



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105434432 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 30

(21) 申请号 201510882376. 4

(22) 申请日 2015. 12. 04

(71) 申请人 中国科学院昆明植物研究所
地址 650201 云南省昆明市蓝黑路 132 号

(72) 发明人 周宏宇 李艳 夏成峰 孔令梅
周安坤 王敏

(74) 专利代理机构 昆明协立知识产权代理事务
所(普通合伙) 53108

代理人 谢嘉

(51) Int. Cl.

A61K 31/4035(2006. 01)

A61K 31/403(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

A61P 35/02(2006. 01)

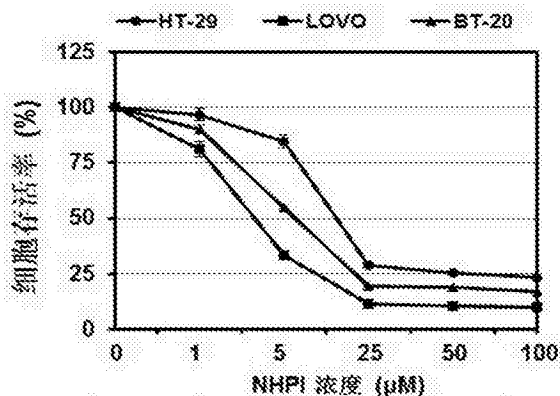
权利要求书2页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

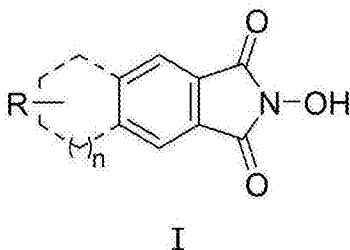
N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用

(57) 摘要

提供 N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物或其药学上可接受的盐在制备 mTOR 信号通路抑制剂中的应用,以及在制备抗肿瘤药物中的应用。本发明证实化合物 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (NHPI) 能够抑制 mTOR 信号通路,能够抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,并且能够抑制乳腺癌裸鼠皮下移植瘤的生长,显示出良好的体内外抗肿瘤效果。本发明所述的化合物用于制备抗肿瘤药物,为肿瘤治疗领域提供了一种新的选择,具有很好的应用价值。

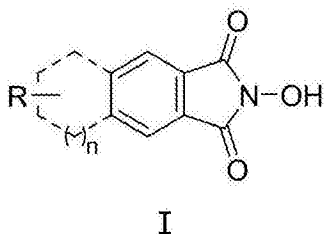


1. 结构式I所示的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物或其药学上可接受的盐在制备mTOR信号通路抑制剂中的应用,



其中,所述的化合物为N-羟基邻苯二甲酰亚胺NHPI,或在苯环上有取代基或并环结构的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类衍生物;所述的药学上可接受的盐为N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物与酸所成的盐或酸性质子被金属离子所取代的钠盐、钾盐、镁盐、钙盐;所述的与酸所成的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐或苹果酸盐。

2. 结构式I所示的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物或其药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的应用,



其中,所述的化合物为N-羟基邻苯二甲酰亚胺NHPI,或在苯环上有取代基或并环结构的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类衍生物;所述的药学上可接受的盐为N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物与酸所成的盐或酸性质子被金属离子所取代的钠盐、钾盐、镁盐、钙盐;所述的与酸所成的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐或苹果酸盐。

3. 如权利要求2所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,其特征在于所述化合物NHPI抗肿瘤作用是通过抑制mTOR信号通路,抑制mTORC1下游经典蛋白S6K和4E-BP1的磷酸化水平,以及mTORC2下游蛋白Akt在S473位的磷酸化,进而抑制肿瘤细胞的增殖,诱导其凋亡。

4. 如权利要求2所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,其特征在于所述化合物NHPI抗肿瘤作用是通过抑制BT-20细胞、Lovo细胞和HT-29细胞的增殖,阻滞人结肠癌细胞周期于G₂/M期,诱导人乳腺癌细胞BT-20的细胞凋亡,抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长,并具剂量依赖性。

5. 如权利要求2所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,其特征在于所述的肿瘤为头颈部肿瘤、呼吸系统肿瘤、消化系统肿瘤、泌尿系统肿瘤、骨骼系统肿瘤、妇科肿瘤、血液系统肿瘤、其他类型肿瘤。

6. 如权利要求5所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,其特征在于其中所述的头颈部肿瘤为甲状腺癌、鼻咽癌、脑膜癌、听神经瘤、垂体瘤、口腔癌、颅咽管瘤、丘脑和脑干肿瘤、血管源性肿瘤或颅内转移瘤;所述的呼吸系统肿瘤为肺癌;

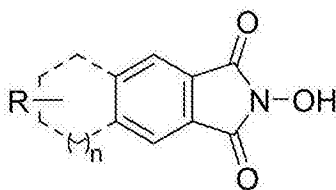
所述的消化系统肿瘤为肝癌、胃癌、食管癌、大肠癌、直肠癌、结肠癌或胰腺癌；所述的泌尿系统肿瘤为肾癌、膀胱癌、前列腺癌或睾丸癌；所述的骨骼系统肿瘤为骨癌；所述的妇科肿瘤为乳腺癌、宫颈癌或卵巢癌；所述的血液系统肿瘤为白血病、恶性淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

7. 如权利要求5所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用，其特征在于其中所述的其他类型肿瘤为恶性黑色素瘤、神经胶质瘤或皮肤癌。

8. 药物组合物，包含治疗肿瘤有效量的权利要求1所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物或药学上可接受的盐和药学可接受的载体或赋形剂，其中所述的药学上可接受的盐为N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物与酸所成的盐或酸性质子被金属离子所取代的钠盐、钾盐、镁盐、钙盐；所述的与酸所成的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐或苹果酸盐。

9. 如权利要求7所述的药物组合物，其特征在于其中所述的药物组合物为片剂、胶囊剂、水性混悬剂、油性混悬剂、可分散的粉剂、颗粒剂、锭剂、乳剂、糖浆剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂或注射剂。

10. 结构式I所示的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物或其药学上可接受的盐用作为mTOR信号通路抑制剂或抗肿瘤抑制剂，



I.

N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体涉及N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物作为mTOR信号通路抑制剂的应用,以及其在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

[0002] 肿瘤是威胁人类健康的重大疾病,目前使用的临床治疗药物多为细胞毒药物,靶向性差,毒副作用大,治疗效果并不理想。分子靶向药物针对肿瘤细胞与正常细胞差异表达的特定基因或基因表达产物,对肿瘤形成靶向特异性杀伤,显著改善了肿瘤的临床治疗效果。

[0003] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一个高度保守的蛋白质,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶PIKK家族,它可以整合生长因子、氨基酸、能量等所激发的信号,借以调控与肿瘤发生密切相关的多种病理生理过程如细胞生长增殖、迁移、细胞周期调控等,在肿瘤的发生发展中扮演重要的角色。mTOR在生物体以mTOR复合物1(mTORC1)和mTORC2两种复合物的形式存在。S6K1和4E-BP1是两个研究最广泛的mTORC1的底物,它们是蛋白翻译过程中的关键调节因子。研究表明,mTORC2复合物能够作为Akt的上游信号分子在Ser473位点对Akt产生磷酸化从而参与细胞骨架蛋白的构建,调节蛋白质合成、细胞存活、增殖与代谢等诸多细胞活动。mTOR的调节失常与很多癌症,包括乳腺癌、肾癌、肺癌和肝癌等的发生密切相关,是临床已被确证的有效药物靶点。

[0004] 雷帕霉素是最早被发现的mTORC1特异性抑制剂,其多个衍生物被美国FDA批准用于临床肿瘤治疗,例如惠氏制药生产的Temsirolimus(CCI-779)用于晚期肾细胞癌的治疗,而诺华生产的Everolimus(RAD001)除了用于治疗肾癌外,还用于恶性胰腺癌和HR⁺/HER2⁻的乳腺癌治疗。然而到目前为止雷帕霉素衍生物最有前景的治疗仅限于以上类型的肿瘤,在另外一些主要实体瘤中,使用雷帕霉素衍生物其客观有效反应率都很低,这使得雷帕霉素衍生物在肿瘤化疗单一用药中的应用有很大的局限性。近年来,PI3K/mTOR双重抑制剂或mTORC1/2选择性抑制剂被证实可以抑制多种肿瘤生长,多个PI3K/mTOR双重抑制剂以及mTORC1/2选择性抑制剂已经进入临床研究。然而,一些化合物仍然存在毒副作用大,药动学性质差的缺点,因此,发现新的mTOR抑制剂从而研发出新的抗肿瘤药物十分必要。

[0005] 迄今为止,结构新颖的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物用作为mTOR信号通路抑制剂,以及具备抗肿瘤活性尚未见报道。

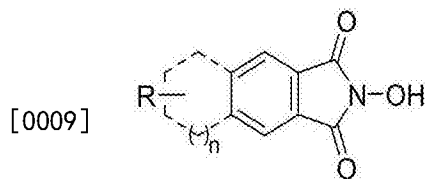
发明内容

[0006] 本发明目的是提供一种N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物用作为mTOR抑制剂的,以及在制备抗肿瘤药物中的应用,含有该类化合物为活性成分的药物组合物及其在制备抗肿瘤药物中的新用途。

[0007] 为了实现本发明的上述目的,本发明提供了如下的技术方案:

[0008] 结构式I所示的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物或其药学上可接受的盐在制备

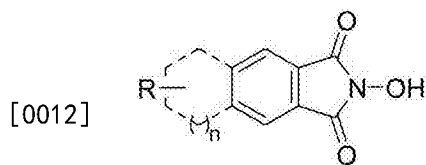
mTOR信号通路抑制剂中的应用,



I

[0010] 其中,所述的化合物为N-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI),或在苯环上有取代基或并环结构的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类衍生物;所述的药学上可接受的盐为N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物与酸所成的盐或酸性质子被金属离子所取代的钠盐、钾盐、镁盐、钙盐;所述的与酸所成的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐或苹果酸盐。

[0011] 结构式I所示的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物或其药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的应用,



I

[0013] 其中,所述的化合物为N-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI),或在苯环上有取代基或并环结构的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类衍生物;所述的药学上可接受的盐为N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物与酸所成的盐或酸性质子被金属离子所取代的钠盐、钾盐、镁盐、钙盐;所述的与酸所成的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐或苹果酸盐。

[0014] 如所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,其中所述化合物NHPI抗肿瘤作用是基于其能显著抑制mTOR信号通路,显著抑制mTORC1下游经典蛋白S6K和4E-BP1的磷酸化水平,以及mTORC2下游蛋白Akt在S473位的磷酸化,进而抑制肿瘤细胞的增殖,诱导其凋亡。

[0015] 如所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,其中所述化合物NHPI抗肿瘤作用是通过抑制BT-20细胞、Lovo细胞和HT-29细胞的增殖,阻滞人结肠癌细胞周期于G₂/M期,诱导人乳腺癌细胞BT-20的细胞凋亡,抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长,并具剂量依赖性。

[0016] 如所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,其中所述的肿瘤为头颈部肿瘤、呼吸系统肿瘤、消化系统肿瘤、泌尿系统肿瘤、骨骼系统肿瘤、妇科肿瘤、血液系统肿瘤、其他类型肿瘤。

[0017] 如所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,其中所述的头颈部肿瘤为甲状腺癌、鼻咽癌、脑膜癌、听神经瘤、垂体瘤、口腔癌、颅咽管瘤、丘脑和脑干肿瘤、血管源性肿瘤或颅内转移瘤。

[0018] 如所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,其中所述的呼吸系统肿瘤为肺癌;所述的消化系统肿瘤为肝癌、胃癌、食管癌、大肠癌、直肠癌、结肠

癌或胰腺癌；所述的泌尿系统肿瘤为肾癌、膀胱癌、前列腺癌或睾丸癌；所述的骨骼系统肿瘤为骨癌；所述的妇科肿瘤为乳腺癌、宫颈癌或卵巢癌；所述的血液系统肿瘤为白血病、恶性淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

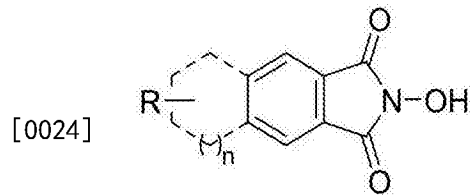
[0019] 如所述的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用，其中所述的其他类型肿瘤为恶性黑色素瘤、神经胶质瘤或皮肤癌。

[0020] 药物组合物，包含治疗肿瘤有效量的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物或药学上可接受的盐和药学可接受的载体或赋形剂。

[0021] 如所述的药物组合物，其中所述的药物组合物为片剂、胶囊剂、水性混悬剂、油性混悬剂、可分散的粉剂、颗粒剂、锭剂、乳剂、糖浆剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂或注射剂。

[0022] 如所述的药物组合物，其中所述的药学上可接受的盐为N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物与酸所成的盐或酸性质子被金属离子所取代的钠盐、钾盐、镁盐、钙盐；所述的与酸所成的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐或苹果酸盐。

[0023] 结构式I所示的N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物或其药学上可接受的盐用作为mTOR信号通路抑制剂或抗肿瘤抑制剂，



I.

[0025] 本发明公开的化合物NHPI可显著抑制mTOR信号通路，主要表现为显著抑制mTORC1下游经典蛋白S6K和4E-BP1的磷酸化水平，以及mTORC2下游蛋白Akt在S473位的磷酸化；进而有效地抑制肿瘤细胞的增殖，诱导其凋亡，具有显著的抗肿瘤活性。

[0026] 本发明所述的药物组合物能制成片剂、胶囊剂、水性混悬剂、油性混悬剂、可分散的粉剂、颗粒剂、锭剂、乳剂、糖浆剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂或注射剂。本发明药物组合物的各种剂型可以按照药学领域中熟知的方法进行制备。这些药用制剂中可以含有与载体组合的例如0.05%~90%重量活性成分，更常见约15%~60%之间的活性成分。本发明化合物剂量可以是0.005~5000mg/kg/天，也可根据疾病严重程度或剂型的不同使用剂量超出此剂量范围。

[0027] 与现有技术相比，本发明所具备的优益效果如下：

[0028] 本发明结构新颖的mTOR抑制剂N-羟基邻苯二甲酰亚胺类化合物可用于制备不同于现有临床研究化合物特点的新颖的mTOR信号通路抑制剂和抗肿瘤药物。本发明首次证明NHPI能显著抑制mTORC1下游经典蛋白S6K和4E-BP1的磷酸化水平以及mTORC2下游Akt蛋白在S473位的磷酸化水平；能显著抑制BT-20细胞、Lovo细胞和HT-29细胞的增殖，并呈现剂量依赖性；能显著阻滞人结肠癌细胞周期于G₂/M期，并呈现剂量依赖性；能显著诱导人乳腺癌细胞BT-20的细胞凋亡，并呈现剂量依赖性；能显著抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长，在发挥抗肿瘤作用的同时，对荷瘤小鼠的体重没有明显的影响。NHPI为肿瘤患者提供了新的治疗药物，具有剂量适中，费用适中，用药方便，疗效显著，毒副作用小等优点。

附图说明：

- [0029] 图1为实施例1中NHPI处理不同肿瘤细胞后对mTOR信号通路影响的Western Blot图；
- [0030] 图2为实施例2中NHPI对不同肿瘤细胞增殖的影响；
- [0031] 图3为实施例3中NHPI对人结肠癌Lovo细胞周期调控的影响；
- [0032] 图4为实施例4中NHPI对人乳腺癌BT-20细胞凋亡的影响；
- [0033] 图5为实施例5中裸鼠体重与给药天数的关系图；
- [0034] 图6为实施例5中裸鼠肿瘤体积与给药天数的关系图。

具体实施方式：

[0035] 下面结合附图，用本发明的实施例来进一步说明本发明的实质性内容，但并不以此来限定本发明。

[0036] 实施例1：

[0037] NHPI显著抑制不同肿瘤细胞mTORC1和mTORC2信号通路。

[0038] 1. 细胞株：人乳腺癌BT-20细胞、人结肠癌Lovo细胞均购自中科院上海细胞库。细胞置于37℃、5% CO₂的培养箱中常规培养，培养液为含10%小牛血清、pH值7.4的MEM以及F12-K。

[0039] 2. 实验方法：取对数生长期BT-20以及Lovo细胞，以培养液制成 3×10^5 /ml细胞悬液接种于6孔板。培养24h，待细胞贴壁后吸除原培养液，实验组每孔分别加入不同浓度的NHPI(购自上海韶远科技有限公司)，对照组加等量的不含NHPI的培养液。24h后，收集细胞，提取细胞总蛋白，经SDS-PAGE凝胶电泳，分别用特异性抗体检测p-S6K、p-4E-BP1、p-AKT(S473)和 β -actin等，图1为NHPI处理细胞后的Western Blot图。

[0040] 3. 实验结果：NHPI显著抑制mTORC1下游经典蛋白S6K和4E-BP1的磷酸化水平以及mTORC2下游Akt蛋白在S473位的磷酸化水平(图1)。

[0041] 实施例2：

[0042] NHPI显著抑制不同肿瘤细胞的增殖。

[0043] 1. 细胞株：人乳腺癌BT-20细胞、人结肠癌Lovo和HT-29细胞均购自中科院上海细胞库。

[0044] 2. 实验方法：取对数生长期BT-20细胞、Lovo细胞和HT-29细胞，以培养液制成 1×10^4 /ml细胞悬液接种于96孔板。培养24h，待细胞贴壁后吸除原培养液，实验组每孔分别加入不同浓度的NHPI(购自上海韶远科技有限公司)，对照组加等量的不含NHPI的培养液，每组设3个复孔。将每组细胞培养48h后，每孔加入20 μ l MTS(Promega, Madison, USA)，再培养1-2h后，酶标仪检测490nm吸光度值。

[0045] 3. 实验结果：NHPI能够显著抑制BT-20细胞、Lovo细胞和HT-29细胞的增殖，并呈现剂量依赖性(图2)。

[0046] 实施例3：

[0047] NHPI阻滞Lovo细胞周期于G₂/M期。

[0048] 1. 实验方法：取对数生长期Lovo细胞，以培养液制成 1×10^5 /ml细胞悬液接种于6

孔板。培养24h,待细胞贴壁后吸除原培养液,实验组每孔分别加入不同浓度的NHPI(购自上海韶远科技有限公司),对照组加等量的不含NHPI的培养液。处理结束时,胰酶消化并离心收集细胞,预冷的PBS洗涤一次,加入75%乙醇(-20℃预冷)固定细胞过夜。离心收集细胞并加入RNA酶于37℃孵育30分钟,再加入碘化丙啶(Propidium Iodide,PI,Sigma公司)染色,室温避光放置30分钟,用流式细胞仪检测细胞周期。

[0049] 2.实验结果:NHPI能够显著阻滞人结肠癌细胞周期于G₂/M期,并呈现剂量依赖性(图3)。

[0050] 实施例4:

[0051] NHPI显著诱导BT-20细胞凋亡。

[0052] 1.实验方法:取对数生长期BT-20细胞,以培养液制成 1×10^5 /ml细胞悬液接种于6孔板。培养24h,待细胞贴壁后吸除原培养液,实验组每孔分别加入不同浓度的NHPI(购自上海韶远科技有限公司),对照组加等量的不含NHPI的培养液。48小时后,胰酶消化并离心收集细胞,预冷的PBS洗涤一次,将细胞重悬于binding buffer,加入Annexin-V-FITC和PI(BD Biosciences)轻轻混匀,避光放置20分钟,用流式细胞仪检测分析细胞凋亡率。

[0053] 2.实验结果:NHPI能够显著诱导人乳腺癌细胞BT-20的细胞凋亡,并呈现剂量依赖性(图4)。

[0054] 实施例5:

[0055] NHPI抑制人乳腺癌BT-20细胞裸鼠移植瘤的生长。

[0056] 1.实验方法:4周龄雌性BALB/c裸小鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司),实验当天,用Matrigel胶(BD Biosciences)和人乳腺癌BT-20细胞(6×10^6)按1:1混合皮下注射,待肿瘤长到200mm³时,腹腔注射40mg/kg/d NHPI(购自上海韶远科技有限公司),对照组注射等量溶剂(生理盐水含10%乙醇和30%PEG400),连续43天,44天起增加剂量至80mg/kg/d,连续给药12天。每2天测量肿瘤体积的变化,同时监测小鼠的体重变化,附图5和6分别为小鼠体重和肿瘤体积与给药天数的关系图。

[0057] 2.实验结果:与对照组相比,NHPI给药组小鼠体重没有明显变化;NHPI显著抑制了荷瘤小鼠肿瘤的生长,在给药22天,NHPI给药组小鼠肿瘤体积与对照组相比有显著性差异(*p<0.05)。说明本发明公开的mTOR抑制剂NHPI能够显著抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长;在发挥抗肿瘤作用的同时,对荷瘤小鼠的体重没有明显的影响。

[0058] 实施例6:

[0059] NHPI,加入4%的硫酸乙醇溶液,PH=4,过滤,干燥,制成硫酸盐化合物。

[0060] 实施例7:

[0061] NHPI,加入4%的盐酸溶液,PH=4,过滤,干燥,制成盐酸盐化合物。

[0062] 实施例8:

[0063] NHPI,加入4%的酒石酸溶液,PH=4,过滤,干燥,制成酒石酸盐化合物。

[0064] 实施例9:

[0065] NHPI,加入4%的柠檬酸溶液,PH=4,过滤,干燥,制成柠檬酸盐化合物。

[0066] 实施例10:

[0067] 片剂:将NHPI或实施例6-9制得的盐10mg,加入乳糖180mg,淀粉55mg等辅料混合均匀,并用水将其润湿后制成颗粒并干燥,再加入硬脂酸镁5mg混匀后压片,每片约重250mg。

[0068] 实施例11:

[0069] 安瓿剂:将NHPI或实施例6-9制得的盐2mg,氯化钠10mg,溶解于适量的注射用水中,过滤所得溶液,在无菌条件下装入安瓿瓶中。

[0070] 实施例12:

[0071] 注射用冻干剂:将NHPI或实施例6-9制得的盐10mg,碳酸氢钠2mg,甘露醇252mg。

[0072] 制备方法:将碳酸氢钠、甘露醇,加注射用水溶解,加活性炭吸附30min除热原,过滤除去活性炭,在滤液中加入化合物或其盐,超声处理使溶解,用1N盐酸调节PH为5.0-7.0,微孔滤膜滤过,加注射用水,分装,冷冻干燥,上塞,轧盖,即得。

[0073] 实施例13:

[0074] 胶囊剂:将NHPI或实施例6-9制得的盐10mg,乳糖187mg,硬脂酸镁3mg;制备方法:将化合物或其盐与助溶剂混和,过筛,均匀混合,把得到的混合物装入硬明胶胶囊,每个胶囊重200mg,活性成分含量为10mg。

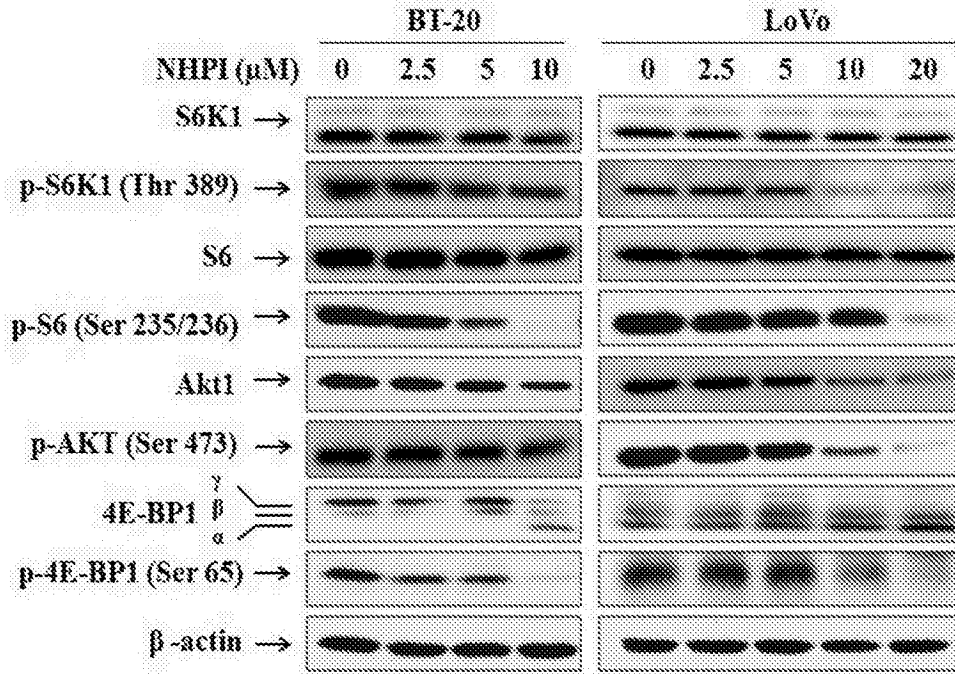


图1

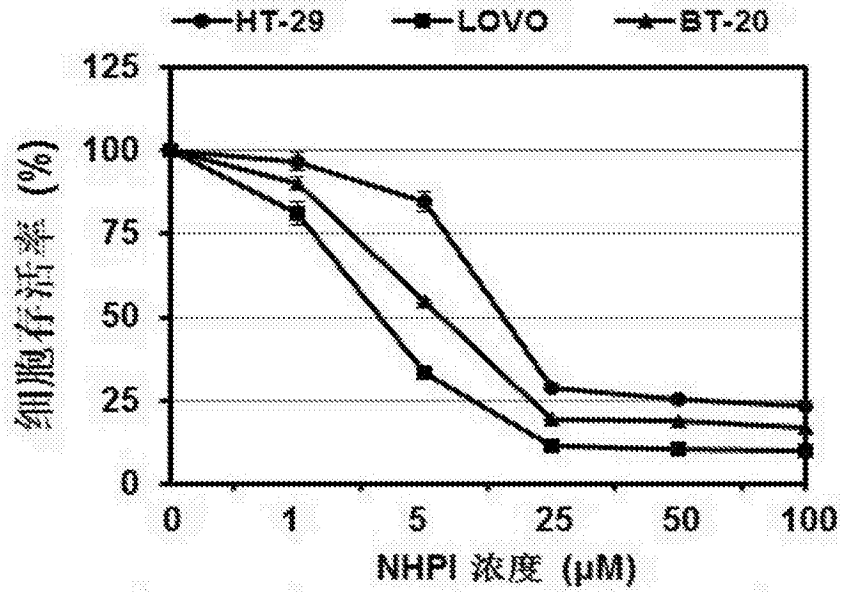


图2

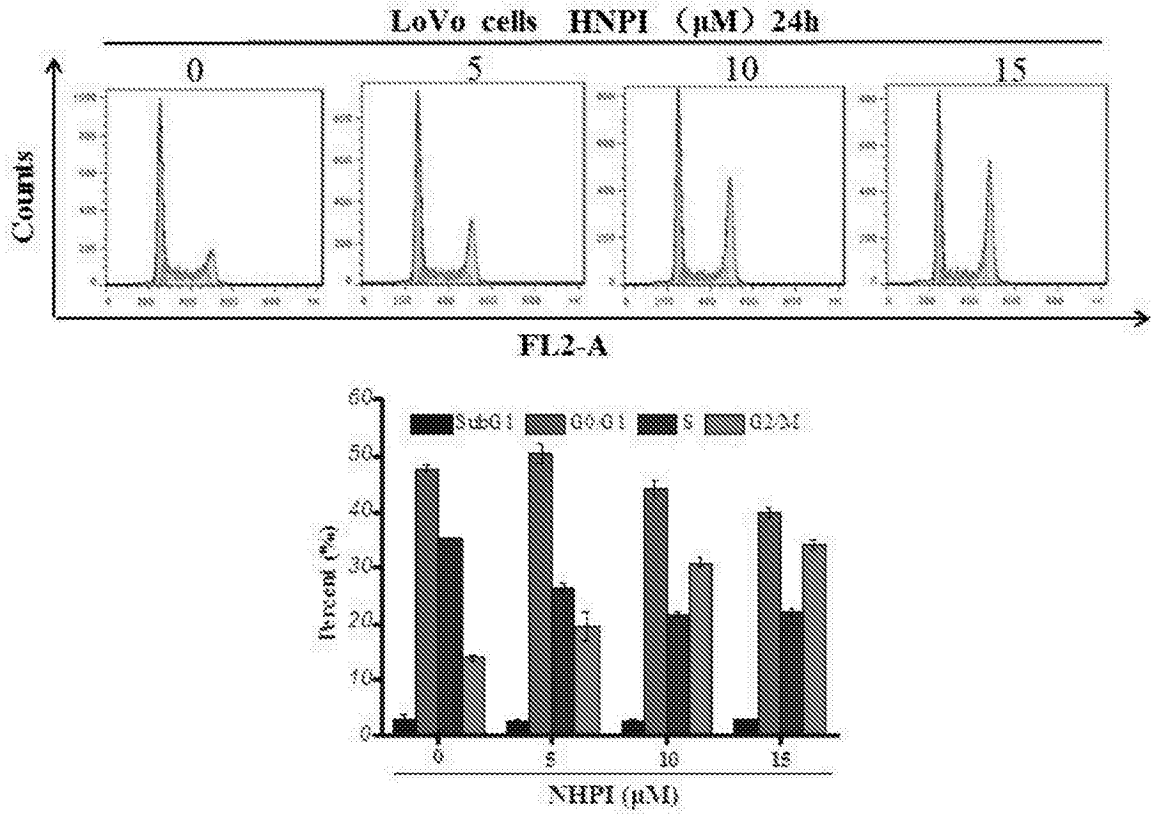


图3

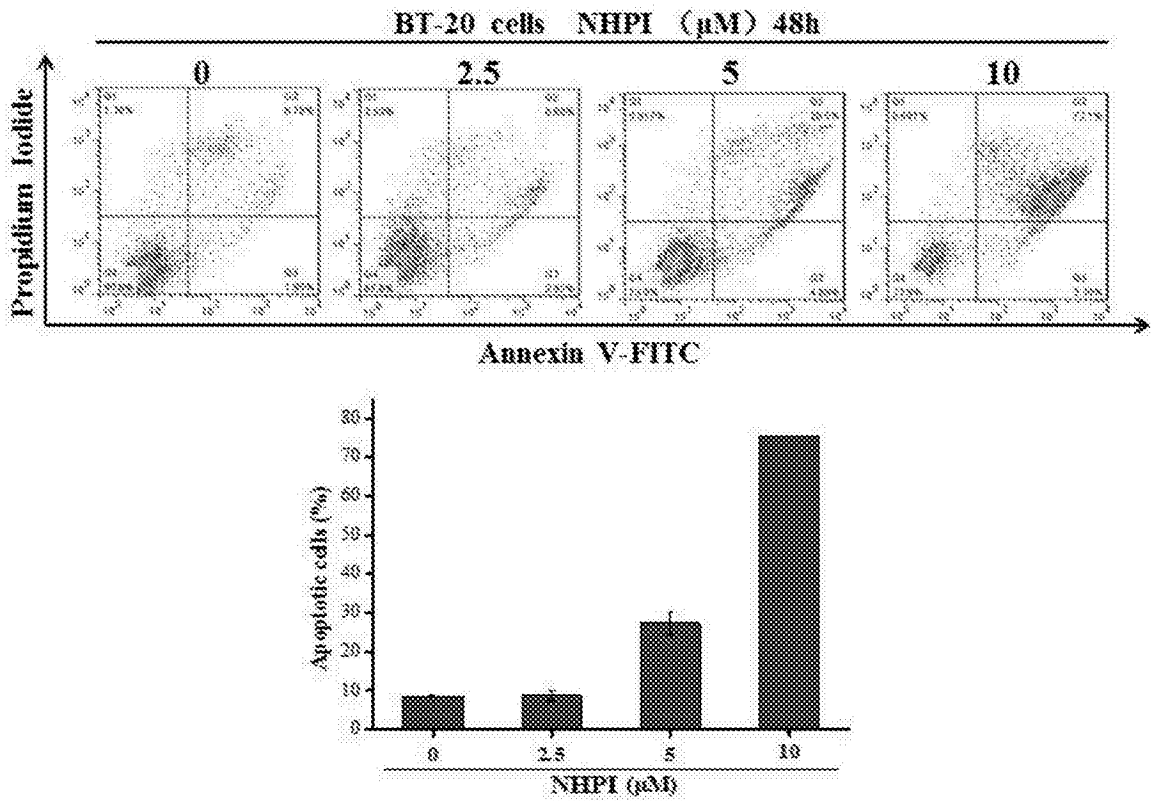


图4

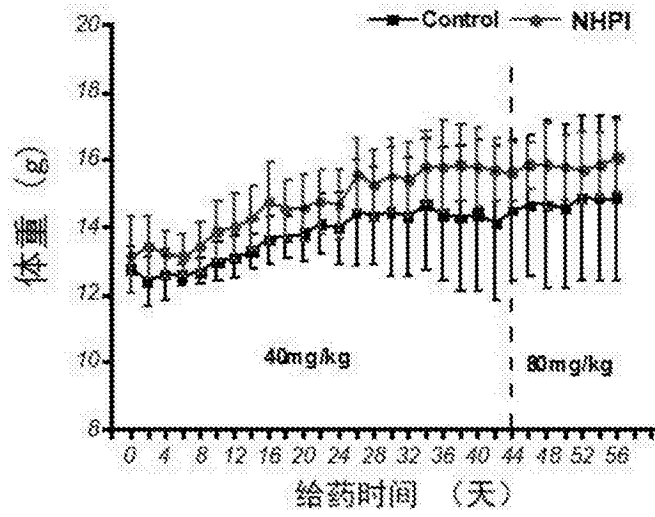


图5

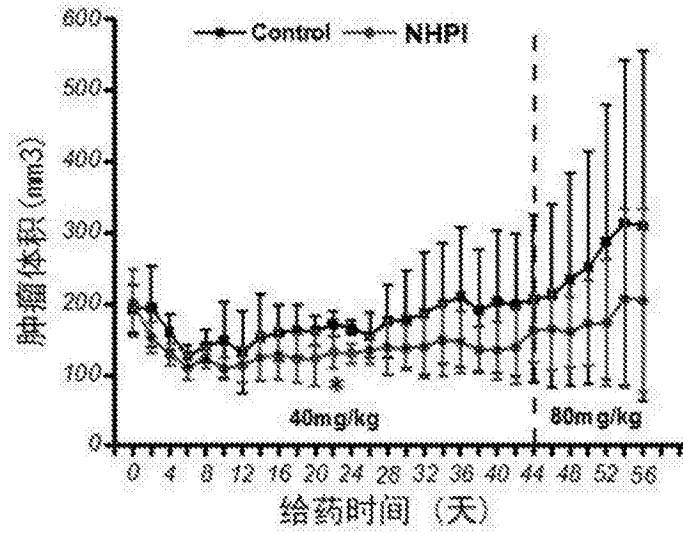


图6