

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01814222.2

[51] Int. Cl.

C07D 211/18 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1242991C

[22] 申请日 2001.7.20 [21] 申请号 01814222.2

[30] 优先权

[32] 2000.8.17 [33] SE [31] 0002934-8

[86] 国际申请 PCT/SE2001/001658 2001.7.20

[87] 国际公布 WO2002/014279 英 2002.2.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.2.17

[71] 专利权人 阿克松生物化学有限公司

地址 荷兰格罗宁根

[72] 发明人 H·维克斯卓姆 D·迪杰克斯特拉

T·克里默斯 P·E·安德仁

S·马凯斯 U·朱瓦

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 5 页 说明书 28 页

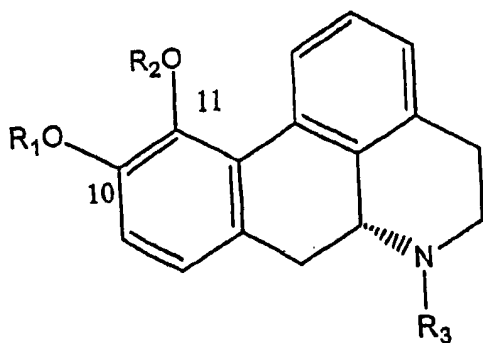
[54] 发明名称

阿朴啡酯类及其治疗用途

[57] 摘要

本发明公开了具有通式(I)的新阿朴啡衍生物及其生理上可接受的盐。该衍生物可以用于帕金森氏症、偏头痛、多动腿综合症(RLS)、男性和女性性功能障碍、高泌乳素血症和精神病的治疗和/或帕金森氏症的评价。本发明还公开了这类衍生物的制备方法。

1. 一种通式(I)的阿朴啡衍生物, 以及它们生理上可接受的盐类:



其中

R_1 和 R_2 之一是氢或乙酰基并且另外一个选自于下组: (C_3-C_{20}) 烷基、卤代- (C_3-C_{20}) 烷基、 (C_3-C_{20}) 链烯基、 (C_4-C_7) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_2-C_{16}) 烷基、可以被取代或被选自于下组的 1 到 3 个取代基取代的芳基: 卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基, 后者又可被 1 到 3 个卤原子取代, 其芳基部分不被取代的或被 1 到 3 个下列取代基取代的芳基 (C_2-C_{16}) 烷基, 所述取代基选自于卤素、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基, 后者又可被 1 到 3 个卤原子取代; R_3 选自于氢、可以被取代或被 1 到 3 个卤原子取代的 (C_1-C_4) 烷基、环丙基和环丙甲基。

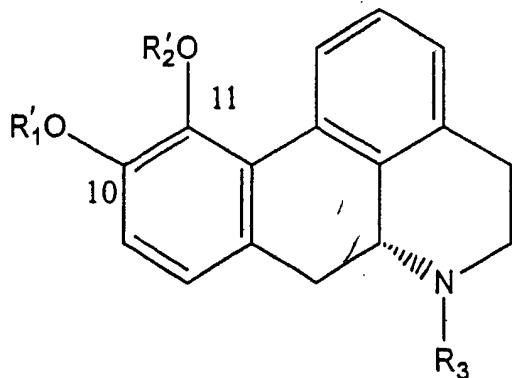
2. 按照权利要求 1 的阿朴啡衍生物, 其中 R_1 和 R_2 之一是氢或乙酰基并且另外一个选自于下组: (C_3-C_{20}) 烷基、 (C_4-C_7) 环烷基、不被取代的或被氯原子或 1 到 3 个甲氧基取代的苯甲酰基、可以被氯原子取代的苯乙酰基, 以及 R_3 是 (C_1-C_3) 烷基或环丙基。

3. 按照权利要求 2 的阿朴啡衍生物, 其中 R_1 和 R_2 之一是氢并且另外一个选自于丙酰基、丙烯酰基、丁酰基、异丁酰基、新戊酰基、癸酰基、十六酰基、环丙酰基和苯甲酰基, 而 R_3 是甲基或丙基。

4. 按照权利要求 2 的阿朴啡衍生物, 其中 R_1 和 R_2 之一是乙酰基并

且另外一个选自于丁酰基、异丁酰基、环丙酰基、环己酰基、新戊酰基、癸酰基和十六酰基而 R_3 是甲基。

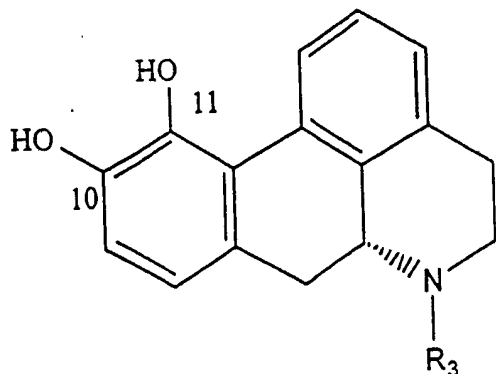
5. 通式 (I') 的阿朴啡单酯衍生物的制备方法:



其中

R'_1 和 R'_2 之一是氢并且另外一个选自于下组: 乙酰基、 (C_3-C_{20}) 烷酰基、卤代- (C_3-C_{20}) 烷酰基、 (C_3-C_{20}) 链烯酰基、 (C_4-C_7) 环烷酰基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_2-C_{16}) 烷酰基、可以不被取代或被选自于下组的 1 到 3 个取代基取代的芳酰基: 卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基, 后者又可被 1 到 3 个卤原子取代, 其芳基部分不被取代的或被 1 到 3 个下列取代基取代的芳基 (C_2-C_{16}) 烷酰基, 所述取代基选自于卤素、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基, 后者又可被 1 到 3 个卤原子取代; R_3 选自于氢、可以不被取代或被 1 到 3 个卤原子取代的 (C_1-C_4) 烷基、环丙基和环丙甲基; 该方法包括

a) 将通式 (II') 的阿朴啡:



其中 R_3 如上述通式 (I') 所定义, 与通式 (III) 的酸性氯化物反应

R_4-C1

其中 R_4 如上述 R'_1 和 R'_2 中为氢之外的定义, 以阿朴啡与酸性氯化物的摩尔比为 1:1 到 1:5 并在三氟乙酸和二氯甲烷中反应;

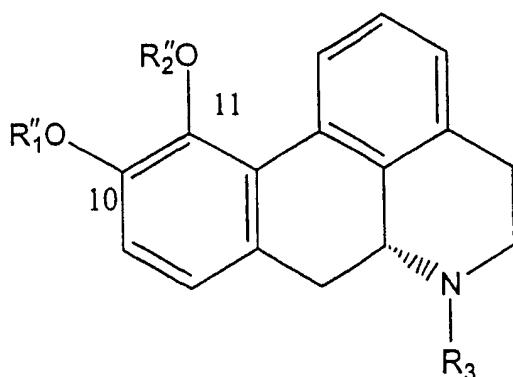
b) 反应完成后, 蒸发溶剂或将反应混合物冷冻干燥;

c) 将残余的粗产物混合物溶于 CH_2Cl_2 中并在 Al_2O_3 柱上先用 CH_2Cl_2 、再用分别以 $t\text{-BuOH}$ 和 EtOH 浓度的梯度增加即混合物的 1 到 15 体积%的 $t\text{-BuOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 或 $\text{EtOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物洗脱来色谱层析纯化, 分离含有通式 (I') 的单酯衍生物的旋光异构体; 并且

d) 用已知技术将该通式 (I') 的单酯衍生物的旋光异构体分离成单一的通式 (I') 的单酯。

6. 按照权利要求 5 的制备方法, 其中在步骤 c) 中以 $t\text{-BuOH}$ 和 EtOH 浓度的梯度增加即混合物的 2-10 体积%的 $t\text{-BuOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 或 $\text{EtOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物洗脱来色谱层析纯化。

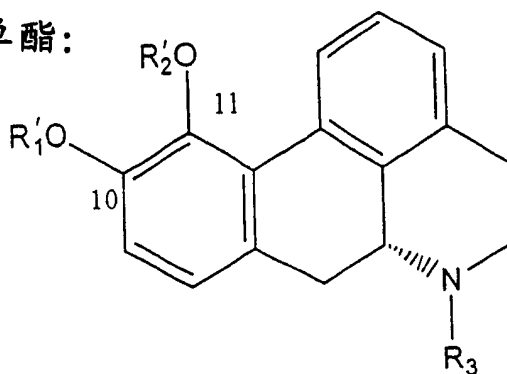
7. 通式 (I'') 的阿朴啡双酯衍生物的制备方法:



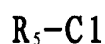
其中

R''_1 和 R''_2 之一是乙酰基并且另外一个选自于下组: $(\text{C}_3\text{-C}_{20})$ 烷基、卤代- $(\text{C}_3\text{-C}_{20})$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{20})$ 链烯基、 $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ 环烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基 $(\text{C}_2\text{-C}_{16})$ 烷基、可以不被取代或被选自于下组的 1 到 3 个取代基取代的芳基: 卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷氧基, 后者又可被 1 到 3 个卤原子取代, 其芳基部分不被取代的或被 1 到 3 个下列取代基取代的芳基 $(\text{C}_2\text{-C}_{16})$ 烷基, 所述取代基选自于卤素、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷氧基, 后者又可被 1 到 3 个卤原子取代; R_3 选自于氢、可以不被取代或被 1 到 3 个卤原子取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、环丙基和环丙甲基; 该方法包括

a) 将通式 (I') 的阿朴啡单酯:



其中 R'_1 和 R'_2 是氢而另外一个为乙酰基, R_3 如上述通式 I' 所定义, 与通式 (IV) 的酸性氯化物反应



其中 R_5 如上述 R''_1 和 R''_2 中为乙酰基之外的定义, 以阿朴啡单酯与酸性氯化物的摩尔比为 1:1 到 1:5 并在三氟乙酸和二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 中反应;

b) 反应完成后, 蒸发溶剂或将反应混合物冷冻干燥;

c) 将残余的粗产物混合物溶于 CH_2Cl_2 中并在 Al_2O_3 柱上先用 CH_2Cl_2 、再用分别以 t -BuOH 和 EtOH 浓度的梯度增加即混合物的 1 到 15 体积%的 t -BuOH: CH_2Cl_2 或 EtOH: CH_2Cl_2 混合物洗脱来色谱层析纯化, 分离含有通式 (I'') 的双酯衍生物的旋光异构体; 并且

d) 用已知技术将该通式 (I'') 的双酯衍生物的旋光异构体分离成单一的通式 (I'') 的双酯。

8. 按照权利要求 7 的制备方法, 其中在步骤 c) 中以 t -BuOH 和 EtOH 浓度的梯度增加即混合物的 2-10 体积%的 t -BuOH: CH_2Cl_2 或 EtOH: CH_2Cl_2 混合物洗脱来色谱层析纯化。

9. 一种药物组合物, 含有至少一种权利要求 1-4 中的任何一项所定义的通式 I 的阿朴啡衍生物或其生理上可接受的盐作活性成分与药学上可接受的载体、稀释剂或赋型剂。

10. 按照权利要求 9 的药物组合物, 它是经皮给药的贴剂或油膏剂。

11. 按照权利要求 10 的药物组合物, 它还含有稳定剂、助溶剂和容易使该活性成分通过皮肤的渗透活性剂。

12. 按照权利要求 9 的药物组合物, 它是皮下或肌肉内给药的存储制剂, 它含有溶解或悬浮在油中的通式 I 的阿朴啡衍生物或其生理上可接受的盐。

13. 按照权利要求 12 的药物组合物, 它除了含有通式 I 的阿朴啡衍生物或其生理上可接受的盐外, 还含有局部麻醉剂。

14. 按照权利要求 9 的药物组合物, 它是适合于口腔、舌下、肺部、直肠、阴道或十二指肠给药的形式。

15. 按照权利要求 9 到 14 中的任何一项的药物组合物, 它除了含有通式 I 的阿朴啡衍生物或其生理上可接受的盐外, 还含有有效量的止吐药剂。

16. 权利要求 1 中所定义的阿朴啡衍生物或其生理上可接受的盐在制备治疗帕金森氏症、偏头痛、多动腿综合症、男性和女性性功能障碍、高泌乳素血症和精神病, 和评价帕金森氏症的药物中的用途。

17. 根据权利要求 16 的用途, 所述药物用于治疗帕金森氏症、偏头痛、多动腿综合症、性功能障碍、高泌乳素血症和精神病。

阿朴啡酯类及其治疗用途

技术领域

本发明涉及新的阿朴啡酯类、它们的制备方法、含有它们的药物组合物及其治疗用途。更具体地说，本发明涉及新的阿朴啡 10-和 11-单酯类和 10,11-不对称双酯、它们的制备和用途以及含有它们的药物组合物。

背景技术

帕金森氏症是由黑质中多巴胺能 (DA-ergic) 神经元的细胞体损失以及纹状体中神经末端变性造成黑质和纹状体中 DA 低水平所引起的渐进性神经变性疾病。帕金森氏症是以慢性、渐进性运动障碍为特征并且它的主要症状是在静止时震颤、肌肉僵直和当走路时停止、开始和转弯困难的自愿运动（少动症）的频率降低。不停的震颤加重相反肌肉组的亢进并且运动的开始逐渐变得困难和缓慢。在晚期，患者的运动实际上变得“冻僵”，并且患者不能自我照料。研究显示在纹状体的 DA 含量降低到正常的 20 - 40 % 时出现帕金森氏症的症状。

因为帕金森氏症与纹状体 DA 损失有关，所以通常使用能够替代 DA 的药物，最常用的是左旋多巴治疗。在大脑中多巴脱羧酶可以将左旋多巴转化成 DA 并且是具有治疗作用的 DA。尽管可以从小肠吸收左旋多巴，但在肠壁的单胺氧化酶使多数左旋多巴失活。左旋多巴的血浆半衰期也是较短的并且在外周组织中大约 95 % 的药物被转化成 DA，其中多巴脱羧酶是广泛分布的，但只有 1 % 以下的进入大脑。所以左旋多巴必须大量和经常给药。此外，外周组织中 DA 的产生引起有害的副作用。

所以，左旋多巴一般与其它药物一起给药来提高大脑中的左旋多巴的能效并且将其外周作用降到最小。特别是，左旋多巴通常与外周多巴-脱羧酶抑制剂一起给药，它不能通过血脑屏障，如卡比多巴，

它在大脑外抑制左旋多巴降解成 DA，由此降低了有害的外周作用。该抑制剂也保证了相当大量的口服剂量的左旋多巴到达大脑，这样能够使左旋多巴的剂量下降，它也降低了外周副作用。此外，也可以给药不能渗透过血脑屏障的外周 DA 拮抗药，如多潘立酮，来降低左旋多巴的副作用如恶心和呕吐。

除了上述副作用，其它有害的作用与长期使用左旋多巴有关。特别是，许多患者发展成非自愿的舞蹈病样运动，它是 DA 受体过度激活的结果。这些运动通常影响到面部和四肢并且变得非常严重。如果降低左旋多巴的剂量，这种运动不会出现，但这会引起僵直恢复。另外，当左旋多巴治疗期延长时，有益和有害的作用之间的界线似乎逐渐变窄。对抗这种功效的传统方法是增加左旋多巴的给药频率同时保持总剂量的稳定。这种方法能够降低给药最后的恶化并且减少高峰剂量出现的患者发展成运动障碍的可能性。

左旋多巴的长期疗法的另外并发症是临床阶段快速波动的发作，在这个阶段患者会在运动和不运动之间突然转换几分钟到几小时之间的时间。这种现象称作为“开-关功效”，“开”的状态是在能够达到的几乎正常运动功能过程中的优选状态而“关”的状态是在降低运动期间以张力障碍姿势为特征。确实，这种功效能够产生这种运动的不连贯的丧失，患者可以在走路时突然停止或者不能从较早时间坐着的椅子上正常站起。这种作用通常可以控制左旋多巴剂量而不受影响并且可以用另外的药物治疗。除了左旋多巴治疗的长期副作用外，已发现随着时间延长左旋多巴的作用逐渐下降直到不再有效。在用左旋多巴治疗过的患者中观察到恶性黑素瘤发生率增长，所以提出用左旋多巴治疗可能与恶性黑素瘤的发展联系。所以，左旋多巴用于帕金森氏症的治疗是距理想很远的。

治疗帕金森氏症的另外一种方法是使用类似于 DA 作用的药物。因为这种药物直接刺激 DA-缺乏的黑质-纹状体通道内的 DA 受体，所以将它们统称为 DA 激动剂。与左旋多巴不同的是，在大脑中不需要将 DA 激动剂转化为活性化合物。DA 激动剂还对左旋多巴不再有效

的帕金森氏症晚期的患者有效，这是因为它们能够直接作用在 DA 受体上而因此不受这些患者产生 DA 的神经细胞缺乏的影响。尽管如此，这类 DA 激动剂对 DA 受体的作用也会产生有害的 DA-能作用，如恶心、呕吐和锥体外作用，这些作用可以被减弱。一些 DA 激动剂如阿朴吗啡还与另外一些有害副作用有关，特别是当使用剂量高时，如镇静作用、呼吸抑制、低血压、心动过缓、出汗和打呵欠。这些副作用的严重程度和性质会受到药物给药方式的影响。例如，有关阿朴吗啡的试验已经研究了这种药物的各种给药途径。但是，阿朴吗啡片剂的口服需要高剂量才能达到必须的治疗效果，因为阿朴吗啡这种给药方式会在小肠和/或肝脏中产生广泛的体循环前代谢（首过效应）。有关这种口服形式的长期试验由于血尿氮无法解释地升高而在 7-10 天后停止。阿朴吗啡片剂的舌下给药一旦长期使用就会在接受治疗的半数患者中引起伴有颊粘膜溃疡化的严重口腔炎。鼻内给药会产生短暂鼻阻塞、灼烧感和鼻和唇肿，在一些接受试验的患者中因为考虑到鼻粘膜的化学炎症而必须停止。¹

所以，现已发现阿朴吗啡给药的唯一满意地能够避免较高首过代谢的方式是皮下给药，这样，阿朴吗啡唯一商业上可行的制剂是皮下注射或皮下输液的液体。即使这样，皮下给药也不会避免正常 DA 激动剂的副作用，如恶心和呕吐并且皮下给药，无论是注射还是输液，都是不容易实现的，尤其是那些运动功能已经衰弱的患者，所以需要培训患者和护理人员。也必须每隔 12 小时变换注射部位从而将皮肤变色和成结的危险降到最小。从这些问题来看，尽管在临床上这类药物明显比左旋多巴有益，在帕金森氏症的治疗中已经大部分限制为由左旋多巴治疗所引起的“关闭”期使用 DA 激动剂如阿朴吗啡，这是不足为奇的。

从上文可以明显看出从临床角度上非常需要寻找一种 DA 激动剂如阿朴吗啡的给药方法，这种方法容易被患者完成从而降低对给药监管的要求并能够避免肝脏中的首过代谢。另外，阿朴吗啡或阿朴吗啡前体药物的这类制剂应当有比阿朴吗啡本身更有利的药效曲线。²⁻⁵

在过去的动物模型中已经描述和试验过阿朴啡的前体药物。⁶⁻²¹ 这类前体药物大多数是酯类前体药物和双对称的即 10, 11-双酯类。这样, 例如已经描述过下列双酯类阿朴啡类: 二-乙酰基、二-丙酰基、二-丁酰基、二-异-丁酰基、二-新戊酰基、二-戊酰基、二-己酰基、二-十六酰基、二-苯基乙酰基、二-甲氧基乙酰基、二-三氟乙酰基和二-七氟丁酰基酯类。已经出现一些有关这种酯类生物活性提高的报道, 但是整体结果是令人失望的。例如, 二-新戊酰基酯前体药物比母化合物阿朴啡本身的活性还低。由于新戊酰基基团的空间特点, 可以预测这种基团的酯水解会比例如乙酰基的速度还慢。10, 11-乙酰基-阿朴啡几乎与阿朴啡本身一样有效⁶。

在 US-A-4080456 中已经提到制备不对称双酯类的可能性。¹¹ 但是, 这种不对称双酯类没有以详细说明它们制备和特征的具体实施例的方式公开并且本发明人认识到这种不对称双酯类难于制备并且这种双酯类的药效难于预测。所以, 实际制备的所有已知双-丙烯酰基-阿朴啡类都是对称性取代的, 即在阿朴啡骨架的 10-和 11-位上可以发现相同的取代基。当然, 就可能对经皮和皮下或肌肉内给药的理想的重要理化性能来说这是有限的。

发明内容

本发明的一个目的是提供比以前已知的阿朴啡酯类有改良生物活性的新的阿朴啡酯类。

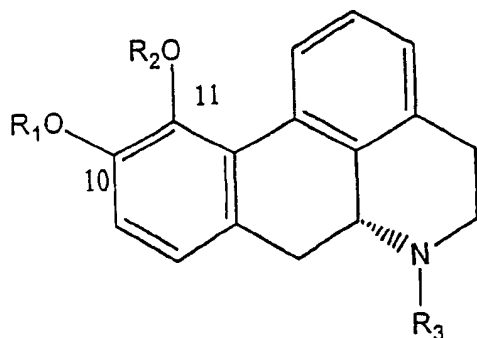
本发明的另外一个目的是提供有适合于经皮、皮下和肌肉内途径给药的制剂性能的新阿朴啡酯类, 从而实现帕金森氏症和其它疾病作用的更长时期。

本发明还有一个目的是提供阿朴啡前体药物的经皮和/或可注射的制剂, 由此给药间隔明显增加。

按照本发明, 惊奇地发现阿朴啡单-和不对称双酯类具有适合于经皮、皮下和肌肉内途径给药的制剂性能从而实现治疗效果的长期作用。

所以, 按照该发现, 本发明一方面提供了具有通式(I)的新阿朴

啡衍生物:



其中

R_1 和 R_2 之一是氢或乙酰基并且另外一个选自于下组: (C_3-C_{20}) 烷酰基、卤代- (C_3-C_{20}) 烷酰基、 (C_3-C_{20}) 链烯酰基、 (C_4-C_7) 环烷酰基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_2-C_{16}) 烷酰基、可以不被取代或被选自于下组的 1 到 3 个取代基取代的芳酰基: 卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基, 后者又可以被 1 到 3 个卤原子取代, 其芳基部分不被取代的或被 1 到 3 个下列取代基取代的芳基 (C_2-C_{16}) 烷酰基, 所述取代基选自于卤素、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基, 后者又可以被 1 到 3 个卤原子取代; 和在杂芳基部分含有 1 到 3 个选自于 O、S 和 N 的杂原子和在烷酰基部分含有 2 到 10 个碳原子的杂芳基烷酰基, 并且它在杂芳基部分没有被取代或被 1 到 3 个选自于卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基中的取代基取代, 后者又可以被 1 到 3 个卤原子取代; R_3 选自于氢、可以不被取代或被 1 到 3 个卤原子取代的 (C_1-C_4) 烷基、环丙基和环丙甲基, 以及它们生理上可接受的盐类。

按照本发明优选的实施方案, 它提供了上述通式 I 的阿朴啡衍生物, 其中 R_1 和 R_2 之一是氢或乙酰基并且另外一个选自于下组: (C_3-C_{20}) 烷酰基、 (C_4-C_7) 环烷酰基、不被取代的或被氯原子或 1 到 3 个甲氧基取代的苯甲酰基、被氯原子取代的苯乙酰基和杂芳基乙酰基, 以及 R_3 是 (C_1-C_3) 烷基或环丙基。

按照本发明更优选的实施方案, 它提供了上述通式 I 的阿朴啡衍生物, 其中 R_1 和 R_2 之一是氢并且另外一个选自于丙酰基、丙烯酰

基、丁酰基、异丁酰基、新戊酰基、癸酰基、十六酰基、环丙酰基和苯甲酰基，而 R_3 是甲基或丙基。

按照本发明更优选的实施方案，它提供了上述通式 I 的阿朴啡衍生物，其中 R_1 和 R_2 之一是乙酰基并且另外一个选自于丁酰基、异丁酰基、环丙酰基、环己酰基、新戊酰基、癸酰基和十六酰基，而 R_3 是甲基。

就通式 I 中 R_1 、 R_2 和 R_3 各符号的定义来说，应当使用下列含义：

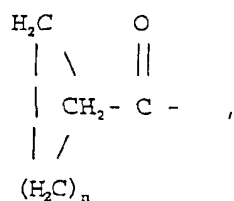
术语“卤”和“卤素”是用来指氟、氯、溴和碘，优选氟和氯。

术语“(C₃-C₂₀)烷酰基”是用来指 3 到 20 个碳原子的饱和脂肪羧酸的基团，碳链可以是直链或支链。这类烷酰基的例子是例如丙酰基、异丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰基、戊酰基、3-甲基-丁酰基、新戊酰基、正己酰基、正庚酰基、正辛酰基、正壬酰基、正癸酰基、棕榈酰基、硬脂酰基和二十烷酰基。

术语“卤代-(C₃-C₂₀)烷酰基”是用来指如上所定义的被至少一个卤原子优选 1 到 3 个卤原子取代的 (C₃-C₂₀) 烷酰基。

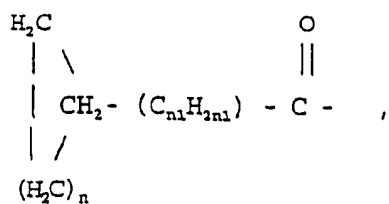
术语“(C₃-C₂₀)链烯酰基”是用来指 3 到 20 个碳原子的脂肪族羧酸的基团，碳链可以是直链或支链并且含有 1 到 3 个共轭或非共轭双键。这类链烯酰基基团的例子有例如丙烯酰基、甲基丙烯酰基、亚油酰基(linoleoyl)和亚麻酰基(linolenoyl)。

术语“(C₄-C₇)环烷酰基”是用来指具有下列通式的基团



其中 n 是 1 到 4 的整数。这类基团包括环丙酰基、环丁酰基、环戊酰基和环己酰基。

术语“(C₃-C₆)环烷基-(C₂-C₁₆)烷酰基”是用来指具有下列通式的基团：

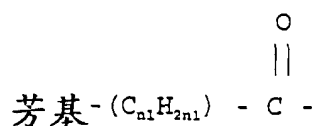


其中 n 如上所定义, n 是 1 到 15 的整数。并且链烯链 ($\text{C}_{n1}\text{H}_{2n1}$) 可以是支链或直链。这类基团的例子有例如环丙基乙酰基、环己基乙酰基、环丙基己酰基和环丙基棕榈酰基。

术语“芳酰基”是用来指苯甲酰基、1-萘酰基和 2-萘酰基。所述的芳酰基可以不被取代或被 1 到 3 个选自于卤原子、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷酰基 (其中烷基和烷酰基又可以被 1 到 3 个卤原子取代) 的组中的取代基取代。这样取代的芳酰基的例子有间甲氧基苯甲酰基、对-三氟甲氧基苯甲酰基、对-氯苯甲酰基、3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基、对-氰基苯甲酰基和 3-氯-1-萘酰基。

术语“ $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基”是用来指甲基、乙基、丙基和异丙基, 而术语“ $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷酰基”是用来指甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

术语“芳基- $(\text{C}_2\text{-C}_{16})$ 烷酰基”是用来指具有下列通式的基团:



其中芳基和 $n1$ 是如前所定义的并且链烯链 ($\text{C}_{n1}\text{H}_{2n1}$) 可以是直链或支链。该基团中的芳基部分可以被上述芳酰基相应所示的取代基取代。芳基- $(\text{C}_2\text{-C}_{16})$ 烷酰基的例子是苯乙酰基、对氯苯乙酰基、对-三氟甲氧基苯乙酰基和苯己酰基。

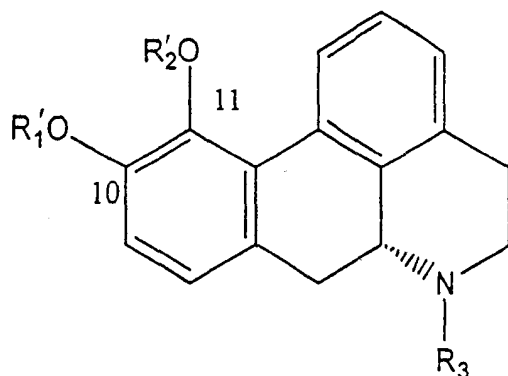
如上所定义的在杂-芳基部分含有 1 到 3 个选自于 O、S 和 N 的杂原子而在烷酰基部分含有 2 到 10 个碳原子并且在杂-芳基部分没有被取代或被取代的杂-芳基烷酰基是噻吩-2-基-乙酰基和吡啶-4-基-己酰基。

在 R_3 含义中术语“ $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基”是用来指含有 1 到 4 个碳原子的支链或直链烷基, 包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、1-甲基

丙基、2-甲基丙基和叔丁基。

按照本发明的另一方面，它提供了上述通式(I)的化合物的制备方法。

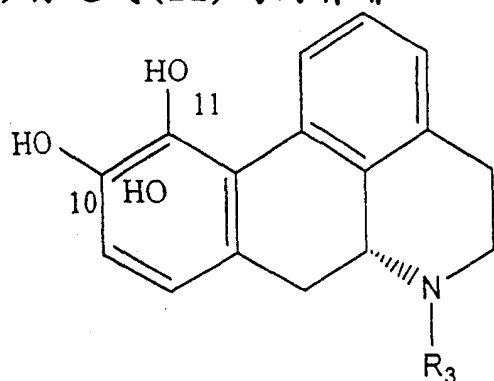
因此，它提供了具有通式(I')的阿朴啡单酯衍生物的制备方法：



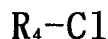
其中

R'_1 和 R'_2 之一是氢并且另外一个选自于下组：乙酰基、 (C_3-C_{20}) 烷酰基、卤代- (C_3-C_{20}) 烷酰基、 (C_3-C_{20}) 链烯酰基、 (C_4-C_7) 环烷酰基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_2-C_{16}) 烷酰基、可以不被取代或被选自于下组的 1 到 3 个取代基取代的芳酰基：卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基，后者又可以被 1 到 3 个卤原子取代，其芳基部分不被取代的或被 1 到 3 个下列取代基取代的芳基 (C_2-C_{16}) 烷酰基，所述取代基选自于卤素、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基，后者又可以被 1 到 3 个卤原子取代；和在杂芳基部分含有 1 到 3 个选自于 O、S 和 N 的杂原子而在烷酰基部分含有 2 到 10 个碳原子的杂芳基烷酰基，并且它在杂芳基部分没有被取代或被 1 到 3 个选自于卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基中的取代基取代，后者又可以被 1 到 3 个卤原子取代； R_3 选自于氢、可以不被取代或被 1 到 3 个卤原子取代的 (C_1-C_4) 烷基、环丙基和环丙甲基；该方法包括

a) 将通式(II)的阿朴啡：



其中 R_3 如上所定义, 与通式 (III) 的酸性氯化物反应



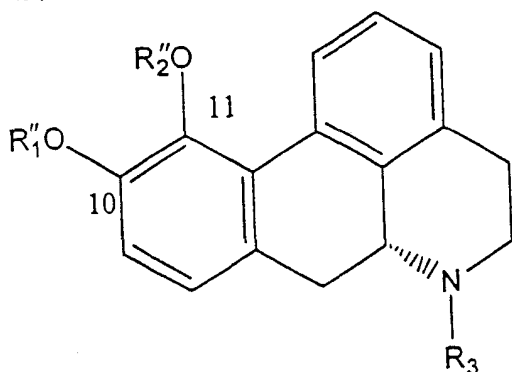
其中 R_4 如上述 R'_1 和 R'_2 中的另外一个所定义的, 以阿朴啡与酸性氯化物的摩尔比为 1:1 到 1:5 并在三氟乙酸和二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 中反应;

b) 反应完成后, 蒸发溶剂或将反应混合物冷冻干燥;

c) 将残余的粗产物混合物溶于 CH_2Cl_2 中并在 Al_2O_3 柱上先用 CH_2Cl_2 、再用分别以 t -BuOH 和 EtOH 浓度的梯度增加即混合物的 1 到 15% (体积), 优选 2-10% (体积) 的 t -BuOH: CH_2Cl_2 或 EtOH: CH_2Cl_2 混合物洗脱来色谱层析纯化, 分离含有通式 (I') 的单酯衍生物的光学异构体; 并且

d) 用已知技术将该通式 (I') 的单酯衍生物的光学异构体分离成单一的通式 (I') 的单酯。

按照本发明, 它也提供了具有通式 (I'') 的阿朴啡双酯衍生物的制备方法:

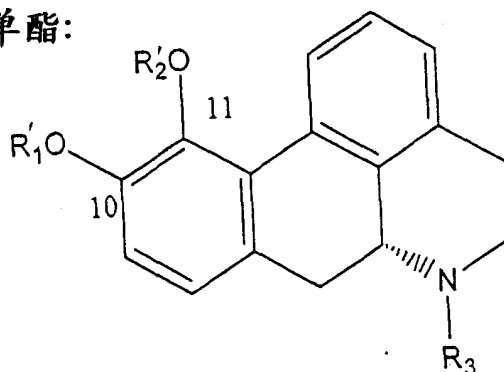


其中

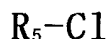
R''_1 和 R''_2 之一是乙酰基并且另外一个选自于下组: (C_3-C_{20}) 烷酰基、卤代- (C_3-C_{20}) 烷酰基、 (C_3-C_{20}) 链烯酰基、 (C_4-C_7) 环烷酰基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_2-C_{16}) 烷酰基、可以不被取代或被选自于下组的 1 到 3 个取代基取代的芳酰基: 卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基, 后者又可以被 1 到 3 个卤原子取代, 其芳基部分不被取代的或被 1 到 3 个下列取代基取代的芳基 (C_2-C_{16}) 烷酰基, 所述取代基选自于卤素、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基, 后者又可以被 1 到 3 个卤原子取代; 和在杂芳基部分含有 1 到 3 个选自于 O、S 和 N 的杂

原子而在烷酰基部分含有 2 到 10 个碳原子的杂芳基烷酰基, 并且它在杂芳基部分没有被取代或被 1 到 3 个选自于卤素、氰基、三氟甲烷磺酰氧基、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基中的取代基取代, 后者又可以被 1 到 3 个卤原子取代; R_3 选自于氢、可以不被取代或被 1 到 3 个卤原子取代的 (C_1-C_4) 烷基、环丙基和环丙甲基; 该方法包括

a) 将通式 (I') 的阿朴啡单酯:



其中 R'_1 和 R'_2 是氢而另外一个为乙酰基, R_3 如上所定义, 与通式 (IV) 的酸性氯化物反应



其中 R_5 如上述 R'_1 和 R'_2 的另外一个所定义的, 以阿朴啡单酯与酸性氯化物的摩尔比为 1:1 到 1:5 并在三氟乙酸和二氯甲烷(CH_2Cl_2)中反应;

b) 反应完成后, 蒸发溶剂或将反应混合物冷冻干燥;

c) 将残余的粗产物混合物溶于 CH_2Cl_2 中并在 Al_2O_3 柱上先用 CH_2Cl_2 、再用分别以 t -BuOH 和 EtOH 浓度的梯度增加即混合物的 1 到 15% (体积), 优选 2-10% (体积) 的 t -BuOH: CH_2Cl_2 或 EtOH: CH_2Cl_2 混合物洗脱来色谱层析纯化, 分离含有通式 (I'') 的双酯衍生物的旋光异构体; 并且

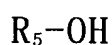
d) 用已知技术将该通式 (I'') 的双酯衍生物的旋光异构体分离成单一的通式 (I'') 的双酯。

在对具有上述所定义的通式 (I'') 的阿朴啡双酯衍生物的制备方法的第一种改良中, 在步骤 a) 中将通式 (I') (其中 R'_1 和 R'_2 如该通式相应部分所定义的, 但二者都不是乙酰基) 的单酯以阿朴啡单酯与乙酰氯摩尔比为 1: 1 到 1: 5 与乙酰氯、三氟乙酸和二氯甲烷反应, 随

后进行上述步骤 b) 到 d)。

在对具有上述所定义的通式(I'')的阿朴啡双酯衍生物的制备方法的第二种改良中, 在步骤 a) 中在碱性催化剂(如三乙胺或吡啶)存在下在 CH_2Cl_2 中将通式(I') (其中 R'_1 和 R'_2 如该通式相应部分所定义, 但二者都不是乙酰基) 的单酯与醋酸酐反应, 之后接着如上步骤 b) 到 d)。

或者, 在步骤 a) 中在碱性催化剂(如三乙胺或吡啶)存在下在 CH_2Cl_2 中将阿朴啡单乙酰酯与具有通式(V) 的酸酐反应



其中 R_5 如上所定义, 随后进行如上步骤 b) 到 d)。

由于阿朴啡属于儿茶酚类, 所以它对氧化非常敏感(例如在空气中)。尤其在碱性条件下(阿朴啡的碱性溶液会在空气中由绿变蓝到紫到黑)非常明显。所以实际上在不加入抗氧化剂的情况下处理游离碱形式的阿朴啡类是不可能的。

此外, 本发明的前体药物是指容易被水解、难于用 SiO_2 和中性醇类通过柱色谱层析法纯化的本发明的阿朴啡酯类。

在本发明方法的步骤 b) 中, 分别在酸性条件下在用二氯甲烷(CH_2Cl_2)以大约 3-10 倍的稀释比稀释的三氟乙酸(CF_3COOH)中进行阿朴啡类和阿朴啡类的单乙酰基酯的酯化。将可能溶于 CH_2Cl_2 的酸性氯化物分别以 1: 1 到 1: 5 的摩尔比加入到阿朴啡或阿朴啡单乙酰基酯。理想的比例随着酸性氯化物的立体特征而不同并且通常在 1: 1 到 1: 2 的范围内。

用 TLC(Al_2O_3 和用 CH_2Cl_2 或 CH_2Cl_2 :t-BuOH 混合物或 CH_2Cl_2 :EtOH 混合物)监控该反应。

在反应结束后(通常在 1-24 小时内, 取决于所用的酸性氯化物和摩尔比), 在本发明方法的步骤 b) 中从反应混合物中蒸发溶剂或将反应混合物冷冻干燥。溶剂蒸发通常在减压下进行。

在本发明方法的步骤 c) 的纯化中, 在步骤 c) 中将步骤 b) 中的残余粗产物混合物溶于 CH_2Cl_2 并在 Al_2O_3 上色谱层析纯化, 首先用

CH₂Cl₂进行洗脱, 然后用 t-BuOH 的浓度梯度增长的 t-BuOH 和 CH₂Cl₂ 混合物洗脱, 按照 t-BuOH 在总混合物中计算为 1 到 15% (体积), 优选从 2 到 10% (体积), 例如以 1.0、2.0、5.0 和 10% 的步骤增加浓度。在洗脱过程中, 收集含有所要的异构体酯衍生物类的级份。在单酯类的制备中, 从阿朴啡开始, 可能形成双对称酯类的首先被洗脱, 接着是单酯异构体 (10-酯、11-OH 和 10-OH、11-酯)。没有反应的阿朴啡 (它是儿茶酚) 会吸附在柱上。然后用已知技术如快速色谱层析法、制备性 HPLC (高效液相法)、结晶法或现有技术中已知的其它方法分离单酯类的异构体。尽管如此, 一些单酯类异构体也是很难分离的, 在这种情况下, 用两种异构体的混合物作起始物来制备不对称的双酯类或作为药物制剂的活性成分。

在制备不对称的双酯类时, 从单个的单酯异构体开始, 不对称双酯类将会首先被洗脱, 之后是没有反应的单酯类。

在这种情况下, 当以从本发明酯化方法所得到的单酯的两种可能异构体混合物开始时, 两种双酯异构体是很难分离的, 并且在药物制剂中使用异构体混合物而不是费力分离的异构体作为活性成分还显示了优点。

按照本发明又一方面, 它提供了含有至少一种上述定义的通式 I 的阿朴啡衍生物或其生理上可接受的盐作活性成分与药学上可接受的载体、稀释剂或赋型剂的药物组合物。

在上段中所用的术语“至少一种”主要是指当从本发明酯化方法所得到的两种异构体混合物很难分离并因此用该混合物而不是单一异构体显示出了益处的情況。使用两种异构体的混合物或通式 I 中符号 R₁ 和 R₂ 的含义不同组合的本发明的两种化合物之间的组合也可能会显示出优点。

本发明通式 I 的阿朴啡酯前体药物可以碱或酸加成盐尤其是盐酸盐形式掺入本发明的药物组合物。其它合适的盐类是酸性 HBr 和磺酸类如甲烷磺酸、辛烷磺酸和十六烷磺酸所形成的那些盐。

从背景技术的讨论中已经看出明显需求一种对阿朴啡和/或阿

朴吗啡前体药物的改良的给药方法，这些药物经口不能很好吸收和/或大部分是首过消除目标。按照本发明，惊奇地发现使用悬浮于药学上可接受的储存油（例如 Viscoleo、芝麻油或橄榄油）的本发明通式 I 的阿朴啡前体药物（作为均匀的油或作为晶体，或者溶于适当的药学上可接收的溶剂（例如水、乙醇、DMSO、i-PrOH 或苯甲酸苯甲酯））并用针头或“笔式注射器”皮下或肌肉内注射来实现具有更长作用期的剂型。另外一方面，在适当组合物和用适当载体（渗透促进剂）可以将这些药物用于经皮给药的贴剂中。该组合物可能也包括局部麻醉剂（例如利多卡因）来避免注射痛苦，尤其是在肌肉内注射时。

所以，按照本发明药物组合物的优选实施方案，该组合物是经皮给药的贴剂或油膏剂形式。该贴剂或油膏剂最好还含有稳定剂、助溶剂和渗透促进剂从而使该活性成分容易通过皮肤。

按照本发明组合物的另外优选实施方案，该组合物是适合于皮下或肌肉内给药的储存制剂形式，它含有溶于或悬浮于油中的通式 I 的阿朴啡衍生物或其生理上可接受的盐。如上所述，这种组合物除了含有通式 I 的阿朴啡衍生物或其生理上可接受的盐外还包括局部麻醉剂。

注射用储存制剂是指通常在给药后 2 到 4 周具有治疗活性的剂型（例如在芝麻油中的精神抑制药如双氟奋乃静癸酸酯）。为了保持药物活性血浆浓度，该剂型应当在需要给药期间以几乎不变的速率释放药物。达到药物延期释放的工作原理实际上非常简单。由于药物必须到达全身循环来显示其功效，大多数储存型注射系统减少了药物从注射部位到循环的运送率。皮下给药途径克服了对阿朴吗啡来说非常严重的首过效应问题，这是由于阿朴吗啡是儿茶酚类，所以对氧化、共轭和 COMT 失活敏感。阿朴吗啡正是由于较大的首过代谢而不能口服给药。

储存制剂的适当形式是适合皮下或肌肉内给药的脂肪族药物的油溶液和/或油悬浮液。它会在油-生物液界面上缓慢运送并且在生物相

中缓慢溶解。所以，当药物溶于与含水生物液不混溶的极性溶剂（如油类）中时，药物必须穿过油/水界面。当油/水分配系数高时，运送将会缓慢。对每种脂肪族药物来说，从油相释放可以持续到好几周。

肌肉内或皮下注射的油溶液/悬浮液的最大体积是 2-4mL。这是本发明阿朴啡衍生物制剂可行的。用阿朴吗啡皮下注射治疗帕金森氏症的累积每日剂量是 4-10 次每次大约 1-4mg (4-40mg/天)。对得出本发明的药效研究中进行的动物试验来说，将约 2mg 阿朴吗啡 × HCl（或者等摩尔量的上述通式 I 的化合物，作为碱或作为适当盐或离子对）溶于 1mL 油（芝麻油、Viscoleo 或其它许可的油）中并将混合物微微加热（最大 50℃），在试管振荡器中振荡并超声较短时间（数分钟）直到混合物变成均匀溶液或悬浮液。如果需要的话，在加入油（见上述）直至达到 1mL 总体积前，首先将试验化合物溶于 50-300μL 的 DMSO、水、t-BuOH、PEG、苯甲酸苯甲酯或其它适当和许可的溶剂或其混合物。

其它适合本发明通式 I 阿朴啡衍生物给药的形式包括适合于口腔、舌下、肺部、直肠、阴道或十二指肠给药的形式。

用于口服的药物组合物的优选形式是可用在十二指肠/小肠中快速溶解的肠包衣提供的形式。

这种形式包含用压制活性成分、赋型剂、辅料和可能的其它附加剂混合物制成的片芯并再用肠包衣包裹。

或者，这种剂型含有活性成分和适当赋型剂和辅料的混合物包裹在可溶于十二指肠/小肠的胶囊中并由此起到该混合物的肠包衣作用。该混合物优选是活性成分在溶剂中的溶液形式。

本发明通式 I 的新阿朴啡酯前体药物最好是以每剂量单位 0.05 到 100mg，优选 0.05 到 20mg 的量存在于组合物中。当需要每日大剂量时，它可以在一天注射多次（较低剂量）给药。但是，它还意味着每天比目前所用的阿朴吗啡 × HCl 的水制剂（每天可达到 10-12 次注射）更少的注射次数。

正如上面背景技术所述，象阿朴吗啡这样的 DA 激动剂会产生副

作用如恶心和呕吐。所以最好在至少开始治疗时在止吐药之后或同时给予本发明组合物。止吐药通常是在与本发明的新阿朴啡酯前体药物相同的组合物中给药。或者，止吐药可以与 DA 激动剂分开用通常口腔或胃肠外给药方式中的任何一种给药，例如通过片剂、胶囊、混悬液、栓剂、大输液、注射液等在与 DA 激动剂给药前、后或同时的适当时间给药。在适应期后可以将止吐药从治疗方案中去掉。

这样按照本发明药物组合物的又一个优选方案，该组合物除了含有通式 I 的阿朴啡衍生物或其生理上可接受的盐外，还含有治疗量的止吐药。

该止吐药最好以 1 到 120mg 更优选 1-60mg 存在于组合物中。尽管如此，止吐药给予患者的精确量会根据所选的止吐药的不同而变化。熟知和经常使用的止吐药是外周 DA 拮抗剂 5-氯-1-[1-[3-(2,3-二氢-2-氧-1H-苯并咪唑-1-基)丙基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮（多潘立酮）及其盐。该止吐药多潘立酮的每日剂量范围优选是 20-120mg，更优选 30-60mg。当需要大剂量时，它可以较小剂量的多个单位给药。其它止吐药是纳洛酮，一种阿朴吗啡呕吐作用的阿朴吗啡解毒药。

对胃肠外给药来说，用本发明通式 I 化合物或其药学上可接受的盐和无菌载体制备液体单位剂型。根据所用的载体和浓度，可以或者将化合物悬浮或者溶解在载体中。在制备溶液时，为了用于注射，将化合物溶解并在灌入适当小瓶或安瓿前无菌过滤并密封。在载体中溶有辅料如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂是有益的。为了提高稳定性，在灌入小瓶后将组合物冷冻并真空除水。胃肠外悬浮液的制备几乎用相同方式，不同之处是将化合物悬浮在而不是溶解在载体中，并且不能通过过滤完成灭菌。该组合物中可以含有表面活性剂或湿润剂以使化合物均匀分布。

该组合物可以根据给药方法的不同含有 0.1%到 99%（重量），优选 10 到 60%（重量）的活性物质。

用于治疗上述疾病的化合物的剂量以通常方式可以随着疾病的严

重程度、患者的体重和其它相似因素的不同而变化。尽管如此，作为一般指导，适当剂量可以是 0.05 到 100mg，更合适的是 0.05 到 20.0mg，例如 0.2 到 5mg；这种单位剂量可以每日给药一次以上；例如每日两到三次。从而每日总剂量在大约 0.5 到 100mg；这种疗法可以延长到好几周、月、年，包括患者生命的剩余时间。

除了帕金森氏症外，用本发明阿朴啡前体药物和本发明制剂能够治疗的其它疾病/症状是多动腿综合症(RLS)、偏头痛、勃起障碍（男性阳痿）和性刺激例如绝经妇女（阴道润滑和阴蒂勃起的刺激）、高泌乳素血症和精神病（例如精神分裂症）。这里所提到的疾病不对本发明形成限定，所以，涉及 DA-能系统的其它病态也可以相关联地用本发明化合物治疗。

当按照本发明给药时，本发明化合物没有不可接受的毒性作用。

DA 激动剂尤其是阿朴啡能够用来预测帕金森氏症患者对左旋多巴的可能反应。所以，本发明又一方面，它提供了上述药物组合物用于评价帕金森氏症的用途。

在本发明另一方面中，它提供了上述定义的通式 I 的阿朴啡衍生物在制备治疗帕金森氏症、偏头痛、多动腿综合症(RLS)、男性和女性性功能障碍、高泌乳素血症和精神病和/或帕金森氏症评价的药剂的用途。

按照目前实施本发明的最佳方式一个方面，药物组合物是用可在十二指肠/小肠中快速溶解的肠包衣提供的适合于口服的形式。

按照目前实施本发明的最佳方式的一个方面，阿朴啡衍生物是单-丁酰基阿朴啡。

本发明将用许多实施例来进一步描述，这些实施例不是用来限定本发明的。

实施例

仪器和分析方法

在电热数字熔点仪上在开口的毛细玻璃管中测定熔点并且未校

正。在 Unicam 610-Automass 150 GC-MS 系统或在装有 Turbo Ionspray 界面的 PE-Sciex API 3000 三倍四极质谱测定仪 (Sciex, Concord, Ont., 加拿大) 上得到质谱。接着在装有 Cp Sil 5 柱的 Perkin-Elmer 8410 气相色谱上进行反应。用乙酸酐或丁酰氯衍生产物的游离羟基。用氧化铝 90 活性中和柱, 开始用 CH_2Cl_2 作洗脱剂, 接着通过加入叔丁醇直至 10% (v/v) 逐渐增加其极性来进行柱色谱层析。在 Al_2O_3 60 F254 中性板上进行薄层色谱层析。

实施例 1 单乙酰基阿朴吗啡

将盐酸阿朴吗啡 (0.25g, 0.83mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (25mL) 和三氟乙酸 (2mL) 中。在冰上搅拌混合物。加入乙酰氯 (0.13g, 1.65mmol)。温度缓慢增加到室温。将反应混合物放置过夜, 然后减压蒸发, 得到黄色油。用柱色谱层析法纯化得到 17.4mg (0.056mmol, 6.8%) 的灰色晶体。API-MS: m/z 310 ($M+H$)⁺。

实施例 2: 单丁酰基阿朴吗啡

将盐酸阿朴吗啡 (0.25g, 0.83mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (25mL) 和三氟乙酸 (2mL) 中。在冰上搅拌混合物。加入丁酰基氯 (0.09g, 0.83mmol)。温度缓慢增加到室温。3.5 小时后, 加入 0.5 当量的丁酰基氯。在 5.5 小时后加入另外的 0.5 等量。将反应混合物放置过夜, 然后减压蒸发, 得到黄色油。用柱色谱层析法纯化得到无色油。从己烷重结晶得到 14mg (0.042mmol, 5.1%) 的灰色晶体: mp 99–102 °C; API-MS: m/z 338 ($M+H$)⁺。

实施例 3: 单-新戊酰基阿朴吗啡

将盐酸阿朴吗啡 (0.45g, 1.49mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (25mL) 和三氟乙酸 (2mL) 中。在冰上搅拌混合物。加入新戊酰基氯 (0.54g, 4.46mmol)。温度缓慢增加到室温。将反应混合物放置过夜, 然后减压蒸发, 得到黄色油。用柱色谱层析法纯化得到无色油状产物。从己烷中重结晶得到 114mg (0.32mmol, 21.8%) 的灰色晶体: mp 128–130 °C; API-MS: m/z 393 (M^+)。

实施例 4: 单十六酰基阿朴吗啡

理论得率: 98mg (碱)

合成 1: 将阿朴吗啡 $\times$ HCl(50.0mg;0.164mmol) 溶于 CF_3COOH (0.3mL) 并在室温一次性加入 1 等当量(0.164mmol; 45.1mg=49.7 μ L) 的十六酰基氯。TCL(Al_2O_3 ; 在不同时间测定 CH_2Cl_2 :EtOH 为 9:1 或 5:1)。

加入第一个 2 当量并在室温过夜后蒸发溶剂并将残余物再溶于 CH_2Cl_2 并用移液管取样品, 在用 Al_2O_3 填充的移液管上色谱层析。先用 CH_2Cl_2 再用 CH_2Cl_2 : EtOH(9:1) 进行洗脱。在 Viscoleo 中溶解分离出的产物(级份 17, 5mg) 并以 10mg/kg(相应于约 5mg/kg ApoxHCl) 在一只正常大鼠颈上皮下注射。多巴胺能活性的清楚迹象出现很长时间(约 24 小时)。

可以相信最初的反应是不完整的并再加入另外 3 等当量。它看起来似乎这样使反应完成。在色谱层析法后(见上), 在 Viscoleo 中将分离出的产物(15mg) 溶解并以约 3.7mg/mL 的浓度皮下注射给两只大鼠(约为 3.7mg/kg; 校正到 2mg/kg 的盐酸阿朴啡)。无论如何也没有发现作用。

说明: 第一小批含有单和双-C16-阿朴啡并且在 Viscoleo 注射时明显显示出活性。第二批只含有双-C16-阿朴啡, 它在体内没有完全明显地水解成阿朴啡本身。所以, 开始新的一批并用 API Ms 控制反应。

合成 2: 进行相同的反应, 50mg 批量。这次加入 1 等当量并检测该反应并发现反应不完全。尽管如此, 仍没有形成双-C16。这样, 再加入另一等当量并且 API Ms 分别显示了约 60%、100% 和 10% 阿朴啡、单-C16-阿朴啡和双-C16-阿朴啡。可以决定反应在该阶段终止并蒸发溶剂(CF_3COOH)。将该残余物溶于约 1mL CH_2Cl_2 并放在管 Al_2O_3 柱上, 先用 CH_2Cl_2 再用 CH_2Cl_2 : EtOH(9:1) 洗脱。用 API Ms 分析级份 28 - 31 并显示出含有约 50/50 的阿朴啡和单-C16-阿朴啡, 尽管上样于

柱上的阿朴啡应当被 Al_2O_3 紧紧保留。所以，向级份 28-31 中加入一滴吡啶，之后为级份中的任意 OH 基团的乙酰化加入一滴 Ac_2O 。非常惊奇的是，在 API Ms 样品中没有发现双-Ac-Apo。所以，在色谱层析后这些样品中不含 Apo。Apo 一定已经在为 API Ms 进行的制备中在用 MeOH 稀释的样品中形成。所以单-C16-Apo 对甲醇分解（和可能的水解）非常敏感并与亲核的醇类象 MeOH 和 EtOH 接触后不该洗脱下来。但是，非-亲核性醇类象 t-BuOH 应当没有问题。

将剩余量上样于 Al_2O_3 (约 5g) 柱上并用 CH_2Cl_2 然后再用以 EtOAc 浓度增加的 CH_2Cl_2 : EtOAc 洗脱。但是，没有观察到明显含有该产物的级份。所以，用 CH_2Cl_2 : t-BuOH (9:1) 混合物，在级份 53 和 54 中观察到斑点，将它们混合，只有 4.5mg 的荧光产物，在 API Ms 中确认它是单-十六酰基阿朴吗啡。

实施例 5 到 18

用类似与实施例 1 到 4 的步骤，再用适当的酸性氯化物制备阿朴吗啡单酯。

在实施例 1 到 18 所制备的单酯和分析数据总结在下表 1 中。

表 1

实施例号	所用酸	单酯的[M+H] ⁺
1	乙酰氯	310
2	丁酰氯	338
3	新戊酰基氯	352
4	十六酰氯	506
5	丙酰氯	324
6	十酰氯	422
7	异丁酰氯	338
8	链丙烯酰氯	322
9	环丙酰氯	336
10	环己酰氯	378
11	苯甲酰氯	372
12	苯乙酰氯	386
13	邻-甲氧基苯甲酰氯	402
14	对-三氟甲氧基苯甲酰氯	456
15	对-氯苯甲酰氯	406
16	对-氯苯基乙酰氯	420
17	3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氯	462
18	2-硫代苯基乙酰氯	392

实施例 19 到 23

用每一步与实施例 1 到 18 的每个步骤的两步方法制备阿朴吗啡的不对称双酯类。

在第一步骤中，在 TFA 中将 15mM 阿朴吗啡与乙酰氯反应得到 10, 11-异构体单-乙酰基阿朴吗啡的混合物。在第二步骤中，在各实施例中，加入下表 2 中所列的酸性氯化物。表 2 也给出了这样制备的产物的分析数据。

实施例号	在第二步骤中的酸性氯化物	产物的 $[M+H]^+$
19	丁酰氯	380
20	异丁酰氯	380
21	环丙酰氯	378
22	十六酰氯	548
23	新戊酰基氯	394

实施例 24

将盐酸阿朴吗啡 (50mg, 165 μ mol) 溶于约 0.5mL CF_3COOH 并在 0℃ 加入新戊酰基氯 (4 等当量, 660 μ mol, 4 $\times$ 19.8mg 或 μ L=79.2 μ L)。在约 5 分钟后, 去掉冰浴, 使温度达到室温并使反应搅拌过夜。在减压的旋转蒸发器上除去挥发物并将剩余的油溶于 CH_2Cl_2 :EtOH(20:1), 上样于 Al_2O_3 (中性) 柱 (10-15mg) 上并用 CH_2Cl_2 :EtOH(20:1) 洗脱, 收集含有单-新戊酰化的 APO 的纯级份 (蒸发溶剂后 35mg), 用 NMR(300MHz) 和 MS(API, 见表 1) 记录单-Piv-APO (10-Piv-APO 或 11-Piv-APO)。

将所收集的产物 (35mg) 溶于约 0.5mL 的 CF_3COOH 并在室温加入乙酰氯 (约 2 当量的起始量的 $APoxHCl$ (即 $165 \times 2 = 330\mu\text{mol} = 2 \times 12.9 = 25.8\mu\text{L}$)。蒸发挥发物并将剩余的油溶于 CH_2Cl_2 并上样到 Al_2O_3 (中性) 柱, 首先用 CH_2Cl_2 然后再用 CH_2Cl_2 :EtOH(20:1) 洗脱该产物。将含有 piv、Ac-APO 两种异构体的级份进行 NMR (级份 45) 和生物试验 (级份 46; 6.5mg 和级份 47; 1.5mg)。对级份 45-47 记录其 GC/MS 并得到下列异构体间的关系: 第一个峰/第二个峰分别是级份 45: 75/25; 级份 46: 67/33 并且级份 47: 83/17。

实施例 25

将盐酸阿朴吗啡 (50mg, 165 μ mol) 溶于约 0.5mL 的 CF_3COOH 并在室温加入丙酰氯 (4 等当量, 660 μ mol, 3 $\times$ 15.2mg 或 μ L = 45.6/1.4 μ L = 32.6 μ L)。在 Al_2O_3 上用 CH_2Cl_2 和 CH_2Cl_2 :EtOH(20:1) 进行 TLC, 显示出有可能加入了太多的丙酰氯 (主要产物是二丙酰基)。尽管如此, 但也加入 2 等当量的乙酰氯, 没有首次分离, 从而

将没有反应的丙酰基-apo 转化成乙酰基、丙酰基-apo。

在室温放置一夜后，蒸发挥发物并将剩余的油溶于 CH_2Cl_2 并上样到 Al_2O_3 （中性）柱，首先用 CH_2Cl_2 然后再用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}(20:1)$ 洗脱该产物。将含有丙酰基、Ac-APO 和二-丙酰基-Apo 的两种异构体的级份进行 NMR 和生物试验。这些级份含有约 95%的二-丙酰基-Apo 和约 5%的丙酰基、Ac-Apo 的混合异构体。记录 GC/MS 并对不对称的异构体显示两个小峰而对二-丙酰基-Apo 显示一个大峰。

实施例 26 - 29

按照与实施例 24 的类似步骤，在第一步使用下列表 3 所列的酸性氯化物制备不对称的阿朴吗啡双酯。在第二步中进行与乙酰氯的反应。表 3 也给出了这样制得的产物的分析数据。

表 3

实施例号	在第一步中的酸性氯化物	产物的 $[\text{M}+\text{H}]^+$
24	丁酰氯	380
25	异丁酰氯	380
26	异丙酰氯	378
27	十六酰氯	548

实施例 28 - 35

按照与实施例 1 - 18 类似的步骤，但用 R(-)-丙基去甲阿朴吗啡作起始物而不是阿朴吗啡，得到一系列的单酯类。

这样将 5mM 含有 3% 的 TFA 的 R(-)-丙基去甲阿朴吗啡的二氯甲烷分别与下表 4 所列的酸性氯化物反应得到相应的单酯异构体混合物。表 4 也给出了这样制得的产物的分析数据。

表 4

实施例号	所用的酸性氯化物	产物的 $[M+H]^+$
28	乙酰氯	338
29	丙酰氯	352
30	环丙酰氯	364
31	丁酰氯	366
32	异丁酰氯	366
33	新戊酰氯	380
34	十酰氯	450
35	十六酰氯	534

实施例 36 - 43

在与实施例 19 到 28 类似的步骤中使用按照实施例 28 - 35 所得到的反应混合物作原料与乙酰氯反应，制得一系列的不对称双酯类。

下列表 5 显示了不同起始物并给出这样制得的产物的分析数据。

实施例号	来自实施例的原料	产物的 $[M+H]^+$
36	28	380
37	29	394
38	30	406
39	31	408
40	32	408
41	33	422
42	34	492
43	35	576

制剂实施例

本发明阿朴啡酯类在油中的储存剂型的制备

理想地是将本发明的阿朴啡酯以游离碱或盐的形式直接溶于药学上可接受的油（见下面）中或者首先溶于或悬浮于适当溶剂中如醇类

(如 t-BuOH) 或者在 DMSO、PEG 等中, 之后将该溶液再溶于或悬浮于适当油中(例如芝麻油、Viscoleo、橄榄油、核桃油)。为了保护剂型不被氧化降解, 也可以包含抗氧化剂。适当灭菌(高压灭菌、 γ -照射、环氧乙烷、无菌过滤等)后, 将该溶液(混合物、悬浮液)存放在冷冻箱中直到使用。使用前, 该溶液应当升到室温, 然后将该溶液或悬浮液皮下(s. c.)或肌肉内(i. m.)注射前剧烈振摇。

由于阿朴吗啡可引起潜在的恶心和呕吐, 所以可用止吐药象多潘立酮预先治疗没有经验的患者。定期治疗后, 因为患者适应了阿朴吗啡, 所以这种多潘立酮治疗可能多余。

每份或规定的单位剂型最好含有 0.5 到 20mg 的本发明阿朴啡酯类(或等当量的盐/离子对), 更优选 0.5 到 15mg, 尤其是 1mg。

药效试验

血浆中阿朴吗啡的测定方法

仪器

用带有电化学测定仪的 RP-HPLC 脱机分析样品。该系统由 ANTEC 电化学测定仪、C-18 柱、GILSON 231 样品注射器和 GILSON 401 稀释器、PHARMACIA HPLC 泵 2150 和 Kipp en Zonen 平床记录仪组成。流速为 0.25mL/分钟。

流动相是:

2000mL UP

860mL 甲醇

34g 柠檬酸一水合物

13.5g $\text{NaHPO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

1.43g EDTA

25mg/L OSA

1mM TMA

溶剂是超滤的(UP)。

动物

所用的试验动物是体重在 200 和 370g 之间的雄性白化体 Wistar 大鼠。大鼠一直可以得到食品和水。将其设置为正常的 12 小时白天夜晚的规律。在手术前，动物放在一组大鼠的较大笼中。在试验期间，它们单独放在有 25*25*35cm 空间的笼中。在自由运动的神志清醒的动物身上进行抽取血样。以这种方式，记录治疗的可能行为变化。手术由在颈静脉使用插管组成。试验后，给大鼠至少 24 小时恢复。

血液的取样和处理

通过颈静脉插管，从自由活动的大鼠身上取血。这是用注射针头和直径为 0.75mm 的 PE 管进行的。

1. 取样时间为：t= 0、15、30、60、120、240、480、720 和 1440 分钟。
2. 在 Eppendorf 试管中，注射 10 μ L 的 0.35% 硫乙醇和 10 μ L 的 10% EDTA（硫乙醇的最终浓度是 0.01%）。
3. 在 Eppendorf 试管中收集 0.35mL 血液（参见上述 2 条下）。
4. 在 22℃ 和每分钟 3500 转将所收集的血液离心分离 5 分钟。
5. 吸取 200 μ L 的血浆并转移到干净的试管中。
6. 在 18℃ 下存放这些试管直到分析。

血浆的提取

向血浆中加入含 500ng/mL 的 NPA（N-丙基-去甲阿朴吗啡）溶液。NPA 是最终浓度为 50ng/mL 的内标。再加入 100 μ L 的 1% 的碳酸氢钠 (NaHCO₃) 溶液。

1. 用玻璃移液管加入 3mL 的二乙醚 (P. A. 级)。
2. 所有的试管都在 Multivortex 振荡器上振荡 3 分钟。
3. 在 4℃ 和每分钟 1000 转将试管离心分离 15 分钟。
4. 吸取乙醚层到另外一只试管。
5. 乙醚萃取三次。

6. 用温水蒸发乙醚层（共 9mL）并且在表面加氮气流。
7. 在蒸发乙醚后，将试管中的剩余物溶于 100 μ L 的流动相中。
8. 旋转样品，然后放入离心机中。
9. 将所制备的样品在 HPLC 系统上分析。

在单只大鼠上的经皮试验

将实施例 2 所制备的大约 5mg 的阿朴吗啡单-Bu 酯溶于大约 120mg 的 Fenuril 手霜(PNU)中。将这种用量的霜用刮刀涂于剃毛的体重大约 350g 的大鼠颈上。观察到了多巴胺能作用，但是在其外表它们是较弱的。

监控这些作用大约 1 小时，这些作用由初期的探险行为和梳理和咀嚼组成。大约半小时后，大鼠逐渐安静并且大多数仍然坐着，断续吸气、咀嚼和有时打呵欠。

1 小时 10 分钟后，将大约 5 小滴 DMSO 涂在大鼠颈上。大约 10 分钟后，记录到打呵欠、吸气、舔阴茎和咀嚼。DMSO 30 分钟后，大鼠变得非常活跃，吸气、咀嚼和舔并表现出包括局部运动活性的典型的多巴胺能症状。刻板动作持续至少两小时。再过两小时后（共 4 小时），大鼠仍然以笨拙的姿势坐着，在四条腿上坐得更高。这样，大鼠不是正常躺的姿势并翻转笼子时容易被激活。在这时仍然可以观察到咀嚼、吸气和打呵欠（t= 约 6 小时）。

在第二天上午 10 点，大鼠仍然显示出咀嚼的活力。这不是正常行为并且应当是仍然循环于大鼠血液中的小量阿朴吗啡的作用。

在对照试验中，将 7mg 的阿朴吗啡盐酸盐固体溶于 DMSO(70 微升)。该固体物迅速溶解并将 20 微升相当于 2mg 阿朴吗啡盐酸盐涂于剃毛的大鼠颈上。大约 10 到 15 分钟后，观察咀嚼和吸气的表现。大鼠逐渐有点镇静（因为药物的突触前作用），但是持续吸气和咀嚼。大约 30 分钟后，大鼠表现出刻板，包括吸气、建立的局部运动活性和咀嚼的严重的刻板大约 2 小时后，大鼠突然停止了。此后，大鼠大多数躺下休息。此后没有记录到多巴胺能活性。

对比文件

- (1) Zaleska, B.; Domzal, T. Neurol. Neurochir. Pol. 1999, 33, 1297-1303.
- (2) van Laar, T.; van der Geest, R.; Danhof, M.; Bodde, H.E.; Goossens, P.H.; Roos, R.A. Clin. Neuropharmacol. 1998, 21, 152-158.
- (3) Gancher, S.; Nutt, J.; Woodward, W. Mov. Disord. 1991, 6(3):212-216.
- (4) Pietz, K.; Hagell, P.; Odin, P. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998, 65, 709-716.
- (5) Nutt, J.G.; Carter, J.H. Neurology 2000, 54, 247-250.
- (6) Atkinson, E.R.; Battista, S.P.; Ary, I.E.; Richardson, D.G.; Harris, L.S.; Dewey, W.L. J. Pharm. Sci. 1976, 65, 1682-1685.
- (7) Baldessarini, R.J.; Walton, K.G.; Borgman, R.J. Neuropharmacology 1976, 15, 471-478.
- (8) Baldessarini, R.J.; Boyd, A.E., III; Kula, N.S.; Borgman, R.J. Psychoneuroendocrinology 1979, 4, 173-175.
- (9) Burov, Y.V.; Zagorevskii, V.A.; Varkov, A.I.; Sipiliina, N.M.; Ivanova, T.I. Khim.-Farm. Zh. 1985, 19, 1192-1194.
- (10) Hinshaw, W.B., Jr.; Pearl, J. 21 pp. 1975.
- (11) Seidelmann, D.; Schmichen, R.; Horowski, R.; Kehr, W.; Palenschat, D.; Paschelke, G. US-A-4080456.
- (12) Tye, N.C.; Horsman, L.; Wright, F.C.; Large, B.T.; Pullar, I.A. Eur. J. Pharmacol. 1977, 45, 87-90.
- (13) Baldessarini, R.J.; Walton, K.G.; Borgman, R.J. Neuropharmacology 1975, 14, 725-731.
- (14) Borgman, R.J.; Baldessarini, R.J.; Walton, K.G. J. Med. Chem. 1976, 19, 717-719.
- (15) Borgman, R.J. Neuropharmacology 1976, 15, 471-478.
- (16) Di Renzo, G.F.; Amoroso, S.; Basile, V.; Quattrone, A.; Annunziato, L. IRCS Med. Sci.: Libr. Compend. 1982, 10, 822.
- (17) Scatton, B.; Worms, P. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1978, 303, 271-278.
- (18) Scatton, B.; Worms, P. J. Pharm. Pharmacol. 1979, 31, 861-863.

-
- (19) Worms, P.; Scatton, B. Eur. J. Pharmacol. 1977, 45, 395-396.
- (20) Zijlstra, S.; Visser, G.M.; Korf, J.; Vaalburg, W. Appl. Radiat. Isot. 1993, 44, 651-658.
- (21) Zijlstra, S.; De Groot, T.J.; Kok, L.P.; Visser, G.M.; Vaalburg, W.J. J. Org. Chem. 1993, 58, 1643-1645.