



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103282033 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 04

(21) 申请号 201180062743. 6
(22) 申请日 2011. 11. 30
(30) 优先权数据
61/419, 115 2010. 12. 02 US
(85) PCT申请进入国家阶段日
2013. 06. 25
(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2011/062691 2011. 11. 30
(87) PCT申请的公布数据
W02012/075174 EN 2012. 06. 07
(71) 申请人 阿勒根公司
地址 美国加利福尼亚
(72) 发明人 R·M·伯克 W·B·艾姆
S·M·惠特卡普
(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 张广育 姜建成
(51) Int. Cl.
A61K 31/381 (2006. 01)
A61K 31/343 (2006. 01)
A61K 9/00 (2006. 01)

权利要求书7页 说明书17页 附图7页

(54) 发明名称

用于皮肤修复的化合物和方法

(57) 摘要

本公开内容提供用于治疗皮肤瑕疵的组合物和方法。所述组合物包含用于治疗诸如创伤、疤痕和皱纹的皮肤瑕疵的治疗有效量的化合物。

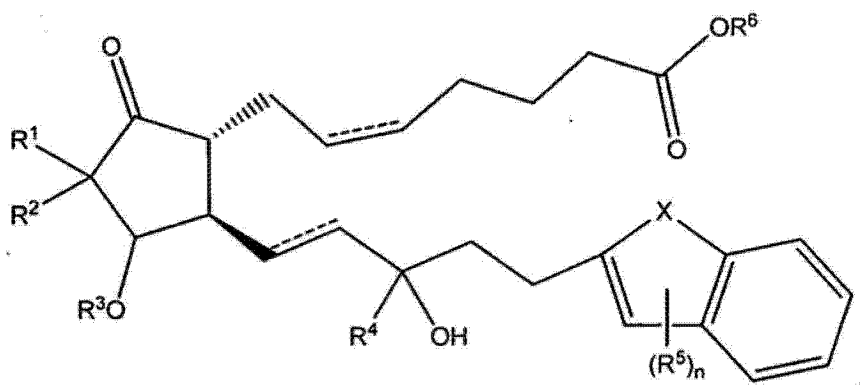
手术后 72 小时

媒介物

化合物 1



1. 一种用于治疗皮肤瑕疵的方法,所述方法包括施用包含治疗有效量的具有以下结构的化合物的组合物:



其中每个虚线代表双键的存在或不存在;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每一个独立地选自 H 和 C_1 - C_6 直链烷基;

R^5 是卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烯基; R^6 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基,其盐或其胺; n 为 0-7;且 X 是 S 或 O,

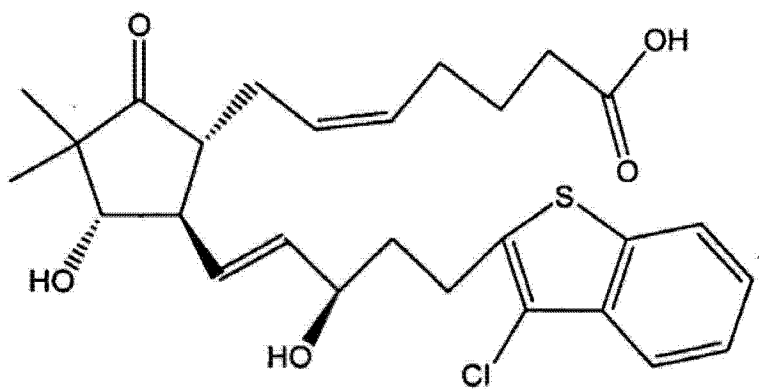
其中所述施用治疗所述皮肤瑕疵。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中 R^4 是 H, R^3 是 H 和 X 是 S。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中 R^1 和 R^2 是 CH_3 。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中 R^5 是 Cl。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述化合物是:



6. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述皮肤瑕疵是皮肉伤、疤痕或皱纹。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其中将所述组合物皮下施用、真皮下施用或透皮施用、皮内施用或局部施用。

8. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述施用降低了选自肥厚性瘢痕、凹陷的疤痕、妊娠纹及其组合组成的组的疤痕类型的形成。

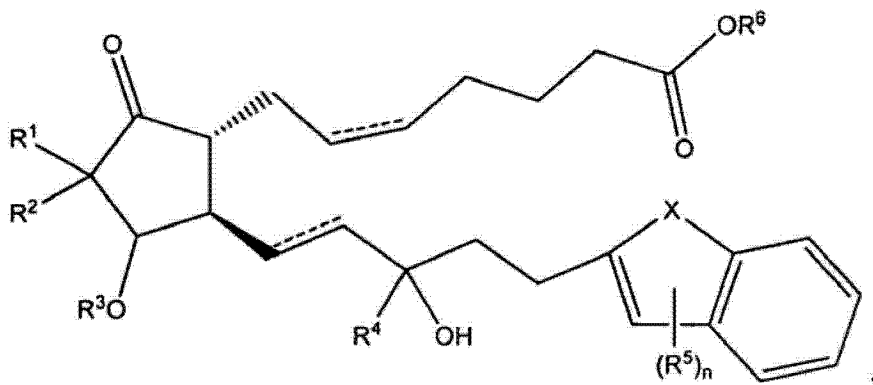
9. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述皮肤瑕疵是皱纹。

10. 如权利要求 1 所述的方法,其中将所述组合物施用于选自面部、颈部、臂、躯干、背部、腿部及其组合组成的组的区域。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物在选自外科手术切割之前、外科手术过程中、外科手术后及其组合组成的组的时间来施用。

12. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述施用使疤痕形成最小化。

13. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述施用防止疤痕形成。
14. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述施用防止皱纹形成。
15. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述施用减少了现存的外观。
16. 如权利要求 9 所述的方法,其中所述皱纹选自眉头沟、眼角鱼尾纹、鼻唇褶、眼下细纹、眉毛之间的褶皱及其组合组成的组。
17. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述皮肉伤的原因选自切割、撕裂、热灼伤、化学灼伤、擦伤、穿刺创伤及其组合组成的组。
18. 提供用于治疗皮肉伤的方法,所述方法包括施用包含治疗有效量的具有以下结构的化合物的组合物:



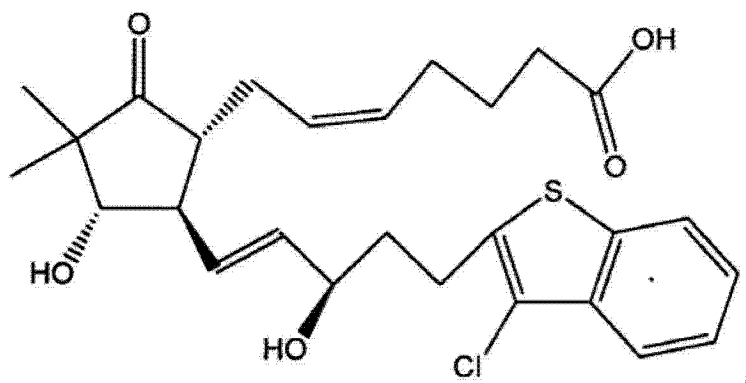
其中每个虚线代表双键的存在或不存在;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每一个独立地选自 H 和 C_1 - C_6 直链烷基;

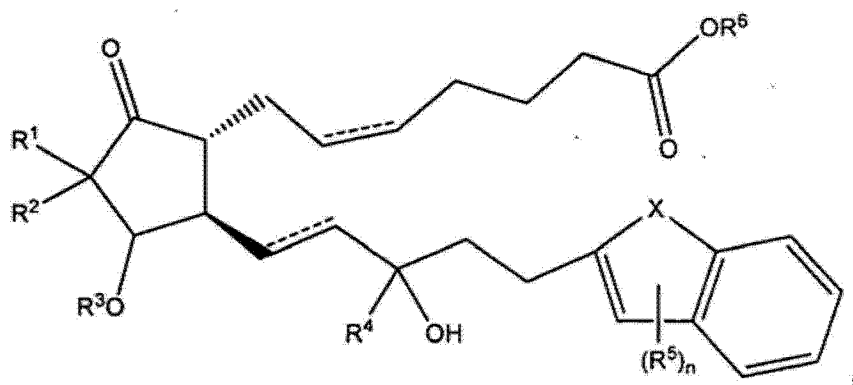
R^5 是卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烯基; R^6 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基,其盐或其胺; n 为 0-7;且 X 是 S 或 O,

其中所述创伤比不施用所述化合物愈合得更正常。

19. 如权利要求 18 所述的方法,其中所述化合物是化合物 1:



20. 一种减少皱纹的外观的方法,所述方法包括向所述皱纹施用包含治疗有效量的具有以下结构的化合物的组合物:



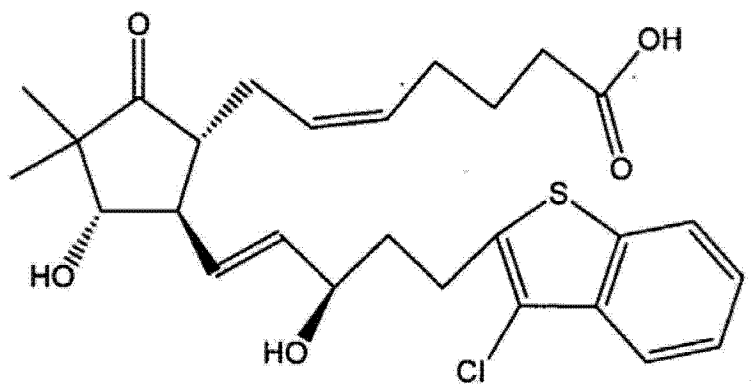
其中每个虚线代表双键的存在或不存在；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每一个独立地选自 H 和 C_1 - C_6 直链烷基；

R^5 是卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烯基； R^6 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基，其盐或其胺； n 为 0-7；且 X 是 S 或 O，

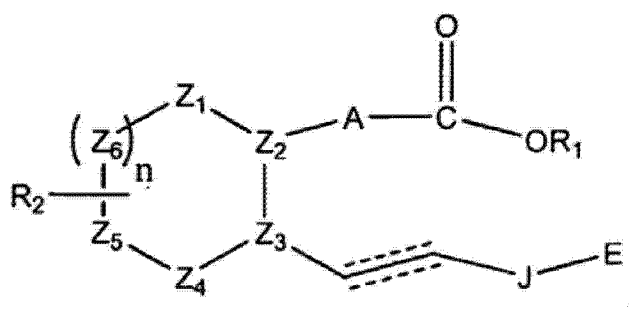
其中所述皱纹的外观减少。

21. 如权利要求 20 所述的方法，其中所述化合物是：



22. 如权利要求 20 所述的方法，其中将所述组合物局部施用。

23. 一种治疗皮肤瑕疵的方法，所述方法包括向需要其的受治疗者施用包含治疗有效量的具有以下结构的至少一种 EP4 激动剂的组合物：



其中：

Z_1 到 Z_6 中的每一个独立地为 C、N、O 或 S；

A 是 $-(CH_2)_6-$ ，或顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ，其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 取代；或

A 是 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ ，其中 Ar 是亚芳基或杂亚芳基， m 和 o 的总和为 1 至 4，并且其中一个 CH_2 可被 S 或 O 取代；

R_1 是 H、烷基、环烷基、氧基烷基、羟基烷基、烯基、氧基烯基或羟基烯基；

R_2 是烷基、羟基、卤化物或氧代；

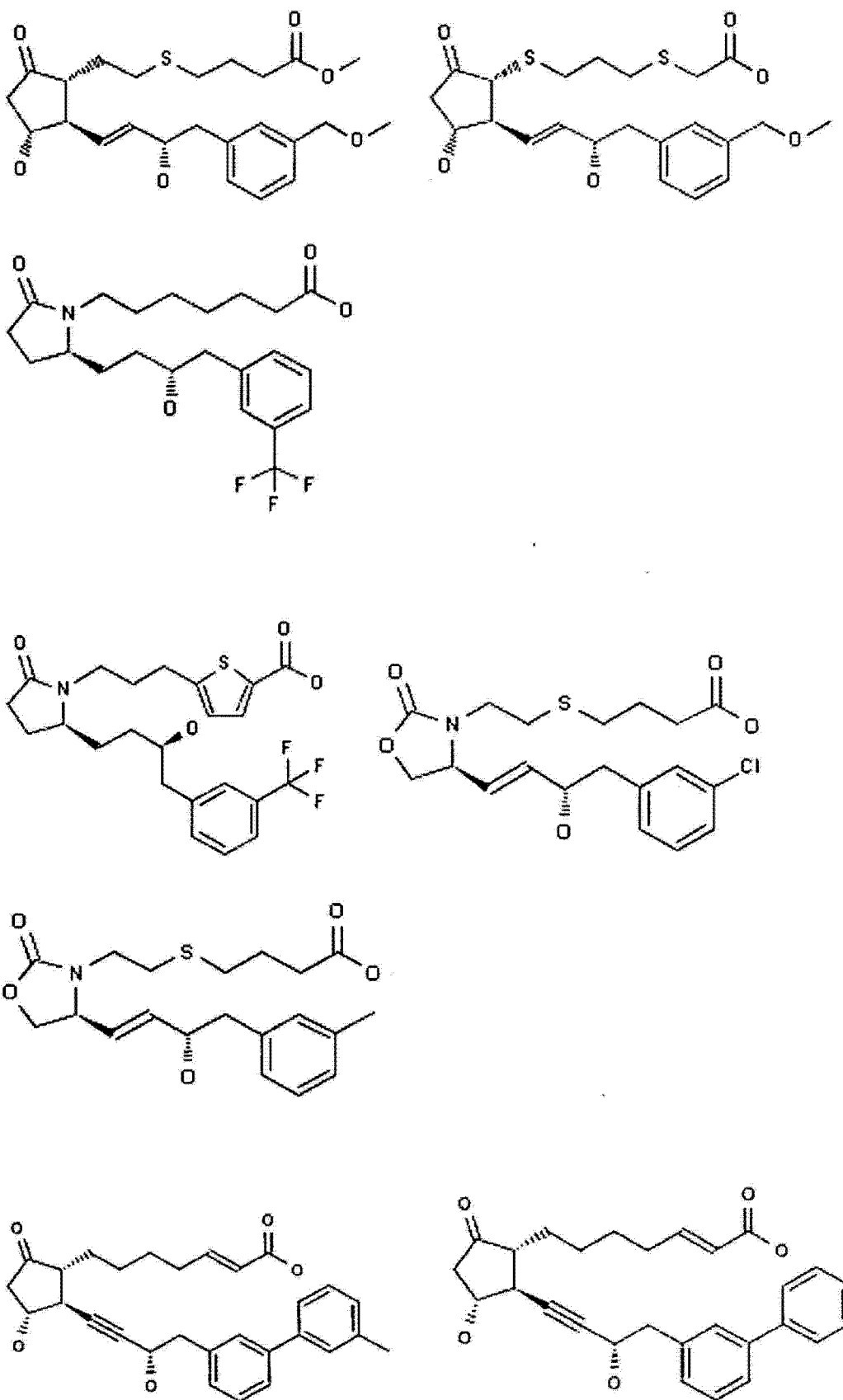
J 是亚烷基、环亚烷基、氧基亚烷基、羟基亚烷基、氟代亚烷基、二氟代亚烷基；

E 是 C_{1-12} 烷基、 R_3 或 $-Y-R_3$ ，其中 Y 是 CH_2 、S 或 O，且 R_3 是芳基或杂芳基；

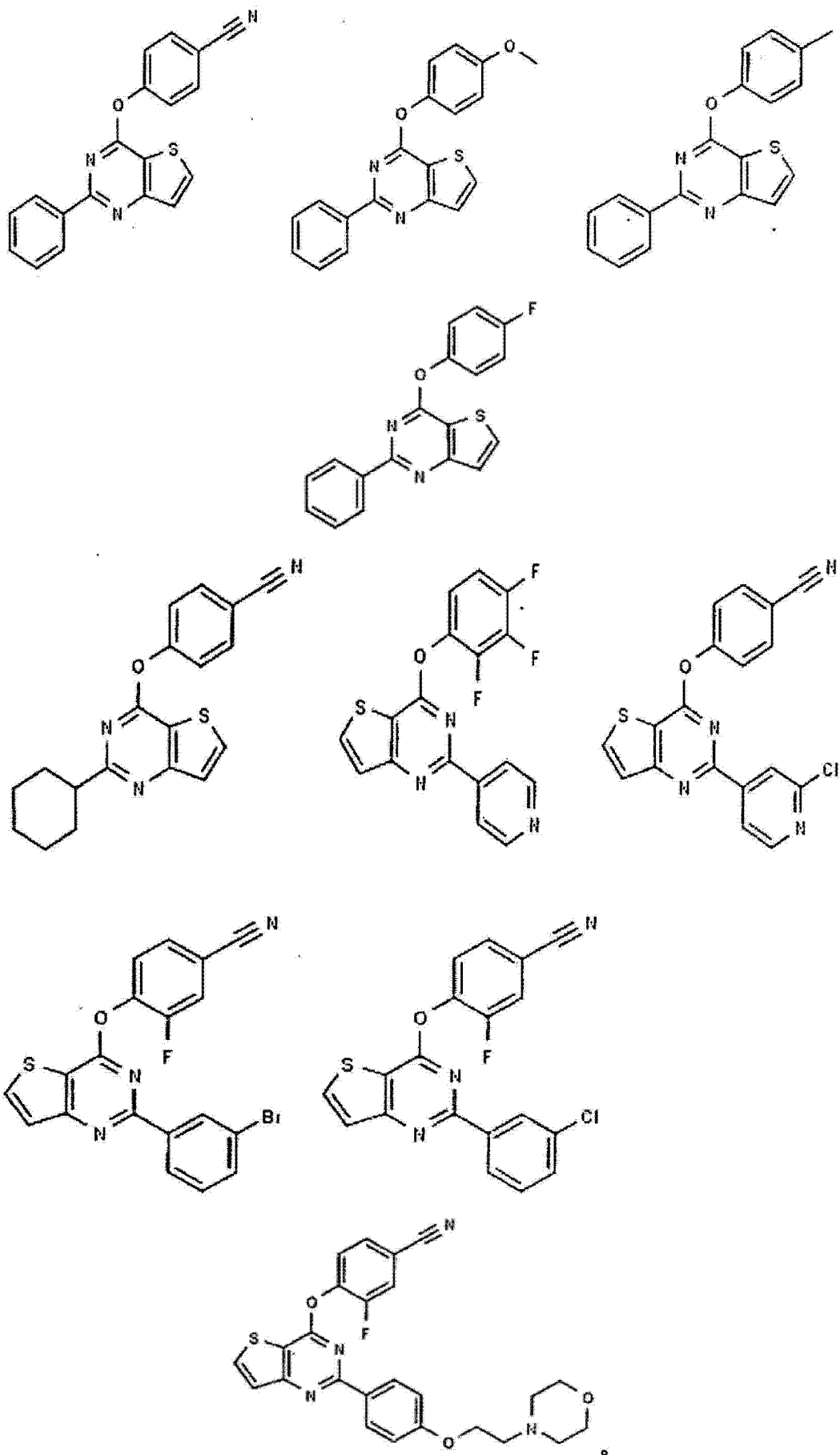
n 为 0 或 1；

并且其中虚线代表键的存在或不存在。

24. 一种治疗皮肤瑕疵的方法，所述方法包括向需要其的受治疗者施用包含治疗有效量的具有以下结构的至少一种 EP4 激动剂的组合物：

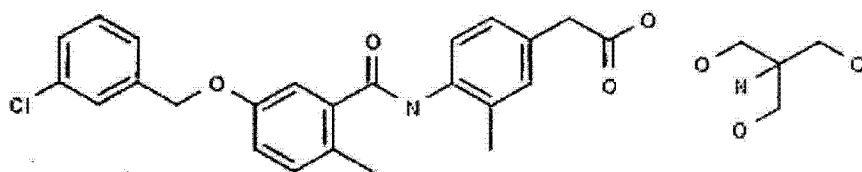
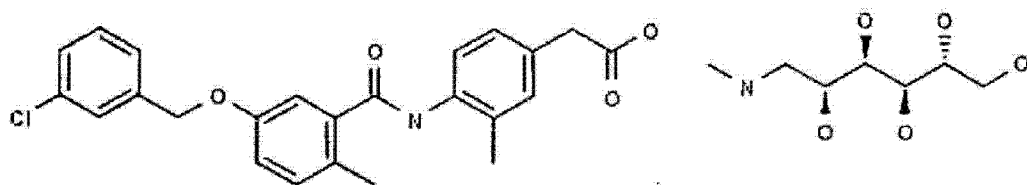
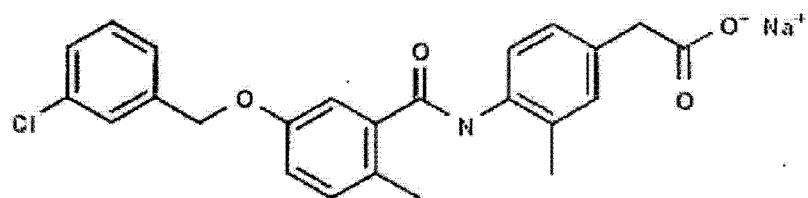
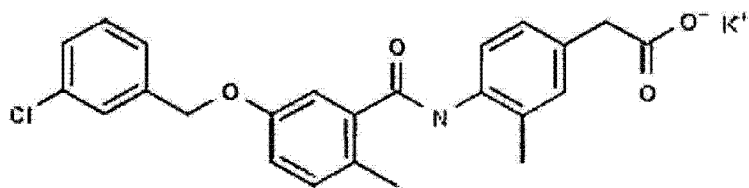


25. 一种治疗皮肤瑕疵的方法,所述方法包括向需要其的受治疗者施用包含治疗有效量的具有以下结构的至少一种 EP4 激动剂的组合物:



26. 一种治疗皮肤瑕疵的方法,所述方法包括向需要其的受治疗者施用包含治疗有效

量的具有以下结构的至少一种 EP4 激动剂的组合物：



用于皮肤修复的化合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2010 年 12 月 2 日提交的美国临时申请第 61/419,115 号的权益,其通过引用整体并入本文。

[0003] 发明领域

[0004] 本发明大体涉及用于创伤愈合的组合物和方法,且具体涉及 EP4 激动剂用于治疗创伤愈合、疤痕减少和皮肤修复的用途。

[0005] 发明背景

[0006] 前列腺素 EP4 受体是介导前列腺素 E₂(PGE₂)的作用的 G 蛋白偶联的受体,并且特征在于与其他前列腺素受体相比较时最长的细胞内 C 末端环。EP4 受体不仅与 G_s 偶联并介导 cAMP 浓度的增高,而且还与 G_i 偶联并使诸如 ERK 或 AKT 的关键的细胞内信号传导蛋白磷酸化。EP2 是与 EP4 相似的另一 PGE₂ 受体亚型。EP2 和 EP4 受体功能之间存在一些重叠。例如,两个受体均诱导 IOP 下降,并通过 cAMP 信号传导参与 PGE₂ 介导的 RANKL。然而,主要由于受体在靶位点的密度的差异,存在一些功能的差异:因此,EP2 参与排卵和受精中的卵丘扩展,而 EP4 调控动脉导管的闭合。EP4 受体的表达受多种生理和病理生理过程控制,因为这些受体参与排卵和受精、诱导骨骼形成、保护不受炎性肠病、协助朗氏细胞迁移和成熟并在胶原诱导的关节炎的模型中介导关节炎症,等等。

[0007] 诸如皮肉伤、来自整容外科的疤痕的皮肤瑕疵包括但不限于乳房植入物,来自背部、胸部中央、心脏、腹部、耻骨区和关节上的外科手术,来自可发生在身体的任何区域上的烧伤、老化和光老化以及皱纹。疤痕可发生于局部或系统创伤后成人身体的所有部分,比如机械损伤、外科手术、烧伤、化学接触、辐射和中毒,并代表在创伤位点处重建正常结构的体内平衡过程的失败。皱纹由于多种原因而发生,并且是常见的老化迹象。疤痕和老化迹象两者通常可被认为是不需要的。此外,防止任何损伤引起的难看的疤痕或在处于有害的疤痕的高风险的人群中预防难看的疤痕是非常需要的。

[0008] 因此,安全且有效地治疗或预防这样的皮肤瑕疵是非常需要的。

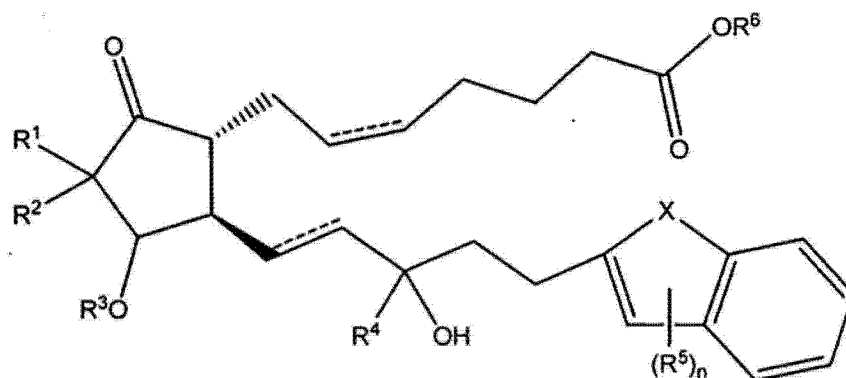
发明概要

[0009] 本公开内容提供用于创伤愈合和疤痕减少的组合物和方法。本发明的组合物和方法包括本文所列出的至少一种 EP4 激动剂。可通过本发明的组合物和方法治疗和预防的创伤、疤痕和其他皮肤瑕疵可来源于诸如身体的所有部分上的外科手术、外伤、疾病、机械性损伤、烧伤、辐射、中毒、光老化、老化、化学接触等。

[0010] 在本发明的一个实施方案中,提供用于治疗皮肤瑕疵的方法。可通过向需要其的受治疗者施用治疗有效量的至少一种 EP4 激动剂或 EP4/EP2 双重激动剂,或 EP4 和 EP2 激动剂的组合来实施这样的方法,从而治疗皮肤瑕疵。

[0011] 在一个实施方案中,提供用于愈合创伤的方法,所述方法包括向需要其的受治疗者施用包含治疗有效量的具有以下结构的化合物的组合物:

[0012]



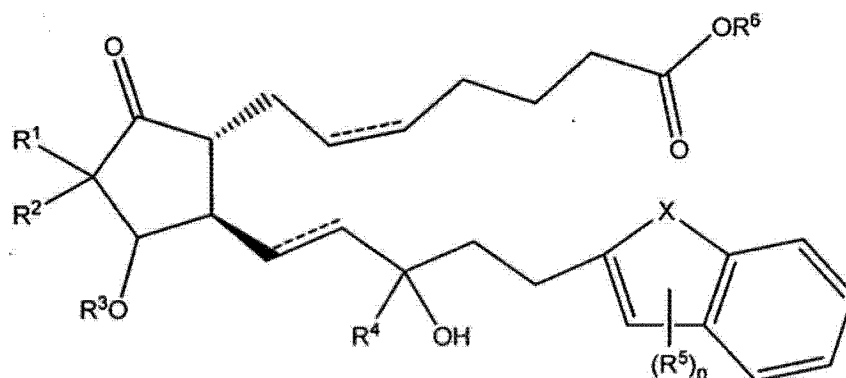
[0013] 其中每个虚线代表双键的存在或不存在；

[0014] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每一个独立地选自 H 和 C_1-C_6 直链烷基；

[0015] R^5 是卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烯基； R^6 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基，其盐或其胺；n 为 0-7；且 X 是 S 或 O。

[0016] 在另一个实施方案中，提供用于治疗皮肉伤的方法，所述方法包括施用包含治疗有效量的具有以下结构的化合物的组合物：

[0017]



[0018] 其中每个虚线代表双键的存在或不存在；

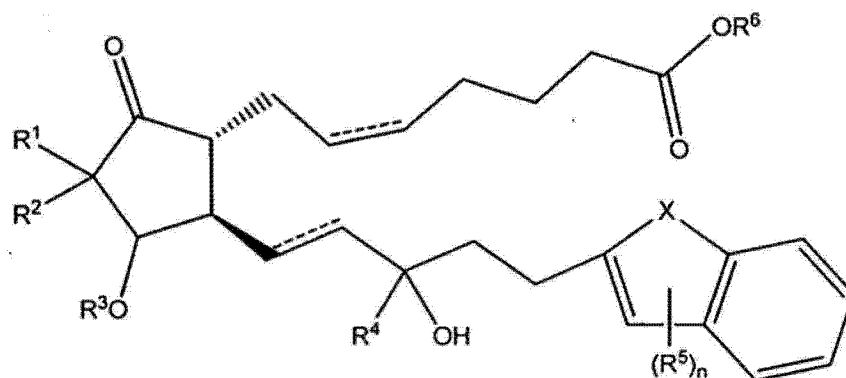
[0019] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每一个独立地选自 H 和 C_1-C_6 直链烷基；

[0020] R^5 是卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烯基； R^6 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基，其盐或其胺；n 为 0-7；且 X 是 S 或 O，

[0021] 其中创伤愈合得比不施用该组合物的情况更正常。

[0022] 在又一个另外的实施方案中，减少皱纹的外观的方法包括向所述皱纹施用包含治疗有效量的具有以下结构的化合物的组合物：

[0023]



[0024] 其中每个虚线代表双键的存在或不存在；

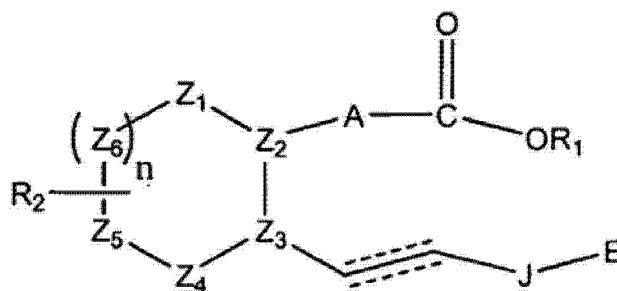
[0025] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每一个独立地选自 H 和 C_1 - C_6 直链烷基；

[0026] R^5 是卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烯基； R^6 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基，其盐或其胺；n 为 0-7；且 X 是 S 或 O，

[0027] 其中皱纹的外观减少。

[0028] 在另一个实施方案中，本发明的组合物包括至少一种具有以下结构的 EP4 激动剂：

[0029]



[0030] 其中：

[0031] Z_1 到 Z_6 中的每一个独立地为 C、N、O 或 S；

[0032] A 是 $-(CH_2)_6-$ ，或顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ，其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 取代；或

[0033] A 是 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ ，其中 Ar 是亚芳基或杂亚芳基，m 和 o 的总和为 1 至 4，且其中一个 CH_2 可被 S 或 O 取代；

[0034] R_1 是 H、烷基、环烷基、氧基烷基、羟基烷基、烯基、氧基烯基或羟基烯基；

[0035] R_2 是烷基、羟基、卤化物或氧代；

[0036] J 是亚烷基、环亚烷基、氧基亚烷基、羟基亚烷基、氟代亚烷基、二氟代亚烷基；

[0037] E 是 C_{1-12} 烷基、 R_3 或 $-Y-R_3$ ，其中 Y 是 CH_2 、S 或 O，且 R_3 是芳基或杂芳基；

[0038] n 为 0 或 1；

[0039] 并且其中虚线代表键的存在或不存在。

[0040] 附图简述

[0041] 图 1 是皮肤切割外科手术 3 天后苏木精和伊红 (H&E) 染色的皮肤活检组织样品的图像。图像显示了创伤位点的表皮覆盖 (放大倍数 200x)。

[0042] 图 2 是显示对于媒介物处理的组和化合物 1 处理的组在外科手术 2 天和 3 天后表皮缺陷 (μm 和百分比) 的图形。

[0043] 图 3 是显示在用媒介物处理的组和化合物 1 处理的组中在外科手术后 7 天和 14 天与正常位点附近相比较创伤位点处的表皮厚度(创伤 / 正常比率)的图形。

[0044] 图 4 是显示在媒介物处理的组和化合物 1 处理的组中在外科手术后 2 天和 3 天创伤位点处的嗜中性粒细胞的定量(s/hf)的图形。在 400x 放大倍数下计数真皮区域的嗜中性粒细胞。

[0045] 图 5 是显示在 6.5x 的放大倍数时在媒介物处理的组和化合物 1 处理的组中在外科手术后 14 天皮肤创伤位点的宏观外观的图像。

[0046] 图 6A 和 B 是将用媒介物或化合物 1 处理的样品的皮肤疤痕组织切片和总体组织外观的图形。图 6A 显示了在马松三色染色的切片上在切片的顶部、中部和底部的疤痕宽度(μm)。图 6B 显示了在外科手术后 3 天、7 天和 14 天总体皮肤创伤评分。

[0047] 图 7A 和 B 是在外科手术后 2 周对创伤切片上的皮肤疤痕宽度量化的图形。图 7A 显示了天狼猩红(picrosirius red)染色的切片的顶部、中部和底部的疤痕宽度(μm)。图 7B 显示了用媒介物、TGF- β 3 或化合物 1 处理的马松三色染色的切片的顶部、中部和底部的疤痕宽度。

[0048] 图 8 是对基于用媒介物、TGF- β 3 或化合物 1 处理的外科手术后 70 天的马松三色染色的组织中的皮肤疤痕宽度量化的图形。

[0049] 发明详述

[0050] 应理解,前面的概述和以下的详述仅为示例性的和解释性的且并不限制所申请权利要求的本发明。如本文所使用,除非特别指明,单数的使用包括复数。如本文所使用,除非另外指明,“或”意为“和 / 或”。此外,术语“包括(including)”以及其他形式,比如“包括(includes)”和“包括(included)”的使用是非限制性的。本文所用的章节标题仅用于组织目的而并不被解释为限制所描述的主题。

[0051] 除非提供特定的定义,所用的有关命名,和本文所描述的分析化学、合成有机化学和无机化学是本领域中已知的那些。标准化学符号与由该符号所代表的全称互换地使用。因此,例如,术语“氢”和“H”被理解为具有相同的含义。可采用标准技术进行化学合成、化学分析及配制。

[0052] 如本文所使用,“烷基”指具有从 1 直至约 100 个碳原子的直链或支链烃基。无论何时其在本文中出现,数字范围诸如“1 至 100”或“ $\text{C}_1\text{-C}_{100}$ ”指给定范围内的每个整数;例如,“ $\text{C}_1\text{-C}_{100}$ 烷基”意为烷基可仅包括 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等,直至并包括 100 个碳原子,虽然术语“烷基”还包括其中碳原子的数字范围未指定的情况。“取代的烷基”指带有包括烷基、烯基、炔基、羟基、氧基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环、取代的杂环、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、硝酮、氨基、低级烷基氨基、低级烷基二氨基、酰氨基、叠氮基、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{O}-$ 的取代基的烷基部分,其中 R_7 是 H 或低级烷基、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺、砜基和类似的基团。如本文所使用,“低级烷基”指具有从 1 到约 6 个碳原子的烷基部分。

[0053] 如本文所使用,“烯基”指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链的烃基,且具有约 2 个直至约 100 个碳原子的范围,而“取代的烯基”指还带有包括如以上所列的一个或多个取代基的烯基。如本文所使用,“低级烯基”指具有从 2 个至约 6 个碳原子的烯基部分。

[0054] 如本文所使用,“炔基”指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链的烃基,且具有约 2 个直至约 100 个范围内的碳原子,和“取代的炔基”指还带有包括如以上所列的一个或多个取代基的炔基。如本文所使用,“低级炔基”指具有从 2 个至约 6 个碳原子的炔基部分。

[0055] 如本文所使用,“环烷基”指通常带有约 3 个直至约 8 个范围内的碳原子的环状的(即,含环的)烷基部分,和“取代的环烷基”指还包括如以上所列的一个或多个取代基的环烷基。

[0056] 如本文所使用,“芳基”指具有 5 个直至 14 个范围内的碳原子的芳族基团和“取代的芳基”指还带有如上所列的一个或多个取代基的芳基。

[0057] 如本文所使用,“杂芳基”指包含作为环结构的部分的一个或多个杂原子(例如,N、O、S 或类似的杂原子)且在环结构中具有 5 个直至 14 个范围内的总数碳原子(即,碳原子和杂原子)的芳族部分。“取代的杂环”指还带有如上所列的一个或多个取代基的杂环基。

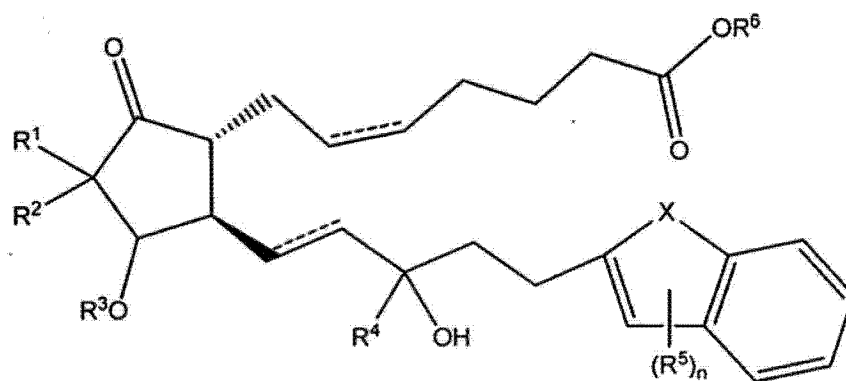
[0058] 如本文所使用,“杂环”指含有作为环结构的部分的一个或多个杂原子(例如,N、O、S 或类似的杂原子)并具有 3 个直至 14 个范围内的碳原子的非芳族环,和“取代的杂环”指带有如上所列的一个或多个取代基的杂环基。

[0059] 如本文所使用,“卤素”或“卤化物”指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。“氟化物、氯化物、溴化物或碘化物”还可指“氟代、氯代、溴代或碘代”。

[0060] 如本文所使用,当“烯”后缀添加到术语诸如,例如“烷基”(得到“烯基”)指与分子的两个其他部分相连接的烷基部分,即,两部分在两个不同的位置与烷基部分键合。换言之,烷基部分占据了分子的内部位置。

[0061] 本文所讨论的是用于创伤愈合和疤痕减少的组合物和方法。在一个实施方案中,本文所描述的组合物包括具有以下通用结构的化合物:

[0062]



[0063] 其中每个虚线代表双键的存在或不存在;

[0064] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每一个独立地选自 H 和 C_1 - C_6 直链烷基;

[0065] R^5 是卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烯基; R^6 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基,其盐或其胺; n 为 0-7;且 X 是 S 或 O。

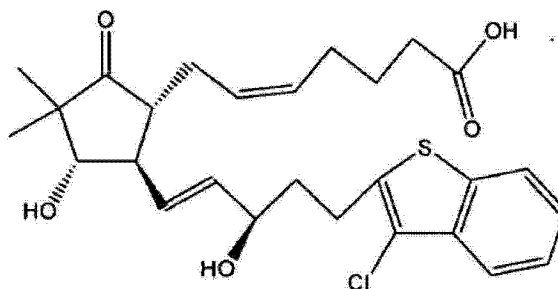
[0066] 在某些实施方案中, R^4 是 H、 R^3 是 H, 且 X 是 S。

[0067] 在另一个实施方案中, R_1 和 R_2 是 CH_3 。

[0068] 在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。

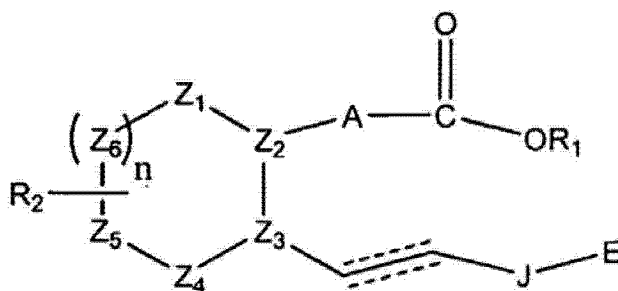
[0069] 在又一个另外的实施方案中,化合物是:

[0070]



[0071] 在另一个实施方案中,本发明的方法应用了包括具有以下结构的至少一种 EP4 激动剂的组合物:

[0072]



[0073] 其中:

[0074] Z_1 到 Z_6 中的每一个独立地为 C、N、O 或 S;

[0075] A 是 $-(CH_2)_6-$, 或顺 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳原子可被 S 或 O 取代; 或

[0076] A 是 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 是亚芳基或杂亚芳基, m 和 o 的总和为 1 至 4, 且其中一个 CH_2 可被 S 或 O 取代;

[0077] R_1 是 H、烷基、环烷基、氧基烷基、羟基烷基、烯基、氧基烯基或羟基烯基;

[0078] R_2 是烷基、羟基、卤化物或氧代;

[0079] J 是亚烷基、环亚烷基、氧基亚烷基、羟基亚烷基、氟代亚烷基、二氟代亚烷基;

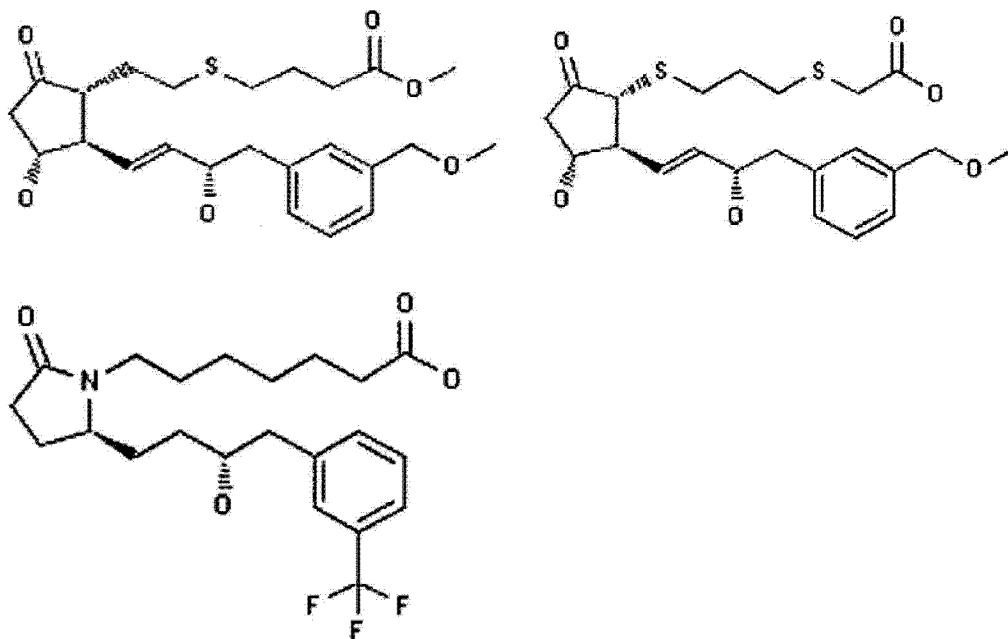
[0080] E 是 C_{1-12} 烷基、 R_3 或 $-Y-R_3$, 其中 Y 是 CH_2 、S 或 O, 且 R_3 是芳基或杂芳基;

[0081] n 为 0 或 1;

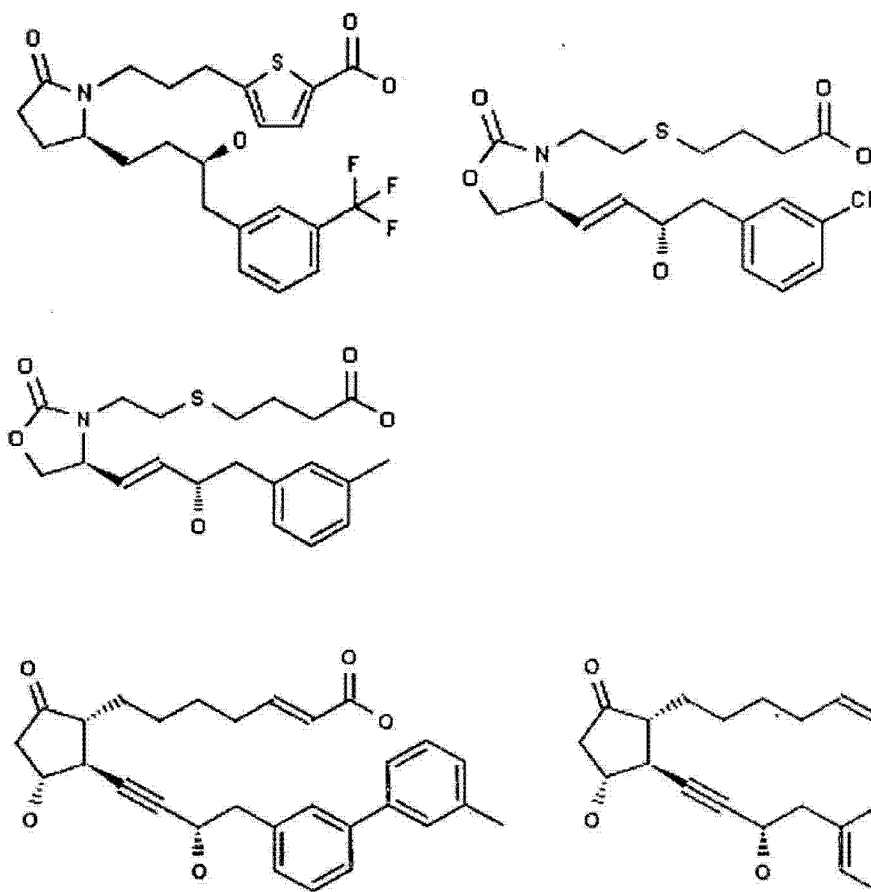
[0082] 并且其中虚线代表键的存在或不存在。

[0083] 在本发明的另一个实施方案中,提供用于治疗皮肤瑕疵的方法,所述方法包括施用包含治疗有效量的具有以下结构的至少一种化合物的组合物:

[0084]

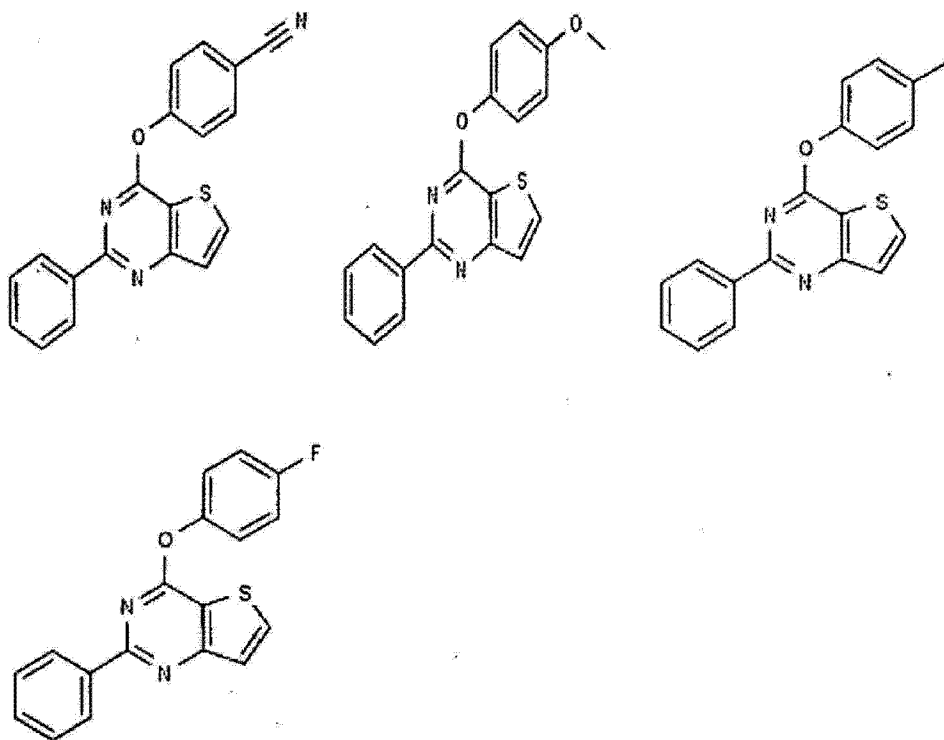


[0085]

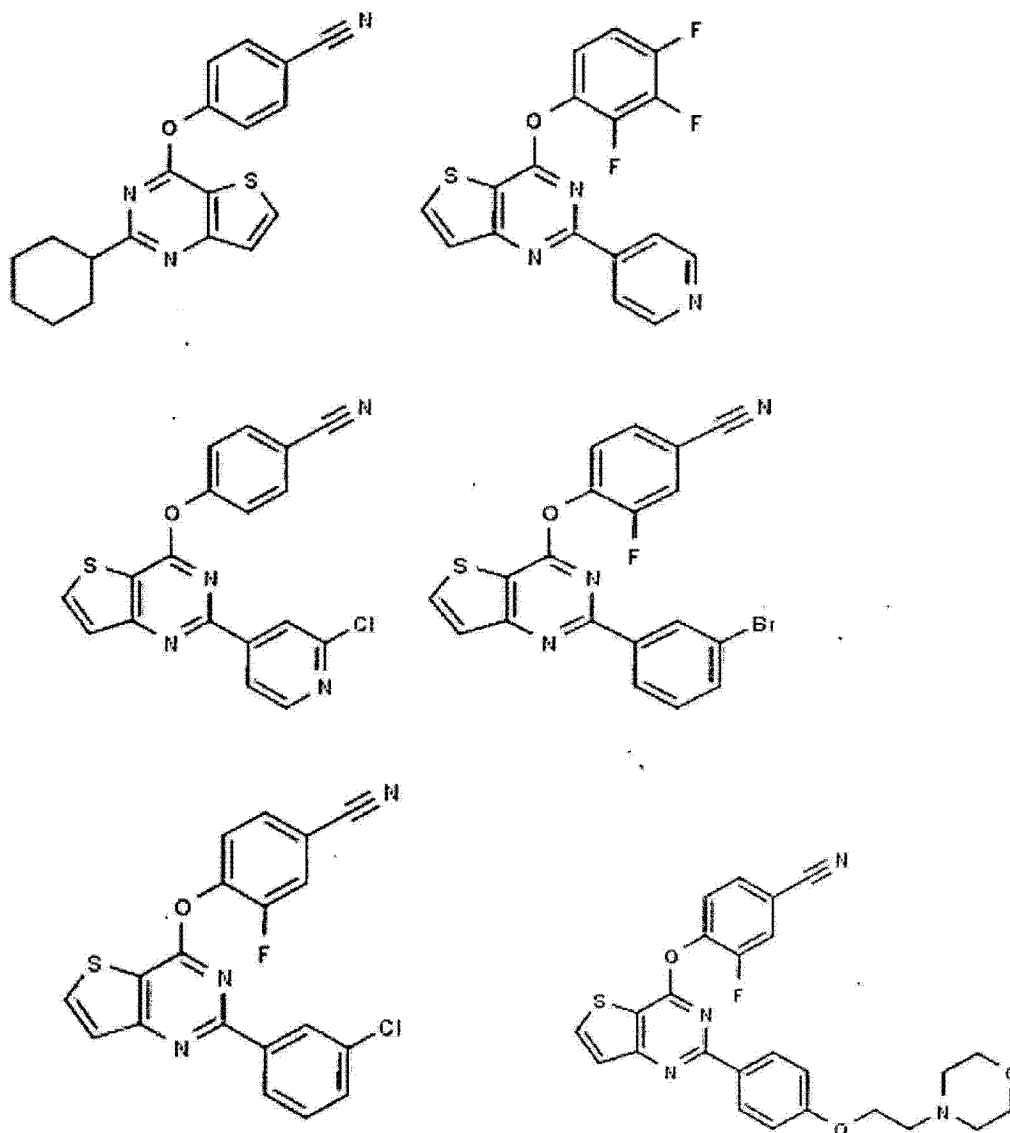


[0086] 在本发明的另一个实施方案中,提供用于治疗皮肤瑕疵的方法,所述方法包括施用包含治疗有效量的具有以下结构的至少一种化合物的组合物:

[0087]

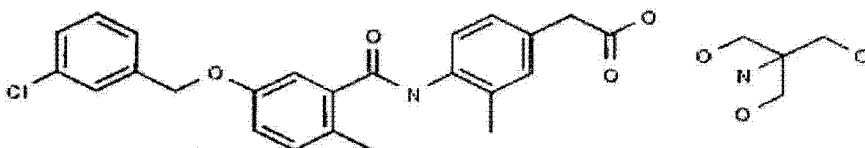
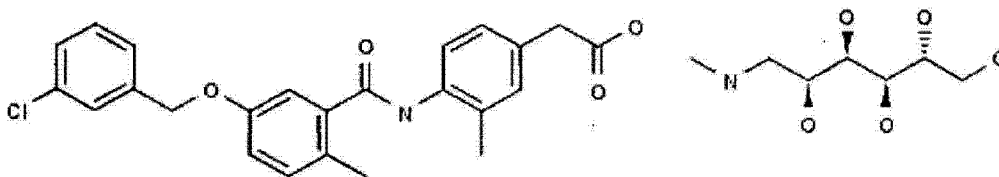
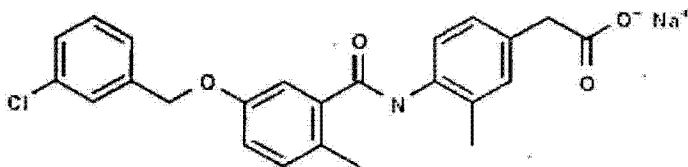
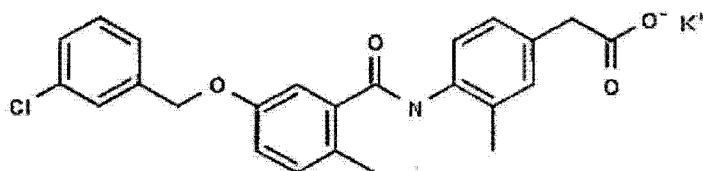


[0088]



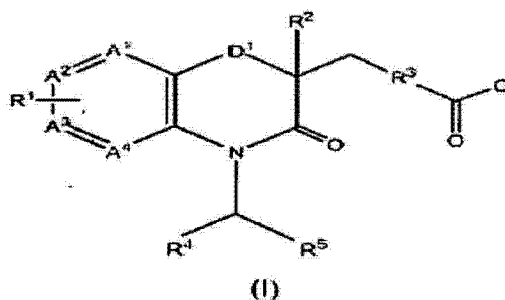
[0089] 在本发明的另一个实施方案中,提供用于治疗皮肤瑕疵的方法,所述方法包括施用包含治疗有效量的具有以下结构的至少一种化合物的组合物:

[0090]



[0091] 在另一个实施方案中,本发明的方法应用了包括具有以下结构的至少一种 EP4 激动剂的组合物:

[0092]



[0093] 其中:

[0094] A^1, A^2, A^3 和 A^4 均独立地选自 C、N、 CR^A 、 NR^A 、 $C-(O)R^A$ 、 $N-(O)R^A$ 、 $C-(R^A R^B)$ 和 $N-(R^A R^B)$;

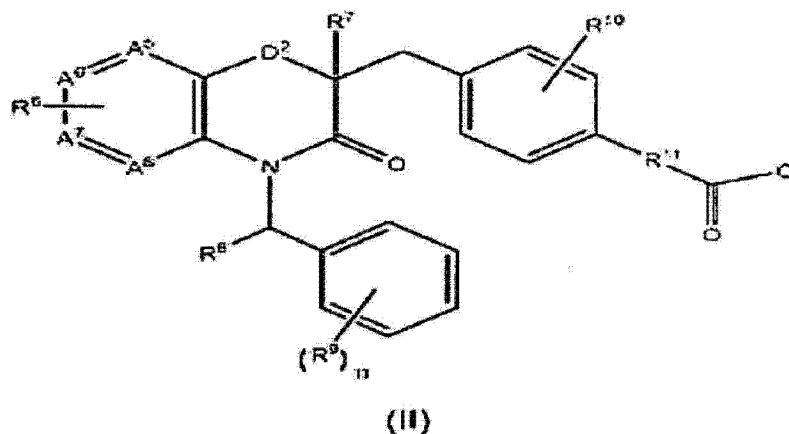
[0095] R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 均独立地选自键、H、卤素、氰基、硝基、氧代、 CF_3 、 OCF_3 、C1-5 烷基、C2-8 烯基、C2-8 炔基、C1-8 羟基烷基、C1-8 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、C3-10 环烷氧基、C1-8 烷氧基、C1-8 烷氧基烷基、 C_{5-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基,其中所述 C1-8 烷基、C2-8 烯基、C2-8 炔基、C1-8 羟基烷基、C1-8 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、C1-8 烷氧基、C1-8 烷氧基烷基、 C_{5-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基部分中的每一个任选地被 $R^A, R^A R^B, CR^A, CR^A R^B, SR^A, SR^A R^B, OR^A, COR^A, S(O)_a R^A, NR^A R^B, CONR^A R^B, N(O)R^A R^B, (CR^A R^B)_b (C_{5-10} \text{ 芳基}), (CR^A R^B)_b (C_{5-10} \text{ 杂芳基})$ 或 $(CR^A R^B)_b (C_{3-10} \text{ 环烷基})$ 中的一个或多个取代;

[0096] R^A 和 R^B 独立地选自键、H、卤素、氰基、硝基、氧代、 CF_3 、 OCF_3 、C1-8 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、芳烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、C1-8 烷氧基和 C_{2-8} 烷氧基烷基。

[0097] D^1 是 C、N、O、S、 CR^A 、 NR^A 、 OR^A 、 SR^A 、 $C-(O)R^A$ 、 $N-(O)R^A$ 、 $C-(O)OR^A$ 、 $N-(O)OR^A$ 、 $C-(R^AR^B)$ 、 $N-(R^AR^B)$ 或 $S-(R^AR^B)$ ；且每个 a 独立地选自 0、1、2、3、4 和 5；每个 b 独立地选自 0、1、2、3、4 和 5；或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0098] 在另一个实施方案中，本发明的方法应用了包括具有以下结构的至少一种 EP4 激动剂的组合物：

[0099]



[0100] 其中：

[0101] A^5 、 A^6 、 A^7 和 A^8 均独立地选自 C、N、 CR^C 、 NR^C 、 $C-(O)R^C$ 、 $N-(O)R^C$ 、 $C-(R^OR^O)$ 和 $N-(R^OR^O)$ ；

[0102] R^6 和 R^7 均独立地选自键、H、卤素、氰基、硝基、氧代、 CF_3 、 OCF_3 、C1-8 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、C1-8 羟基烷基、C1-8 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、C1-8 烷氧基、C1-8 烷氧基烷基、 C_{5-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基，其中所述 C1-8 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、C1-8 羟基烷基、C1-8 卤烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、C1-8 烷氧基、C1-8 烷氧基烷基、 C_{5-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基部分中的每一个任选地被 R^C 、 R^CR^D 、 CR^C 、 CR^CR^D 、 NR^C 、 OR^C 、 SR^C 、 SR^CR^D 、 COR^C 、 $S(O)_mR^O$ 、 NR^CR^D 、 $CONR^OR^O$ 、 $N(O)R^OR^O$ 、 $(CR^OR^O)_m$ (C_{5-10} 芳基)、 $(CR^OR^O)_m$ (C_{5-10} 杂芳基) 或 $(CR^OR^O)_m$ (C_{3-10} 环烷基) 中的一个或多个取代； R^8 为 H、卤素、氰基、硝基、氧代、 CF_3 、 OCF_3 、C1-8 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、C1-5 羟基烷基、C1-8 卤烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、C1-5 烷氧基、C1-8 烷氧基烷基、 C_{5-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基；

[0103] R^9 为 H、卤素、氰基、硝基、氧代、 CF_3 、 OCF_3 ， R^{10} 为 H、卤素、氰基、硝基、氧代、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 羟基烷基、 C_{1-8} 卤烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基烷基、 C_{5-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基；

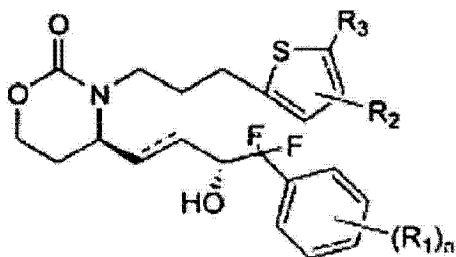
[0104] R^{11} 是键、氧代、 R^O 、 OR^O 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 羟基烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基烷基、 C_{5-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基，其中所述 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 羟基烷基、 C_{1-8} 卤烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基烷基、 C_{5-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基部分中的每一个任选地被 CR^O 、 CR^OR^O 、 SR^O 、 SR^OR^O 、 OR^O 、 COR^O 、 $S(O)_mR^O$ 、 NR^OR^O 、 $CONR^OR^O$ 、 $N(O)R^OR^O$ 、 $(CR^OR^O)_m$ (C_{5-10} 芳基)、 $(CR^OR^O)_m$ (C_{5-10} 杂芳基) 或 $(CR^OR^O)_m$ (C_{3-10} 环烷基) 中的一个或多个取代；

[0105] R^c 和 R^d 独立地选自键、H、卤素、氰基、硝基、氧代、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、芳烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基和 C_{2-5} 烷氧基烷基；

[0106] D^2 是 C、N、O、S、 CR^c 、 NR^c 、 OR^c 、 SR^c 、 $C-(O)R^0$ 、 $N-(O)R^0$ 、 $C-(O)OR^0$ 、 $N-(O)OR^0$ 、 $C-(R^0R^0)$ 、 $N-(R^0R^0)$ 或 $S-(R^0R^0)$ ；且每个 m 独立地选自 0、1、2、3、4 和 5；且每个 n 独立地选自 0、1、2、3、4 和 5；或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0107] 在另一个实施方案中，本发明的方法应用了包括具有以下结构的至少一种 EP4 激动剂的组合物：

[0108]



[0109] 或其药学上可接受的盐、对映体、非对映体、前药或混合物，其中，

[0110] R 和 R4 独立地代表 H 或 C1-6 烷基；

[0111] R1 独立地代表氢、C1-6 烷基、卤素、 CF_3 、芳基，所述芳基任选地被卤素、Q-6 烷基、 CF_3 或 $N(R4)_2$ 中的 1 至 3 个基团取代；

[0112] R2 代表 H 或卤素；

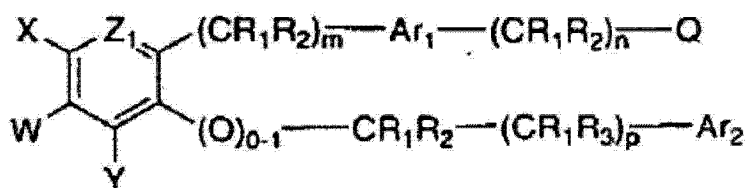
[0113] R3 代表 $COOR$ 或羧酸电子等排体；

[0114] n 代表 0-3；且

[0115] 一代表双键或单键。

[0116] 在另一个实施方案中，本发明的方法应用了包括具有以下结构的至少一个 EP4 激动剂的组合物：

[0117]



[0118] 或其药学上可接受的盐、对映体、非对映体、前药或混合物，其中，

[0119] Z1 代表 C-W1 或 N；

[0120] W、W1 和 X 独立地为 H、 $NR4R4$ 或卤素；

[0121] Y 代表氢、卤素、C1-4 烷氧基、C1-4 烷基、C2-4 烯基、芳基、杂环基、C3-6 环烷基、 NO_2 或 CF_3 ，所述烷基、烯基、芳基和杂环基任选地被 1-3 个基团取代

[0122] R1 和 R2 独立地为 H、卤素或 C1-4 烷基；

[0123] 或 R1 和 2 可任选地连接在一起以形成被选自 O、S、S0、S02 和 N9 的 1-2 个杂原子任选地间隔的 3 至 5 元碳环；

[0124] R3 代表 R1 或 OH 或与相同的碳连接的 R3 和 R1 可形成羰基；

[0125] Q 是 CO₂R₄、四唑基、SO₃R₄、-CF₂SO₂NH₂、-SO₂NH₂、CONHSO₂R₅、SO₂NHCOR₇、-PO(OH)₂、CONHP02R₆、CONHRd、-COCH₂OH 或含酸性的羟基的杂环基,所述杂环基是未被取代的或被 R₁₀ 的 1 至 3 个基团取代;

[0126] Ar₁ 代表苯基、吡啶基或噻吩基,条件是两个取代基 (CR₁R₂)_n 和 (CR₁R₂)_m 是彼此相对的,例如苯基和吡啶基或噻吩基的 2,5-位置上;所述 Ari 任选地被 R₁₀ 的 1-3 个基团取代;

[0127] Ar₂ 代表 2,1,3-苯并噁二唑-5-基、苯基、吡啶基或噻吩基,其任选地被选自卤素、-6 烷基、OC1-6 烷基、CO₂H、SC1-6 烷基、CF₃、OCF₃、和 SCF₃ 的 1-3 个基团取代;

[0128] R₄ 代表 H 或 C1-6 烷基;

[0129] R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 代表 C1-6 烷基、CF₃、芳基、杂芳基、杂环基、Z-芳基或 Z-杂芳基,所述芳基、杂芳基、杂环基未取代或被 R₁₀ 的 1 至 3 个基团取代;

[0130] Z 是含 0-4 个碳原子的任选的连接子,其任选地被 C1-4 烷基取代;

[0131] R₉ 代表氢、C1-6 烷基,所述烷基任选地被 1-3 个卤素、CN、OH、C1-6 烷氧基、C1-4 酰氧基或氨基取代;

[0132] R₁₀ 代表卤素、C1-6 烷氧基、C1-6 烷基、CF₃、氰基、芳基、杂芳基、杂环基、SC1-6 烷基、SC6-10 芳基 SC5-10 杂环基、OC6-10 芳基、OC50 杂环基、CH₂OC1-6 烷基、CH₂SC1-6 烷基、CH₂S 芳基;

[0133] m 代表 2 或 3;

[0134] n 代表 0 或 1;且

[0135] p 代表 0-2。

[0136] 制备适用于本文所公开的方法中的所公开的化合物和另外的化合物的方法可见于,例如,Donde,等人,10,10-Dialkyl Prostanoid Acid Derivatives as Agents for Lowering Intraocular Pressure, 美国专利 6,875,787;Donde,等人,10,10-Dialkyl Prostanoid Acid Derivatives as Agents for Lowering Intraocular Pressure, 美国专利公布 2004/0235958;Donde,等人,Treatment of Inflammatory Bowel Disease, 美国专利公布 2005/0164992,其每一项在此以其整体通过引用并入。

[0137] 如本文所使用,术语“皮肤瑕疵”包括皮肉伤、来自整容外科的疤痕,其包括但不限于乳房植入物,来自背部、胸部中央、心脏、腹部、C-区(C-section)、耻骨区和关节上的外科手术,来自可发生在身体的任何区域上的烧伤、老化和光老化以及皱纹。

[0138] “皮肉伤”可以是其中皮肤的外表面的结构完整性受损的任何区域。皮肉伤可由于切割、撕裂、擦伤、热灼伤、化学灼伤、辐射、化学中毒或皮肤的穿刺而导致。创伤可以是浅表的或延伸至较深的真皮层、皮下层、深筋膜层、肌肉层、骨或其他内部器官。

[0139] “疤痕”是由不同的外科手术程序、损伤、烧伤、辐照、化学接触或疾病包括身体的所有部分的感染之后的纤维组织形成(纤维变性)或硬化(例如硬皮病)或正常皮肤成分的丢失引起的异常皮肤外观的区域。疤痕类型包括但不限于肥厚性瘢痕、凹陷的疤痕和妊娠纹。当身体过度产生胶原蛋白时发生肥厚性瘢痕,其导致了将在周围皮肤上部引起的疤痕。肥厚性瘢痕的一个例子是疤痕疙瘩,包括在切除现存的疤痕疙瘩后防止纤维组织生长的复发。当失去皮肤中下面的支撑结构时,萎缩性疤痕或凹陷的疤痕具有凹陷的外观和结果。当皮肤被快速拉伸时(即,由于显著的体重增加或生长突增或怀孕后所导致),或当皮肤在

愈合过程中被置于张力状态时(通常在关节附近),发生妊娠纹(条纹)。如本文所使用,术语“疤痕”包括由于任何原因导致的皮肤中的疤痕的任何类型。

[0140] 如本文所使用,术语“皱纹”是可由于习惯性面部表情;老化、日光伤害、吸烟、水分摄取差 (poor hydration) 和多种其他因素导致的胶原蛋白和 / 或弹性的丢失所导致的皮肤中的褶皱、隆起、折缝、沟槽、凹痕、洼坑或凹陷区域。皱纹范围可从深度褶皱到细纹。皱纹发生在身体的任何部分,特别地,本文涵盖了受治疗者的头部或颈部上的皱纹。可根据公开内容治疗的皱纹包括但不限于眉头沟、眼角鱼尾纹、鼻唇褶、眼下或眉毛之间的一条或多条细纹,及其组合。

[0141] 如本文所使用,“治疗”意为暂时地或永久地防止和减轻(或消除)皮肤瑕疵的一个或多个特征。当施用组合物以治疗创伤时,与未施用的创伤相比较组合物促进正常的愈合。即,所治疗的创伤的大小(长度、深度、高度和 / 或宽度)、特性、颜色和 / 或结构更接近地与正常的、未受创伤的组织相似。在这点上,利用所公开的组合物对创伤的治疗可防止、最小化或改善由于创伤的愈合引起的疤痕形成的外观。此外,当施用所公开的组合物来治疗皱纹时,若目测上或临床上消除了皱纹的外观或隆起则治疗了皱纹。即,与治疗之前的皱纹相比较长度和 / 或深度下降。可选地,治疗可包括皱纹的预防。在这点上,可将所公开的组合物施用于通常发生皱纹的皮肤的区域,比如前额、嘴唇、眼睑、鼻唇褶、眼下或眉毛之间的皮肤以防止皱纹的发生。

[0142] 可施用所公开的组合物以防止与创伤无关的疤痕形成,比如妊娠纹,或由于痤疮、水痘、麻疹或其他疾病状态导致的疤痕。在某些实施方案中,将所公开的组合物施用于皮肤扩张的区域以防止这样的疤痕的形成。在这些实施方案中,可将组合物施用于面部、腹部、乳房、臂、腿部、臀部、背部或其中皮肤易于形成疤痕的任何其他区域。

[0143] 可在皮肤瑕疵形成之前、同时、和 / 或之后来施用组合物。例如,可在外科手术过程中的切割之前,和 / 或手术后的任何时间施用所公开的组合物,且然后在程序之后愈合过程发生时再施用。在另一个实例中,可在怀孕过程中施用该组合物以防止妊娠纹。可选地,可在瑕疵发生之后施用该组合物。

[0144] 该组合物通常可施用持续 1 至 7 天,或持续获得需要的结果所需要的一段时间,其可以是数天至数月。根据需要的效果不同可以天施用组合物一次或数次(2、3、4 或更多次)。在某些实施方案中,可每 1、2、3、4、5、6 或 7 天施用组合物。在另一个实施方案中,可每 1、2、3 或 4 周施用组合物一次或多次。施用可以月或双月为基础。此外,组合物可施用持续 1、2、3、6、9 或 12 个月或更多。在某些实施方案中,可以持续基础来施用组合物以维持需要的结果。

[0145] 可将所公开的组合物作为组合物的部分来施用。如本文所使用,可互换地使用“制剂”和“组合物”且指一起存在用于既定目的的要素的组合。这样的术语对于本领域中的普通技术人员是熟知的。

[0146] 如本文所使用,“载体”、“惰性载体”和“可接受的载体”可互换地使用并指可与本文所公开的组合物相组合以提供需要的组合物的载体。本领域普通技术人员将认识到对于生产特定的药物和 / 或美容组合物大量的载体是熟知的。期望地,载体适宜于施用于角质表面或身体的其他区域。施用后,可接受的载体基本上关于皮肤和其他角质表面基本上无有害反应。例如,载体可采用脂肪乳膏或非脂肪乳膏、乳状悬浮液或油包乳液或水包油类

型、乳液、凝胶或凝胶剂、胶态或非胶态水溶液或油性溶液、糊剂、气溶胶、可溶的片剂或条状物的形式。根据一个实施方案，组合物包括皮肤病学相容的媒介物或载体。可用于制备组合物的媒介物可包括，例如，水溶液，比如，例如，生理盐水、油溶液或软膏。媒介物还可包含皮肤病相容的防腐剂诸如，例如，苯扎氯铵、表面活性剂如，例如，聚山梨醇酯 80，脂质体或聚合物，例如，甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和透明质酸；这些可用于增加粘度。

[0147] 可包括在本组合物中的另外的试剂的例子是止痒剂、抗蜂窝组织剂、抗疤痕形成剂和抗炎剂、麻醉剂、抗刺激剂、血管收缩剂、血管扩张剂以及预防 / 阻止出血的试剂和改善 / 提高色素沉着的试剂、湿润剂、脱皮剂、张力调节剂、抗痤疮剂。止痒剂可包括甲基磺酰基甲烷、碳酸氢钠、炉甘石、尿囊素、高岭土、薄荷、茶树油及其组合。抗蜂窝组织剂可包括福司柯林、黄嘌呤化合物，比如但不限于，咖啡因、茶碱、可可碱和氨茶碱，及其组合。麻醉剂可包括利多卡因、苯佐卡因、氨基丁酯、地布卡因、奥布卡因、普莫卡因、丙美卡因、丙氧卡因、丁卡因，及其组合。抗疤痕形成剂可包括 IFN- γ 、氟尿嘧啶、聚（乳酸-乙醇酸共聚物）、甲基化的聚乙二醇、聚乳酸、聚乙二醇及其组合。消炎剂可包括地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶、美沙拉嗪和衍生物及其组合。此外，可包括活性剂诸如肾上腺素、胸苷、胞苷、尿苷、安替比林、氨基己酸、氨甲环酸、桉叶素、尿囊素、甘油和亚硒酸钠。制剂还可包括降解抑制剂。降解抑制剂包括但不限于葡萄糖胺聚糖（例如，肝素、硫酸肝素、硫酸皮肤素、硫酸软骨素、 α -硫酸化的 HA、亚麻苦苷和苦杏仁苷）、抗氧化剂（例如，抗坏血酸、褪黑激素、维生素 C、维生素 E）、蛋白（例如，血清透明质酸酶抑制剂）和脂肪酸（例如，饱和的 C₁₀ 至 C₂₂ 脂肪酸）。在某些实施方案中，另外的活性剂是抗氧化剂。在某些实施方案中，抗氧化剂包括维生素 C 和 / 或维生素 E 比如 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (TPGS)。

[0148] 所公开的组合物还良好地适用于局部施用、皮下施用、皮内施用、真皮下施用、皮下施用和透皮施用。局部施用涉及被应用于皮肤瑕疵的位点处的皮肤的表面以用于发挥局部作用的组合物的用途。因此，这样的局部组合物包括哪些药物形式或美容物形式，其中通过与待治疗的皮肤表面诸如脸部、颈部、臂、腿部和 / 或躯干直接接触而在外部应用组合物。用于该目的的常规的药物或美容物形式包括软膏、擦剂、乳霜、洗发剂、洗剂、糊剂、凝胶剂、喷雾、气溶胶等，并且根据待治疗的瑕疵和皮肤区域的不同可进一步直接地应用或应用于修补或填充敷料中。术语“软膏”包括具有含油的、水溶的和乳液类型的基质的制剂（包括乳霜），例如，矿蜡、羊毛脂、聚乙二醇，以及这些的混合物。

[0149] 组合物还适合于中胚层疗法应用。中胚层疗法是非外科手术的美容治疗技术，涉及组合物的表皮内、真皮内和 / 或皮下注射。将组合物以小的多个液体的形式施用到表皮、真皮-表皮连接处和 / 或真皮中。

[0150] 根据公开内容，药物组合物或美容组合物可任选地包括一个或多个试剂比如，但不限于，乳化剂、湿润剂、甜味剂或调味剂、渗透压调节剂、防腐剂、缓冲液抗氧化剂和类黄酮。用于本公开内容的药物组合物的渗透压调节剂包括但不限于盐比如醋酸钠、氯化钠、氯化钾、甘露糖醇或甘油和其他药学上可接受的渗透压调节剂。用于本文所描述的药物组合物中的防腐剂包括，但不限于，苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞和硝酸苯汞。用于调节 pH 的多种缓冲液和手段可用于制备药物组合物，包括但不限于，醋酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液和硼酸盐缓冲液。相似地，用于药物组合物的抗氧化剂也是本领域中熟知的，并包括，例如，偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁羟茴醚和丁羟甲苯。类黄

酮是众所周知的在植物中发现具有多种有利的生物化学作用和抗氧化剂作用的化合物。类黄酮的亚类包括：黄酮、黄酮醇、黄烷酮 (flavanone) 和二氢黄酮醇。类黄酮的例子包括：木犀草素、芹菜素、红桔素、槲皮素、山奈酚、杨梅酮、非瑟酮、异鼠李素、霍香黄酮醇、鼠李素 (rhamnazin)、橙皮素、柚皮素、圣草素、高圣草素、黄杉素、二氢槲皮素、二氢山萘酚、鞣酸、鞣质、浓缩的鞣质和可水解的鞣质。应理解，本领域中已知的这些和其他物质可包括在本文所公开的药物组合物或美容组合物中。

[0151] 如本文所使用，术语“治疗有效量”意为将引起研究者、兽医、医师或其他临床医师所追求的需要其的受治疗者的生物的、医学的或美容的药物的药物组合物或美容组合物的量。在一些实施方案中，需要其的受治疗者是哺乳动物。在某些实施方案中，哺乳动物是人类。化合物的有效量可通过本领域中的普通技术人员之一来确定，但根据所应用的化合物、应用的频率和需要的结果将不同，且范围通常将从按重量计组合物的 0.0000001% 至约 50%，优选地从按重量计总组合物的约 0.001% 至约 50%，更优选地按组合物的重量计从约 0.001% 至约 30%。在某些实施方案中，化合物为按组合物的重量计约 0.004%。

[0152] 本文所描述的化合物可至少以获得需要的治疗效果的最小剂量来施用。通常，这样的剂量将在约 1mg/天至约 1000mg/天的范围内；更优选地在约 10mg/天至约 500mg/天的范围内。在另一个实例性实施方案中，化合物可以约 0.0001mg/kg/天至约 100mg/kg/天或约 0.01mg/kg/天至约 100mg/kg/天的范围存在于组合物或制剂中。然而，在任何既定的情况中待施用的化合物的实际的量将通过医生考虑相关的境况，比如患者的年龄和体重、患者的一般身体状况、皮肤瑕疵的严重度和施用途径来确定。在一些情况中，给药基于病例逐一给予评估。

[0153] 此外，可设计组合物以在给定的一段时间延迟释放化合物，或在治疗的过程中在给定的时间严格控制所释放的化合物的量。

[0154] 所公开的组合物的 pH 可约 3 至约 8.0，或约 6.5 至约 7.5。在某些实施方案中，制剂的 pH 为约 7.0 至约 7.4 或约 7.1 至约 7.3。

[0155] 本文描述了本发明的某些实施方案，包括发明人已知用于进行本发明的最佳方式。当然，对这些所描述的实施方案的变化形式对于在阅读前面的描述后的本领域中的普通技术人员将显而易见。发明人预期熟练的技术人员按需要应用这样的变化形式，且发明人意欲本发明以除本文特定描述的其他方式来实践。因此，按照适用法律所许可本发明包括本文所附权利要求中所列的主题的所有修改形式和等价形式。此外，除非本文另外指明或与文中明显冲突，在其所有可能的变化形式中，以上所描述的要素的任何组合为本发明所包括。

[0156] 利用由...组成或基本上由...组成的语言，本文所公开的特定实施方案可进一步限制于权利要求。当用于权利要求中时，无论每个修正是否提出或添加，过渡性术语“由……组成”不包括权利要求中未列举的任何要素、步骤或成分。过渡性术语“基本上由……组成”将权利要求的范围限制在所列举的材料或步骤和不会实质上影响基础和新颖特性的那些。如此权利要求的本发明的实施方案是本文固有地或清楚地描述的和可行的。

[0157] 贯穿本说明书对专利和所出版的出版物作出的任何引用通过引用单独地整体并入本文。

[0158] 应理解本文所公开的本发明的实施方案是本发明的原则的例证。可应用的其他修

改形式在本发明的范围内。因此,通过举例但非限制的方式,根据本文的教导,可使用本发明的可选的配置。因此,本发明不限于所精确显示和描述的内容。

手术后 72 小时

媒介物

化合物 1

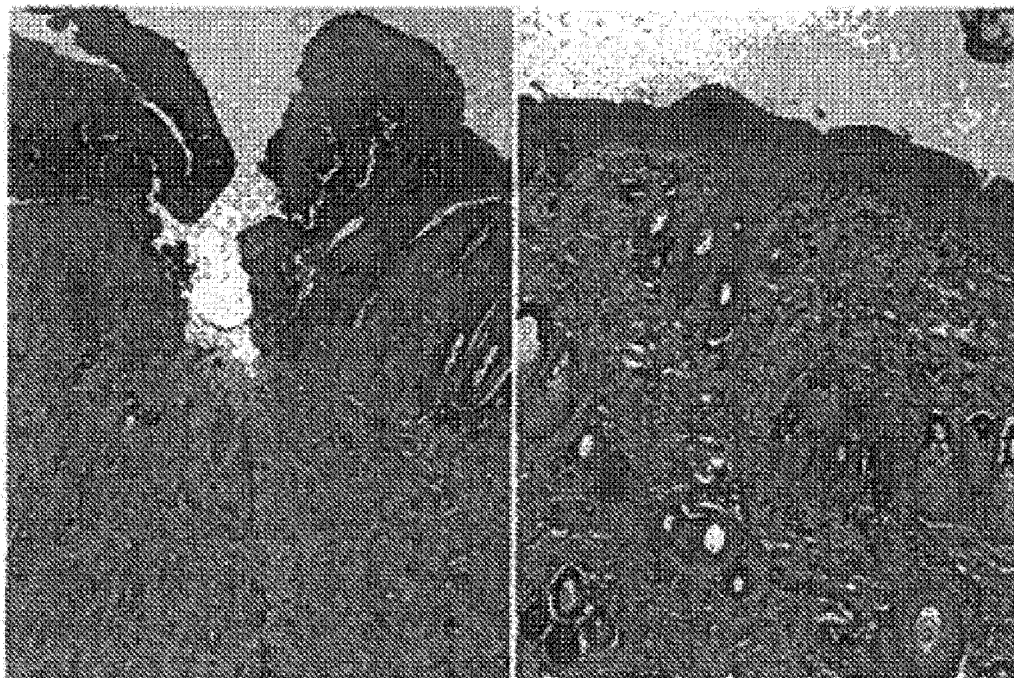


图 1

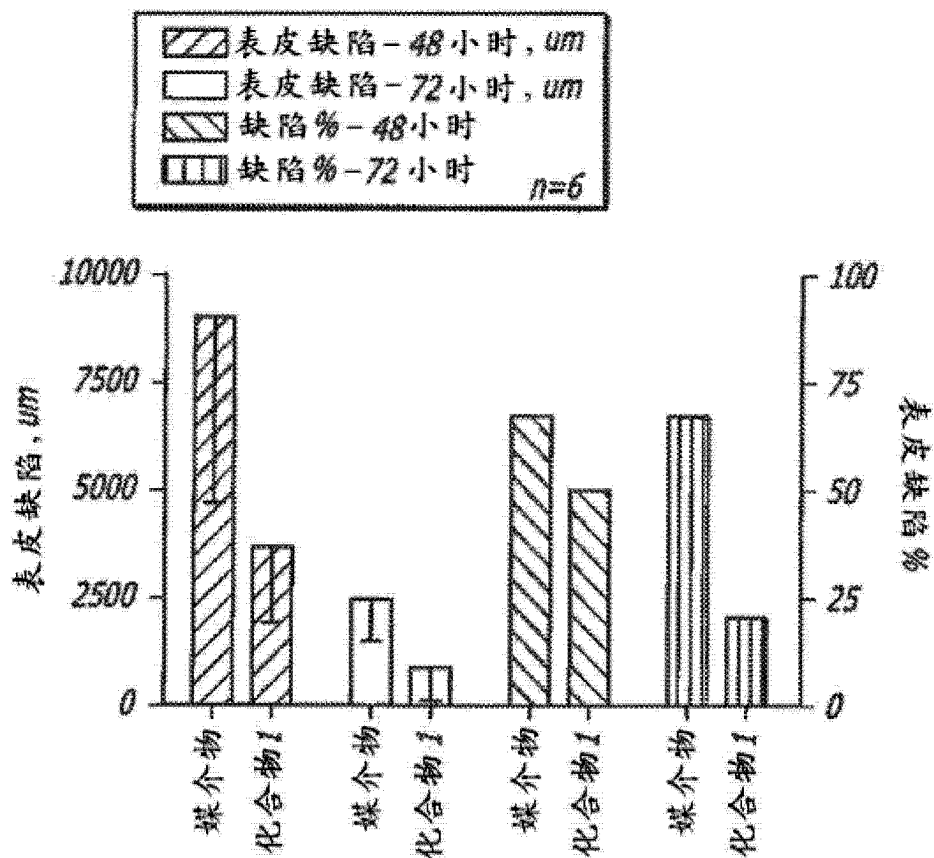


图 2

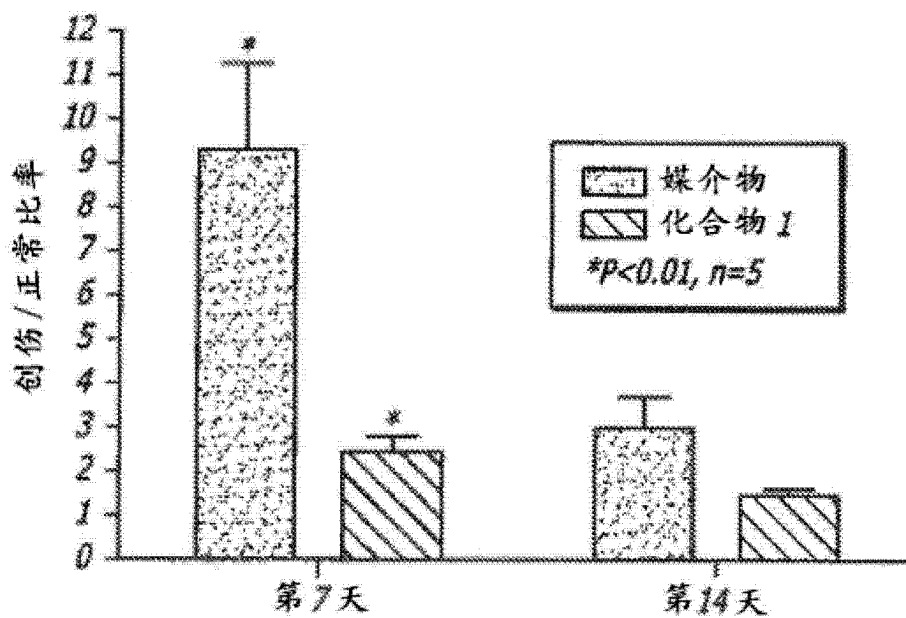


图 3

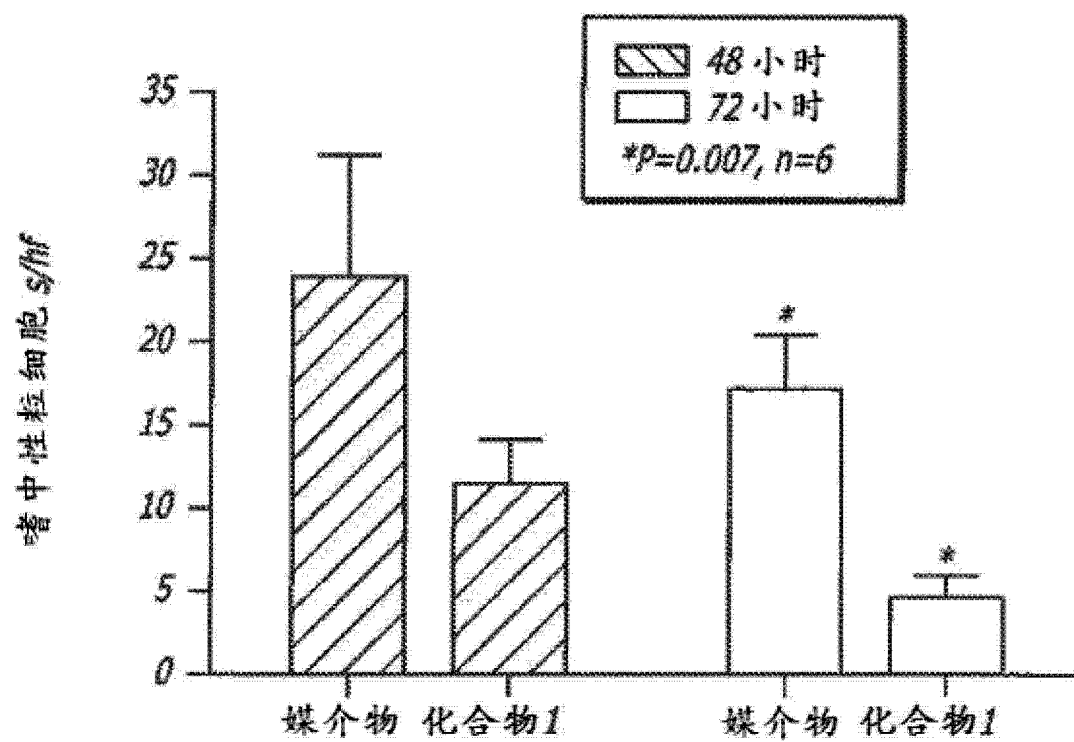


图 4

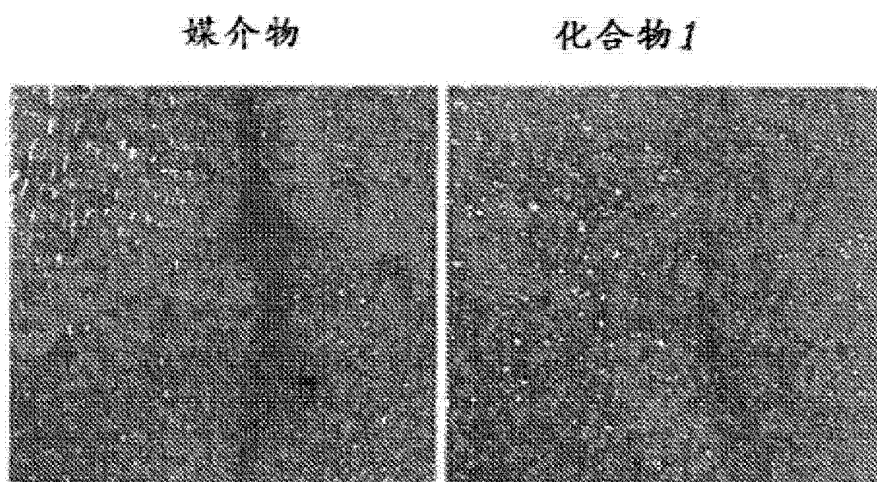


图 5

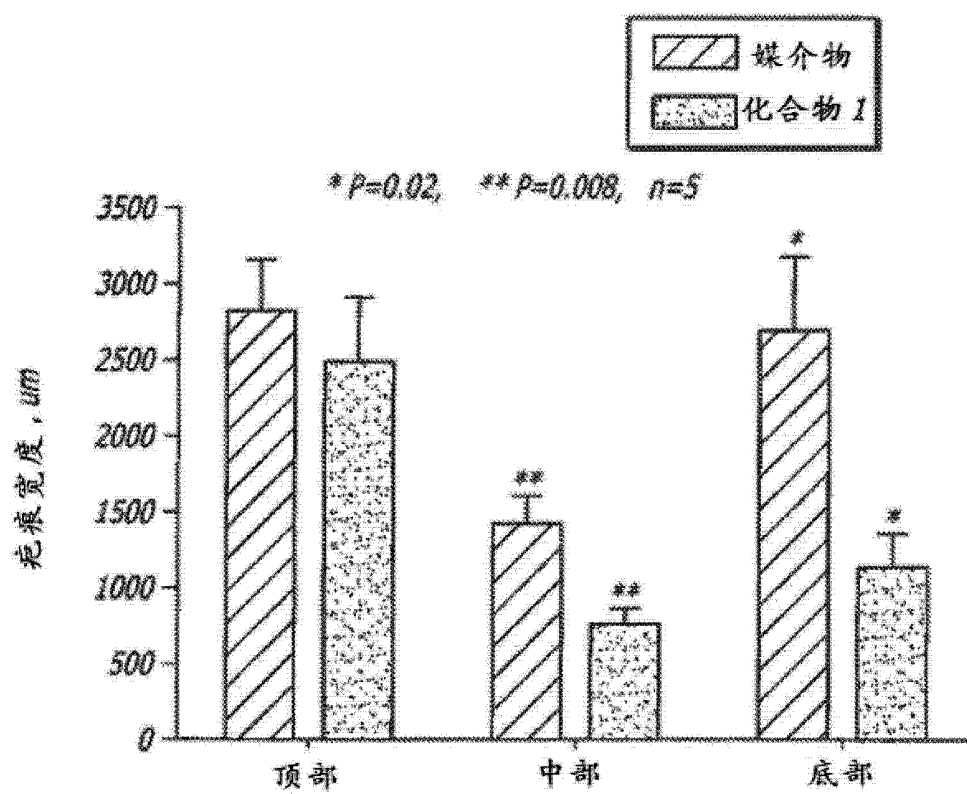


图 6A

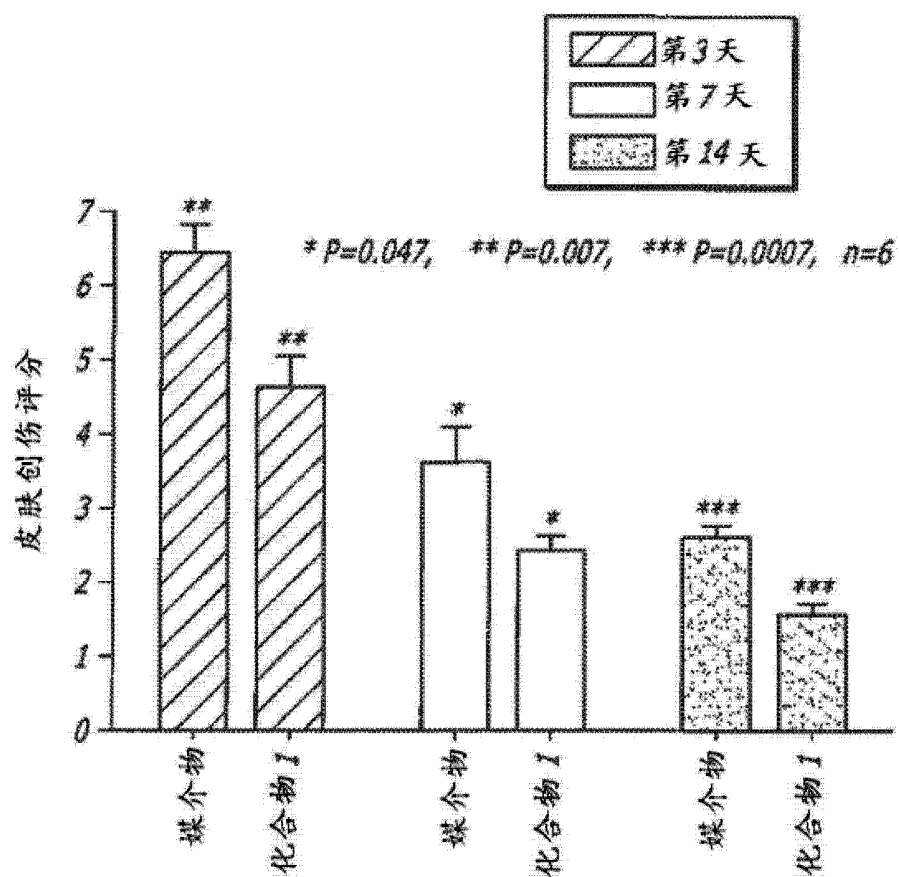


图 6B

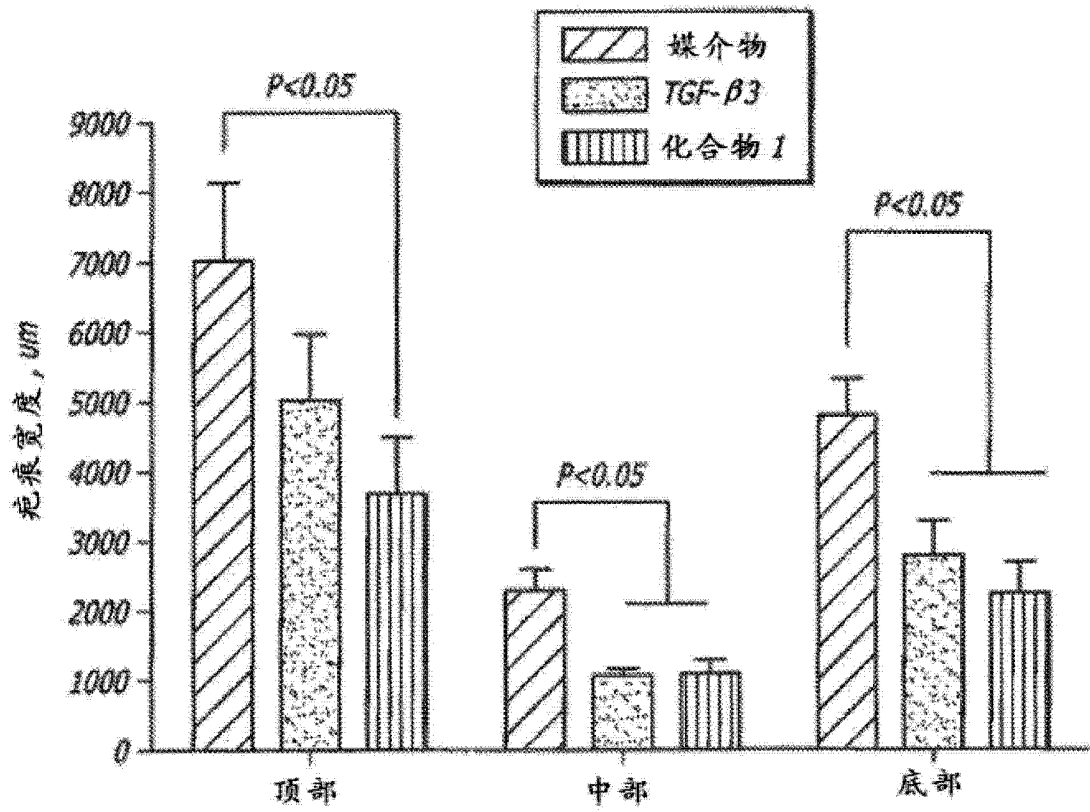


图 7A

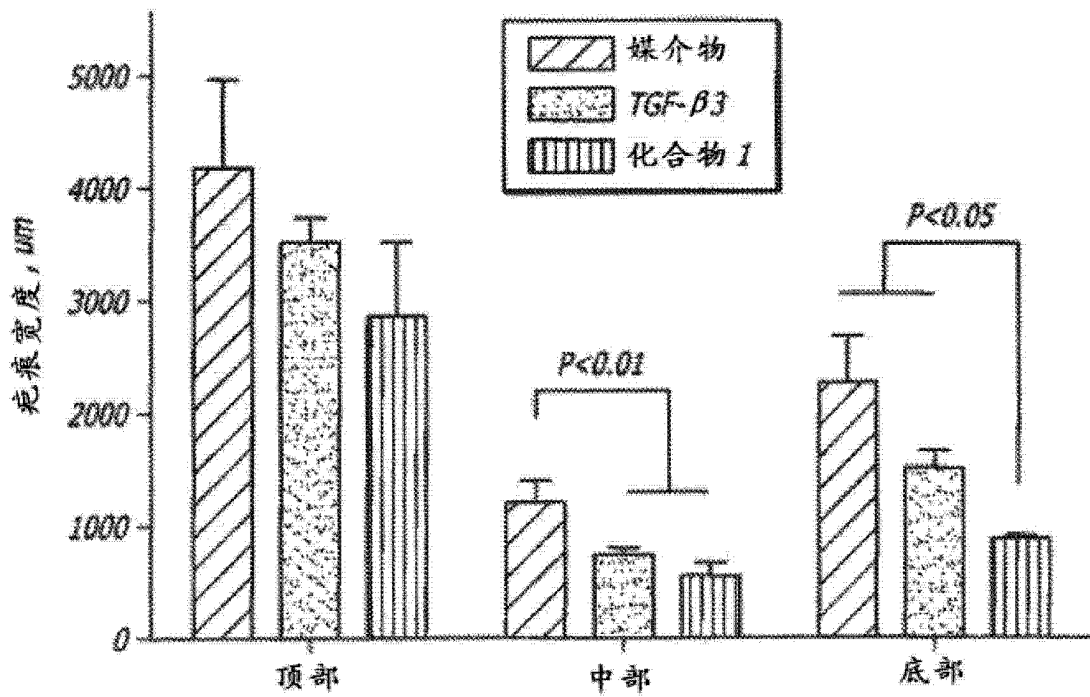


图 7B

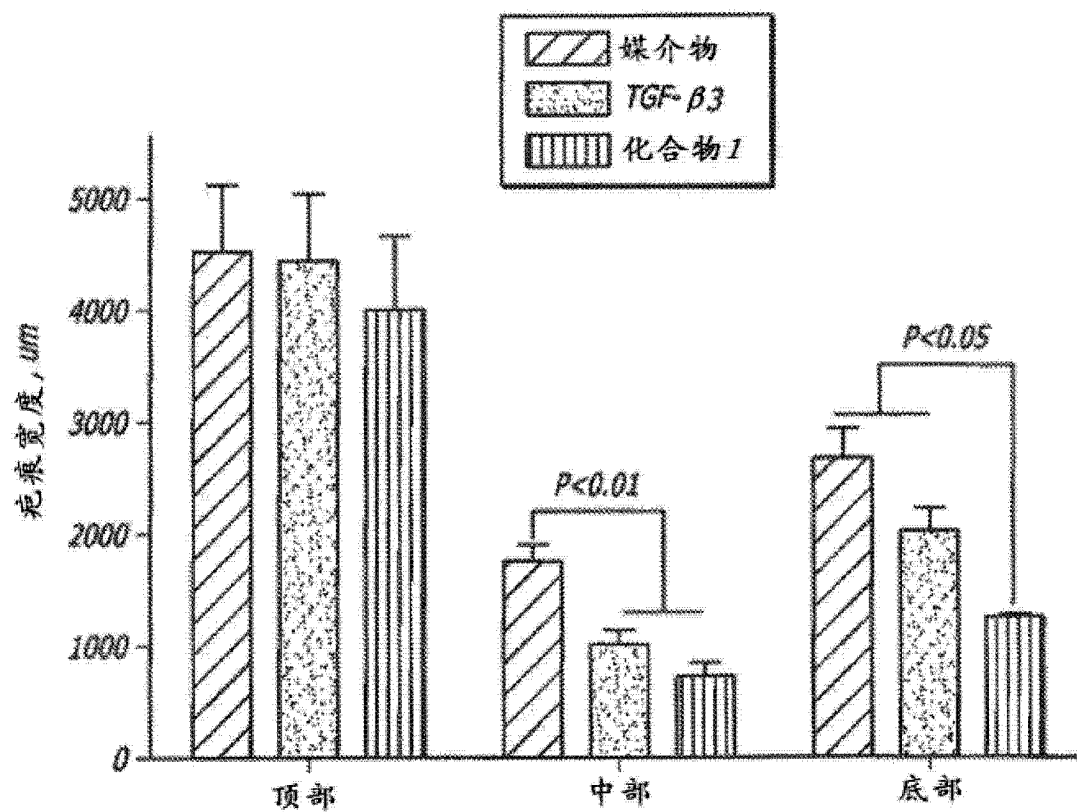


图 8