

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610084715.5

[51] Int. Cl.

C07D 311/30 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 10 日

[11] 公开号 CN 1891699A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.1.24

[21] 申请号 200610084715.5

分案原申请号 01806752.2

[30] 优先权

[32] 2000.1.24 [33] US [31] 60/177351

[32] 2000.8.17 [33] US [31] 60/225826

[71] 申请人 基纳西亚股份有限公司

地址 澳大利亚维多利亚省

[72] 发明人 A·D·罗伯森 S·杰克森

V·肯彻 C·艾普

H·帕拉巴哈兰 P·汤普森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 黄可峻

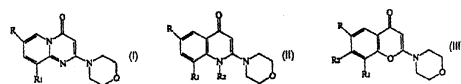
权利要求书 13 页 说明书 75 页 附图 4 页

[54] 发明名称

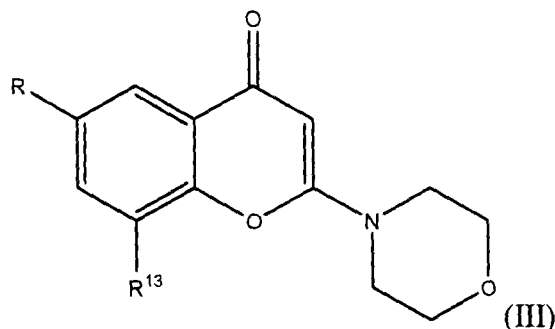
用于治疗的吗啉代基取代的化合物

[57] 摘要

吗啉代基取代的吡啶并嘧啶、喹诺酮和苯并吡喃酮衍生物抑制磷酸肌醇(PI)3-激酶,该酶调节血小板粘附过程。结果,所述化合物具有抗血栓形成的活性,以及其它的药物性质。所要求的化合物由式(I)、(II)和(III)表示。所述化合物用于治疗PI3-激酶依赖性疾病,包括:心血管疾病例如冠状动脉闭塞、中风、急性冠状动脉综合征、急性心肌梗死、血管再狭窄、动脉粥样硬化和不稳定性心绞痛,呼吸疾病例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和支气管炎,炎性疾病,肿瘤包括癌症例如神经胶质瘤、前列腺癌、小细胞肺癌和乳腺癌,以及与不正常的白细胞功能有关的疾病,例如自身免疫和炎性疾病。



1. 一种具有式(III)的化合物:



5

其中

R 为 H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ 烷基、芳基或(CH₂)_n-芳基;

R¹³ 为 NR³-(CHR³)_n-芳基、NR³-环烷基、(CHR³)_n-NR³-芳基、

- 10 (CHR³)_n-NR³-环烷基、(CHR³)_n-O-环烷基、(CHR³)_n-O-芳基、4-甲基苯磺酸根或 S-(CHR³)_n-芳基, 其中 n 为 0、1 或 2, 并且烷基、环烷基或芳基由以下基团取代或未取代, 包括: F、Cl、Br、I、CN、CO₂H、CO₂R³、NO₂、CF₃、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、OCF₃、OR³、OSO₂-芳基、取代或未取代
- 15 的氨基、NHCOR³、NH₂SO₂R³、CONHR³ 或 SO₂NHR³;

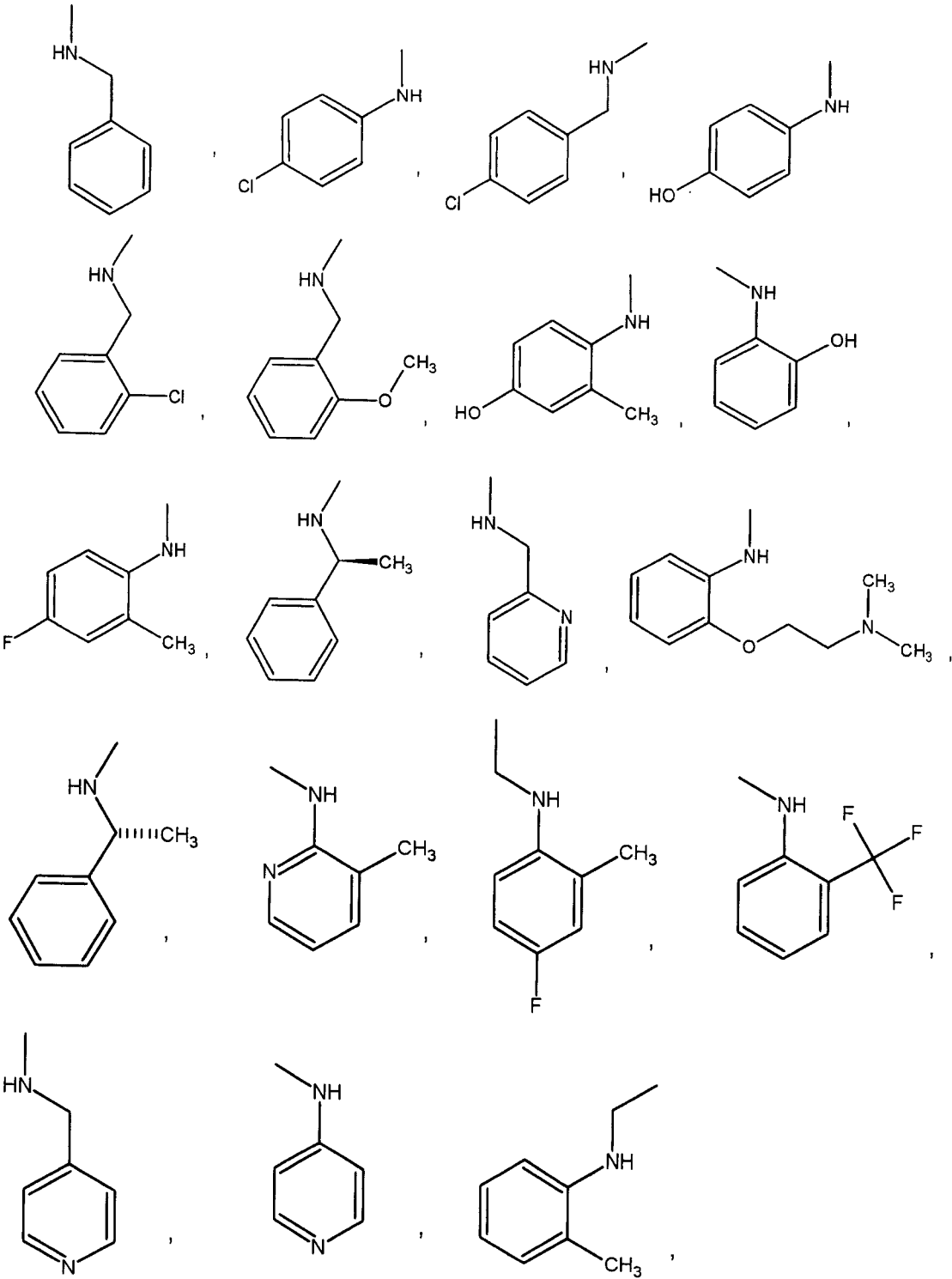
R³ 为 H 或者取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的芳基;

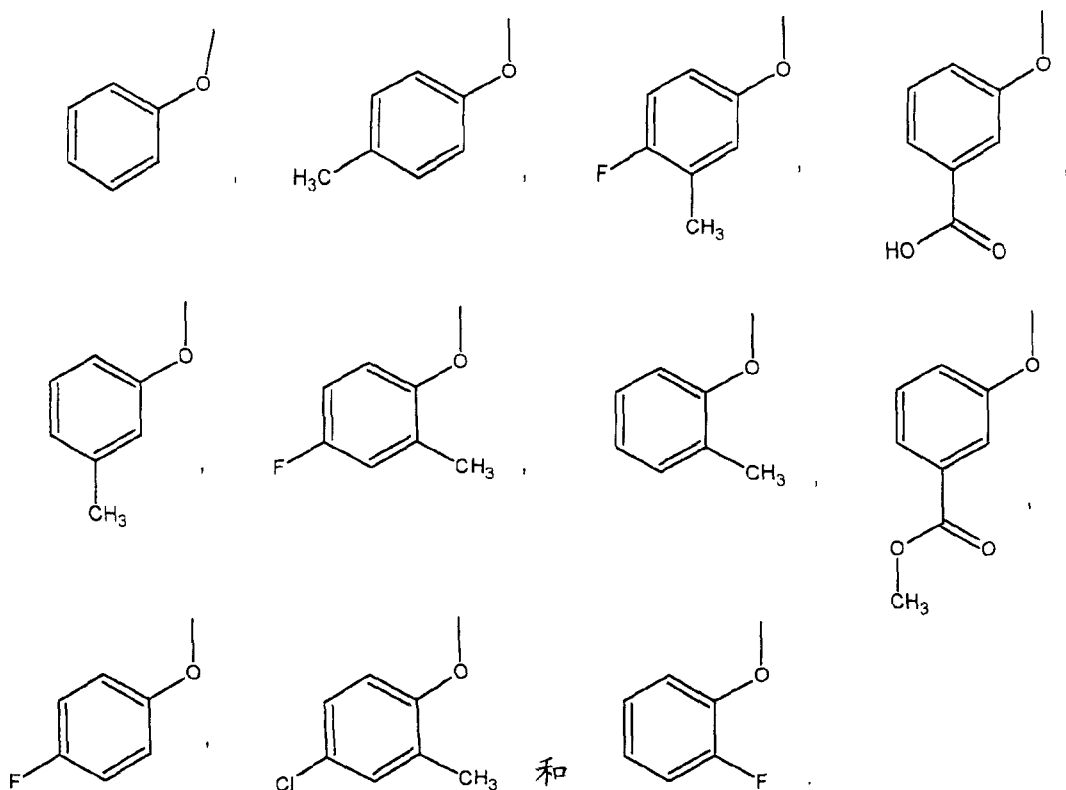
术语“芳基”指的是芳族或杂芳族环; 和

术语“环烷基”指的是碳环或杂碳环。

2. 权利要求 1 的 (III) 的化合物, 其中 R¹³ 选自:

20





3. 权利要求1的化合物在制备用于抑制患者体内磷酸肌醇3-激酶的藥物中的用途。

5 4. 权利要求3的用途，其中所述的藥物为劑量形式。

5. 权利要求4的用途，其中所述劑量为片剂、胶囊剂、静脉制剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道栓剂的形式。

10 6. 权利要求5的用途，其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

7. 权利要求4的用途，其中所述劑量包含5至500 mg的所述化合物。

8. 权利要求7的用途，其中所述劑量包含25至300 mg的所述化合物。

15 9. 权利要求1的化合物在制备用于预防或治疗心血管疾病的藥物中的用途。

10. 权利要求 9 的用途, 其中所述心血管疾病为冠状动脉闭塞、中风、急性冠状动脉综合征、急性心肌梗死、再狭窄、动脉粥样硬化或不稳定性心绞痛。

11. 权利要求 10 的用途, 其中所述的化合物为剂量形式。

5 12. 权利要求 11 的用途, 其中所述剂量为片剂、胶囊剂、静脉制剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道栓剂的形式。

13. 权利要求 12 的用途, 其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

10 14. 权利要求 11 的用途, 其中所述剂量包含 5 至 500 mg 的所述化合物。

15. 权利要求 14 的用途, 其中所述剂量包含 25 至 300 mg 的所述化合物。

15 16. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防或治疗呼吸疾病的药物中的用途。

17. 权利要求 16 的用途, 其中所述呼吸疾病为哮喘、慢性阻塞性肺疾病或支气管炎。

18. 权利要求 16 的用途, 其中所述化合物为剂量形式。

20 19. 权利要求 18 的用途, 其中所述剂量为片剂、胶囊剂、静脉制剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道栓剂的形式。

20. 权利要求 19 的用途, 其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

25 21. 权利要求 18 的用途, 其中所述剂量包含 5 至 500 mg 的化合物。

22. 权利要求 21 的用途, 其中所述剂量包含 25 至 300 mg 的化合物。

23. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的

用途。

24. 权利要求 23 的用途, 其中所述癌症为神经胶质瘤、前列腺癌、小细胞肺癌或乳腺癌。

25. 权利要求 23 的用途, 其中所述化合物为剂量形式。

5 26. 权利要求 25 的用途, 其中所述剂量为片剂、胶囊剂、静脉制剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道栓剂的形式。

27. 权利要求 26 的用途, 其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

10 28. 权利要求 26 的用途, 其中所述剂量包含 5 至 500 mg 的化合物。

29. 权利要求 28 的用途, 其中所述剂量包含 25 至 300 mg 的化合物。

15 30. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防或治疗与不正常的白细胞功能有关的疾病的药物中的用途。

31. 权利要求 30 的用途, 其中所述疾病为自身免疫疾病或炎性疾病。

32. 权利要求 30 的用途, 其中所述化合物为剂量形式。

20 33. 权利要求 32 的用途, 其中所述剂量为片剂、胶囊剂、静脉制剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道栓剂的形式。

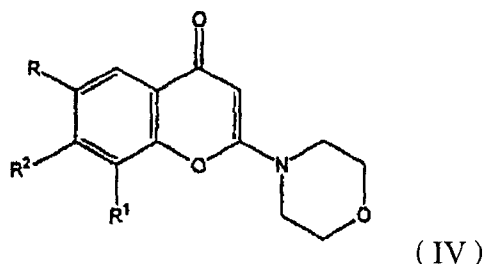
34. 权利要求 33 的用途, 其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

25 35. 权利要求 30 的用途, 其中所述剂量包含 5 至 500 mg 的化合物。

36. 权利要求 35 的用途, 其中所述剂量包含 25 至 300 mg 的化合物。

37. 式 (IV) 的化合物在制备用于抑制患者体内磷酸肌醇 3-激酶

的药物中的用途，其中式(IV)的化合物具有如下通式：



其中

R 为 H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ 烷基、芳基或(CH₂)_n-芳基；

5 R¹ 为 CH=CH-芳基、C≡C-芳基、(CHR³)-芳基、NR³-环烷基、NR³-(CHR³)_n-芳基、(CHR³)_n-NR³-芳基、(CHR³)_n-NR³-环烷基、(CHR³)_n-O-芳基、(CHR³)_n-O-环烷基、O-(CHR³)_n-芳基、S-(CHR³)_n-芳基或 CO-芳基，其中 n 为 0、1 或 2，并且烷基、环烷基或芳基由以下基团取代或未取代，包括：F、Cl、Br、I、CN、CO₂H、CO₂R³、NO₂、
10 CF₃、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、OCF₃、OR³、OSO₂-芳基、取代或未取代的胺、NHCOR³、NHSO₂R³、CONHR³ 或 SO₂NHR³；

R² 为 H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、CH=CH-芳基、C≡C-芳基、(CHR³)-芳基、NR³-C₁-C₆ 烷基、NR³-环烷基、
15 NR³-(CHR³)_n-芳基、(CHR³)_n-NR³-芳基、(CHR³)_n-NR³-烷基、(CHR³)_n-NR³-环烷基、(CHR³)_n-O-芳基、(CHR³)_n-O-烷基、(CHR³)_n-O-环烷基、O-(CHR³)_n-芳基、S-(CHR³)_n-芳基或 CO-芳基，其中 n 为 0、1 或 2，并且烷基、环烷基或芳基由以下基团取代或未取代，包括：F、Cl、Br、I、CN、CO₂H、CO₂R³、NO₂、CF₃、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、OCF₃、OR³、OSO₂-芳基、
20 取代或未取代的胺、NHCOR³、NHSO₂R³、CONHR³ 或 SO₂NHR³；和

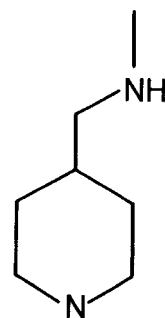
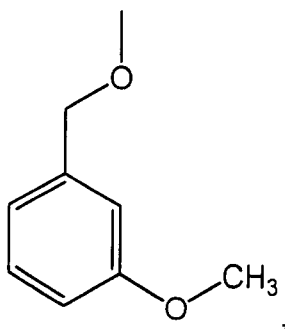
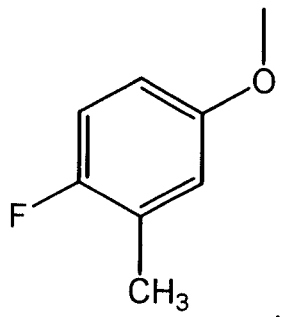
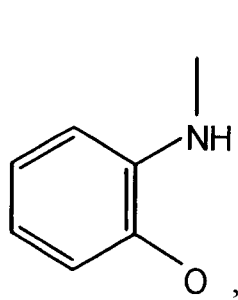
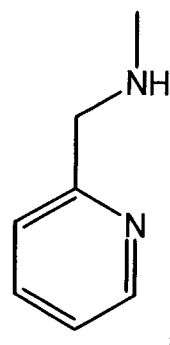
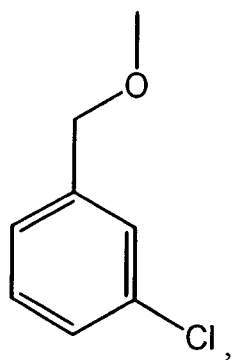
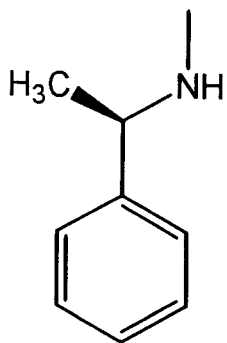
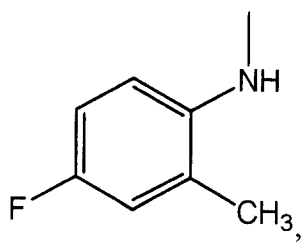
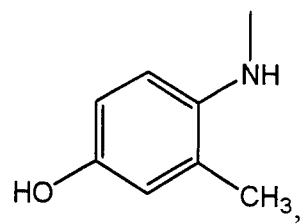
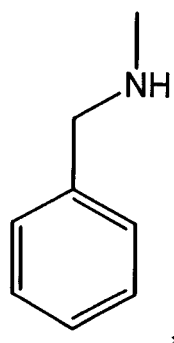
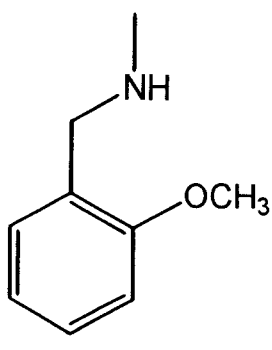
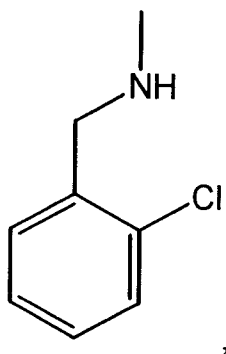
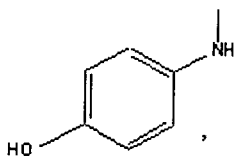
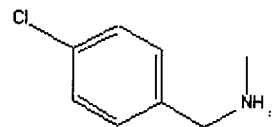
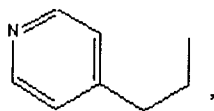
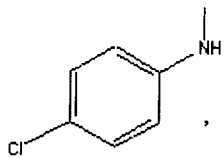
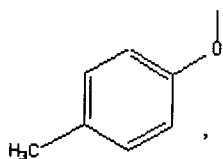
R³ 为 H 或者取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的芳基；

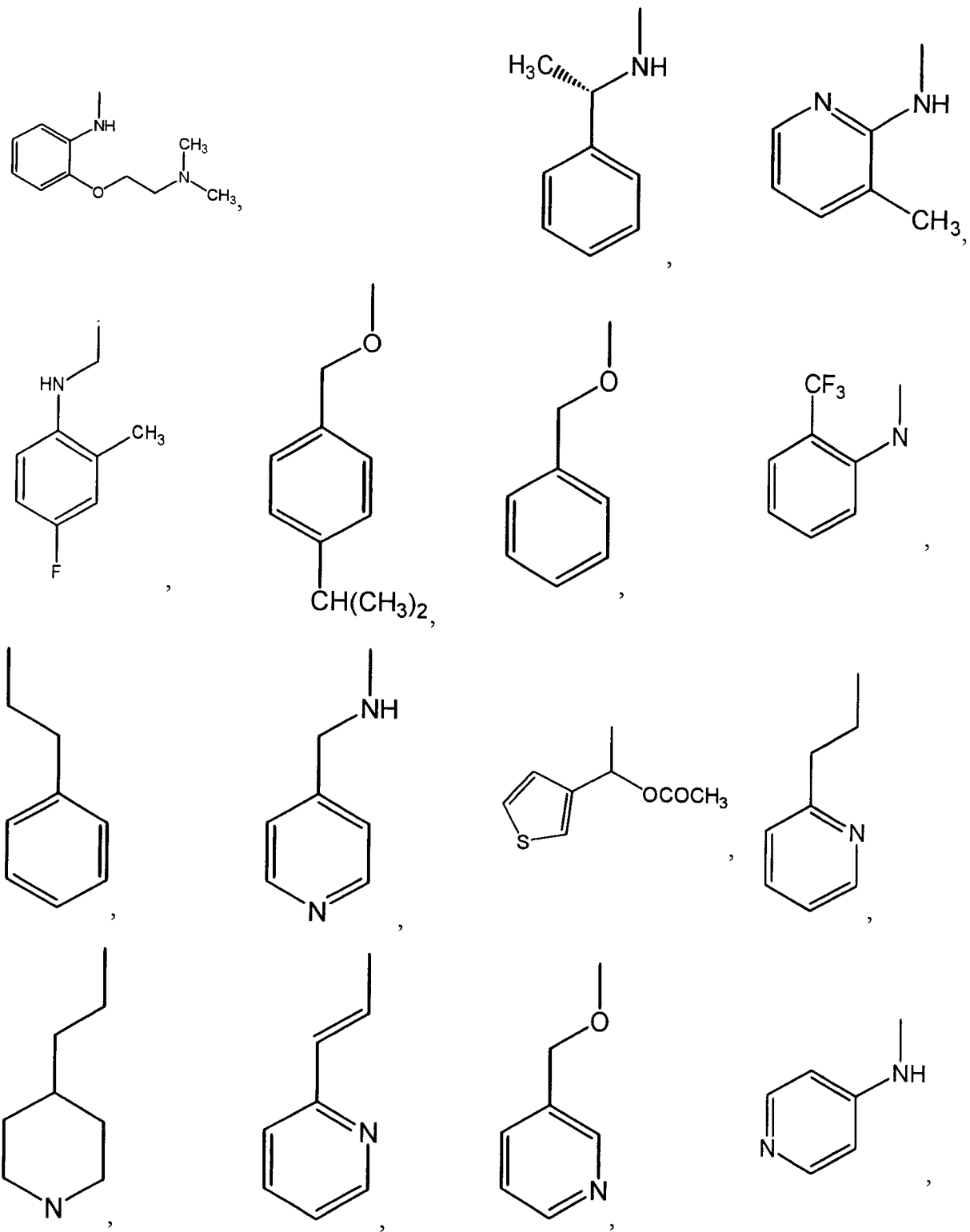
术语“芳基”指的是芳族或杂芳族环；和

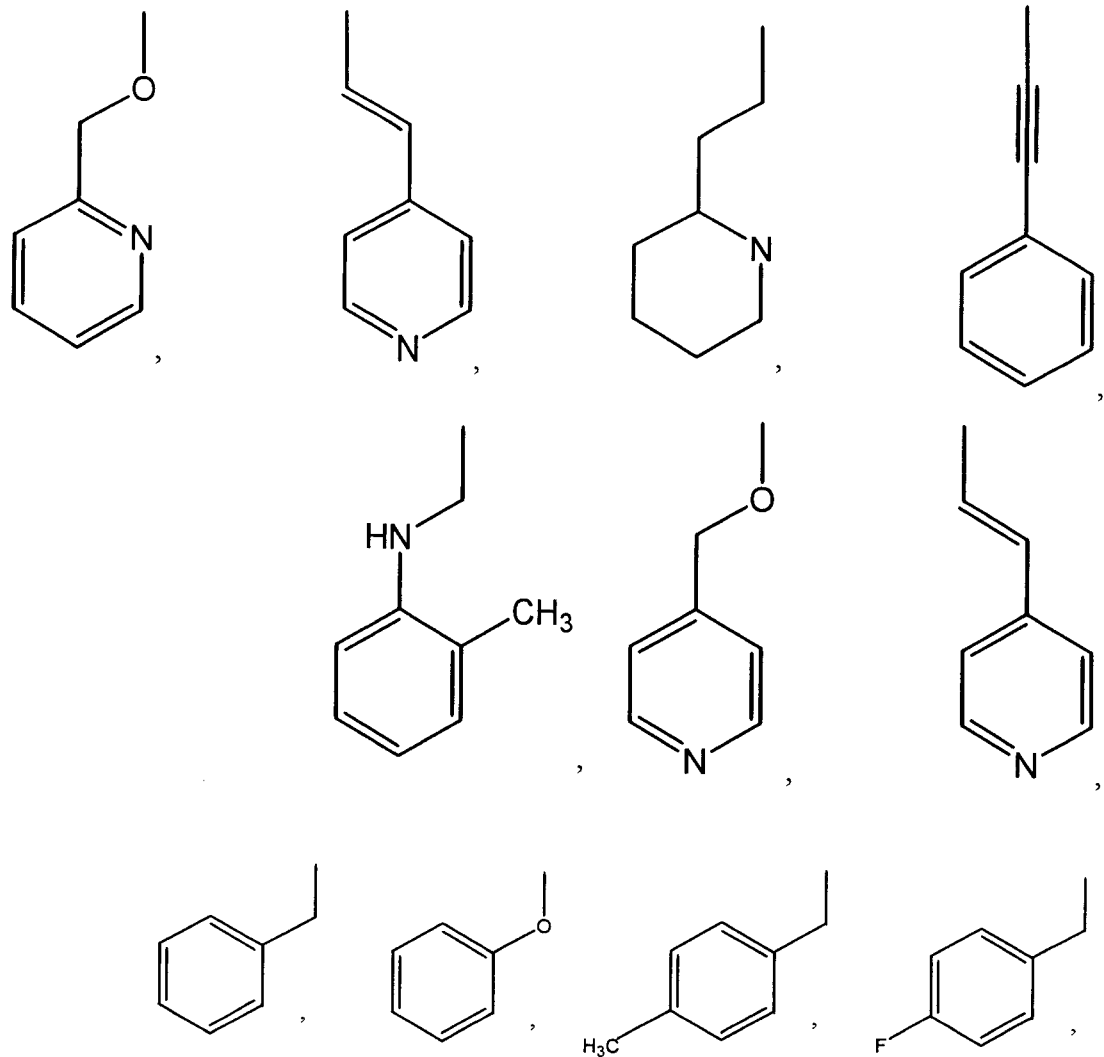
术语“环烷基”指的是碳环或杂碳环。

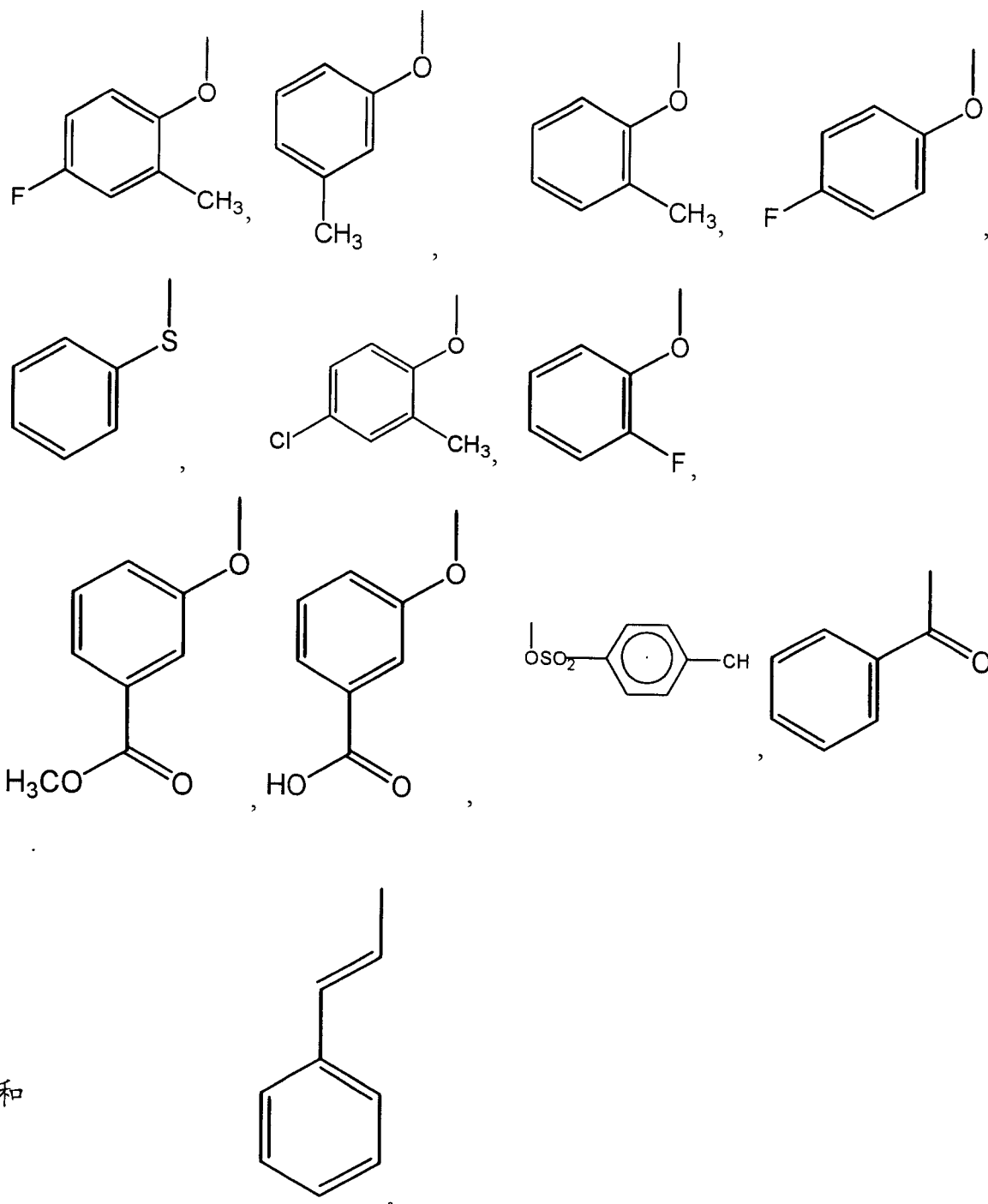
38. 权利要求 37 的用途, 其中

R^1 选自









38. 权利要求 37 的用途，其中所述化合物为剂量形式。

39. 权利要求 38 的用途，其中所述剂量为片剂、胶囊剂、静脉制
5 剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道
栓剂的形式。

40. 权利要求 39 的用途, 其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

41. 权利要求 38 的用途, 其中所述剂量包含 5 至 500 mg 的化合物。

5 42. 权利要求 41 的用途, 其中所述剂量包含 25 至 300 mg 的化合物。

43. 权利要求 37 的化合物在制备用于预防或治疗心血管疾病的药物中的用途。

10 44. 权利要求 43 的用途, 其中所述心血管疾病为冠状动脉闭塞、中风、急性冠状动脉综合征、急性心肌梗死、再狭窄、动脉粥样硬化或不稳定性心绞痛。

45. 权利要求 43 的用途, 其中所述的化合物为剂量形式。

15 46. 权利要求 45 的用途, 其中所述剂量为片剂、胶囊剂、静脉制剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道栓剂的形式。

47. 权利要求 46 的用途, 其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

48. 权利要求 45 的用途, 其中所述剂量包含 5 至 500 mg 的所述化合物。

20 49. 权利要求 48 的用途, 其中所述剂量包含 25 至 300 mg 的所述化合物。

50. 权利要求 37 的化合物在制备用于预防或治疗呼吸疾病的药物中的用途。

25 51. 权利要求 50 的用途, 其中所述呼吸疾病为哮喘、慢性阻塞性肺疾病或支气管炎。

52. 权利要求 50 的用途, 其中所述化合物为剂量形式。

53. 权利要求 52 的用途, 其中所述剂量为片剂、胶囊剂、静脉制剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道

栓剂的形式。

54. 权利要求 53 的用途, 其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

55. 权利要求 52 的用途, 其中所述剂量包含 5 至 500 mg 的化合物。

56. 权利要求 55 的用途, 其中所述剂量包含 25 至 300 mg 的化合物。

57. 权利要求 46 的化合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

58. 权利要求 57 的用途, 其中所述癌症为神经胶质瘤、前列腺癌、小细胞肺癌或乳腺癌。

59. 权利要求 57 的用途, 其中所述化合物为剂量形式。

60. 权利要求 59 的用途, 其中所述剂量为片剂、胶囊剂、静脉制剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道栓剂的形式。

61. 权利要求 59 的用途, 其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

62. 权利要求 59 的用途, 其中所述剂量包含 5 至 500 mg 的化合物。

63. 权利要求 62 的用途, 其中所述剂量包含 25 至 300 mg 的化合物。

64. 权利要求 46 的化合物在制备用于预防或治疗与不正常的白细胞功能有关的疾病的药物中的用途。

65. 权利要求 64 的用途, 其中所述疾病为自身免疫疾病或炎症疾病。

66. 权利要求 64 的用途, 其中所述化合物为剂量形式。

67. 权利要求 66 的用途, 其中所述剂量为片剂、胶囊剂、静脉制剂、鼻内制剂、经皮制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶或阴道

栓剂的形式。

68. 权利要求 67 的用途, 其中配制所述片剂用于口服、舌下或口含给药。

5 69. 权利要求 66 的用途, 其中所述剂量包含 5 至 500 mg 的化合物。

70. 权利要求 69 的用途, 其中所述剂量包含 25 至 300 mg 的化合物。

71. 一种化合物, 其选自:

2-吗啉代-8-苯氧基-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX 134)

10 8-(苄基氧基)-2-吗啉代-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX 102)

8-苄基-2-吗啉代-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX 90)

2-吗啉代-8-o-甲基苯基-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX 135)

8-(4-氟代-3-甲基苯氧基)-2-吗啉代-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX
173)

15 8-(4-氟代苯基)-2-吗啉代-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX 165)

8-(2-氟代苯基)-2-吗啉代-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX 146)

8-((吡啶-3-基)甲氧基)-2-吗啉代-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX 132)

2-吗啉代-8-o-甲基苯基-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX-145)

2-吗啉代-8-苯乙烯基-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX-117), 和

20 8-(o-甲基苯基氧基)-2-吗啉代-4H-苯并吡喃-4-酮 (TGX 182)。

用于治疗的吗啉代基取代的化合物

5 本申请是申请日为 2001 年 1 月 24 日、申请号为 01806752.2、
发明名称为“用于治疗的吗啉代基取代的化合物”的申请的分案申
请。

技术领域

10 本发明广泛涉及抗血栓形成的吗啉代基取代的化合物和相应的
使用方法。更具体地说，本发明涉及吗啉代基取代的吡啶并嘧啶、
喹诺酮和苯并吡喃酮衍生物，它们抑制酶磷酸肌醇(PI) 3-激酶，并且
它们用于治疗 PI 3-激酶依赖性疾病，包括心血管疾病、呼吸疾病、
炎症疾病、肿瘤例如癌症和与不正常的白细胞功能有关的疾病。

背景技术

15 细胞相互粘附作用对广泛的生理过程包括炎症、免疫和止血过
程是至关重要的。血小板是特殊的粘附细胞，它们在止血过程中起
重要的作用。在血管损伤的情况下，血小板粘附于特定的内皮下粘
附蛋白，例如冯维勒布兰德因子(vWF)。vWF 结合于血小板表面的它
的特异性受体，糖蛋白(GP)Ib/V/IX，诱导血小板激活和细胞骨架再
组织。这些细胞骨架的变化导致线性伪足伸展和片状伪足片的形成，
20 其为血小板扩散和初级止血的血小板塞形成的必需过程。

动脉粥样斑块破裂部位上的过度血小板粘附反应通常导致血管-
闭塞的血小板血栓的形成。在冠状或脑循环中这些血栓的形成分别
导致心脏病发作和中风，它们合起来代表工业化社会中死亡的主要
原因。血小板血栓形成也导致多种其它的临床症状，包括不稳定性
25 心绞痛、猝死、一过性局部缺血发作、一时性黑矇以及四肢和内部
器官的急性局部缺血。

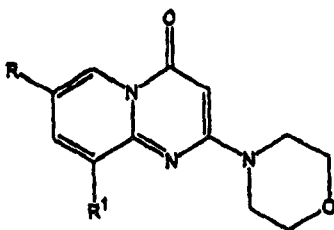
然而，不合乎需要的血栓形成也可与侵入的医疗过程例如心脏
外科手术(例如血管成形术)、腹胸外科手术、动脉外科手术、器具(例
如斯腾特固定膜或导管)的配置和动脉内膜切除术有关。另外，血栓

形成可伴随多种血栓栓塞疾病和凝血病,例如中风、肺栓塞(例如具有栓塞的心房纤维性颤动)和弥散性血管内凝血。有害的血栓也能够由体液的处理产生,如发生在输血或体液取样中,以及发生在包括体外循环(例如心肺旁路手术)和透析的过程中。

- 5 抗凝血药和抗血小板药通常用于缓解血栓形成。通过给予合适的抗凝血药,包括一种或更多种香豆素衍生物(例如华法林和双香豆素)或带电的聚合物(例如肝素、水蛭素或 hirulog),或通过使用抗血小板药(例如阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定、双嘧达莫或几种 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂中的一种),在许多情况下能够减少或消除血
- 10 块。但是抗凝血药和血小板抑制剂可能具有副作用,例如出血、再闭塞、“白血块”综合征、刺激、生育缺陷、血小板减少和肝功能障碍。此外,长期给予抗凝血药和血小板抑制剂尤其可能增加威胁生命的疾病或出血的风险。

15 发明内容

在使用抑制或预防不合乎需要的血栓形成的抗凝血药或抗血小板药中,为避免前述的缺点,本发明的一个目的是提供具有下式的抗血栓形成的吗啉代基取代的吡啶并嘧啶衍生物:



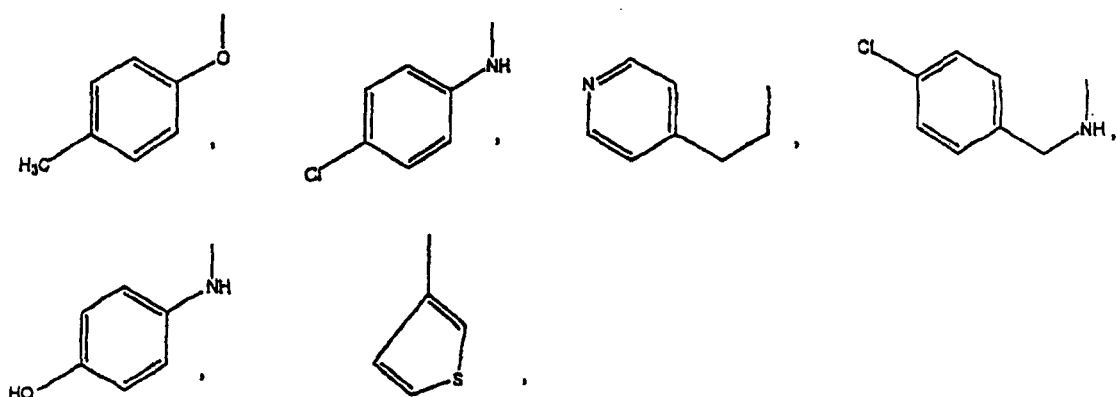
- 20 R 为 H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆烷基、芳基或(CH₂)_n-芳基;
R¹ 为 H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、CH=CH-芳基、C≡C-芳基、(CHR³)_n-芳基、NR³-C₁-C₆烷基、NR³-环烷基、NR³-(CHR³)_n-芳基、(CHR³)_n-NR³-芳基、(CHR³)_n-NR³-烷基、(CHR³)_n-NR³-环烷基、(CHR³)_n-O-芳基、(CHR³)_n-O-烷基、(CHR³)_n-O-环烷基、O-
- 25 (CHR³)_n-芳基、S-(CHR³)_n-芳基或 CO-芳基,其中 n 为 0、1 或 2,并

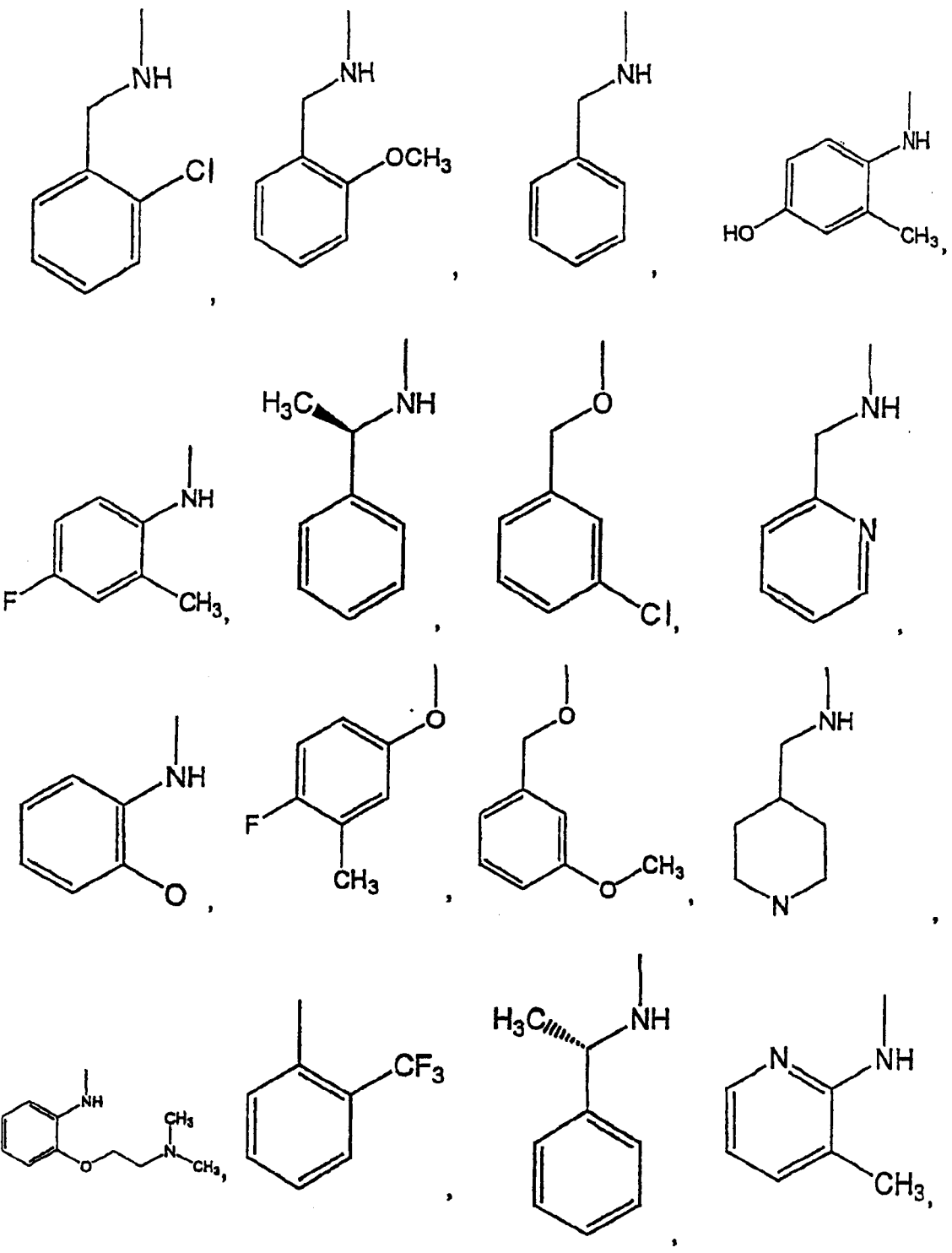
且烷基、环烷基或芳基由以下基团任选取代, 包括: F、Cl、Br、I、CN、CO₂H、CO₂R³、NO₂、CF₃、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、OCF₃、OR³、OSO₂-芳基、取代或未取代的胺、NHCOR³、NHSO₂R³、CONHR³ 或 SO₂NHR³;

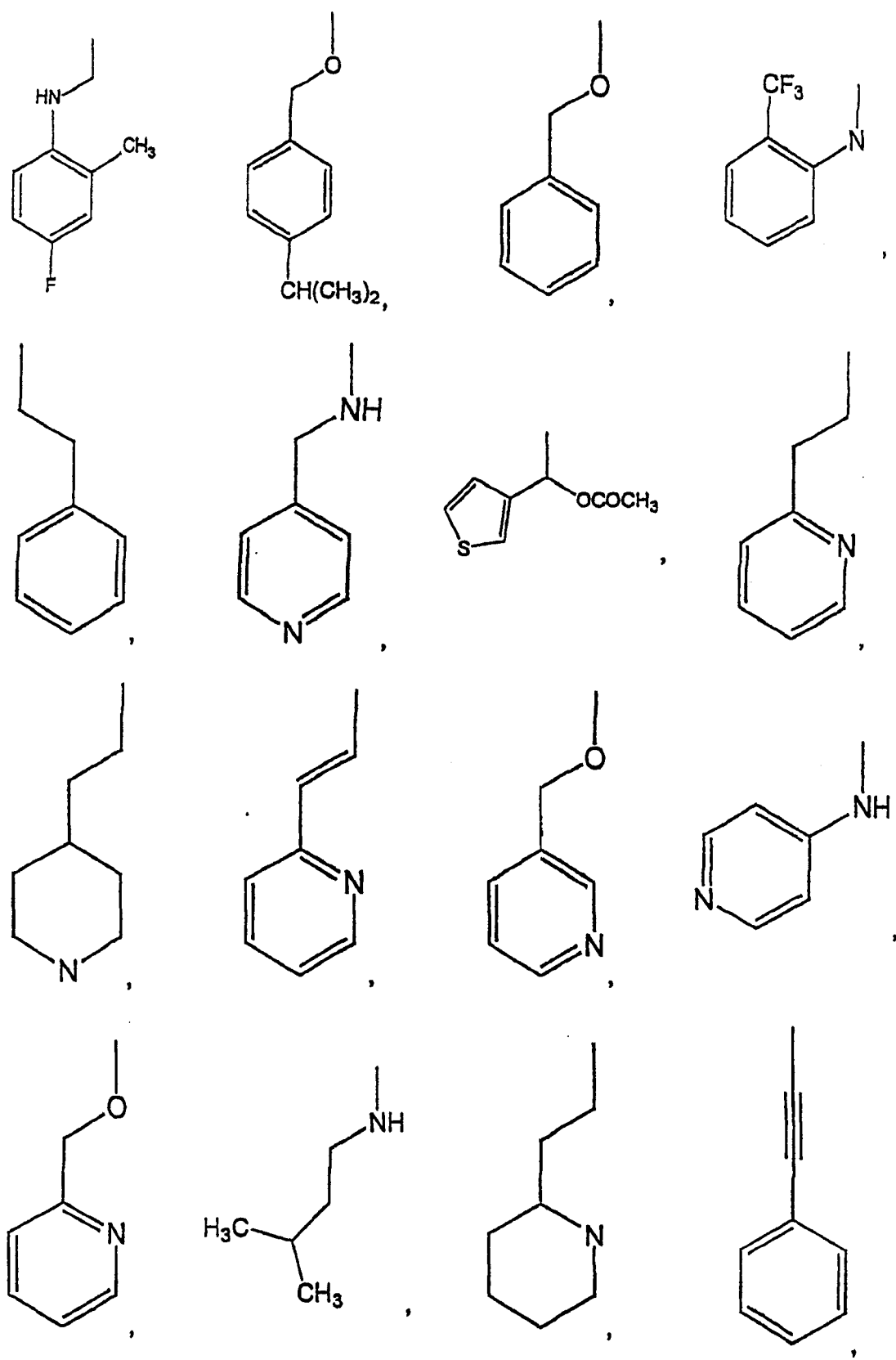
5 和

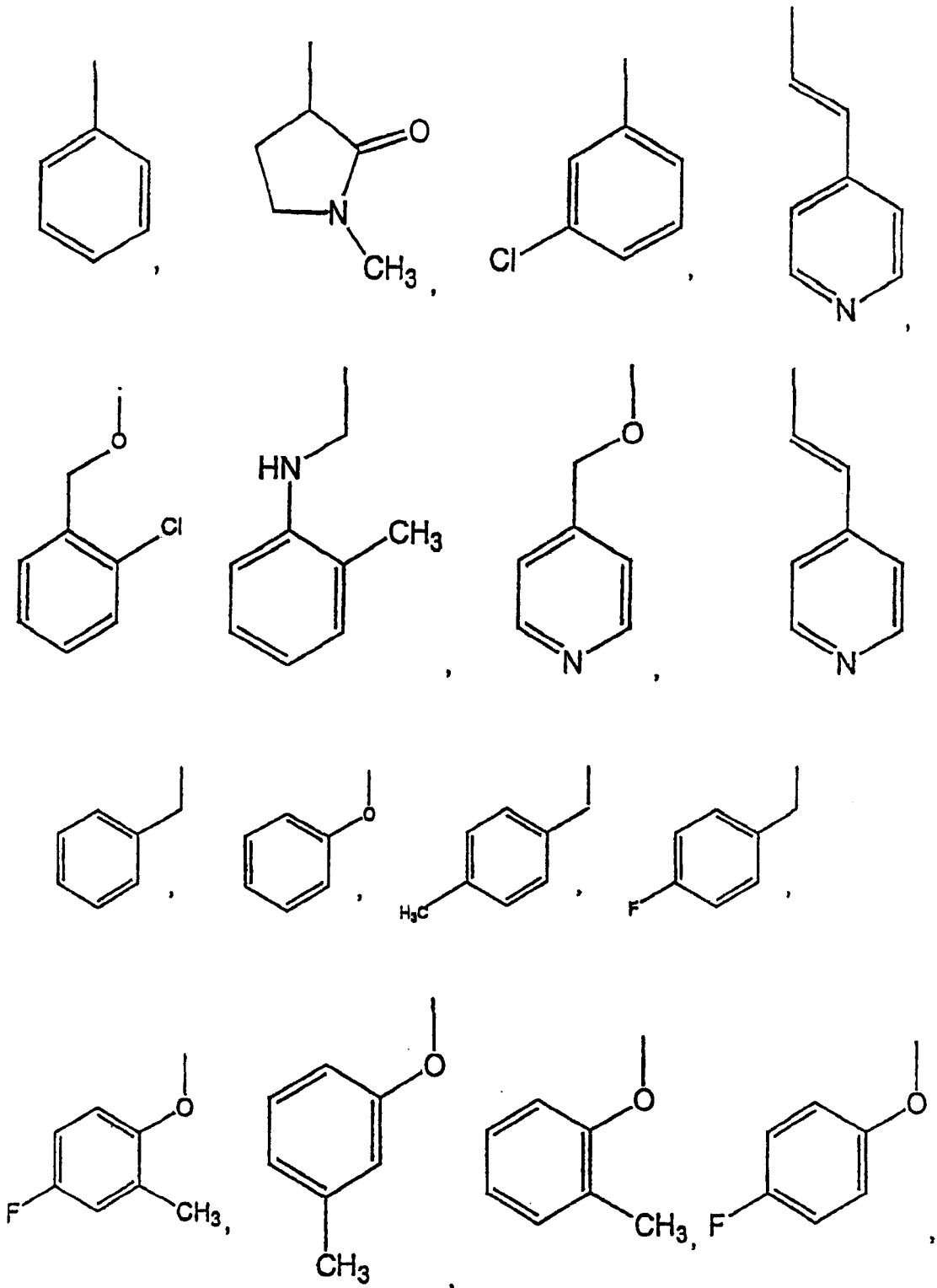
R³ 为 H 或者取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的芳基。

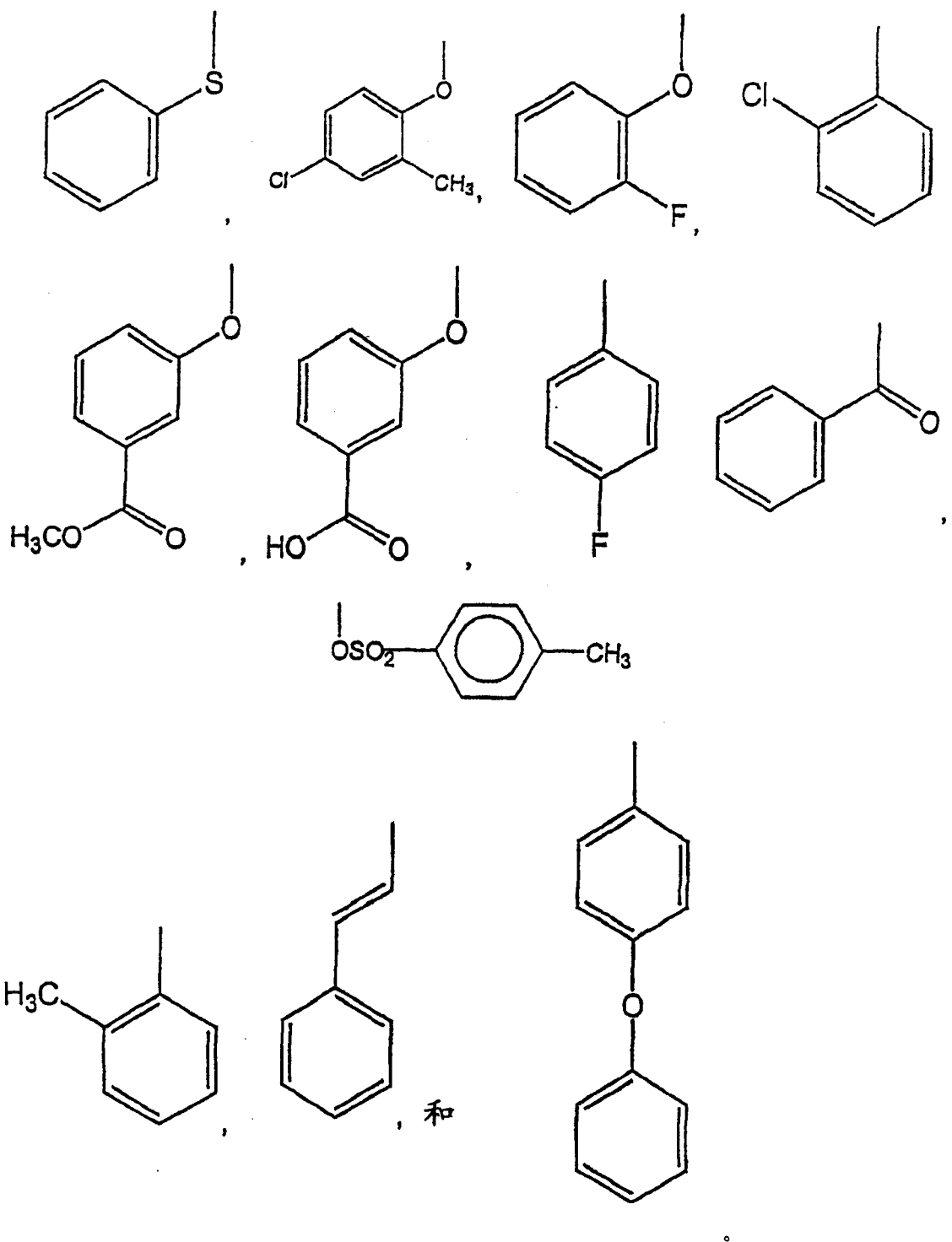
由 R¹ 表示的优选基团包括-CH₃、Br、



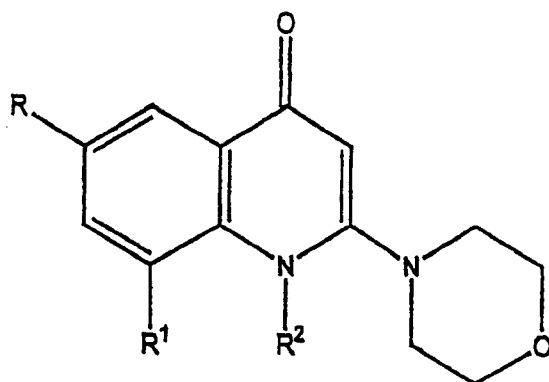








本发明的另一个目的是提供具有下式的抗血栓形成的吗啉代基取代的喹诺酮衍生物:



5 R 和 R² 独立为 H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ 烷基、芳基或 (CH₂)_n-芳基;

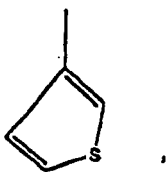
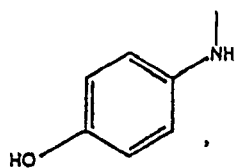
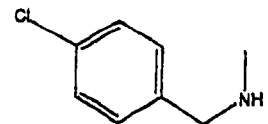
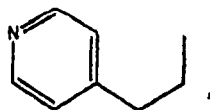
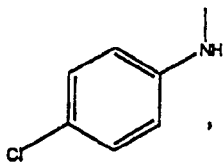
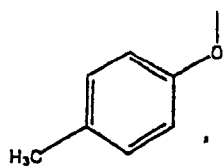
R¹ 为 H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、CH=CH-芳基、C≡C-芳基、(CHR³)_n-芳基、NR³-C₁-C₆ 烷基、NR³-环烷基、NR³-
 10 (CHR³)_n-芳基、(CHR³)_n-NR³-芳基、(CHR³)_n-NR³-烷基、(CHR³)_n-NR³-
 环烷基、(CHR³)_n-O-芳基、(CHR³)_n-O-烷基、(CHR³)_n-O-环烷基、O-
 (CHR³)_n-芳基、S-(CHR³)_n-芳基或 CO-芳基, 其中 n 为 0、1 或 2, 并

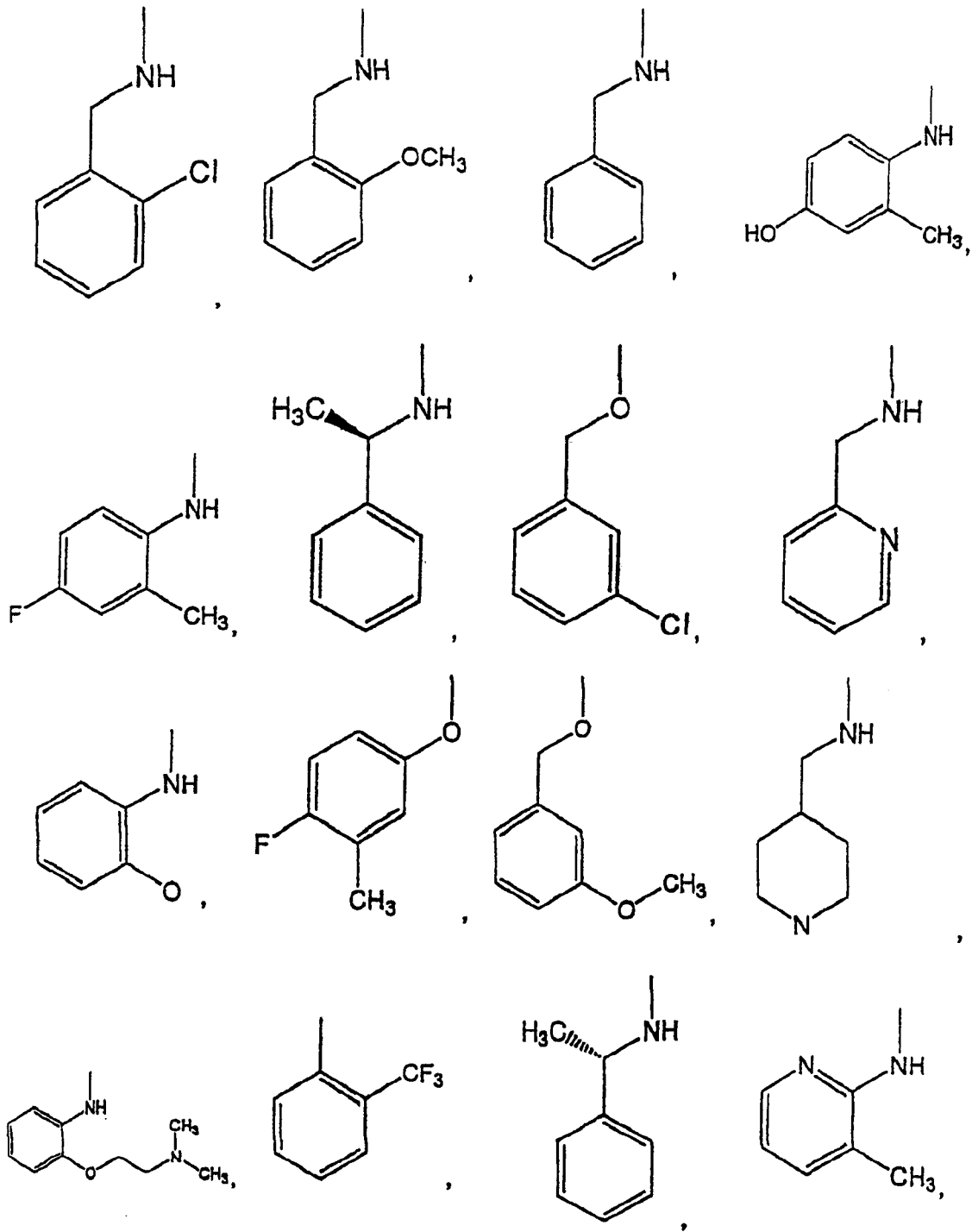
且烷基、环烷基或芳基由以下基团任选取代, 包括: F、Cl、Br、I、
 CN、CO₂H、CO₂R³、NO₂、CF₃、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代
 或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、OCF₃、OR³、OSO₂-芳基、
 15 取代或未取代的胺、NHCOR³、NH₂SO₂R³、CONHR³ 或 SO₂NHR³;

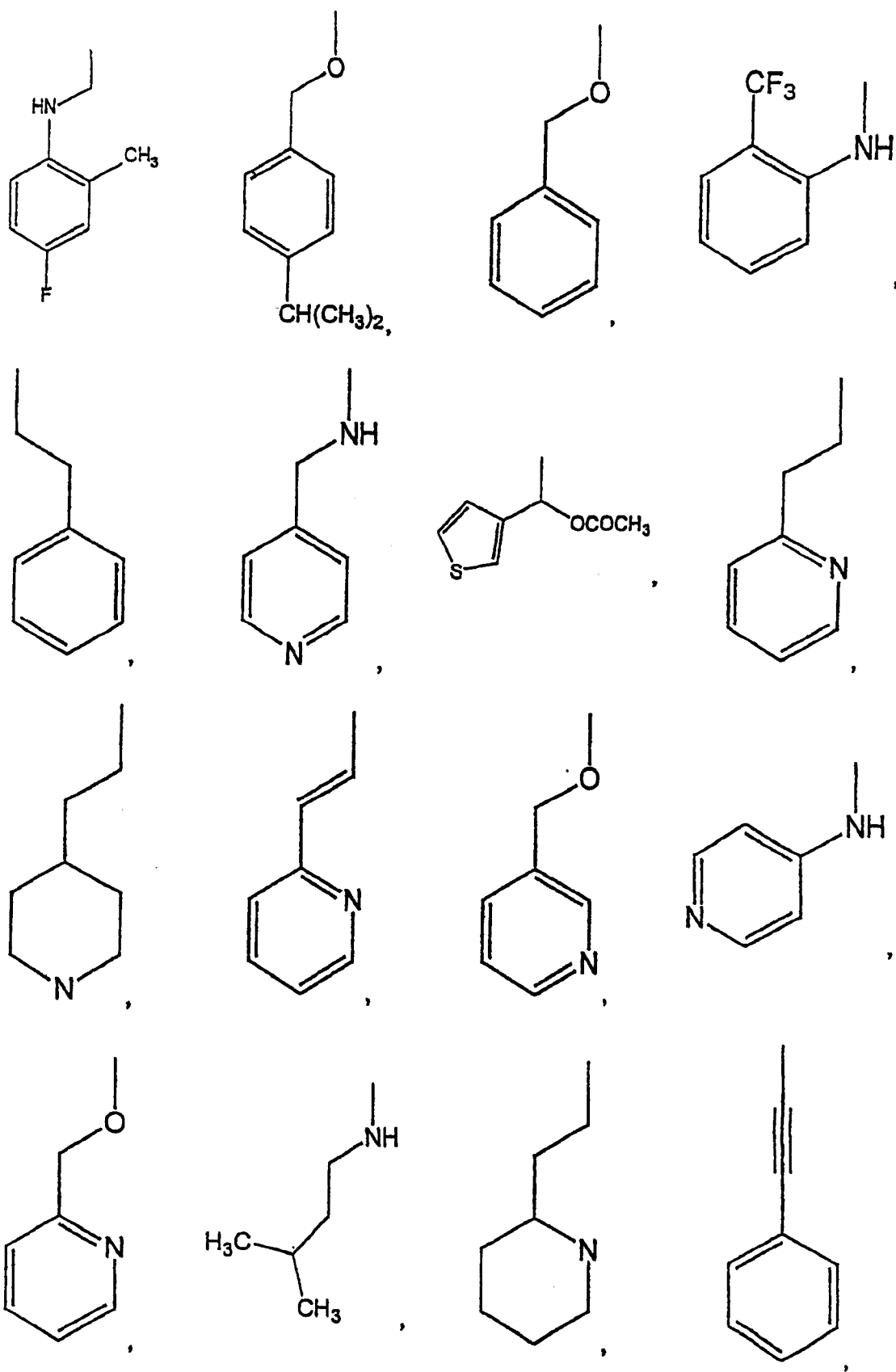
和

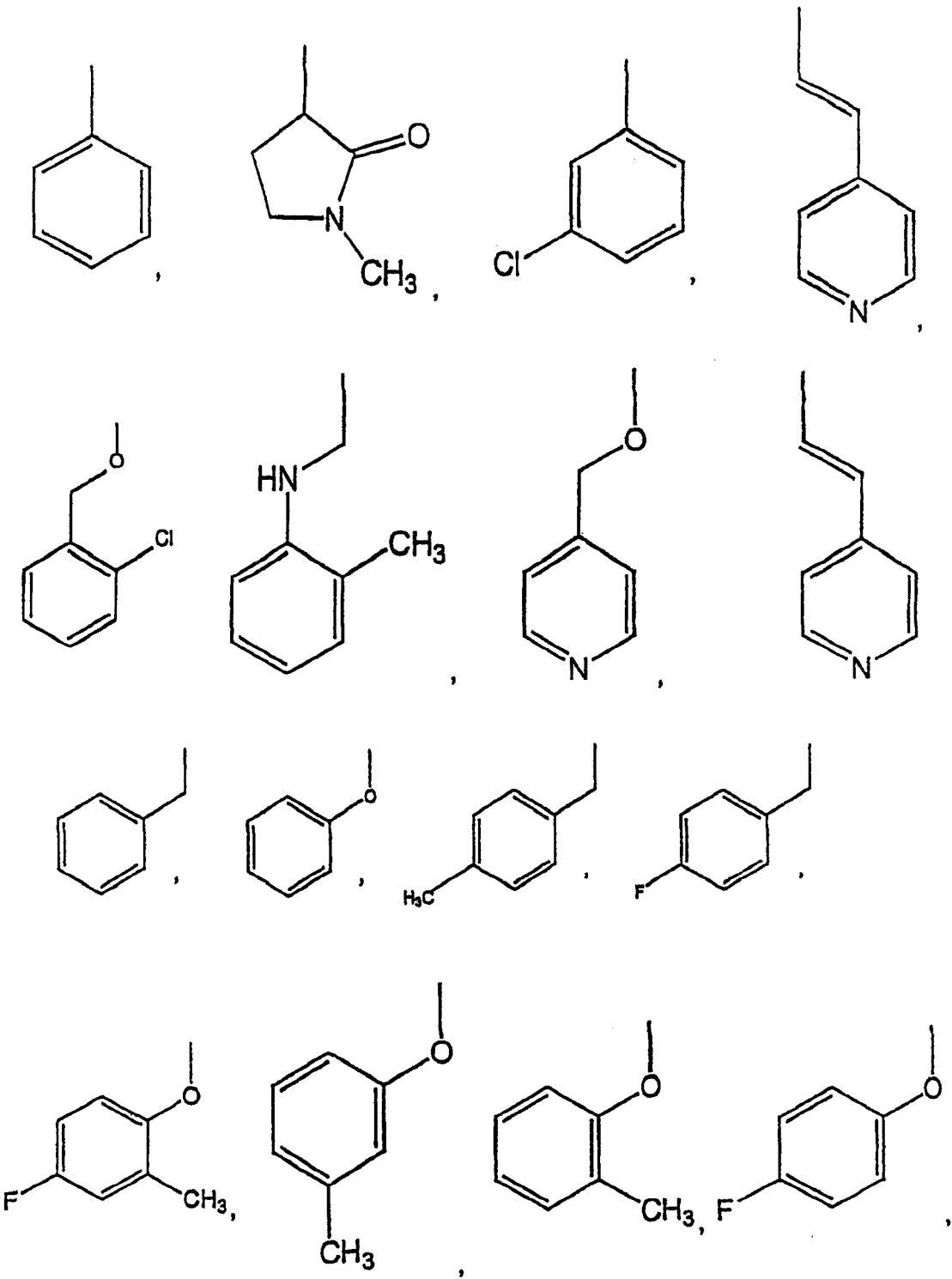
R³ 为 H 或者取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的芳基。

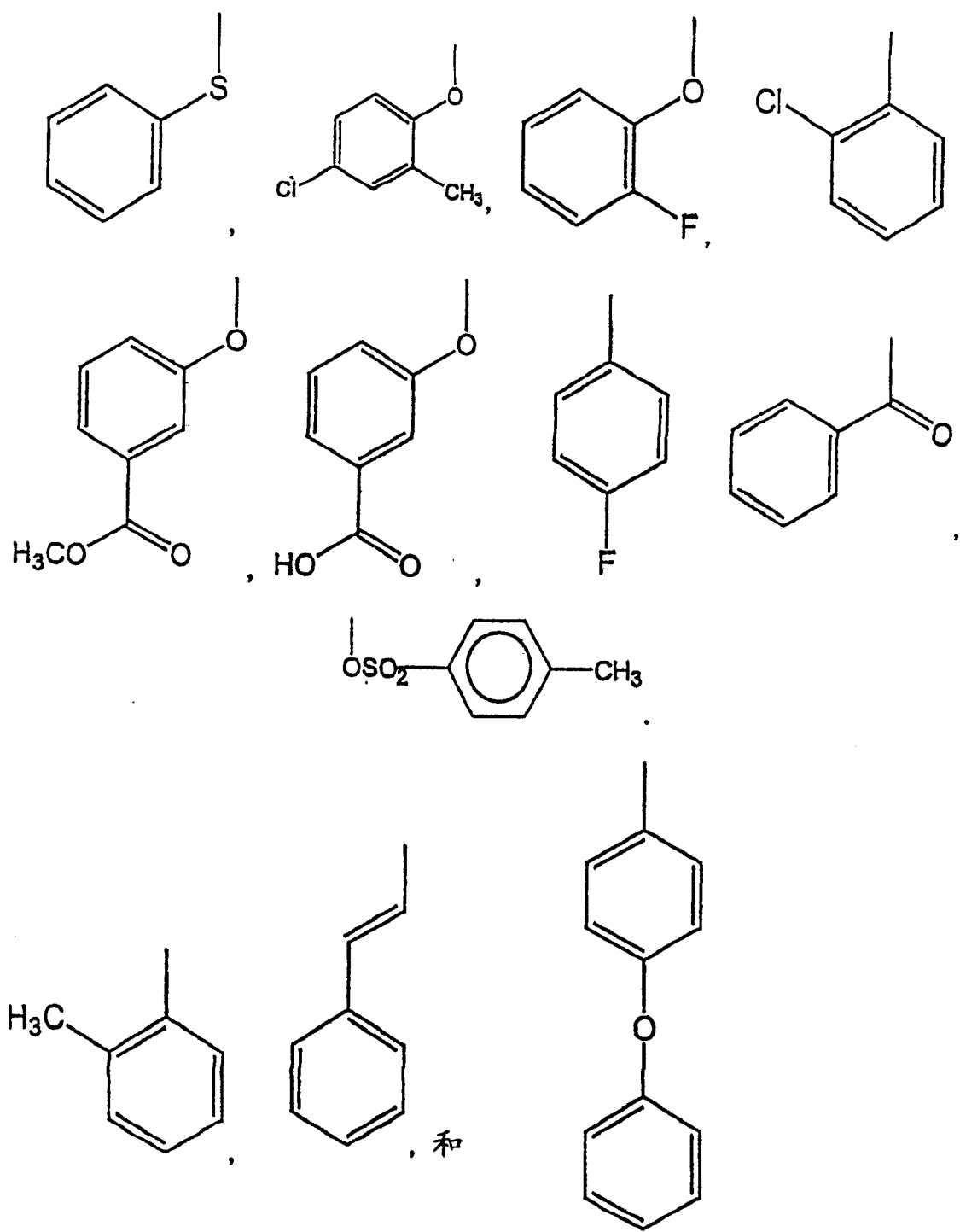
由 R^1 表示的优选基团包括 $-CH_3$ 、Br、



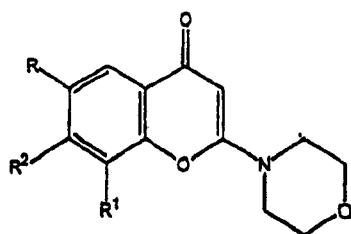








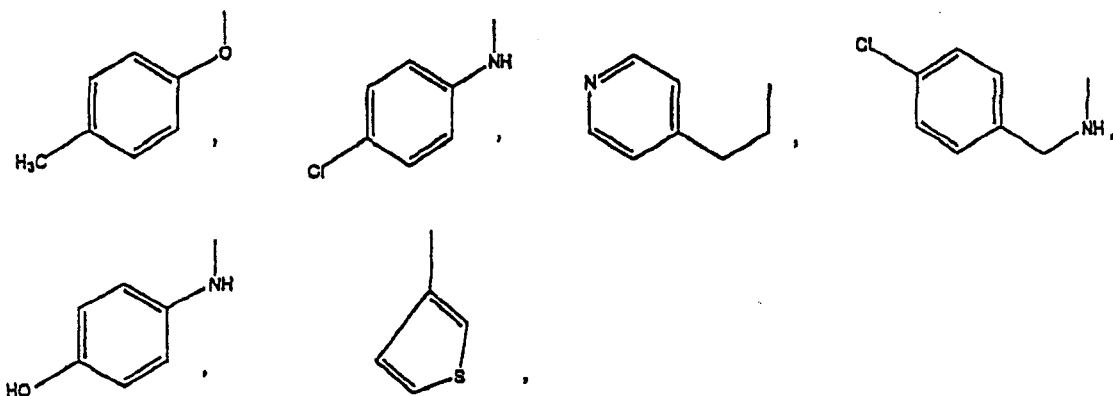
本发明的另一个目的是提供具有下式的抗血栓形成的吗啉代基取代的苯并吡喃酮衍生物:

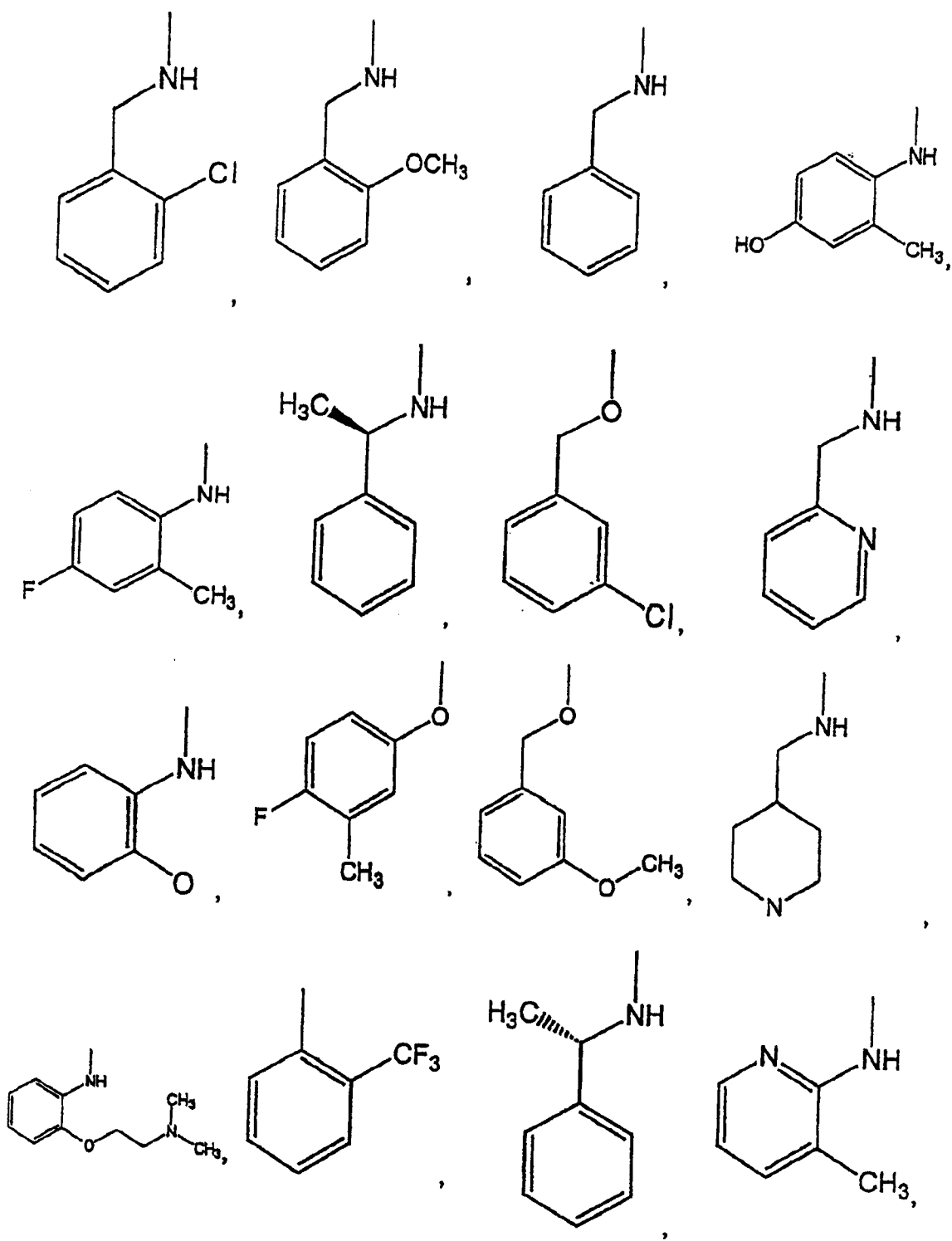


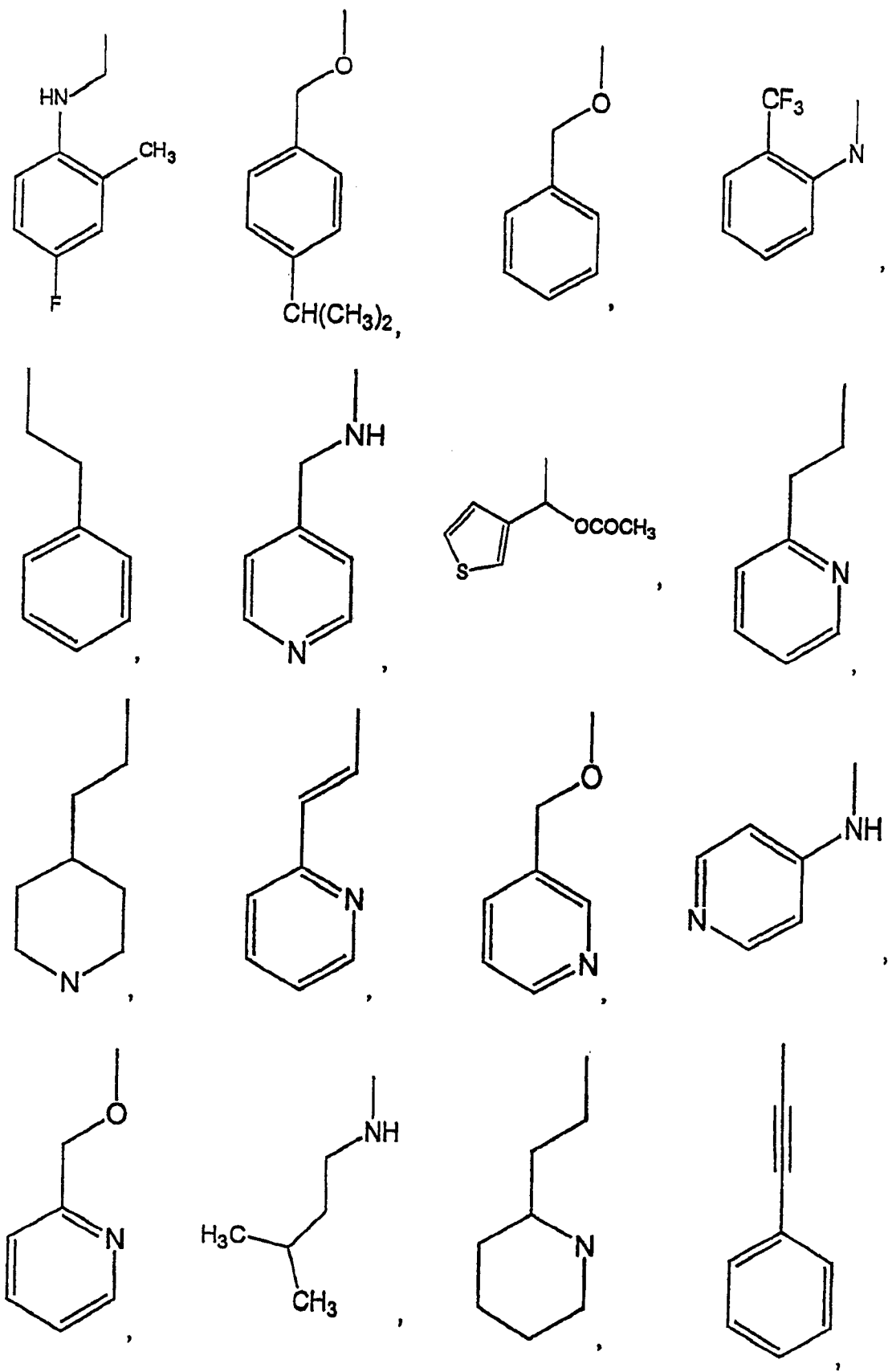
- 5 R 为 H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ 烷基、芳基或(CH₂)_n-芳基;
 R¹ 和 R² 独立为 H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、
 CH=CH-芳基、C≡C-芳基、(CHR³)-芳基、NR³-C₁-C₆ 烷基、NR³-环
 烷基、NR³-(CHR³)_n-芳基、(CHR³)_n-NR³-芳基、(CHR³)_n-NR³-烷基、
 (CHR³)_n-NR³-环烷基、(CHR³)_n-O-芳基、(CHR³)_n-O-烷基、(CHR³)_n-O-
 10 环烷基、O-(CHR³)_n-芳基、S-(CHR³)_n-芳基或 CO-芳基, 其中 n 为 0、
 1 或 2, 并且烷基、环烷基或芳基由以下基团任选取代, 包括: F、Cl、
 Br、I、CN、CO₂H、CO₂R³、NO₂、CF₃、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、
 取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、OCF₃、OR³、OSO₂-
 芳基、取代或未取代的胺、NHCOR³、NH₂SO₂R³、CONHR³ 或 SO₂NHR³;
 15 和

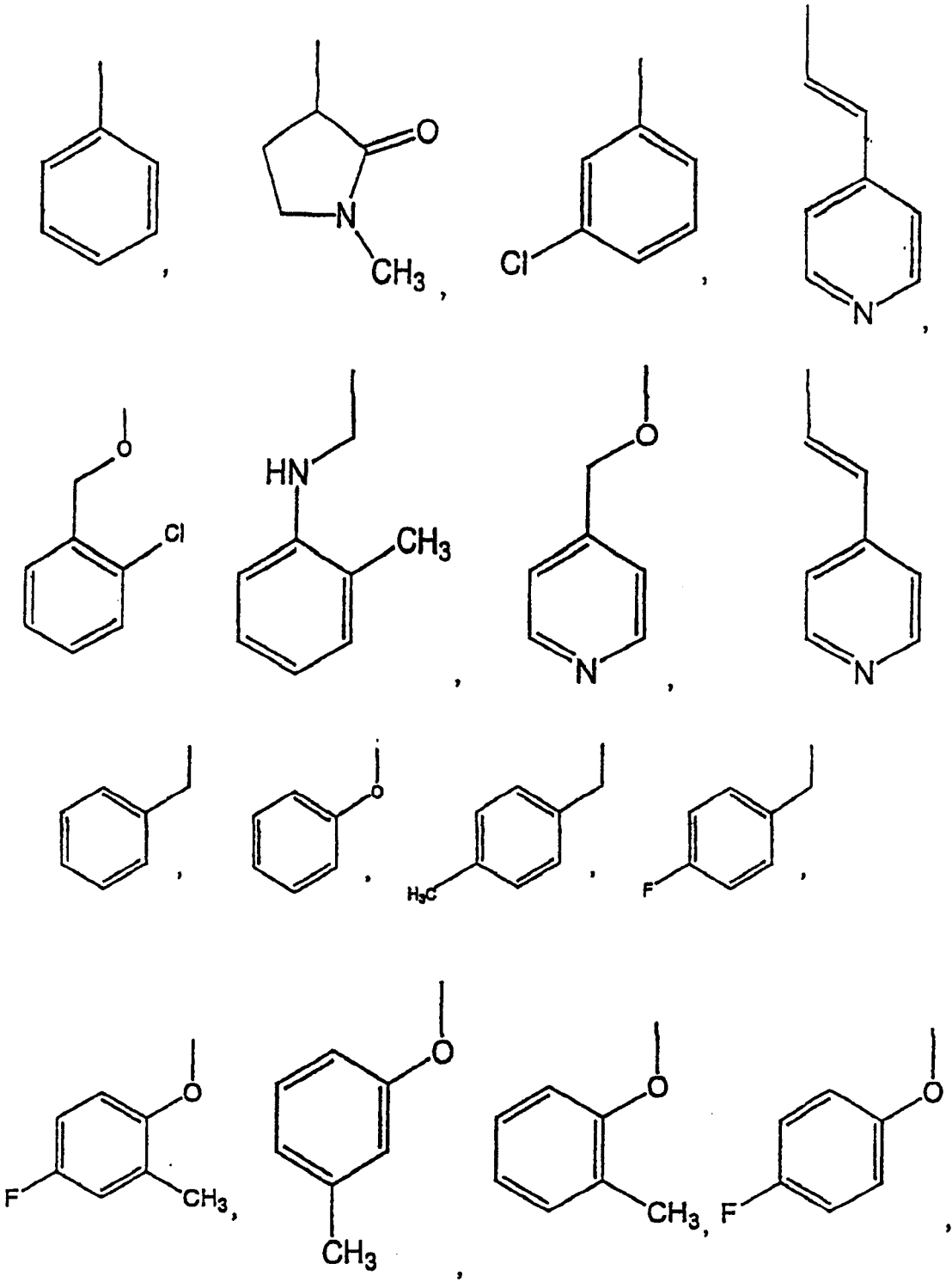
R³ 为 H 或者取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的芳基。

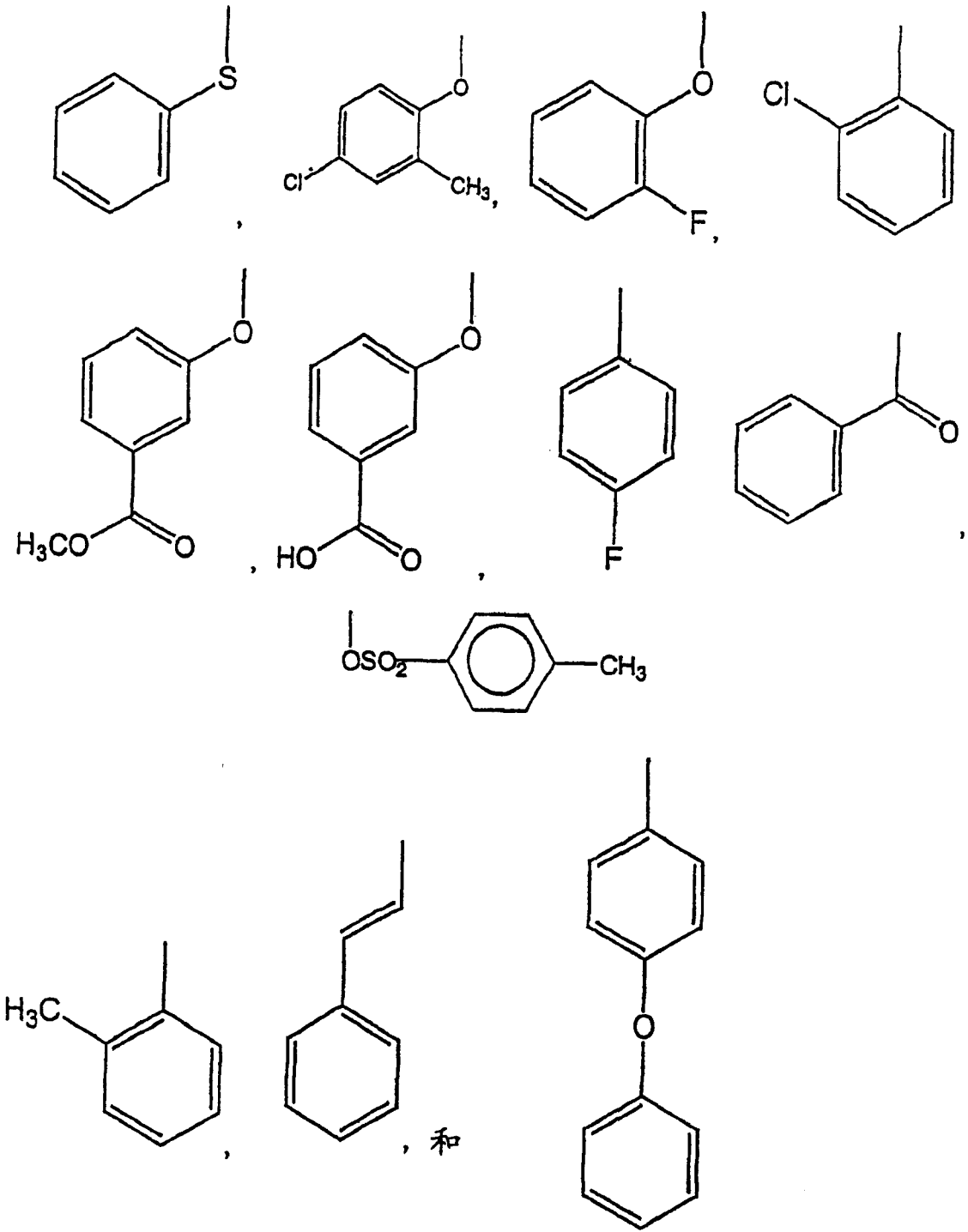
由 R¹ 表示的优选基团包括-CH₃、Br、











吗啉代基取代的吡啶并嘧啶衍生物的优选化合物显示在表 I 中。

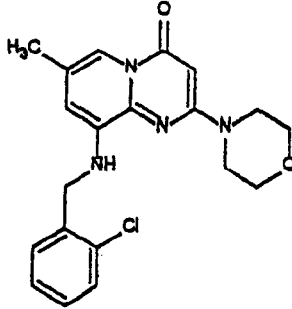
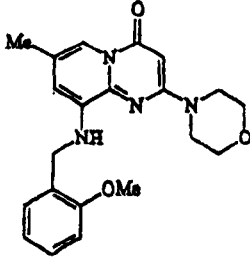
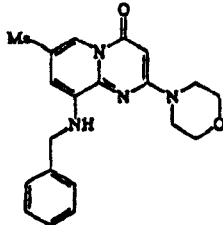
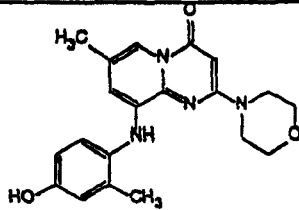
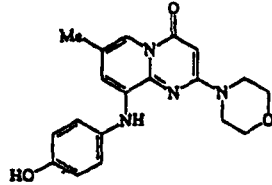
表 I	
TGX	结构
TGX-167B	
TGX-137	
TGX-126	
TGX-174	
TGX-101	

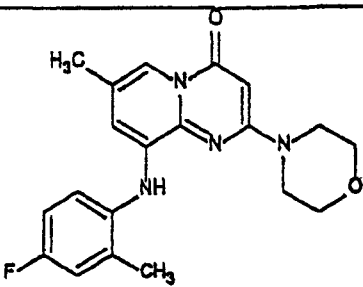
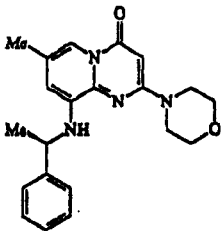
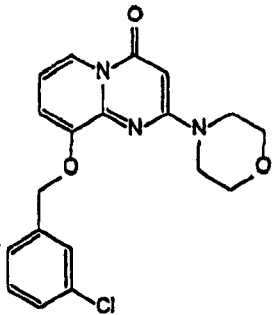
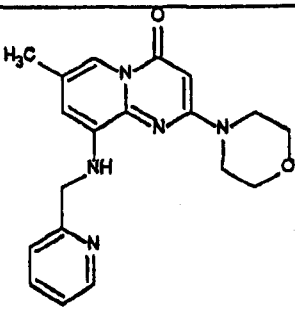
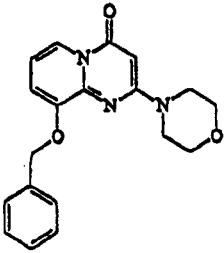
表 I	
TGX	结构
TGX-170	
TGX-123	
TGX-176	
TGX-161	
TGX-131	

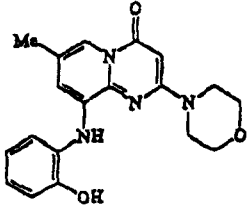
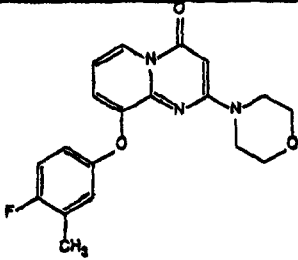
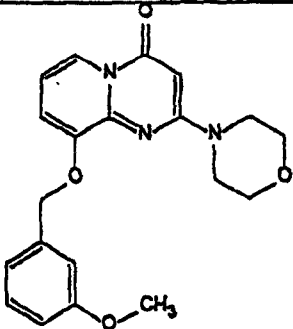
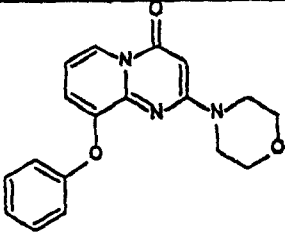
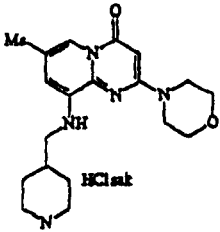
表 I	
TGX	结构
TGX-130	
TGX-168	
TGX-163	
TGX-141	
TGX-139	

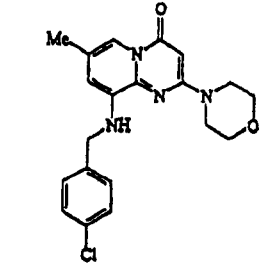
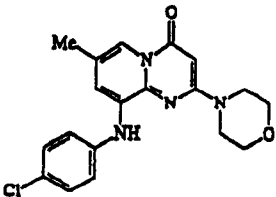
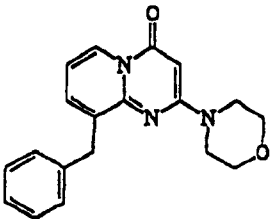
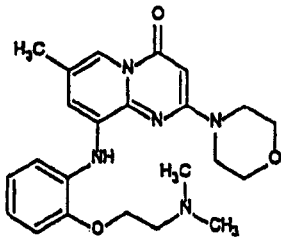
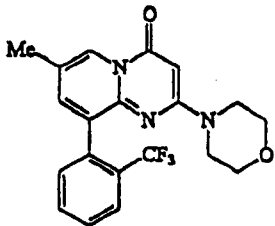
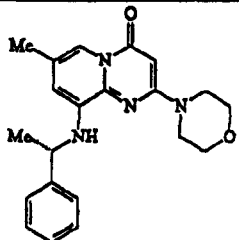
表 I	
TGX	结构
TGX-108	
TGX-107	
TGX-040	
TGX-162	
TGX-142	
TGX-124	

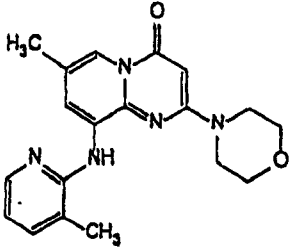
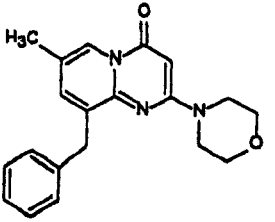
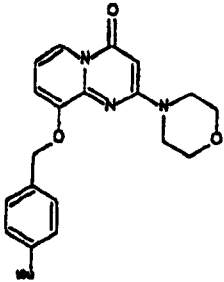
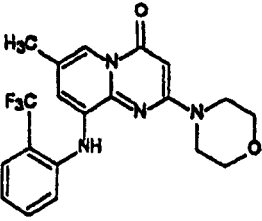
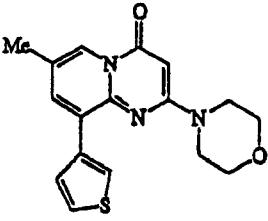
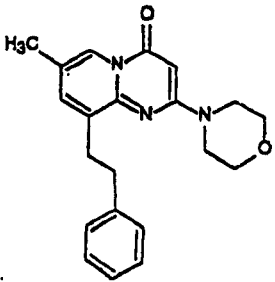
表 I	
TGX	结构
TGX-179	
TGX-087	
TGX-169	
TGX-147	
TGX-093	
TGX-083	

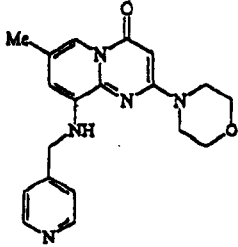
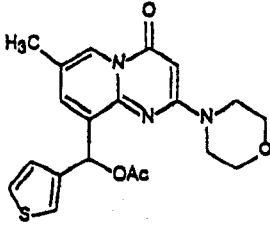
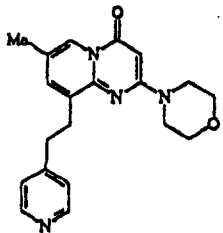
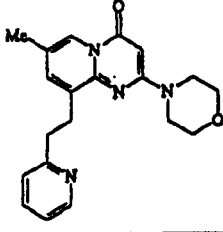
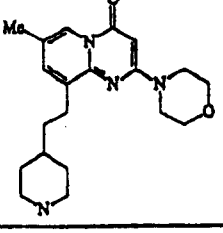
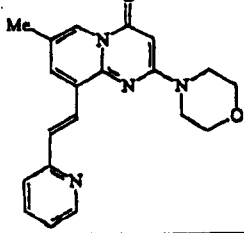
表 I	
TGX	结构
TGX-112	
TGX-100	
TGX-098	
TGX-096	
TGX-095	
TGX-091	

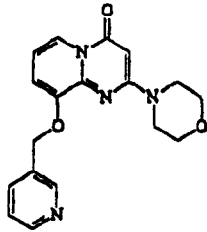
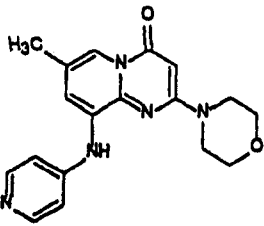
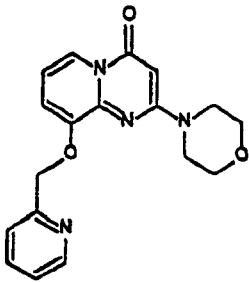
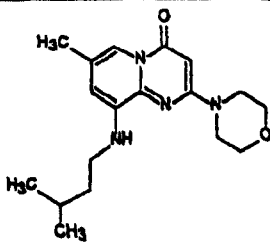
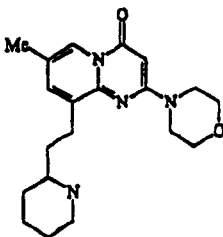
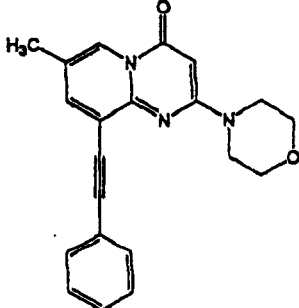
表 I	
TGX	结构
TGX-140	
TGX-120	
TGX-148	
TGX-110	
TGX-097	
TGX-069	

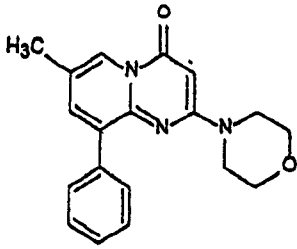
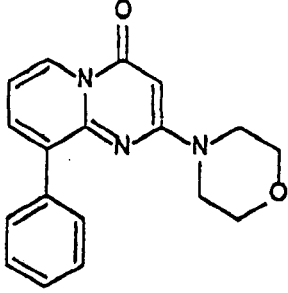
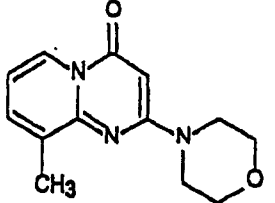
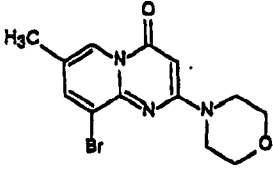
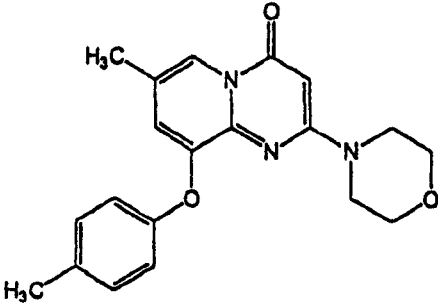
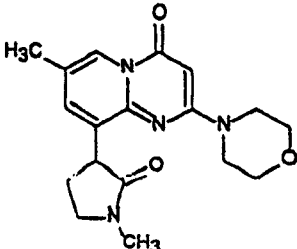
表 I	
TGX	结构
TGX-041	
TGX-037	
TGX-025	
TGX-066	
TGX-109	
TGX-153	

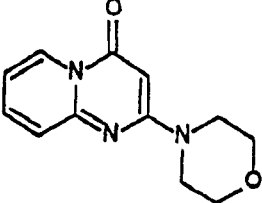
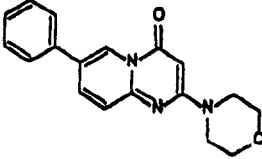
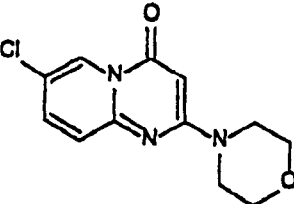
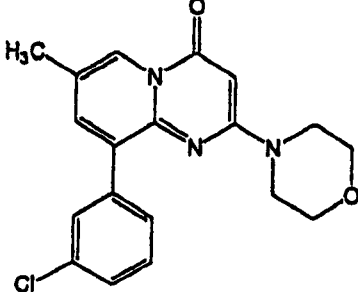
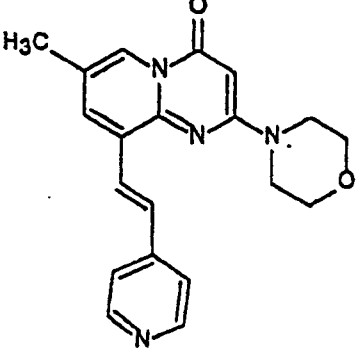
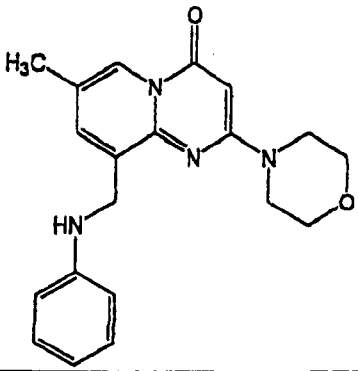
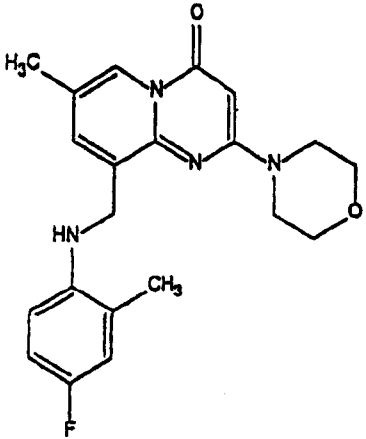
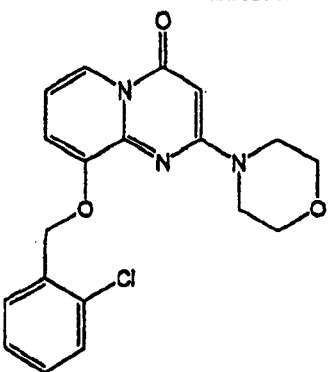
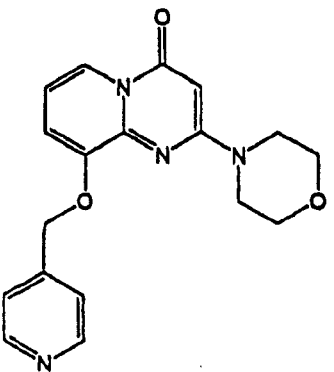
表 I	
TGX	结构
TGX-024	
TGX-033	
TGX-026	
TGX-064	
TGX-089	

表 I	
TGX	结构
TGX-183	
TGX-186	
TGX-177	
TGX-185	

吗啉代基取代的喹诺酮衍生物的优选化合物显示在表 II 中。

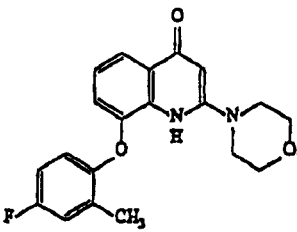
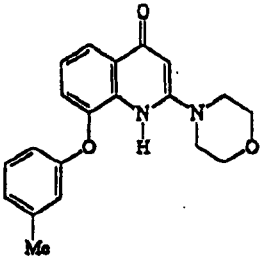
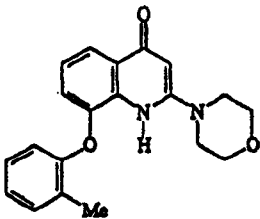
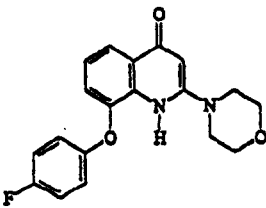
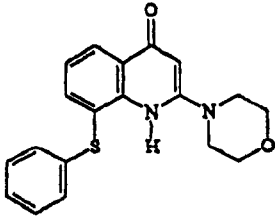
表 II	
TGX	结构
TGX-155	
TGX-127	
TGX-115	
TGX-121	
TGX-111	

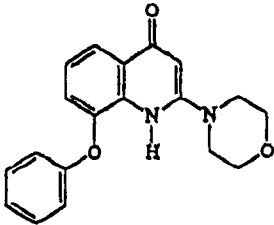
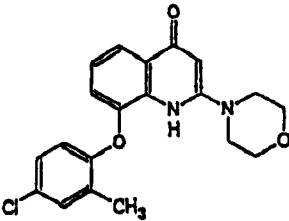
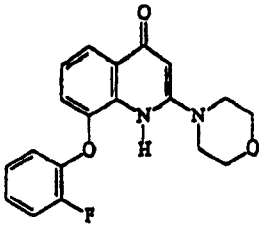
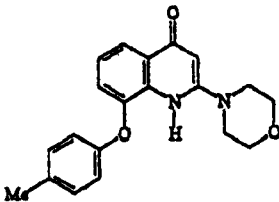
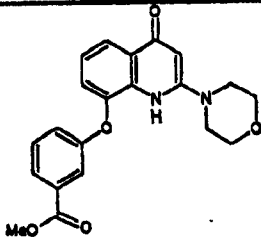
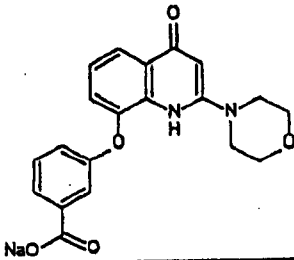
表 II	
TGX	结构
TGX-084	
TGX-180	
TGX-143	
TGX-113	
TGX-149	
TGX-152	

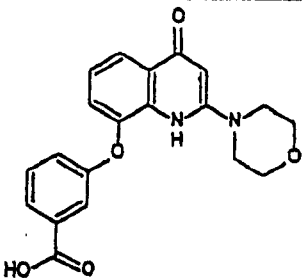
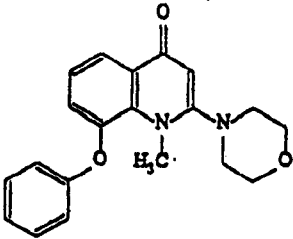
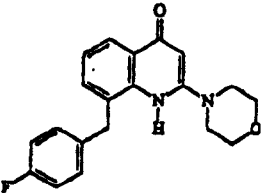
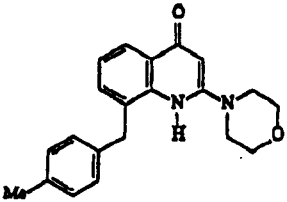
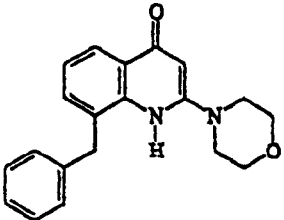
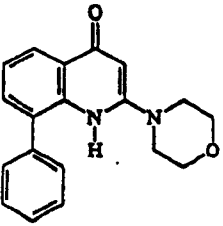
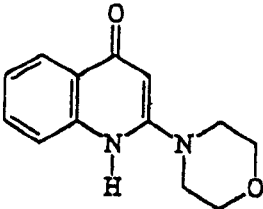
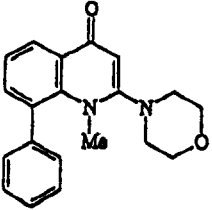
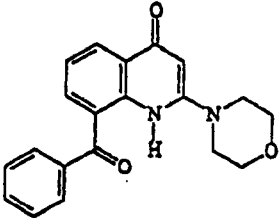
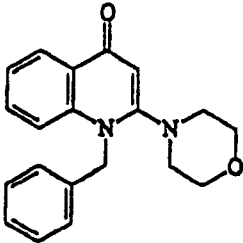
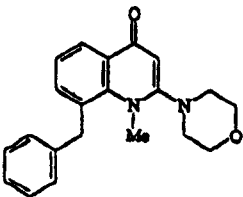
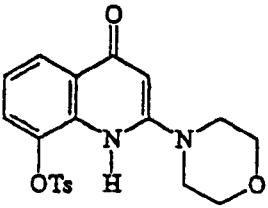
表 II	
TGX	结构
TGX-151	
TGX-171	
TGX-099	
TGX-106	
TGX-057	
TGX-070	

表 II	
TGX	结构
TGX-077	
TGX-071	
TGX-086	
TGX-078	
TGX-074	
TGX-138	

吗啉代基取代的苯并吡喃酮衍生物的优选化合物显示在表 III 中。

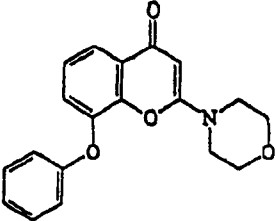
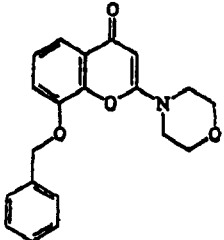
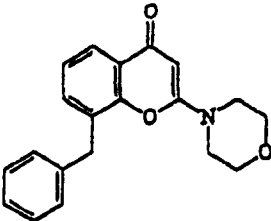
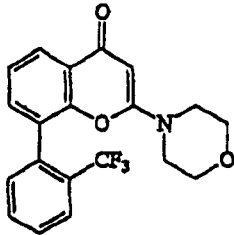
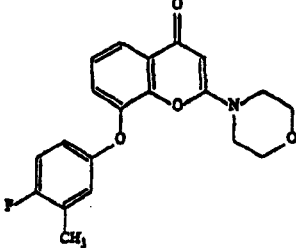
表 III	
TGX	结构
TGX-134	
TGX-102	
TGX-90	
TGX-135	
TGX-173	

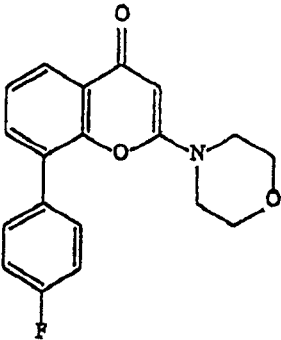
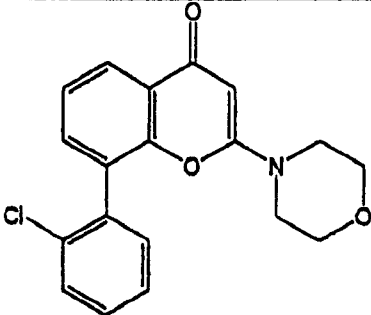
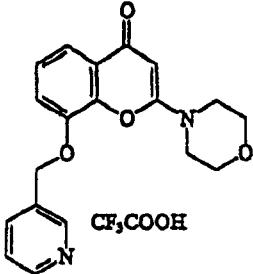
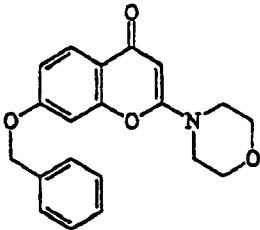
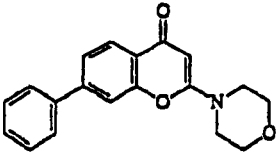
表 III	
TGX	结构
TGX-165	
TGX-146	
TGX-132	
TGX-103	
TGX-136	

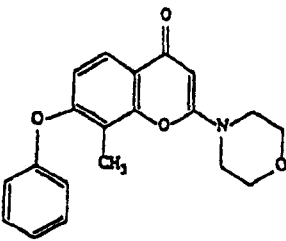
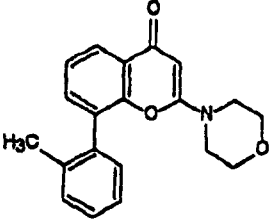
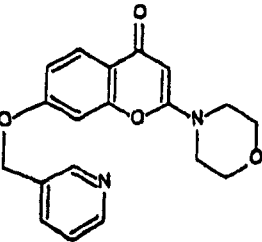
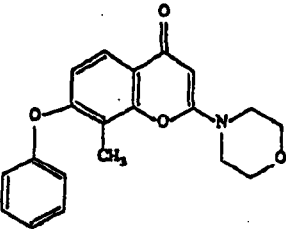
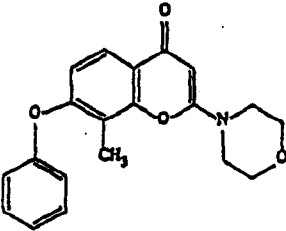
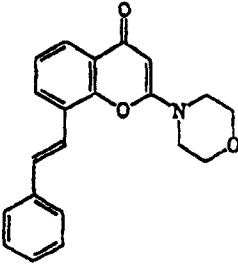
表 III	
TGX	结构
TGX-160	
TGX-145	
TGX-144	
TGX-158	
TGX-157	
TGX-117	

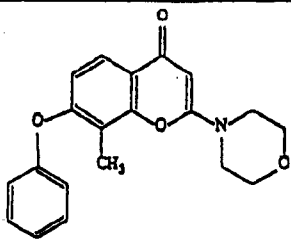
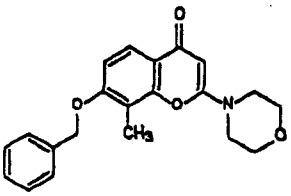
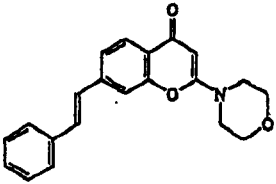
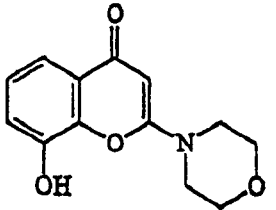
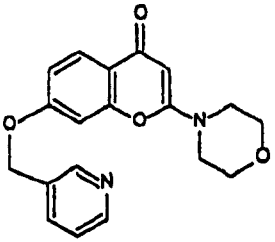
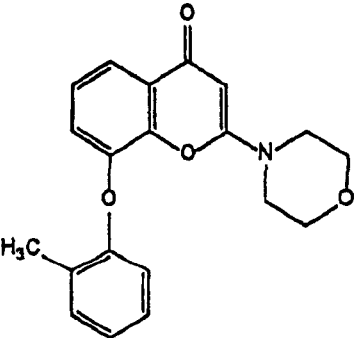
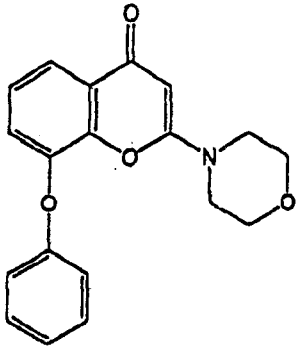
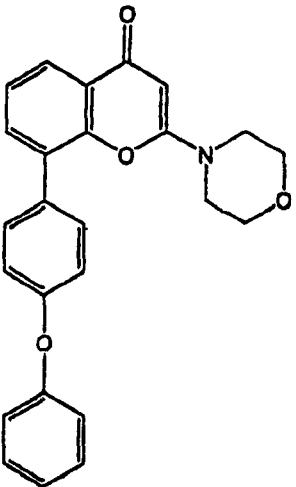
表 III	
TGX	结构
TGX-159	
TGX-154	
TGX-118	
TGX-125	
TGX-129	
TGX-182	

表 III	
TGX	结构
TGX-184	
TGX-166	

5 本发明的另一个目的是提供用于抑制患者体内 PI 3-激酶的方法，该方法包括给予所述患者一定量的本发明的化合物之一，其中所述用量在抑制患者体内磷酸肌醇 3-激酶中是有效的。

10 本发明的另一个目的是提供通过给予需要的患者有效量的本发明化合物之一，用于预防或治疗以下心血管疾病的方法，包括：例如冠状动脉闭塞、中风、急性冠状动脉综合征、急性心肌梗死、再狭窄、动脉粥样硬化和不稳定性心绞痛。类似地，本发明期待通过给予需要的患者有效量的本发明化合物之一，预防或治疗呼吸疾病，例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病和支气管炎，或者癌症，例如神经胶质瘤、前列腺癌、小细胞肺癌和乳腺癌。

本发明的另一个目的涉及通过给予需要的患者有效量的本发明化合物之一，预防或治疗与不正常的白细胞功能有关的疾病，例如

自身免疫疾病和炎性疾病的方法。

在本发明的预防或治疗疾病的方法中，最好以剂量形式给予有效量的本发明化合物之一。在优选的实施方案中，所述剂量优选以片剂(例如配制用于口服、舌下和口含给药的片剂)、胶囊剂(例如包含粉末、液体或控释制剂的胶囊剂)、静脉制剂、鼻内制剂、肌注制剂、糖浆剂、栓剂、气溶胶、口含制剂、经皮制剂或阴道栓剂的形式存在。所述剂量优选包含约 5 至约 500 mg 的化合物，且更优选包含约 25 至约 300 mg 的化合物。

附图说明

图 1 显示在流动型的重组试验(flow-based reconstitution assay)中多种浓度的 TGX-40 对血小板粘附于 vWf 包被的微量载玻片(microslides)的影响的线条图；

图 2 显示在全血流动试验中多种浓度的 TGX-40 对血小板粘附于 vWf 包被的微量载玻片的影响的照片和线条图；

图 3 显示说明在动脉闭塞的动物模型中两种浓度的 TGX-40 对产生规则的循环流量减少(CFRs)的大鼠血液流量的稳定性的影响的线条图；和

图 4 显示说明在全血流动试验中多种浓度的 TGX-84 对血小板血栓形成的影响的线条图。

具体实施方式

在本说明书中，术语“烷基”指的是直链或支链的饱和脂肪烃基团。烷基优选具有 1-6 个碳并且由一个或更多个选自以下的基团任选取代，包括：卤素例如 F、Cl、Br 或 I、CN、CO₂R₃、NO₂、CF₃、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₆ 环烷基、取代或未取代的芳基、OCF₃、OR₃、取代或未取代的胺、NHCOR₃、NH₂SO₂R₃、CONHR₃ 或 SO₂NHR₃，其中 R₃ 为 H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、

取代或未取代的芳基。

术语“环烷基”指的是非杂环(即碳环)或杂环。在这方面,非杂环的实例为取代或未取代的环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环己二酮、环戊二酮、醌等。适宜的杂环烷基包括取代或未取代的吡咯烷、哌啶、哌嗪、2-哌啶酮、氮杂环己烷-2-酮和吗啉基。环烷基在一个或更多个位置上由以下的基团任选取代,包括:卤素例如F、Cl、Br或I、CN、CO₂R₃、NO₂、CF₃、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、OCF₃、OR₃、取代或未取代的胺、NHCOR₃、NHCO₂R₃、CONHR₃或SO₂NHR₃,其中R₃为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的芳基。

术语“芳基”指的是芳族或杂芳族环。芳基的实例为吡咯烷、噻吩、吡咯、吡唑、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、呋喃、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,4-噁三唑、1,2,3,5-噁三唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,2,5-噻二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,3,4-噻三唑、1,2,3,5-噻三唑、四唑、苯、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、茚、萘、吲哚、异吲哚、中氮茚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、喹啉、喹啉、异喹啉、噌啉、2,3-二氮杂萘、喹唑啉、喹喔啉、二氮萘、蝶啶、茛、卞唑、卞啉、吡啶、吩嗪和蒽。芳基在一个或更多个位置上由以下的基团任选取代,包括:卤素例如F、Cl、Br或I、CN、CO₂R₃、NO₂、CF₃、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、OCF₃、OR₃、取代或未取代的胺、NHCOR₃、NHCO₂R₃、CONHR₃或SO₂NHR₃,其中R₃为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的芳基。

已发现本发明的吗啉代基取代的化合物抑制脂质信号酶PI 3-激酶,该酶调节在血液流动条件下的血小板-粘附过程,因此呈现抗血栓形成活性,以及以下详述的其它的药理学性质。PI 3-激酶生成3-磷酸化的PI第二信使,包括磷脂酰肌醇-3-磷酸(PI(3)P)、磷脂酰肌醇

-3,4-二磷酸($\text{PI}(3,4)\text{P}_2$)和磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸($\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3$)。这些第二信使被认为调节不同范围的细胞现象,包括葡萄糖转运、细胞凋亡的预防、囊泡运输、细胞生长和细胞骨架再组织。

就本发明人所知,关于PI 3-激酶抑制剂对在病理生理相关的流动条件下血小板粘附的影响未见公开报道。此外,已发现PI 3-激酶在调节血小板粘附,尤其在生理流动条件下调节血小板粘附当中起至关重要的作用。因此,用本发明的化合物处理血小板可抑制PI 3-激酶的磷酸化脂质产物 $\text{PI}(3)\text{P}$ 、 $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$ 和 $\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3$ 的形成,在流动条件下引起粘附于vWf基质的血小板的明显减少。血小板粘附中的这种减少与异常血小板扩散和血栓形成有关。因为剪切-依赖性的血小板粘附和激活在动脉血栓形成中是重要的,PI 3-激酶对于常见的心血管疾病治疗干涉是重要的目标。

PI 3-激酶的这些抑制剂也在多种其它的疾病状态中具有潜在的治疗用途。例如,PI 3-激酶在促进血管树中即血管平滑肌细胞(Thyberg, 1998, *European Journal of Cell Biology* 76 (1): 33-42)和肺中(气道平滑肌细胞)的平滑肌增生中起重要作用。Krymskaya 等, 1999, *American Journal of Physiology* 277:65-78。血管平滑肌细胞的过量增殖在动脉粥样硬化斑的形成和在侵入血管过程后的新内膜增生的发展中起重要作用。Scwartz 等, 1984, *Progress in Cardiovascular Disease* 26: 355-372; Clowes 等, 1978, *Laboratory Investigations* 39: 141-150。另外,气道平滑肌细胞的过量增殖导致在哮喘和慢性支气管炎开始时 COPD 的形成。因此,PI 3-激酶抑制剂可用于预防血管再狭窄、动脉粥样硬化和 COPD。

PI 3-激酶也在调节肿瘤细胞和在这些细胞经历细胞凋亡生长的倾向中起重要作用。Sellers 等, 1999, *The Journal of Clinical Investigation* 104:1655-1661。另外,PI 3-激酶的脂质产物 $\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3$ 和 $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$ 通过脂质磷酸酶 PTEN 的未控制调节在人体多种恶性肿瘤的发展中起重要作用。Leevers 等, 1999, *Current Opinion in Cell*

Biology 11:219-225。因此, PI 3-激酶抑制剂可用于治疗人体肿瘤。

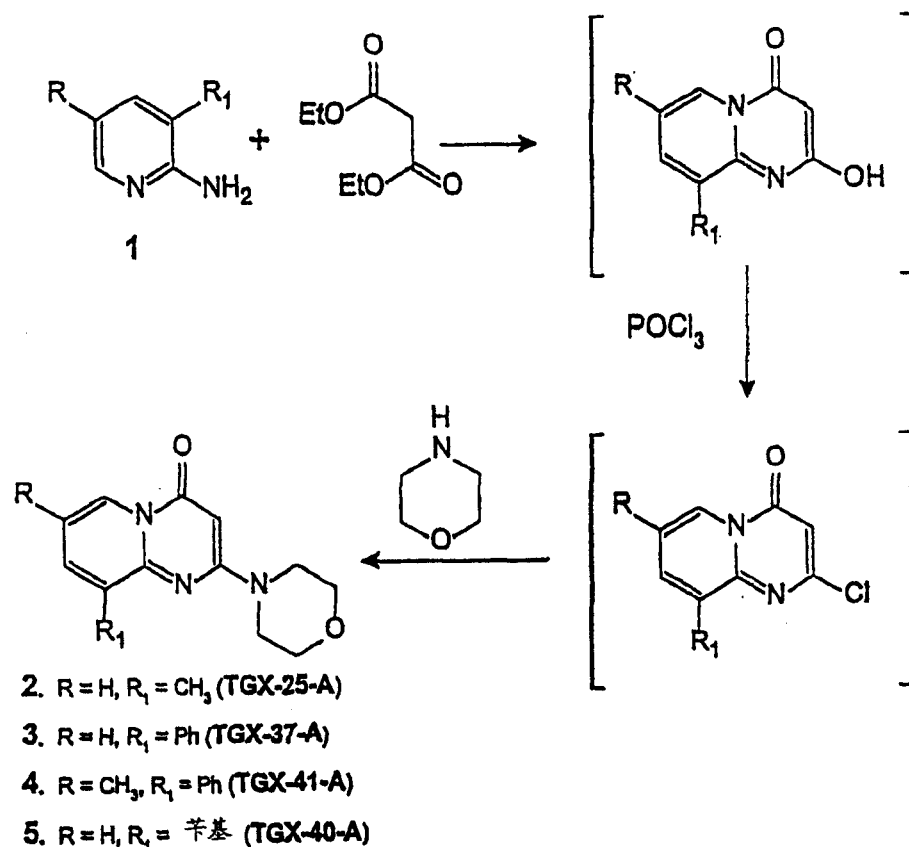
PI 3-激酶在白细胞功能(Fuller 等, 1999, The Journal of Immunology 162 (11): 6337-6340; Eder 等, 1998, The Journal of Biological Chemistry 273 (43): 28025-31)和淋巴细胞功能(Vicente-Manzanares 等, 1999, The Journal of Immunology 163 (7): 4001-4012)中也起重要作用。例如, 粘附于发炎的内皮的白细胞涉及通过 PI 3-激酶依赖性的信号过程激活内源性白细胞整联蛋白。另外, 嗜中性粒细胞中的氧化爆发(Nishioka 等, 1998, FEBS Letters 441 (1): 63-66)和细胞骨架再组织(Kirsch 等, 1999, Proceedings National Academy of Sciences 96 (11): 6211-6216)似乎涉及 PI 3-激酶的信号。因此, PI 3-激酶抑制剂可用于减少白细胞粘附和炎症部位的激活, 因此可用于治疗急性和/或慢性炎性疾病。PI 3-激酶也在淋巴细胞增殖和激活中起重要作用。Fruman 等, 1999, Science 283 (5400): 393-397。已知淋巴细胞在自身免疫疾病中的重要作用, PI 3-激酶抑制剂可用于治疗这类疾病。

通过参照以下实施例(提出这些实施例仅为了说明), 进一步介绍本发明。在这些实施例中不应有任何内容构成对本发明整个范围的限制。

20 实施例 1 吗啉代基取代的吡啶并嘧啶衍生物的制备

使用在本实施例中阐明的常见的合成流程, 仅在起始的 2-氨基吡啶上不同, 可制备本发明的吗啉代基取代的吡啶并嘧啶化合物。具体地讲, 用丙二酸二乙酯处理合适取代的 2-氨基吡啶, 得到羟基取代的吡啶并嘧啶。随后使羟基取代的吡啶并嘧啶与磷酸氯反应, 得到氯代吡啶并嘧啶。最后, 氯代吡啶并嘧啶与吗啉反应, 得到吗啉代基取代的吡啶并嘧啶。

按照以下通用的合成流程, 可制备本发明的吗啉代基取代的吡啶并嘧啶衍生物:



5 起始的取代 2-氨基吡啶(化合物 1)对 TGX-25(化合物 2)为 2-氨基-3-甲基吡啶, 对 TGX-37(化合物 3)为 2-氨基-3-苯基吡啶, 对 TGX-41(化合物 4)为 2-氨基-3-苯基-5-甲基吡啶, 以及对 TGX-40(化合物 5)为 2-氨基-3-苄基吡啶。

10 如下制备 2-氨基-3-苯基吡啶: 将 3-苯基吡啶(300 mg, 2 mmol)溶于对-二甲苯(6 ml)中, 然后加入氨基钠(84 mg, 2.1 mmol)。将反应混合物加热至回流温度 8 小时。使反应混合物冷却, 倾入到冰/水(25 ml)中, 用二氯甲烷提取。用水和盐水洗涤有机提取物, 经无水硫酸钠干燥。经过滤除去硫酸钠, 把滤液蒸发至干, 并由乙醚和石油醚的混合液重结晶, 得到 2-氨基-5-苯基吡啶(95 mg)。将重结晶母液蒸发至干, 经柱层析法(硅胶)纯化, 从而用溶剂乙酸乙酯:石油醚(30:70)洗

15

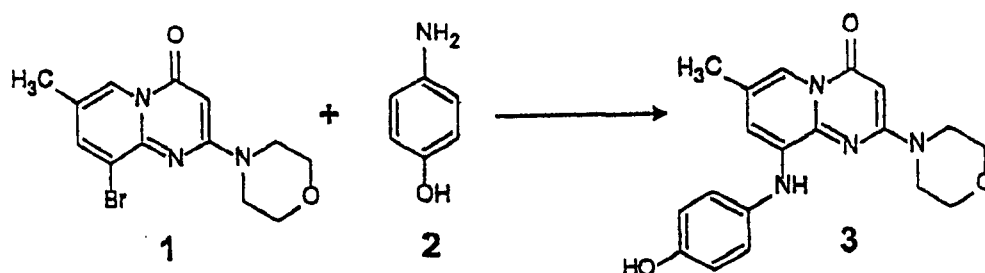
脱。得到为细黄色粉末的要求的产物 2-氨基-3-苄基吡啶(15 mg)。

如下制备 2-氨基-3-苄基-5-甲基吡啶: 将 2-氨基-5-甲基吡啶(10.8 g, 0.1 M)溶于冰乙酸(200 ml)中, 并且加入 N-溴代琥珀酰亚胺(20 g, 0.11 M)。在室温下, 将反应混合物搅拌 17 小时。把反应混合物倾入到冰/水中, 经过滤除去固体。用固体氢氧化钠碱化滤液, 经过滤分离生成的沉淀(12.8 g)。于氮气氛下, 将产物 2-氨基-3-溴代-5-甲基吡啶(3.7 g, 20 mmol)溶于无水 DMSO(100 ml)中。加入苯基硼酸(2.66 g, 22 mmol), 随后加入碳酸钾(9.66 g, 70 mmol)和氯化双(三苯基膦)-合钯(II)(426 mg, 0.6 mmol)。伴随搅拌下, 将反应混合物加热至 80℃ 15 小时。使反应液冷却, 倾入到冰/水中, 经过滤收集粗品产物。用 1 M 盐酸水溶液(200 ml)处理所得的物质, 搅拌 10 分钟, 过滤除去不溶的残余物。用固体氢氧化钠碱化滤液, 过滤得到的黄色沉淀, 干燥, 得到为浅黄色固体的产物 2-氨基-3-苄基-5-甲基吡啶(2.25 g)。

如在 Kelly 等, 1990, The Journal of the American Chemical Society 112:8024 (1990)中描述的那样由 3-苄基吡啶制备 2-氨基-3-苄基吡啶。

如下制备 TGX-40: 于 190-200℃, 用丙二酸二乙酯(12 g)处理 2-氨基-3-苄基吡啶(5.4 g)40 分钟。在相同温度下用氮气流蒸发过量的丙二酸二乙酯。用乙醚将所得到的固体研磨 3 次, 真空干燥(2.4 g, 28%)。然后用过量的 POCl₃ (6 ml)处理羟基嘧啶衍生物(528 mg)并且回流 45 分钟。将反应混合物降至室温并倾入到冰上。过滤得到的沉淀, 干燥(341 mg, 59%)。将粗品氯代衍生物(191 mg)溶于包含吗啉(ml)的乙醇(10 ml)中并回流 4 小时。将反应混合物降至室温, 真空浓缩。用碳酸氢盐水溶液处理残余物, 过滤生成的沉淀, 干燥(151 mg, 78%)。

如下制备 TGX-101:



在回流温度下，于氮气氛中将溴代衍生物(化合物 1)(324 mg, 1mmol)、4-氨基苯酚(化合物 2)(110 mg, 1 mmol)、叔丁醇钾(225 mg, 2 mmol)和 PdCl₂ (dppf)(35 mg, 0.05 mmol)在 THF 中的混合物搅拌 20 小时。使反应混合物冷却，真空浓缩。用水稀释得到的残余物，得到深绿色沉淀，过滤，干燥。通过用乙醚(2 次)和二氯甲烷(2 次)连续研磨进一步纯化该固体，得到要求的产物(化合物 3)(140 mg)。

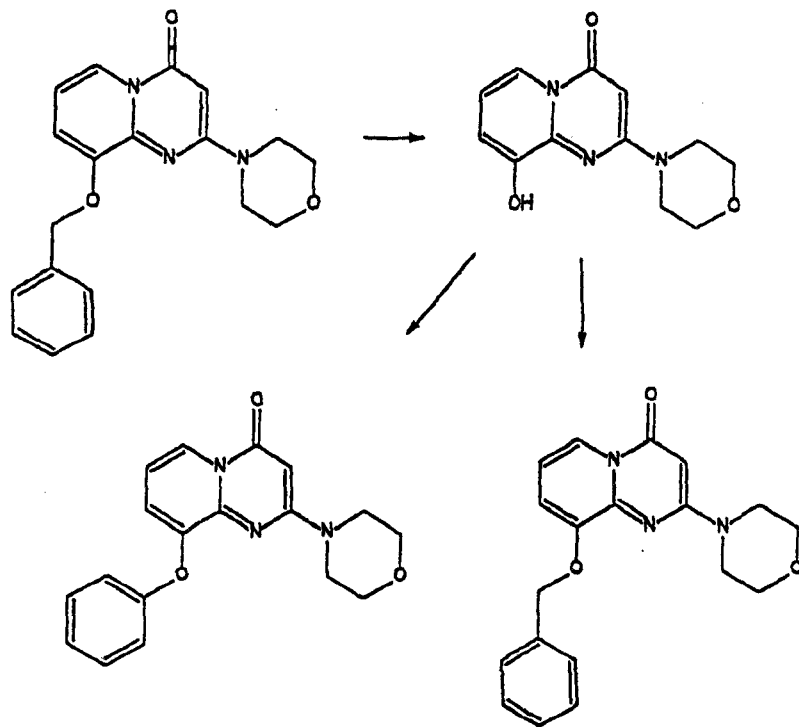
TGX-101 的 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.37 (s, 1H, -OH), 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H, -NH), 7.13 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.65 (br s, 8H), 2.16 (s, 3H)。

通过以上方法，由溴代衍生物(化合物 1)和 4-氯苯胺制备 TGX-107，通过使化合物 1 与 4-氯苄胺偶合制备 TGX-108，通过使化合物 1 与对-甲苯酚偶合制备 TGX-109，通过使化合物 1 与 4-吡啶基胺偶合制备 TGX-112，通过使化合物 1 与 4-氨基吡啶偶合制备 TGX-120。以类似的方法，通过使化合物 1 与合适的取代胺偶合制备 TGX-123 和 TGX-124 和 TGX-126 和 TGX-130。

实施例 28-取代 2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备

按照以下显示的通法，制备 8-取代的 2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮。简言之，通过用三氟甲烷磺酸酐处理，使 8-苄氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-131)脱苄基化，采用 Evans 等, 1998, Tetrahedron Lett. 39:2937-2940 (实施例 2A)的方法，使用芳基硼

酸, 通过铜促进的芳基化, 或者使用芳基甲基卤的碱催化烷基化(实施例 2B), 使所得到的 8-羟基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮衍生化。



5 实施例 2A 2-吗啉基-8-苯氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-141) 8-羟基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

在氮气氛围下, 滴加入三氟甲烷磺酸酐(1 ml, 6.0 mmol)处理 8-苯氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.97 g, 2.9 mmol)的二氯甲烷(50 ml)溶液, 并且在室温下将该混合物搅拌过夜。加入甲醇(20 ml)并把溶液搅拌另外 1 小时, 然后使溶液蒸发至干。用乙酸乙酯溶解残余物, 用盐水洗涤, 干燥, 然后通过硅胶柱使用 0-5% 在乙酸乙酯中的甲醇梯度洗脱。得到为棕色粉末的产物(0.35 g)。

2-吗啉基-8-苯氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-141)

将 8-羟基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.2 g, 0.81 mmol)、苯基硼酸(0.29 g, 2.4 mmol)和乙酸铜(0.20 g, 1.6 mmol)悬浮于二氯甲烷中并且用三乙胺(0.23 ml, 1.6 mmol)处理, 在室温下将混合物搅拌 4 天。把产物吸附于硅胶上并通过硅胶柱用乙酸乙酯洗脱,

得到浅褐色固体(0.026 g)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.45 (t, 4H, $J=5$ Hz), 3.63 (t, 4H, $J=5$ Hz), 5.59 (s, 1H), 6.8 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.45-7.55 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H, $J=9.0$ Hz, 2Hz)。

5 以类似的方法但是使用合适的芳基硼酸也可制备:

8-(4-氟-3-甲基苯基)氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-168)和 8-(2-甲基苯基)氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-182)

实施例 2B 8-(2-氯苯基)甲氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-177)

10 将 8-羟基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(59 mg, 0.24 mmol)溶于乙腈(10 ml)中, 然后用无水碳酸钾(197 mg, 1.4 mmol)处理随后用 2-氯苄基溴(46 mg, 0.29 mmol)处理, 于 80°C , 将混合物搅拌过夜。冷却后, 将混合物直接吸附到硅胶上, 然后通过硅胶柱用乙酸乙酯洗脱。得到为褐色固体的纯化的产物(34 mg)。

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.70 (t, 4H, $J=5$ Hz), 3.80 (t, 4H, $J=5$ Hz), 5.34 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.8 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.30 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=8$ Hz)。

以类似的方法但是使用合适的芳基甲基卤也可制备:

20 8-(2-吡啶基甲基)氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-148);

8-(3-吡啶基甲基)氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-140);

8-(4-吡啶基甲基)氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-185);

25 8-(3-氯苯基)甲氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-176);

8-(4-溴苯基)甲氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-175);

8-(4-叔丁基苯基)甲氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

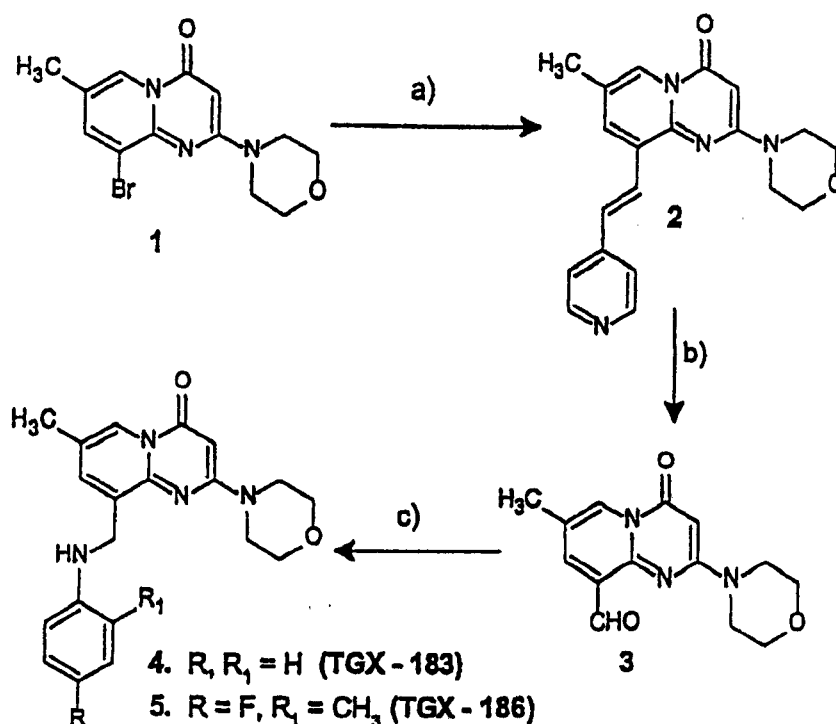
(TGX-169);

和

8-(3-甲氧基苯基)甲氧基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
(TGX-163).

5 实施例 2C 6-甲基-8-苯基氨基甲基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(TGX-183)

按照以下流程合成 TGX-183。在该合成程序中涉及的关键反应为钯催化的乙烯化作用和一步裂解链烯官能团为醛基团。



10 试剂: a). 4-乙炔基吡啶, Cs₂CO₃, PdCl₂(dppf), DMF, 80°C, 16 hrs,
b). CTAP, CH₂Cl₂, 2 hrs, RT, c). i. NaBH₄, 甲醇, 0.5 hrs, RT, ii. 甲
磺酰氯, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C 然后苯胺, 回流, 4 hrs.

醛 3 的制备如下:

15 在氮气氛围下, 于 80°C, 将溴代化合物 1(324 mg, 1mmol)、4-乙炔
基吡啶(0.5 mL)、Cs₂CO₃(0.98 g, 3 mmol)、PdCl₂(dppf)(35 mg)在 DMF
(10 mL)中的混合物加热 16 小时。将反应混合物降至室温并且倾入到
冰中。过滤生成的沉淀, 真空干燥, 无须进一步纯化即可用于下一

步的氧化反应。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.73 Hz, 2H), 7.95 (d, J=16.63 Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.98 Hz, 1H), 7.39 (d, J=6.10 Hz, 2H), 7.19 (d, J=16.48 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)。

5 将由以上反应得到的粗品产物 **2** 溶于二氯甲烷(30 mL)中, 向其中加入高锰酸十六烷基三甲基铵(Bhushan, V.等, *Synthesis*, 431, 1984)(0.5 g)。在室温下将反应混合物搅拌 5 小时。把反应混合物真空浓缩至其原来体积的一半, 并且吸附到硅胶中。经短程柱层析法(硅胶, 乙酸乙酯)分离为黄色固体的需要的产物 **3** (158 mg, 58%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.7 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.66 (br s, 8H), 2.35 (s, 3H)。

10 TGX-183(**4**)的制备如下:

在室温下, 将黄色的醛 **3** (158 mg)悬浮于甲醇(5 mL)中并且与硼氢化钠(20 mg)反应。继续搅拌直到反应液的颜色变为白色。把反应混合物真空浓缩并用水稀释。过滤生成的白色沉淀, 干燥, 得到要求的产物(150 mg), 无须进一步纯化即可用于下一个合成步骤。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.84 (br s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 2.34 (s, 3H)。

15 将先前反应得到的粗品产物(150 mg)悬浮于二氯甲烷(10 mL)中, 向其中加入三乙胺(0.14 mL, 1 mmol)随后在冰冷的温度下加入甲磺酰氯(0.078 mL, 1 mmol)。15 分钟后, 加入苯胺(0.18 ml, 2 mmol)并且回流 4 小时。使反应混合物冷却并用二氯甲烷(50 ml)稀释。用水、盐水洗涤二氯甲烷层, 经硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂后, 经柱层析法(硅胶, 乙酸乙酯)纯化残余物, 得到纯的苯胺衍生物 **4** (TGX-183)(120 mg)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.74 (br t, 1H), 6.61 (br d, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)。

25 TGX-183:

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.52 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (d,

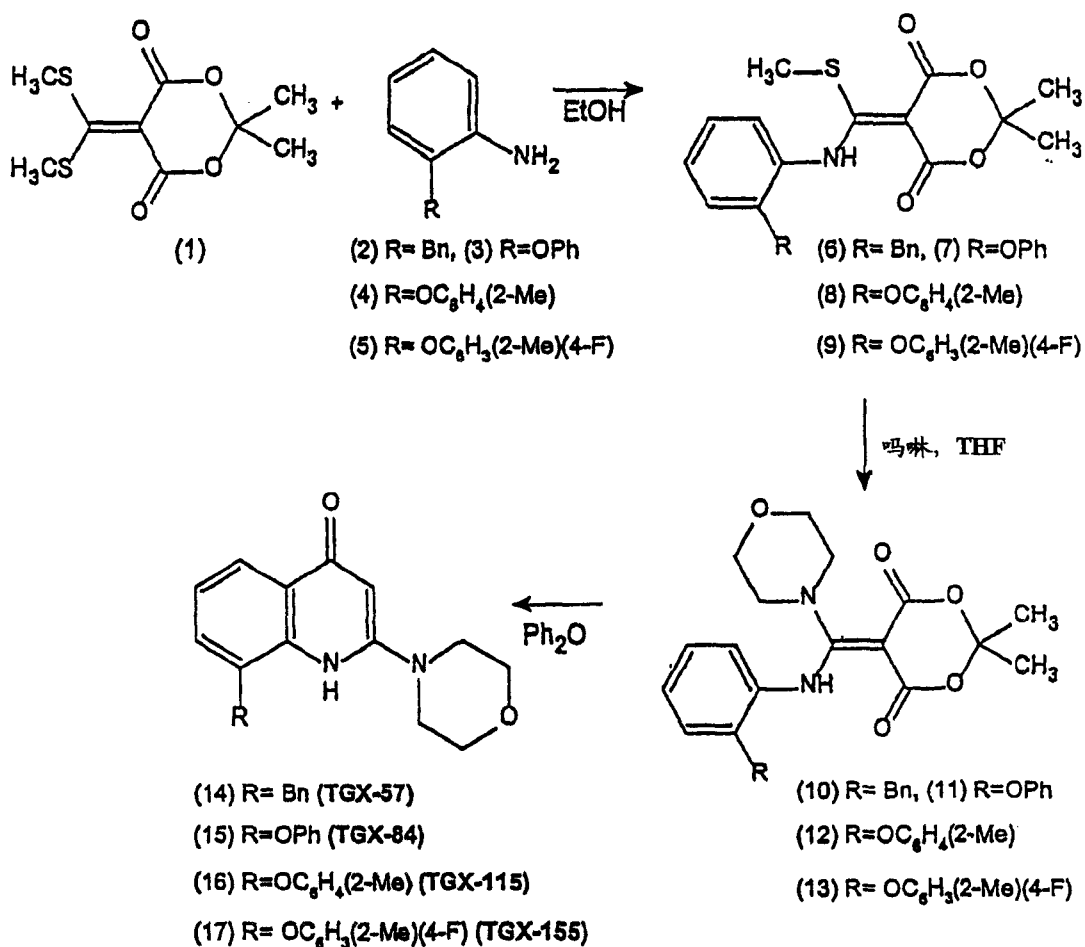
$J=7.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.55-6.50 (m, 3H), 6.20 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, -NH), 5.62 (s, 1H), 4.44 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.66-3.59 (m, 8H), 2.23 (s, 3H)。

按照对 **TGX-183(4)** 描述的方法, 除在合成程序的最后步骤用 4-氟-2-甲基苯胺替代苯胺, 制备 6-甲基-8-(2-甲基-4-氟代苯基)氨基甲基-2-吗啉基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(**TGX-186(5)**)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.87 (dd, $J=9.5, 3.0$ Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.23 (dd, $J=9.0, 4.9$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.52 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, -NH), 4.49 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.67-3.60 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

实施例 3 吗啉代基取代的喹诺酮衍生物的制备

按照以下通用合成流程, 制备本发明的吗啉代基取代的喹诺酮化合物:



通过采用 Huang 等, 1989, Synthesis 317 的方法, 用合适取代的苯胺和 Meldrum 氏酸衍生物(化合物 1)(Huang 等, 1986, Synthesis 967)起始, 制备 TGX-57(化合物 14)、TGX-84(化合物 15)、TGX-115(化合物 16)和 TGX-155(化合物 17)。通过 2-氯代硝基苯与邻-甲苯酚或 4-氟-邻-甲苯酚反应, 依次合成苯胺(化合物 4)和(化合物 5), 得到相应的硝基化合物, 随后经 Pd 催化氢化。

用 2-苄基苯胺(化合物 2)(或 2-苯氧基苯胺, 化合物 3-5)代替 Meldrum 氏酸衍生物(化合物 1), 得到中间体化合物 6 (或化合物 7-9), 它与吗啉反应后生成化合物 10 (或化合物 11-13)。最后, 通过使化合物 10 (或化合物 11-13)在二苯基醚中回流 15 分钟构成需要的喹啉酮骨架。

如下制备苯胺(化合物 4 和 5): 于 80℃, 将 2-氯代硝基苯(5.68 g, 36 mmol)、邻-甲苯酚(或 4-氟-邻-甲苯酚)(40 mmol)和碳酸钾(14.9 g, 108 mmol)在 DMSO(120 mL)中的混合物搅拌 18 小时。加入水(60 mL)并且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)提取反应混合物。依次用 1 M 氢氧化钠(3 x 100 mL)和氯化钠的水溶液(100 mL)洗涤合并的有机提取液, 干燥(硫酸钠), 减压下蒸发, 得到相应的硝基化合物(95-100%)。在环境温度下, 于乙醇中将硝基化合物 Pd/C 催化氢化 7 小时, 得到需要的苯胺。过滤催化剂并且减压下蒸发得到的滤液, 得到为棕色油(90-95%)的苯胺(化合物 4)(或化合物 5)。粗品苯胺(化合物 4-5)无须进一步纯化即可用于随后与 Meldrum 氏酸衍生物(化合物 1)的反应。

如下制备 5-[苯胺基(甲硫基)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 6-9): 于 140℃, 将 5-[双(甲硫基)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 1)(2.48 g, 10 mmol)、2-取代苯胺(化合物 2)(或化合物 3-5)(10 mmol)在乙醇(25 mL)中的混合物加热 4.5 小时。减压下蒸发溶剂, 得到粗品黄色的油, 使用石油醚/乙酸乙酯(9:1 然后 3:1)作为洗脱液, 经快速层析法纯化后, 得到化合物 6(或化合物 7-9)(68-77%)。

5-[2-苄基苯胺基(甲硫基)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 6)的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.73 (6H, s, CH_3), 1.89 (3H, s, CH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 7.08-7.41 (9H, m, CHAr)。5-[甲硫基-(2-苯氧基苯胺基)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 7)的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.62 (6H, s, CH_3), 2.20 (3H, s, CH_3), 6.90-7.72 (9H, m, CHAr)。5-[2-(2'-甲基苯氧基)苯胺基(甲硫基)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 8)的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.70 (6H, s, CH_3), 2.25 (3H, s, CH_3), 2.31 (3H, s, CH_3), 6.80-7.44 (8H, m, CHAr)。5-[2-(4'-氟代-2'-甲基苯氧基)苯胺基(甲硫基)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 9)的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.72 (6H, s, CH_3), 2.22 (3H, s, CH_3), 2.33 (3H, s, CH_3), 6.72-7.44 (7H, m, CHAr), 7.8 (1H, s, NH)。

如下制备 5-[苯胺基(吗啉代)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 10-13): 于回流温度下, 将 5-[苯胺基(甲硫基)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 6)(或化合物 7-9)(18 mmol)和吗啉(3.15 mL, 36 mmol)在四氢呋喃(100 mL)中的混合物加热过夜。蒸发溶剂并用乙醚洗涤粗品黄色固体, 得到为白色固体的化合物 10 (或化合物 11-13)(90-95%)。5-[2-苄基苯胺基(吗啉代)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 10)的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.04 (6H, s, CH_3), 3.39 (4H, t, J 4.9 Hz, CH_2), 3.70 (4H, t, J 4.9 Hz, CH_2), 6.55 (1H, d, J 7.5 Hz, CHAr), 6.95 (1H, td, J 7.5, 1.2 Hz, CHAr), 7.08-7.23 (7H, m, CHAr)。5-[吗啉代-(2-苯氧基苯胺基)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 11)的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.60 (6H, s, CH_3), 3.31 (4H, t, J 4.7 Hz, CH_2), 3.71 (4H, t, J 4.7 Hz, CH_2), 6.92-7.35 (9H, m, CHAr)。5-[2-(2'-甲基苯氧基)苯胺基(吗啉代)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 12)的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.67 (6H, s, CH_3), 2.19 (3H, s, CH_3), 3.32 (4H, t, J 4.6 Hz, CH_2), 3.74 (4H, t, J 4.6 Hz, CH_2), 6.73 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz, CHAr), 6.90 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz, CHAr), 7.08-7.24 (6H, m, CHAr),

9.51 (1H, s, NH)。5-[2-(4'-氟代-2'-甲基苯氧基)苯胺基(吗啉代)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 13)的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.68 (6H, s, CH_3), 2.17 (3H, s, CH_3), 3.33 (4H, t, J 4.6 Hz, CH_2), 3.74 (4H, t, J 4.6 Hz, CH_2), 6.66 (1H, dd, J 8.0, 1.2 Hz, CHAr), 6.89-7.29 (5H, m, CHAr), 7.41 (1H, t, J 8.0 Hz, CHAr), 9.47 (1H, s, NH)。

如下制备 2-吗啉代-4-喹诺酮(化合物 14-17; TGX-57、TGX-84、TGX-115 和 TGX-155):

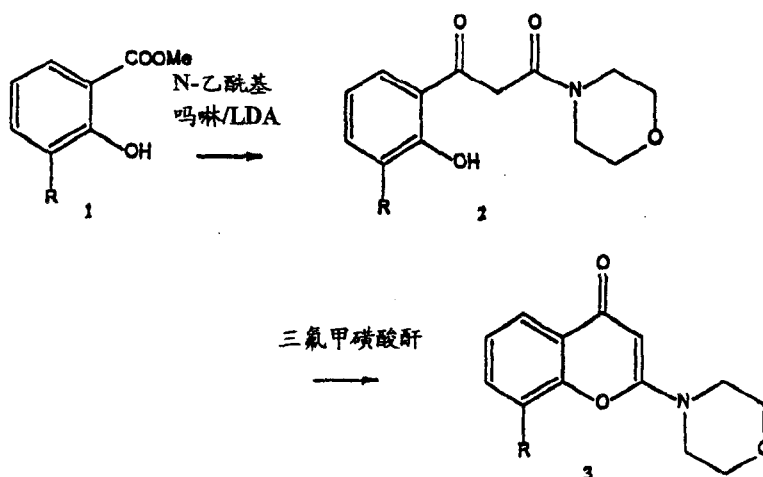
于 240°C 下, 在二苯基醚(3-4 mL)中将 5-[苯胺基(吗啉代)亚甲基]-2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷(化合物 10)(或化合物 11-13)加热 15 分钟。使反应混合物冷却至室温并加入石油醚(bp $60-90^\circ\text{C}$, 30 mL), 得到粗品化合物, 使用石油醚/乙酸乙酯(1:1), 然后乙酸乙酯/甲醇(9:1)作为洗脱液, 经快速层析法纯化后, 得到化合物 14(或化合物 14-17)(40-50%)。8-苄基-2-吗啉代-4-喹诺酮(化合物 14; TGX-57)的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.11 (4H, t, J 4.6 Hz, CH_2), 3.58 (4H, t, J 4.6 Hz, CH_2), 4.44 (2H, s, CH_2), 6.75 (1H, s, CH), 7.21-7.33 (6H, m, CHAr), 7.59 (1H, d, J 7.3 Hz, CHAr), 7.78 (1H, d, J 7.3 Hz, CHAr)。2-吗啉代-8-苯氧基-4-喹诺酮(化合物 15; TGX-84)的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.30 (4H, t, J 5 Hz, CH_2), 3.82 (4H, br.s, CH_2), 5.80 (1H, s, CH), 6.98 (1H, d, J 7.5 Hz, CHAr), 7.09 (2H, d, J 8.0 Hz, CHAr), 7.13 (1H, t, J 8.0 Hz, CHAr), 7.20 (1H, t, J 7.5 Hz, CHAr), 7.40 (2H, t, J 8.0 Hz, CHAr), 7.98 (1H, dd, J 7.5, 1.2 Hz, CHAr)。8-(2'-甲基苯氧基)-2-吗啉代-4-喹诺酮(化合物 16; TGX 115)的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (3H, s, CH_3), 3.33 (4H, t, J 4.8 Hz, CH_2), 3.87 (4H, t, J 4.8 Hz, CH_2), 5.80 (1H, s, CH), 7.01 (1H, d, J 8.1 Hz, CHAr), 7.08 (1H, t, J 8.0 Hz, CHAr), 7.16-7.29 (3H, m, CHAr), 7.32 (1H, d, J 8.0 Hz, CHAr), 7.92 (1H, d, J 8.0 Hz, CHAr), 8.26 (1H, s, NH)。8-(4'-氟代-2'-甲基苯氧基)-2-吗啉代-4-喹诺酮(化合物 17; TGX 155)的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.20 (3H, s, CH_3), 3.35 (4H, t, J 4.8 Hz, CH_2), 3.88 (4H, t, J 4.8 Hz, CH_2),

5.80 (1H, s, CH), 6.65 (1H, d, J 8.1 Hz, CHAr), 6.95-7.10 (4H, m, CHAr), 7.92 (1H, d, J 8.1 Hz, CHAr), 8.23 (1H, s, NH)。

如以上概述的, 用合适的 2-取代苯胺并且与 Meldrum 氏酸衍生物(化合物 3)偶合, 可制备 TGX-99、TGX-106、TGX-111、TGX-113 和 TGX-121。

实施例 4. 吗啉代基取代的苯并吡喃酮衍生物的制备

按照以下取自 Morris 等, 1994, Synth. Commun, 24:849-858 的经修改的通法, 制备 8-(取代)-2-(4-吗啉基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮。简言之, 乙酰基吗啉的烯醇化锂与取代的水杨酸酯(1)反应, 得到中间体水杨酰乙酰胺(salicylacetamide) (2)。(2)采用三氟甲磺酸酐环化脱水, 得到取代的吗啉代基取代的苯并吡喃酮(3)。



将产物(3)的 8-位的具体取代基引入到前体(1)(方法 A)或加工成 2-(4-吗啉基)-8-三氟甲磺酰氧基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(3, $R = CF_3SO_3$) (方法 B 和 C)。

方法 A

实施例 A-1 2-吗啉基-8-(苯基甲基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-90)
3-(苯基甲基)水杨醛

向温热的、搅拌的氢氧化钠(8.0 g)在水(8.0 ml)中的混合物中加入

温热的 2-羟基二苯基甲烷(1)(4.9 g, 27 mmol)的乙醇(4 ml)溶液, 并且把混合物加热至 65℃。将氯仿(4.1 ml)向下加入到水冷凝器中并使生成的混合物开始回流。回流 1 小时后, 在冰上冷却混合物, 用 1 N HCl 酸化至 pH 2, 用乙酸乙酯(3 x 30 ml)提取。干燥(Na_2SO_4)合并的提取液, 除去溶剂, 得到深棕色的胶状物。通过硅胶柱用 0-10% 在石油溶剂油中的乙酸乙酯洗脱产物, 得到黄色的油(1.33 g, 24%)。

3-(苯基甲基)水杨酸甲酯

按照 Sharma 等, 2000, Synth. Commun., 30:397-405 的通法, 滴加入硝酸银(2.0 g, 12 mmol)的水(16 ml)溶液处理搅拌着的 3-(苯基甲基)水杨醛(1.27 g, 6 mmol)的乙醇(16 ml)溶液。然后于 40 分钟内滴加入氢氧化钾(2.69 g, 48 mmol)溶液。于室温把溶液搅拌 6 小时。通过硅藻土垫过滤混合物, 用水(2 x 10 ml)洗涤滤垫。用乙醚(2 x 15 ml)洗涤滤液, 然后用 1 N HCl 酸化。用乙醚(2 x 30 ml)提取乳状悬浮液, 干燥(Na_2SO_4)合并的提取液, 除去溶剂, 得到为褐色固体的 3-(苯基甲基)水杨酸(0.47 g, 34%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.02 (s, 2H), 6.84 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.19-7.32 (m, 6H), 7.79 (d, 1H, $J=8$ Hz), 10.74 (s, 1H)。

向所述酸(0.47 g, 2.1 mmol)的干燥甲醇(40 ml)溶液中加入浓硫酸(0.47 g)并将该溶液加热至回流 96 小时。冷却后, 除去甲醇, 用水(50 ml)溶解残余物, 并用二氯甲烷(3 x 20 ml)提取。干燥(Na_2SO_4)合并的提取液, 除去溶剂。通过硅胶柱用 5% 在石油溶剂油中的乙酸乙酯洗脱残余物, 得到无色的油(0.23 g, 46%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 6.81 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.73 (dd 1H, $J=8$ Hz, 1.5 Hz), 11.10 (s, 1H)。

(4-吗啉基)-3-[2'-羟基-3'-(苯基甲基)苯基]-3-氧代丙酰胺

用在己烷中的正丁基锂(1.6 M, 2.73 ml, 4.4 mmol)处理二异丙胺(0.62 ml, 4.4 mmol)的四氢呋喃(10 ml)冷的溶液并于 0℃ 把该溶液搅拌 10 分钟。加入 4-乙酰基吗啉(0.25 ml, 2.2 mmol)并继续于 0℃ 搅拌另

外30分钟。滴加入在四氢呋喃中的3-(苯基甲基)水杨酸甲酯(0.33 g, 1.4 mmol)并使混合物达到室温且继续搅拌过夜。用1 N HCl中和该溶液, 用二氯甲烷(3 x 30 ml)提取该混合物。干燥(Na_2SO_4)合并的提取液, 除去溶剂。通过硅胶柱用0-10%在二氯甲烷中的甲醇洗脱残余物, 得到浅黄色的油(0.55 g), 其包含残留的4-乙酰基吗啉。产物未经进一步纯化即可如下反应。

2-吗啉基-8-(苯基甲基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-90)

在氮气氛围下, 向搅拌着的部分纯化的(4-吗啉基)-3-[2'-羟基-3'-(苯基甲基)苯基]-3-氧代丙酰胺(0.55 g)的二氯甲烷的溶液中滴加入三氟甲磺酸酐, 并且在室温下把该溶液搅拌过夜。除去溶剂, 以甲醇(10 ml)溶解残余物并继续搅拌另外4小时。除去甲醇并且用半饱和的碳酸氢钠溶液(30 ml)处理残余物, 用二氯甲烷(3 x 20 ml)提取。洗涤(饱和的NaCl)合并的提取液, 干燥(Na_2SO_4), 除去溶剂, 得到橙色固体, 其自乙酸乙酯重结晶, 得到浅桃红色的细针晶(0.12 g, 27%自3)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.32 (t, 3H), 3.69 (t, 3H), 4.19 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.20-7.40 (m, 6H), 8.08 (dd, 1H, $J=8$ Hz, 1.8 Hz)。

实施例 A-2 2-(4-吗啉基)-8-苯氧基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-134)

2,3-二羟基苯甲酸甲酯

滴加浓硫酸(4.2 g)处理2,3-二羟基苯甲酸(3.8 g, 24.6 mmol)在甲醇(300 ml)中的混合物并且于回流温度下将生成的溶液加热过夜。冷却后蒸发溶剂, 将残余物倾入到冰-水中。用二氯甲烷(3 x 50 ml)提取混合物, 干燥(Na_2SO_4)合并的有机部分, 浓缩, 得到浅褐色固体(4.05 g)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.92 (s, 3H), 6.76 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 10.88 (s, 1H)。

3-苯氧基-2-羟基苯甲酸甲酯

向悬浮于二氯甲烷(100 ml)中的 2,3-二羟基苯甲酸甲酯(1.50 g, 8.9 mmol)、苯基硼酸(1.08 g, 8.9 mmol)和乙酸铜(1.62 g, 8.9 mmol)的混合物中加入三乙胺(6.15 ml, 44.5 mmol), 并且于室温下将混合物搅拌 96 小时。除去溶剂, 并且产物通过硅胶柱层析, 用 0-10% 在二氯甲烷中的甲醇梯度洗脱。得到浅黄色油的产物(0.25 g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.97 (s, 3H), 6.86 (t, 1H, $J=8$ Hz), 6.9-7.4 (m, 6H), 7.67 (dd, 1H, $J=8$ Hz, 2 Hz), 10.94 (s, 1H)。

2-(4-吗啉基)-8-苯氧基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-134)

使 N-乙酰基吗啉的烯醇化锂(0.21 g, 1.6 mmol)与 3-苯氧基-2-羟基苯甲酸甲酯(0.25 g, 1.0 mmol)缩合, 随后如上描述的, 用三氟甲磺酸酐(0.60 ml, 3.6 mmol)环化脱水, 得到为灰白色固体的 TGX-134(0.090 g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.22 (t, 4H, 6 Hz), 3.63 (t, 4H, 6 Hz), 5.46 (s, 1H), 6.97 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H, $J=6$ Hz, 4 Hz)。

实施例 A-3 2-(4-吗啉基)-8-三氟甲磺酰氧基-4H-1-苯并吡喃-4-酮 2-羟基-3-三氟甲磺酰氧基-苯甲酸甲酯

向溶于二氯甲烷(50 mL)中的 2,3-二羟基苯甲酸甲酯(2.1 g, 12.5 mmol)中加入吡啶(2.0 ml, 25 mmol)和二甲基氨基吡啶(150 mg, 1.25 mmol)。将混合物冷却至 0°C 并且通过注射器滴加入三氟甲磺酸酐。撤除冰浴并在室温下搅拌 60 小时。用 1 M HCl (20 ml)把有机层洗涤 2 次, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩至干。自乙酸乙酯重结晶该固体, 得到无色结晶(2.5 g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.99 (s, 3H), 6.93 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 11.2 (s, 1H)。

2-(4-吗啉基)-8-三氟甲磺酰氧基-4H-1-苯并吡喃-4-酮

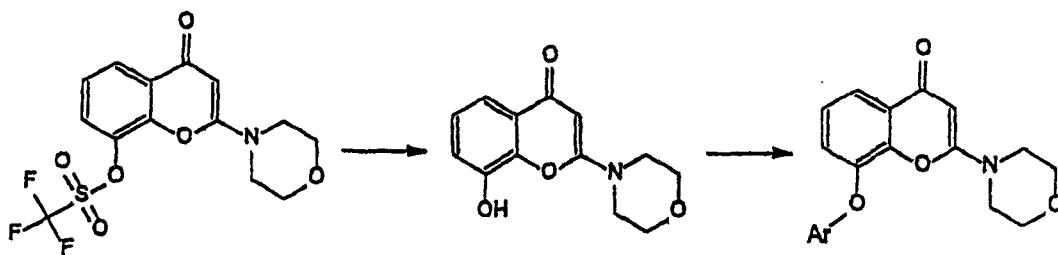
使 N-乙酰基吗啉的烯醇化锂(2.2 ml)与 2-羟基-3-三氟甲磺酰氧基

-苯甲酸甲酯(3.56 g, 11.9 mmol)缩合, 得到水杨酰乙酰胺(3.6 g)。如以上描述的, 产物用三氟甲磺酸酐(5.5 ml)环化脱水得到为无色固体的产物(1.21 g)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.57 (bs, 4H), 3.84 (bs, 4H), 5.52 (s, 1H), 7.38 (t, 1H, J=6.8 Hz), 7.48 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.15 (d, 1H, J=8.0 Hz)。

方法 B

实施例 1-B 2-(4-吗啉基)-8-(4-氟-2-甲基苯基)氧基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-184)



2-(4-吗啉基)-8-羟基-4H-1-苯并吡喃-4-酮

向三氟甲磺酸酯(0.53 g, 1.4 mmol)的 THF (25 ml)溶液中加入叔丁醇钠(0.203 g, 2.1 mmol), 并于室温下, 将混合物搅拌过夜。除去溶剂, 残余物通过硅胶柱直接层析, 用 0-10%在二氯甲烷中的甲醇洗脱, 得到白色固体(0.19 g)。

¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 3.49 (s, 4H), 3.69 (s, 4H), 5.45 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, J=6.8 Hz), 7.31 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。

2-(4-吗啉基)-8-(4-氟-2-甲基苯基)氧基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-184)

向 2-(4-吗啉基)-8-羟基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(77 mg, 0.31 mmol)、4-氟-2-甲基苯基硼酸(48 mg, 0.31 mmol)和乙酸铜(57 mg, 0.31 mmol)悬浮于二氯甲烷(3.1 ml)中的混合物中加入三乙胺(216 μL, 1.56 mmol), 并于室温下, 将混合物搅拌 24 小时。除去溶剂, 产物通过硅胶柱用 0-10%在二氯甲烷中的甲醇洗脱, 得到灰白色固体(37 mg)。

^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz): δ 2.27 (s, 3H), 3.38 (t, 4H, 5 Hz), 3.74 (t, 4H, 5 Hz), 5.51 (s, 1H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, $J=9$ Hz), 8.55 (dd, 1H, $J=9$ Hz, 2 Hz).

以类似的方法也可合成:

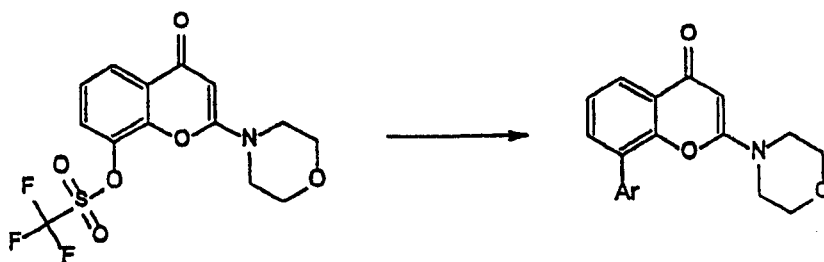
- 5 8-苯氧基-2-吗啉基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-134);
 8-(2-甲基苯基)氧基-2-吗啉基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-182);

和

8-(4-氟-3-甲基苯基)氧基-2-吗啉基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-173)。

10 方法 C

实施例 C-1 2-吗啉基-8-(4-氟代苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-165)



- 15 向于氮气氛下鼓泡的三氟甲磺酸酯(0.20 g, 0.52 mmol)、碳酸钾(0.182 g, 1.38 mmol)的乙腈(10 ml)溶液中加入 4-氟代苯基硼酸(0.089 g, 0.63 mmol), 随后加入乙酸钪(0.012 g, 0.05 mmol), 并于氮气氛下, 将该溶液加热 24 小时。冷却后过滤混合物并用乙腈(10 ml)洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液, 除去溶剂, 得到黄色固体, 将其通过硅胶柱用乙酸乙酯洗脱, 得到无色固体(0.057 g)。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.33 (t, 4H, $J=5.3$ Hz), 3.74 (t, 4H, $J=5.3$ Hz), 5.52 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, $J=10$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.45-7.55 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H, $J=9.0$ Hz, 2 Hz)。

以这种方法, 但是使用合适的芳基硼酸和三氟甲磺酸酯制备以下化合物:

2-吗啉基-8-(2-甲基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-145);
2-吗啉基-8-(2-三氟甲基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-135);
2-吗啉基-8-(2-氯苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-146); 和
2-吗啉基-8-(4-苯氧基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(TGX-166)。

5

实施例 5. 体外 PI 3-激酶试验

使用体外 PI 3-激酶试验, 测定 TGX-25、TGX-33、TGX-37、
TGX-40、TGX-41、TGX-57、TGX-84、TGX-90、TGX-93、TGX-98、
TGX-99、TGX-101、TGX-106、TGX-107、TGX-108、TGX-109、
10 TGX-111、TGX-112、TGX-113、TGX-115、TGX-120、TGX-121、
TGX-123、TGX-124、TGX-126、TGX-127、TGX-130 或 TGX-131
对 PI 3-激酶活性的影响。使用自人血小板作为酶和 PI 作为底物免疫
沉淀的 PI 3-激酶进行该试验。如先前描述的(Susa 等, 1992, The Journal
of Biological Chemistry 267(32): 22951-22956), 通过测量酶促 $[^{32}\text{P}]$ 掺
15 入到 PI 中形成 PI($[^{32}\text{P}]$ -3)P, 将 PI 3-激酶活性定量。

将洗涤后的人血小板在 Triton X-100 裂解缓冲液(10 mM Tris, pH
7.4, 1% Triton X-100, 2 mM EDTA, 1mM PMSF)中裂解 30 分钟。通过
于 15,000 g 下使细胞裂解物离心 10 分钟, 除去 Triton X-100 不溶的
部分。于 4°C, 通过使 500 μg 的细胞裂解物与 1 μg 的抑制 PI 3-
20 激酶的 p85/110 形式的兔抗大鼠抗体和 30 μl 的 50%蛋白 A-琼脂糖
珠混合 2 小时, 将 PI 3-激酶免疫沉淀。通过于 15,000 g 下离心 5 秒,
使这些珠沉淀, 分离蛋白 A-琼脂糖结合的 PI 3-激酶, 用冰冷却的 Triton
X-100 裂解缓冲液洗涤 3 次, 随后用 PI 3-激酶测试缓冲液(20 mM
HEPES, pH 7.4, 1 mM EGTA, 5 mM MgCl_2)洗涤 4 次。

25 于 N_2 氛下, 将保存在 CHCl_3 中的 PI 干燥, 以 330 $\mu\text{g/ml}$ 的最
后的浓度再悬浮于脂质缓冲液(50 mM HEPES, pH 7.2, 1 mM EDTA)
中, 并且于冰上超声处理 6 分钟。通过使免疫沉淀的 PI 3-激酶与 40 μl
的 PI、10 μl 的 ATP (1 mM)和 ^{32}P -r-ATP (0.5 μCi , 1 $\mu\text{Ci/nmol}$)、

10 μl 的 10x 激酶缓冲液混合 20 分钟, 用水调至最后的测试体积 100 μl , 生成 $\text{PI}([^{32}\text{P}]\text{-3})\text{P}$ 。加入 ATP 之前, 将 TGX-25、TGX-33、TGX-37、TGX-40、TGX-41、TGX-57、TGX-84、TGX-90、TGX-93、TGX-98、TGX-99、TGX-101、TGX-106、TGX-107、TGX-108、TGX-109、
5 TGX-111、TGX-112、TGX-113、TGX-115、TGX-120、TGX-121、TGX-123、TGX-124、TGX-126、TGX-127、TGX-130 或 TGX-131 与 PI 3-激酶一起预先孵育 5 分钟。用 100 μl 的 1 N HCl 终止试验, 并且用 200 μl 氯仿: 甲醇(1:1)和 500 μl 的 2 M KCl 提取 $\text{PI}([^{32}\text{P}]\text{-3})\text{P}$ 产物。使用包含 $\text{CHCl}_3\text{:MeOH:HAC:H}_2\text{O}$ (43:38:5:7)(v:v:v:v)的溶剂体系, 通过薄层层析法解析氯仿相中的 $\text{PI}([^{32}\text{P}]\text{-3})\text{P}$, 并经放射自显影
10 术显示。然后自 TLC 板刮下 $\text{PI}([^{32}\text{P}]\text{-3})\text{P}$ 斑点, 于 53°C, 用 1 ml 的甲胺: 丁醇: 甲醇(42:9:47)(v:v:v)脱酰基化 4 小时, 使用液体闪烁计数器(LKB 1209 RackBETA)定量。

每一种受试化合物的抑制浓度(μM)列于以下表 IV 中。

表 IV	
化合物	IC_{50} (μM)
TGX-25	~11.1
TGX-37	~10.5
TGX-40	~1.5
TGX-41	~9.8
TGX-57	2
TGX-84	0.1
TGX-90	0.1
TGX-93	1
TGX-98	1
TGX-99	1
TGX-101	0.1
TGX-102	0.1
TGX-106	2
TGX-107	1.0
TGX-108	1
TGX-109	1
TGX-111	0.05
TGX-112	0.5
TGX-113	0.5
TGX-115	0.05

表 IV

化合物	IC ₅₀ (μM)
TGX-118	10.0
TGX-120	1.0
TGX-121	0.05
TGX-123	0.2
TGX-124	1.0
TGX-125	25
TGX-126	0.05
TGX-127	0.05
TGX-130	0.2
TGX-131	0.5
TGX-132	1.0
TGX-133	5.0
TGX-134	0.1
TGX-135	0.2
TGX-137	0.05
TGX-138	1.0
TGX-139	1.0
TGX-140	10.0
TGX-141	1.0
TGX-142	2.0
TGX-143	0.15
TGX-144	2.0
TGX-145	2.0
TGX-146	0.5
TGX-147	5.0
TGX-148	10.0
TGX-149	0.5
TGX-151	0.5
TGX-152	0.5
TGX-153	20.0
TGX-154	10.0
TGX-155	0.02
TGX-156	5.0
TGX-157	5.0
TGX-158	5.0
TGX-159	10.0
TGX-160	2.0
TGX-161	0.5
TGX-162	2.0
TGX-163	1.0
TGX-165	1.0
TGX-167	0.05
TGX-168	0.75
TGX-169	7.5
TGX-170	0.2
TGX-173	0.1

表 IV	
化合物	IC ₅₀ (μM)
TGX-174	0.1
TGX-176	0.5
TGX-179	10.0
TGX-180	1.0
TGX-186	0.01

实施例 6. 流动型的重组试验

使用流动型的粘附试验, 检测 TGX-40 对血小板粘附的作用。用
5 红细胞重组成为 50%的血细胞比容之前, 于 37℃, 用 10、25 或 50 μM 的 TGX-40 或者对照缓冲液(0.1% DMSO)预先处理洗涤后的血小板 30 分钟。以 1800 s⁻¹ 的剪切速度, 通过 vWf 包被的微量载玻片使所述血小板和重组的红细胞灌注 1 分钟。通过以 1800 s⁻¹ 洗涤 10 分钟, 除去未粘附的细胞, 并且将粘附的血小板的数目定量且以平均值 ±
10 SEM 表示。如在图 1 中作图阐明的, 当用 10、25 和 50 μM 的 TGX-40 预先处理血小板时, 以剂量依赖方式 TGX-40 抑制血小板粘附的能力显示血小板粘附减少 51、67 和 86%。

实施例 7. 全血流动的试验

15 使用全血流动的试验, 检测 TGX-40 对血小板血栓形成的抑制作用, 因为由洗涤后的血小板形成的血栓是小的和难再现的。伴随轻轻振摇, 用 50、100 或 200 μM 的 TGX-40 或对照缓冲液(0.1% DMSO)孵育抗凝全血 30 分钟, 然后以 1800 s⁻¹ 的剪切速度, 通过 vWf 包被的微量载玻片灌注 2 分钟。通过以 1800 s⁻¹ 洗涤 10 分钟, 除去未粘附
20 的血小板, 并且用 1%草酸铵裂解粘附的红细胞。经通过分光光度法测量在全细胞裂解物中血小板 LDH(U/L)水平, 间接定量血栓形成的水平。灌注全血 2 分钟后, 通过微量载玻片的表面观察富血小板的血栓。如在图 2 的照片中所看到的, 用 TGX-40 预先处理以剂量依赖方式抑制血小板血栓在 vWf 基质上形成的能力。如在图 2 中作图阐

明的, 用 50、100 和 200 μM 的 TGX-40 预先处理全血导致相对于对照组血栓形成减少 25、53 和 80%。

实施例 8. 体内颈总动脉闭塞的动物模型

5 在良好建立的 Folts 等, 1982, Circulation 65:248-255 的动脉血栓动物模型上检测 TGX-40 的抑制作用。该模型用于研究抗血栓形成药对于碾压损伤后动脉狭窄反应的体内凝固时间的影响。

10 将麻醉大鼠的颈总动脉解剖出来, 把电磁流量探测器放置在动脉周围以测量血流量。邻近该流量探测器, 用覆盖硅酮管的手术钳夹住动脉以引起对血管壁内膜和中层的损伤。将合适内径的结扎或塑料柱体放置到动脉周围以使动脉直径减少 70%。

15 血小板聚集在狭窄和损伤的动脉血管的区域, 逐渐形成闭塞性血小板血栓, 正如所观察到血流量的减少。当血栓形成时, 血压升高, 引起血栓成为碎片并栓塞狭窄部位的末梢。如果血栓不能自发地栓塞, 轻轻地振动狭窄的区域以取出血栓。这引起血流量的突然恢复。血小板再次聚集在狭窄和损伤的动脉血管的区域, 重复血栓栓塞模式。急性血小板介导的血栓形成接着栓塞在血液流动中引起周期性流量减少(CFR)。一旦大鼠产生有规则的 CFRs, 通过颈静脉给予抗血栓形成化合物或媒介物对照。

20 在 1.6 mg/kg 和 3.2 mg/kg 的剂量下, 通过颈静脉给予 TGX-40 并且记录血流量的稳定性。如在图 3 中作图阐明的, 在 1.6 mg/kg 和 3.2 mg/kg 下, TGX-40 于 10 分钟内使 90%的治疗组动物恢复为基线, 表明该化合物具有治疗冠状动脉闭塞的用途。

25 实施例 9. TGX-84 对流动下血小板血栓形成的作用

 于 37°C, 用 50、100 或 200 μM 的 TGX-84 或对照缓冲液(0.1% DMSO)将含枸橼酸盐的全血预先处理 10 分钟。以 600 s^{-1} , 通过冯维勃兰德因子-(vWf)包被的毛细管灌注血液 2 分钟。通过以 600 s^{-1} 灌

注缓冲液 2 分钟, 除去未粘附细胞, 并且通过用 1%草酸铵处理, 使任何粘附的红细胞裂解。然后通过加入 1%的 Triton X-100 裂解粘附的血小板并经分光光度法分析乳酸脱氢酶(LDH)水平(U/L)。在图 4 中作图显示结果。如在图 4 中阐明的, 用 50、100、200 μ M 的 TGX-84 预先处理全血导致相对于对照组的血栓形成减少。

实施例 10. 体外酶试验 PI3K 和 PI4K

进行体外酶试验作为初步筛选以测定候选药物的同种型亲和性和特异性。也可测定喹诺酮系列的两个先导化合物(TGX84 和 TGX155)对密切相关的酶家族 PI4K 的亲和性以使化合物的特异性最大化, 因此使潜在的不利的生化反应最小化。

使用识别对于所述酶的两形式为相同的 p85 调节亚单位的抗体, 使 PI3K 的 α 和 β 同种型自血小板裂解物中免疫沉淀。在 Thrombogenix 实验室中 γ 同种型作为重组蛋白产生。以类似的方法, 使用 PI4K 特异性抗体由血小板中分离 PI4K。在抑制剂存在或不存在下, 使用采用磷脂酰肌醇和 ^{32}P 的标准磷酸化试验以便测量所述免疫沉淀中的酶活性。在多种抑制剂的浓度下测定酶活性以便确定 IC_{50} 值。

LY294002 对于 PI3K 的 α/β 同种型的 IC_{50} 与先前报道的值(1-1.5 μM)相一致。

表 V

LY294002 和 Thrombogenic 化合物对 PI3K α/β 同种型的亲和性

化合物	化学类型	PI3K α/β $IC_{50}(\mu M)$	PI3K γ (μM)
LY294002	-	1-1.5	2
TGX-155	QU	0.02	5
TGX-127	QU	0.05	5-10
TGX-115	QU	0.05	5
TGX-167	PP	0.05	5-10
TGX-137	PP	0.05	5
TGX-126	PP	0.05	> 10
TGX-183	PP	0.05	
TGX-184	BP	0.05	
TGX-121	QU	0.05	5
TGX-111	QU	0.05	> 10
TGX-84	QU	0.1	5
TGX-101	PP	0.1	2
TGX-174	PP	0.1	5
TGX-134	BP	0.1	0.2
TGX-102	BP	0.1	2
TGX-90	BP	0.1	3
TGX-143	QU	0.15	2
TGX-173	BP	0.15	

QU-喹诺酮系列；PP-吡啶并嘧啶系列；BP-苯并吡喃酮系列

与它对 PI3K 的高效亲和性相反，TGX155 和 TGX84 对 PI4K 呈现 100 μM 的 IC_{50} 。

实施例 11 酶筛选试验

筛选喹诺酮系列的两个先导化合物 TGX155 和 TGX84 抑制在功

能或底物特异性上与 PI3K 有关的以下 7 种酶的活性，即 ATP 酶、PDE4、酪氨酸激酶 EGF 和 fyn、蛋白激酶 A 和 C 以及酪氨酸磷酸酶。TGX155 和 TGX84 对每一种酶的抑制作用的 IC₅₀ 值大于 100 μM，证实了化合物的目标特异性。

5

实施例 12 细胞增殖试验

使用 K562(白血病衍化)和 U937(monocytic)细胞系，测定来自所有三个化学类型的本发明的化合物的抗增殖活性。通过使用代谢活性比色试验，计算细胞数目并测定细胞生存力，于 4 天内监测化合物的细胞毒活性。

10

TGX 化合物的抗增殖活性 (20 μM, 4 天孵育)	
化合物	%剩余细胞
TGX-168	15
TGX-123	10
TGX-167	1.5
TGX-186	1.5
TGX-40	75

这些数据证实所述化合物可用于防止细胞增殖。因此，本发明的化合物可用于治疗癌症和其它的疾病，例如其中涉及异常细胞增殖的哮喘。

15

实施例 13. 制备和给予包含吗啉代基取代的化合物的药用组合物

本发明另一方面涉及包含与一种或更多种药学上可接受的载体和/或稀释剂一起的本发明的吗啉代基取代的化合物的药用组合物。以下术语“活性成分”可为任何本发明的吗啉代基取代的化合物，或其生理上可接受的盐、溶剂合物或官能衍生物。

20

通过任何便利的方法给予该药用组合物。例如通过口服、静脉、腹膜内、肌内、皮下、皮内或栓剂途径、或通过植入(例如使用缓慢

释放的分子), 可每天、每周、每月或以其它适宜的时间间隔给予不同剂量。如果活性化合物以片剂形式给予, 则片剂包含粘合剂例如黄蓍胶、玉米淀粉或明胶, 崩解剂例如藻酸, 以及润滑剂例如硬脂酸镁。

- 5 适用于注射用途的药用组合物包括灭菌水溶液或分散液, 用于临时调配灭菌注射溶液或分散液的灭菌粉末, 或者以乳膏或其它适用于局部应用的形式。载体可以为溶剂或分散介质, 包括例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、它们的适宜的混合物和植物油。例如, 通过使用包衣物例如卵磷脂, 通过在分散液情况下维持所需要的粒子大小以及使用表面活性剂, 可维持合适的流动性。通过多种抗菌和抗真菌剂, 例如对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚、山梨酸、乙基汞硫代水杨酸钠等, 能够预防经微生物引起的污染。它可优选包含等渗试剂, 例如糖或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收剂, 例如单硬脂酸铝和明胶, 能够延长注射组合物的吸收。
- 10
- 15

通过在合适的溶剂中使以需要的量存在的活性化合物与以上所述的多种其它的成分混合, 随后经过滤灭菌, 制备灭菌注射溶液。通常, 通过将多种灭菌的活性化合物混合到包含基本分散介质和一种或更多种以上描述的成分的灭菌溶媒中, 可制备分散液。在用于制备灭菌注射溶液的灭菌粉末的情况下, 制备的优选方法为真空干燥和冷冻干燥, 得到得自先前灭菌过滤的溶液的活性化合物加上任何另外需要的成分的粉末。

20

例如药用组合物可与惰性稀释剂或与可吸收的食用载体一起口服给予, 可包封在硬或软壳明胶胶囊中, 压制成片剂, 或直接与食物混合。对于口服给药而言, 将活性化合物与赋形剂混合, 并且以吞服片剂、口含片剂、糖锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等的形式使用。这样的组合物和制剂包含至少 1%(重量)的活性化合物。组合物和制剂的百分比可变化并且可介于该单位的

25

约 5-约 80% (重量) 之间。在这样的治疗有效的组合物中活性化合物的量为达到适宜的剂量的量。

片剂、糖锭剂、丸剂、胶囊剂等也可包含粘合剂例如树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶，赋形剂例如磷酸二钙，崩解剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等，润滑剂例如硬脂酸镁，以及可加入甜味剂例如蔗糖、乳糖或糖精或矫味剂例如薄荷、冬青油或樱桃矫味剂。当单位剂型为胶囊剂时，除以上类型的材料以外，它可包含液体载体。多种其它的材料可作为包衣物存在或改变剂量单位的物理形式。例如，可用紫胶、糖或两者包衣片剂、丸剂或胶囊剂。糖浆或酏剂可包含活性化合物、作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、染料和矫味剂例如樱桃或橙矫味剂。当然，用于制备任何剂量单位形式的任何材料在所使用的量下应为药学上纯的和基本上无毒性的。另外，活性化合物可掺入持续释放的制剂和配方中。

如下描述本发明的一些优选药用制剂：

用于口服给药的片剂

用于口服给药的片剂的成分列于以下表 VI 中。通过用列于表 VI 中的前 6 种成分与聚乙烯吡咯烷酮湿法造粒，随后加入硬脂酸镁，然后压制，制备片剂 A、B 和 C。

表 VI			
	每片毫克数		
	片剂 A	片剂 B	片剂 C
活性成分	25	25	25
微晶纤维素	13	-	7
乳糖	78	47	-
淀粉(玉米)	-	9	-
淀粉(预胶凝, NF15)	-	-	32
羟基乙酸淀粉钠	5	-	-
聚乙烯吡咯烷酮	3	3	-
硬脂酸镁	1	1	1
总计	125	85	85

用于舌下给药的片剂:

5 用于舌下给药的两种片剂的成分列于以下表 4 中。通过用列于表 4 中的前 6 种成分与聚乙烯吡咯烷酮湿法造粒, 随后加入硬脂酸镁, 然后压制, 制备片剂 A 和 B。

表 4		
	每片毫克数	
	片剂 A	片剂 B
活性成分	25	25
微晶纤维素	10	-
乳糖	-	36
甘露糖醇	51	57
蔗糖	-	3
阿拉伯胶	-	3
聚乙烯吡咯烷酮	3	-
硬脂酸镁	1	1
总计	90	125

用于口含给药的片剂:

通过将列于以下表 5 中的成分混合, 随后直接压制混合的成分, 制备用于口含给药的片剂。

表 5	
	每片毫克数
活性成分	25
羟丙基甲基纤维素	25
(HPMC)	-
Polycarbophil	39
硬脂酸镁	1
总计	90

5 填充粉末的胶囊制剂:

两种填充粉末的胶囊制剂的成分列于以下表 6 中。通过混合所述成分, 并且用所得到的混合物填充两节-硬明胶胶囊, 制备胶囊制剂 A 和 B。

表 6		
	每胶囊毫克数	
	胶囊 A	胶囊 B
活性成分	25	-
微晶纤维素	45	-
乳糖	153	-
淀粉(1500 NF)	-	117
羟基乙酸淀粉钠	-	6
硬脂酸镁	2	2
总计	225	150

液体填充的胶囊制剂:

5 两种液体填充的胶囊制剂的成分列于以下表 7 中。通过将 Macroglol 4000 BP 熔融，将活性成分分散在熔融物中，以此填充两节-硬明胶胶囊，制备胶囊 A。通过将活性成分分散在卵磷脂和花生油中，用所得到的分散体填充到软的、弹性的明胶胶囊中，可制备胶囊 B。

表 7		
	每片毫克数	
	胶囊 A	胶囊 B
活性成分	25	25
Macroglol 4000 USP	200	-
卵磷脂	-	100
花生油	-	100
总计	225	225

控释胶囊制剂:

10 通过将列于以下表 8 中的前 4 种成分混合和挤压，并且使挤压物团成球状和干燥，制备用于控释的胶囊制剂。用乙基纤维素作为控释膜包衣干燥的小丸，将所得到的的小丸填充到两节-硬明胶胶囊中。

表 8	
	每胶囊毫克数
活性成分	25
微晶纤维素	123
乳糖	62
枸橼酸三乙酯	3
乙基纤维素	12
总计	225

静脉制剂:

通过将活性成分溶于枸橼酸盐缓冲液中,然后用盐酸将溶液的 pH 调至 pH 7,制备包含列于以下表 9 中的成分的静脉制剂。所得到的溶液加至所需体积,随后通过微孔滤膜过滤,填充到灭菌玻璃管形瓶中并且填充后密封和上面加封。

表 9	
	%(重量)
活性成分	2
盐酸(枸橼酸盐缓冲液)	适量至 pH 7
注射用水	加至 100%

鼻内制剂:

通过将活性成分溶于羟基苯甲酸酯的混合物中,然后用在枸橼酸盐缓冲液中的盐酸将溶液的 pH 调至 pH 7,制备包含列于以下表 10 中的成分的鼻内制剂。所得到的溶液加至所需体积,随后通过微孔滤膜过滤,填充到灭菌玻璃管形瓶中并且填充后密封和上面加封。

表 10	
	%(重量)
活性成分	0.5
在枸橼酸盐缓冲液中的盐酸	适量至 pH 7
羟基苯甲酸甲酯	0.2
羟基苯甲酸丙酯	0.2
注射用水	加至 100%

肌肉注射制剂:

通过将活性成分溶于 Glycofurol 中,制备包含列于以下表 11 中的成分的肌肉注射制剂。然后加入苯甲醇并且溶解,用水加至最终

体积 3 ml。随后通过微孔滤膜将混合物过滤，填充到灭菌玻璃管形瓶中并且填充后密封和上面加封。

表 11	
活性成分	0.05 g
苯甲醇	0.1 g
Glycofuro 751	1.45 g
注射用水	适量至 3.00 ml

糖浆制剂:

- 5
- 通过将苯甲酸钠溶于一部分纯水中，然后加入山梨醇溶液，制备包含列于以下表 12 中的成分的糖浆制剂。随后，加入活性成分且溶解。然后将所得到的溶液与甘油混合并且用纯水加至需要的体积。

表 12	
活性成分	0.05 g
山梨醇溶液	1.5 g
甘油	1.0 g
苯甲酸钠	0.005 g
矫味剂	0.0125 ml

栓剂制剂:

- 10
- 通过于 45℃ 的最高温度下，将五分之一的 Witepsol 在带蒸汽夹层的容器中熔融，制备包含列于以下表 13 中的成分的栓剂制剂。然后通过 200 μm 的筛子来筛分活性成分，并且使用配备切割头的 Silverson 混合机将其与熔融的基质混合直到得到平滑的分散体。于 45℃ 维持混合物，向悬浮物中加入剩余的 Witepsol H15，将其搅拌以确
- 15
- 保成为均匀混合物。使全部悬浮物通过 250 μm 不锈钢筛，伴随持续的搅拌，使之冷却至 40℃。在 38-40℃ 的温度下，将 2.0 g 混合物的等分试样填充到合适的塑料模具中。使所得到的栓剂冷却至室温。

表 13	
	每栓剂毫克数
活性成分(63 μm) ¹	50
硬脂肪, USP(Witepsol H15-dynamit NoBel)	1950
总计	2000

¹ 活性成分作为粉末使用, 其中至少 90%的粒子的直径为 63 μm 或以下。

气溶胶制剂:

5 通过将活性化合物与乙醇混合, 并且加入注射用水, 制备包含列于以下表 14 中的成分的气溶胶制剂。随后将该溶液加入到部分抛射剂 22 中, 冷却至-30℃, 并且转移至填充装置中。然后将需要的量加到不锈钢容器中并且用剩余的抛射剂稀释。然后将阀装置安装到容器上。

表 14	
	%(重量)
活性成分	0.25
乙醇	10
注射用水	19.75
抛射剂 22 (氯代二氟代甲烷)	70
总计	100

10 阴道栓剂:

 通过直接混合列于以下表 15 中的成分, 制备阴道栓剂。通过压制所得到的混合物制备阴道栓剂。

15

表 15	
	每阴道栓剂毫克数
活性成分(63 μm) ¹	50
无水右旋糖	470
马铃薯淀粉	473
硬脂酸镁	473
注射用水	1000

¹ 活性成分作为粉末使用，其中至少 90%的粒子的直径为 63 μm 或以下。

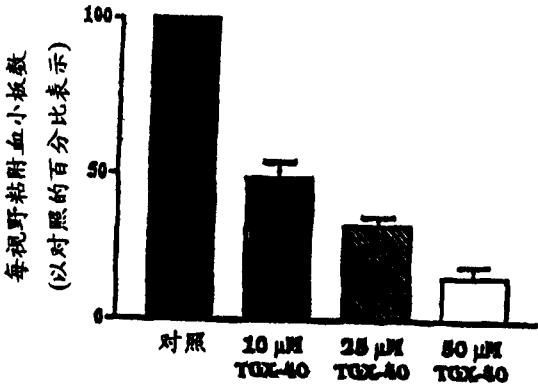


图 1

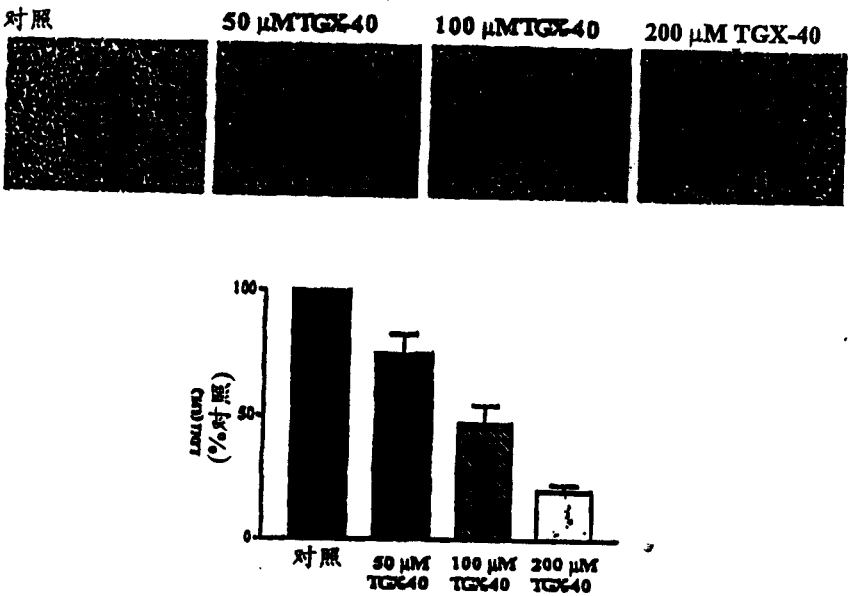


图 2

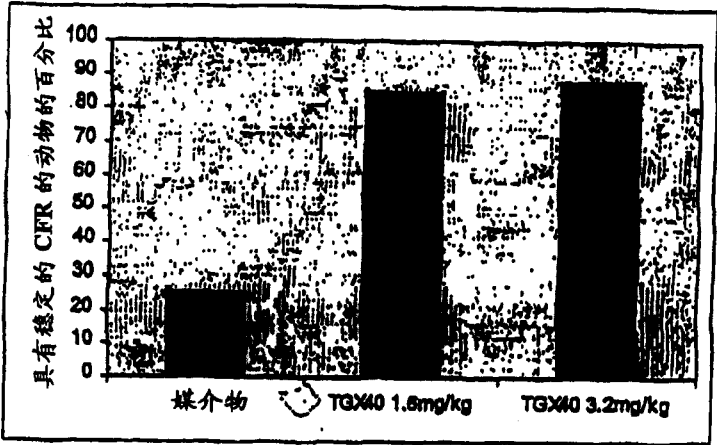


图 3

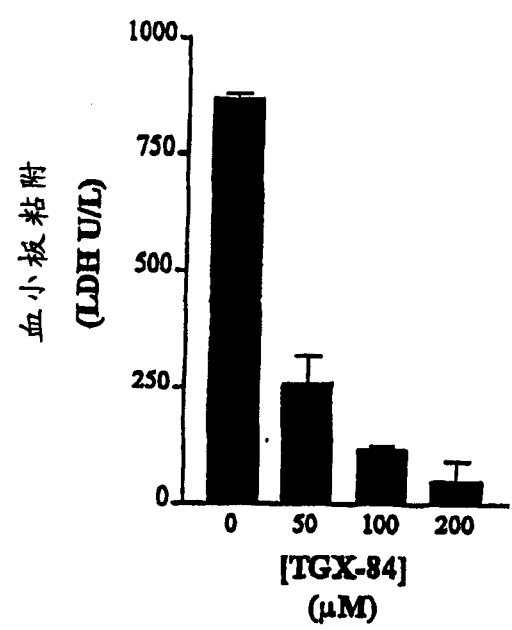


图 4