



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101765367 A

(43) 申请公布日 2010.06.30

(21) 申请号 200880101022.X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.07.10

A01N 1/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

102007035642.2 2007.07.30 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.01.29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/005651 2008.07.10

(87) PCT申请的公布数据

W02009/015752 DE 2009.02.05

(71) 申请人 R·洛塞

地址 德国比肯海德

申请人 B·亚德

G·贝克

(72) 发明人 R·洛塞 B·亚德 G·贝克

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民

权利要求书 1 页 说明书 7 页

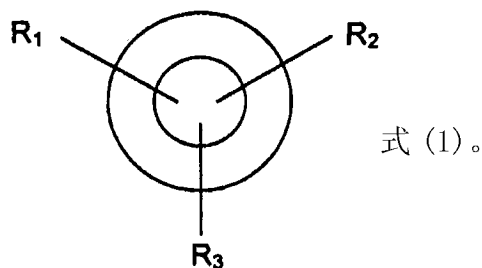
(54) 发明名称

保护细胞和 / 或组织的物质

(57) 摘要

本发明涉及适于保护细胞和 / 或组织的物质。

1. 细胞及组织的保护物质,其特征在於,该物质至少具有一个式(1)所示的芳香环,该环具有两个可选自 OH、SH、NH₂ 构成的组中的可取代分子 R₁、R₂,R₁ 和 R₂ 相互呈邻位或对位,该环还具有一个其它的可取代分子 R₃,该分子的 log P 至少达到 2.5,



2. 按照权利要求 1 所述的物质,其特征在於,芳香系统具有 1 至 3 个环,这些环可以稠合。

3. 按照权利要求 1 所述的物质,其特征在於,芳香系统具有芳香环,芳香环具有 5、6 或 7 个碳原子。

4. 按照权利要求 1 至 3 所述的物质,其特征在於,R₃ 是取代或未取代的烷基残基,烷基残基的链长为 C₆ 至 C₂₆,优选长度为 C₈ 至 C₁₈。

5. 按照权利要求 1 至 4 所述的物质,其特征在於,通过 Y-CH₂O-、Y-COO- 或 Y-NHC(O) 连接 R₃,Y 是一个直接键或一个 C₁ 至 C₈ 基团,优选方式为 C₁ 至 C₃ 烷基基团。

6. 按照上述权利要求中任一项权利要求所述的物质,其特征在於,至少两个可取代分子中的一个可取代分子 R₁ 或 R₂ 带有保护基。

7. 按照权利要求 6 所述的物质,其特征在於,所示保护基是烷基基团,优选乙酰基团、磷酸酯基团或琥珀酰基团。

8. 含有按照权利要求 1 至 7 所述的物质的药剂,该物质的含量满足对效果的要求,其使用生理相容的载体溶解该药剂,该载体是指基于水或有机溶剂的载体,必要时,采用表面活性剂。

9. 按照权利要求 8 所述的药剂,其特征在於,所述载体可以是水,必要时,使用溶剂预先溶解所述物质。

10. 按照权利要求 8 或 9 所述的药剂,其特征在於,所述药剂内所述物质的含量为 0.5 至 200 μ M。

11. 按照权利要求 8 至 10 所述的药剂,其特征在於,所述药剂属于可注射类型的药剂。

12. 按照权利要求 8 至 11 所述的药剂,其特征在於,所述药剂属于可输入类型的药剂,在生成时,所述物质为胶状或脂状。

13. 按照权利要求 1 至 7 中任一项权利要求所述的材料在制造保护器官的注射剂中的用途。

保护细胞和 / 或组织的物质

技术领域

[0001] 本发明涉及适于保护细胞和 / 或组织的物质。

背景技术

[0002] 哺乳动物的器官及组织或者其它的真核细胞可能会受到不同的有害影响。如果从有机体内分离出细胞或组织,例如:在培养细胞或移植过程中分离出细胞或组织,那么,高等生物的细胞特别存在危险,特别容易出现大量的损伤。此外,如果细胞或器官的原始环境发生变化,例如外科手术干预或患病导致的变化,那么也会出现损伤。

[0003] 在局部缺血的情况下,特别容易造成哺乳动物细胞或组织的严重损伤。局部缺血是指:由于缺少动脉供血,导致组织出现病理性的血液流通受阻或停止,从而对细胞或组织的氧气供给降低。尽管氧气供给受阻,但是,经常出现细胞或组织的反常氧化损伤现象。在外科手术过程中,局部缺血经常会导致细胞或组织受损,细胞或组织受损会导致疑难病症的出险率上升。本发明的任务在于避免上述风险。

[0004] 特别重要的是,在移植外科的范畴内,对细胞及组织进行保护。从取出器官至将其移植进接收方的过程中,重要的在于,尽可能保护器官的功能。

[0005] 只有在个别的情况下,才能将细胞或组织立即移植进相应的部位或位置,因此,必须对细胞或组织进行贮藏。取出组织后,通常在低温条件下存放,从而降低新陈代谢。在低温作用下,在细胞组织上,可能会产生严重的损伤。在低温存放器官时,特别容易出现上述情况。例如各种肾脏,低温会损伤内皮细胞,从而导致障碍功能消失,最终,免疫综合症或功能性障碍的风险大幅度上升。至今为止,针对预防低温损伤,在学术范围内,在实验中采用了一些物质,如多巴胺或多巴酚丁胺,尽管这些物质具有一定的保护作用,但是,要求的浓度非常高。将其应用于动物或人类短时间后,会产生很强烈的血动态反应,因此,细胞不再具有本身的功能,不能应用于移植。

[0006] 贮藏细胞或组织的其它方式还有,使用含有贮藏材料的溶剂封存细胞及组织,特别是针对移植,采用该方法。使用溶剂延长移植细胞组织的寿命,溶剂内含有 PHB 及 PHB 叶酸拮抗剂。在 DE 295 04 589U1 内,针对该目的,进行了进一步的阐述,使用苯甲酸及其衍生物,必要时,结合其它材料,达到保护效果。在其它方面,采用肾上腺素或卡维地洛。

[0007] 至今为止,还没有发现一种理想的物质,一方面能够避免细胞及组织的局部性缺血损伤,另一方面,在溶剂浓度较小的条件下,达到需要的保护效果,从而可以避免血动态反应,此外,保护物质既不会损害健康,也不会损害环境。

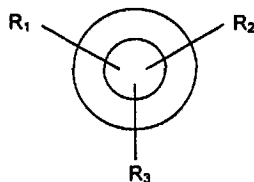
[0008] 本发明的任务在于,发明一种物质,在体内以及体外过程中,即存放过程以及运输过程中,保护细胞及组织,特别是保护应用于移植的细胞组织或取出的细胞,避免其受到局部缺血损伤或低温损伤,或者,降低损伤风险。此外,可以在浓度较低的情况下,应用该物质,避免出现血动态反应及其它不良效果。

[0009] 通过具有权利要求 1 所述特征的物质,解决上述任务。在从属权利要求中,阐述了本发明的其它优势。

[0010] 本发明的具体阐述

[0011] 出乎意料地发现,一种芳香系统可以保护细胞及组织,这个系统至少具有一个芳香环,这个环具有两个可还原的可取代分子 R_1 、 R_2 和一个其它可取代分子 R_3 ,分子的 $\log P$ 至少达到 2.5。通过以下通式 (1),阐述本发明所述的物质:

[0012]



[0013] 在式内,双圆环展示了一种芳香系统,该系统具有 6-18 个 C 原子,至少具有可取代分子 R_1 、 R_2 、 R_3 ,在由 OH、SH、 NH_2 构成的组内选择 R_1 及 R_2 ,可取代分子也可以以被保护的形式出现, R_3 是疏水基团,物质的 $\log P$ 至少为 2.5。

[0014] 芳香系统可以由芳香环构成,这些圆环带有作为环状原子的碳,也可以有杂原子,条件为:具有生物相容性。例如:吡啶及衍生物较为适宜,可以作为芳香系统内具有杂原子的芳香环,优选的芳香物质只含有碳。

[0015] 芳香系统具有一个或多个芳香环,这些环可以相互稠合。例如:优选苯基、萘、蒽。芳香系统可以在带有可取代分子 R_1 、 R_2 、 R_3 的同时,带有其它的可取代分子,针对需要的特性,其它的可取代分子具有惰性,必要时,可以稳定或激活该系统。优选方式为,除了 R_1 、 R_2 、 R_3 ,不连接其它的可取代分子。

[0016] 该芳香系统的优势在于,至少具有可取代分子 R_1 、 R_2 、 R_3 ,这样,可以具有 5-、6- 或 7- 元结构环。这些环由 5 至 7 个原子构成,具有高度的环稳定性,因此,即使芳香环的取代程度很高,内部压力也可以降低。可以以简易的方式,获取、研发这种类型的芳香系统,这种芳香系统不会危害健康和环境。

[0017] 其它优选的芳香系统具有 1 至 3 个环。按照原理,可以采用连接的结构形式,这种结构形式的芳香环可以具有更多的环,但是,必须强调:如果较小的芳香系统只具有 1 至 3 个环,那么,环的尺寸会很小,因此,有利于系统穿过细胞壁渗透。

[0018] 从由 OH、SH、 NH_2 构成的组中选择可取代分子 R_1 和 R_2 ,必要时,以受保护的形式出现,可以由残基构成各个组合。优选方式为, R_1 、 R_2 为 OH。可以通过保护基,保护各个基团,这样,在存放期间,可以避免有害反应。

[0019] 在芳香系统内,残基 R_1 和 R_2 与一个芳香环连接,就是说,相互保持邻位或对位。可以预计,通过选择两个可取代分子 R_1 和 R_2 的相对位置,能够降低对两个基团的影响,从而强化对细胞组织的保护,避免其受到氧化损害。可以证实,由于在邻位及对位上,芳香环具有一致性,两个官能团即 R_1 和 R_2 ,位于相同的方向上,这样,可以在协同作用方面,强化基团的功能。特别具有优势的芳香系统为:2,5-二羟基苯甲酸、3,4-二羟基苯甲酸、2,5-二羟基苯乙胺或 3,4-二羟基苯乙胺。

[0020] 如果本发明所述的物质形式为: $\log P$ 在 2.5 以上,那么,该物质才能保护细胞及组织,不受到伤害性影响。 $\log P$ 是一个实际计算出的参数,可以通过一种物质的结构,数学计算该参数, P 可以在正辛醇和水之间,描述被观察物质的分布系数,就是说,可以描述该物质的疏水程度。如果 P 的数值较小,那么,说明分子亲水程度上升,同时,较高的数值说明亲

脂程度上升。

[0021] 已经发现,如果分子的 $\log P$ 数值最低为 2.5,那么,能够达到良好的亲脂程度和疏水程度,与传统的、具有较低 $\log P$ 数值的物质相比较,分子可以更为良好地通过细胞壁,对细胞进行保护。亲水程度较高的分子的 $\log P$ 低于 2.5,不能穿过具有半渗透性的细胞壁,因此,不能达到保护效果。如果 $\log P$ 数值为 2.5,那么,可以达到一个过度数值,这个数值表示,材料恰当,可以渗透进组织细胞内,通过降低或避免氧化作用,防止组织受到局部缺血损伤。

[0022] 针对 $\log P$ 数值的调整,需要按照本发明进行设置,对两个还原作用的可取代分子 R_1 和 R_2 进行设置的同时,还有对另一个可取代分子 R_3 ,进行设置。其作用在于,有目的地设置物质的药物特性,针对 $\log P$ 的匹配程度,进行相应的变化。如果 R_3 具有生理相容性,有利于疏水性,那么,可以不限其结构。这样, R_3 既可以是同质烷基,也可以是异质烷基,可以是直链形,也可以是分支状。 R_3 的定义包括取代的、未取代的、同质的或异质的化学“残基”。在一个优选的设计方案内,可取代分子 R_3 是烷基分子,该分子由 C_6 至 C_{26} 构成,优选方式为:由 C_8 至 C_{18} 构成。就是说, R_3 优选为饱和的烷基残基,由碳原子构成,可以直线排列,也可以分支排列,包括 6 至 26 个碳原子,优选方式为,由 8 至 18 个碳原子构成。针对烷基残基,优选线形的、相互对立分支的烷基链。可以考虑这种具有碳链的烷基可取代分子,该碳链由 6 至 26 个碳原子组成,在所属的芳香环上,可以明显提高芳香环的疏水性,芳香环承载疏水可取代分子 R_1 和 R_2 ,这样,可以再次简化向细胞内的渗透,因此,本发明所述的物质可以完好保护细胞、组织及器官。这样,疏水的、剧烈还原的可取代分子 R_1 和 R_2 被“屏蔽”,可取代分子被分配进细胞,在细胞内,发挥其功能。当烃残基由 6 个以上碳原子构成时,才能提高亲脂性,如果烃残基由 8 至 18 个碳原子构成,那么这种作用最强。如果碳原子的数量超过 26 个,那么可取代分子 R_3 的屏蔽程度过高,物质不能在细胞内发挥保护作用,原因在于:活性的、剧烈还原的官能团 R_1 和 R_2 受阻。

[0023] 可取代分子 R_3 可以直接与芳香系统连接。在优选的设计方案内,通过桥接方式,进行连接,桥接部分可以是 $Y-NHCO$ 化学类别, Y 形成芳香系统和 $NHCO$ 官能团的直接键,或者形成烷基官能团,该烷基官能团具有 C_1 至 C_8 组成的碳链,优选方式为: C_1 至 C_3 组成的碳链。这样, R_3 与羰基碳链连接。这样,与 R_3 共同构成酰胺。

[0024] 作为物质,酰胺具有肽键,在自然界,很容易获得酰胺。酰胺是多肽、蛋白的组成部分。因此,可以预计,具有酰胺官能团的物质可以非常良好地通过细胞壁,进入细胞。

[0025] 本发明人发现,适合本发明的酰胺为:在氮原子上,具有烷基残基,该残基由 1 至 8 个碳原子构成,优选方式为:由 1 至 3 个碳原子构成,在羰基碳上,具有烷基链,这个烷基链由 2 个碳原子构成,优选方式为:由 6 至 26 个碳原子构成,这样,可以提高本发明所述物质通过细胞壁进入细胞的渗透性,降低进入细胞的难度,从而,可以在相应的位置上,良好地发挥保护细胞及组织的作用。如果通过桥接的方式进行连接,那么, R_3 的烷基链可以更短,因为,通过桥接可以延长链条。碳原子上较长的烷基链也可以采用,但是,结果显示,短的烷基链尤为合适,就是说,最多包括 3 个碳原子。可以预计,这可能与芳香环上的阻碍排列存在关联性,就是说,与碳原子上自由电子对的电子云存在关联性,电子对产生了屏蔽效应。对于与羰基碳连接的烷基残基,上述原理也成立。但是,阻塞的屏蔽效应不是很大,因为,通过氮已经影响了屏蔽,这样,从原理上讲,也可以形成较长的、26 个 C 原子以内的碳链。

[0026] 在其它优选的设计方案中, R_3 通过一个官能团与 $Y-COO$ 结构连接, 这时, Y 形成芳香系统与 COO 官能团之间的直接连接, 可以是 C_1 至 C_8 烷基残基, 优选方式为 C_1 至 C_3 的烷基官能团。 R_3 , 就是说, C_2 至 C_{26} 长度的烷基链, 连接在氧原子上, 在该实施方式内, 形成聚酯。

[0027] 针对这种类型的聚酯, 类似于上述的受阻隔离观点也成立, 就是说, 针对酰胺阐述的受阻隔离。聚酯及酰胺具有类似的极性, 因此, 可以选用或结合使用这两种物质。与聚酯相对, 肽键有利于在细胞及组织内, 产生较高度度的相容性。此外, 从化学的角度分析, 聚酯比肽的稳定性低, 同时, 酸碱的 pH 值出现很小的变化时, 会出现分裂情况, 这样, 会导致本发明所述的物质丧失部分功能。

[0028] 在其它的优选实施方式中, R_3 通过官能团与 $Y-CH_2O$ 结构连接, Y 形成芳香系统与 CH_2O 官能团之间的直接连接, 可以是 C_1 至 C_8 的烷基官能团, 优选方式为 C_1 至 C_3 的烷基官能团。 R_3 , 即一种烷基链, 优选长度为, C_2 至 C_{26} 构成的长度, 该烷基链与氧连接, 在该实施方式内, 形成醚官能团。

[0029] 作为可取代分子 R_3 , 具有上述分子式的醚可以被纳入视线。针对醚官能团, 分子需要一定程度的亲水性, 而聚酯和酰胺对亲水性的要求明显较低。但是, 在哺乳动物体内, 很少有游离状态下的醚, 与烷基和聚酯相比较, 对该物质的接受程度较低。但是, 该物质可以明显提高亲脂性, 所以, 能够部分地均衡上述的不良效果, 因此, 在上述的结构中, 醚也可以视为可取代分子 R_3 的可选方案。

[0030] 在其它的优选实施方案中, 两个可取代分子 R_1 和 R_2 中的至少一个可取代分子具有保护基。如果需要保护某个特定的官能团不会出现早期反应, 那么, 在化学的意义内, 采用官能团的保护基。保护基脱去后, 反应性官能团被再次释放, 同时, 可以按照需要, 进行反应。在有机化学范畴内, 一般来讲, 将 OH 基、 SH 基、 NH_2 基的保护基应用为上述的保护基, 对专业人员而言, 这些保护基只是基础物质。与基础专业知识相同, 这些保护基必须与官能团 R_1 和 R_2 充分连接, 这样, 在存放过程中, 起到保护作用, 连接的形式必须是: 在生理化学环境内, 能够再次释放保护基。

[0031] 恰当的 OH 保护基为烷基, 优选乙酰基或琥珀酰基或磷酸酯基团。针对残基 R_1 或 R_2 中一种残基所需的保护, 通过恰当的酸, 例如醋酸或磷酸, 转换本发明内所述的物质。或者, 能够产生酯, 或者, 能够产生酰胺, 或者, 产生硫酯, 按照还原作用的可取代分子, 生成物质。这种类型的保护基很容易再次脱去, 一般来讲, 在细胞内部条件变化时, 即可脱去, 例如 pH 值出现变化。通过保护基的脱去, 再次生成强烈还原的官能团即 OH 、 SH 或 NH_2 , 在细胞内部, 这些基团保护细胞, 避免氧化损伤。乙酰保护基最为适宜。这种保护基易于生成, 在保护基脱离时, 进行脱去, 不产生有害健康的物质, 费用较低。

[0032] 也可以选用琥珀酰保护基或磷酸酯保护基。通过可取代分子 R_1 和 / 或 R_2 与琥珀酸或磷酸之间的反应, 得到上述的保护基。在一定条件下, 如出现在细胞内部时, 琥珀酰保护基或磷酸盐保护基可以再次脱去, 这样, OH 、 SH 或 NH_2 基团会再次出现还原作用。保护基脱去后, 可以再次生成琥珀酸或磷酸, 琥珀酸或磷酸都无损于身体, 这些物质便于冲洗。

[0033] 无需联系相关理论, 即可确定, 这种在环上具有两个可取代分子 R_1 和 R_2 的芳香系统, 具有很强的还原作用, 可以在 OH 、 SH 、 NH_2 中选择可取代分子, 因此, 可以避免局部缺血造成的细胞或组织上的氧化损伤。

[0034] 针对防止损伤, 只需要较小的溶剂浓度, 就是说, 物质的浓度大约为 0.5 至

200 μM , 优选浓度为 1 至 100 μM 。

[0035] 为能够发挥需要的保护功能, 可以以多种方式, 使用本发明内所述的物质。可采用所有的使用方式, 如肠胃外使用或口服, 优选方式为肠胃外使用。具有实质性意义的在于, 将该物质引导进需要保护的组织或细胞内, 这样, 有效物质可以充分聚积, 达到保护所需的数量。至少可以通过将物质注射、输入进捐献者的血管系统, 实现上述目的。

[0036] 本发明内所述的物质特别适用于药剂注射的形式, 将药剂注入捐献者体内。该药剂至少由本发明所述的物质和医药学认可的载体构成。该载体的最简单类型为水。使用恰当的、医药学认可的溶剂, 如 PEG 衍生物或类似的物质, 预先溶解该物质, 处理后, 将其加工为溶剂或分散物, 或者, 将其加工为脂质物或胶质物。针对改良加工工作, 可以使用生物学、生理学认可的表面活性剂。应用于医药产品的表面活性剂也较为适宜, 例如: 使用以“Pluronic”品牌销售的物质。

[0037] 药剂适用于向捐献者体内进行注射, 优选方式为, 将其应用为冲洗溶剂, 对需要移植的器官进行彻底冲洗, 这样, 本发明所述的物质可以进入器官的所有细胞。冲洗 30 分钟至 2 个小时, 基本可以达到彻底冲洗的效果。优选浓度为, 药剂内含有 0.5 至 20 μM 的物质, 这样本发明所述的物质可以达到充足的、有效的、可以保护器官的浓度。

[0038] 以上阐述了本发明涉及的物质, 使用该物质可以保护细胞、组织和器官。该保护作用特别是指, 供氧中断 (局部缺血条件下) 造成的细胞 / 组织的损伤, 特别是需要移植的组织或取出的细胞的损伤。可以在浓度很低的条件下, 使用本发明所述的物质, 该物质不会造成血动态反应。该物质特性温和, 可以延长需移植的细胞或组织的寿命, 降低移植出现的组织损伤, 或者, 完全避免该损伤, 因此, 可以大幅度提高移植的成功几率。

[0039] 以下进一步阐述本发明的实施例

[0040] 按照以下的阐述, 合成上述物质。在一个模式系统内, 量化分析该物质对细胞低温感应损伤的作用。对此, 在温室内, 培植内皮细胞, 例如: 人的脐静脉内皮细胞。使用不同浓度的测试物质, 按照可变的时间段, 温育上述细胞, 同时, 使用不含测试物质的新鲜介质, 替代上述介质。然后, 温育细胞, 例如在 0 摄氏度的条件下, 温育 24 小时。温育时间结束后, 按照公认的方法, 通过养殖瓶内的存活情况, 确定游离存在的乳酸, 乳酸的浓度是细胞损伤的标准。通过浓度, 确定单一连接的效应, 如果乳酸的游离度达到 50%, 那么, 视为出现抑制作用 (EC50)。

[0041] 实施例 1

[0042] N- 辛酰多巴胺

[0043] 在 10ml 的四氢呋喃内, 溶解 1 克 N- 辛酸, 添加 0.90 克 N- 乙基二异丙基胺, 搅拌时, 缓慢添加 0.75 克 (0.658ml) 氯甲酸乙酯。3 小时后, 使用 15ml 的醋酸乙酯和 10ml 的水, 进行搅拌。分别进行有机反应过程, 使用硫酸镁进行干燥。

[0044] 在氮气的环境下, 将 1.24 克盐酸多巴胺溶解进 10ml 二甲基甲酰胺。按照化学计量, 将乙氧羰基辛酸溶解进醋酸乙酯, 在静止的状态下, 添加溶剂。按照化学计量法, 计算 N- 乙基二异丙基胺剂量, 乙基二异丙基胺添加进溶剂后, 出现的浑浊消失。静止后, 关闭灯光过夜, 向 20ml 的水性溶剂内, 添加 5% 的碳酸氢钠 / 1% 的硫酸钠, 分离有机物。使用 10ml 醋酸乙酯萃取溶剂。先后使用 10ml 的氯化钠溶液, 10ml 0.5M 的硫酸和 10ml 的氯化钠溶液, 清洗混合的有机溶剂。使用硫酸镁, 干燥有机有机物, 在真空条件下 (旋转蒸发器), 分

离溶剂。获取 1.74 克 (96%) 非常粘稠的、近于无色的油状物。

[0045] 实施例 2

[0046] 0-琥珀酰-N-辛酰多巴胺

[0047] 在氮气的环境下,将 0.66 克 N-辛酰多巴胺溶解进 3ml 的四氢呋喃,将 236mg 的琥珀酸溶解进 4ml 的四氢呋喃。静止后过夜,然后,真空分离溶剂,使用 5ml 5%的碳酸氢钠和 5ml 的醋酸乙酯,接收固体残留物。闲置有机物,使用 10ml 的醋酸乙酯处理水状物,使用 10ml 0.5M 的硫酸,酸化水状物。使用氯化钠溶液清洗有机物,使用硫酸钠进行干燥,真空分离溶剂。获取 0-琥珀酰-N-辛酰多巴胺原料,通过结晶,对其进行净化处理。

[0048] 实施例 3

[0049] N-癸酰多巴胺

[0050] 将 1.72 克正癸酸溶解进 10ml 的四氢呋喃内,添加 1.2 克亚硫酰氯。滴入一滴二甲基甲酰胺,静止后,加热回流。5h 后,蒸馏溶剂。将 0.95 克盐酸多巴胺溶解进 6ml 的二甲基甲酰胺,按照化学计量法,提取癸酰氯,在氮气的条件下,将其缓慢滴入冰池。3 小时后,按照实施例 1 内列举的方式,进行处理。

[0051] 实施例 4

[0052] N-硬脂酰多巴胺

[0053] 将 1.42 克琥珀酸溶解进 10ml 的四氢呋喃,添加 0.57 克 N-羟基丁二酰亚胺和 1.03 克二环己基碳二亚胺。静止后过夜,然后,使用过滤器,分离药剂,使用四氢呋喃进行清洗,真空脱离过滤剩余混合物中的溶剂。按照化学计量法,提取盐酸多巴胺和三乙胺(在二甲基甲酰胺中溶解),在氮气的环境下,硬脂酰多巴胺与盐酸多巴胺和三乙胺进行化学反应。静止后,在无光的条件下过夜,加工后,获取 N-硬脂酰多巴胺。

[0054] 实施例 5

[0055] 2,5-二羟基苯甲酰胺辛烷

[0056] 按照基本方式,使用三氯化磷,在 2.38 克的 2,5-二羟基苯甲酸中,获取氯化物。针对该操作,在 20ml 的四氢呋喃中,进行溶解,然后,在氮气的环境下,在冰池内,在非常静止的状态下,缓慢添加已计量的 N-辛胺。添加结束后,清除冰池,在无灯光的条件下过夜。真空分离溶剂,先后使用碳酸氢钠/硫酸钠溶剂、水、稀释的磷酸和氯化钠溶液,清洗有机物,然后使用分子筛进行干燥。分离溶剂后,获取 2,5-二羟基苯甲酰胺辛烷,该物质为接近白色的固体。

[0057] 实施例 6

[0058] 3,4-二羟基苯甲酰胺辛烷

[0059] 将 1.19 克 3,4-二羟基苯甲酸溶解进 10ml 的四氢呋喃,在氮气的环境下,添加 0.57 克 N-羟基丁二酰胺、1.03 克二环己基碳二亚胺和 0.65 克辛胺。静止后,在无灯光的环境下过夜,然后,过滤药剂,使用 15ml 的醋酸乙酯,稀释有机物,使用 10ml 5%的碳酸氢钠/1%的硫酸钠,清洗有机物。有机物先后与氯化钠溶液、0.5M 硫酸、氯化钠溶液混合,晃动后,使用硫酸钠进行干燥,然后,分离溶剂。可获得 1.44 克 (83%) 固体物质。

[0060] 实施例 7

[0061] 2,5-二乙酰基苯甲酰胺己烷

[0062] 按照基本方式,使用醋酸钠,在 2,5-二羟基苯甲酸中,获取 2,5-二乙酰基苯甲酸。

将 1.19 克混合物溶解进 10ml 乙醚中,添加 0.68 克 N- 羟基苯并三唑及 0.96 克 N-(3- 二甲氨基丙基)-N'- 乙基碳二亚胺,合成活性酯。静止过夜后,分离溶剂,使用 10ml 乙酸乙酯和 10ml 水,接收残留物。干燥有机物,添加 0.5 克己胺。静止后过夜,然后,先后使用碳酸氢钠溶液、氯化钠溶液和稀释的磷酸,进行清洗,最后,干燥有机物。分离溶剂后,获取 1.3 克 (81%) 2,5- 二乙氧基苯甲酰胺己烷原料。

[0063] 通过各自的 EC50 值,可以显示本发明部分物质的保护效果 (只对多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素及多巴酚丁胺进行比较):

[0064]

物质	EC50 【 μ M】
多巴胺	75
肾上腺素	600
去甲肾上腺素	700
多巴酚丁胺	5
N- 辛酰多巴胺	2.1 ± 0.2
N- 癸酰多巴胺	0.9 ± 0.2
N- 十二酰多巴胺	1.2 ± 0.2
N- 十四酰多巴胺	1.3 ± 0.2
N-(4- 甲基苯磺酰)多巴胺	12 ± 1
N-(3- 苯丙酰)多巴胺	9 ± 1
2,3- 二羟基苯甲酰胺辛烷	1.2 ± 0.1
3,4- 二羟基苯甲酰胺辛烷	2.4 ± 0.2
2,5- 二羟基苯甲酰胺辛烷	6 ± 1

[0065] 实施例 8

[0066] 将 0.5 克的 N- 辛酰多巴胺与 9.5 克的 60% (v/v) 1,2- 丙二醇及 40% (v/v) 水溶合并搅拌。然后,产生透明的、稳定的溶剂,按照公认的医药规范消毒后,适用于哺乳动物的肠胃外使用。