

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 69/618

A61K 31/216 A61K 9/00

A61P 31/12 A61P 27/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410021590.2

[43] 公开日 2005 年 3 月 23 日

[11] 公开号 CN 1597656A

[22] 申请日 2004.8.2

[21] 申请号 200410021590.2

[71] 申请人 沈阳药科大学

地址 110015 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103 号

[72] 发明人 赵秀丽 陈大为

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司

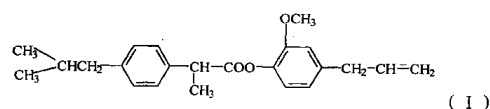
代理人 李宇彤

权利要求书 2 页 说明书 5 页

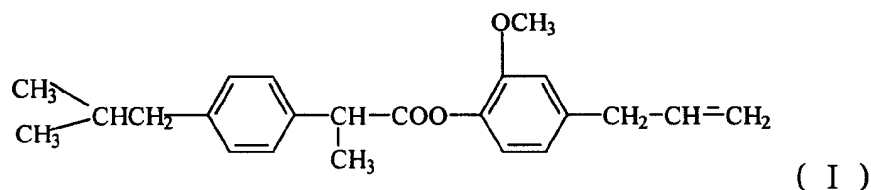
[54] 发明名称 丁香酚布洛芬酯药用化合物及其制剂和制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种丁香酚布洛芬酯药用化合物，名称为丙酸，2 - [4 - (2 - 甲基丙基) 苯] - ，2 - 甲氧基 - 4 - (2 - 烯丙基) 苯酯，结构如式 (I) 所示。它具有药理作用更为明显，结构更为稳定的特点。它是以布洛芬为原料，经酰氯化/或形成酸酐，在溶媒中进行酯化反应，经重结晶制得的化合物。以该化合物为有效药用成分，可制成用于治疗病毒感染性病症的固体制剂、液体制剂、注射剂、眼用制剂、软膏剂、栓剂、膜剂、气雾剂或外用制剂。



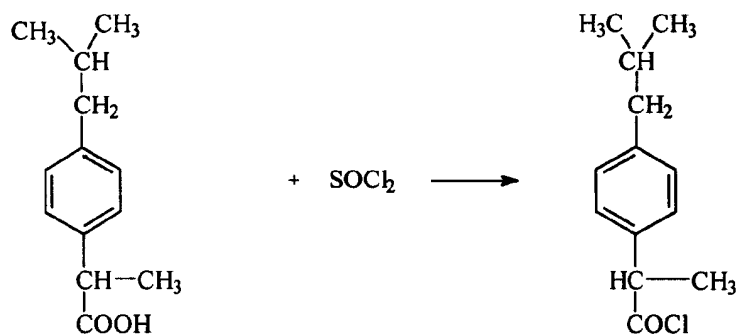
1. 丁香酚布洛芬酯药用化合物，它可称为丙酸，2-[4-(2-甲基丙基)苯]-，2-甲氧基-4-(2-烯丙基)苯酯，其特征在于：结构如式（I）所示的化合物。



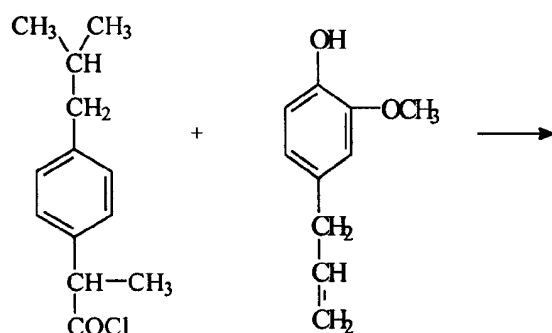
2. 根据权利要求 1 所述的丁香酚布洛芬酯药用化合物，其特征在于：它是以布洛芬为原料，经酰氯化/或形成酸酐，在溶媒中进行酯化反应，经重结晶制得的化合物。

3. 一种如权利要求 1 所述的丁香酚布洛芬酯药用化合物的制备方法，其特征在于：

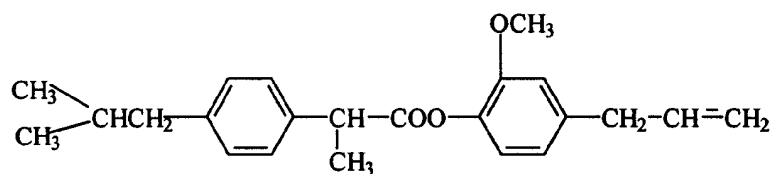
制备路线如下，



(II)



(III)



在装有搅拌器，温度计的 50 毫升的三口瓶中，加入布洛芬和氯化亚砷，于

50-80℃搅拌反应 1-2 小时, 减压蒸出多余的氯化亚砷, 将酰氯溶于含无水碳酸钾或无水硫酸镁的丙酮和/或乙酸乙酯溶液中, 用加料漏斗加入丁香酚, 使丁香酚和氯化亚砷的摩尔比为 1: 1-1.6, 常温反应 3-8 小时, 过滤, 回收丙酮或乙酸乙酯, 浓缩液溶于乙酸乙酯中, 用 5%-10%的氢氧化钠溶液洗 1-3 次, 水洗 1-3 次, 萃取液用无水硫酸镁干燥过夜, 回收溶剂后, 用石油醚重结晶, 得淡黄色固体结晶, 收率为 60%, 熔点为 37-39℃。

3. 一种如权利要求 1 所述的丁香酚布洛芬酯药用化合物的制备方法, 其特征在于: 可采用如下制备工艺

a. ①将丁香酚酯溶于含无水乙醇, 1, 2-丙二醇, 磷脂, HS-15 的 Migylol 812 中, 37℃下搅拌过夜至平衡;

②用水滴定油相, 便可形成均一稳定的丁香酚酯微乳液;

b. ①将丁香酚酯溶于含有磷脂、胆固醇的氯仿溶液中, 旋转蒸发除去氯仿形成磷脂膜;

②用水溶解磷脂膜, 经细胞粉碎超声形成均一的脂质体;

c. ①将丁香酚酯溶于含有磷脂、单甘酯的热溶液中, 搅拌均匀, 将含有泊洛沙姆 188 的水溶液滴加入油相并充分混合成初乳, 再经细胞粉碎超声形成固体脂质纳米粒;

d. ①丁香酚酯固体分散体与可压性淀粉过筛混合均匀, 再加入 CMS-Na 和硬脂酸镁再混合均匀后直接压片即得;

e. ①将丁香酚酯 β 环糊精包合物与可压性淀粉过筛混合均匀, 再加入 CMS-Na 和硬脂酸镁再混合均匀后直接压片即得;

f. ①取丁香酚在制备前过 80-100 目筛, 将称取的半合成脂肪酸酯, 在水浴上熔化, 将丁香酚细粉加入已熔融的基质中, 搅拌均匀, 使成均匀的混悬液, 注入栓模在, 冷却后刮去多余基料, 脱模式即得;

g. ①取药物单硬脂酸甘油酯、白凡士林、硬脂酸, 置于容器中加热熔化, 保持 80℃, 另取十二烷基硫酸钠、甘油、蒸馏水至另一容器中, 加热到 80℃, 加对羟基苯四酸乙酯, 溶解后缓缓加入上述油相中, 按同一方向搅拌至呈白色细腻膏状, 冷凝即得。

4. 一种如权利要求 1 所述的丁香酚布洛芬酯药用化合物, 其特征在于: 以该化合物为有效药用成分, 与制药中可以接受的辅助和/或添加成分混合后制成的用于治疗病毒感染性病症的固体制剂、液体制剂、注射剂、眼用制剂、软膏剂、栓剂、膜剂、气雾剂或外用制剂。

5. 根据权利要求 4 所述的丁香酚布洛芬酯药用化合物, 其特征在于: 所说的固体制剂包括片剂、胶囊剂、滴丸剂、颗粒剂。

6. 根据权利要求 4 所述的丁香酚布洛芬酯药用化合物, 其特征在于: 所说的注射剂包括注射液及冻干粉针剂型。

7. 根据权利要求 4 所述的丁香酚布洛芬酯药用化合物, 其特征在于: 所说的外用制剂包括普通皮肤粘膜用药和滴眼剂。

丁香酚布洛芬酯药用化合物及其制剂和制备方法

技术领域

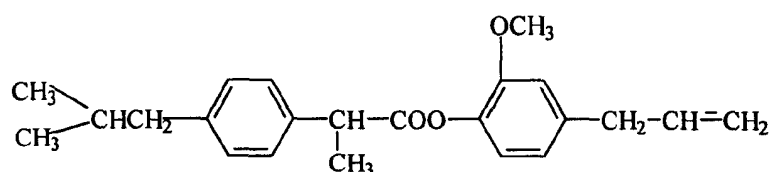
本发明涉及医药技术领域，确切地说它是一种具有解热抗炎镇痛及抗病毒作用的药用化合物丁香酚布洛芬酯及其制备方法，以及以该化合物为有效药用成分所制成的固体制剂、液体制剂、注射剂、眼用制剂、软膏剂、栓剂、膜剂、气雾剂或外用制剂等剂型的药物制剂。

背景技术

丁香酚系桃金娘科番樱桃属植物丁香的干燥花蕾中提取的挥发油中的主要成份，药理作用结果表明丁香酚具有抗氧化、抑制花生四烯酸代谢、解热、镇痛、抗炎、抗血小板聚集、抗凝、抗血栓形成、抗溃疡、抑制肠运动、抗腹泻及抗缺氧作用。可用于包括牙痛、肝病、胃肠道等疾病的治疗。也有用于防霉剂生产的，如中国专利号 95107879 公开了一种名称为“饲料防霉剂”的发明专利，它就是用丁香酚、山苍子油、丙酸、海泡石等按一定比例配制而成的。但由于丁香酚其分子中含有酚羟基，并且本身具有挥发性，室温放置很不稳定，目前尚未见有关将丁香酚合成为酯类化合物及其应用于药物制剂中的记载和报道。为提高其稳定性，因此有必要将其进行结构改造成药理作用更为明显，结构更为稳定的化合物。

发明内容

针对上述情况，本发明将提供一种丁香酚布洛芬酯药用化合物及其制剂和制备方法，经实验结果表明其具有解热镇痛、抗炎及抗病毒作用，化学名为丙酸，2-[4-(2-甲基丙基)苯]-，2-甲氧基-4-(2-烯丙基)苯酯。以其为有效成分制成的相应药物制剂，除经试验已证明在某些药理活性作用的方面可优于目前丁香酚外，至少还可以为医生和/或病员在用药的品种和/或病人适用上提供更大更有价值的选择范围。该化合物的结构如式 (I) 所示。



本发明的上述化合物，可以分两步合成：先由已知和目前容易得到的布洛芬为原料，与氯化亚砷反应，再在有机溶媒存在的情况下经酯化反应生成所需要的化合物。经反复的试验表明，在采用上述制备方法时，调整和/或改变反应所用的有机溶媒的种类和量，对所需产物的收率可以有显著影响。试验结果显示，提高有机溶媒的量对得到满意的产物结晶是有利的。

相关药效学试验表明，上述 (I) 式结构形式的化合物，同样可具有解热、镇痛、抗炎及抗病毒作用。因此，以该化合物为有效药用成分，按目前各种常规的制药方法和工艺要求，与制药中可以接受的辅助和/或添加成分混合后，即可以制成可用于治疗与病毒感染有关病症的相应口服固体制剂、液体制剂、注

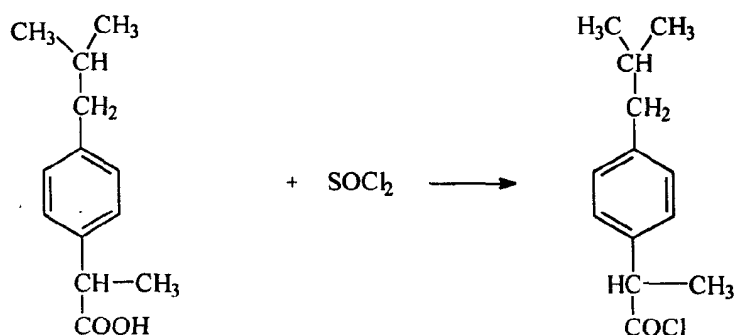
射剂、眼用制剂、软膏剂、栓剂、膜剂、气雾剂或外用制剂等多种形式的药物制剂。其中所说的固体制剂包括片剂、胶囊剂、滴丸剂颗粒剂；所说的外用制剂包括普通皮肤粘膜用药和滴眼剂；所说的注射剂包括注射液及冻干粉针剂型等不同使用目的、部位的药物。

本发明的优点是：药理活性作用的某些方面可优于目前的丁香酚，药物的稳定性好，可为医生和患者在用药的品种上或病人的适用上提供更大更有价值的选择范围。

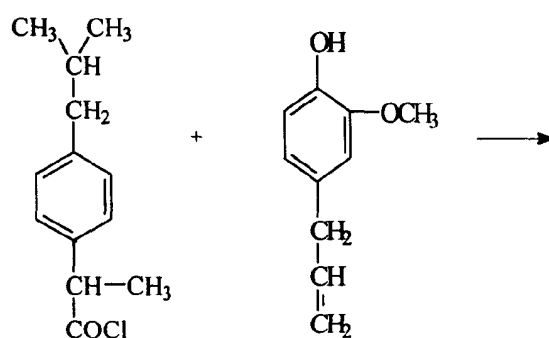
以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

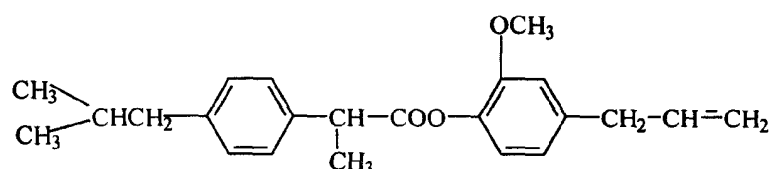
丁香酚布洛芬酯的制备路线如下：



(II)



(III)



(I)

在装有搅拌器，温度计的 50 毫升的三口瓶中，加入布洛芬和氯化亚砷，于 50-80℃ 搅拌反应 1-2 小时，减压蒸出多余的氯化亚砷，将酰氯溶于含无水碳

酸钾或无水硫酸镁的丙酮和/或乙酸乙酯溶液中，用加料漏斗加入丁香酚（使丁香酚和氯化亚砷的摩尔比为 1: 1-1.6），常温反应 3-8 小时，过滤，回收丙酮或乙酸乙酯，浓缩液溶于乙酸乙酯中，用 5%-10% 的氢氧化钠溶液洗 1-3 次，水洗 1-3 次，萃取液用无水硫酸镁干燥过夜，回收溶剂后，用石油醚重结晶，得淡黄色固体结晶，收率为 60%。熔点为 37-39℃。

在制备对本发明所说的药用化合物时，对其结构进行分析确定，并进一步对其相应的药效学作用进行试验是必要的。

丁香酚布洛芬酯的结构确认分析

元素分析 (%)：C 78.4, H 8, O 13.6

紫外吸收光谱：将化合物的甲醇或乙醇溶液中在 200-400nm 波长范围内扫描， $\lambda_{\max}=279.4$

红外吸收光谱：特征吸收峰 (cm^{-1}) 1758 cm^{-1} (C=O), 1604 cm^{-1} (C=C)

核磁共振：(CDCl_3 、TMS、60MHZ)

δppm : 0.90、1.60、1.86、2.46、3.34、3.68、3.95、5.08、5.94、6.71、6.83、7.13、7.30。

质谱： $M^+=352$ ，结合元素分析结果，确定分子式为 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3$

通过上述实验可以证明，本发明上述的化合物丁香酚布洛芬酯的分子组成为 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3$ ；由质谱图可知其分子离子峰 352 即为其分子量；由 $^1\text{H-NMR}$ 谱图，并结合紫外和红外图谱的综合解析，可以证明其结构正如 (I) 所示。

以本发明的上述丁香酚酯样品进行的有关药效学试验结果如下：

镇痛作用试验用雌性小鼠，醋酸扭体法进行，每组 10 只小鼠，灌胃给药，丁香酚和布洛芬对照，结果如下：

化合物	剂量/ LD_{50}	扭体次数 ($\bar{X}\pm\text{SD}$) 次	抑制率 (%)
丁香酚酯	1/10	0.7 $\pm$ 1.1	90
丁香酚	1/10	5.0 $\pm$ 4.8	77
布洛芬	1/10	4.8 $\pm$ 3.9	75
CMC-Na	—	17.0 $\pm$ 6.8	50

由表可见，丁香酚酯用 LD_{50} 1/10 剂量比丁香酚的 LD_{50} 的 1/10 剂量产生的作用要强，用热板法试验，结果类同。

抗炎作用用二甲苯致小鼠耳肿胀模型进行，二甲苯致耳肿胀试验用体重 18-22 克的小鼠 40 只（雌雄各半），每组 10 只，灌胃给药，丁香酚和布洛芬作为对照，结果如下：

化合物	剂量/LD ₅₀	耳重 (X±SD)	P
丁香酚酯	1/10	7.689±3.817	0.0003**
丁香酚	1/10	15.120±5.859	0.8664
布洛芬	1/10	7.570±3.348	0.0002**
CMC-Na	—	15.440±3.357	--

由上可见,该化合物具有较好的抗炎镇痛作用,可望开发成新的优良抗炎镇痛药。

实施例 1

处方:	丁香酚酯	25mg
	Migylol 812	40-55 mg
	磷脂	20-30 mg
	HS-15	20-30 mg
	无水乙醇	10-30 mg
	1, 2-丙二醇	10-30 mg
	水	2-3ml

制法: ①将丁香酚酯溶于含无水乙醇, 1, 2-丙二醇, 磷脂, HS-15 的 Migylol 812 中, 37℃下搅拌过夜至平衡。

②用水滴定油相, 便可形成均一稳定的丁香酚酯微乳液。

实施例 2

处方:	丁香酚酯	25mg
	磷脂	40-60mg
	胆固醇	10-40 mg
	氯仿	
	水	2-3ml

制法: ①将丁香酚酯溶于含有磷脂、胆固醇的氯仿溶液中, 旋转蒸发除去氯仿形成磷脂膜。

②用水溶解磷脂膜, 经细胞粉碎超声形成均一的脂质体。

实施例 3

处方:	丁香酚酯	25mg
	磷脂	40-60mg
	泊洛沙姆 188	10-40 mg
	单甘酯	10-40 mg
	水	2-3ml

制法: ①将丁香酚酯溶于含有磷脂、单甘酯的热溶液中, 搅拌均匀, 将含有泊洛沙姆 188 的水溶液滴加入油相并充分混合成初乳, 再经细胞粉碎超声形成固体脂质纳米粒。

实施例 4

处方:	丁香酚酯固体分散体	150 mg
	可压性淀粉	200mg
	CMS-Na	适量
	硬脂酸镁	适量

制法:将丁香酚酯固体分散体与可压性淀粉过筛混合均匀,再加入 CMS-Na 和硬脂酸镁再混合均匀后直接压片即得.

实施例 5

处方:	丁香酚 β 环糊精包合物	150 mg
	可压性淀粉	200mg
	CMS-Na	适量
	硬脂酸镁	适量

制法:将丁香酚酯 β 环糊精包合物与可压性淀粉过筛混合均匀,再加入 CMS-Na 和硬脂酸镁再混合均匀后直接压片即得.

实施例 6

处方:	丁香酚酯	1g
	半合成脂肪酸酯	适量
	共制成	10 枚

制法:取丁香酚在制备前过 80-100 目筛,将称取的半合成脂肪酸酯,在水浴上熔化,将丁香酚细粉加入已熔融的基质中,搅拌均匀,使成均匀的混悬液,注入栓模在,冷却后刮去多余基料,脱模式即得.

实施例 7

处方:	丁香酚酯	20 g
	单硬脂酸甘油酯	70 g
	硬脂酸	100 g
	甘油	85 g
	白凡士林	85 g
	十二烷基硫酸钠	10 g
	对羟基苯四酸乙酯	1 g
	加蒸馏水至	1000 g

制法:取药物单硬脂酸甘油酯、白凡士林、硬脂酸,置于容器中加热熔化,保持 80℃,另取十二烷基硫酸钠、甘油、蒸馏水至另一容器中,加热到 80℃,加对羟基苯四酸乙酯,溶解后缓缓加入上述油相中,按同一方向搅拌至呈白色细腻膏状,冷凝即得.