



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101805355 A

(43) 申请公布日 2010.08.18

(21) 申请号 201010184642.3

(22) 申请日 2010.05.27

(71) 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 刘登科 刘颖 刘冰妮 刘默

陈继方 吴疆 邹美香

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

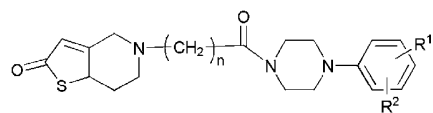
权利要求书 2 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

一类噻吩并吡啶酮衍生物、其制备方法和用途

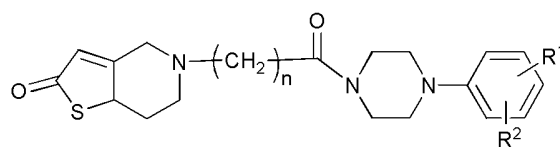
(57) 摘要

本发明属于抗恶性肿瘤药物技术领域, 提供具有通式 I 结构的噻吩并吡啶酮衍生物及其药学上可接受的盐, 其中 n, R¹, R² 的定义同说明书中所述。本发明还涉及上述化合物的制备方法, 并同时公开了以该化合物或其药学上可接受的盐作为活性有效成分的药物组合物, 以及它们在作为抗恶性肿瘤药物方面的应用。



(I)

1. 具有式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐：



(I)

其中：

$n = 1, 2$ ；

R^1, R^2 为氢, C_1-C_3 烷基, 卤素, 卤代甲基。

2. 如权利要求 1 中所述的通式 I 化合物, 优选以下化合物：

$n = 1$ ；

R^1, R^2 为氢, 甲基, 氟, 氯, 三氟甲基。

3. 如权利要求 2 中所述的通式 I 化合物, 代表以下化合物：

I-15-(2-(4- 苯基哌嗪 -1- 基)-2- 氧代乙基)-(5,6,7,7a- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -2(4H)- 酮；

I-25-(2-(4- 对甲基苯基哌嗪 -1- 基)-2- 氧代乙基)-(5,6,7,7a- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -2(4H)- 酮；

I-35-(2-(4- 邻氟苯基哌嗪 -1- 基)-2- 氧代乙基)-(5,6,7,7a- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -2(4H)- 酮；

I-45-(2-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基)-2- 氧代乙基)-(5,6,7,7a- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -2(4H)- 酮；

I-55-(2-(4-(3- 三氟甲基苯基) 哌嗪 -1- 基)-2- 氧代乙基)-(5,6,7,7a- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -2(4H)- 酮；

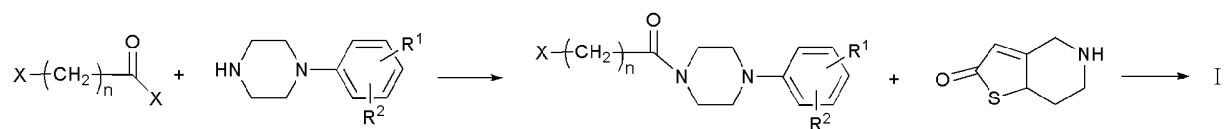
I-65-(3-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基)-3- 氧代丙基)-(5,6,7,7a- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -2(4H)- 酮；

I-75-(3-(4-(2- 氟苯基) 哌嗪 -1- 基)-3- 氧代丙基)-(5,6,7,7a- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -2(4H)- 酮。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其药学上可接受的盐指：化合物与无机酸、有机酸成盐。

5. 如权利要求 4 所述的通式 I 化合物药学上可接受的盐优选：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、牛磺酸盐。

6. 权利要求 1 中式 I 化合物的制备方法, 其特征在于：取代哌嗪类化合物与卤代酰卤在二氯甲烷、三氯甲烷或甲苯中, 在三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钾、氢氧化钠存在下, $-30^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ 反应制得关键中间体。中间体再与化合物 5,6,7,7a- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -2(4H)- 酮, 在二氯甲烷、三氯甲烷或甲苯中, 在三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钾、氢氧化钠缚酸剂存在下, $0^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$ 反应制得 I。



其中 X 为卤素。

7. 一种抗恶性肿瘤的药物组合物,它包含治疗有效量的式 I 化合物或其盐及一种或多种药用赋形剂。

8. 权利要求 1 ~ 5 中式 I 化合物及其盐在用于制备抗恶性肿瘤药物方面的应用。

9. 如权利要求 8 所述的应用,在用于制备治疗肺癌、肝癌、乳腺癌、胃癌药物方面的用途。

一类噻吩并吡啶酮衍生物、其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,更确切地说,是涉及一类具有抗肿瘤作用的化合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 癌症是人类健康的最主要杀手之一,其死亡率在我国居前位,在世界排第二位。据世界卫生组织统计,2007 年全球癌症死亡人数达 790 万(约占所有死亡人数的 13%),肺癌、胃癌、肝癌、结肠癌和乳癌是每年大多数癌症死亡的罪魁祸首。近年来,由于城市空气污染、体重超重或肥胖、酒精烟草的滥用等癌症危险因素日趋严重,导致癌症的发病率逐年上升。在发展中国家,随着传染病死亡和儿童死亡率的降低,更多人民寿命的延长,癌症的负担也随之增加。药物治疗是癌症的主要治疗手段之一,抗癌药物的寻找一直是科学家们研究的热门领域。目前临床上用于抗癌的药物有数百种,有效地延长了癌症患者的生命或提高了癌症患者的生存质量,但大多数药物为细胞毒药物,选择性不高,在消灭肿瘤细胞的同时对正常细胞也有严重损伤,引起强烈的毒副反应,并且存在耐药性问题。另外,现有化学药物对多数实体瘤的治疗效果并不理想。因此,寻找新型抗癌药物任重而道远。

发明内容

[0003] 本发明的一个目的在于,公开一类噻吩并吡啶酮类衍生物及其药用盐。

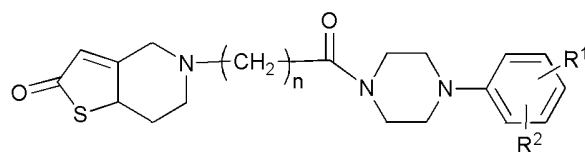
[0004] 本发明的另一个目的在于,公开了以一类噻吩并吡啶酮衍生物及其药用盐为主要活性成分的药物组合物。

[0005] 本发明的再一个目的在于,公开了一类噻吩并吡啶酮衍生物及其药用盐的制备方法。

[0006] 本发明还有一个目的在于,公开了一类噻吩并吡啶酮衍生物及其药用盐,作为抗肿瘤药物方面的应用,特别是在用于制备治疗肺癌、乳腺癌、肝癌、胃癌药物方面的用途。

[0007] 本发明具体涉及通式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐:

[0008]



(I)

[0009] 其中:

[0010] $n = 1, 2$;

[0011] R^1, R^2 为氢, C_1-C_3 烷基, 卤素, 卤代甲基。

[0012] 本发明所述的 C_1-C_3 烷基及卤素、卤代甲基具体代表甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 氟,

氯,三氟甲基等。

[0013] 本发明涉及的具有式 I 结构的化合物,其中部分化合物为:

[0014] I-1 5-(2-(4-苯基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮);

[0015] I-2 5-(2-(4-对甲基苯基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮);

[0016] I-3 5-(2-(4-邻氟苯基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮);

[0017] I-4 5-(2-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮);

[0018] I-5 5-(2-(4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮);

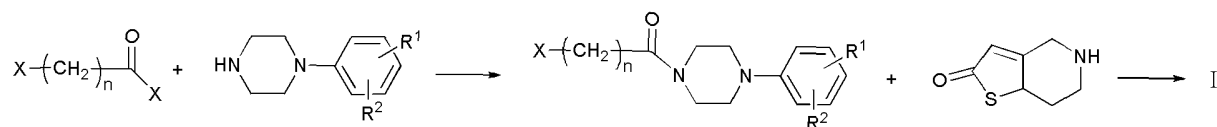
[0019] I-6 5-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮);

[0020] I-7 5-(3-(4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮)。

[0021] 本发明中的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐系指:本发明化合物与无机酸、有机酸所成的盐。其中特别优选的盐是:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、牛磺酸盐等等。

[0022] 式 I 化合物的制备路线:

[0023]



[0024] 其中 X 为卤素。

[0025] 取代哌嗪类化合物与卤代酰卤在二氯甲烷、三氯甲烷或甲苯中,在三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钾、氢氧化钠等缚酸剂存在下,-30℃~35℃反应制得关键中间体。中间体再与化合物 5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮,在二氯甲烷、三氯甲烷或甲苯中,在三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钾、氢氧化钠等缚酸剂存在下,0℃~90℃反应制得 I。

[0026] 将反应制得各种中间体或所得产物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,滴加无机酸或有机酸的溶液,制成药学上可接受的盐。

[0027] 具体是将各种化合物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,于冰水浴下滴加盐酸乙醚溶液至 pH = 2,制成盐酸盐;或将各种化合物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,加入等摩尔牛磺酸,加热搅拌得其牛磺酸盐;抑或将各种化合物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,于冰水浴下滴加浓硫酸溶液至 pH = 3,制成硫酸盐,等等。

[0028] 此类化合物对于治疗人类恶性肿瘤是有效的。尽管本发明的化合物可以不经任何

配制直接给药,但所述的各种化合物优选以药物制剂的形式使用,给药途径可以是非肠道途径(如静脉、肌肉给药)及口服给药。

[0029] 本发明化合物的药物组合物制备如下:使用标准和常规的技术,使本发明化合物与制剂学上可接受的固体或液体载体结合,以及使之任意地与制剂学上可接受的辅助剂和赋形剂结合制备成微粒或微球。固体剂型包括片剂、分散颗粒、胶囊、缓释片、缓释微丸等等。固体载体可以是至少一种物质,其可以充当稀释剂、香味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、崩解剂以及包裹剂。惰性固体载体包括磷酸镁、硬脂酸镁、滑粉糖、乳糖、果胶、丙二醇、聚山梨酯 80、糊精、淀粉、明胶、纤维素类物质例如甲基纤维素、微晶纤维素、低熔点石蜡、聚乙二醇、甘露醇、可可脂等。液体剂型包括溶剂、悬浮液例如注射剂、粉剂等等。

[0030] 药物组合物以及单元剂型中含有的活性成份(本发明化合物)的量可以根据患者的病情、医生诊断的情况特定地加以应用,所用的化合物的量或浓度在一个较宽的范围调节。通常,活性化合物的量范围为组合物的 0.5%~90%(重量),另一优选的范围为 0.5%~70%。

[0031] 本发明的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐,在体外、体内对肿瘤有明显的抑制作用。

[0032] 体外的抗肿瘤作用

[0033] (1) 实验方法:

[0034] 采用经典的细胞毒活性体外检测法 MTT 法,检测噻吩并吡啶酮衍生物对体外培养的人肿瘤细胞的细胞增殖毒性。

[0035] (2) 实验材料:

[0036] 实验样品:噻吩并吡啶酮衍生物由发明人自制提供。实验时样品以 DMSO 助溶,无血清 DMEM 培养基稀释到所需浓度,部分样品溶液呈悬浮状。

[0037] 主要试剂:MTT, Amresco 公司分装,批号:04M0904;完全 DMEM 培养基, Gibco 公司产品,批号:1290007;小牛血清,兰州民海生物,批号:20060509;胰蛋白酶, Amresco 公司分装,批号:016B0604;氟尿嘧啶注射液, 0.25g/10mL(支),批号:0512022,天津金耀氨基酸有限公司。

[0038] 实验仪器:超净工作台,苏州净化设备厂;CO₂ 培养箱, Thermo 公司,型号:HERA Cell150;倒置显微镜, Carl Zeiss 公司,型号:Axiovert 200;酶联免疫检测仪, TECAN 公司,型号:Sunrise;离心机, Kerdro 公司,型号:Heraeus。

[0039] 细胞株:肺癌 A-549 细胞、肝癌 SMMC-7721 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞、胃腺癌 SGC-7901 细胞,均购自中国科学院上海细胞研究所。

[0040] (3) 实验步骤:

[0041] 细胞培养:肿瘤细胞接种在含 10%小牛血清,100IU/mL 青霉素 G 钠盐及 100ug/mL 硫酸链霉素的 DMEM 培养液中,置于 37℃、100%相对湿度、含 5% CO₂ 的培养箱中,传代 3 次后备用。

[0042] MTT 法测定:取对数生长期的细胞,经 0.25%胰蛋白酶消化后(悬浮细胞无须消化),悬浮于含 10%小牛血清的 DMEM 培养液中,用玻璃滴管轻轻吹打成单细胞悬液,显微镜下用血细胞记数板记数活细胞。96 孔培养板每孔接种细胞悬液 90 μ L(细胞浓度调整为 $6 \sim 10 \times 10^4$ 个/mL),在 37℃、100%相对湿度、含 5% CO₂、95%空气的培养箱培养 24h 后,

每孔加 10 μ L 药液 (终浓度设为 :40 μ g/mL、20 μ g/mL、10 μ g/mL、5 μ g/mL 和 2.5 μ g/mL 五个浓度)。另外,每个浓度设阴性对照 (等浓度 DMSO) 及空白本底 (不加细胞),各组均设 6 个复孔。再连续培养 24h,然后每孔加入 5mg/mL 的 MTT 溶液 10 μ L,继续培养 4h 后,仔细吸去上清液 (悬浮细胞,需要先离心,再吸去上清)。每孔加入 DMSO 100 μ L,置微量振荡器震荡 5min 以使结晶完全溶解,酶标仪 492nm 单波长比色,测定 OD 值。以下述方法计算细胞生长抑制率作为评价指标。

[0043] 抑制率 (%) = [1-(实验组 OD 均值 - 空白组 OD 均值)/(对照组 OD 均值 - 空白组 OD 均值)] \times 100%。根据细胞生长抑制率,以直线回归方法计算 IC₅₀ 值。

[0044] (4) 实验结果:见表 1。

[0045] 表 1. 对体外培养的肿瘤细胞的 IC₅₀ (μ g/mL)

组别	SGC-7901 细胞	MCF-7 细胞	A-549 细胞	SMMC-7721 细胞
	胞	胞	胞	胞
I-1	19.12	13.11	22.48	20.21
I-2	9.96	10.64	13.61	13.30
I-3	13.19	14.43	17.35	18.24
[0046] I-4	14.42	10.76	12.31	12.39
I-5	10.81	12.89	16.66	14.68
I-6	12.17	19.95	20.99	20.67
I-7	11.15	17.55	19.01	18.18
氟尿嘧啶	20.45	22.23	28.55	23.70

[0047] (5) 结论:

[0048] 根据上述体外试验结果,我们可以看出具有通式 I 结构的化合物对上述 4 种人类肿瘤细胞具有较强的抑制作用。

[0049] 体内的抗肿瘤作用

[0050] (1) 实验材料:

[0051] 样品:I-4 由发明人自制提供。

[0052] 细胞株:肝癌 H22 细胞,均购自中国科学院上海细胞研究所。

[0053] 阳性对照药:环磷酰胺,批号:07020121,江苏恒瑞医药股份有限公司。

[0054] 仪器:PB303-N 型千分之一电子天平,梅特勒-托利多公司生产。

[0055] 动物：昆明种小鼠，SPF 级，雌雄各半，体重 18-22g，购于中国医学科学院放射医学研究所，合格证号：SCXK(津)2005-0001。

[0056] (2) 实验方法：

[0057] 取腹腔接种瘤株 9 天，肿瘤生长良好，腹部膨隆明显的荷瘤小鼠，无菌操作下吸取腹水，按 1 : 3 生理盐水稀释配成癌细胞混悬液，于所有实验小鼠右前肢腋部皮下接种 (0.2mL/鼠)，所有操作在 30min 内完成。次日将接种瘤液小鼠按体重随机分组，即荷瘤对照组，环磷酰胺组 (25mg/kg)，I-4 组 (100mg/kg、50mg/kg)。各给药组均腹腔注射给药，每日一次，对照组给予同体积生理盐水。小鼠连续给药 10 天，末次给药 24h 后，脱颈椎处死，剥离肿瘤，称取瘤重，计算各组小鼠瘤重平均值及抑制率。

[0058] 抑制率 = $[(\text{对照组平均瘤重} - \text{实验组平均瘤重}) / \text{对照组平均瘤重}] \times 100\%$

[0059] (3) 结果：

[0060] 表 2. 对 H22 荷瘤小鼠瘤重及抑制率的影响 ($\bar{x} \pm sd$)

[0061]

组别	剂量 (mg/kg)	动物 数 (n)	体重 (g)		瘤重 (g)	抑制 率(%)
			给药前	给药后		
对照	----	10	19.86±	27.79±	1.51±	
			1.21	2.59	0.36	
环磷酰胺	25	10	19.12±	25.39±	0.70±	53.6
			1.18	3.06	0.36	
I-4	100	10	19.83±	25.49±	0.66±	56.3
			1.31	1.79	0.35	
I-4	50	10	19.16±	26.66±	0.95±	37.1
			1.29	2.19	0.37	

[0062] (4) 结论：

[0063] 从上述动物体内试验结果可以看出，I-4 对 H22 荷瘤小鼠的肿瘤生长具有一定的抑制作用。其中 100mg/kg 剂量组腹腔注射给药时，肿瘤生长抑制率均强于阳性对照。

具体实施方式

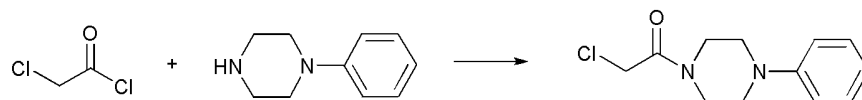
[0064] 下面结合实施例对本发明做进一步地说明，实施例仅为解释性的，决不意味着它以任何方式限制本发明的范围。所述的化合物经高效液相色谱 (HPLC)，薄层色谱 (TLC) 进行检测。随后可以采用诸如红外光谱 (IR)，核磁共振谱 (^1H NMR, ^{13}C NMR)，质谱 (MS) 等更

进一步确证其结构。

[0065] 实施例 1:

[0066] 中间体 1 的制备

[0067]



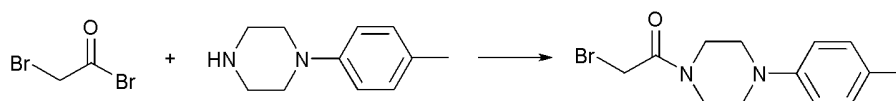
[0068] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 4-苯基哌嗪 16.2g, 用 30mL 二氯甲烷将其溶解, 搅拌下冷却至 -30°C , 加入无水碳酸钾 41.5g。将氯乙酰氯 11.3g 溶于 25mL 二氯甲烷中, 缓慢滴加入反应体系, 滴加完毕, 于 -10°C 下继续反应 2 h (板层显示反应完全)。用 $3 \times 50\text{mL}$ 水洗涤反应液, 分取二氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得无色油状产物 21.0g (HPLC : 98.5%)。Rf = 0.56 [单点, 展开剂 : v (石油醚) : v (乙酸乙酯) = 2 : 1]。

[0069] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.452 ~ 3.457 (m, 2H), 3.460 ~ 3.465 (m, 2H), 3.628 ~ 3.633 (m, 4H), 4.298 (s, 2H), 6.543 ~ 6.545 (m, 1H), 6.722 ~ 6.725 (m, 2H), 7.436 ~ 7.440 (m, 2H)。

[0070] 实施例 2:

[0071] 中间体 2 的制备

[0072]



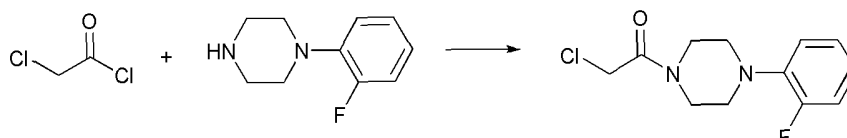
[0073] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入对甲基苯基哌嗪 17.6g, 用 40mL 三氯甲烷将其溶解, 搅拌下冷却至 -20°C , 加入三乙胺 30.4g。将溴乙酰溴 20.2g 溶于 30mL 三氯甲烷中, 缓慢滴加入反应体系, 滴加完毕, 于 0°C 下继续反应 4h (板层显示反应完全)。用 $3 \times 80\text{mL}$ 水洗涤反应液, 分取三氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽三氯甲烷, 即得无色油状产物 26.8g (HPLC : 98.9%)。Rf = 0.60 [单点, 展开剂 : v (石油醚) : v (乙酸乙酯) = 2 : 1]。

[0074] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.517 ~ 2.519 (s, 3H), 3.453 ~ 3.458 (m, 2H), 3.462 ~ 3.466 (m, 2H), 3.631 ~ 3.636 (m, 4H), 4.301 (s, 2H), 6.629 ~ 6.631 (d, 2H), 7.138 ~ 7.140 (d, 2H)。

[0075] 实施例 3:

[0076] 中间体 3 的制备

[0077]

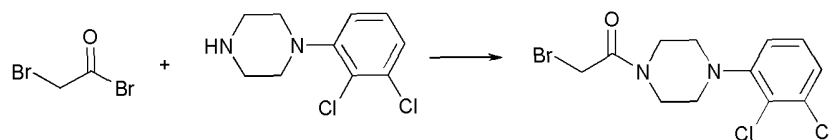


[0078] 参照实施例 1 的方法, 用邻氟苯基哌嗪代替 4-苯基哌嗪, 与氯乙酰氯反应, 得无色油状产物 (HPLC : 99.6%)。Rf = 0.58 [单点, 展开剂 : v (石油醚) : v (乙酸乙酯) = 2 : 1]。

[0079] 实施例 4:

[0080] 中间体 4 的制备

[0081]

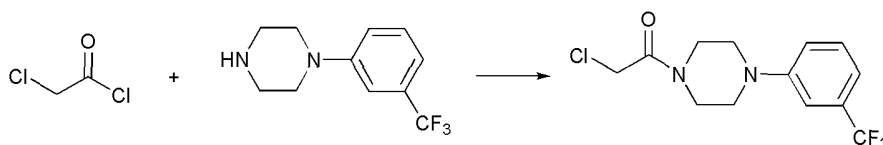


[0082] 参照实施例 2 的方法,用 2,3-二氯苯基哌嗪代替对甲基苯基哌嗪,与溴乙酰溴反应,得黄色油状产物(HPLC:99.0%)。Rf = 0.63[单点,展开剂:v(石油醚):v(乙酸乙酯) = 2:1]。

[0083] 实施例 5:

[0084] 中间体 5 的制备

[0085]

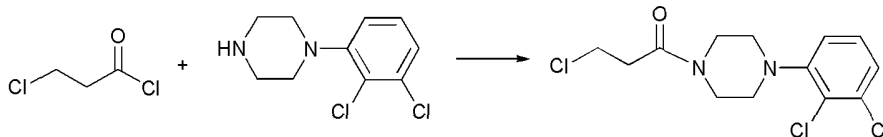


[0086] 参照实施例 1 的方法,用 3-三氟甲基苯基哌嗪代替 4-苯基哌嗪,与氯乙酰氯反应,得无色油状产物(HPLC:99.2%)。Rf = 0.57[单点,展开剂:v(石油醚):v(乙酸乙酯) = 2:1]。

[0087] 实施例 6:

[0088] 中间体 6 的制备

[0089]

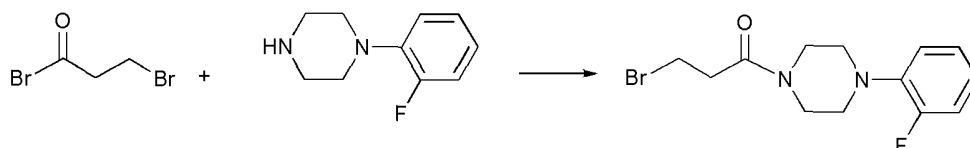


[0090] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 2,3-二氯苯基哌嗪 23.1g,用 50mL 甲苯将其溶解,搅拌下冷却至 -10℃,加入吡啶 23.7g。将氯丙酰氯 12.7g 溶于 20mL 甲苯中,缓慢滴加入反应体系,滴加完毕,于 10℃ 下继续反应 3h(板层显示反应完全)。用 3×80mL 水洗涤反应液,分取甲苯层,用无水硫酸钠充分干燥,过滤,减压蒸尽甲苯,即得淡黄色油状产物 29.6g(HPLC:99.1%)。Rf = 0.64[单点,展开剂:v(石油醚):v(乙酸乙酯) = 2:1]。

[0091] 实施例 7:

[0092] 中间体 7 的制备

[0093]

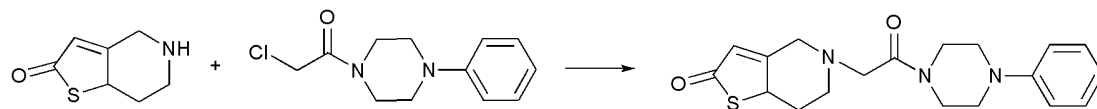


[0094] 参照实施例 6 的方法,用 2-氟苯基哌嗪代替 2,3-二氯苯基哌嗪,与溴丙酰溴反应,得黄色油状产物(HPLC:98.8%)。Rf = 0.65[单点,展开剂:v(石油醚):v(乙酸乙酯) = 2:1]。

[0095] 实施例 8:

[0096] 5-(2-(4-苯基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮(化合物 I-1)

[0097]

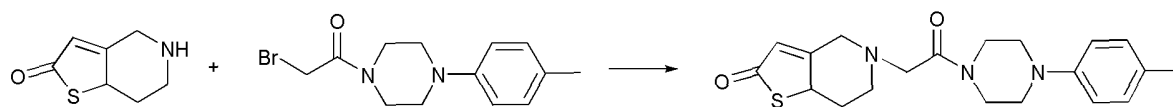


[0098] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 2.4g 中间体 1, 用 10mL 二氯甲烷将其溶解, 搅拌下加入无水碳酸钾 4.3g。将 1.6g 5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮分批加入反应体系。加完, 于回流下继续反应 4h(板层显示反应完全)。用 3×15mL 水洗涤反应液, 分取二氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得黄色固体产物(HPLC:98.4%)。Rf = 0.44[单点, 展开剂: v(二氯甲烷): v(甲醇) = 1:1]。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ: 2.042 ~ 2.045(m, 1H), 2.113 ~ 2.116(m, 1H), 2.864 ~ 2.871(m, 4H), 3.386 ~ 3.389(m, 2H), 3.441 ~ 3.444(s, 2H), 3.523 ~ 3.528(m, 4H), 3.875 ~ 3.878(m, 2H), 4.381 ~ 4.383(m, 1H), 6.243(s, 1H), 6.786 ~ 6.788(m, 1H), 7.392 ~ 7.395(m, 2H), 7.552 ~ 7.554(m, 2H)。MS, m/z: 357.2(M)。

[0099] 实施例 9:

[0100] 5-(2-(4-对甲基苯基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮(化合物 I-2)

[0101]

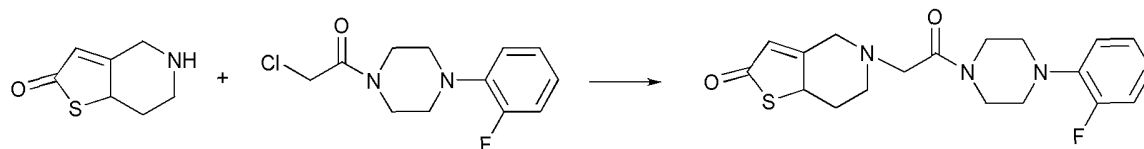


[0102] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.0g 中间体 2, 用 15mL 三氯甲烷将其溶解, 搅拌下加入三乙胺 3.0g。将 1.6g 5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮分批加入反应体系。加完, 于回流下继续反应 3h(板层显示反应完全)。用 3×20mL 水洗涤反应液, 分取三氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽三氯甲烷, 即得浅黄色固体产物(HPLC:98.9%)。Rf = 0.45[单点, 展开剂: v(二氯甲烷): v(甲醇) = 1:1]。MS, m/z: 371.2(M)。

[0103] 实施例 10:

[0104] 5-(2-(4-邻氟苯基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮(化合物 I-3)

[0105]



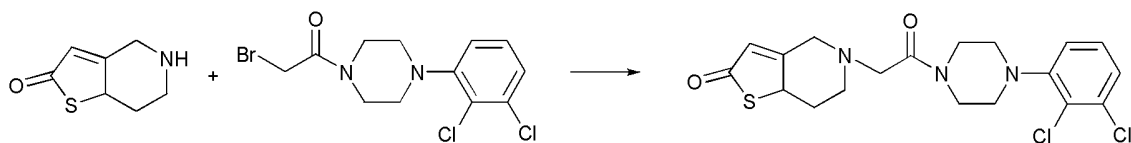
[0106] 参照实施例 8 的方法, 用中间体 3 代替中间体 1, 与 5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮反应, 得白色固体产物(HPLC:99.6%)。Rf = 0.50[单点, 展开剂: v(二氯甲烷): v(甲醇) = 1:1]。

[0107] 实施例 11:

[0108] 5-(2-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并

[3,2-c] 吡啶-2(4H)-酮 (化合物 I-4)

[0109]

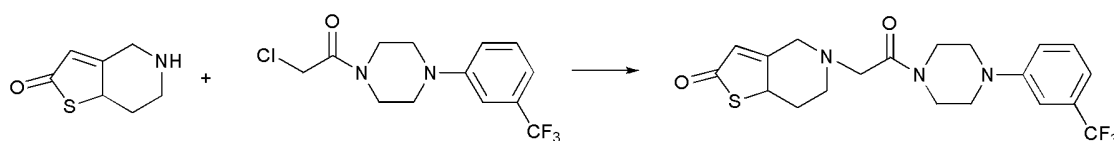


[0110] 参照实施例 9 的方法,用中间体 4 代替中间体 2,与 5,6,7,7a-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2(4H)-酮反应,得白色固体产物 (HPLC :99.0%)。Rf = 0.48 [单点,展开剂 :v(二氯甲烷) : v(甲醇) = 1 : 1]。

[0111] 实施例 12:

[0112] 5-(2-(4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2(4H)-酮 (化合物 I-5)

[0113]

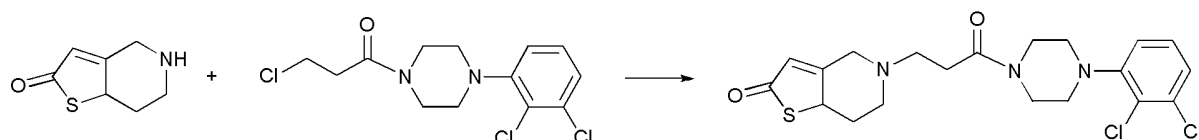


[0114] 参照实施例 8 的方法,用中间体 5 代替中间体 1,与 5,6,7,7a-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2(4H)-酮反应,得浅黄色固体产物 (HPLC :98.3%)。Rf = 0.51 [单点,展开剂 :v(二氯甲烷) : v(甲醇) = 1 : 1]。

[0115] 实施例 13:

[0116] 5-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2(4H)-酮 (化合物 I-6)

[0117]

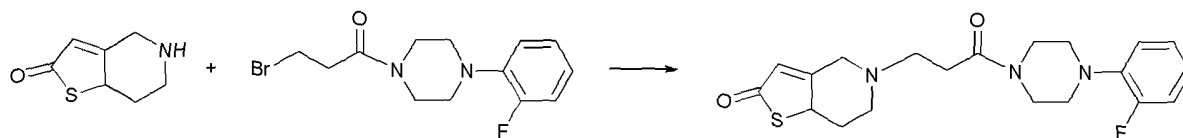


[0118] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.2g 中间体 6,用 15mL 甲苯将其溶解,搅拌下加入吡啶 2.4g。将 1.6g 5,6,7,7a-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2(4H)-酮分批加入反应体系。加完,于 90℃下继续反应 2h (板层显示反应完全)。用 3×20mL 水洗涤反应液,分取甲苯层,用无水硫酸钠充分干燥,过滤,减压蒸尽甲苯,即得浅黄色固体产物 (HPLC : 98.9%)。Rf = 0.54 [单点,展开剂 :v(二氯甲烷) : v(甲醇) = 1 : 1]。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.248 ~ 2.252(m, 1H), 2.255 ~ 2.258(m, 1H), 2.670 ~ 2.673(t, 2H), 3.355 ~ 3.360(m, 2H), 3.467 ~ 3.470(s, 2H), 3.602 ~ 3.606(m, 4H), 3.650 ~ 3.654(t, 2H), 4.065 ~ 4.070(m, 4H), 4.357 ~ 4.360(m, 1H), 6.262(s, 1H), 6.626 ~ 6.628(m, 1H), 7.329 ~ 7.334(m, 2H)。MS, m/z : 439.1 (M)。

[0119] 实施例 14:

[0120] 5-(3-(4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)-(5,6,7,7a-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2(4H)-酮 (化合物 I-7)

[0121]



[0122] 参照实施例 14 的方法,用中间体 7 代替中间体 6,与 5,6,7,7a-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2(4H)-酮反应,得浅黄色固体产物 (HPLC :99.2%)。Rf = 0.45[单点,展开剂: v(二氯甲烷): v(甲醇) = 1:1]。

[0123] 实施例 15:

[0124] 化合物 I-1 成盐酸盐:取 I-1 固体产物 2.0g,溶于 10mL 无水乙醚。冰水浴冷却至 0℃,滴加 25% 盐酸乙醚溶液至 pH 为 2,继续于冰水浴下搅拌约 1h。过滤,得浅黄色固体。

[0125] 实施例 16:

[0126] 化合物 I-3 成牛磺酸盐:取 I-3 固体产物 2.0g,溶于 15mL 无水乙醇。加热至回流后加入等摩尔牛磺酸,继续于回流下搅拌反应约 2h。反应完毕,于室温下静置 24h。过滤,得白色固体。

[0127] 实施例 17:

[0128] 化合物 I-5 成硫酸盐:取 I-5 固体产物 2.5g,溶于 20mL 无水甲醇。冰水浴冷却至 5℃,滴加浓硫酸溶液至 pH 为 3,继续于冰水浴下搅拌约 1h。过滤,得浅黄色固体。

[0129] 为了更充分地说明本发明的噻吩并吡啶酮衍生物的药物组合物,下面提供下列制剂实施例,所述实施例仅用于说明,而不是用于限制本发明的范围。所述制剂可以使用本发明化合物中的任何活性化合物及其盐,优选使用实施例 8 ~ 17 中所描述的化合物。

[0130] 实施例 18:

[0131] 用下述成分制备硬明胶胶囊:

	用量 / 囊
[0133] 化合物 I-4	75mg
[0134] 预胶化淀粉	100mg
[0135] 泊洛沙姆	4mg
[0136] 羧甲基淀粉钠	10mg
[0137] 硬脂酸镁	20mg
[0138] 10% 聚维酮乙醇溶液	适量

[0139] 制备工艺:将原辅料预先干燥,过 100 目筛备用。按处方量将上述成分混匀,过 60 目筛三次,加适量 10% 聚维酮乙醇 (95%) 溶液制软材,过 18 目筛制粒,40℃ 干燥,过 16 目筛整粒,填充入硬明胶胶囊中。

[0140] 实施例 19:

[0141] 用下述成分制备片剂:

	用量 / 片
[0143] 化合物 I-1 的盐酸盐	75mg
[0144] 淀粉	45mg
[0145] 微晶纤维素	40mg
[0146] 羧甲基淀粉钠盐	4.5mg
[0147] 硬脂酸镁	1mg

[0148] 滑石粉 1mg

[0149] 泊洛沙姆 3mg

[0150] 制备工艺:将原辅料预先干燥,过 100 目筛备用。先将处方量的辅料充分混匀。将原料药以递增稀释法加到辅料中,每次加时充分混匀 2-3 次,保证药与辅料充分混匀,过 20 目筛,在 55℃通风烘箱中干燥 2h,干颗粒过 16 目筛整理,测定中间体含量,混合均匀,在压片机上压片。

[0151] 实施例 20:

[0152] 注射液的制备:

[0153] 化合物 I-3 的牛磺酸盐 45mg

[0154] 丙二醇 100mg

[0155] 聚山梨酯 80 适量

[0156] 蒸馏水 300mL

[0157] 制备方法:取活性成分加入到已溶解山梨醇和丙二醇的注射用水中,加入药用碱调节 pH 值至 4~8 使其溶解。加入活性炭,搅拌吸附 30min,除炭、精滤、灌封、灭菌。

[0158] 实施例 21:

[0159] 注射用冻干粉的制备:

[0160] 化合物 I-5 的硫酸盐 50 mg

[0161] 药用碱 0.1-7.0%

[0162] 甘露醇 55-80%

[0163] 制备方法:取活性成分加入注射用水,药用碱调节 pH 值至 4~8 使其溶解。再加入甘露醇,按注射剂的要求进行高压灭菌,加入活性炭,采用微孔滤膜过滤,滤液进行分装,采用冷冻干燥法,制得疏松块状物,封口,即得。