

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/519

A61P 35/00

//(C07D487/04,257:00,
239:00)



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01811378.8

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1207296C

[22] 申请日 2001.6.13 [21] 申请号 01811378.8

[30] 优先权

[32] 2000.6.22 [33] EP [31] 00202181.4

[86] 国际申请 PCT/EP2001/006747 2001.6.13

[87] 国际公布 WO2001/098302 英 2001.12.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.18

[71] 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 M·G·韦内 P·R·安日博

D·W·恩德

审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 马崇德

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 抑制法尼基转移酶的 1,2 - 增环喹啉对映体

[57] 摘要

本发明涉及(-)-5-(3-氯苯基)- α -(4-氯苯基)- α -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]喹啉-7-甲胺及其医药上可接受的酸加成盐,以及此类化合物做为药物,特别是用于癌症的治疗上的药物的用途。

ISSN 1008-4274

1. (-)-5-(3-氟苯基)- α -(4-氟苯基)- α -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]噻唑啉-7-甲胺化合物及其医药上可接受的酸加成盐。
2. 一种医药组合物，其含有医药上可接受的载体，和做为活性成份的治疗有效量的权利要求1的化合物。
3. 权利要求2的医药组合物，其是剂量单位的形式。
4. 权利要求3的医药组合物，其每一单位剂量形式内含50至300毫克的活性成份。
5. 权利要求3或4的医药组合物，其是为片剂的形式。
- 10 6. 一种制备权利要求2的医药组合物的方法，其中将治疗有效量的活性成份与医药上可接受的载体紧密地混合。
7. 一种制备权利要求1的化合物的方法，其包括处理(±)-5-(3-氟苯基)- α -(4-氟苯基)- α -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]噻唑啉-7-甲胺或其医药上可接受的酸加成盐，使其分开成(+)和(-)对映体，并分离(-)对映体或其医药上可接受的酸加成盐。
- 15

抑制法尼基转移酶的 1, 2-增环喹啉对映体

5 本发明是有关新颖 1, 2-增环喹啉对映体、其制备、包含该新颖化合物的医药组合物和该化合物做为药物的用途以及给予该化合物的治疗方法。

10 致癌基因经常编码有讯号转导通路的蛋白质成份，这导致刺激细胞的生长和有丝分裂。致癌基因在培养细胞中的表达则导致细胞转化作用，其特征为细胞在软琼脂内生长的能力以及呈现非-转化细胞缺乏接触抑制的稠核细胞的生长。某种致癌基因的突变和/或过度表达经常导致人类的癌症。熟知的拉司 (ras) 致癌基因为一种特殊种类的致癌基因，其已在哺乳动物、鸟类、昆虫类、软体动物、植物、真菌、酵母菌中被鉴定出。哺乳动物的拉司致癌基因由三种主要成员所构成 (“同种型”)：H-拉司、K-拉司和 N-拉司致癌基团。这些拉司致癌基因密码为高度关联的蛋白质，总称为 p21^{ras}。一旦其触及质膜，p21^{ras} 15 的突变或致癌基团型会提供一恶性肿瘤细胞的转化或生长失控讯号。在获得此转化潜能之前，此 p21^{ras} 致癌蛋白之前体位于羧基端四肽的半胱氨酸或基必需进行的酶催化法尼基化作用。因此，催化此作用的酶类的抑制剂，即法尼基转移酶，可避免 p21^{ras} 接触细胞膜而阻止拉司-转化肿瘤的异常生长。因此，法尼基蛋白质转化酶抑制剂一般在本技术领域中被视为是对抗拉司致癌基因所造成的转化作用的一种非常有效的肿瘤抗癌剂。

25 由于此突变型拉司致癌基因经常发现于许多人类的癌细胞中，尤其以 50% 以上的结肠和胰脏癌为最显著 (Kohl 等人，科学，第 260 卷，1834 ~ 1837，1993 年)，因此认为法尼基蛋白质转移酶抑制剂可有效对抗这些类型的癌症。

30 在 W097/16443、W097/21701、W098/40383 和 W098/49157 中指出 2-喹诺酮衍生物具有抑制法尼基转移酶的活性。W000/12498、和 00/12499 中指出其它的喹诺酮化合物亦具有抑制法尼基转移酶的活性。

因此, 本发明是有关(-)-5-(3-氯苯基)- α -(4-氯苯基)- α -(1-甲基-1H-咪唑-5-基)四唑并[1,5-a]噻唑啉-7-甲胺和其医药上可接受的酸加成盐类。

在下文中将上述的(-)对映体称为根据本发明的化合物。

- 5 本发明的化合物通常以实际上纯的形式存在, 即实际上无(+)对映体, 例如含量低于5%重量/重量, 优选低于2%重量/重量, 并且以低于1%重量/重量的后一对映体最佳。

- 在上文中所提及的医药上可接受的酸加成盐类意指含医药上无毒性的酸加成盐类形式, 以可形成本发明的化合物。可将该碱性形式的化合物以适当的酸处理使该化合物转化成医药上可接受的酸加成盐类。适当的酸包括, 例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等类似的
10 氢卤酸无机酸; 或例如醋酸、丙酸、羧乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、
15 水杨酸、对-氨基-水杨酸、棕榈酸和其类似有机酸类。

下文中任何时候使用“本发明化合物”一词意指包括医药上可接受的酸加成盐类。

- 根据本发明的(-)对映体可用传统的方法例如与适合的手性酸的反应来分离, 例如以(+)-6-氨基青霉烷酸、右旋或左旋天门冬胺酸、
20 (1S, 3R)或(1R, 3S)-樟脑酸、(1S)或(1R)-10-樟脑磺酸、苄酯基-左旋-脯胺酸、胆酸、去氢胆酸、去氧胆酸、(2S, 3S)或(2R, 3R)二苯甲酰基酒石酸、(2S, 3S)或(2R, 3R)二乙酰基酒石酸、(2S, 3S)或(2R, 3R)-酒石酸、(2S, 3S)或(2R, 3R)二甲苯酰基酒石酸、2,3:4,6-二-邻-亚异丙基-2-酮基-左旋-古洛糖酸、(+)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羧
25 酸、(R)或(S)-4-(2-对氯苯基)-2-羟基-5,5-二甲基-1,3,2-二噁磷-2-氧化物、右旋-葡萄糖酸、右旋或左旋-谷胺酸、右旋-异抗坏血酸、(S)或(R)-2-

羟丙酸、乳糖酸、右旋或左旋-苹果酸、(R)或(S)-扁桃酸、左旋-2-((4-甲氧苄基)磺酰基)-胺基戊二酸、左旋-2-((4-甲基苄基)磺酰基)-胺基戊二酸、(S)-6-甲氧基- α -甲基-2-萘醋酸、(S)-2-(苄基氨基甲酰氧基)-丙酸、(-)-3-萜烷甲酸、(R)或(S)-2-吡咯烷酮-5-羧酸或(R)-四氢噻唑-4-羧酸。接着分离出最后形式的盐类，例如以选择结晶或分级结晶的方法并以碱从中释出所要的对映体。

另外一种从母混合物分离所要的对映体的方法包括利用手性固定相的液态色层分离法。假若其为立体有择反应，此纯对映体形式也可源自于适当起始原料的相应的纯对映体形式。假若其为对映体有择反应，则此纯对映体形式也可源自于适当的外消旋起始原料。通过母对映体混合物和一些手性试剂如酸类或酰氯的一对映体反应而得到非对映异构体混合物，然后再以例如选择或分级结晶或以液态色层分离法将其分离为纯的非对映异构物。此适当的非对映立体异构体可裂成所要求的对映体。

本发明的化合物和其医药上可接受的酸加成盐类具有有价值的医药性质，与其母对映体混合物比较，有明显的法尼基蛋白质转移酶(FPTase)抑制效果。因此，后一混合物的IC₅₀法尼基蛋白质转移酶抑制活性为1.1 nM，而(-)对映体的相应抑制活性则为0.7 nM。

本发明通过给予有效量的本发明化合物而提供一种抑制，包括转化细胞在内的细胞异常生长的方法。细胞异常生长意指细胞与正常调节机制无关的生长(例如失去接触抑制的功能)。此异常生长包括：
(1)表达活性拉司致癌基因的肿瘤细胞(肿瘤)；
(2)拉司蛋白质被活化的肿瘤细胞造成其它基因的致癌突变；
(3)其它增生性疾病的良性和恶性细胞发生异常拉司致癌基因活性。而且，有许多报告认为拉司致癌基因不仅通过直接作用于肿瘤细胞生长而影响生物体内肿瘤细胞的生长，亦会间接影响肿瘤细胞的生长，即通过助长诱导肿瘤的血管生成(Rak. J. 等人，癌症的研究，55, 4575-4580, 1995年)。因此，医药上针对变异的拉司致癌基因在生物体内可抑制固态肿瘤的生长，其部份归因于抑制诱导肿瘤的血管生成。

本发明还通过给予有效量的本发明化合物，例如需要治疗的哺乳类动物(更明确地说如人类)，而提供一种抑制肿瘤生长的方法。特

别是，本发明提供一种通过给予有效量的本发明化合物来抑制表达活性拉司致癌基因的肿瘤生长。可被抑制的肿瘤的例子包括但不限于例如肺癌（例如腺癌以及包括非-小细胞肺癌）、胰脏癌（例如外分泌胰脏癌的胰脏癌）、结肠癌（例如结肠腺癌和结肠腺癌的结直肠癌）、
5 类淋巴系的造血肿瘤（例如急性淋巴球白血病、B-细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤）、骨髓样白血病（例如急性骨髓性白血病（AML））、甲状腺滤泡癌、脊髓发育不全症候群（MDS）、源自于间叶的肿瘤（例如纤维肉瘤、横纹肌肉瘤）、黑色素瘤、畸胎瘤、神经母细胞瘤、神经胶瘤、皮肤良性肿瘤（例如角质棘皮瘤）、乳房癌（例如进化的乳房癌）、
10 肾癌、卵巢癌以及表皮癌。

本发明也提供一种抑制良性和恶性的增生性疾病的方法，其中拉司致癌蛋白的异常活性是致癌基因突变的结果。针对需要治疗的主体给予有效量的本文所述化合物可达到该抑制的效果。本发明的化合物可抑制，例如，良性增生性疾病神经纤维瘤病、或由于突变或酪胺酸
15 激酶致癌基因过度表达而活化的拉司致癌基因所造成的肿瘤。

根据本发明的化合物可应用于其它治疗目的，例如：

a) 治疗癌症时以放射线照射之前、期间或之后给予根据本发明的化合物做为肿瘤起敏作用的射线疗法，例如 W000/01411 中所述；

b) 治疗关节病，例如风湿性关节炎、骨关节炎、幼性关节炎、痛风、多发性关节炎、牛皮癣性开节炎、风度湿性脊椎炎和全身性红斑
20 性狼疮，例如 W000/01386 中所述；

c) 抑制平滑肌细胞的增生，包括血管增生性疾病、动脉粥样硬化和再狭窄，例如 W098/55124 中所述；

d) 治疗炎性疾病，例如溃疡性结肠炎、局部性回肠炎、过敏性鼻炎、移植物和宿主疾病、结合膜炎、气喘、急性呼吸困难症候群（ARDS）、Behcets 氏疾病、移植的排斥、荨麻疹、过敏性皮肤炎、簇状秃发、硬皮病、疹病、湿疹、皮炎、痤疮、糖尿病、全身性线斑性狼疮、川崎氏病、多发性硬化、气肿、囊性纤维变性和慢性支气管炎；
25

e) 治疗子宫内膜组织异位、子宫纤维瘤、功能性子宫出血和子宫
30 内膜增殖；

f) 治疗眼的血管形成包括影响视网膜和方向脉络膜血管的血管萎缩；

g) 治疗产生于异三聚体 G 蛋白质膜固定的病理学, 包括有关伴随生物功能或障碍的疾病; 嗅觉、味觉、光觉、知觉、神经传导、神经变性、内分泌和外分泌腺功能、自体作用和旁分泌的调节、血压、胚胎形成、病毒感染、免疫功能、糖尿病、肥胖病;

5 h) 抑制病毒形体发育, 例如藉抑制病毒蛋白质如肝炎 D 病毒的大型 δ 抗原的异戊烯化 (prenylation) 或异戊烯化-后反应以及治疗人类免疫缺乏症病毒 (HIV) 的感染;

i) 治疗多囊性肾病;

10 j) 抑制包括氧化氮的可诱导氧化氮的诱导作用、或细胞素-居间疾病、败血病休克、抑制非原质性分裂 (apoptosis) 以及抑制氧化氮细胞毒性;

k) 治疗疟疾。

因此, 本发明公开了做为药物用途的本发明的化合物以及用此化合物制造治疗上述一种或多种疾病的药物。

15 为了达到治疗上述疾病的目的, 本发明的化合物可有利地与一种或多种其它抗-癌剂联合使用, 例如选自如顺铂或卡铂的铂配位化合物; 如紫杉醇或克癌易 (docetaxel) 的 taxane 化合物; 如伊立替康或托泊替堪的喜树碱化合物; 如长春花碱、长春新碱或维诺利宾的抗-肿瘤长春花生物碱; 如 5-氟尿嘧啶、吉西他滨或截达瘤 (capecitabine)
20 的抗-肿瘤核苷衍生物; 如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、亚硝基脲氮芥或洛莫司丁的含氮介子或硝基脲烷化剂; 如柔红菌素、阿霉素或去甲氧柔红霉素的抗-肿瘤蒽环衍生物 (anthracycline derivatives); 如 trastuzumab 的 HER2 抗体; 如依托泊苷或替尼泊苷的抗-肿瘤鬼臼毒素衍生物; 以及如雌性激素受体拮抗物或选择雌性激素受体调节剂的抗
25 雌性激素剂, 以他莫昔芬为佳, 或以托米芬、屈洛昔芬、faslodex、和雷洛昔芬代替; 或如依西美坦、anastrozole、来曲唑、和伏罗唑的芳香环转化酶 (aromatase) 抑制剂。

以其医药性质的利用角度来看, 本发明化合物可制成适合给药的各种医药形式。

30 制备本发明的医药组合物, 将有效量的化合物以其碱或酸加成盐形式做为活性成份和医药上可接受的载体充份混合, 视给药的需要该载体可有各种不同的形式。该医药组合物以适合单一给药剂量为佳,

其给药方式以口服、直肠给予、经由表皮、或肠道外的注射较佳。例如，可应用任何医药上可用的介质制成口服形式的组合物，例如，制备如悬浮液、糖浆、酏剂和溶液的口服液体制备物时应用例如水、葡萄糖、油、酒精和其类似物；制备如粉末、丸剂、胶囊和锭剂的制备物时应用例如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、蜕变剂和其类似物。由于锭剂和胶囊为最佳的口服给药方式，此时则应用固态医药载体。应用于肠道外给药的组合物时，其通常应用大量的灭菌水做为载体，但也可包含其它的成份，例如增加其溶解度的成份。注射用的水溶液，例如其载体可能包含生理盐水、葡萄糖溶液或生理盐水和葡萄糖的混合溶液。注射用的悬浮液也可以适当的液态载体、悬浮剂和其类似物制备。经由表皮给药的组合物，其载体可应用渗透加强剂和/或适合的湿润剂，选择性地加入小量的天然添加剂，此添加剂不能对皮肤造成有害的作用。该添加剂的作用为增加使用于皮肤的容易性和/或可能有助于组合物的制备。此组合物可用各种不同的方式给予，例如经由皮肤径路、局部涂敷、或做为软膏使用。

将上述医药组合物制成方便给予和统一剂量的单位剂量形式可获得很大的益处。使用于说明书和专利要求书中的剂量单位形式指在物理上适合单独给予的独立单位剂量，每一单位内含能产生预期治疗效果的预定剂量的活性成份并配合所需要的医药上载体。此剂量单位形式的例子为锭剂（包括刻划或包覆锭剂）、胶囊、丸剂、粉末包、薄片、可注射溶液或悬浮液、茶匙、食匙和其类似方法，以及其的分隔复剂。

熟悉本技术领域的人很容易从上述的测试结果决定其有效剂量。一般要求的有效剂量约从 0.01 毫克/公斤至 100 毫克/公斤体重，特别以 0.05 毫克/公斤至 10 毫克/公斤体重较佳。一般成年人每日给予剂量以 10 至 600 毫克，以 50 至 500 毫克为佳，并且特别以 100 至 400 毫克的活性成分较佳，以 200 或 300 毫克的剂量最佳。可将此所需剂量在适当间隔时间内每日分成 2、3、4 次或以上的次剂量分开给予。该次剂量可制备成单位剂量形式，例如，每一单位剂量形式内含 10 至 500 毫克的活性成份，并且以含 50 毫克至 300 毫克的活性成份较佳；单位剂量以含 50 毫克、100 毫克、200 毫克或 300 毫克的活性成份较佳。

提供下列实例做为说明:

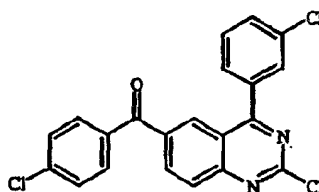
试验部份

以下“THF”代表四氢呋喃，“DIPE”代表二异丙醚和“EtOAc”代表醋酸乙酯。

5 实例

a) 制备

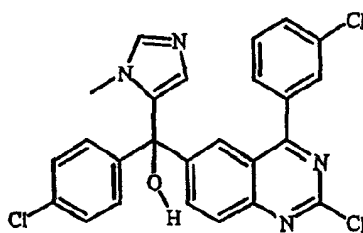
中间体 (2)



如 W098/49157 中所述在 POCl_3 (100 毫升) 中制备 6-(4-氯苯甲酰基)-4-(3-氯苯基)-2(1H)-喹唑啉酮(中间体 1) (0.0506 mol) 并搅拌和回流 1 小时。将溶剂蒸发至干。其残留物于 CH_2Cl_2 中萃取数次。将溶剂蒸发至干。再将残留物以 CH_2Cl_2 萃取。将此混合物倒入冰/ NH_4OH 。分离有机层、干燥(MgSO_4)、过滤, 并将溶剂蒸发至干。将此残留物(24.2 克)从 CH_3CN 中结晶。将沉淀物过滤出并干燥, 得到 19.8 克熔点为 152°C 的中间体 (2) (94%)。

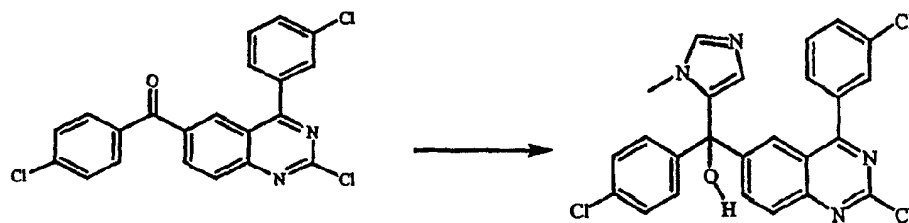
b) 制备

中间体 (3)



将溶于己烷(1.6 mol) (90 毫升) 的正丁基锂溶液于 -70°C 的氮气氛下滴加入溶于 THF (120 毫升) 的 1-甲基咪唑(0.144 mol) 混合物。此混合物于 -70°C 下搅拌 15 分钟。于 -70°C 下滴加氯三乙基甲硅烷(0.148 mol), 并于此温度下将此混合物搅拌 15 分钟。滴加溶于己烷(1.6 mol) (80 毫升) 的正丁基锂溶液。将此混合物于 -70°C 下搅拌 15 分钟。滴加溶于 THF (300 毫升) 的中间体 (2) (0.0822 mol) 的混合物。将此混合物于 -70°C 下搅拌 1 小时、水解, 以 EtOAc 萃取并倾析。

将其有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发溶剂。以柱色谱分析法用硅胶将此残留物纯化。收集纯化的流份, 并将溶剂蒸发, 得到 24.9 克 (61%) 的中间体 (3)。



5

中间体 2

中间体 3

c) 将中间体 (3) (0.0061 mol) 和溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) (20 毫升) 的叠氮化钠 (0.0079 mol) 的混合物于 50°C 下搅拌 18 小时。待冷却至室温后将其倒入冰水中。将沉淀物过滤出、用水充分清洗后再以 CH_2Cl_2 萃取。将有机溶液干燥、过滤并将溶剂蒸发。将此残留物从 CH_3CN DIPE 中结晶。将沉淀物过滤出并干燥, 得到 2.3 克 (75%) 溶点为 $232 \sim 233^\circ\text{C}$ 的 (\pm)-5-(3-氯苯基)- α -(4-氯苯基)- α -(1-甲基-1H-咪唑-5-基) 四唑并 [1,5-a] 喹唑啉-7-甲醇 (中间体 4)。

d) 中间体 (4) (0.0573 mmol) 和磺酰脲 (300 克) 的混合物于 160°C 下搅拌 5 小时后使其冷却。加入冰水、然后加入二氯甲烷, 并将此混合物置于塞力特硅藻土上过滤。分离有机层、干燥 (MgSO_4)、过滤, 并使溶剂蒸发至干。以柱色谱分析法用硅胶将此残留物纯化。收集纯化的流份, 并将溶剂蒸发, 得到 7.5 克 (26%) (\pm)-5-(3-氯苯基)- α -(4-氯苯基)- α -(1-甲基-1H-咪唑-5-基) 四唑并 [1,5-a] 喹唑啉-7-甲胺 (中间体 5)。

e) 将中间体 (5) 分开成为其对映体, 并以柱色谱分析法在 Chiralpak AD[®] (洗脱液: 正己烷/EtOH 50/50; 15 ~ 35 微米) 上将其纯化。收集纯化的第一 (A) 流份, 并将其溶剂蒸发, 得到 3.3 克的残留物, 将其从 CH_3CN /DIPE 中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 得到 2.55 克 (-)-5-(3-氯苯基)- α -(4-氯苯基)- α -(1-甲基-1H-咪唑-5-基) 四唑并 [1,5-a] 喹唑啉-7-甲胺 (化合物 1) $[\alpha]_D^{20} = -7.16^\circ$ ($c=5$ 毫克/毫升 MeOH); 溶点 $=178 \sim 180^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz) δ ppm: 8.73 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.38 (dd, $J=8.6\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 1H); 7.74 ~ 7.67 (m, 3H);

7.64 (s, 1H) ; 7.62 ~ 7.56 (m, 2H) ; 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H) ;
 7.21 (d, J=8.6Hz, 2H); 5.93 (s, 1H), 3.43 (s, 3H); 3.40 (s, 宽, 2H);
 MS (电喷, 模式位置 OR=50v) m/z: 501 ~ 505 (M+H) +; 473 ~ 477,
 391 ~ 395, 83; 元素分析 (C₂₅H₁₈C₁₂N₈) C 计算值 59.89 实测值 59.71,
 5 H 计算值 3.62 实测值 3.52, N 计算值 22.35 实测值 22.17。此化
 合物以 HPLC (Chiralpak AD[®]10 微米, 洗脱液: 正己烷/乙醇 50/50)
 测定含少于 0.5% 重量/重量的 (+) 对映体。

收集第二 (B) 流份, 在蒸发后得到 3.3 克的残留物, 并将其从
 CH₃CN/DIPE 中结晶。将其沉淀物过滤出并干燥, 得到 2.6 克的 (+) -
 10 5-(3-氯苯基)- α -(4-氯苯基)- α -(1-甲基-1H-咪唑-5-基) 四唑并
 [1,5-a] 嗪啉-7-甲胺 (化合物 2) $[\alpha]_D^{20} = +5.9^\circ$ (c=5 毫克/毫升
 MeOH)。此化合物以 HPLC (Chiralpak AD[®]10 微米, 洗脱液: 正己烷/
 乙醇 50/50) 测定时含 4% 重量/重量的 (-) 对映体。

15 C. 医药学实例

实例 C. 1: “生体外测定法尼基蛋白质转移酶的抑制作用”

W098/40383 第 33 ~ 34 页中描述了生体外测定法尼基蛋白质转移
 酶的抑制作用。

实例 C. 2: “拉司-转化细胞表型逆转测定”

20 W098/40383 第 34 ~ 36 页中描述拉司-转化细胞表型逆转测定。

实例 C. 3: “法尼基蛋白质转换酶对次级肿瘤模型的抑制作用”

W098/40383 第 37 页中描述法尼基蛋白质转移酶对次级肿瘤模式
 的抑制作用。

D. 组合物的实例: 薄膜-包覆片剂

25 片剂核心的制备

100 克本发明的化合物、570 克乳糖和 200 克淀粉的混合物充分混
 合后再以 5 克的十二烷基磺酸钠和 10 克聚乙烯-吡咯烷酮于约 200 毫
 升水中的溶液湿润。将此湿润的粉末混合物过筛、干燥后再过筛。然
 后加入 100 克微晶纤维双糖和 15 克的氢化植物油。全部混合物均匀地
 30 压制成片剂, 总共 10,000 片, 每片含 10 毫克通式 (I) 的化合物。

包覆

将 5 克乙基纤维素溶于 150 毫升二氯甲烷的溶液加入到 10 克甲基

纤维素溶于 75 毫升变性乙醇的溶液中。然后，再加入 75 毫升二氯甲烷和 2.5 毫升 1, 2, 3-丙三醇。将 10 克聚乙二醇熔化，并使其溶于 75 毫升二氯甲烷。将前一溶液加入前一溶液，然后再加入 2.5 克硬脂酸镁、5 克聚乙烯-吡咯烷酮和 30 毫升的浓颜色悬浮液，并将其全部均质化。

5 以包覆装置将此混合物包覆此片剂的核心。