

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/40

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99810370.5

[43] 公开日 2001 年 10 月 3 日

[11] 公开号 CN 1315860A

[22] 申请日 1999.8.31 [21] 申请号 99810370.5

[30] 优先权

[32] 1998.8.31 [33] US [31] 60/098,629

[32] 1998.11.2 [33] US [31] 09/184,512

[32] 1999.7.23 [33] US [31] 09/360,074

[86] 国际申请 PCT/US99/19693 1999.8.31

[87] 国际公布 WO00/12087 英 2000.3.9

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.28

[71] 申请人 阿瑟·M·布勃罗夫

地址 美国加利福尼亚

共同申请人 杰弗里·D·于尔曼

[72] 发明人 阿瑟·M·布勃罗夫

杰弗里·D·于尔曼

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

代理人 周中琦

权利要求书 5 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于治疗人热潮红的方法

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗因人体内雌激素或雄激素水平下降所导致的热潮红的方法。特别地,本发明的方法包括对人局部给予通式(I)格隆溴铵类似物的步骤。

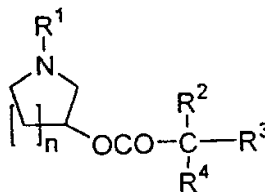
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 权利要求书

1. 一种用于缓解人热潮红的方法，该方法包括下列步骤：

a) 鉴定对热潮红敏感的人；并

b) 对所述的人给予治疗有效量的通式 (I) 的格隆溴铵类似物或其酸加成，烷基或苄基季铵盐，各种异构体或异构体的混合物以使热潮红显著地得到减少：



(I)

其中：

n 是 1 或 2；

R<sup>1</sup> 是烷基或苄基烷基；

R<sup>2</sup> 是任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代的苯基，或-(亚烷基)-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>，其中 R<sup>5</sup> 是烷基、链烯基、环烷基或环烯基；

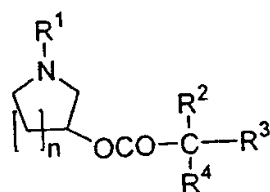
R<sup>3</sup> 是环烷基，环烯基，杂芳基，苯基，其任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代；

R<sup>4</sup> 是氢、羟基或酰基。

2. 一种用于缓解人热潮红的方法，该方法包括下列步骤：

a) 鉴定对热潮红敏感的人；并

b) 对所述的人给予治疗有效量的通式 (II) 的格隆溴铵类似物或其酸加成，烷基或苄基季铵盐，各种异构体或异构体的混合物以使热潮红显著地得到减少：



(II)

其中:

n 是 1 或 2;

R<sup>1</sup> 是烷基;

R<sup>2</sup> 是任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代的苯基;

R<sup>3</sup> 是环烷基;

R<sup>4</sup> 是羟基。

3. 根据权利要求 2 所述的方法, 其中通式 (II) 的化合物是

其中:

n 是 1;

R<sup>1</sup> 是乙基、丙基或丁基;

R<sup>2</sup> 是任选地被甲基、乙基、丙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基、羟基或乙酰氧基所取代的苯基;

R<sup>3</sup> 是戊基或己基;

R<sup>4</sup> 是羟基。

4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中将格隆溴铵类似物施用于人的皮肤。

5. 根据权利要求 2 所述的方法, 其中将格隆溴铵类似物施用于人的皮肤。

6. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中将格隆溴铵类似物施用于人的皮肤。



$R^1$  是烷基或苯基烷基;

$R^2$  是任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代的苯基, 或-(亚烷基)- $CO_2R^5$ , 其中  $R^5$  是烷基、链烯基、环烷基或环烯基;

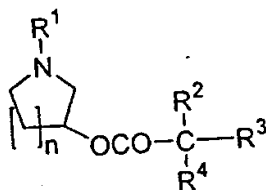
$R^3$  是环烷基, 环烯基, 杂芳基, 苯基, 其任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代;

$R^4$  是氢、羟基或酰基。

14. 一种用于缓解人热潮红的方法, 该方法包括下列步骤:

a) 鉴定对热潮红敏感的人; 并

b) 对所述的人给予治疗有效量的含有药物上可接受的赋形剂和通式 (II) 的格隆溴铵类似物或其酸加成, 烷基或苄基季铵盐, 各种异构体或异构体的混合物的药物组合物以使热潮红显著地得到减少:



其中:

$n$  是 1 或 2;

$R^1$  是烷基;

$R^2$  是任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代的苯基;

$R^3$  是环烷基;

$R^4$  是羟基。

15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中通式 (II) 的化合物是

其中:

$n$  是 1;

$R^1$  是乙基、丙基或丁基;

$R^2$  是任选地被甲基、乙基、丙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基、羟基或乙酰氧基所取代的苯基;

$R^3$  是戊基或己基;

R<sup>4</sup> 是羟基。

16. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中格隆溴铵类似物在所述药物组合物中的浓度按重量计为 0.05% - 5.0%。

17. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中格隆溴铵类似物在所述药物组合物中的浓度按重量计为 0.05% - 5.0%。

18. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中格隆溴铵类似物在所述药物组合物中的浓度按重量计为 0.05% - 5.0%。

# 说明书

## 用于治疗人热潮红的方法

### 相关申请的交叉参考

本申请要求 1999 年 6 月 3 日提交的美国专利申请顺序号 09/360,074 的优先权,而后者要求 1998 年 11 月 2 日提交的美国专利申请顺序号 09/184,512 的优先权,而后者又要求 1998 年 8 月 31 日提交的美国临时申请顺序号 60/098,629 的优先权,将所有这些文献的全部内容引入本文作为参考。

### 发明背景

#### 发明领域

本发明涉及用于治疗因人体内雌激素或雄激素水平下降所导致的热潮红的方法。特别地,本发明的方法包括对患有热潮红的人局部给予治疗有效量的格隆溴铵类似物的步骤。

#### 参考文献

将下列公开出版物、专利申请和专利以上标数字的方式引入本申请:

1. Loprinzi 等 “用于预防热潮红的去氢甲孕酮” - 《新英格兰药物杂志》(N. Engl. J. Med.) 331: 347-351 (1994);
2. Goldberg 等 “用于改善他莫昔芬诱发的热潮红的经皮可乐定” - 《临床肿瘤学杂志》(J. Clin. Onc.) 12: 155-158 (1994);
3. Hays 等 “Frey 综合征: 一种简便而有效的疗法” - 《耳鼻喉头颈部外科学》(Otolaryngol Head Neck Surg.) 90: 419-425 (1982);
4. Atkin 等 “用外用格隆溴铵霜治疗糖尿病性味觉发汗” - 《糖尿病药物》(Diabetic Medicine) 13: 493-494 (1996);
5. Shaw 等 “外用格隆溴铵的随机控制试验 - 第一种特异性治疗糖

尿病味觉发汗的方法” - 《糖尿病学》(Diabetologia) 40: 299-301 (1997);

6. May 等 “Frey 综合征: 使用外用格隆溴铵的疗法” - 《头与颈》(Head & Neck) (1989 年 1 月/2 月) 85-89 页;

7. Col. Leonard L. Hays, “Frey 综合征: 局部使用新型抗胆碱能药的综述和双盲评估” - 《喉镜》(Laryngoscope) 88: 1976 (1978);

8. 《Remington 氏药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences), Mace Publishing Company Philadelphia PA 第 17 版 (1985);

9. 美国专利号 5, 525, 347, Kellner 等;

10. 美国专利号 2, 956, 062, Lunsford 等。

将所有上述公开出版物、专利申请和专利的全部技术内容引入本文作为参考, 其所引入的程度与特别和分别将各公开出版物、专利申请和专利的全部技术内容引入作为参考的程度相同。

### 本领域的现状

热潮红或潮红通常发生在绝经妇女中。其特征在于面部和颈部潮热突然发作并经常发展至胸部。这类发作通常会持续几分钟并且由可观察到的皮肤潮红所证明。通常这类发作伴有发汗、头晕、恶心、心悸和出汗。这类症状可破坏睡眠并干扰寿命。尽管还不完全了解热潮红的原因, 但是认为是雌激素水平降低所导致的下丘脑内温度调节紊乱。因此, 并不令人意外的是热潮红在服用抗雌激素药他莫昔芬的妇女中的发生百分比也较高。

男性在进行前列腺转移癌的雄激素丧失疗法后(来自双侧睾丸切除术或用促性腺素释放激素兴奋剂治疗)也患有热潮红。

尽管雌激素替代疗法是对妇女热潮红最直接和有效的疗法, 但是在妇女中这类疗法仍存在禁忌, 即在患乳腺癌或明确乳腺癌家族史、凝血史、重度偏头痛或不愿意服药的妇女中仍存在禁忌。

在这些妇女中, 有可选择的药物来预防或治疗绝经的严重结果诸

如骨质疏松和血脂水平升高。包括在该类别中的药物是诸如雷洛昔芬这样的选择性雌激素受体调制剂 (SERMs), 它可选择性地结合并激活某些诸如骨这样的组织的雌激素受体并阻断其它组织即乳腺和子宫的受体。在进行这类疗法过程中, 它们不具有延长的雌激素疗法对这些器官可能具有的负面影响。然而, 与雌激素相反, SERMs 不会预防热潮红。

除雌激素替代疗法外还没有缓解热潮红的有效方式。在一项短期研究<sup>1</sup>中证明低剂量口服去氢甲孕酮(一种促孕剂)可降低热潮红的在男性和女性中的发生率。然而, 慢性肾上腺功能不全可能是长期服用低剂量醋酸去氢甲孕酮时的副作用。经皮可乐定(一种中枢活性 $\alpha$ -兴奋剂)仅对他莫昔芬治疗的妇女<sup>2</sup>中的热潮红的发生率和严重性具有调制作用。因此, 存在对治疗热潮红的方法的需求。

目前已经将局部用格隆溴铵(glycopyrrolate)用于治疗与糖尿病性自主神经病相关的味觉发汗<sup>4, 5</sup>。在这种疾病中, 通常是大面积的发汗在患者摄取食物后立即开始, 开始出现在前额而然后包括面部、头皮和颈部。将格隆溴铵溶液施用于患者的面部来预防味觉发汗。

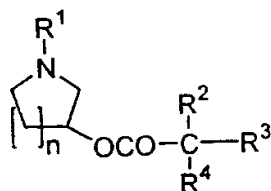
类似地, 目前已经将格隆溴铵用于治疗与腮腺切除术后可能发展的 Frey's 综合征相关的味觉发汗<sup>3, 6, 7</sup>。认为 Frey's 综合征是由面部味觉经切断的腮腺副交感神经纤维的异常神经移植术所导致。

在糖尿病性味觉发汗和 Frey's 综合征中大面积面颊发汗是由饮食的特殊刺激诱发的。此外, 在每种情况中发汗是不同神经病理过程的结果。相反, 绝经的热潮红自主发生而不需特殊刺激且是正常或生理过程、雌激素循环水平自然下降的结果。

本发明部分涉及这样一种发现: 对人经皮施用格隆溴铵类似物克服了在治疗热潮红和与之相关的发汗中的许多现有的难题。此外, 它具有迄今为止还没有用治疗与低水平雌激素和/或雄激素相关的热潮红的常规疗法实现的优点。例如, 所用的格隆溴铵类似物没有与雌激素替代疗法相关的副作用。其次, 对男性和女性均可以使用格隆溴铵类似物。

### 发明概括

本发明涉及通过对人局部施用治疗有效量的通式(I)的格隆溴铵类似物或其酸加成、烷基或苄基季铵盐、其各种异构体或其异构体的混合物来治疗热潮红的方法以使热潮红显著地得到减少:



(I)

其中:

n 是 1 或 2;

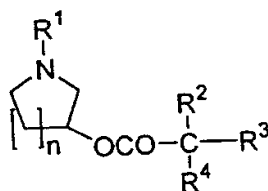
R<sup>1</sup> 是烷基或苄基烷基;

R<sup>2</sup> 是任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基取代的苯基, 或-(亚烷基)-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, 其中 R<sup>5</sup> 是烷基、链烯基、环烷基或环烯基;

R<sup>3</sup> 是环烷基, 环烯基, 杂芳基, 苯基, 其任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代;

R<sup>4</sup> 是氢、羟基或酰基。

优选的情况是, 格隆溴铵类似物对人给药是使热潮红显著地得到减少的通式(II)的化合物或其酸加成、烷基或苄基季铵盐、其各种异构体或其异构体的混合物:



(II)

其中:

n 是 1 或 2;

R<sup>1</sup> 是烷基;

R<sup>2</sup> 是作选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基取代的苯基;



$R^3$  是环烷基;

$R^4$  是羟基。

甚至更优选的情况是, 通式 (II) 的格隆溴铵类似物是使人热潮红显著地得到减少的化合物或其酸加成、烷基或苄基季铵盐、其各种异构体或其异构体的混合物, 其中:

$n$  是 1;

$R^1$  是乙基、丙基或丁基;

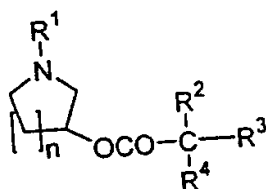
$R^2$  是任选地被甲基、乙基、丙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基、羟基或乙酰氧基所取代的苯基;

$R^3$  是戊基或己基;

$R^4$  是羟基。

优选通式 (II) 的格隆溴铵类似物是格隆溴铵。

本发明还涉及用于缓解人热潮红的方法, 该方法包括下列步骤: 鉴定对热潮红敏感的人; 并对所述的人给予治疗有效量的通式 (I) 的格隆溴铵类似物或其酸加成、烷基或苄基季铵盐、其各种异构体或其异构体的混合物以使热潮红显著地得到减少:



其中:

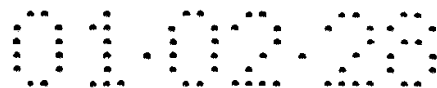
$n$  是 1 或 2;

$R^1$  是烷基或苯基烷基;

$R^2$  是任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代的苯基, 或-(亚烷基)- $CO_2R^5$ , 其中  $R^5$  是烷基、链烯基、环烷基或环烯基;

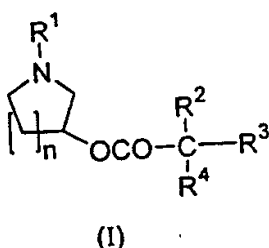
$R^3$  是环烷基, 环烯基, 杂芳基, 苯基, 其任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代;

$R^4$  是氢、羟基或酰基。



优选通式 (I) 的格隆溴铵类似物是格隆溴铵。

本发明还涉及用于缓解人热潮红的方法，该方法包括下列步骤：  
鉴定对热潮红敏感的人；并对所述的人给予治疗有效量的含有药物上可接受的赋形剂和通式 (I) 的格隆溴铵类似物或其酸加成、烷基或苄基季铵盐、其各种异构体或其异构体的混合物的药物组合物以使热潮红显著地得到减少：



其中：

n 是 1 或 2；

R<sup>1</sup> 是烷基或苯基烷基；

R<sup>2</sup> 是任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代的苯基，或-(亚烷基)-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>，其中 R<sup>5</sup> 是烷基、链烯基、环烷基或环烯基；

R<sup>3</sup> 是环烷基，环烯基，杂芳基，苯基，其任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代；

R<sup>4</sup> 是氢、羟基或酰基。

优选通式 (I) 的格隆溴铵类似物是格隆溴铵。

## 发明详述

### 定义

本文所用的下列术语具有如下含义：

“烷基”指的是 1-6 个碳原子的直链饱和一价烃基或 3-6 个碳原子的支链饱和一价烃基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、戊基等。

“亚烷基”指的是 1-6 个碳原子的直链饱和二价烃基或 3-6 个碳原子的支链饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。



“链烯基”指的是 2-6 个碳原子的直链一价烃基或 3-6 个碳原子的支链一价烃基，它们至少含有一个双键，例如乙烯基、丙烯基等。

“酰氧基”指的是基团  $-OC(O)R$ ，其中 R 是氢、烷基、链烯基、环烷基或卤代烷基，例如乙酰氧基、3,3,3-三氟乙酰氧基等。

“环烷基”指的是 3-6 个环碳的饱和一价环烃基，例如环丙基、环戊基、环己基等。

“环烯基”指的是至少含有一个双键的 3-6 个环碳的一价环烃基，例如环丙烯基、环戊烯基、环己烯基等。

“卤素”指的是氟、氯、溴或碘。

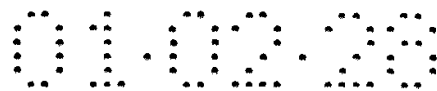
“卤代烷基”指的是被一个或多个相同或不同卤原子所取代的烷基，例如  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$  等。

“杂芳基”指的是 5-10 个环原子的含有 1、2 或 3 个环杂原子、其余环原子是 C 的一价单环或双环芳香基，所述的杂原子选自 N、O 或 S。所述的杂芳环任选地独立地被一个或多个取代基、优选 1 个或 2 个取代基所取代，所述的取代基选自烷基、卤代烷基、卤素、硝基、氰基、 $-\text{OR}$ （其中 R 是氢、烷基或卤代烷基）或氨基。更特别地，术语杂芳基包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、咪唑基、异咪唑基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噻吩基和苯并二吡啶因-2-酮-5-基及其衍生物。

“烷氧基”指的是基团  $-\text{OR}$ ，其中 R 是如上所述定义的烷基，例如甲氧基、乙氧基等。

“酰基”指的是基团  $-\text{C}(O)R$ ，其中 R 是氢或如上所述定义的烷基，例如甲酰基、 $-\text{COCH}_3$  等。

“任选”或“任选地”指的是下述结果或情况可以发生但不一定发生，而本说明书中包括结果或情况发生的实例和不发生的实例。例如，“任选被烷基取代的苯基”指的是烷基可以存在但不一定存在，而本说明书中包括苯基被烷基取代的情况和苯基不被烷基取代的情况。



将具有相同分子式而性质或其原子结合顺序或其原子空间排列不同的化合物称作“异构体”。将原子空间排列不同的异构体称作“立体异构体”。将彼此并不是镜象的立体异构体称作“非对映体”，而将那些彼此是非叠加镜象的立体异构体称作“对映体”。例如，当化合物具有不对称中心时，它可结合4个不同的基团，可能是一对对映体。对映体的特征在于其不对称中心的绝对构型且由Cahn和Prelog的R-和S-顺序规则描述，或是这样一种形式，其中分子沿偏振光的平面旋转并命名为右旋或左旋（即分别为(+)或(-)-异构体）。手性化合物可以作为各个对映体或作为其混合物存在。将含有等比例对映体的混合物称作“外消旋混合物”。

本发明的化合物至少具有一个不对称中心；且由此生成为各个(R)-或(S)-立体异构体或其混合物。例如，与 $-\text{OCOR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ 基团结合的碳是不对称中心且由此通式(I)和(II)的化合物可以作为(R)-或(S)-立体异构体存在。除非另有说明，本说明书和权利要求中特定化合物的描述或命名包括各个对映体及其混合物、其外消旋物等。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法在本领域中是众所周知的(参见《高级有机化学》第4版第4章中的讨论，J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992)。

疾病的“治疗”或“疗法”包括：

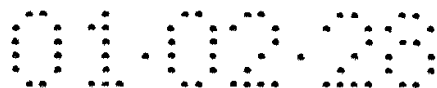
(1) 预防疾病即使接触或易感染疾病但还未经历或显现出疾病症状的哺乳动物疾病的临床症状不至发展；

(2) 抑制疾病即阻止或减少疾病或其临床症状的发展；或

(3) 减轻疾病即使疾病或其临床症状退化。

“苯基烷基”指的是基团 $-\text{R}^a\text{R}^b$ ，其中 $\text{R}^a$ 是亚烷基且 $\text{R}^b$ 是苯基，如上所述，例如苄基、苯乙基等。

“药物上可接受的赋形剂”指的是用于制备药物组合物的一般是安全、无毒性且既非生物的又无其它副作用的赋形剂且包括对兽药用途以及人药用途来说是可接受的赋形剂。本说明书和权利要求中所用的“药物上可接受的赋形剂”包括一种和一种以上这类赋形剂。



“酸加成季铵盐”是与诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等这样的无机酸形成的盐或与诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等这样的有机酸形成的盐。

诸如烷基或苄基盐这样的季铵盐是与有机碱形成的盐，所述的有机碱诸如碘代甲烷、溴代甲烷、甲基碘、甲酯基磺酸、乙基碘、溴代乙烷、碘代乙烷、乙酯基磺酸、碘代丙烷、溴代丙烷、丙基碘、丙基磺酸酯、苄基碘、苄基溴、苄基磺酸酯等。

术语“治疗有效量”指的是可引起研究人员、兽医、药师或临床医师研究的组织、系统、动物或人的生物或药物反应的药物或药剂的量。特别地，就治疗热潮红和与之相关的发汗的疾病而言，“治疗有效量”指的是预防或缓解热潮红的格隆溴铵化合物的量。热潮红是一种公知和一般可被缺乏任何医疗经验的一般消费者所理解的疾病。

### 一般合成部分

本发明的化合物可以通过下列所示的反应方案中描述的方法来制备。

在制备这些化合物中所用的原料和试剂商购自供应商诸如 Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemie 或 Sigma (St. Louis, Missouri, USA); 或通过本领域中公知的方法参照下列参考文献中所述的步骤来制备: 诸如 Fieser 和 Fieser 的《有机合成试剂》(Reagents For Organic Synthesis) 第 1-15 卷 (John Wiley 和 Sons, 1991); Rodd 的《碳化合物化学》(Chemistry of Carbon Compounds) 第 1-

5 卷和增刊 (Elsevier Science Publishers, 1989)、《有机反应》(Organic Reactions) 第 1-40 卷 (John Wiley 和 Sons, 1991); March 的《高级有机化学》(Advanced Organic Chemistry) (John Wiley 和 Sons 第 4 版) 和 Larock's《综合有机转化》(Comprehensive Organic Transformations) (VCH Publishers Inc., 1989)。这些方案仅用于举例说明一些可用来合成本发明化合物的方法, 而可以对这些方案进行各种修改且这些修改方案被推荐给参照本说明书公开内容的本领域技术人员。

如果需要, 使用常规技术来分离和纯化反应原料和中间产物, 所述的常规技术包括但不限于过滤法、蒸馏法、结晶法、层析法等。使用包括物理常数和光谱数据在内的常规方式可以表征这类物质。

通式 (I) 的化合物对本领域技术人员来说是众所周知的或可以通过本领域众所周知的方法来制备它们。例如, 可以通过美国专利 2,956,062 中所述的方法来制备通式 (I) 的化合物, 其中  $n$  是 1、 $R^1$  是烷基或苯基烷基、 $R^2$  是苯基、 $R^3$  是环烷基且  $R^4$  是氢或羟基; 可以通过美国专利 5,223,528 中所述的方法来制备通式 (I) 的化合物, 其中  $n$  是 1 或 2;  $R^1$  是烷基或苯基烷基;  $R^2$  是-(亚烷基)- $CO_2R^5$ 、其中  $R^5$  如发明概括中所定义;  $R^3$  是环烷基、环烯基、杂芳基或任选地被烷基、卤素、烷氧基、羟基或酰氧基所取代的苯基且  $R^4$  是氢。

### 用途

本发明的格隆溴铵类似物在施用于患有因雌激素和雄激素水平降低所导致的热潮红的人皮肤上时可减少或消除不需要的热潮红和发汗的发生率。

### 制剂和给药

通式 (I) 的格隆溴铵类似物在宽剂量范围内有效且一般以治疗有效量给药。然而, 可以理解的是临床医师可以根据相关情况来确定实

际给予的化合物的量，所述的相关情况包括所治疗的疾病、所选择的给药途径、所给予的实际化合物及其相关活性、年龄、体重和各患者的反应、患者症状的严重程度等。

优选局部给予通式(I)的化合物。化合物的每日剂量可以根据患者的医疗情况、皮肤情况和患者的年龄而改变。可以以单一每日剂量给予本发明的化合物或可以以将每日剂量分成2、3或4次剂量的方式给予总的每日剂量。可以将化合物施用于人的面部、头皮、颈部、躯干、背部、肢体、腋窝和/或腹股沟。

优选使皮肤表面干燥且然后将通式(I)的化合物施用于人皮肤表面的所需部位。将该化合物施用于人的面部、头皮、颈部、躯干、背部、肢体、腋窝和/或腹股沟。优选将格隆溴铵施用于人的面部，特别是面颊、颈部和前额，要小心避开眼部、鼻孔和嘴。

使用足量的组合物以将一层通式(I)化合物覆盖(即包敷)在完整的皮肤表面。如果需要，可以用擦拭物或薄纸从皮肤中除去过量的格隆溴铵化合物。

在施用后，通式(I)的化合物极慢地透入皮肤且几乎不涉及副作用<sup>3, 4, 5</sup>。使通式(I)的化合物干燥。如果需要，可以在通式(I)化合物上施用化妆品。

对热潮红和与之相关的发汗敏感的患者包括但不限于经历以自然或手术方式绝经的妇女；服用选择性雌激素-受体调制剂(SERMs)的患者；服用他莫昔芬的患者；和进行雄激素丧失疗法的男性患者。

可以以含有活性化合物与药物上可接受的适用于局部给药的载体的药物组合物的形式给予本发明的化合物。局部用药物组合物可以是适用于皮肤的溶液、霜剂、软膏剂、摩丝、凝胶、洗剂、粉剂或气雾剂的剂型。这些含有本发明化合物的局部用药物组合物一般包括约0.05% - 10.0%重量的活性化合物、优选约0.05% - 5.0%重量的活性化合物、更优选约0.5% - 2.5%重量的活性化合物和药物上可接受的赋形剂。

可以将含有活性化合物的局部用制剂与本领域众所周知的各种载

体物质或药物上可接受的赋形剂混合。当将赋形剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体，其作为活性组分的媒介物、载体或介质。因此，所述的组合物可以是粉剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆、醇溶液、软膏剂、局部清洁剂、清洁霜、皮肤凝胶、皮肤洗剂、摩丝、走珠剂、气雾剂或霜剂或凝胶形式的非气雾剂型喷雾剂以及软胶囊。

可以以脂质体给药系统诸如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体的形式给予本发明的化合物。脂质体可以由各种磷脂类诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱类来制成。

在制备制剂的过程中，有必要在与其它组分混合前研磨活性化合物以产生合适的颗粒大小。如果活性化合物显著地是不溶的，那么一般将它研磨成低于 200 目的颗粒大小。如果活性化合物显著地溶于水，那么通常通过研磨成在制剂中显著地具有均匀分布例如约 40 目来调节颗粒大小。

合适赋形剂的某些实例包括醇类、aloe vera gel、尿囊素、甘油、维生素 A 和 E 油、矿物油、PPG2、丙酸肉豆蔻酯、乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。制剂可以另外含有：润滑剂诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化和悬浮剂；防腐剂诸如苯甲酸甲酯和苯甲酸丙基羟基酯；增甜剂和调味剂。可以将本发明的化合物配制成通过使用本领域公知步骤给予患者后快速释放、缓释或延缓释放活性组分。

格隆溴铵组合物可以另外含有一种或一种以上诸如着色剂、香料等这样的任选的添加剂。实际上，这些任选的添加剂应是易与格隆溴铵化合物混溶和相容的。相容性添加剂是那些不阻止以本文所述方式应用格隆溴铵化合物的物质。

在《Remington 氏药物科学》<sup>6</sup> (Remington's Pharmaceutical Sciences) 中可以找到用于本发明的其它合适制剂。

## 实施例

给出下列制剂和实施例以便本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。不应将它们看作用来限定本发明的范围，而仅作为本发明的解释和代表。

### 合成实施例

格隆溴铵是方便商购的。可如下制备格隆溴铵。通过与甲醇在盐酸存在的情况下回流来酯化 $\alpha$ -苯基环戊烷乙醇酸并使用钠作为催化剂用 1-甲基-3-吡咯烷醇将所得的酯进行酯转移。然后使所述的转酯与甲基溴反应得到格隆溴铵<sup>9、10</sup>。

### 使用方法

#### 实施例 1

患者是有与绝经相关的热潮红和发汗的病史的 56 岁妇女。她主诉因热潮红而随时发生面颊、头皮和前颈部大量发汗。

作为治疗方案，患者接受并同意使用 0.5% 格隆溴铵的局部洗剂，她每天在她的前额和面部使用一次、但不包括嘴和眼部。

所述的洗剂由 1.5gm 格隆溴铵、75ml 乙醇、2.4gm 羟乙基纤维素 (hydroxyethylcell) 组成，用水将总体积调至 300ml 并将 pH 调节至 2-4.5。

这种治疗导致与热潮红相关的发汗得到完全解决。在随后使用这种疗法的 6 个月过程中每日局部施用格隆溴铵走珠剂已经持续缓解了她的症状。

患者还主诉施用格隆溴铵洗剂还缓解了她经历的与绝经相关的热潮红。

#### 实施例 2

用他莫昔芬治疗乳腺癌的患醒来热潮红和发汗达 8 个月的 51 岁妇女。

每日给她的面部施用 0.5% 格隆溴铵的“走珠剂 (roll on)”的

溶液极大地缓解了她的症状且随后导致她的睡眠质量改善。

### 实施例 3

用他莫昔芬治疗乳腺癌的主诉干扰睡眠的开始于头皮的热潮红和发汗的 48 岁妇女。

每日给她的头皮和发际线周围施用 0.5% 格隆溴铵的“走珠剂”的溶液极大地缓解了她的症状且随后导致睡眠改善。

通过解释和实施例来更具体地描述本发明以达到明确和理解的目的。对于本领域技术人员来说显然可以实施属于所附权利要求范围内的改变和修改。因此，可以理解的是上述描述用来解释而非限定。由此不必参照上述描述来确定本发明的范围，而应参照下列所附权利要求来确定本发明的范围以及属于与这类权利要求相同的技术方案的完整范围。

将所有引入本申请中的专利、专利申请和公开出版物的所有目的的全部技术内容引入本文作为参考，其程度正如各专利、专利申请和公开出版物分别引用的一样。