



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101822841 A

(43) 申请公布日 2010.09.08

(21) 申请号 201010144446.3

A61P 35/00(2006.01)

(22) 申请日 2010.04.12

A61P 25/16(2006.01)

(71) 申请人 四川大学

地址 610065 四川省成都市一环路南一段  
24号

(72) 发明人 张志荣 龚涛 孙逊 张宣 赵栋  
刘兴

(51) Int. Cl.

A61K 47/48(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

C07C 237/08(2006.01)

C07C 219/10(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

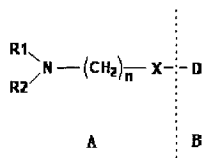
权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 2 页

(54) 发明名称

有机胺衍生物作为小分子药物脑靶向修饰基团的用途

(57) 摘要

本发明公开了有机胺衍生物作为小分子药物脑靶向修饰基团的用途。进一步涉及一种结构如式(I)的有机胺化合物,其中B部分为具有中枢活性的药物D,A部分为有机胺衍生物靶向修饰基团,及其制备方法。含有结构通式(I)有机胺化合物具有脑靶向的倾向性,显著提高B部分的药物在脑部聚集浓度或延长其脑部聚集时间或提高其脑部作用效果。



其脑部作用效果。

式(I)



## 有机胺衍生物作为小分子药物脑靶向修饰基团的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域,更具体地是涉及有机胺衍生物作为小分子药物脑靶向修饰基团的用途,进一步涉及具有脑靶向性的有机胺化合物及其制剂与制备方法。

### 背景技术

[0002] 中枢神经系统 (CNS) 疾病,如脑肿瘤、老年痴呆、帕金森氏综合症等,是威胁人类健康的一大类疾病。但是由于大脑具有特殊的解剖生理性质,主要是在血液和脑组织间存在血脑屏障 (blood brain barrier, BBB),使 98% 以上的药物不能透过 BBB 有效地到达脑组织,药物治疗 CNS 疾病常常疗效不理想。研究治疗 CNS 疾病的新方法和新药物,具有重大的科学意义和现实需求。

[0003] 血脑屏障是维持 CNS 内环境高度稳定的一种保护机制。目前研究认为, BBB 具有三个方面的作用:首先,作为 BBB 解剖基础的脑毛细血管内皮细胞及其紧密连接,将脑组织与血液及其它组织系统隔开;其次, BBB 上的 P 糖蛋白 (P-gp) 及其他主动泵出转运系统可将一些进入大脑的药物迅速从脑中排到血液里,使药物在脑组织中仍然只有较低浓度;第三,血脑屏障还是一个酶屏障,物质在通过脑毛细血管内皮细胞的过程中,要经受细胞线粒体内大量的分解酶作用。

[0004] 上述三方面的功能一方面保证了 CNS 内环境的高度稳定,同时也使治疗药物很难进入大脑发挥作用。研究如何使药物更多地透过 BBB,进入脑组织就成为脑靶向给药系统研究的关键。

[0005] 近年来,药物的脑靶向给药系统的研究已经引起了国内外药学界的重视,根据血脑屏障的理化或生物学性质,提出了多种脑靶向给药的方法。这些方法大致可以分成下述几种类型:1、鞘内给药、脑内植入等手术性方法;2、各种包被的纳米粒;3、鼻腔给药;4、抗体作为导向基团;5、血脑屏障的可逆开放给药;6、前体药物等。这些方法在一定程度上能促进药物的脑靶向,但都有一些明显的缺点。如鞘内给药操作复杂,脑内植入需外科手术,可逆性开放血脑屏障并发症多,应用受到限制。通过鼻腔给药向脑输送药物的给药方法简便易行,但给药后容易受到鼻纤毛的清除和鼻粘膜对极性药物的低渗透性限制了给药量。包裹 Tween 类表面活性剂的纳米粒脑靶向给药系统虽能使被载药物不受其分子量大小和脂溶性大小的限制,但脑毛细血管内皮细胞中的胞饮小泡量少和胞饮作用缓慢,能转运的药物量较低,通常只适合于蛋白质、多肽等作用很强的药物脑部给药。以单克隆抗体为导向基团的给药系统虽能达到较理想的脑靶向效果,但由于这些物质的种属特异性,制备工艺复杂,免疫活性降低及其在体内的抗原性等,使其开发前景受到了限制。

[0006] 相比较而言,前体药物具有制备方法简便、靶向机理明确、载体选择范围广的特点,被认为是很有前途的脑靶向方法。

### 发明内容

[0007] 本发明人通过创造性的研究发现,式 (I) 结构的有机胺化合物具有脑靶向作用。

采用本发明的有机胺衍生物 A 作为小分子药物 D 的脑靶向性修饰基团, 不仅极大地提高药物 D 在脑部聚集浓度, 还延长了其在脑部的聚集时间或提高了其脑部作用效果。

[0008] 有机胺是一种适宜的脑靶向修饰基团: ①其有可供药物连接的功能基团; ②小分子药物-有机胺修饰物在体内可降解, 释放出小分子药物以发挥药物作用; ③有机胺无明显毒副作用; ④其连接方法简单, 易于大规模生产, 生产成本低, 具有良好的应用前景。

[0009] 本发明的目的在于提供有机胺衍生物作为小分子药物脑靶向修饰基团的用途。

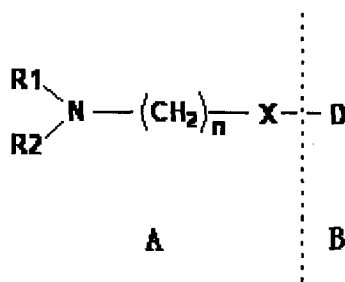
[0010] 本发明的另一目的在于提供一种具有较高脑靶向性能的有机胺化合物及其制剂。通过采用小分子有机胺衍生物作为修饰基团, 采用能水解释放原药的共价键来连接药物, 从而使药物能够被靶向到脑部, 降低药物在全身其它部位的浓度和副作用, 可减低剂量和增加疗效。

[0011] 本发明的有机胺衍生物可与小分子药物通过常规的连接键或连接基团直接相连, 并在体内经过酶水解或化学水解后, 药物从小分子药物有机胺衍生物中释放出来。

[0012] 本发明的技术方案具体为:

[0013] 本发明提供了一个式 (I) 的有机胺化合物, 其中 A 部分的有机胺衍生物作为 B 部分的小分子药物 D 的脑靶向修饰基团:

[0014]



结构(I)

[0015] 其中:

[0016] R1 代表 H 或 1 ~ 4 个碳原子的烷基或 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基或 1 ~ 4 个碳原子的醚基或醚烷基。

[0017] R2 代表 H 或 1 ~ 4 个碳原子的烷基或 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基或 1 ~ 4 个碳原子的醚基或醚烷基。

[0018] 进一步地, 所述烷基选自甲基、乙基、丙基、丁基; 所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基; 所述醚基选自甲醚基、乙醚基、丙醚基、丁醚基; 所述醚烷基选自甲醚甲烷基、甲醚乙烷基、甲醚丙烷基、乙醚甲烷基、乙醚乙烷基、丙醚甲烷基。

[0019] n = 0、1、2、3 或 4;

[0020] X 选自酯基、碳酸酯基、酰胺基、酰胺酯基、醚基、胺基、氨基酸酯基、氨基酸酰胺、二硫键中的一种或多种。

[0021] 药物 D 优选是分子量小于 1000 道尔顿的用于治疗脑部疾病的化学合成药物或治疗脑部疾病的天然药物单体。

[0022] 本发明中, 所述治疗脑部疾病的药物 (D) 包含但是不限于: 抗肿瘤药物、抗微生物药物、抗病毒药物、抗寄生虫药物、抗炎镇痛药物、中枢兴奋药物、抗震颤麻痹药物、抗精神失常药物、镇静药、催眠及抗惊厥药、抗老年痴呆药物等。止痛剂 / 退热剂 (如阿斯匹林, 对

乙酰氨基酚,布洛芬,萘普生钠,磷酸可待因,双氢可待因酒石酸盐,可待因酒石酸盐,二氟苯水杨酸,水杨酸三乙醇胺,甲灭酸等)。

[0023] 抗抑郁药(如苯乙肼硫酸盐及类似物);

[0024] 抗炎药(如(非甾体)吲哚美辛,布洛芬,(甾体)可的松,地塞米松,氢化可的松,氢化泼尼松以及类似物);

[0025] 抗焦虑药(如羟嗪双羟萘酸盐,盐酸羟嗪以及类似物);

[0026] 抗惊厥药(如丙戊酸以及类似物);

[0027] 抗帕金森药(如托卡朋、左旋多巴以及类似物);

[0028] 抗组胺药/止痒剂(如盐酸羟嗪,特非那定以及类似物);

[0029] 抗病毒药(如齐多夫定,盐酸金刚烷胺以及类似物);

[0030] 抗微生物药(如头孢菌素类如(头孢氨苄,头孢羟氨苄,头孢拉定类似物),青霉素类(如氨苄西林,阿莫西林,环己西林类似物),四环素类(如盐酸四环素,多西环素以及类似物),以及类似物);

[0031] 止恶心药/止吐药(如大麻隆,承晕宁以及类似物)。

[0032] 所述的有机胺衍生物(A部分)包含但不限于2-甲胺基乙醇、N,N-二甲基乙醇胺,N,N-二乙基乙醇胺、3-二甲基氨基丙酸以及他们的衍生物,还包括分子量在150~1000之间的有机胺。

[0033] 所述连接基团X包含但是不限于:酯基、碳酸酯基、酰胺基、酰胺酯基、醚基、胺基、二硫键、氨基酸酯基、氨基酸酰胺的一种或多种等。

[0034] 本发明进一步提供了制备本发明的脑靶向有机胺化合物的方法:

[0035] 将药物分子上的活性基团,如氨基、羟基、羧基等,与有机胺的活性基团在催化剂的作用下共价连接;或将药物分子的活性基团进一步衍生化为更强活性的酰卤衍生物,再与小分子有机胺的活性基团直接共价连接形成药物的有机胺修饰物,然后再进行硅胶柱层析纯化。

[0036] 下面将以上述的抗炎镇痛类药物布洛芬和抗震颤麻痹药物多巴胺为例,对本发明的实施技术路线进行说明,但是整体的实施方案不限于布洛芬和多巴胺。

[0037] 布洛芬属于非甾体抗炎药,非甾体抗炎药(NSAIDs)是一类广为应用的治疗药物。大约有50多种非甾体类抗炎药被批准用于治疗感冒发热,头痛和炎症。有许多证据表明非甾体抗炎药可以作为神经保护剂,用于阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)和神经性病变的预防治疗。许多NSAIDs都对AD有较好的疗效,比如布洛芬,氟吡洛芬和吲哚美辛等,但是它们的脑内分布极少。同时,NSAIDs又具有严重的胃肠道副作用,在美国每年导致16500起以上的死亡。采用脑靶向有机胺基团修饰的方式,促进其脑部的靶向具有重要的意义。

[0038] 帕金森病(PD)又称震颤麻痹,是一种由锥体外系功能障碍引起的慢性、进行性中枢神经系统退行性疾病,其在50岁以上人群中的发病率已高达1%~2%。经典的抗帕金森病药主要是拟多巴胺类药,直接补充多巴胺的不足或抑制多巴胺的降解。由于多巴胺难以进入中枢,故临床主要应用多巴胺的前体药物左旋多巴(L-dopa),L-dopa已成为PD治疗的“金标准”。然而L-dopa在应用上仍存在诸多问题,比如生物利用度低、副作用大、用药个体差异大、长期使用又能造成长期精神症状、运动障碍、“开-关”现象等长期不良反应等。

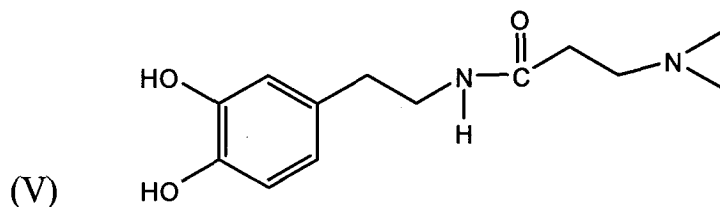
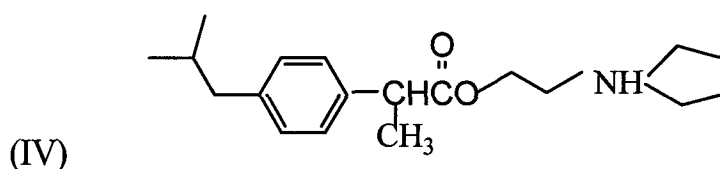
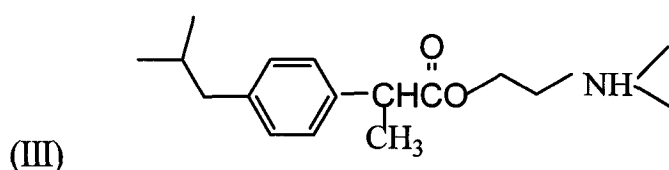
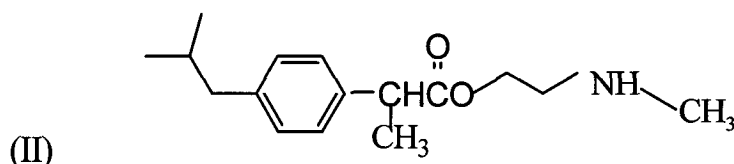
因此,采用脑靶向有机胺基团修饰的方式,促进多巴胺脑部的靶向同样具有重要的意义。

[0039] 本技术路线中,有机胺衍生化修饰基团选择 2-甲胺基乙醇、N,N-二甲基乙醇胺,N,N-二乙基乙醇胺,连接基团为酯基,药物为布洛芬,制得产物为 2-甲胺基乙醇-布洛芬酯(II)、2-二甲氨基乙醇布洛芬酯(III)、2-二乙氨基乙醇布洛芬酯(IV)。

[0040] 多巴胺衍生物方案中,有机胺衍生化修饰基团选择 3-二甲氨基丙酸,药物为多巴胺,制得产物为多巴胺-3-二甲氨基丙酰胺(V)。

[0041] 其结构式如下:

[0042]



[0043] 采用酯键将药物分子与有机胺修饰基团连接。将布洛芬的羧基衍生化为具有极强活性的酰氯衍生物后,再与有机胺分子的醇羟基进行连接,若有机胺上有其他的活性氢,则先进行 BOC 酰化保护。

[0044] 采用酰胺键将药物分子与有机胺修饰基团连接。将多巴胺的氨基与 3-二甲氨基丙酸的羧基在催化剂的作用下,形成酰胺键,将药物与有机胺连接起来。

[0045] 布洛芬有机胺修饰物制备方法简述如下:

[0046] 1、布洛芬在过量的二氯亚砷溶液中加热回流反应直至无氯化氢气体溢出为止,反应毕,减压蒸馏除去过量的二氯亚砷即得布洛芬酰氯。

[0047] 2、将有机胺醇溶于二氯甲烷中,在搅拌下滴加布洛芬酰氯,滴加完毕后再缓慢滴加三乙胺至反应溶液中,室温反应完全,硅胶柱层析纯化。

[0048] 多巴胺有机胺修饰物制备方法简述如下:

[0049] 由于多巴胺为儿茶酚类化合物,易于氧化,因此将多巴胺的酚羟基用苄基保护后再与 3-二甲氨基丙酸按一定比例溶于二氯甲烷溶液中,加入催化剂适量,室温搅拌 12 小时,硅胶柱层析纯化后脱掉保护基团。

[0050] 本发明还提供了上述前体药物的药学上可以接受的制剂。例如,片剂、栓剂、软胶囊剂或硬胶囊剂、溶液剂、混悬剂或气雾剂、注射剂、冻干粉针,优选注射剂。

[0051] 本发明的内容还包含有机胺化合物或包含其的制剂在制备治疗脑部疾病或中枢神经系统疾病的药物中的应用。

[0052] 本发明的内容还包含有机胺化合物或包含其的制剂在制备预防和控制脑肿瘤、老年痴呆、帕金森氏综合症及其他脑部及中枢神经系统疾病的药物中的应用。

[0053] 本发明的目的还在于有机胺化合物具有显著提高了B部分的药物D中在脑部聚集浓度或延长了其在脑部聚集时间或提高其脑部作用效果的用途。

[0054] 为了证明本发明的有机胺化合物的脑靶向性,并能在脑特异释放出原药(即,药物D),故对上述化合物进行了体内药物分布试验或药效学试验。

[0055] 实验证明上述有机胺化合物能够在脑内释放出原药,且较原药在相同给药方式和给药剂量下在脑部有较高的分布浓度或提高了其脑部作用效果。

### 附图说明

[0056] 图1 布洛芬有机胺化合物 II、III、IV 及布洛芬原药尾静脉给药 10 分钟,在各组织脏器布洛芬浓度分布图。

[0057] 图 2. 布洛芬有机胺化合物 II、III、IV 及布洛芬原药尾静脉给药后在脑部的经时分布图。

[0058] 图 3. 多巴胺 -3- 二甲氨基丙酰胺 (V) 的合成路线。

[0059] 图 4. 尾静脉给予多巴胺和多巴胺 -3- 二甲氨基丙酰胺 (V) 后单位时间内的血清催乳素含量变化图。

### 具体实施方式

[0060] 下面再结合实施例进一步描述本发明的前体药物及其制备方法,它不限制本发明,本领域研究人员以常规知识对本发明进行的修改均属于本发明的保护范畴。本发明的范围要求由权利要求限定。

[0061] 实施例 1:

[0062] 布洛芬在过量的二氯亚砷溶液中 60°C 加热回流反应直至无氯化氢气体溢出为止。反应毕,减压蒸馏除去过量的二氯亚砷即得布洛芬酰氯,直接用于下面的反应。

[0063] 实施例 2:

[0064] 2- 甲胺基乙醇 - 布洛芬酯 (II) 的合成

[0065] 将 0.5g (7.0mmol) 2-(甲胺基)乙醇和 0.28g (7.0mmol) 的氢氧化钠溶于 10.0ml 的甲醇中,搅拌下加入 1.90g (8.6mmol) BOC 酸酐,室温下继续搅拌反应 5h,停止反应。减压旋干,残余物经硅胶 H 快速柱分离,二氯甲烷:甲醇 (20 : 1) 洗脱,减压浓缩收集液,得无色油状液体 0.86g,为 N-(甲基)- $\beta$ -羟乙氨基甲酸叔丁酯,收率 71.1%。

[0066] 将 0.7g (4.1mmol) N-(甲基)- $\beta$ -羟乙氨基甲酸叔丁酯溶于 10ml 的二氯甲烷中,搅拌下缓慢滴加 1.10g (4.9mmol) 布洛芬酰氯,滴加完毕后再滴加 0.50g (4.9mmol) 三乙胺,继续室温下搅拌反应 4.5h,停止反应。减压旋干,残余物经硅胶 H 快速柱分离,石油醚:乙酸乙酯 (7 : 1) 洗脱,减压浓缩收集液,得无色油状液体 1.16g,为 (N-甲基)- $\beta$ -叔丁氧酰

胺基乙醇-2-(4-异丁基苯基)丙酸酯,收率 78.5%。

[0067] 将 1.00g(2.7mmol)的(N-甲基)- $\beta$ -叔丁氧酰胺基乙醇-2-(4-异丁基苯基)丙酸酯溶于 10ml 的乙酸乙酯溶液中,搅拌下滴加 0.1ml 浓盐酸,室温搅拌 14h,停止反应。反应液减压旋干,残余物经硅胶 H 快速柱分离,二氯甲烷:甲醇(10:1)洗脱,减压浓缩收集液,的无色油状液体 0.48g,即得  $\beta$ -甲胺基乙醇-2-(4-异丁基苯基)丙酸酯收率 57.2%。

[0068]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.203(d, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2'-H, 6'-H), 7.085(d, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 3'-H, 5'-H), 4.508-4.549(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.317-4.341(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.847-3.898(m, 1H,  $\text{COCHCH}_3$ ), 3.053-3.146(m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.517(s, 3H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 2.433(d, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.796-1.863(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.508(d, 3H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  $\text{COCHCH}_3$ ), 0.886(d, 6H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

[0069] MS,  $m/z$  264.22[M+1]<sup>+</sup>

[0070] 实施例 3:

[0071] 2-二甲氨基乙醇布洛芬酯(III)的合成

[0072] 将 1.30g(14.6mmol)N,N-二甲基乙醇胺、5ml 三乙胺溶于 10ml 的二氯甲烷中,在冰浴条件下缓慢滴加 2.24g(10mmol)布洛芬酰氯,滴加完毕后室温继续反应 4h,二氯甲烷萃取三次,合并二氯甲烷液,有机层经碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤后,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物经硅胶 H 快速柱分离,二氯甲烷:甲醇(20:1)洗脱,减压浓缩收集液,得无色油状液体 2.32g(83.7%)

[0073]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.178(d, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2'-H, 6'-H), 7.059(d, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 3'-H, 5'-H), 4.191-4.107(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.660-3.720(m, 1H,  $\text{COCHCH}_3$ ), 2.503(t, 2H,  $J = 11.2\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.418(d, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.182(s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.850-1.783(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.459(d, 3H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  $\text{COCHCH}_3$ ), 0.870(d, 6H,  $J = 6.4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

[0074] IR( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3089(=C-H), 2955, 2869, 2821(C-H), 1735(C=O), 1513(C=C), 1460(C-H), 1160, 1067(C-O-C)

[0075] MS:  $m/z$  278.21[M+1]<sup>+</sup>

[0076] 实施例 4:

[0077] 2-二乙氨基乙醇布洛芬酯(IV)的合成

[0078] 将 0.88g(7.51mmol)N,N-二乙基乙醇胺、5ml 三乙胺溶于 10ml 的二氯甲烷中,在冰浴条件下缓慢滴加 1.12g(5.0mmol)布洛芬酰氯,滴加完毕后室温反应 2.5h,二氯甲烷萃取三次,合并二氯甲烷液,经碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤后,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物经硅胶 H 快速柱分离,二氯甲烷:甲醇(20:1)洗脱,减压浓缩收集液,得无色油状液体 1.1g,收率 72.4%。

[0079]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.197(d, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2'-H, 6'-H), 7.083(d, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 3'-H, 5'-H), 4.145(t, 2H,  $J = 6.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.695(q, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $\text{COCHCH}_3$ ), 2.675(t, 2H,  $J = 6.0\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.505(q, 4H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2.440(d, 2H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.786-1.888(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.482(d, 3H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  $\text{COCHCH}_3$ ), 0.976(t, 6H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 0.891(d, 6H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )



[0080] IR(v max, cm<sup>-1</sup>):2967,2872,2808(C-H),1736(C=O),1513(C=C),1461,1380(C-H),1164,1069(C-O-C)

[0081] MS:m/z 306.26[M+1]<sup>+</sup>

[0082] 实施例 5:

[0083] 精确称取上述的前体药物适量,调节浓度为 1%,以少量注射用乙醇和丙二醇为助溶剂,制备成可供静脉给药的注射剂。

[0084] 实施例 6

[0085] 大鼠体内分布实验

[0086] SD 大鼠,体重 200±20g,雄性,尾静脉注射给药,按每 11.7mg/kg 右旋布洛芬给药,前药给药剂量相当于右旋布洛芬 11.7mg/kg,实验组和对照均于给药后 5 分钟、10 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时取血后处死,立即离心、肝、脾、肺、肾、脑,加 2 倍量 0.9%生理盐水匀浆,全血于 6000r/min 离心 10 分钟,取上层血浆置于 -20℃冰箱冷冻待用。

[0087] 取大鼠组织匀浆 0.50ml、血浆 0.20ml,置于 5mlEP 管中,精密加入 150 μl 1.266 μg/ml 的萘普生溶液,漩涡振荡 2min,再加入 2ml 甲醇(血浆样品加 1ml 甲醇),混匀,漩涡萃取 10 分钟,离心(6000r/min,10min),吸取上清液,35℃下空气吹干,残渣加 150 μl 甲醇,超声萃取 5min,离心(12000r/min,10min),精密吸取上清液 20 μl 进样,记录色谱图和布洛芬与萘普生的峰面积(A<sub>i</sub>和A<sub>s</sub>)。HPLC 检测条件:色谱柱:Kromasil,C18,5 μ,150\*4.6mm,流动相:乙腈-水 49:51(三乙胺 2ml/1000ml,磷酸调 pH2.5),检测波长:220nm,柱温:35℃,流速:1ml/min,进样量:20 μl。

[0088] 结果表明三种布洛芬有机胺化合物(II、III、IV)尾静脉给药后,在脑内的布洛芬浓度均远高于布洛芬原药组,10 分钟的药物浓度分别是其 2.1,6.4,3.1 倍。其中化合物 III 在脑内的 AUC<sub>0→t</sub>(μg/ml\*h)、C<sub>max</sub>(μg/ml)分别是布洛芬原药的 5.04,6.5 倍。

[0089] 表 1. 布洛芬有机胺化合物 II、III、IV 及布洛芬原药尾静脉给药后脑部的药代动力学参数

	AUC <sub>0→t</sub> (μg/ml*h)	C <sub>max</sub> (μg/ml)
布洛芬	1.828±0.632	3.542±0.818
[0090] 2-甲氨基乙醇-布洛芬酯(II)	3.653±0.718	9.87±1.234
2-二甲氨基乙醇布洛芬酯(III)	9.216±1.191	23.067±3.98
2-二乙氨基乙醇布洛芬酯(IV)	4.354±0.834	13.24±3.132

[0091] 结论:布洛芬有机胺化合物 II、III、IV 经尾静脉给药后,释放出原药布洛芬在脑部的 AUC 及 C<sub>max</sub> 均远高于布洛芬原药给药组,说明三种布洛芬有机胺化合物具有较好的脑靶向性。

[0092] 表 2. 布洛芬有机胺化合物 II、III、IV 尾静脉给药后相对于布洛芬原药各脏器靶向性参数

		血	脑	心	肝	脾	肺	肾	
[0093]	2-甲氨基乙醇-布洛芬酯(II)	相对摄取率(Re)	0.879	1.998	0.921	0.965	1.098	1.968	1.165
		峰浓度比(Ce)	0.687	2.786	0.847	0.886	1.247	2.144	1.234
[0094]	2-二甲氨基乙醇布洛芬酯(III)	相对摄取率(Re)	0.5619	5.042	0.8122	0.8870	1.152	2.194	1.231
		峰浓度比(Ce)	0.3917	6.512	0.7906	0.6454	1.388	2.217	1.258
	2-二乙氨基乙醇布洛芬酯(IV)	相对摄取率(Re)	0.758	2.382	0.889	0.914	1.125	2.047	1.201
		峰浓度比(Ce)	0.587	3.738	0.832	0.775	1.299	2.192	1.232

[0095] 注:  $Re = (AUC)_{\text{有机胺化合物}} / (AUC)_{\text{布洛芬}}$   $Ce = (C_{\max})_{\text{有机胺化合物}} / (C_{\max})_{\text{布洛芬}}$

[0096] 结论:布洛芬有机胺化合物 II、III、IV 经尾静脉给药后,在脑部的相对摄取率(Re)及峰浓度比(Ce)均大于1,且均大于其他脏器指数,说明三种布洛芬有机胺化合物具有较好的脑靶向性。

[0097] 实施例 7

[0098] 多巴胺-3-二甲氨基丙酰胺(V)的合成(参见合成路线图3)

[0099] 将 105mgNaOH(1.0eq) 称入 25ml 三颈瓶中,抽真空,充 N<sub>2</sub>,加入经脱气处理的二氧六环/水混合溶剂 10ml 搅拌溶解后,加入 0.5g 化合物 1,搅拌 10min 使起游离,再向反应液中加入 0.69g(Boc)<sub>2</sub>O(1.2eq),加毕,N<sub>2</sub> 保护下待其室温反应 4h。反应完全后,以 1mol/L 盐酸调 PH 至 3-4,乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机层,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩至干,所得油状物直接用于下一步反应。

[0100] 将上步产品和 2.186g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.0eq) 置于 25ml 圆底烧瓶中,抽真空,充 N<sub>2</sub> 后加入 10ml 经脱气处理的 DMF,搅拌混悬充分后,室温下缓慢滴入 0.94ml 溴化苄(3.0eq),反应过夜。将反应液倾入冰水中,析出白色固体,抽滤,水洗至近中性,干燥得类白色固体 3。

[0101] 将所得固体溶于 5ml 20% TFA 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液中,搅拌反应 3h 后,减压浓缩至干。将所得油状物进行硅胶柱层析,得到纯的化合物 4。

[0102] 于 25ml 圆底烧瓶中称入 0.240g 3-二甲氨基丙酸盐盐酸盐(1.4216mmol),加入 296ul Et<sub>3</sub>N(1.5eq),5ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(重蒸),搅拌使其完全溶解,加入 0.44gDCC(1.5eq),44.0mg DMAP,室温搅拌反应 0.5h 后,将 0.474g 化合物 4 加入反应液中,反应过夜。反应完后过滤,滤液水洗 3 次,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,减压浓缩得白色粗品。将所得粗品进行柱层析,得纯的化合物 5。将化合物 5 溶于 2ml 甲醇,加入 10% Pd-C,通 H<sub>2</sub>,室温搅拌反应

3h 后, 滤掉 Pd-C, 用 0.1M HCl 溶液将反应液 PH 调至 3-4, 减压蒸去甲醇, 残留物冻干, 即得多巴胺 -3- 二甲氨基丙酰胺 (V)。

[0103]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  6.66(d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , H-5Ar), 6.62(d, 1H,  $J = 1.6\text{Hz}$ , H-2Ar), 6.50(dd, 1H,  $J = 2, 8\text{Hz}$ , H-6Ar), 3.338(t, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2$ ), 2.619(t, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2$ ), 2.547((t, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2$ ), 2.312(t, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2$ ), 2.192(s, 6H,  $-\text{CH}_3$ ).

[0104] 实施例 8

[0105] 本实验参照文献 [1-2] 报道方法, 以药效学来评价多巴胺前体药物的脑靶向性。垂体前叶分泌的催乳素主要受到下丘脑多巴胺能抑制性的控制, 即多巴胺作用于多巴胺受体 2 从而抑制腺垂体催乳素的分泌, 而且多巴胺对催乳素分泌的这种抑制效应具有剂量依赖性 [3]。

[0106] 药理学试验:

[0107] Wisteria 大鼠 (200-225g), 正常饲养一周后, 给每只大鼠皮下植入一支填充有结晶状  $17\alpha$ -雌二醇的硅橡胶导管 (内径为 1.57-mm, 外部尺寸为 5mm $\times$ 3.15mm), 以提高大鼠体内催乳素浓度水平。两天后, 用乙醚将大鼠轻度麻醉, 尾静脉给予化合物多巴胺 -3- 二甲氨基丙酰胺 (V) 和多巴胺, 给药剂量按照多巴胺剂量换算给予 1mg/Kg。按照预设时间点, 分别于 15, 30, 60, 120min 后将大鼠处死, 收集血样, 并使用催乳素酶联免疫发光试剂盒测定其浓度。

[0108] 由图 4 数据可见, 给予相同剂量下, 化合物多巴胺 -3- 二甲氨基丙酰胺 (V) 较多巴胺原药能显著降低血清催乳素浓度水平, 并能延长其作用时间。说明该化合物较多巴胺原药有明显的脑靶向作用。

[0109] 综上, 通过采用有机胺脑靶向基团修饰的方法, 能够将药物特异地送达脑, 活化并释放出原药, 提高脑部的聚集浓度和作用效果, 可降低给药剂量, 减少毒副作用。

[0110] 参考文献:

[0111] [1] Nicholas Bodor, Hassan H. Farag. Improved Delivery through Biological Membranes. 13. ' Brain-Specific Delivery of Dopamine with a Dihydropyridine  $\rightleftharpoons$  Pyridinium Salt Type Redox Delivery System[J]. J. Med. Chem., 1983(26) :528-534

[0112] [2] Nicholas Bodor, James W. Simpkins. Redox delivery system for brain-specific sustained release of dopamine[J]. Science, 1983, 221(4605) :65-67

[0113] [3] JUSTE R N, PAN IKKAR K, SON IN. The effects of low-dosedopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring treatment with noradrenaline[J] Intensive Care Med, 1998, 24(6) : 564-568

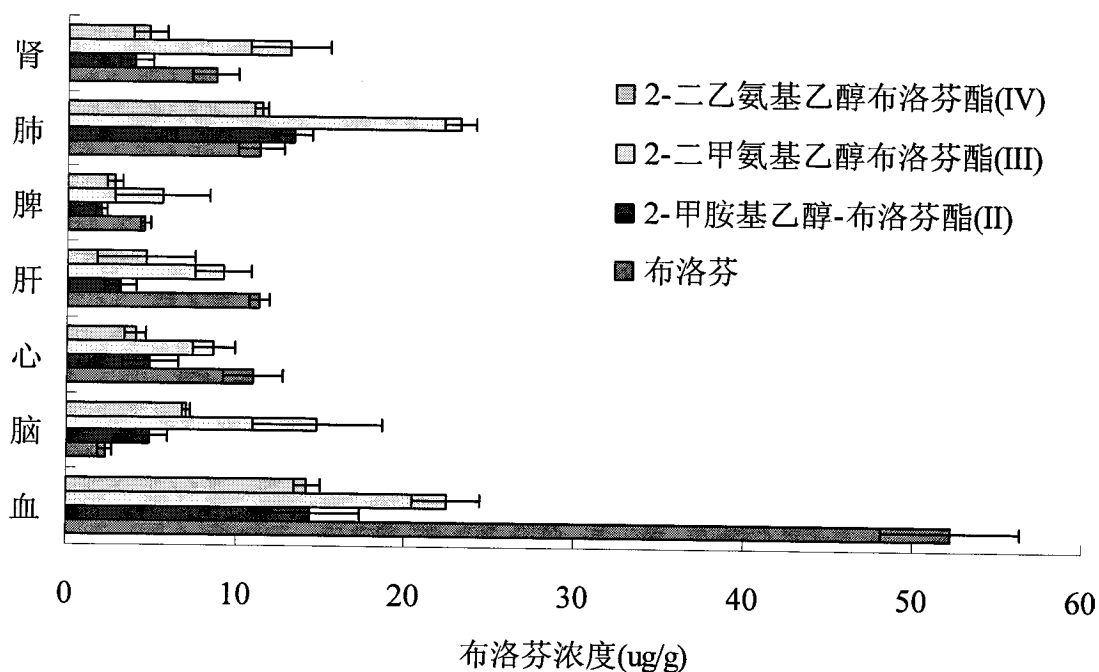


图 1

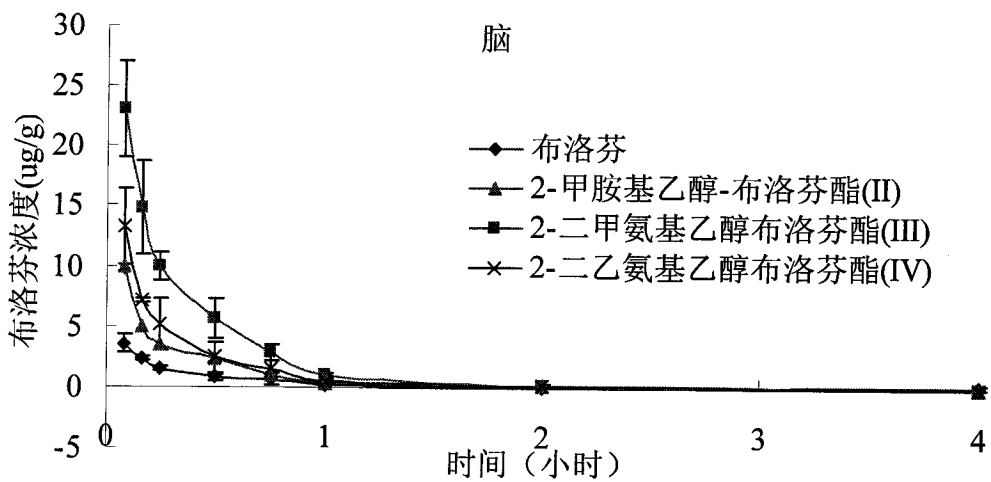


图 2

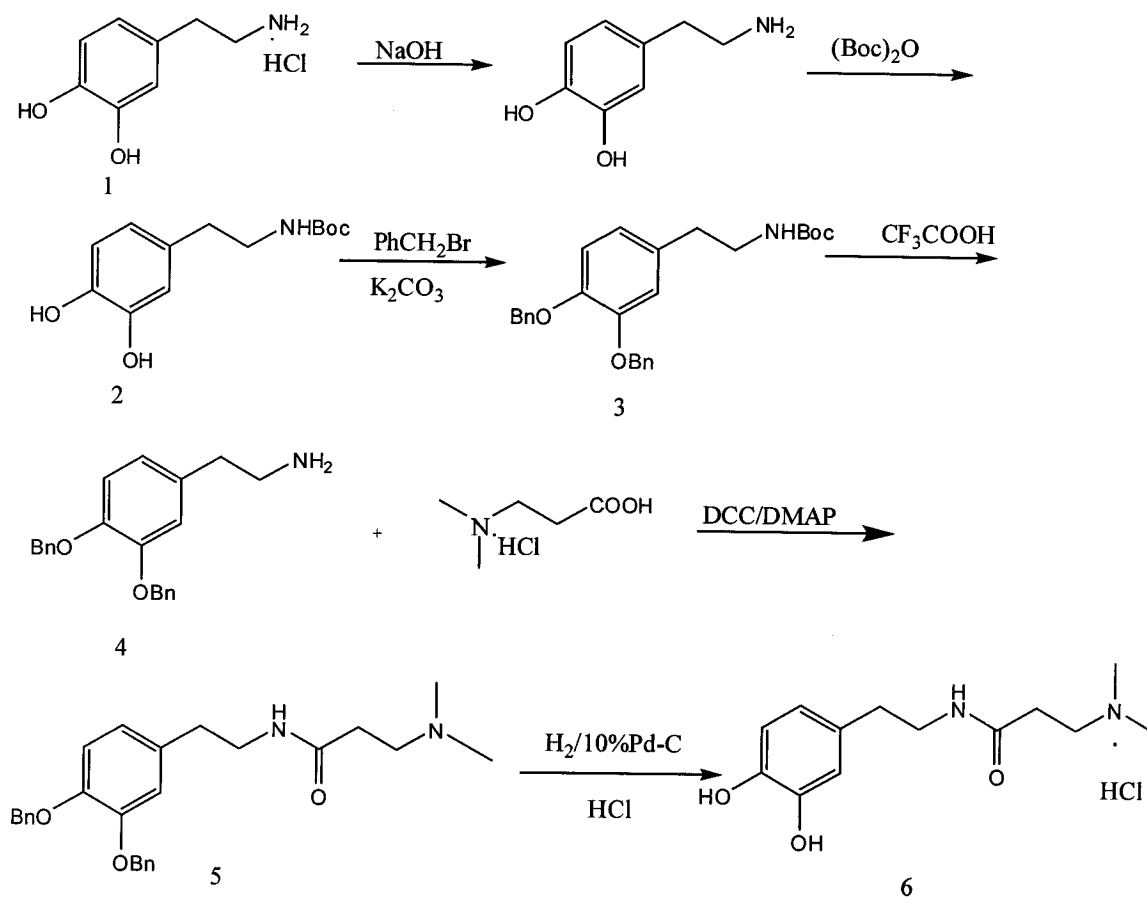


图 3

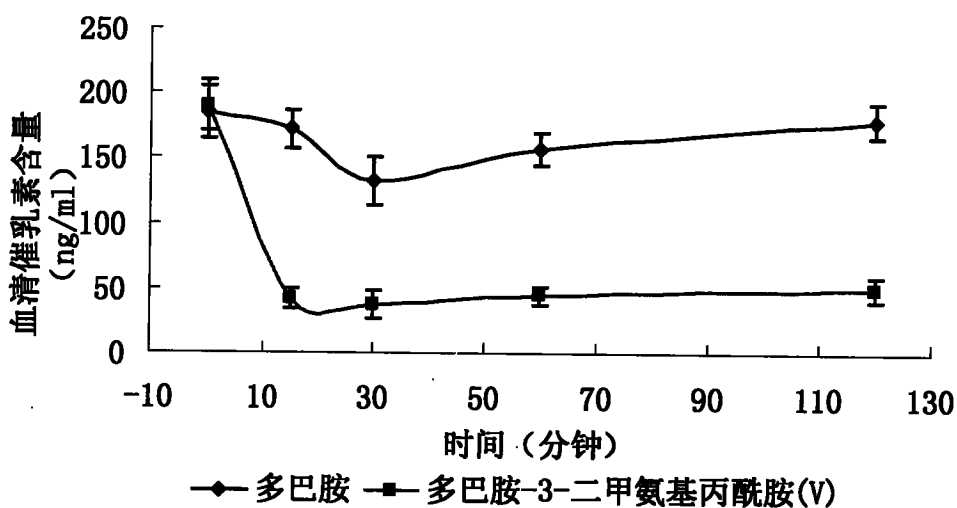


图 4