



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1514729 B

(45) 授权公告日 2012.09.05

(21) 申请号 02811420.5

A61K 31/216(2006.01)

(22) 申请日 2002.06.05

A61K 31/60(2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 489/00(2006.01)

60/295,556 2001.06.05 US

C07D 489/02(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 489/04(2006.01)

2003.12.05

C07C 65/10(2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 25/04(2006.01)

PCT/US2002/017613 2002.06.05

A61P 29/00(2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

(56) 对比文件

W002/098427 EN 2002.12.12

徐文方主编.《新药设计原理与方法》

(73) 专利权人 控制释放系统公司

1. 中国医药科技出版社, 1997, 123、133页.

地址 美国麻萨诸塞州

Bidlack J M et al.. N-methyl alpha
ndN-cyclopropylmethyl-14alpha, 14 '
beta-[dithiobis[2-oxo-2, 1ino]]bis(7
, 8-dihydro-5beta-methyl-morphinone)
MET-TAMO andN-CPM-MET-TAMO: synthesis
and opioidbinding properties.
Bioorganic & medicinal chemistry letters
15. 1995, 5(15), 1695-1700.

(72) 发明人 P·阿斯顿 T·J·史密斯

审查员 修文

T·辛科夫斯基 G·辛科夫斯卡

E·米库纳斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 邹雪梅 郭广迅

(51) Int. Cl.

权利要求书 1 页 说明书 23 页

A61K 31/485(2006.01)
A61K 31/16(2006.01)

(54) 发明名称

缓释的止痛化合物

(57) 摘要

一种药学活性的本发明的化合物, 其包含通过一种生理学上不稳定的衔接剂共价相连的两种独立的活性止痛结构部分。一个优选的实施方案包括通过一种生理学上不稳定的衔接剂与至少一种选自阿片或非阿片化合物的止痛化合物共价相连的阿片物质如吗啡。适宜的共价衔接剂将两种独立的止痛化合物通过一种或多种内酯、内酰胺或磺酰氨基连接共价结合。适宜的衔接剂包括内生性羧酸酯、酰胺和磺酰氨基结构部分以及形成上述内酯、内酰胺或磺酰氨基连接的内生结构部分。

1. 一种具有式 A₁-L-A₂ 结构的化合物, 其中
L 是一种连接基团, 其将 A₁ 和 A₂ 通过至少一种生理学上不稳定的共价键连接起来;
A₁ 是吗啡的残基; 和
A₂ 是药物化合物的残基, 所述药物化合物选自: 氟轻松、双氯酚酸、萘普生、氟比洛芬、或阿司匹林。
2. 如权利要求 1 所述的化合物, 当其与生理 pH 相接触时, 分解形成吗啡和药物化合物。
3. 如权利要求 1 所述的化合物, 它是可药用盐。
4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中各生理学上不稳定的键选自酰胺和酯键。
5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中各生理学上不稳定的键选自碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯和氨基磺酸酯键。
6. 权利要求 1-5 之任一项所述的化合物在制备用于止痛治疗的药物中的用途。
7. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所说的化合物被通过手术植入到疼痛部位附近。
8. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所说的化合物被注射到疼痛部位附近。
9. 如权利要求 7 或 8 所述的用途, 其中所说的疼痛部位是肿瘤、手术切口、擦伤、裂伤、骨折、挫伤、关节炎或风湿病的关节。
10. 如权利要求 9 所述的用途, 其中所述药物还包括生理学上可耐受的聚合物。
11. 如权利要求 10 所述的用途, 其中所述聚合物是透明质酸。

缓释的止痛化合物

技术领域

[0001] 本发明一般涉及化合物、组合物、制造的物品以及治疗哺乳动物急性或慢性疼痛的方法。本发明特别是涉及一种在减少或消除不利的全身副作用的同时可以缓解局部疼痛的缓释体系。

背景技术

[0002] 疼痛反应是一种保护性反射体系,其就不利情况和组织损伤对个体提出警告。虽然下面的讨论集中在人类的疼痛处理上,但是本领域技术人员将认识到疼痛的一般概念可用于一般的哺乳动物,并且疼痛处理的概念可用于兽药以及人药。

[0003] 可以根据病因、持续时间和严重程度来对疼痛进行分类。从病因学上讲,疼痛可以被分为体因性(即器官的)疼痛或心理性疼痛(与足以解释疼痛的严重程度和/或持续时间的器官病理学无关地发生)。体因性疼痛可以进一步被下分为感受伤害的疼痛(由躯体或内脏疼痛敏感的神经纤维的刺激而出现)或神经性疼痛(由神经体系功能障碍而产生)。

[0004] 至于持续时间而言,疼痛通常被分成急性疼痛或慢性疼痛。一般而言,急性疼痛持续或合理地预期其将持续小于1个月的时间,而慢性疼痛在急性组织损伤后将持续一个月以上的时间,或在三个月以上的时间内持续存在或复发。慢性疼痛还包括认为其会或实际上的确会加剧或一直持续的疼痛(如与某些类型的癌症有关的疼痛)。慢性疼痛可能伴有逐渐开始的失眠、食欲下降、厌食、性欲下降、肠能动性下降和最终的抑郁。

[0005] 急性疼痛常常与手术和损伤有关。尖锐的术后疼痛的强度变化很大,其与所进行手术操作的程度、个体的疼痛敏感性以及手术期间所用麻醉处理的类型有关。一般而言,对胸腔和上腹部区域的大手术可诱导最强烈的术后疼痛。大面积整形手术也会产生强烈的术后疼痛。

[0006] 目前疼痛处理的趋势是倾向于预防,这是因为与在疼痛产生后对其进行治疗相比,其一般可以更容易并更有效地对疼痛进行预防。还认为与疼痛相伴发生的激素应激反应对患者有害,并且有损害痊愈过程 和总体恢复情况的倾向。一般通过使用止痛剂来对疼痛进行控制。止痛剂包括鸦片类制剂、激动-拮抗剂以及抗炎剂。

[0007] 通常在手术后期间立即用于疼痛治疗的大多数方法是重复使用鸦片类止痛剂,如阿片类,可以通过口服或胃肠外给药来进行给药(例如静脉内、肌内或皮下给药)。所有阿片物质的效力大致相当并且认为将阿片类物质以一定间隔以适宜剂量进行给药一般可有效对抗大多数严重的疼痛。但是,阿片类物质具有许多将其效力最小化的不利的副作用。

[0008] 与阿片类物质的应用有关的副作用包括呼吸抑制、咳嗽反射下降、支气管痉挛、恶心、呕吐、组胺释放、外周血管舒张、直立性低血压、迷走神经对心脏的影响、平滑肌(括约肌)收缩、胃肠道蠕动性下降、尿潴留、刺激肾上腺素和抗利尿激素的释放、体温调节和睡眠方式的改变、耐受和成瘾。

[0009] 其对呼吸功能的消极作用对于术后的哺乳动物患者而言是特别重要的。在全身麻醉的大手术过程中,哺乳动物患者一般在麻醉剂的作用下入睡,其由于肌肉放松而被麻痹,

被插管并接受机械换气，并被给予止痛剂。所有这些处理都对抑制呼吸有直接或间接的作用，其所产生的净后果是术后哺乳动物患者在呼吸方面有困难。因为鸦片类物质可造成呼吸抑制、降低咳嗽反射并造成支气管痉挛，所以不建议在手术后给哺乳动物患者使用鸦片类物质来控制疼痛以避免损害呼吸功能。反过来，因为由于对呼吸功能的影响而不能进行鸦片类物质的给药，所以不能对哺乳动物患者进行有效的术后疼痛控制。

[0010] 除阿片类物质外，通常可使用的其它类型的止痛剂包括激动 - 拮抗止痛剂、非甾体抗炎药以及对神经起显著作用的药物。激动 - 拮抗止痛剂可有效对抗中度至重度疼痛，但是由于其拮抗性，在高于某一水平时增加其剂量并不能增加其止痛功效。此外，较高剂量的激动 - 拮抗止痛剂常常伴有令人不愉快的拟交感神经和拟精神类副作用如心动过速、血压增加以及激动。但是，与较高剂量物质的止痛活性降低相一致的是其呼吸抑制的风险也下降。非甾体抗炎剂的副作用包括胃肠刺激、哮喘哺乳动物患者的支气管痉挛作用以及耳鸣。

[0011] 一些非阿片止痛剂的化学类型包括：对乙酰氨基酚，吲哚类，如依托度酸（乙哚乙酸：一种抗炎的止痛剂）和引哚美辛（一种抗炎剂、解热 剂、止痛剂）；萘基链烷酮，如奈丁美酮（一种抗炎的止痛剂）；昔康类 (oxicams)，如吡罗昔康（一种抗炎药）；丙酸类，如非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、萘普生钠以及奥沙普秦；水杨酸酯类，如阿司匹林、三水杨酸胆碱镁和二氟尼柳；灭酸酯类，如甲氯芬那酸和甲芬那酸；以及吡唑类，如保泰松。较新的环加氧酶 II 选择性抑制剂 (COX-2)，如罗非昔布 (rofecoxib) 和塞来昔布 (celecoxib) 同样也是抗炎止痛药，表明其可用于疼痛的长期治疗。

[0012] NSAID 在术后疼痛的治疗和预防中特别有价值，这是因为它们可以有效地抑制环加氧酶，从而减少了作为炎症反应必需部分的前列腺素的合成。典型的 NASID——阿司匹林一直被许多其它 NSAID 药物所结合，其中所说的其它 NSAID 药物如布洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、萘普生和非诺洛芬。但是，至少许多患者对 NSAID 十分敏感，会出现从轻度耳鸣到中度至严重肠失调例如胃溃疡到严重过敏的反应。可能出现的其它不利作用进一步限制了 NSAID 的临床应用，所说的其它不利作用包括肝坏死、肉芽肿性肝炎、胆汁淤积性肝炎、血清中转氨酶短暂增加；液体潴留和钠排泄降低，随后出现高血钾、少尿和 amiva。因为中度至严重肠失调是目前为止患者不能使用 NSAID 进行治疗的最常见的副作用，所以非口服给药的途径显然对于至少数量相当可观的少数从手术进行恢复的患者而言特别有吸引力。但是，已经证明胃肠外的给药途径如静脉内、肌内和皮下注射较不理想，这是因为对于其给药而言，其存在轻微（专业护理）至极度（中心导管）的不方便性。

[0013] 如上所述，NSAID 的抗炎性使其对于作为治疗和预防疼痛的治疗剂而言特别有吸引力。其它的抗炎药包括皮质类固醇类物质，其在局部给药途径方面十分有希望。但是，皮质类固醇类物质的全身作用大大降低了其在治疗与术后和深度组织损伤有关的疼痛中的适合性。

[0014] 与止痛剂有关的其它消极的副作用包括耐受性和最后身体对这些止痛剂的依赖性，尤其是对于阿片类物质而言更是如此，从而降低了疼痛治疗功效并使得持续遭受慢性疼痛。

[0015] 阿片药物的实例包括可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡和喷他佐辛。这些物质在以下方面有

变化：半衰期、全身对外周活性、被代谢形成不希望出现的代谢物的趋势、造成焦虑的趋势、诱发阿片耐受性和身体或精神成瘾性的趋势。

[0016] 例如，具有相似持续作用时间的吗啡、海洛因或其它阿片激动剂对于对该阿片类物质产生依赖性后又将其戒断的个体而言将在最后一次给予该阿片物质后 8 至 12 小时产生流泪、流鼻涕、打呵欠和出汗的现象。随着戒断过程的进行，个体将出现瞳孔扩大、厌食、皮肤痉挛症、不安、易怒以及震颤。在戒断最严重时（对于吗啡和海洛因而言为 48-72 小时），个体出现烦躁性增加、失眠、显著厌食、猛烈的打呵欠、严重的打喷嚏、流泪、卡他性鼻炎、虚弱无力、抑郁、血压和心率增加、恶心、呕吐、肠痉挛和腹泻的情况。个体出现热反射和出汗与寒战交替出现以及腹部痛性痉挛、肌肉痉挛和反抗活动以及骨和背部肌肉和四肢疼痛的情况，并且表现出白细胞增多和对二氧化碳有超常的呼吸反应。该个体一般不能吃或喝，其当合并出现呕吐、出汗以及腹泻时会导致体重下降、脱水和酮症。吗啡和海洛因的戒断症状通常在 7 至 10 天内消失，但是具有药物依赖性的个体在戒断期间常常遭受极大的痛苦。如果给该个体使用阿片拮抗剂如纳洛酮，则在胃肠外给药后几分钟内就出现戒断症状并在 30 分钟内达到最大强度，具有比不给该阿片更严重的戒断性。类吗啡的阿片物质的戒断将产生相同或类似的戒断症状，症状的强度将取决于该类吗啡阿片物质的持续作用时间。

[0017] 如果给该个体使用适宜的阿片物质，则可以缓解药物戒断症状和与之有关的疼痛，但是，这仅仅会使该个体用对一种阿片物质的依赖性取代对另一种阿片物质的依赖性。在个体对阿片类物质如吗啡或海洛因有依赖性的情况下，在每日的基础上将一种具有类吗啡活性的阿片物质——美沙酮给予该具有药物依赖性的个体。美沙酮抑制了阿片的戒断症状并降低了所有阿片类物质的精神愉快作用，但是如果突然停用美沙酮，则将出现与戒断吗啡时相似的戒断症状，尽管其强度相对较弱，但其持续时间更长。

[0018] 所有上述非甾体止痛化合物（例如 NSAID、阿片类镇静剂等等）都具有在生理性溶液如血浆中相对溶解的缺点，从而不适于控制释放的应用，因此将止痛化合物注射到造成疼痛的创伤附近以预防、控制或降低疼痛。一些甾体抗炎药具有同该非甾体止痛剂相同的缺点，而其它物质如一些皮质类固醇当被肌内给药时适于长期的缓解。但是，类固醇具有全身作用如免疫抑制作用的倾向使得其在用于术后疼痛控制时 不是太理想。

[0019] 因此，需要用于预防、治疗、改善或降低个体疼痛的在生理性流体如血浆中相对不溶的化合物和组合物。

[0020] 还需要在与生理性流体如血浆接触前稳定并在生理性流体如血浆中相对不溶的化合物和组合物，其当溶解于生理性流体如血浆时恢复成一种或多种止痛化合物或组合物。

[0021] 还需要可用于在人或非人类哺乳动物的伤口、损害、损伤、创伤、手术切口或其它疼痛来源附近缓释止痛的化合物和组合物。

[0022] 还需要一种对正在经历或预期其要经历急性或慢性疼痛的个体进行治疗的方法，在该方法中将一种或多种止痛剂以可有效预防、治疗、改善或降低疼痛的浓度释放到个体疼痛部位附近，其同时还避免了不希望的全身作用。

[0023] 还需要一种用于治疗急性或慢性疼痛的方法、组合物和化合物，其可以提供有效的疼痛控制作用而不会出现有害的与传统止痛剂有关的副作用，所说副作用如呼吸抑制、

睡眠方式紊乱、食欲下降和身体依赖性、对麻醉药物成瘾、与戒断症状有关的疼痛以及对该麻醉药物的替代药物——美沙酮——的依赖性。

[0024] 发明概述

[0025] 本发明的实施方案满足上述和其它需要,其提供了包含通过一种生理学不稳定的衔接剂与至少第二止痛结构部分共价连接的第一止痛结构部分的化合物或其盐。

[0026] 本发明的实施方案满足上述和其它需要,其提供了包含通过一种生理学不稳定的衔接剂与至少第二止痛结构部分共价连接的第一止痛结构部分的药用化合物或其可药用的盐。

[0027] 本发明的实施方案满足上述和其它需要,其提供了用于对需要进行疼痛缓解或预防的个体的疼痛进行预防或缓解的方法,其包括给该个体使用一种药用化合物或其可药用的盐,所说化合物包含通过一种生理学不稳定的衔接剂与至少第二止痛结构部分共价连接的第一止痛结构部分。

[0028] 本发明一方面涉及一种缓释的止痛体系,其包含一种具有通式 A-L-B 的前体药物,其中 :A 表示一种具有用于在患者体内产生止痛反应的治疗活性形式的非甾体抗炎药(NSAID) 结构部分或阿片类药物结构 部分 ;L 表示一个连接 A 和 B 从而形成一种前体药物的共价衔接剂,所说的衔接剂在生理条件下可以分解从而产生所说的 A 的治疗活性形式 ;B 表示一种当与 A 相连时可以产生一种比单独的 A 的治疗活性形式的溶解度更低的前体药物的结构部分。

[0029] 本发明另一方面提供了一种缓释的止痛体系,其包含具有通式 A::B 的前体药物,其中 A 表示具有用于在患者体内产生止痛反应的治疗活性形式的 NSAID 或阿片药物结构部分 ;“::”表示在生理学条件下可解离从而产生所说的 A 的治疗活性形式的离子键 ;和 B 表示当通过离子键键合于 A 时可产生一种比单独的 A 的治疗活性形式的溶解度更低的前体药物的结构部分。

[0030] 在某些实施方案中,键 L 在体液中被水解。在其它实施方案中,键 L 被酶分解。可使用的键接实例包括一个或多个选自酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、环状缩酮、硫代酸酯、硫代酰胺、硫代氨基甲酸酯、硫代碳酸酯、黄原酸酯和磷酸酯的可水解基团。

[0031] 在优选的实施方案中,本发明的组合物是无菌的并不含载热体。

[0032] 在某些优选的实施方案中,A 的治疗活性形式在水中的溶解度比所说前体药物的至少高 5 倍,并且更优选地是其在水中的溶解度比所说前体药物的至少高 10 倍、50 倍甚至 100 倍。

[0033] 在某些优选的实施方案中,A 的治疗活性形式具有比该前体药物的 logP 值低至少 0.5 个 logP 单位的 logP 值,并且更优选地具有比前体药物的 logP 值低至少 1、1.5 或甚至 2 个 logP 单位的 logP 值。

[0034] 在某些优选的实施方案中,在连接形式中的该前体药物产生止痛作用的 ED₅₀ 比 A 的治疗形式的 ED₅₀ 值高至少 10 倍,其 ED₅₀ 值甚至优选地比 A 的治疗活性形式的 ED₅₀ 高至少 100、1000 或甚至 10000 倍。即,在许多实施方案中,该前体药物本身不能产生止痛作用。

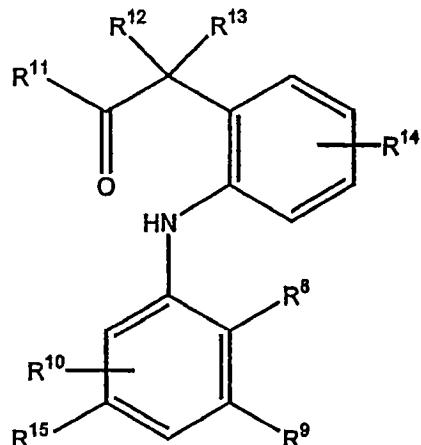
[0035] 在某些实施方案中,B 是一种疏水的脂族结构部分。例如,在从该前体药物上分解下来之后,B 可以是一种生物惰性结构部分。在其它实施方案中,由所说键 L 分解或所说离

子键解离而产生的 B 是另一种具有治疗活性形式的止痛药结构部分，并且可以是与 A 相同或不同的药物。仅用于进行解释，B 可以是 NSAID 或鸦片制剂。

[0036] 在某些实施方案中，B 是一种阿片类物质。例如，可以选择具有活性形式的阿片类物质，其可选自阿朴吗啡、丁丙诺啡、可待因、二氢可待因、二氢埃托啡、二丙诺啡、埃托啡、氢可酮、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、美托酮、邻甲基纳曲酮、吗啡、纳洛酮、纳曲酮、去甲吗啡、羟考酮和羟吗啡酮。在其它实施方案中，该阿片物质是芬太尼或芬太尼衍生物。在其它实施方案中，该阿片物质选自阿芬太尼、β-羟基-3-甲基芬太尼、4-甲氧基甲基芬太尼、4-甲基芬太尼、卡芬太尼、芬太尼、洛芬太尼、哌替啶、瑞芬太尼和舒芬太尼。在优选的实施方案中，该阿片物质的活性形式是一种止痛的阿片物质。

[0037] 在某些实施方案中，A 是如下通式所示的 NSAID 结构部分：

[0038]



[0039] 其中

[0040] R8 是低级烷基、低级烷氧基、氟、氯；

[0041] R9 和 R10 在各次出现时彼此独立地是氢、低级烷基、氟、氯或三氟甲基；

[0042] R11 是氢、低级烷基或苄基；

[0043] R12 是氢或低级烷基；

[0044] R13 是氢、低级烷基或当 R12 是氢时为苄基；

[0045] R14 是氢、低级烷基、低级烷氧基、氟、氯或溴；

[0046] 当 R8 是氢或氯和 R9 是氢或三氟甲基时，R15 是氢或三氟甲基。

[0047] 在某些实施方案中，该 NSAID 选自吡罗昔康、双氯酚酸、依托度酸、吲哚美辛、酮咯酸、奥沙普秦、托美丁、萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬、布洛芬、甲芬那酸、舒林酸、阿扎丙宗、保泰松、阿司匹林、塞来昔布和罗非昔布以及它们的衍生物。在某些优选的实施方案中，NSAID 的活性形式是苯乙酸衍生物，如双氯酚酸或双氯酚酸衍生物。

[0048] 在其它优选的实施方案中，该 NSAID 是 NSAID 的芳基乙酸组中的一员，如萘普生或萘普生衍生物。

[0049] 本发明另一方面提供了一种下式所示的化合物（复合药）：

[0050] A1-L-A2

[0051] 其中

[0052] L 是一种连接基团，其通过至少一个生理学上不稳定的共价键将 A1 和 A2 共价地连接起来；

[0053] A_1 是第一种止痛化合物的残基；和

[0054] A_2 是可以与 A_1 相同或不同的第二种止痛化合物的残基。

[0055] 在某些优选的实施方案中, A_1 和 / 或 A_2 的治疗形式比所说的复合药在水中的溶解度至少高 5 倍, 并且更优选地比所说复合药在水中的溶解度至少高 10、50 或甚至 100 倍。

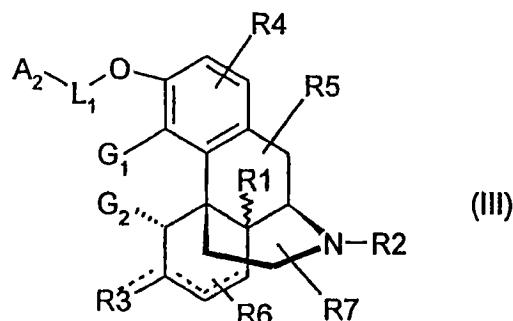
[0056] 在某些优选的实施方案中, A_1 和 / 或 A_2 的治疗活性形式具有比该复合药的 logP 值低至少 0.5 个 logP 单位的 logP 值, 并且更优选地具有比该复合药的 logP 值低至少 1、1.5 或甚至 2 个 logP 单位的 logP 值。

[0057] 本发明的实施方案满足上述和其它需要, 其提供了一种制造的物品, 其包含一种包含通过一种生理学不稳定的衔接剂与至少第二止痛结构部分共价连接的第一止痛结构部分的化合物和一种聚合物基质。

[0058] 本发明的实施方案满足上述和其它需要, 其提供了一种对需要进行止痛治疗的个体进行治疗的止痛方法, 该方法包括给所说的个体使用止痛有效量的一种组合物, 所说组合物包含一种包含通过一种生理学不稳定的衔接剂与至少第二止痛结构部分共价连接的第一止痛结构部分的化合物。

[0059] 本发明的实施方案满足上述和其它需要, 其提供了下式的化合物或其盐：

[0060]



[0061] 其中 A_2 是第二止痛剂结构部分；

[0062] L_1 是一种直接的键或一种衔接剂；

[0063] 根据所许可的效价情况, 各 --- 是单或双键；

[0064] R_1 是 H、 CH_3 或 OH；

[0065] R_2 是 H、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ - 烷基、 $\text{C}_3\text{--C}_6$ - 环烷基 - $\text{C}_1\text{--C}_6$ - 烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ - 链烯基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ - 烷酰基、 $\text{C}_3\text{--C}_6$ - 环链烯基 - $\text{C}_1\text{--C}_6$ - 烷基、 $\text{C}_3\text{--C}_6$ - 环烷基 - $\text{C}_1\text{--C}_6$ - 烷酰基或 $\text{C}_3\text{--C}_6$ - 环链烯基 - $\text{C}_1\text{--C}_6$ - 烷酰基；

[0066] R_3 是 H、氧合 ($=\text{O}$)、羟基 (-OH) 或 $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ - 烷酰基或 $-\text{L}_2\text{--A}_3$ ；

[0067] 其中 L_2 是一种直接的键或一种衔接剂并且 A_3 是一种可以与 A_1 和 A_2 相同或不同的止痛化合物的残基；

[0068] $R_4\text{--R}_7$ 是 H、甲基、乙基、F、Cl、Br 或 I；

[0069] 和 G_1 和 G_2 各自是 H 或一起表示二氢呋喃环的氧。

[0070] 在考虑下面说明书、实施例和权利要求时, 本发明的这些和其它方面、性质、目的以及优点对于本领域技术人员而言将是清楚的。

[0071] 发明详述

[0072] 本发明提供了用于治疗和 / 或预防疼痛的化合物、包含这些化合物的药物组合

物、包含该化合物与聚合物基质的制备物品以及治疗疼痛的方法，该方法包括给需要进行止痛治疗的个体使用这些化合物。

[0073] 本发明提供了一类止痛化合物，各化合物包含第一和第二止痛结构部分，这两种止痛结构部分通过一种生理学上不稳定的连接而彼此连接在一起。这两种止痛结构部分可以是相同或不同的，并且实际上可以得自完全不同类型的止痛剂。例如第一种止痛结构部分可以是阿片类物质，而第二种止痛结构部分可以是一种非甾体抗炎药 (NSAID)。

[0074] 生理学上不稳定的连接可以是在接近在生理性流体中所发现的这些条件下不稳定的连接，其中所说的生理性流体如血浆。该连接可以是一种直接的键（例如，酰胺、酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磺酸酯或氨基磺酸酯键）或可以是一种连接基团（例如 C_1-C_{12} 二醇、 C_1-C_{12} 羟基链烷酸、 C_1-C_{12} 羟基烷基胺、 C_1-C_{12} 二酸、 C_1-C_{12} 氨基酸或 C_1-C_{12} 二胺）。尤其优选的连接是直接的酰胺、酯、碳酸酯、氨基甲酸酯和氨基磺酸酯键以及通过琥珀酸，水杨酸，二甘醇酸、含氧酸、氧杂亚甲基、及其卤化物的连接。该连接在生理学条件下是不稳定的，其中所说的生理学条件一般指的是约 6 至约 8 的 pH。该连接的不稳定性取决于该连接的特定类型、准确的 pH 和生理性流体的离子强度以及存在或不存在的倾向于在体内催化水解反应的酶。一般而言，该连接在体内的不稳定性是相对于当该化合物在生理性流体中不被溶解时该键的稳定性来进行测定的。因此，虽然本发明的一些化合物在一些生理性流体中相对稳定，然而，与其是纯的或被溶解于非生理性流体（例如非水性溶剂如丙酮）中时相比，其在体内（或当在体外溶解于不管是天然存在或模拟的生理性流体中时）相对易于水解。因此，该不稳定的连接是当药物溶解于一种含水溶液，尤其是生理性流体如血浆中时，开始发生对该产品进行水解反应的那一类连接。

[0075] 第一种和第二种止痛结构部分可以相同或不同，并且一般来说是具有或可以被调节成具有一种可以与一种键进行缩合从而形成一种水解不稳定的键的基团的任何止痛剂结构部分。该类基团的实例有羟基 (-OH 或醇)、胺 (-NH₂) 基、酸 (-COOH) 基、氨基磺酰 (-SO₂NH₂) 基以及磺酸酯 (-SO₃H) 基。该第一种和第二种止痛剂结构部分可以选自阿片类物质、非甾体抗炎剂、甾体抗炎剂以及其它止痛剂，如对 - 氨基苯酚衍生物如对乙酰氨基酚。

[0076] 在本发明的一些实施方案中，第一种止痛剂结构部分选自鸦片类物质如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、吗啡、二羟吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡、喷他佐辛、NSAID 如双氯酚酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、奈丁美酮、吡罗昔康、对乙酰氨基酚、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、奥沙普秦、阿司匹林、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳、甲氯芬那酸、甲芬那酸、保泰松、糖皮质类固醇如氟轻松、泼尼松龙、泼尼松龙叔 - 丁基醋酸酯、曲安奈德、氢化可的松、地塞米松或其前提药物或活性代谢物。在本发明一个优选的实施方案中，第一种止痛剂 是吗啡。

[0077] 在本发明的一些实施方案中，第二种止痛剂选自鸦片类物质如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡、喷他佐辛、NSAID 如双氯酚酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、奈丁美酮、吡罗昔康、对乙酰氨基酚、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、奥沙普秦、阿司匹林、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳、甲氯芬那酸、甲芬那酸、保泰松、氟轻松、泼尼松龙、泼尼松龙叔 - 丁基醋酸酯、地塞米松或其前提药物或活性代谢物。在本发明一个优选的实施方案中，第二种止痛剂选自吗啡、萘普生、氟轻松、阿司匹林、氟比洛芬、吲哚美辛和萘普生以及双氯酚酸。

[0078] 如上所述,第一种和第二种止痛剂结构部分可以被一种直接的键或一种间接的连接通过一种衔接剂而被共价地连接起来。这种联系一般可以用下面的式(I)来表示:

[0079] A_1-L-A_2 (I)

[0080] 其中 A_1 和 A_2 分别是如上所定义的第一种和第二种止痛剂结构部分的残基,并且 L 是一种直接的键或如上所述的衔接剂。当 L 是一种直接的键时,上面的式(I)可以更简洁地用式(II)来进行表示:

[0081] A_1-A_2 (II)

[0082] 其中 A_1 和 A_2 的定义如上所述。

[0083] 当式 I 的化合物与生理性流体如血浆相接触时,其按照方程式(1)来进行水解。

[0084] $A_1-L-A_2+2H_2O = A_1+A_2+L$ (1)

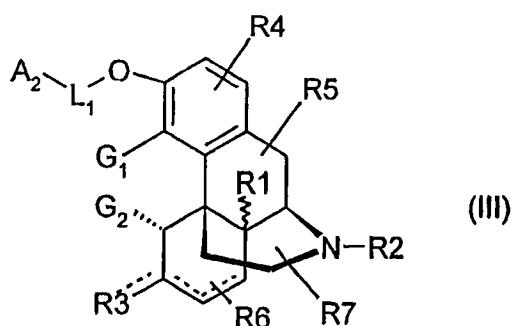
[0085] 在其中 L 是一种直接键的特定情况下,在方程的右侧没有 L ,方程式(1)被缩成方程式(2):

[0086] $A_1-A_2 = A_1+A_2$ (2)。

[0087] 本领域普通技术人员将认识到,在式(I)和(II)中,并且在方程式(1)和(2)的左侧, A_1 和 A_2 表示第一种和第二种止痛剂结构部分的残基(即本发明的止痛剂药物结构部分与其一旦进行水解所释放出来的第一种和第二种止痛剂结构部分相一致),而在方程式(1)和(2)的右侧, A_1 和 A_2 表示如上所定义的第一种和第二种止痛剂结构部分。这种约定被所附的权利要求所采用,并且本领域技术人员将理解在本发明的上下文中,当 A_1 和 A_2 单独存在时,其表示分别单独表示第一种和第二种止痛剂结构部分,当其在式中相连时,例如在上面的式(I)或(II)中,其分别表示第一种和第二种止痛剂结构部分的残基。

[0088] 本发明的实施方案满足上述和其它需要,其提供了如下式所示的化合物或其盐:

[0089]



[0090] 其中 A_2 是第二种止痛剂结构部分;

[0091] L_1 是一种直接的键或衔接剂;

[0092] 各 --- 是单或双键;

[0093] R_1 是 H、 CH_3 或 OH;

[0094] R_2 是 H、 C_1-C_6 - 烷基、 C_3-C_6 - 环烷基、 C_1-C_6 - 烷基、 C_1-C_6 - 链烯基、 C_1-C 烷酰基、 C_3-C_6 - 环链烯基、 C_1-C_6 - 烷基、 C_3-C_6 - 环烷基、 C_1-C_6 - 烷酰基或 C_3-C_6 - 环链烯基、 C_1-C_6 - 烷酰基;

[0095] R_3 是 H、氧合 ($=O$)、羟基 (-OH) 或 C_1-C_{12} - 烷酰基或 $-L_2-A_3$;

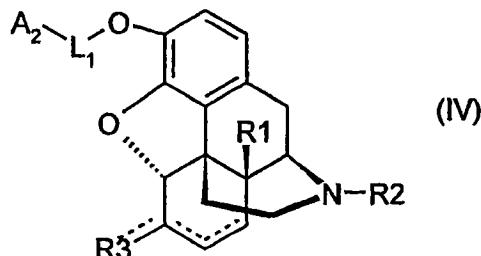
[0096] 其中 L_2 是一种直接的键或衔接剂并且 A_3 是一种止痛化合物的残基,其可以与 A_1 和 A_2 相同或不同;

[0097] R_4-R_7 是 H、甲基、乙基、F、Cl、Br 或 I；

[0098] 并且 G_1 和 G_2 各自是 H 或一起表示二氢呋喃环的氧。

[0099] 本发明一类优选的化合物是由式 IV 所示的化合物：

[0100]

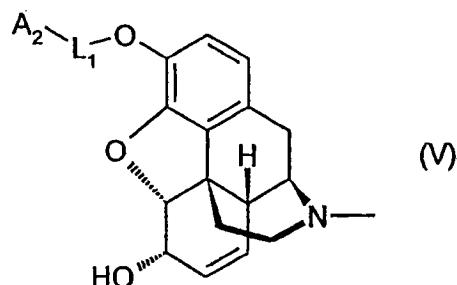


16

[0101] 其中 A_2 、 L_1 、 R_1 和 R_3 的定义如上所述，各 ---- 是单或双键，并且 R_2 是甲基、环丙基甲基、环丁基甲基或 3-丙烯基。

[0102] 本发明一类尤其优选的化合物是式 V 所示的化合物：

[0103]

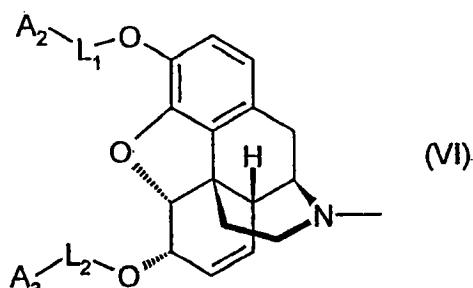


[0104] 其中 A_2 和 L_1 的定义如上所述。

[0105] 在本发明一些优选的实施方案中，式 V 中的 A_2 结构部分是吗啡、萘普生、氟轻松、阿司匹林、氟比洛芬、吲哚美辛、双氯酚酸和萘普生的残基。

[0106] 本发明另一类尤其优选的化合物是式 VI 所示的化合物：

[0107]



[0108] 其中 A_2 、 A_3 、 L_1 和 L_2 的定义如上所述。

[0109] 在本发明一些优选的实施方案中， A_2 和 A_3 结构部分都是萘普生残基。在另一个优选的实施方案中， A_2 和 A_3 都是双氯酚酸残基。

[0110] 本发明的化合物可以以游离形式被制备，或可以被制备成盐如无机酸盐、羧酸盐或其胺盐。本发明的化合物可以被制备成无定形或结晶形式，并且可以是无水物或水合物形式。本发明的化合物可以以前体药物如酯的形式存在。在这些情况的各种情况下，关键特征是本发明的化合物在除生理学条件外的一些条件下是稳定的，并且在生理学条件下能分

解形成第一种和第二种止痛化合物,如上所述的那样,所说的 止痛化合物可以是相同或不同的。

[0111] 本发明的化合物是用下面流程 1-6 中所述的方法来进行合成的。一般而言,在第一种和第二种化合物直接相连的情况下,将第一结构部分与第二结构部分在适宜形成一种在生理学条件下不稳定的键的条件下进行缩合。在一些情况中,必需保护一个、另一个或两个止痛剂上的一些反应基团。在止痛剂结构部分是通过一种衔接剂如氧杂亚甲基、琥珀酸或二甘醇酸共价连接的情况下,有利的是,首先将第一种止痛剂结构部分与该衔接剂进行缩合。在一些情况中,有利的是,在一种适宜的溶剂如乙腈中,在存在适宜的催化剂如包括 EDCI 和 DCC 在内的碳二亚胺的情况下进行,或是在适于将该缩合反应的水或其它反应产物除去的适宜条件下(例如回流)或其中两种或多种组合的情况下进行。在将第一种止痛剂结构部分与该衔接剂进行缩合后,然后可以将已经结合的第一结构部分和衔接剂与第二种止痛剂结构部分进行缩合。在一些情况中,有利的是,也可以在一种适宜的溶剂如乙腈中,在存在适宜的催化剂如包括 EDCI 和 DCC 在内的碳二亚胺的情况下进行所述反应,或在适于将该缩合反应的水或其它反应产物去除的适宜条件下(例如回流)或其中两种或多种组合的情况下进行所述反应。在一种或多种活性基团已经被保护起来的情况下,有利的是,可在所选择的条件下除去该保护基团,但是,在该保护基团的水解产物和被保护的基团在生理学上是有益的情况下,有利的是,还可以保留被保护的活性基团。

[0112] 本领域技术人员将认识到,虽然用上述的二酸、二醇、氨基酸等等作为适宜的衔接剂,但其它衔接剂也在本发明的考虑范围内。例如,虽然本发明化合物的水解产物可以包含二酸,但用于制备该连接的实际试剂可以是例如二酰基卤如琥珀酰氯,或酸酐如琥珀酸酐或二乙醇酸酐。本领域技术人员将认识到其它可能的酸、醇、氨基、硫酸根合和氨磺酰基衍生物也可以用作制备相应连接的试剂。

[0113] 在第一种和第二种止痛剂结构部分是通过一种共价键直接相连的情况下,可以使用基本相同的方法,只是在这种情况下不需要添加衔接剂的步骤。仅需将第一种止痛剂结构部分和第二种止痛剂结构部分在适于形成共价键的情况下进行结合。在一些情况中,希望保护一个、另一个或两个止痛剂上的某些活性基团。在一些情况中,可以使用一 种适宜的溶剂如乙腈、适于形成该直接的键的催化剂如包括 DECI 和 DCC 在内的碳二亚胺或使用用来将缩合反应的水或其它反应副产物除去的条件(例如回流)。

[0114] 本领域技术人员将认识到,虽然在大多数情况中第一和第二结构部分可以以其原形式直接进行连接,但是其可以将活性基团进行衍生化以增加其反应性。例如,在第一结构部分是一种酸并且第二结构部分是一种醇(即具有游离羟基)的情况下,可以对第一结构部分进行衍生化,使其形成相应的酰基卤,如酰基氯或酰基溴。本领域技术人员将认识到,存在通过使用常规的衍生化起始材料来增加本发明化合物的收率、降低其生产成本、提高其纯度等制备本发明化合物的其它可能性。

[0115] 在下面的流程 1-6 和实施例中对本发明实例性的反应流程进行了说明。本领域技术人员将认识到可以通过使用作为起始材料的适宜衔接剂和止痛剂来将这些流程进行推广。

[0116] 本发明的重点在于对急性和慢性疼痛的治疗,尤其是对与手术、深度组织创伤、肿瘤、裂伤和擦伤有关的疼痛进行治疗。因为对疼痛的预防可能比此后对其进行治疗更有效,

所以本发明着重于疼痛的防止或预防。但是，本发明的化合物、组合物、物品和方法也可用于治疗发生后的疼痛，例如用于已经使用过常规方法但证明常规方法无效或无法被忍受的创伤后的情况或手术后的情况。

[0117] 在本发明中，发现本发明化合物有用的一种情况的实例是术后疼痛处理。在一种典型的情况下，已经对个体进行了局部或全身麻醉，已经在个体的软组织上作出了一个或多个切口，并且已经通过一种或多种闭合手段例如 U 形卡或缝合而将该切口闭合。可以将本发明的化合物直接植入到手术切口附近、已经进行了手术的软组织附近或术前创伤部位或同时植入这两个部位。在本发明的一些实施方案中，其需要将本发明的化合物与一种或多种聚合物载体进行联合。该类聚合物载体可以是生理学上可耐受的任何聚合物，如可生物侵蚀或不可生物侵蚀的聚合物。

[0118] 用于本发明组合物中的聚合物包括任何生物学上可耐受的聚合物，其可渗透到本发明的化合物中或在本发明化合物被分解后可以渗透到本发明的化合物以及其分解产物中或是可生物侵蚀的以使得其可以缓释的方式释放本发明的化合物。在本发明的一些实施方案中，该聚合物具有一种渗透性，从而使得本发明化合物从聚合物释放的速率不是主要的速率决定因素。在本发明的一些实施方案中，该聚合物是不可生物侵蚀的。可用于本发明的不可生物侵蚀的聚合物的实例包括聚乙烯醇和聚氨酯。在本发明的其它实施方案中，该聚合物是可生物侵蚀的。用于本发明的可生物侵蚀的聚合物的实例包括聚酐、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚原酸酯、聚烷基氨基丙烯酸酯或其衍生物和共聚物。技术人员将认识到，选择可生物侵蚀还是不可生物侵蚀的聚合物将如下面所描述的那样取决于该体系的最终物理形式。其它聚合物实例包括聚硅酮和得自透明质酸的聚合物。技术人员将理解，本发明的聚合物是在下列条件下制备的：其使得该聚合物适于递送一种其渗透性不是决定其从该聚合物中释放速率的主要因素的低溶解度物质。

[0119] 此外，适宜的聚合物包括可以与体液和哺乳动物的组织相容的天然存在（胶原、透明质酸）的或合成的物质，该聚合物将在与之进行相互作用的体液中基本不溶。此外，适宜的聚合物还基本可以防止分散 / 混悬于该聚合物中的低溶解度的物质和体液中的蛋白质组分之间的相互作用。因为该聚合物的溶解或与蛋白质组分的相互作用将影响药物的释放，所以避免使用快速溶解的聚合物或在体液中具有高溶解度的聚合物或其使得低溶解度的物质和蛋白质组分相互作用的聚合物。

[0120] 其它适宜的聚合物包括聚丙烯、聚酯、聚醋酸乙烯酯 (PVA)、聚环氧乙烷 (PEO)、聚环氧丙烷、聚羧酸、聚烷基丙烯酸酯、纤维素醚、聚烷基 - 烷基丙烯酸酯共聚物、聚酯 - 聚氨酯嵌段共聚物、聚醚 - 聚氨酯嵌段共聚物、聚二噁酮 (polydioxanone)、聚 - (β - 羟基丁酸酯)、聚乳酸 (PLA)、聚己内酯、聚羟基乙酸、聚乙二醇 (PEG) 和 PEO-PLA 共聚物。

[0121] 2000 年 4 月 18 日授予 Ashton 等人的美国专利 6,051,576 陈述了其他适宜聚合物，其在这里被特意引入作为参考。

[0122] 本发明包括一种包含本发明化合物的物品，其适于植入或注射到疼痛产生的附近部位。例如，在整形手术的情况下，本发明的物品可以是一种具有被包覆在其上或被植入在其裂缝或缺口中的本发明化合物，或者是包括适宜的聚合物和本发明化合物的本发明组合物。本发明其它适宜制品的实例是手术钩环、手术锚凹、支架、缝合线、其它类型的手术闭合物、绑带、吸收衬垫以及修补物。此外，本发明的制品可以是一种可植入的胶囊或其它装置，

其适于将包含的本发明的化合物或组合物逐渐释放到生理学环境中。

[0123] 本发明还提供了一种治疗躯体疼痛的方法。本发明的方法可用于治疗感受伤害的疼痛和神经性疼痛。在感受伤害的疼痛的情况下，一种优选的给药方式是医师将化合物或组合物注射或植入到感受伤害的疼痛刺激源的部位或接近于感受伤害的疼痛刺激源的部位上。例如，在疼痛源是手术切口的情况下，有利的是，可以在将切口闭合前将本发明的化合物或组合物植入到切口之下。在本发明另一个实施方案中，本发明的组合物在切口被闭合之后被皮下注射到手术切口附近。

[0124] 有利的是，本发明的方法使用本发明的化合物或组合物，其可以以现有技术中公知的方式被递送到需要之的个体中，例如可以通过静脉内注射、皮下注射、肌内注射或其它胃肠外注射方式来进行递送，或可以通过手术植入来进行递送。虽然可使用静脉内注射，但是本发明化合物和组合物的复合性质使其特别适于皮下或肌内植入或注射到疼痛刺激源附近的柔软组织中。在本发明一个优选的实施方案中，本发明的化合物被制备成固体形式，如可被直接注射到疼痛部位附近的小丸。在本发明其它实施方案中，本发明的化合物被制备成一种无水溶液或混悬液，例如被制备成在植物油如棕榈油中的溶液或混悬液并被肌内注射。在本发明其它实施方案中，将本发明的化合物与一种可生物侵蚀的聚合物凝胶相结合形成一种本发明的组合物，将该组合物肌内注射或皮下注射到疼痛源或疼痛源附近的组织中。

[0125] 该疼痛源的来源可以是一般与疼痛有关的任何类型的损伤，如手术产生的切口、非手术诱发的损伤如挫伤、擦伤或裂伤或肿瘤。

[0126] 在疼痛源是非手术诱发的组织损伤如擦伤、挫伤或裂伤的情况下，有利的是，将本发明的化合物或组合物皮下或肌内注射到该损伤附近。

[0127] 在疼痛源是癌或非癌性肿瘤的情况下，有利的是，将本发明的化合物或组合物皮下或肌内注射到肿瘤附近。

[0128] 在疼痛源是神经性的情况下，有利的是，将本发明的化合物或组合物注射到该机能不良的神经纤维附近。本领域技术人员将认识到可以用例如适于完成神经纤维鉴定和定位的 TENS 方法的仪器装置来发现该机能不良的神经纤维。

[0129] 应当理解，虽然本发明主要是针对人，但是其可以用于兽药。

[0130] 下面的实施例对本发明化合物的合成以及本发明的效果进行了说明。

[0131] 实施例

[0132] 实施例 1

[0133] 本发明的化合物 (1) { 吗啡与 1 当量萘普生 } (流程 1)

[0134] 在氩气下，向进行着搅拌的吗啡 (50mg, 0. 175mmol) 在乙腈 (3ml) 中的混悬液中加入萘普生 (44mg, 0. 192mmol)，然后再向其中加入 EDCI (37mg, 0. 192mmol) 和催化数量的 DMAP。将所得的浑浊的混合物在室温下搅拌过夜，然后在真空的条件下除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中并将其相继用水、碳酸氢钠溶液、水、盐水进行洗涤，然后将其用硫酸钠进行干燥。在将溶剂蒸发后将粗产物用使用在硅凝胶上的柱色谱进行纯化，得到 45mg 本发明的化合物 (1)。

[0135] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 1. 65 (d, 3H), 2. 40 (s, 3H), 3. 88 (s, 3H), 4. 10 (m, 2H), 4. 85 (d, 1H), 5. 26 (m, 1H), 5. 74 (m, 1H), 6. 55 (d, 1H), 6. 67 (d, 1H), 7. 12 (m, 2H), 7. 48 (dd, 1H), 7. 74 (m,

3H).

[0136] 实施例 2

[0137] 本发明化合物的二酯 (2) { 吗啡与萘普生 } (流程 1)

[0138] 在氩气下向进行着搅拌的吗啡 (89mg) 在乙腈 (5ml) 中的混悬液中加入 (180mg, 2.5 当量) 萘普生, 然后向其中加入 EDCI (150mg, 2.5 当量) 和催化数量的 DMAP。进行反应并如实施例 1 所述的那样将产物分离出来, 得到本发明的化合物的二酯 (2) (173mg)。

[0139] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 1. 58 (d, 3H), 1. 60 (d, 3H), 2. 41 (s, 3H), 3. 86 (s, 3H), 3. 88 (s, 3H), 5. 12 (m, 2H), 5. 36 (m, 1H), 5. 54 (m, 1H), 6. 51 (d, 1H), 6. 60 (d, 1H), 7. 07 (m, 4H), 7. 44 (m, 2H), 7. 66 (m, 6H).

[0140] 实施例 3

[0141] 本发明的化合物 (4) { 吗啡与琥珀酸的二酯 } (流程 2)

[0142] 将吗啡 (50mg, 0. 175mmol) 在室温下溶解于 1. 5ml 无水吡啶中, 然后向该溶液中加入 DMAP (3mg)。将该反应混合物在室温下放置一夜, 然后将其蒸发至干燥。将该包含单酯 (3) 的粗制残余物与甲苯一起 进行共蒸发以除去痕量的吡啶, 然后将其溶解于 3. 5ml 无水乙腈中。向其中加入吗啡 (50mg), 然后加入 EDCI (34mg, 0. 175mmol) 和 DMAP (2mg)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后将其蒸发至干燥。将残余物溶解于乙酸乙酯, 用水、碳酸氢钠溶液、水和盐水进行洗涤。将溶剂蒸发剩下的粗产物, 将其用柱色谱法进行纯化, 得到 25mg 无色泡沫状的本发明的化合物 (4)。

[0143] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 2. 44 (s, 6H), 3. 00 (s, 4H), 3. 35 (m, 2H), 4. 16 (m, 2H), 4. 90 (d, 2H), 5. 26 (m, 2H), 5. 73 (m, 2H), 6. 58 (d, 2H), 6. 76 (d, 2H).

[0144] 实施例 4

[0145] 本发明的化合物 (5) { 吗啡与氟轻松 } (流程 3)

[0146] 在室温下, 在氩气下向吗啡 (40mg, 0. 14mmol) 在无水吡啶 (1. 5ml) 中的溶液中加入氟轻松氯甲酸盐 (86mg, 0. 17mmol)。将所得的混合物搅拌过夜, 然后在真空的条件下蒸发掉溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯并如前所述的那样进行操作。在用使用硅胶的色谱进行处理后, 得到 43mg 本发明的化合物 (5)。

[0147] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 0. 94 (s, 3H), 1. 22 (s, 3H), 1. 44 (s, 3H), 1. 51 (s, 3H), 2. 45 (s, 3H), 3. 06 (d, 1H), 3. 37 (m, 1H), 3. 94 (m, 1H), 4. 21 (m, 1H), 4. 41 (m, 2H), 4. 78 (d, 1H), 4. 97 (m, 2H), 5. 05 (d, 1H), 5. 26 (m, 2H), 5. 60 (d, 1H), 6. 36 (dd, 1H), 6. 42 (s, 1H), 6. 64 (d, 1H), 6. 90 (d, 1H), 7. 19 (d, 1H).

[0148] 实施例 5

[0149] 本发明的化合物 (6) { 通过二甘醇酸结构部分进行连接的氟轻松与吗啡 } (流程 3)

[0150] 按照实施例 1 中所概述的方法, 由吗啡 (59mg, 0. 207mmol)、氟轻松半二甘醇酸盐 (83mg, 0. 207mmol)、EDCI (40mg, 0. 207mmol) 和 DMAP 在乙腈 (3ml) 中来制备本发明的化合物 (6)。用色谱法进行纯化, 得到 55mg 纯品。

[0151] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 0. 94 (s, 3H), 1. 21 (s, 3H), 1. 42 (s, 3H), 1. 52 (s, 3H), 2. 44 (s, 3H), 3. 40 (m, 2H), 4. 18 (m, 1H), 4. 44 (m, 4H), 5. 31 (m, 1H), 5. 69 (m, 1H), 6. 37 (dd, 1H), 6. 43 (s, 1H), 6. 63 (d, 1H), 6. 78 (d, 1H), 7. 15 (dd, 1H).

[0152] 实施例 6

[0153] 本发明的化合物 (7) { 吗啡与依他尼酸 } (流程 4)

[0154] 按照实施例 1 的工序,用吗啡 (80mg, 0. 280mmol)、依他尼酸 (93mg, 0. 308mmol)、EDCI (59mg, 0. 308mmol)、催化数量的 DMAP 在乙腈 (4ml) 中来制备本发明的化合物 (7)。在柱色谱操作后得到 71mg 产物。

[0155] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 1. 5 (t, 3H), 2. 44 (s, 3H), 2. 45 (q, 2H), 3. 36 (m, 1H), 4. 16 (broad s, 1H), 4. 92 (d, 1H), 5. 01 (s, 2H), 5. 27 (m, 1H), 5. 64 (s, 1H), 5. 71 (m, 1H), 6. 62 (d, 1H), 6. 75 (d, 1H), 6. 89 (d, 1H), 7. 16 (dd, 1H).

[0156] 实施例 7

[0157] 本发明的化合物 (8) { 吗啡与阿司匹林 } (流程 4)

[0158] 按照实施例 1 的工序,用吗啡 (80mg, 0. 280mmol)、乙酰水杨酸 (8ml) 来制备本发明的化合物 (8)。获得无色泡沫状的酯 (8) (44mg)。

[0159] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 2. 34 (s, 3H), 2. 44 (s, 3H), 3. 08 (d, 1H), 3. 39 (m, 1H), 4. 18 (m, 1H), 4. 95 (d, 1H), 5. 30 (m, 1H), 5. 79 (m, 1H), 6. 64 (d, 1H), 6. 83 (d, 1H), 7. 16 (dd, 1H), 7. 37 (m, 1H), 7. 63 (m, 1H), 8. 24 (dd, 1H).

[0160] 实施例 8

[0161] 本发明的化合物 (9) { 氟比洛芬与吗啡 } (流程 4)

[0162] 按照实施例 1 的工序,用吗啡 (80mg, 0. 280)、氟比洛芬 (75mg, 0. 308mmol)、EDCI (59mg, 0. 308mmol) 和催化数量的 DMAP 在乙腈 (4ml) 中来制备本发明的化合物 (9)。将反应在 0~5°C 下进行一夜,在用色谱进行纯化后得到 55mg 的酯 (10)。

[0163] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 2. 43 (s, 3H), 2. 68 (m, 1H), 3. 04 (d, 1H), 3. 37 (m, 1H), 4. 05 (d, 2H), 4. 12 (m, 1H), 4. 87 (dd, 1H), 5. 24 (m, 1H), 5. 70 (m, 1H), 6. 57 (d, 2H), 6. 71 (s, 1H), 6. 74 (d, 1H), 6. 97 (m, 2H), 7. 15 (s, 1H), 7. 32 (d, 2H).

[0164] 实施例 10

[0165] 本发明的化合物 (11) { 吗啡与引哚美辛 } (流程 5)

[0166] 按照实施例 1 的工序,用吗啡 (80mg, 0. 280mmol)、引哚美辛 (110mg (0. 308mmol)、EDCI (59mg, 0. 308mmol) 和催化数量的 DMAP 在乙腈 (4ml) 中来制备本发明的化合物 (11)。对粗制混合物进行柱色谱纯化后得到 169mg 纯净的本发明化合物。

[0167] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 2. 42 (s, 3H), 2. 43 (s, 3H), 2. 60 (m, 1H), 2. 64 (m, 1H), 3. 02 (d, 1H), 3. 35 (m, 1H), 3. 85 (s, 3H), 3. 90 (s, 2H), 4. 14 (d, 1H), 7. 03 (d, 1H), 7. 47 (d, 2H), 7. 67 (d, 2H).

[0168] 实施例 11 和 12

[0169] 本发明的化合物 (12) 和 (13) { 萘普生与吗啡 } (流程 6)

[0170] 与萘普生通过含氧酸连接相连的本发明的化合物 (12) 和 (13) 是按照实施例 1 的工序用相应的萘普生酯前体药物在存在 EDCI 和 DMAP 的情况下进行制备的。本发明化合物 (12) 以 45% 的收率被分离出来,其是一种无色的泡沫;获得本发明化合物 (13) 的收率为 60%。

[0171] (12) $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 1. 58 (d, 3H), 2. 44 (s, 3H), 3. 59 (t, 2H), 3. 64 (t, 3H), 3. 89 (2, 3H), 4. 25 (2, 2H), 4. 94 (d, 1H), 5. 26 (d, 1H), 5. 72 (d, 1H), 6. 59 (d, 1H), 6. 80 (d, 1H), 7. 10 (m, 2H), 7. 42 (dd, 1H), 7. 69 (m, 3H). (13) $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 1. 56 (d, 3H), 2. 43 (s, 3H), 3. 87 (s, 3H), 4. 30 (s, 2H), 4. 89 (d, 1H), 5. 27 (m, 1H), 5. 71 (d, 1H), 6. 58 (d, 1H), 6. 74 (d, 1H), 7. 11 (m, 2H),

7.40 (m, 1H), 7.68 (m, 3H).

[0172] 实施例 13

[0173] 本发明的化合物 (14) { 通过水杨酸相连的吗啡与萘普生 } (流程 6)

[0174] 按照实施例 1 中所概括的工序, 用吗啡 (58mg, 0.202mmol)、萘普生水杨酸酯 (78mg, 0.222mmol)、EDCI (0.222mmol) 和 DMAP 在乙腈 (2ml) 中来制备酯 (14)。在用制备薄层色谱进行一般操作后得到 38mg 本发明的化合物 (14)。

[0175] $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$, 1.67 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 4.93 (d, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H),

[0176] 实施例 14

[0177] 本发明的化合物 (16) { 通过甲醛进行连接的吗啡与萘普生 } (流程 7)

[0178] 在室温下, 在氩气下将吗啡 (100mg, 0.35mmol) 混悬于 1.5ml 无水乙腈中。然后向其中加入三乙胺 (54 μl), 然后将该混合物在冰浴上进行冷却。然后在氮气下, 用注射器向其中缓慢加入氯甲酸氯甲酯 (50mg, 0.385mmol)。将该反应混合物在 0–5°C 下搅拌 1 小时, 然后将其在室温下搅拌过夜。将该产物倒入过量的冷水中, 然后用乙酸乙酯对其进行萃取。将有机溶液用水、盐水进行洗涤, 用 Na_2SO_4 进行干燥, 然后进行蒸发, 得到粗制的吗啡的碳酸氯甲酯 (15)。然后, 将酯 (15) 溶解于 HMPA (1.5ml) 中并在氩气下向其中加入萘普生的钠盐 (57mg, 0.224mmol)。然后将该浑浊的混合物在室温下搅拌过夜。加入冰水沉淀出粗产物, 通过过滤将其分离出来, 然后将其在真空干燥器中进行干燥。在用制备薄层色谱进行纯化后得到 19mg 本发明的化合物 (16)。

[0179] $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$, 1.62 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.04 (d, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.83 (q, 2H), 6.60 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.69 (m, 3H).

[0180] 实施例 15

[0181] 吗啡与二氯酚酸的复合药 (10) (流程 5)

[0182] 按照实施例 1 的方法, 用吗啡 (80mg, 0.280mmol)、二氯酚酸 (91mg, 0.308mmol)、EDCI (59mg, 0.308mmol) 和催化数量的 DMAP 在乙腈 (4mL) 中来制备该复合药 (10)。将该反应在 0–5°C 下进行一夜, 在色谱法进行纯化后得到 55mg 酯 (10)。

[0183] $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$, 2.43 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.87 (dd, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.32 (d, 2H).

[0184] 实施例 16

[0185] 本发明化合物 (9) (氟比洛芬与吗啡) 的稳定性

[0186] 制备本发明化合物 (9) 在乙腈中的储备液 (1mg/ml)。将该储备液用 0.1M 磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 或人血浆稀释 10 倍, 然后将工作溶液放置在 37°C 的水浴中。每隔 1 小时从血浆中进行取样, 每隔两小时从缓冲液中取样。在对样品进行适当制备后, 用一种 HPLC 体系对本发明的化合物和母体药物进行分析, 其中所说的 HPLC 体系包括 Hitachi 软件、泵、自动取样器和 UV 检测器。对于本发明的化合物 (9) 而言, 使用 Supelcosil LC-ABZ 柱 (5cm × 4.6mm), 流动相为 63% 和 37% 的 0.1M 的磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 的混合物, 流速为

1.5ml/分钟,将检测器设定在246nm。

[0187] 本发明化合物(9)在人血浆中的半衰期为7.4小时,在0.1M磷酸盐缓冲液(pH7.4)中的半衰期为43小时。

[0188] 用类似的方法测定了本发明其它吗啡化合物的稳定性。在用于本发明的各化合物时可以对该方法进行修改。下面概括地给出了本发明吗啡化合物的稳定性结果。

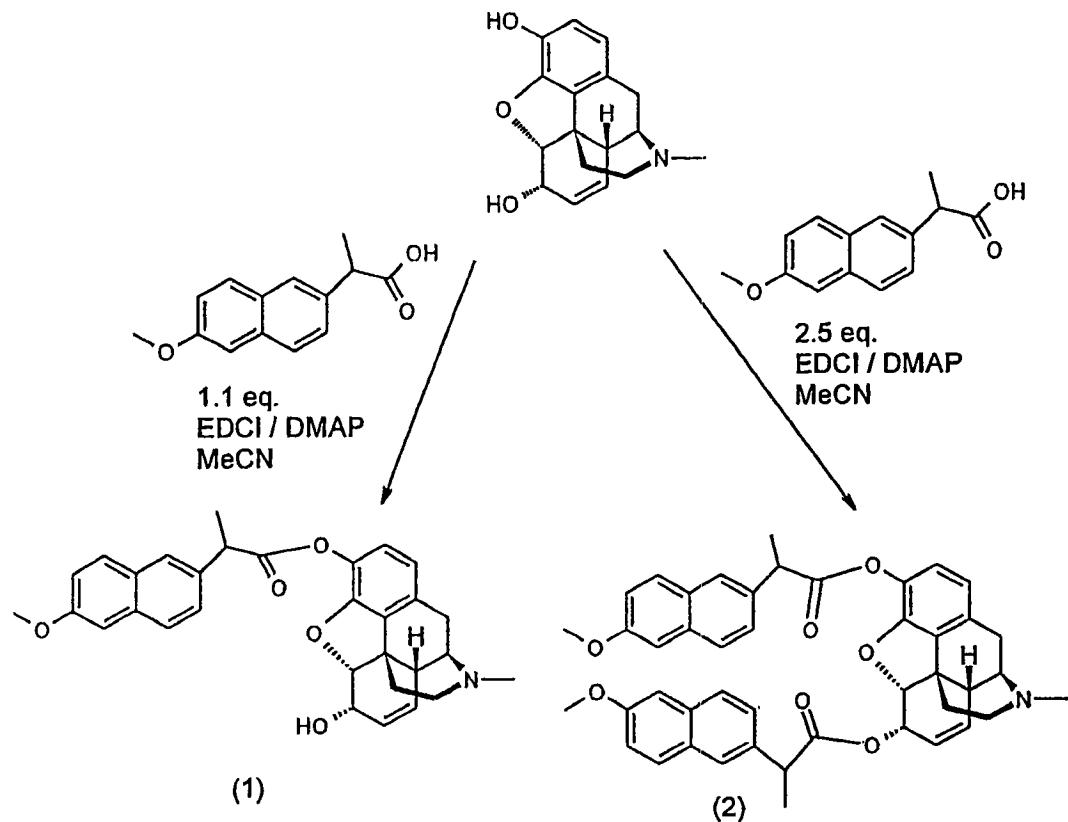
[0189]

化合物	在人血浆中的半衰期	在磷酸盐缓冲液(pH7.4)中的半衰期
本发明化合物(1)	70±10min.	50±5hr.
本发明化合物(5)	69±1min.	
本发明化合物(6)	7.5±0.5min.	68±3hr.
本发明化合物(8)	90±10min.	60±5hr.
本发明化合物(9)	7.4±0.1hr.	43±5hr.
本发明化合物(10)	21±1min.	2.5±0.5hr.
本发明化合物(11)	102±5min.	
本发明化合物(14)	26±4min.	35±5hr.
本发明化合物(16)	3.5±0.6min.	7.6±0.5hr.

[0190] 合成流程

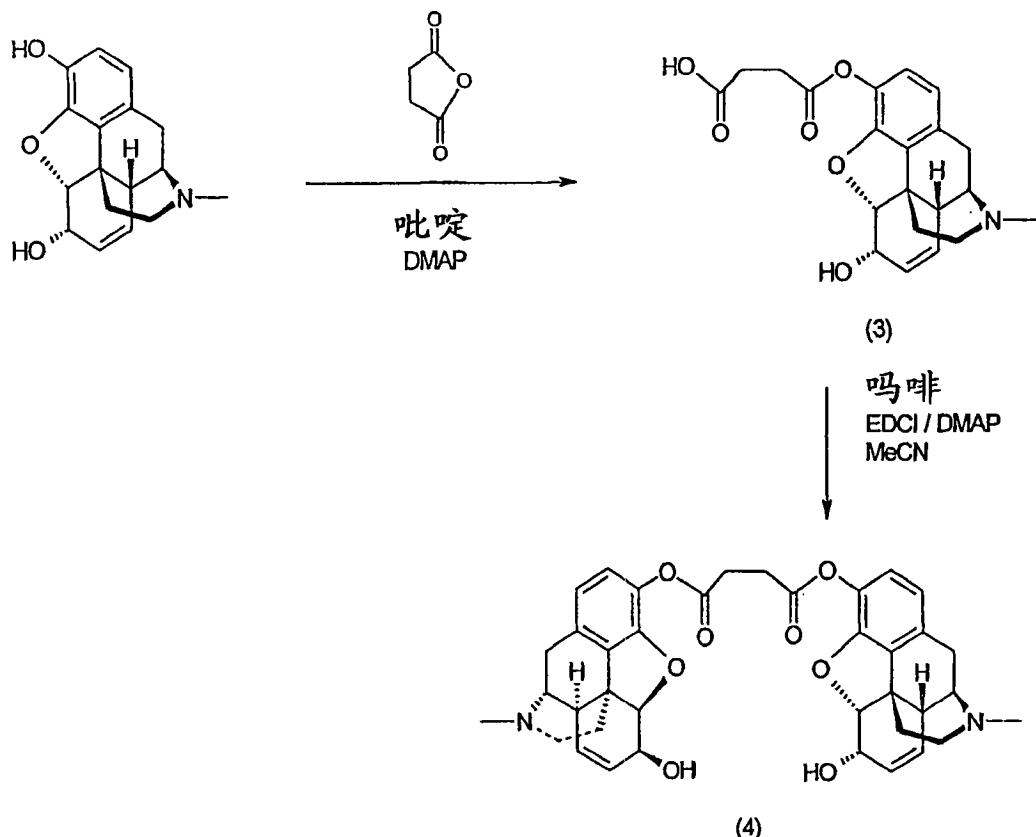
[0191] 流程1

[0192]



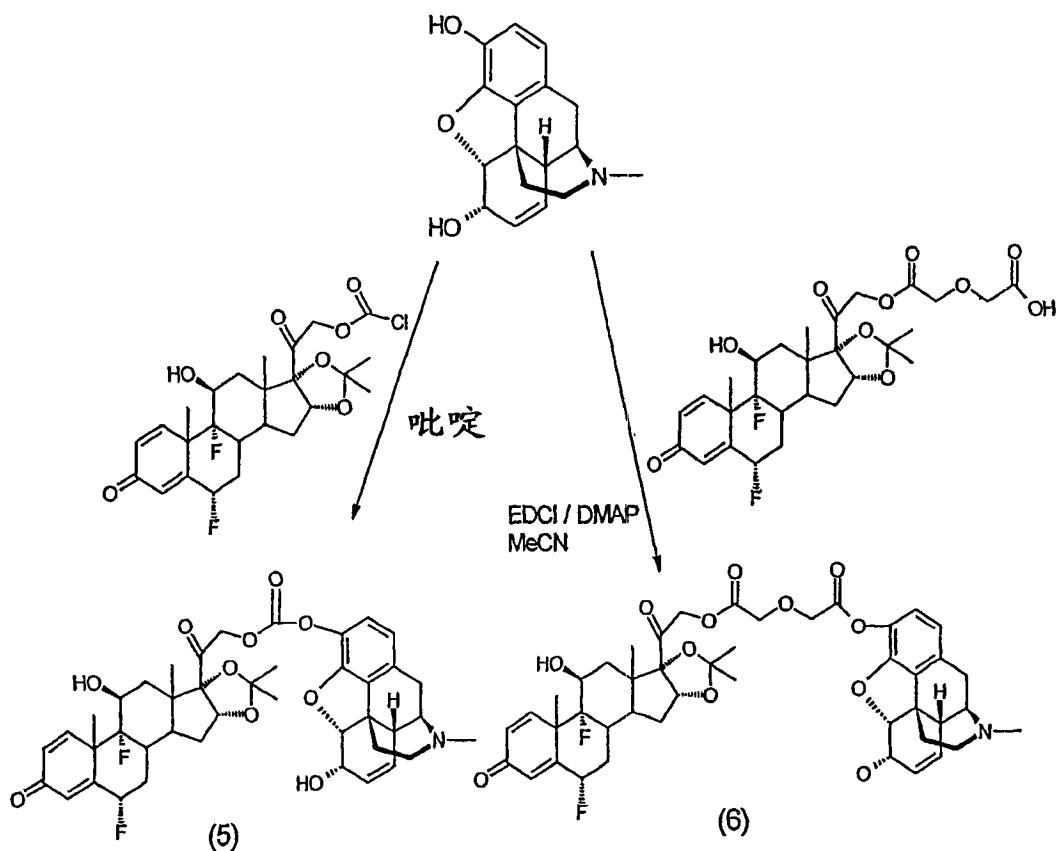
[0193] 流程2

[0194]



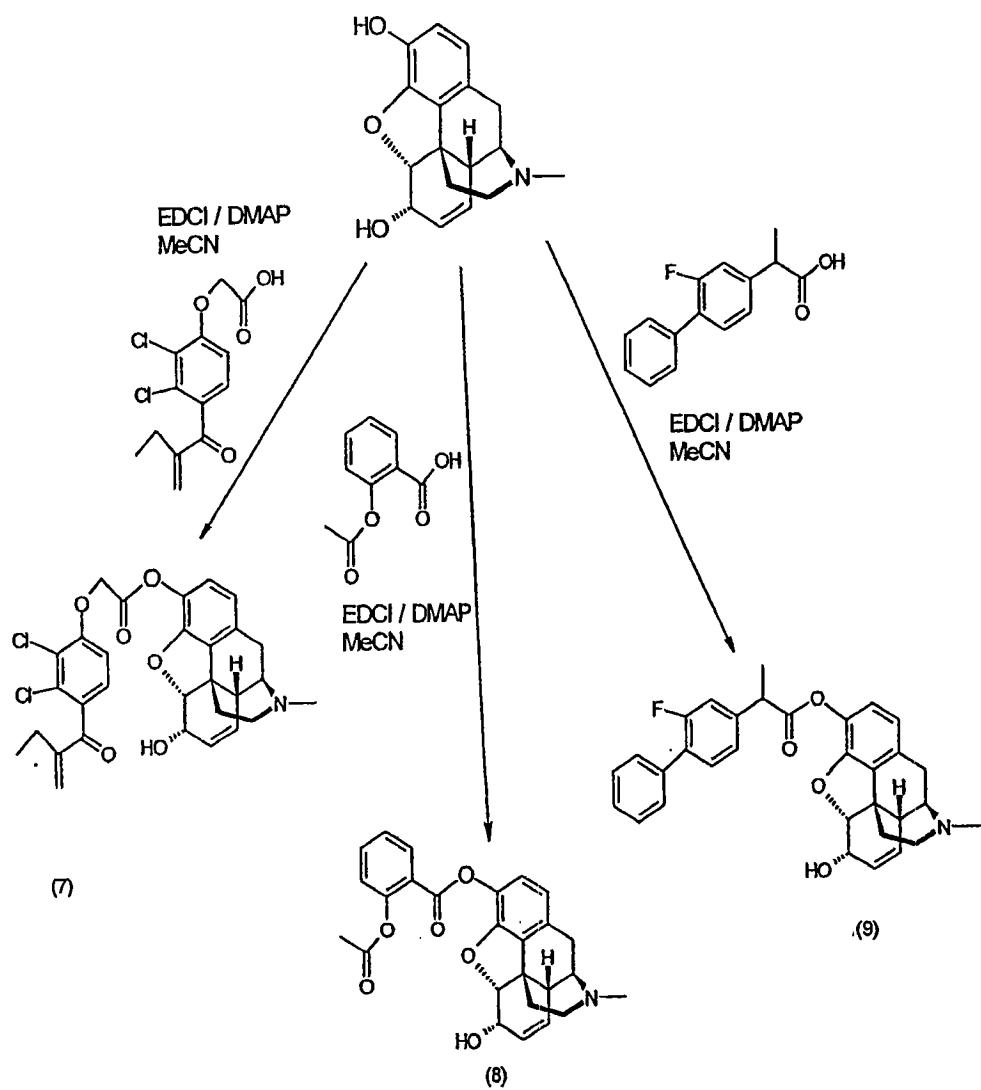
[0195] 流程 3

[0196]



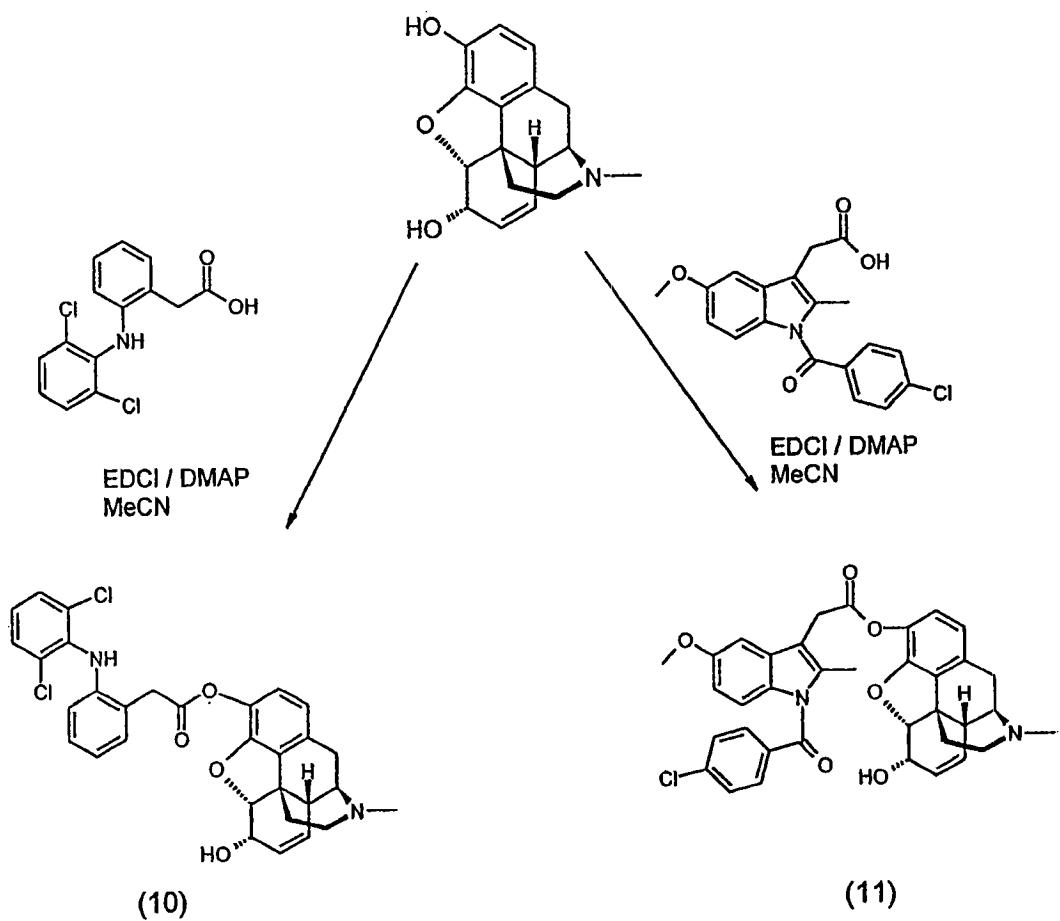
[0197] 流程 4

[0198]



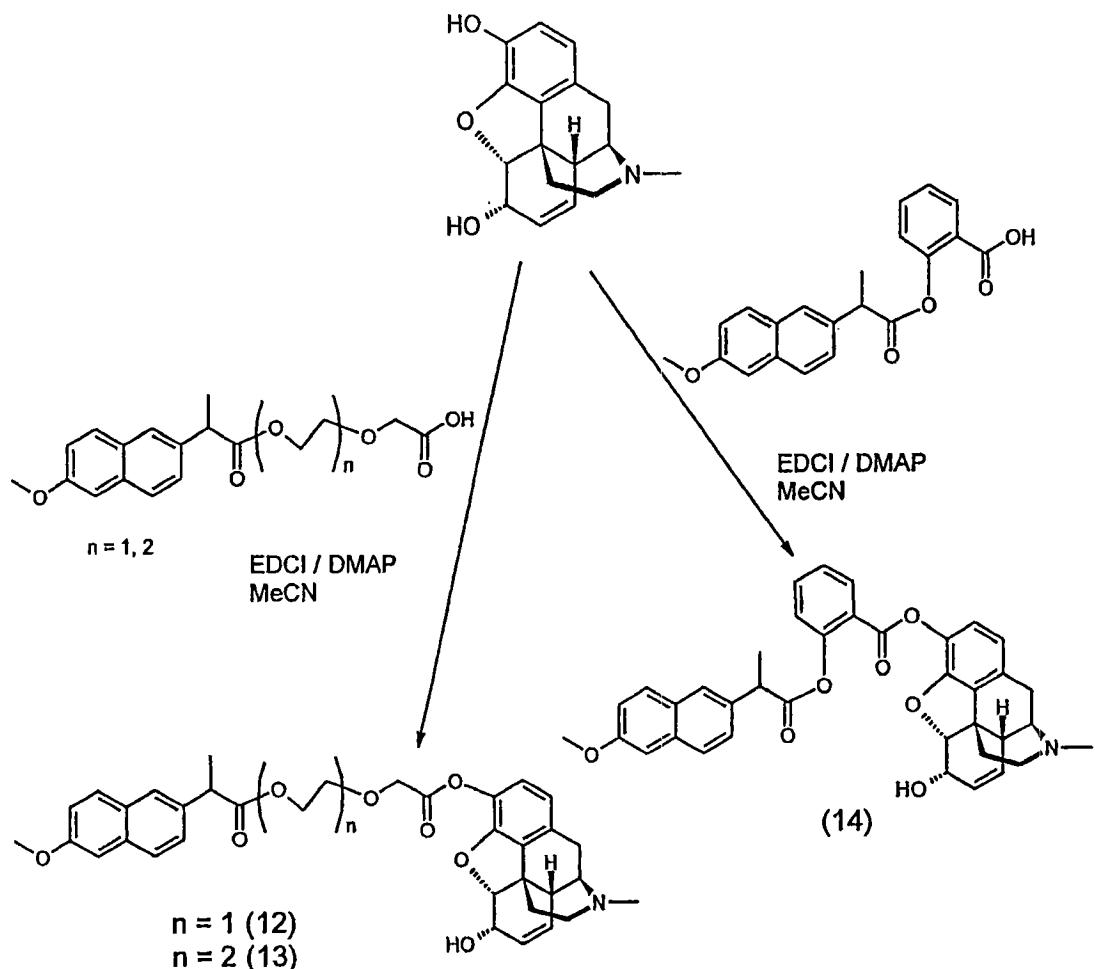
[0199] 流程 5

[0200]



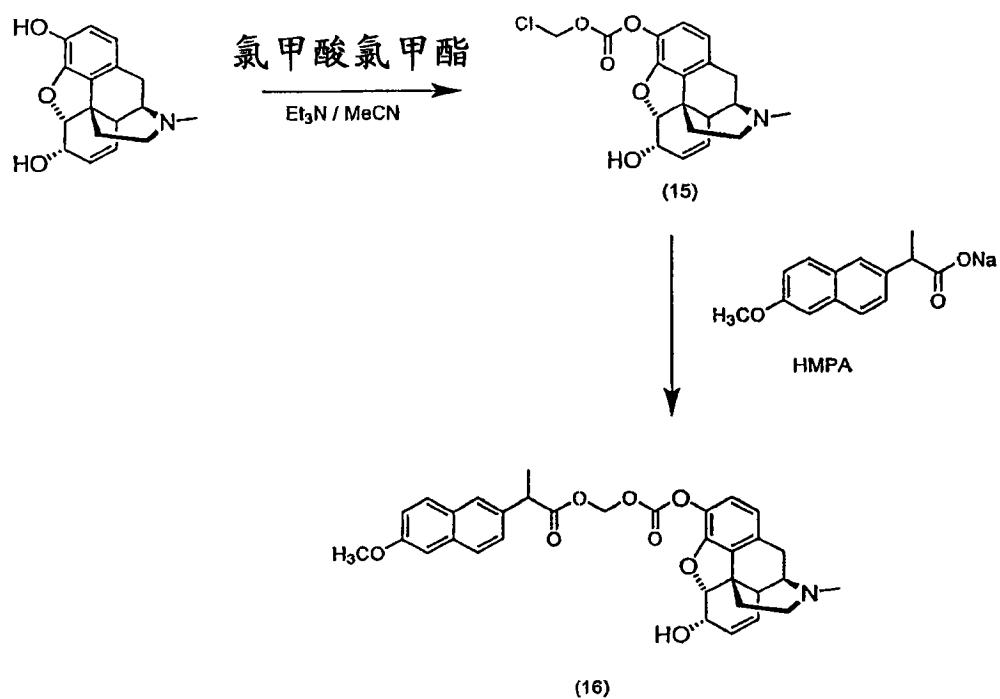
[0201] 流程 6

[0202]



[0203] 流程 7

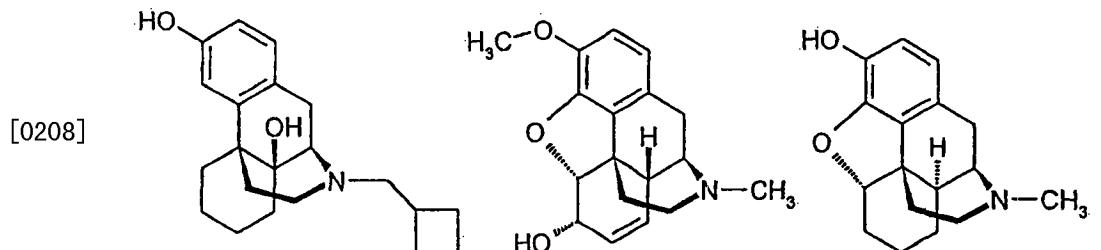
[0204]



[0205] 用于本发明的止痛化合物

[0206] 阿片物质止痛剂

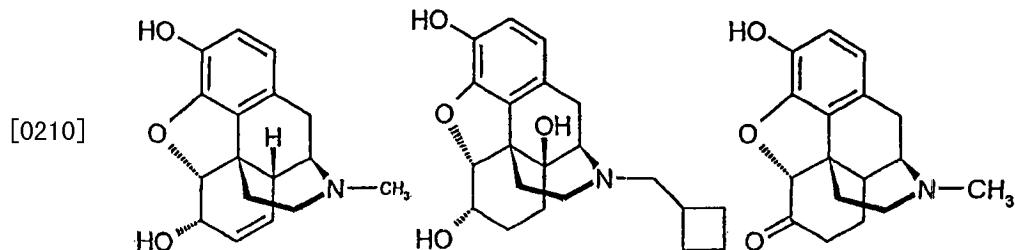
[0207] 类吗啡止痛剂



[0209] 布托啡诺
烷

可待因

右啡



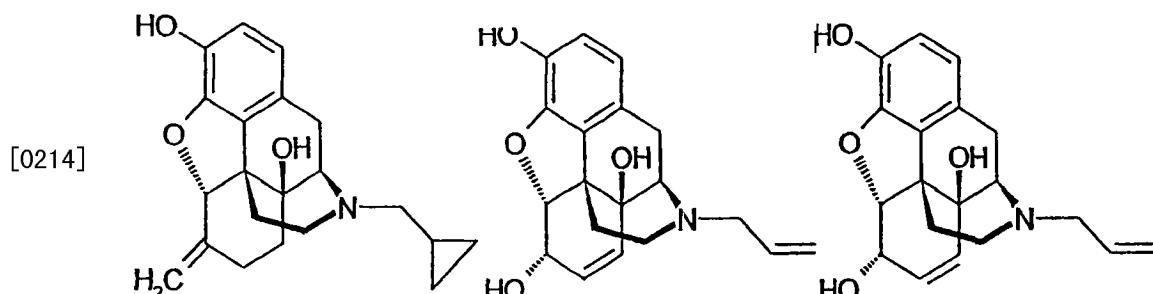
[0211] 吗啡

纳布啡

氢吗啡酮

[0212] 更多的阿片止痛剂

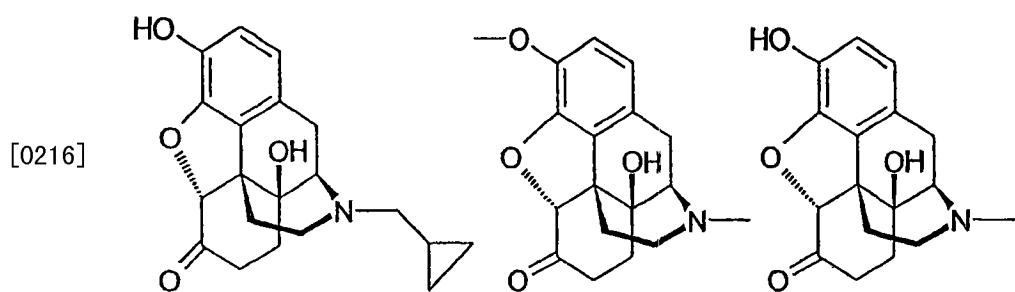
[0213] 更多的类吗啡止痛剂



[0215] 纳美分

烯丙吗啡

纳洛酮

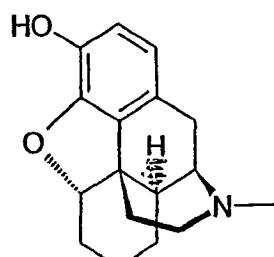


[0217] 纳曲酮

羟考酮

羟吗啡酮

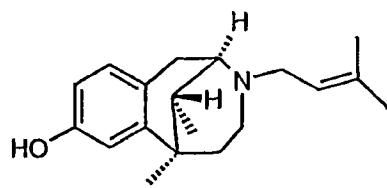
[0218]



[0219] 左啡诺

[0220] NSAID(非甾体抗炎药)

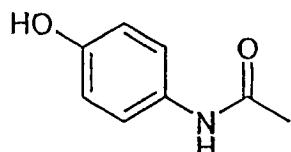
[0221]			
[0222]	阿司匹林	醋氨沙洛	二氟尼柳
[0223]			
[0224]	非诺洛芬	依托度酸	氟比洛芬
[0225]			
[0226]	布洛芬	吲哚美辛	酮洛芬
[0227]			
[0228]	甲氯芬那酸	甲芬那酸	哌立索唑
[0229]			
[0230]	萘普生	奥沙普秦	吡罗昔康
[0231]			
[0232]	舒林酸	塞来昔布	
[0233]	(一种 COX2 抑制剂)		
[0234]	麻醉剂		
[0235]			
[0236]	地佐辛		
[0237]			



[0238] 喷他佐辛

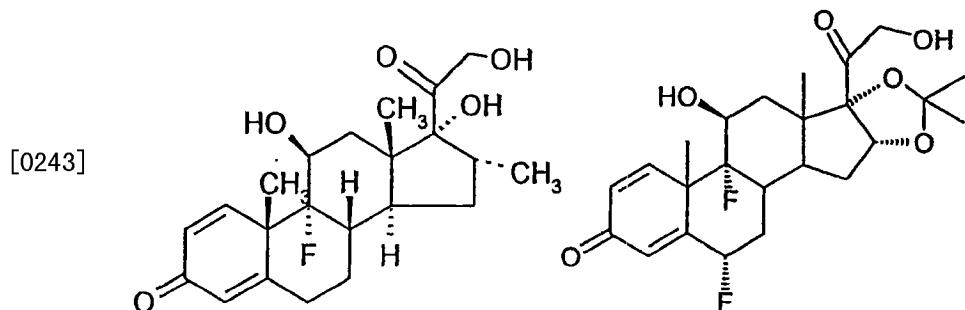
[0239] 其它止痛剂

[0240]



[0241] 对乙酰氨基酚

[0242] 非甾体抗炎药



[0243] 地塞米松

氟轻松

[0245] 上面的说明书仅仅是对本发明进行说明而不是要对其进行限制。在考虑上面的说明书和所附的权利要求时,对本领域技术人员而言,对方法、组合物和制造进行其它变化是显而易见的。