来自PN034562_04212016.wiff的样品13 (CX-5461 DP高) (Turbo Spray)
m/z=528
最大值. 4.2e7 cps.
m/z=408.5
m/z=530.5
m/z=530
m/z=512.5
19.87
m/z=562.6
20.63
m/z=500.5
A
22.21
m/z=561.6
m/z=530
强度, cps
时间, min

图18

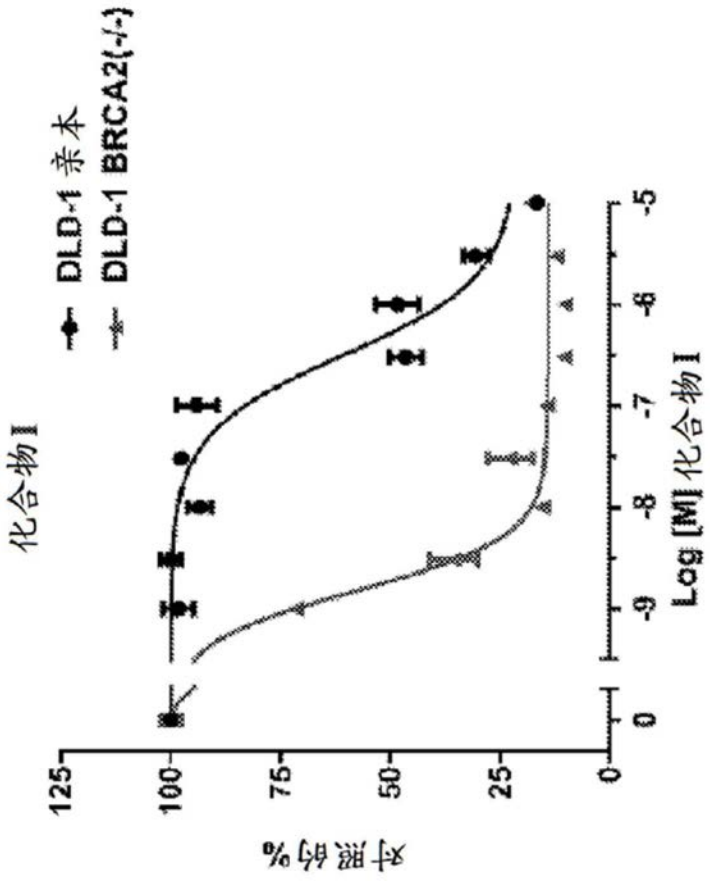


图19A

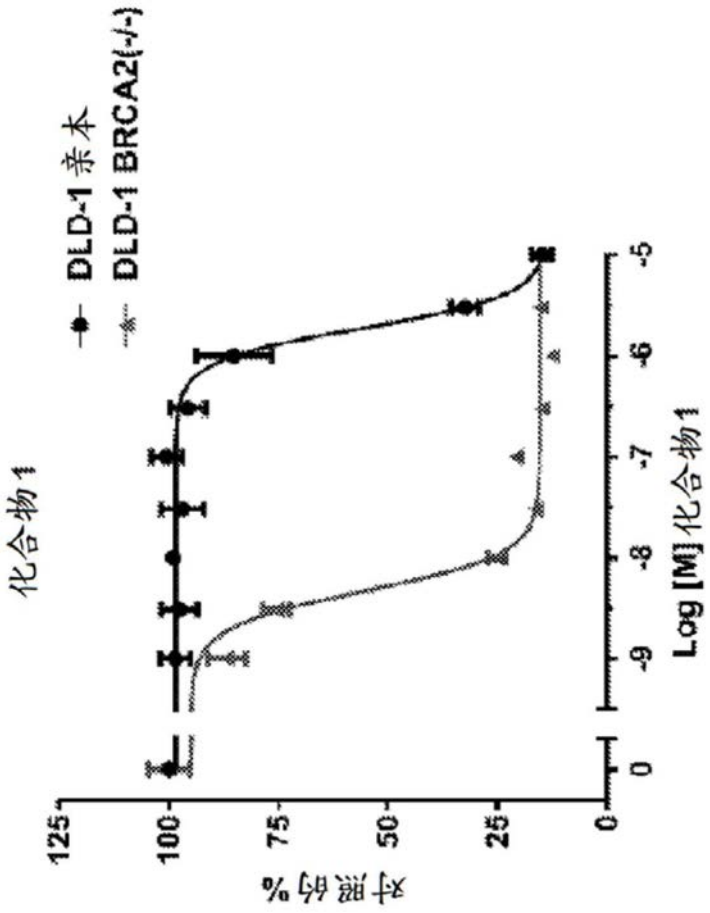


图19B

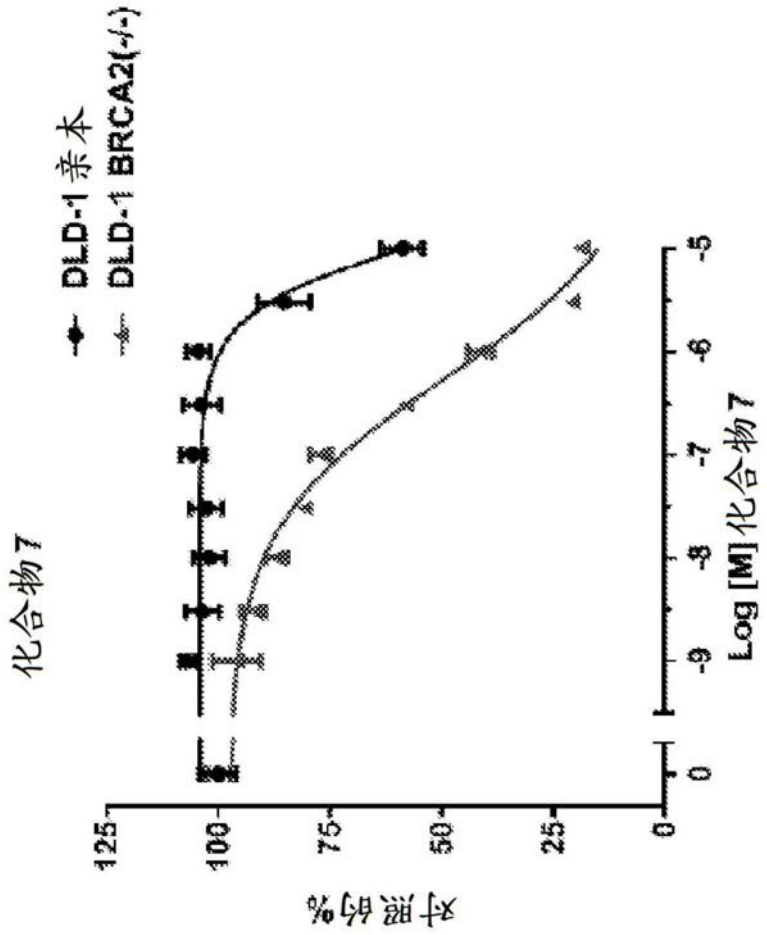


图19C

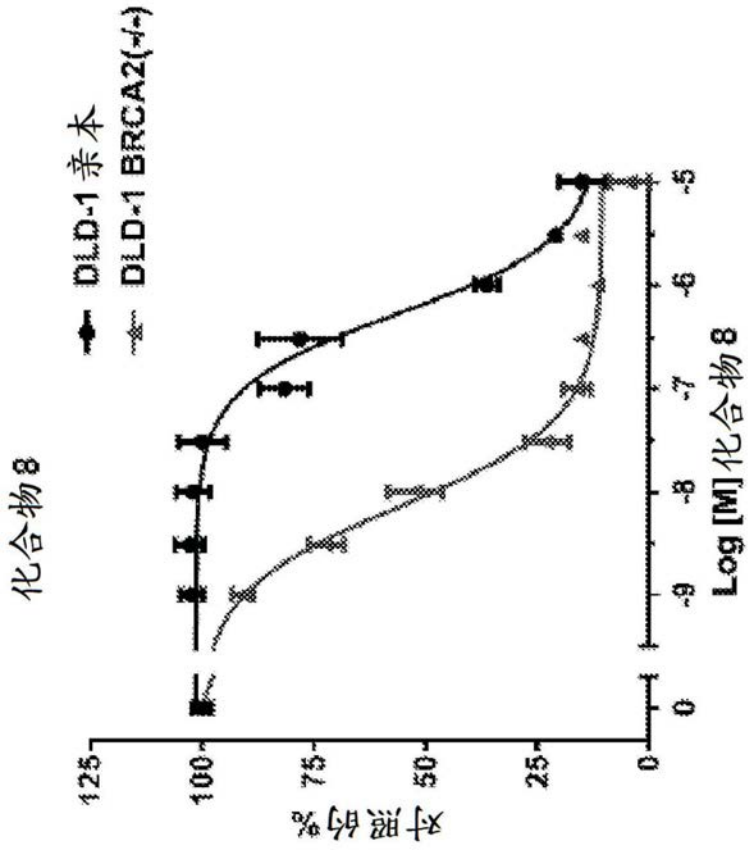


图19D

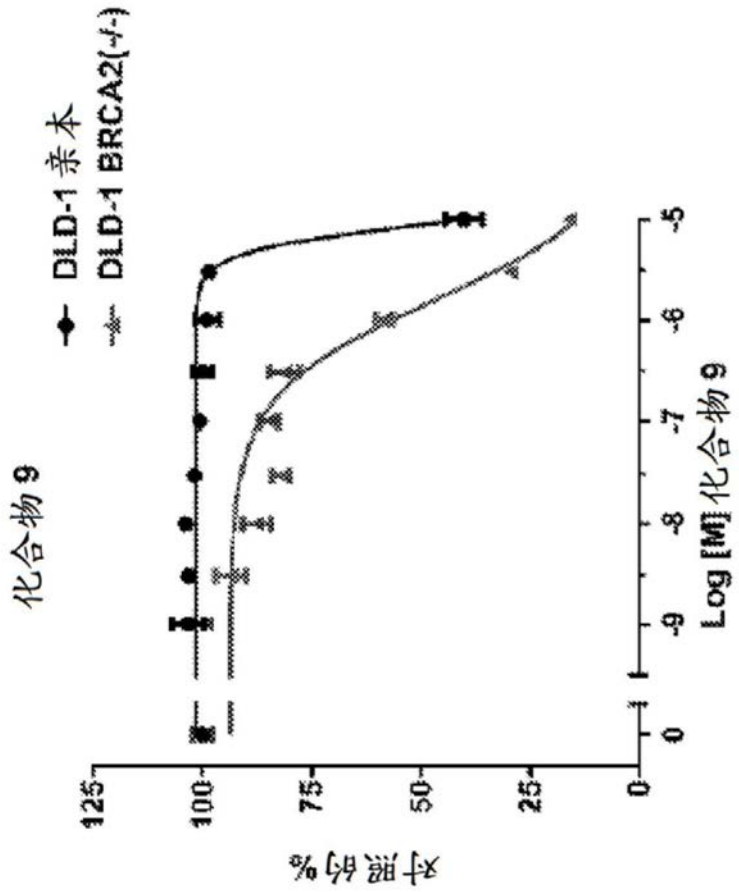


图19E

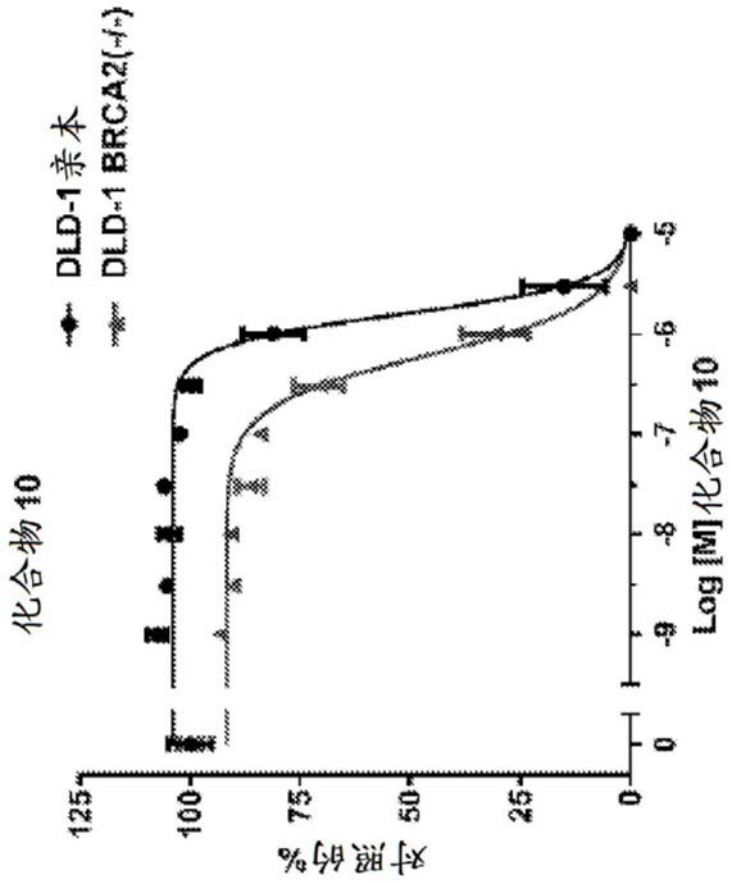

DLD-1亲本
DLD-1 BRCA2(-/-)
化合物10
对照的%
125
100
75
50
25
0
0
-9
-8
-7
-6
-5
Log [M]化合物10

图19F