

[19] Patents Registry  
The Hong Kong Special Administrative Region  
香港特別行政區  
專利註冊處

[11] 1136814 B  
CN 101500983 B

[12]

**STANDARD PATENT SPECIFICATION  
標準專利說明書**

[21] Application No. 申請編號

10100503.8

[51] Int.C1.<sup>8</sup> C07C

[22] Date of filing 提交日期

18.01.2010

[54] POSITIVELY CHARGED WATER-SOLUBLE PRODRUGS OF DIFLUNISAL AND RELATED COMPOUNDS WITH VERY FAST SKIN PENETRATION RATE 具有  
快速皮膚穿透速度的帶正電荷的水溶性二氟尼柳及相關化合物的前藥

[43] Date of publication of application 申請發表日期

09.07.2010

[45] Publication of the grant of the patent 批予專利的發表日期

29.01.2016

CN Application No. & Date 中國專利申請編號及日期

CN 200680055458.0 26.07.2006

CN Publication No. & Date 中國專利申請發表編號及日期

CN 101500983 05.08.2009

Date of Grant in Designated Patent Office 指定專利當局批予專利日期

16.09.2015

[73] Proprietor 專利所有人

YU, Chongxi

Techfields Biochem

12952 Stockton Ave., Plainfield

IL 60585

UNITED STATES/UNITED STATES OF AMERICA

于崇曦

美國/美利堅合眾國

TECHFIELDS BIOCHEM CO. LTD.

TECHFIELDS BIOCHEM

2399 JinQiu Road, #129

Shanghai N/a 200444

CHINA

上海泰飛爾生化技術有限公司

中國內地/中國

[72] Inventor 發明人

YU, Chongxi 于崇曦

XU, Lina 徐麗娜

[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址

SBZL Intellectual Property Service Limited

RM 1005 (B), 10/F

HO KING COMMERCIAL CENTRE 2-16

FA YUEN STREET, MONGKOK

KOWLOON, HONG KONG



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101500983 B

(45) 授权公告日 2015.09.16

(21) 申请号 200680055458.0

10 页右栏第 [0050] 段 .

(22) 申请日 2006.07.26

US 2005/0272108 A1, 2005.12.08, 说明书第 [0001]-[0063] 段 .

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

US 3476791 A, 1969.11.04, 说明书第 1 栏第 12 行至第 18 栏第 14 行 .

(86) PCT 国际申请的申请数据

WO 00/50386 A1, 2000.08.31, 说明书第 1 页第 11 行至第 17 页第 23 行 .

(87) PCT 国际申请的公布数据

US 3488380 A, 1970.01.06, 说明书第 1 栏第 14 行至第 5 栏第 24 行 .

PCT/IB2006/052563 2006.07.26

A. Gringauz. Certain Disubstituted o-Aminoacetoxy- and Propoxybenzoic and Cinnamic Acids and their tert-Butyl Esters. 《Journal of Pharmaceutical Sciences》. 1970, 第 59 卷 (第 3 期), 422-425.

(73) 专利权人 于崇曦

G. E. Cwalina et al.. Synthesis and Stability Studies of Certain Disubstituted Aminoacetoxybenzoic Acids. 《Journal of Organic Chemistry》. 1961, 第 26 卷 3344-3346.

地址 美国伊利诺伊州

(续)

专利权人 上海泰飞尔生化技术有限公司

(72) 发明人 于崇曦 徐丽娜

审查员 汪泉

(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理

权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 4 页

事务所 (普通合伙) 11400

代理人 邬玥 葛强

(51) Int. Cl.

C07C 215/72(2006.01)

(56) 对比文件

US 2006/0024365 A1, 2006.02.02, 说明书第

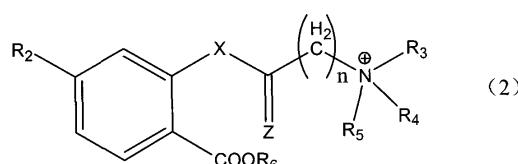
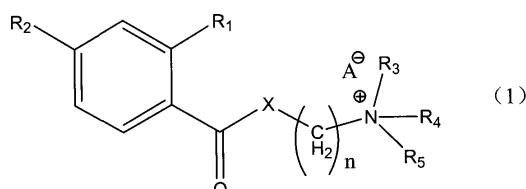
(54) 发明名称

具有快速皮肤穿透速度的带正电荷的水溶性二氟尼柳及相关化合物的前药

杨酰水杨酸或水杨酸能治疗的状态, 在治疗中不仅可以通过口服, 而且可以透皮给药, 从而避免了二氟尼柳、水杨酰水杨酸或水杨酸的大多数副作用, 其中最显著的是胃肠道不适如消化不良、胃与十二指肠出血、胃溃疡和胃炎。通过前药的控释透皮给药系统可使二氟尼柳、水杨酰水杨酸或水杨酸的血药浓度稳定在最佳治疗水平从而提高疗效减少二氟尼柳、水杨酰水杨酸或水杨酸的副作用。

CN 101500983 B

通式 (1) “结构式 1” 和通式 (2) “结构式 2” 所示的新型的带正电荷的二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸的前药已被设计并合成。通式 (1)“结构式 1” 或通式 (2)“结构式 2” 中的化合物可由二氟尼柳、水杨酰水杨酸或水杨酸的官能化衍生物, (例如酸性卤化物或混合酸酐), 通过与适当的醇、硫醇, 或胺反应制得。前药分子上带正电荷的氨基不仅大大地提高了药物的溶解性, 而且还与生物膜磷酸端基上的负电荷结合从而推动前药进入细胞质。实验结果表明前药, 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐, 透过人体皮肤的速度比二氟尼柳快近 150 倍。在血浆中, 超过 90% 的前药在几分钟内可回到母药。这些前药可在医药上用于治疗人或动物的任何二氟尼柳、水



[ 转续页 ]

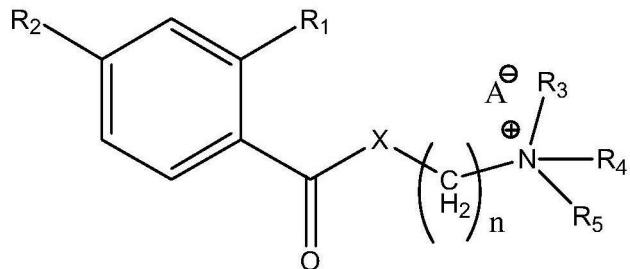
[ 接上页 ]

**(56) 对比文件**

W. Adam et al.. A convenient synthesis of nickel(II) and cobalt(II) complexes of unsymmetrical salen-type ligands and their application as catalysts for the

oxidation of 2,6-dimethylphenol and 1,5-dihydroxynaphthalene by molecular oxygen.《Indian Journal of Chemistry》. 2004, 第 43A 卷 56-62.

## 1. “结构式 1”所表示的化合物：



结构式 1

其中，

$R_1$ 代表  $OH$ ,  $OCOCH_3$ ,  $OCOC_2H_5$ ,  $OCOC_3H_7$ ,  $OCOC_4H_9$ ,  $OCOC_5H_{11}$ ,  $OCOC_6H_{13}$ , 2-羟基苯甲酰氧基, 2-乙酰氧基苯甲酰氧基, 2-丙酰氧基苯甲酰氧基, 或者 2-丁酰氧基苯甲酰氧基；

$R_2$ 代表  $H$  或 2,4-二氟苯基；

$R_3$ 代表  $H$ 、1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基；

$R_4$ 代表  $H$ 、1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基；

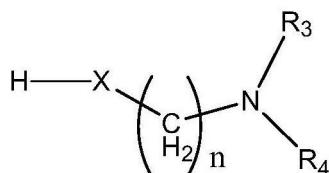
$R_5$ 代表  $H$ ；

$X$  代表  $O$ ；

$A^-$  代表  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $F^-$ ,  $I^-$ ,  $AcO^-$ , 柠檬酸根或其它药学可接受的负离子；和

$n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ , 或 10。

2. 一种合成如权利要求 1 所述的化合物的方法，所述方法包括使 5-(2,4-二氟苯基)乙酰水杨酸、乙酰水杨酰水杨酸或乙酰水杨酸官能化衍生物与结构式 4 所示化合物反应，制得结构式 1 所表示的化合物，



结构式 4

其中，

$R_3$ 代表  $H$ 、1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基；

$R_4$ 代表  $H$ 、1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基；

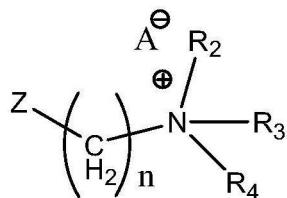
$X$  代表  $O$ ；和

$n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ , 或 10。

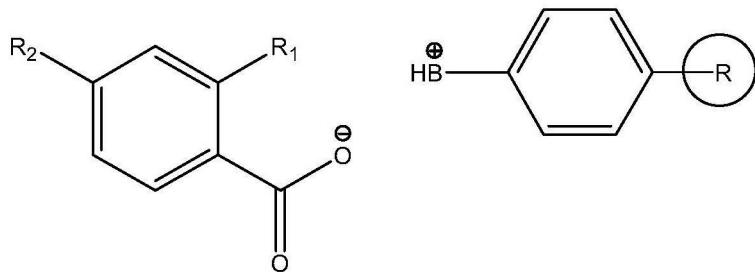
3. 一种合成如权利要求 1 所述的化合物的方法，所述方法包括：

使 5-(2,4-二氟苯基)乙酰水杨酸、乙酰水杨酰水杨酸或乙酰水杨酸的金属盐或有机碱盐与结构式 5 所表示的化合物反应,由此制得结构式 1 所表示的化合物;

或者,使结构式 6 所表示的 5-(2,4-二氟苯基)乙酰水杨酸、乙酰水杨酰水杨酸或乙酰水杨酸的固定化碱盐,与结构式 5 所表示的化合物反应,由此制得结构式 1 所表示的化合物:



结构式 5



结构式 6

结构式 5 中,

$\text{R}_2$  代表 H;

$\text{R}_3$  代表 H、1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基;

$\text{R}_4$  代表 H、1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基;

Z 代表卤素或对甲苯磺酰基;

$\text{A}^\ominus$  代表  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ , 柠檬酸根, 或其它药学可接受的负离子; 和

$n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ , 或 10;

结构式 6 中,

R 代表交联的树脂;

$\text{R}_1$  代表乙酰氧基 ( $\text{OCOCH}_3$ ) 或 2-乙酰氧基苯甲酰氧基 (乙酰水杨酰基氧基,  $2-\text{OCO-C}_6\text{H}_4-\text{OCOCH}_3$ );

$\text{R}_2$  代表 H 或 2,4-二氟苯基; 和

B 代表吡啶基、哌啶基、三乙胺基或其它碱性基团。

4. 一种组合物, 其包含至少一种如权利要求 1 所述的化合物作为其活性成分, 所述组合物通过口服或透皮给药途径进行给药。

5. 如权利要求 1 所述的化合物或权利要求 4 所述的组合物用于制备药物的用途, 所述

药物通过口服或透皮给药的方式用于治疗人或动物的任何可用二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸治疗的状态。

6. 如权利要求 5 所述的用途, 其中二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸可治疗的状态包括: 牙痛、头痛、关节炎和其他炎症引起的疼痛、发烧、癌症、痛经、宫内节育器引起的子宫出血、恶心、放疗引起的呕吐、糖尿病性神经病、血友病性关节病、骨流失和晒伤。

7. 如权利要求 5 所述的用途, 所述药物通过溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶剂型通过在身体的任意部位以透皮给药方式给药并达到治疗有效血浆浓度来治疗人或动物的任何二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸可治疗的状态。

8. 如权利要求 5 所述的用途, 所述药物通过在炎症区域外用给药治疗有效剂量来治疗治疗人或动物的疼痛。

9. 如权利要求 8 所述的用途, 其中所述疼痛包括头痛、牙痛、肌肉疼痛、关节炎和其它炎症性疼痛。

10. 如权利要求 5 所述的用途, 所述药物通过溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶剂型透皮给药, 用于治疗痤疮、晒伤或其他皮肤病。

11. 如权利要求 5 所述的用途, 所述药物可通过对嘴或鼻子或身体其他部位喷雾给药的方式治疗哮喘。

12. 如权利要求 5 所述的用途, 所述药物用于治疗人或动物的眼部炎症, 角膜手术后的眼部疼痛, 青光眼或耳部炎症和 / 或疼痛状态。

13. 透皮治疗应用产品, 其含有如权利要求 1 所述的化合物或如权利要求 4 所述的组合物。

14. 如权利要求 13 所述的透皮治疗应用产品, 其中所述产品是绷带或贴片, 其含有一包含活性物质的基质层和一非渗透的保护层。

15. 如权利要求 13 或 14 所述的透皮治疗应用产品, 其特征在于含有一活性物质储库, 其含有一可渗透的面向皮肤的底部。

16. 如权利要求 13 或 14 所述的透皮治疗应用产品, 其特征在于具有可控制释放速度的控释手段, 使二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸稳定在最佳治疗血药浓度从而提高疗效并减少二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸的副作用。

17. 如权利要求 15 所述的透皮治疗应用产品, 其特征在于具有可控制释放速度的控释手段, 使二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸稳定在最佳治疗血药浓度从而提高疗效并减少二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸的副作用。

18. 如权利要求 5 至 12 中任一项所述的用途, 其中所述药物通过如权利要求 13 至 17 中的任一项所述的透皮治疗应用产品给药来治疗。

## 具有快速皮肤穿透速度的带正电荷的水溶性二氟尼柳及相关化合物的前药

### 技术领域

[0001] 本发明涉及 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸(二氟尼柳)、水杨酰水杨酸(水杨酰水杨酸)或其它水杨酸类似物的带有正电荷的水溶性前药及其在治疗人或动物的任何二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸可治疗疾病上的应用。具体的说,本发明是为了克服使用二氟尼柳、水杨酰水杨酸盐或水杨酸所带来的副作用。这些前药可以口服或透皮给药。

### 技术背景

[0002] 二氟尼柳和水杨酰水杨酸是众多水杨酸类非甾体抗炎药中的两种,已经在临幊上使用了20多年。二氟尼柳是200个最常用的处方药之一。二氟尼柳的抗炎作用比阿司匹林更好,其生物半衰期也比阿司匹林长3-4倍(W. O. Faye, T. L. Lemke, D. A. Williams, *Medicinal Chemistry*, fourth edition, Williams & Wilkins, pg 549)。“PDR Generics”(PDR Generics, 1996, second edition, Medical Economics, Mont vale, New Jersey, pg 243)中列举了二氟尼柳和水杨酰水杨酸在临幊上的很多应用。二氟尼柳可以治疗急性的或长期的中轻度疼痛症状、骨关节炎和类风湿性关节炎。二氟尼柳也可以单独或作为辅助药物治疗痛经和痛风。二氟尼柳还可以单独地或作为辅助药物治疗角膜手术引起的失明(Hirsch-Kauffmann, Dan J., 美国专利号5,134,165)。有些二氟尼柳的酯及相关化合物可以抑制血小板凝聚并改善温血动物由于囊样黄斑水肿引起的视力损伤(Yung-Yu Hung等,美国专利号6,593,365)。

[0003] 但是,服用二氟尼柳、水杨酰水杨酸或水杨酸会产生许多副作用,最主要的是肠胃不适如消化不良、胃与十二指肠出血、胃溃疡和胃炎。现有技术中已经有许多关于二氟尼柳衍生物的报道,其具有比原药更好的镇痛效果和退热活性。美国专利(美国专利号4,044,049(Ruyleet al.))公开了二氟尼柳的相关化合物。Fishman(Fishman ;Robert,美国专利号7,052,715)提出了伴随口服用药出现的另一问题,即为了能有效治疗远端位置产生的疼痛或炎症,药物在血液循环中的浓度必需非常高。这些浓度往往远高于假设药物能直接靶向疼痛或受伤部位的实际所需。Fishman及其他人(Van Engelen等,美国专利号6,416,772;Macrides等,美国专利号6,346,278;Kirby等,美国专利号6,444,234,Pearson等,美国专利号6,528,040,以及Botknech等,美国专利号5,885,597)尝试过通过制剂的方式开发药物传递系统用于透皮给药。然而,通过制剂的方式很难使这些药物的血浆浓度在宿主中达到有效的治疗水平。Susan Milosovich等设计并合成了4-二甲基氨基丁酸睾酮盐酸盐(TSBH),其具有一个亲脂部分和一个在生理pH下以质子化形式存在的三级胺结构。他们发现这个前药(TSBH)透过皮肤的速度是母药(TS)本身的近60倍。(Susan Milosovich, et al., *J. Pharm. Sci.*, 82, 227(1993))。

### 发明内容

[0004] 技术问题

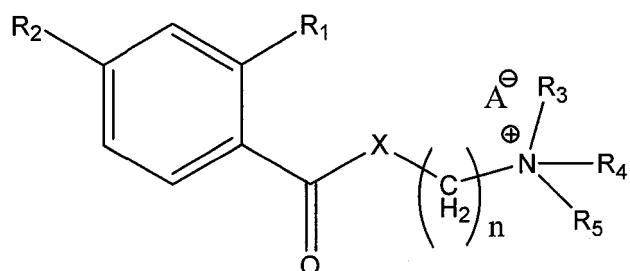
[0005] 二氟尼柳和水杨酰水杨酸在临幊上已经被使用了 20 多年,而水杨酸已经被使用了 100 多年。二氟尼柳在抗炎方面效果优于阿司匹林,是一个中等疗效的前列腺素生物合成抑制剂。二氟尼柳是 200 个最常用的处方药之一。二氟尼柳可以治疗急性的或长期的中轻度疼痛症状、骨关节炎和类风湿性关节炎。二氟尼柳可以单独地或作为辅助药物治疗痛经和痛风。

[0006] 但是,服用二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸会带来许多副作用,最主要的是肠胃不适如消化不良、胃与十二指肠出血、胃溃疡和胃炎。它们不溶于水溶液和胃液。

### [0007] 解决方案

[0008] 本发明涉及新型带有正电荷的二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸的前药及其在医药领域的应用。这些化合物有两个官能团,可被修饰并形成带有正电荷的亲水支链。如通式“结构式 1”和通式“结构式 2”所示。

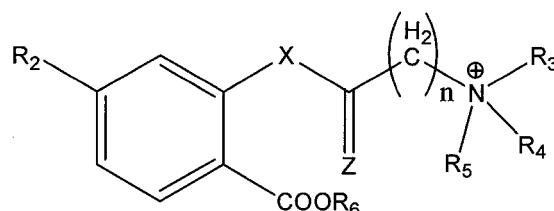
### [0009]



### [0010] 结构式 1

[0011] 其中, R<sub>1</sub>代表 OH, OCOCH<sub>3</sub>, OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, OCOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, OCOC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, OCOC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, 2- 羟基苯甲酰氧基 (水杨酰基氧基, 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH), 2- 乙酰氧基苯甲酰氧基 (乙酰水杨酰基氧基, 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCOCH<sub>3</sub>), 2- 丙酰氧基苯甲酰氧基 (丙酰水杨酰基氧基, 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 或 2- 丁酰氧基苯甲酰氧基 (丁酰水杨酰基氧基, 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) ;R<sub>2</sub>代表 H 或 2,4- 二氟苯基 ;R<sub>3</sub>代表 H, 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基 ;R<sub>4</sub>代表 H, 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基 ;R<sub>5</sub>代表 H, 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基 ;X 代表 O, S 或 NH ;A<sup>-</sup>代表 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, 柠檬酸根或其它负离子 ;n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10…… ;所有 R 基团可以包含 C、H、O、S、N 原子, 可以有单键、双键和三键 ;任何 CH<sub>2</sub>基团可以被 O, S 或 NH 取代。

### [0012]



### [0013] 结构式 2

[0014] 其中, X 代表 O 或 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O);R<sub>2</sub>代表 H 或 2,4- 二氟苯基 ;R<sub>3</sub>代表 H, 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基 ;R<sub>4</sub>代表 H, 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯

基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基;R<sub>5</sub>代表 H,任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基;R<sub>6</sub>代表 H,任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基;Z 代表 0 或 S;A<sup>-</sup>代表 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, 柠檬酸根或其它负离子;n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10……所有 R 基团可以包含 C、H、O、S、N 原子,可以有单键、双键和三键;任何 CH<sub>2</sub>基团可以被 O, S 或 NH 取代。

[0015] 药物无论是经过肠胃道消化系统还是其他途径吸收,都需要以单个分子的形式穿过屏障膜。药物需首先溶解,且如果药物具有理想的生物药学特性,它会从高浓度的区域扩散到低浓度的区域,跨过生物膜进入血液或全身循环系统。所有的生物膜都含有脂类作为主要成份。生物膜结构中起主导作用的分子都具有含有磷酸盐的高极性的头部结构和,在大多数情况下,两条高度疏水的碳氢尾链。生物膜具有双层结构,亲水头部结构朝向两侧的水相区域。非常亲水的药物无法通过穿过生物膜的脂质层而非常疏水性的药物因相似相容的原因作为生物膜的一部分停留其中,从而不能有效进入内部的细胞质。

[0016] 本发明的目的是:通过提高二氟尼柳、水杨酰水杨酸以及水杨酸在胃液中的溶解度以及提高它们对生物膜和皮肤屏障的透皮速度,使其可通过透皮给药(外用),从而避免它们的副作用。这些新型前药具有两个相同的结构特点:它们有一个亲脂性的部分(油溶性部分)和一个在生理 pH 条件下质子化形式存在的一级,二级,或三级胺基团(水溶性部分)。这样的水溶—油溶平衡是药物有效穿过屏障膜所必需的(Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227 (1993))。带有正电荷的氨基大大增加了药物的溶解度。5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸在水中的溶解度分别为 >400mg/ml, >350mg/ml, >400mg/ml, 0.05mg/ml, 0.07mg/ml 以及 0.1mg/ml。多数情况下,药物的溶解是吸收过程中最慢和限制速度的步骤。二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸在胃液里的溶解度很低。它们长时间停留在肠胃道,因此可能导致胃粘膜细胞损伤。当这些新型前药以诸如片剂,胶囊,溶液和混悬液的剂型口服时会迅速溶解于胃液。这些前药分子氨基上的正电荷会与生物膜的磷酸端基上的负电荷结合。因此,药物在生物膜外侧的局部浓度很高从而有助于这些前药通过高浓度区域到低浓度的区域。当这些前药分子进入到生物膜以后,亲水性部分会推动前药进入细胞质,一种半液态的浓缩水溶液或悬浮液。由于在胃肠道中的停留时间短,前药不会对胃粘膜细胞造成损伤。5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸在人体皮肤中的透皮速度在体外通过改进的 Franz 池进行测量,其中人体皮肤分离自大腿部位前面或后面的人体皮肤组织(360-400 μm 厚)。接受溶液由 10ml 含有 2% 的牛血清白蛋白的生理盐水组成并以 600 转/分的速度搅拌。5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸透过皮肤的累积总量对时间的关系是用特定的高效液相色谱法来测定。以含有溶于 2ml pH 7.4 的磷酸缓冲盐溶液(0.2M)的 30% 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的溶液、溶于 2ml pH 7.4 的磷酸缓冲盐溶液(0.2M)的 30% 水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的溶液或溶于 2ml pH 7.4 的磷酸缓冲盐溶液(0.2M)的 30% 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的溶液,或混悬于 2ml pH 7.4 的磷酸缓冲盐溶液(0.2M)的 30% 二氟

尼柳的混悬液、混悬于 2ml pH 7.4 的磷酸缓冲盐溶液 (0.2M) 的 30% 水杨酰水杨酸的混悬液或混悬于 2ml pH 7.4 的磷酸缓冲盐溶液 (0.2M) 的 30% 水杨酸的混悬液作为供体溶液, 结果如图 1 所示。对 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸计算得到其对人体皮肤的表观穿透值为 100mg, 80mg, 60mg, 0.7mg, 0.8mg 和 0.8mg/cm<sup>2</sup>/h。结果说明, 前药 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐在人体皮肤中的扩散速度比二氟尼柳本身快近 150 倍, 前药水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐在人体皮肤中的扩散速度比水杨酰水杨酸本身快近 100 倍, 前药水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐比水杨酸本身快近 75 倍。结果说明二烷基氨基乙基上的正电荷对药物穿过生物膜和皮肤屏障非常重要。通式“结构式 1”或“结构式 2”中的其它前药透皮速度很高, 与水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐透皮速度非常接近。

[0017] 体内实验比较了 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸穿透活的无毛无伤小鼠的皮肤的速度。供体由溶于 1ml 异丙醇的 30% 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的溶液、溶于 1ml 异丙醇的 30% 水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的溶液、溶于 1ml 异丙醇的 30% 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的溶液、溶于 1ml 异丙醇的 30% 二氟尼柳的溶液、溶于 1ml 异丙醇的 30% 水杨酰水杨酸的溶液或溶于 1ml 异丙醇的 30% 水杨酸的溶液组成。将其涂于无毛小鼠背部 1cm<sup>2</sup> 部位。血浆中 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸的浓度是用特定的高效液相色谱方法来测定。结果 (图 2, 图 3, 图 4) 显示在使用供体系统约 40 分钟后 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐和水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的浓度达到峰值。口服二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸需要 1-2 小时才能达到其各自的浓度峰值。二氟尼柳的峰值为约 0.02mg/ml, 水杨酰水杨酸的峰值为约 0.01mg/ml, 而水杨酸的峰值为约 0.01mg/ml, 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的峰值为约 5mg/ml, 水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的峰值为约 4mg/ml, 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的峰值为约 4mg/ml (约 200 到 400 倍的区别)。血浆中约 5mg/ml 的二氟尼柳比可有效镇痛和有效抗炎的二氟尼柳血浆浓度高出了 25 倍之多。这是令人振奋的结果。通过这些前药可以很容易, 快速地将有效血浆浓度的二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸给入宿主中。这些结果显示前药不仅可以口服, 而且可以通过透皮给药用于各种治疗中。通式“结构式 1”和通式“结构式 2”中的其它前药在体内的透皮速度与 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐接近。

[0018] 为了检查这些药引起的胃与十二指肠出血, 我们每天给大鼠 (六组, 每组 10 只大鼠) 口服 100mg/kg 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸, 连续口服 21 天。我们发现, 在水杨酸组中每克鼠粪中平均有 4mg 血液, 在二氟尼柳组中每克鼠粪中平均有 3mg 血液, 而在 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐组、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐组、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐组、以及水杨酰水杨酸组中没有发现便血。

[0019] 我们对前药的急性毒性也进行了研究。大鼠中的口服 LD<sub>50</sub> 为 :5-(2,4-二氟苯基)

水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐为 1.0g/kg、2.0g/kg 和 1.6g/kg。结果说明前药的毒性低于二氟尼柳 ( $LD_{50} = 0.5g/kg$ )，水杨酰水杨酸 ( $LD_{50} = 1.5g/kg$ ) 和水杨酸 ( $LD_{50} = 1.3g/kg$ )。

[0020] 二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸已经被证明有抗炎、镇痛、退热、以及抗风湿的作用。一个好的前药在血浆中应该能回到母药。5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐以及水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的二乙胺基乙酯基团在体外可被人血浆中的酶类迅速剪切，超过 90% 的前药回到母药二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸。由于前药的吸收率更高，相同剂量的前药疗效要比母药本身更好。我们对 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐以及水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的镇痛，退热和抗炎作用进行了测试，并用二氟尼柳做比较。也对通式“结构式 1”和通式“结构式 2”中的其它化合物用相同的方法进行了测试，结果与 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的结果非常相近。

[0021] 镇痛作用：根据 D'Amour-Smith 的方法 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74 (1941)) 测定小鼠尾痛阈的延长时间。小鼠口服 200mg/kg 二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸，透皮给药 200mg/kg 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐以及水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐后，将小鼠的尾巴暴露在热刺激中，测定痛阈延长时间。结果如图 5 所示。透皮给药 200mg/kg 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (C)、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (D) 以及水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (E) 的组比给药 200mg/kg 二氟尼柳的组显示出更强的镇痛活性。

[0022] 对小鼠腹腔给药醋酸溶液后出现的扭体次数进行计数，并基于对照组计算扭体的抑制率。54 只小鼠被分成 9 组（每组 6 只）。B1 和 B2 组的小鼠给药二氟尼柳 (50mg/kg 和 100mg/kg)，而 C1 和 C2 组小鼠透皮给药 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (50mg/kg 和 100mg/kg)。D1 和 D2 组小鼠透皮给药水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (50mg/kg 和 100mg/kg)。E1 和 E2 组透皮给药水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (50mg/kg 和 100mg/kg)。A 为对照组。在给药醋酸溶液 30 分钟前将被测化合物给药于小鼠。结果见表 1。

[0023] 表 1. 二氟尼柳及其前药对小鼠扭体的抑制率

[0024]

组别	A	B1	B2	C1	C2	D1	D2	E1	E2
剂量 (mg/kg)	0	50	100	50	100	50	100	50	100
扭体次数	35.0	18.1	13.2	13.2	10.2	14.2	12.0	14.0	11.9
百分比 (%)	-	48	62	62	71	59	65	60	66

[0025] 结果显示 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的镇痛效果比 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸（二氟尼柳）好。通式“结构式 1”和通式“结构式 2”中的其它化合物显示了相似的镇痛活性。

[0026] 退热作用：大鼠接受灭活大肠杆菌混悬液作为致热原。56 只大鼠被分成 9 组。A 组为对照组。2 个小时后，口服给药二氟尼柳 (B1 组为 100mg/kg 和 B2 组为 150mg/kg)，透皮给药 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (C1 组为 100mg/kg 和 C2 组为 150mg/kg)，水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (D1 组为 100mg/kg 和 D2 组为 150mg/kg) 以及水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (E1 组为 100mg/kg 和 E2 组为 150mg/kg)。测试化合物给药前后每隔 90 分钟给大鼠测体温。结果见下表 2。

[0027] 表 2. 二氟尼柳及其前药的退热作用

[0028]

化合物	t = 0min.	t = 90min.	t = 180min.	t = 270min.
A, 对照组	37.33±0.05	37.26±0.07	37.32±0.05	37.34±0.08
B1(100mg/kg)	37.25±0.06	36.81±0.05	36.82±0.08	36.78±0.07
B2(150mg/kg)	37.35±0.09	36.61±0.07	36.56±0.06	36.57±0.05
C1(100mg/kg)	37.22±0.07	36.42±0.06	36.40±0.05	36.47±0.08
C2(150mg/kg)	37.26±0.08	36.20±0.05	36.30±0.07	36.31±0.08
D1(100mg/kg)	37.28±0.06	36.75±0.06	36.78±0.08	36.80±0.07

[0029]

D2(150mg/kg)	37.26±0.05	36.45±0.05	36.40±0.07	36.50±0.05
E1(100mg/kg)	37.28±0.06	36.85±0.06	36.88±0.08	36.86±0.07
E2(150mg/kg)	37.26±0.05	36.55±0.05	36.60±0.07	36.65±0.05

[0030] 结果显示 100mg/kg 剂量的 5-(2,4- 二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的退热活性比二氟尼柳好。通式“结构式 1”和通式“结构式 2”中其它化合物显示了相似的退热活性。

[0031] 抗炎作用 :对大鼠口服或透皮给药 50mg/kg 5-(2,4- 二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐。口服给药 50mg/kg 二氟尼柳。60 分钟后把角菜胶溶液皮下给药到大鼠爪子的肉垫下。给药角菜胶后每 1 小时测量一次大鼠后爪的体积,计算后爪的体积的增长率并作为肿胀率 (%)。得到的结果如图 6 所示。结果显示口服和透皮给药 50mg/kg 5-(2,4- 二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的抗炎效果比口服给药相同剂量的二氟尼柳好。通式“结构式 1”和通式“结构式 2”所示其它化合物的抗炎效果相似。

[0032] 当口服高剂量的二氟尼柳时,其能通过抑制环氧酶的活性表现出抗反应性 - 抗哮喘的作用。由于这些前药有较高的生物膜渗透率,因而可以通过喷入嘴或鼻腔的方式来治疗哮喘。由于具有抗炎作用以及较高的透皮速度,这些前药可以用来治疗痤疮。

[0033] 这些前药为水溶性的中性盐,对眼部耐受性好。它们还可用于治疗眼部炎症,治疗角膜手术后的眼部疼痛,治疗青光眼或治疗耳部炎症和 / 或耳痛状态 (耳炎)。

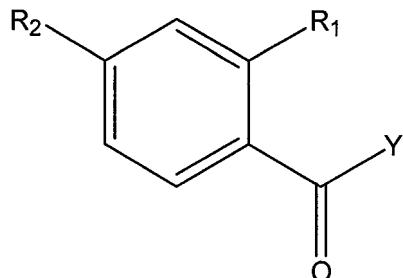
[0034] 本发明涉及含有通式“结构式 1”和“结构式 2”所表示的前药与其常用添加剂、辅料的药物制品,例如,用于口服的片剂、胶囊或溶液等,或用于透皮给药的溶液、乳液、软膏、乳胶或凝胶等。通式“结构式 1”或“结构式 2”的新型活性化合物可以与维生素如维生素 A、B、C、E、β - 胡萝卜素等,或其它药物,如叶酸,联合用于治疗人体或动物的任何二氟尼柳、水杨酰水杨酸、水杨酸可以治疗的疾病。

[0035] 透皮治疗应用系统,含通式“结构式 1”或“结构式 2”表示的化合物或含有至少一种通式“结构式 1”或“结构式 2”表示的化合物作为活性成分的组合物,可用于治疗人或动物中的任何二氟尼柳、水杨酰水杨酸、水杨酸可治疗的状态。这些系统可以是绷带或贴片,其含有一包含活性物质的基质层和一非渗透的保护层。最优秀的系统是一活性物质储库,含有一可渗透的面向皮肤的底部。通过控制释放速度,该系统可使二氟尼柳、水杨酰水杨酸、水杨酸稳定在最佳治疗血药浓度从而提高疗效并减少二氟尼柳、水杨酰水杨酸、水杨酸的副作用。这些系统可以戴在手腕、踝关节、胳膊、腿或身体的任何部位。

[0036] 上述通式 (1) “结构式 1”所表示的化合物可以由 5-(2,4- 二氟苯基) 乙酰水杨酸、乙酰水杨酰水杨酸或乙酰水杨酸官能化衍生物,例如,通式 (3) “结构式 3”的酸性卤化

物或混合酸酐与通式 (4) “结构式 4”的化合物反应来制备,然后通过水解去除乙酰基。乙酰基的去除不是必需的,因为其在体外人血浆的酶中可被快速剪切。

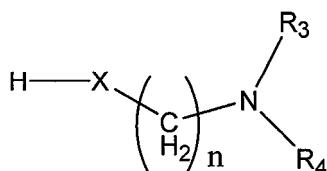
[0037]



[0038] 结构式 3

[0039] 结构式 3 中,  $R_1$  代表乙酰氧基 ( $OCOCH_3$ ) 或 2-乙酰基氧基苯甲酰氧基 (水杨酰基氧基,  $2-OCO-C_6H_4-OCOCH_3$ ) ; $R_2$  代表 H 或 2,4-二氟苯基 ;Y 代表卤素、烷氧羰基或取代的烷氧羰基。

[0040]



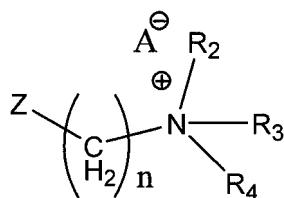
[0041] 结构式 4

[0042] 结构式 4 中,  $R_3$  代表 H, 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基, 12 个碳原子的炔基, 或者芳基 ; $R_4$  代表 H, 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基 ;X 代表 O, S 或 NH ; $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, \dots$

[0043] 上述通式“结构式 1”所表示的的化合物可以由 5-(2,4-二氟苯基)乙酰水杨酸、乙酰水杨酰水杨酸或乙酰水杨酸,与通式 (4) “结构式 4”所表示的化合物通过偶合剂,例如 :N, N' - 二环己基碳酰亚胺 (DCC)、N, N' - 二异丙基碳酰亚胺 (DIC)、O- 苯并三氮唑 -N, N, N' , N' - 四甲基脲四氟硼酸酯 (HBTU)、O- 苯并三氮唑 -N, N, N' , N' - 四甲基脲六氟磷酸酯 (BOP)、苯并三氮唑 -1- 基 - 氧基 - 三 (二甲基氨基) 磷 - 六氟磷酸盐等的偶合反应来制备。

[0044] 当通式“结构式 1”所表示的 X 代表 O 时,上述通式 (1) “结构式 1”所表示的化合物可以由 5-(2,4-二氟苯基)乙酰水杨酸、乙酰水杨酰水杨酸或乙酰水杨酸的金属盐或有机碱盐与通式 (5) “结构式 5”所表示的化合物反应得到。

[0045]



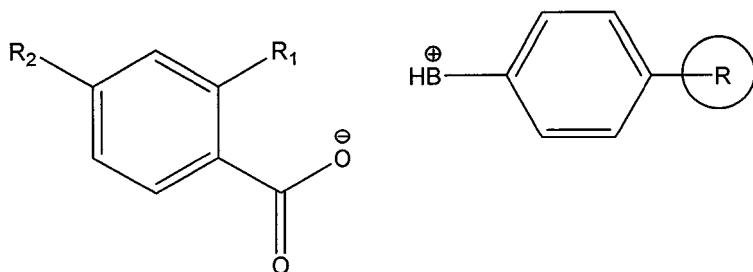
[0046] 结构式 5

[0047] 结构式 5 中,  $R_2$  代表 H, 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12

个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基;R<sub>3</sub>代表 H,任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基;R<sub>4</sub>代表 H,任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基;Z 代表卤素,或对甲苯磺酰基;A<sup>-</sup>代表 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, 柠檬酸根,或其它负离子;n = 0, 1, 2, 3, 4, 5……

[0048] 当通式 (1) “结构式 1”所表示的 X 代表 0 时,上述通式 (1) “结构式 1”所表示的化合物可以由通式 (6) “结构式 6”所表示的 5-(2,4-二氟苯基)乙酰水杨酸、乙酰水杨酰水杨酸或乙酰水杨酸的固定化碱盐与通式 (5) “结构式 5”所表示的化合物反应得到。

[0049]

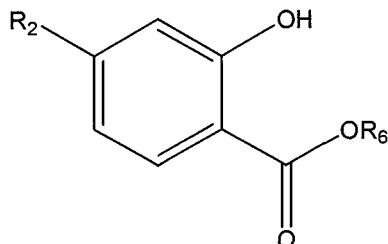


[0050] 结构式 6

[0051] 结构式 6 中, R 代表交联的树脂;R<sub>1</sub> 代表乙酰氧基 (OCOCH<sub>3</sub>) 或 2-乙酰氧基苯甲酰氧基 (乙酰水杨酰基, 2-OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCOCH<sub>3</sub>), R<sub>2</sub> 代表 H 或 2,4-二氟苯基;B 代表任何碱性基团,如吡啶基、哌啶基、三乙胺及或其它碱性基团。

[0052] 上述通式 (2) “结构式 2”中的化合物可由通式 (7) “结构式 7”所表示的 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸、水杨酰水杨酸、或水杨酸与通式 (8) “结构式 8”中的化合物反应合成。

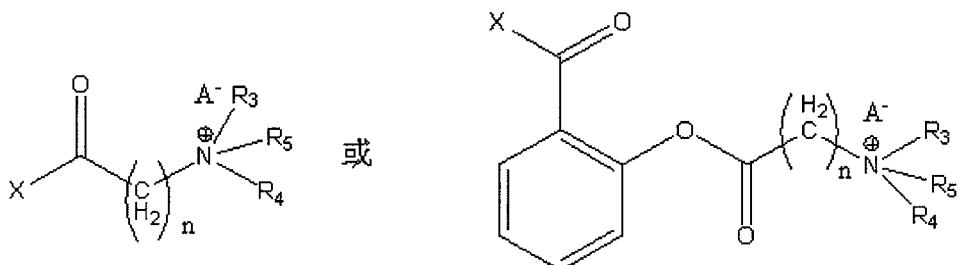
[0053]



[0054] 结构式 7

[0055] 结构式 7 中, R<sub>2</sub> 代表 H 或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 代表 H,任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基。

[0056]



[0057] 结构式 8

[0058] 结构式 8 中, R<sub>3</sub> 代表 H,任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12

个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基;R<sub>4</sub>代表 H,任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基;R<sub>5</sub>代表 H,任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基,或者芳基;X 代表卤素,烷氧羰基、或取代的芳香氧羰基;A<sup>-</sup>代表 Cl<sup>-</sup>,Br<sup>-</sup>,F<sup>-</sup>,I<sup>-</sup>,AcO<sup>-</sup>,柠檬酸根,或其它负离子;n = 0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10……

[0059] 优势

[0060] 这些二氟尼柳、水杨酰水杨酸、水杨酸前药中有一部分为疏水性,另一部分为亲水性(生理 pH 值下以质子化形式存在的氨基)。这些前药带正电的氨基有两大优点。首先,它极大地提高了药物的溶解度;当这些新的前药以诸如片剂、胶囊、溶液或混悬液被口服时,其能迅速溶解在胃液中。第二,这些前药带正电的氨基能与生物膜的带负电荷的磷酸盐头部结构键合。因此,膜外的局部浓度会很高,从而促进药物从高浓度区域透过低浓度区域。当这些前药分子进入到生物膜后,亲水性部分将推动药物进入细胞质中,细胞质为浓缩的半液态水溶液或悬浮液。由于这些前药在胃肠道中停留的时间很短,因此不会对胃粘膜造成伤害。实验结果显示 90% 的前药能变回母药。这些前药有更好的吸收率,所以相同剂量下,前药的疗效比二氟尼柳、水杨酰水杨酸、水杨酸更好。实验证明,前药 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐透过人体皮肤的速率比二氟尼柳本身快近 150 倍。5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐透过活的无毛小鼠皮肤的体内透皮速度非常高。口服二氟尼柳片剂 1-2 小时后二氟尼柳血药浓度达到峰值,但 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐仅需 40 分钟就可达到二氟尼柳的血药浓度峰值。最令人激动的结果是前药不仅可以口服,而且可以通过透皮给药的方式用于任何药物治疗并且可避免二氟尼柳、水杨酰水杨酸、及水杨酸的大多数副作用,其中最主要的是能避免胃肠道不适如消化不良、胃与十二指肠出血、胃溃疡、及胃炎等。这些前药透皮给药的另一大好处在于给药更加方便,特别是对儿童给药。

附图说明

[0061] 图 1:通过 Franz 池(n = 5)中分离的人体皮肤组织的 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐(A,30%溶液)、水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐(B,30%溶液)、水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐(C,30%溶液)、二氟尼柳(D,30%混悬液)、水杨酰水杨酸(E,30%混悬液)和水杨酸(F,30%混悬液)。各种条件下的载体溶液均为 pH 7.4 的磷酸盐缓冲溶液(0.2M)。

[0062] 图 2:对无毛小鼠(n = 5)背部局部使用溶于 1ml 异丙醇的 30% 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(A),或 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸(二氟尼柳,B)后的总血药浓度。

[0063] 图 3:对无毛小鼠(n = 5)背部局部使用溶于 1ml 异丙醇的 30% 水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(A),或水杨酰水杨酸(B)后的总血药浓度。

[0064] 图 4:对无毛小鼠(n = 5)背部局部使用溶于 1ml 异丙醇的 30% 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(A),或水杨酸(B)后的总血药浓度。

[0065] 图 5:在口服 200mg/kg 二氟尼柳(B),透皮给药 200mg/kg 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐(C),透皮给药水杨酰水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐(D),以及透皮

给药水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐 (E) 后, 小鼠尾部痛阈延长时间。A 为对照组。

[0066] 图 6: 注射角菜胶后的肿胀率 (%)。角菜胶注射前 1 小时口服 50mg/kg 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸 (二氟尼柳, B), 口服 (C) 以及透皮给药 (D) 50mg/kg 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐。A 为对照组。

[0067] 图 7: 结构式 1: 其中,  $R_1$  代表  $\text{OH}$ ,  $\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{OCOC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCOC}_3\text{H}_7$ ,  $\text{OCOC}_4\text{H}_9$ ,  $\text{OCOC}_5\text{H}_{11}$ ,  $\text{OCOC}_6\text{H}_{13}$ , 2-羟基苯甲酰氧基 (水杨酰基氧基,  $2-\text{OCO-C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ ), 2-乙酰氧基苯甲酰氧基 (乙酰水杨酰基氧基,  $2-\text{OCO-C}_6\text{H}_4-\text{OCOCH}_3$ ), 2-丙酰氧基苯甲酰氧基 (丙酰水杨酰基氧基,  $2-\text{OCO-C}_6\text{H}_4-\text{OCOC}_2\text{H}_5$ ), 2-丁酰氧基苯甲酰氧基 (丁酰水杨酰基氧基,  $2-\text{OCO-C}_6\text{H}_4-\text{OCOC}_3\text{H}_7$ );  $R_2$  代表  $\text{H}$  或 2,4-二氟苯基;  $R_3$  代表  $\text{H}$ , 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基;  $R_4$  代表  $\text{H}$ , 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基;  $R_5$  代表  $\text{H}$ , 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基;  $X$  代表  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  或  $\text{NH}$ ;  $A^-$  代表  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ , 柠檬酸根或其它负离子;  $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots \dots$  所有  $R$  基团可以包含  $\text{C}$ 、 $\text{H}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{N}$  原子, 可以有单键、双键和三键; 任何  $\text{CH}_2$  基团可以被  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  或  $\text{NH}$  取代。

[0068] 图 8: 结构式 2: 其中,  $X$  代表  $\text{O}$  或  $2-\text{OCO-C}_6\text{H}_4-\text{O}$ ;  $R_2$  代表  $\text{H}$  或 2,4-二氟苯基;  $R_3$  代表  $\text{H}$ , 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基;  $R_4$  代表  $\text{H}$ , 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基;  $R_5$  代表  $\text{H}$ , 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基;  $R_6$  代表  $\text{H}$ , 任何 1-12 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基、1-12 个碳原子的烯基或 1-12 个碳原子的炔基, 或者芳基;  $Z$  代表  $\text{O}$  或  $\text{S}$ ;  $A^-$  代表  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ , 柠檬酸根或其它负离子;  $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots \dots$  所有  $R$  基团可以包含  $\text{C}$ 、 $\text{H}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{N}$  原子, 可以有单键、双键和三键; 任何  $\text{CH}_2$  基团可以被  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  或  $\text{NH}$  取代。

#### [0069] 最佳实施方式

#### [0070] 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯醋酸盐的合成

[0071] 将 11.7g 二乙胺基乙醇溶于 200ml 的 10% 碳酸氢钠溶液和 100ml 丙酮中。将 31.1g (0.1mol) 的 5-(2,4-二氟苯基) 乙酰水杨酰氯加入反应混合物中。混合物室温下搅拌 3 小时。蒸去溶剂。残余物悬于 500ml 乙酸乙酯中。向反应混合物中搅拌加入 200ml 5% 的碳酸氢钠。收集乙酸乙酯层, 用水洗三次, 每次 500ml。乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠。反应混合物中搅拌加入 6g 醋酸。蒸去有机相。干燥后得到 36g 易吸湿的目标产物, 产率为 88%。水中溶解度: 400mg/ml; 元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_0$ ; 分子量: 409.42。理论值 (%): C: 61.60; H: 6.15; F: 9.28; N: 3.42; O: 19.54; 实测值 (%): C: 61.56; H: 6.18; F: 9.27; N: 3.40; O: 19.59。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氟代氯仿溶剂):  $\delta$  : 1.56 (t, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 4.69 (t, 2H), 4.9 (b, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.0 (b, 1H), 7.06 (b, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.86 (m, 1H)。

#### [0072] 实施方案

#### [0073] 1. 水杨酰水杨酸二甲氨基乙酯醋酸盐的合成方法

[0074] 将 31.8g (0.1mol) 乙酰水杨酰水杨酸酰氯溶于 100ml 氯仿中。混合物冷却至 0°C。

反应混合物中加入 15ml 三乙胺和 8.9g(0.1mol) 二甲氨基乙醇。混合物室温搅拌 3 小时。蒸去反应溶剂。残余物溶于 300ml 甲醇, 反应混合物中加入 200ml 5% 的碳酸氢钠水溶液。混合物搅拌 3 小时。将混合物蒸干, 向残余物中搅拌加入 300ml 甲醇。过滤除去固体, 并用甲醇洗。蒸干溶液, 向残余物中加入 200ml 氯仿。反应混合物中搅拌加入 6g 醋酸。过滤除去固体。反应混合物中再搅拌加入 6g 醋酸。蒸去有机相。干燥后得到得到 32g 易吸湿的目标产品, 产率为 82%。水中溶解度 :400mg/ml ;元素分析 :C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>; 分子量 :389.40。理论值 (%) C :61.69 ;H :5.95 ;N :3.60 ;O :28.76 ;实测值 (%) C :61.66 ;H :5.98 ;N :3.58 ;O :28.78。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯代氯仿溶剂) :δ :2.21(s, 3H), 2.90(s, 6H), 3.70(m, 2H), 4.69(t, 2H), 4.9(b, 1H), 6.74(b, 1H), 6.88(m, 1H), 7.0(b, H), 7.26(b, 1H), 7.27(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.97(m, 1H), 8.06(m, 1H)。

[0075] 2. 水杨酸二甲氨基乙酯醋酸盐的合成方法

[0076] 将 19.9g(0.1mol) 乙酰水杨酰氯溶解于 100ml 氯仿中。混合液冷却至 0°C。反应混合物中加入 15ml 三乙胺和 8.9g(0.1mol) 二甲氨基乙醇。混合物室温搅拌 3 小时。蒸去溶剂。残余物溶于 300ml 甲醇, 反应混合物中加入 200ml 5% 的碳酸氢钠水溶液。混合物回流 2 小时。蒸干混合物。残余物中搅拌加入 300ml 甲醇。过滤除去固体并用甲醇洗。蒸干溶液并将残余物溶于 200ml 氯仿中。反应混合物中搅拌加入 6g 醋酸。过滤除去固体。反应混合物中再搅拌加入 6g 醋酸。蒸去有机相。干燥后得到 23g 易吸湿的目标产物, 产率为 88%。水中溶解度 :350mg/ml ;元素分析 :C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>; 分子量 :269.29。理论值 (%) C :57.98 ;H :7.11 ;N :5.20 ;O :29.71 ;实测值 (%) C :57.96 ;H :7.13 ;N :5.17 ;O :29.74。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯代氯仿溶剂) :δ :2.21(s, 3H), 2.90(s, 6H), 3.70(m, 2H), 4.69(t, 2H), 4.9(b, 1H), 6.74(b, 1H), 6.84(m, 1H), 6.93(b, 1H), 6.98(b, 1H), 7.30(b, 1H)。

[0077] 3. S-5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二甲氨基乙硫酯醋酸盐的合成

[0078] 将 31.1g(0.1mol) 5-(2,4-二氟苯基)乙酰水杨酰氯溶解于 100ml 氯仿中。混合液冷却至 0°C。反应混合物中加入 15ml 三乙胺和 9.3g 二甲氨基乙硫醇。混合物室温搅拌 3 小时。蒸去溶剂。残余物溶于 300ml 甲醇, 反应混合物中加入 200ml 5% 的碳酸氢钠水溶液。混合液回流 2 小时。混合液蒸干。残余物中搅拌加入 300ml 甲醇。过滤除去固体, 并用甲醇洗。蒸干溶液, 残余物溶于 200ml 氯仿中。反应混合物中搅拌加入 6g 醋酸。过滤除去固体。反应混合物中再搅拌加入 6g 醋酸。蒸去有机溶剂。干燥后得到 32g 易吸湿的目标产物, 产率为 80.5%。水中溶解度 :400mg/ml ;元素分析 :C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S; 分子量 :397.44。理论值 (%) C :57.42 ;H :5.33 ;F :9.56 ;N :3.52 ;O :16.10, S :8.07 ;实测值 (%) C :57.40 ;H :5.35 ;F :9.53 ;N :3.51 ;O :16.15 ;S :8.06。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯代氯仿溶剂) :δ :2.20(s, 3H), 2.90(s, 6H), 3.31(t, 2H), 3.91(t, 2H), 5.0(b, 1H), 6.7(b, 1H), 6.74(m, 1H), 6.84(m, 1H); 7.14(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.87(m, 1H)。

[0079] 4. 5-(2,4-二氟苯基)水杨二甲氨基乙酰胺醋酸盐的合成方法

[0080] 将 31.1g(0.1mol) 5-(2,4-二氟苯基)乙酰水杨酰氯溶解在 100ml 氯仿中。混合物冷却至 0°C。反应混合物中加入 15ml 三乙胺和 8.8g(0.1mol) 二甲氨基乙胺。混合物室温搅拌 3 小时。蒸去溶剂。残余物溶于 300ml 甲醇, 反应混合物中加入 200ml 5% 的碳酸氢钠水溶液。混合物回流 2 小时。混合物蒸干。残余物中搅拌加入 300ml 甲醇。过滤除去固体, 并用甲醇洗。溶液蒸干, 残余物溶于 200ml 氯仿中。反应混合物中搅拌加入 6g 醋酸。过滤

除去固体。反应混合物中再搅拌加入 6g 醋酸。蒸去有机溶液。干燥后得到 33g 易吸湿的目标产物, 产率为 86.8%。水中溶解度: 400mg/ml; 分子式:  $C_{19}H_{22}F_2N_2O_4$ ; 分子量: 380.39。理论值(%) : C: 59.99; H: 5.83; F: 9.99; N: 7.36; O: 16.82; 实测值(%) : C: 59.97; H: 5.85; F: 9.98; N: 7.35; O: 16.85。 $^1H$ -NMR(400MHz, 氯代氯仿溶剂):  $\delta$  : 2.20(s, 3H), 2.90(s, 6H), 3.54(t, 2H), 3.64(t, 2H), 5.0(b, 1H), 6.7(b, 1H), 6.73(m, 1H), 6.80(m, 1H); 7.15(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.87(m, 1H), 8.01(b, 1H)。

[0081] 5. S-水杨酸二乙氨基乙硫酯醋酸盐的合成方法

[0082] 将 18g(0.1mol) 乙酰水杨酸溶解于 100ml 二氯甲烷(DCM) 中。混合物冷却至 0°C。反应混合物中加入 20.6g 1,3-二环己基碳酰亚胺(DCC)。混合物在 0°C 搅拌 30 分钟。反应混合物中加入 13.4g(0.1mol) 二乙氨基乙硫醇。混合物室温搅拌 3 小时。蒸去溶剂。残余物溶于 300ml 甲醇, 反应混合物中加入 200ml 5% 碳酸氢钠水溶液。混合物室温搅拌 20 小时。蒸干混合物。残余物中搅拌加入 300ml 甲醇。过滤除去固体, 并用甲醇洗。蒸干溶液, 残余物溶于 200ml 氯仿。反应混合物中搅拌加入 6g 醋酸。过滤除去固体。反应混合物中再搅拌加入 6g 醋酸。蒸去有机溶液。干燥后得到 29g 易吸湿的目标产物, 产率为 92.5%。水中溶解度: 400mg/ml; 元素分析:  $C_{15}H_{23}NO_4S$ ; 分子量: 313.41。理论值(%) : C: 57.48; H: 7.40; N: 4.47; O: 20.42; S: 10.23; 实测值(%) : C: 57.43; H: 7.42; N: 4.46; O: 20.47; S: 10.21。 $^1H$ -NMR(400MHz, 氯代氯仿溶剂):  $\delta$  : 1.56(t, 6H); 2.20(s, 3H), 3.26(m, 4H), 3.31(t, 2H), 3.91(t, 2H), 5.0(b, 1H), 6.8(b, 1H), 6.92(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.81(d, 1H)。

[0083] 6. 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸乙基 3-N,N-二乙氨基丙酯醋酸盐的合成方法

[0084] 将 27.8g(0.1mol) 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸乙酯溶于 100ml 氯仿中。混合物冷却至 0°C。反应混合物中加入 21ml 三乙胺(0.2mol) 和 20.0g(0.1mol) 3-N,N-二乙氨基丙酰氯盐酸盐。混合物室温搅拌 3 小时。过滤除去固体。反应混合物中搅拌加入 6g 醋酸。加入 200ml 己烷。过滤收集固体产物。干燥后得到 40g 易吸湿的目标产品, 产率为 85.9%。水中溶解度: 400mg/ml; 元素分析:  $C_{24}H_{29}F_2NO_6$ ; 分子量: 465.49。理论值(%) : C: 61.93; H: 6.28; F: 8.16; N: 3.01; O: 20.62; 实测值(%) : C: 61.90; H: 6.30; F: 8.15; N: 3.00; O: 20.65。 $^1H$ -NMR(400MHz, 氯代氯仿溶剂):  $\delta$  : 1.30(t, 3H), 1.56(t, 6H), 2.20(s, 3H), 2.67(t, 2H), 3.28(m, 4H), 3.50(m, 2H), 4.29(m, 2H), 6.8(b, 1H), 6.70(m, 1H), 6.81(m, 1H), 7.40(m, 2H), 7.44(d, 1H), 7.9(d, 1H)。

[0085] 7. 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸乙基 3-N,N-二乙氨基丙酯醋酸盐的合成方法

[0086] 将 28.6g(0.1mol) 水杨酰水杨酸乙酯溶于 100ml 氯仿中。混合物冷却至 0°C。反应混合物中加入 21ml 三乙胺(0.2mol) 和 17.2g(0.1mol) 3-N,N-二乙氨基丙酰氯盐酸盐。混合物室温下搅拌 3 小时。过滤除去固体。反应混合物中搅拌加入 6g 醋酸。加入 200ml 己烷。过滤收集固体产物。干燥后得到 42g 易吸湿的目标产物, 产率为 88.7%。水中溶解度: 380mg/ml; 元素分析:  $C_{25}H_{31}NO_8$ ; 分子量: 473.52。理论值(%) : C: 63.41; H: 6.60; N: 2.96; O: 27.03; 实测值(%) : C: 63.40; H: 6.62; N: 2.93; O: 27.05。 $^1H$ -NMR(400MHz, 氯代氯仿溶剂):  $\delta$  : 1.30(t, 3H), 1.57(t, 6H), 2.20(s, 3H), 2.68(t, 2H), 3.28(m, 4H), 3.50(m, 2H), 4.29(m, 2H), 6.8(b, 1H), 7.21(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.54(m, 1H); 8.05(m, 1H); 8.12(m, 1H)。

[0087] 8. 水杨酸乙基 3-N,N-二甲氨基丙酯醋酸盐的合成方法

[0088] 将 16.6g(0.1mol) 水杨酸乙酯溶解于 100ml 氯仿中。混合物冷却至 0°C。反应混合物中搅拌加入 21ml 三乙胺 (0.2mol) 和 17.2g(0.1mol) 3-N, N- 二甲氨基丙酰氯盐酸盐。混合物室温搅拌 3 小时。过滤除去固体。反应混合物中搅拌加入 6g 醋酸。加入 200ml 己烷。过滤 收集固体产物。干燥后得到 28g 易吸湿的目标产物, 产率为 85.9%。水中溶解度 :400mg/ml ;元素分析 :C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>; 分子量 :325.36。理论值 (%) :C :59.06 ;H :7.13 ;N :4.31 ;O :29.50 ;实测值 (%) :C :59.03 ;H :7.15 ;N :4.30 ;O :29.52。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 气代氯仿溶剂) :δ :1.31(t, 3H), 2.20(s, 3H), 2.68(t, 2H); 2.92(m, 4H), 3.50(m, 2H), 4.30(m, 2H), 6.8(b, 1H), 7.18(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.92(m, 1H)。

[0089] 工业应用

[0090] 通式 (1) “结构式 1”和“结构式 2”所示的前药要优于二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸。它们可以用于治疗人或动物的任何二氟尼柳、水杨酰水杨酸和水杨酸可治疗的状态。它们能用于缓解类风湿性关节炎和骨关节炎的迹象和症状, 退热, 以及治疗痛经。它们可以单独或作为辅助药治疗巴特综合症和慢性前葡萄膜炎和后葡萄膜炎。它们也可治疗宫内节育器性子宫出血, 预防和治疗病人在骨盆放射治疗时引起的恶心、呕吐。这些前药还可用于治疗糖尿病性神经病、急性偏头痛和血友病性关节炎。它们可以治疗骨流失, 预防或治疗晒伤。它们或许还可以用于预防癌症。由于有很高的生物膜透过率, 这些前药还可通过吸入宿主的方式治疗哮喘。因为这些前药有消炎作用, 它们也可以治疗痤疮。

[0091] 序列表文本

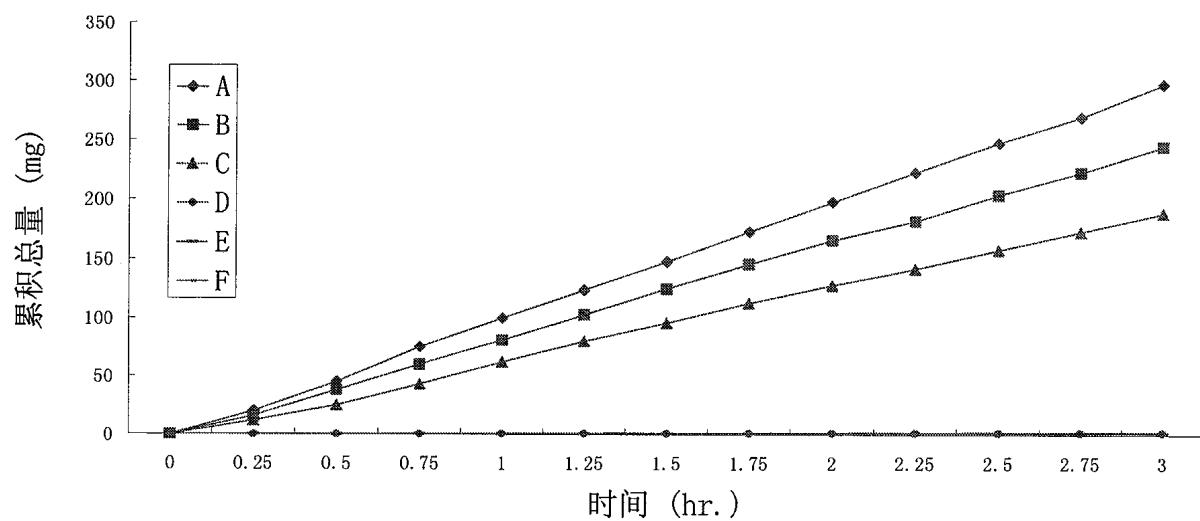


图 1

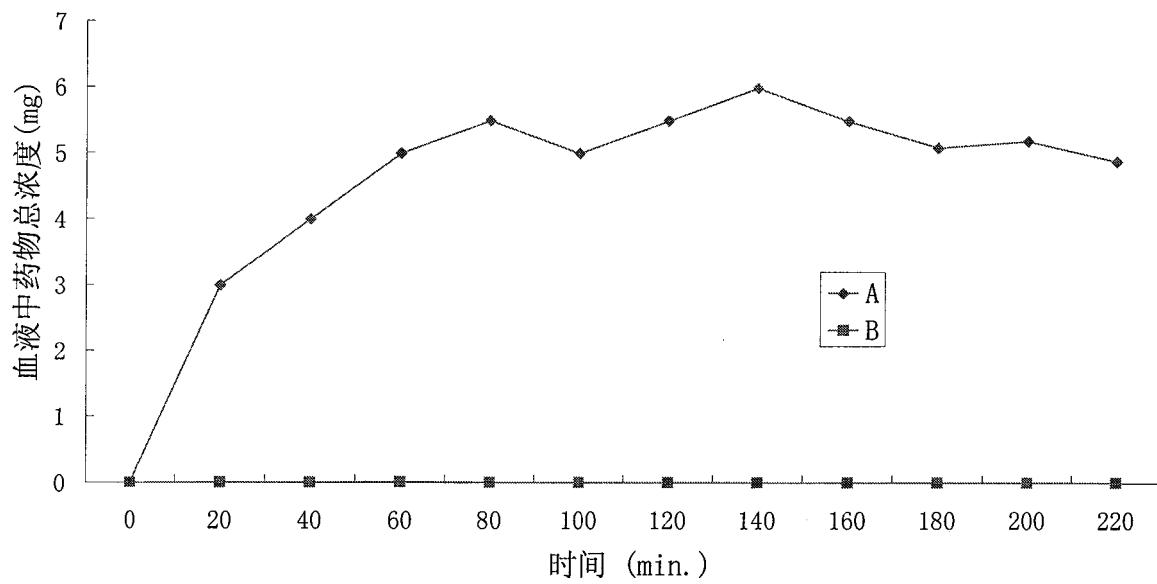
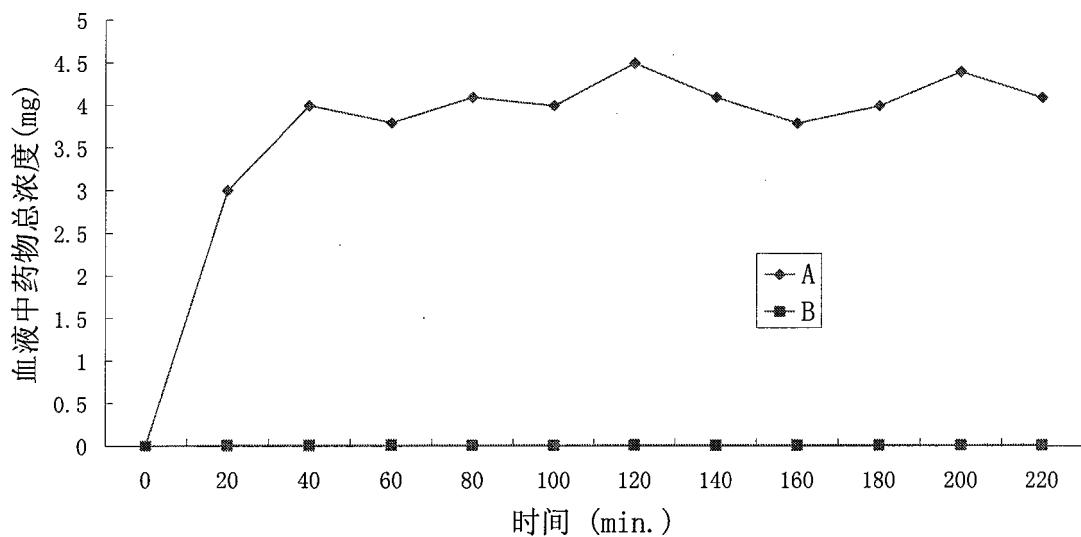
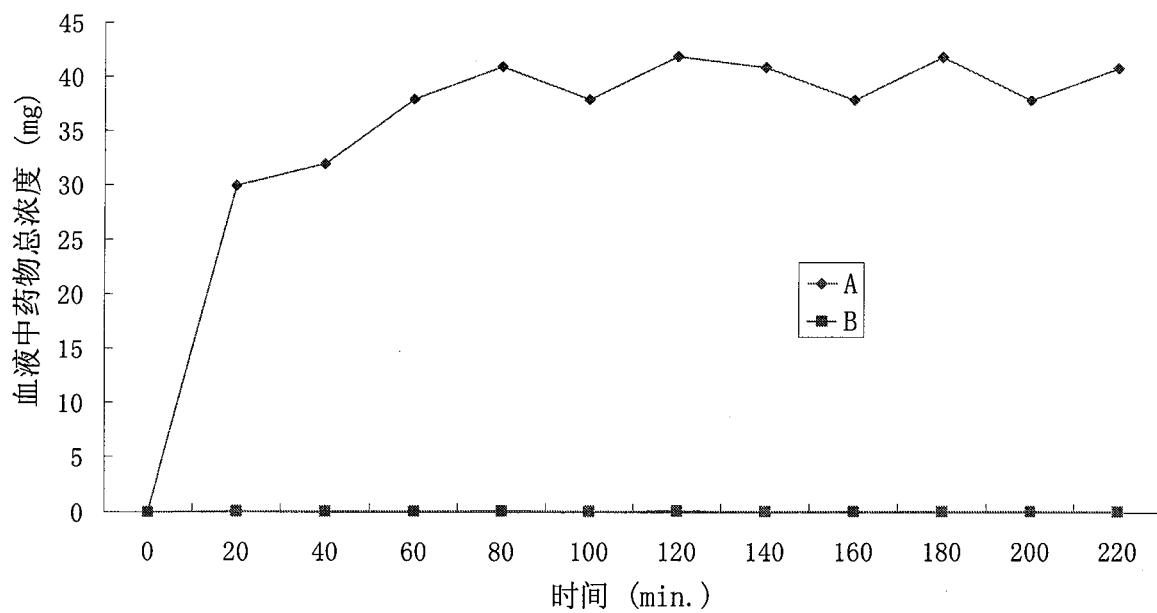


图 2



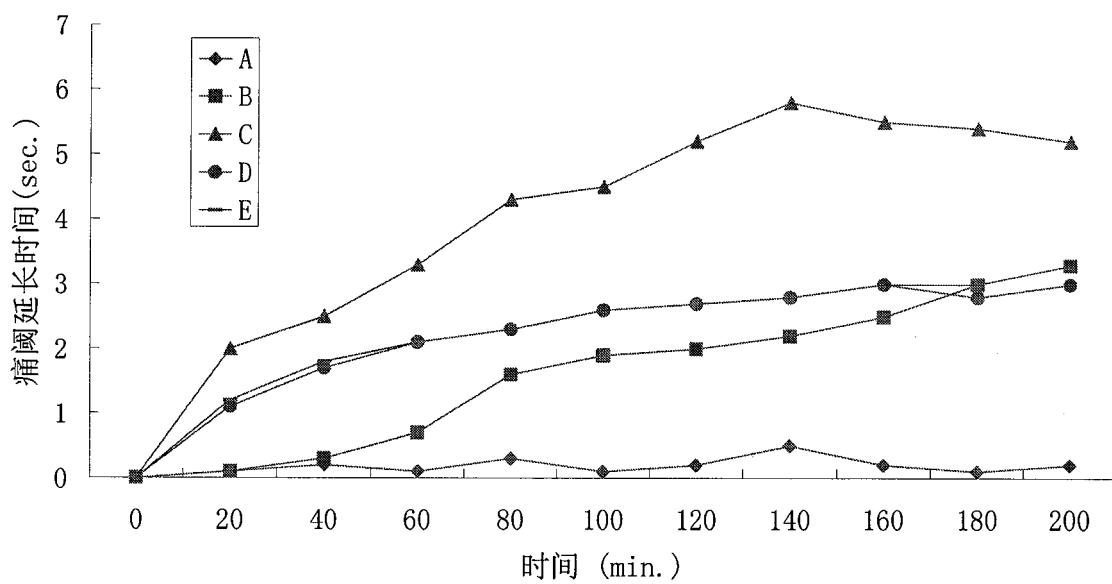


图 5

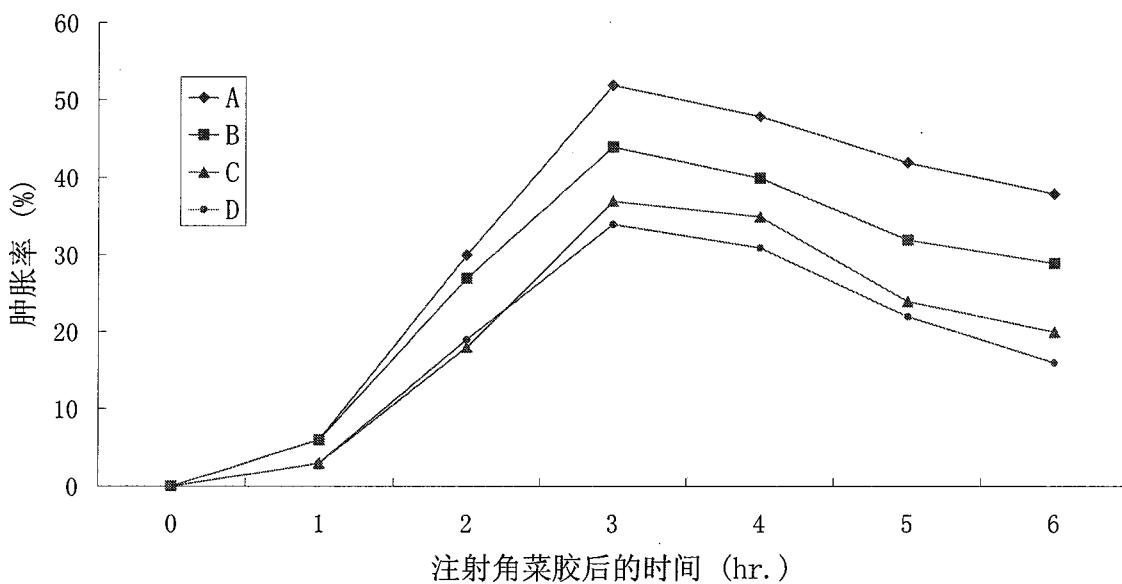
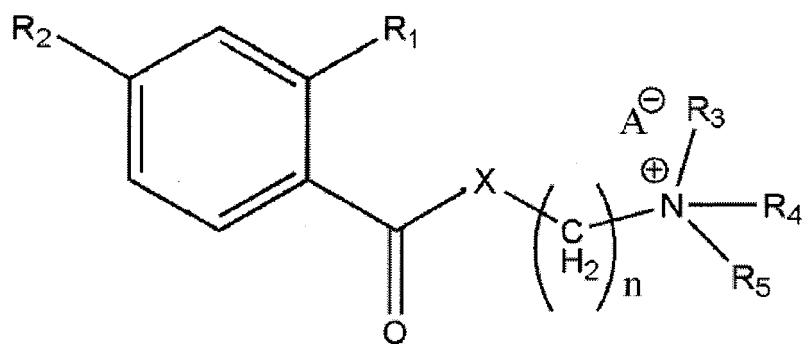
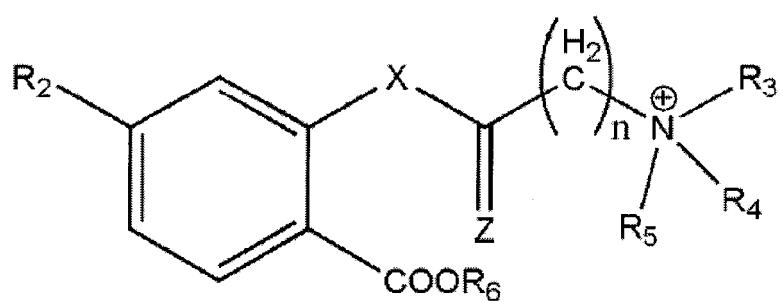


图 6



结构式 1

图 7



结构式 2

图 8