(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103816144 A
(43)申请公布日 2014.05.28

(21)申请号 201410058953.3
(22)申请日 2010.04.29
(30)优先权数据
0907413.9 2009.04.29 GB
61/177,811 2009.05.13 US
(62)分案原申请数据
201080026515.9 2010.04.29
(71)申请人 尊贵科学有限公司
地址 爱尔兰都柏林
(72)发明人 A·凯立尔 A·莫里森 P·诺尔斯
(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 11038
代理人 韩威威
(51)Int.Cl.
A61K 31/232(2006.01)
A61K 31/557(2006.01)
A61K 31/202(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

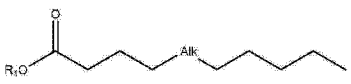
权利要求书3页 说明书17页 附图3页

(54)发明名称

多不饱和脂肪酸类用于治疗皮肤炎症的用途

(57)摘要

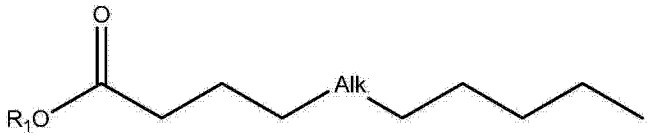
本发明涉及多不饱和脂肪酸类用于治疗皮肤炎症的用途。具体而言，本发明提供化合物，其是外消旋体，立体异构体或立体异构体的混合物形式的式(I)的多不饱和脂肪酸(PUFA)衍生物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，它们通过局部给药用于治疗哺乳动物的皮肤炎症



I 。

CN 103816144 A

1. 化合物，其是式 (I) 的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 衍生物，



I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中

--Alk- 是 $-CH(OR_2)-$[反 式]CH=CH-[顺 式]CH=CH-CH_2-[顺 式]CH=CH-C_3H_6-，$-(CH_2)_3-CH(OR_2)-$[反 式]CH=CH-[顺 式]CH=CH-CH_2-[顺 式]CH=CH-，$-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-$CH(OR_2)-$或 $-CH_2-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH--$CH(OR_2)-$；

$-R_1$ 是氢原子；或者

R_1 是 C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，C_2-C_6 炔基，C_6-C_{10} 芳基，5- 至 10- 元杂芳基，C_3-C_7 碳环基或 5- 至 10- 元杂环基；或者

R_1 是式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 各自独立地是氢原子或 $-(C=O)-R_6$，其中 R_6 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团；或者

R_1 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 基团，其中 m 是 1 至 200 的整数；

$-R_2$ 是氢原子；或者

R_2 是基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是 C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，C_2-C_6 炔基，C_6-C_{10} 芳基，5- 至 10- 元杂芳基，C_3-C_7 碳环基或 5- 至 10- 元杂环基，或 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团；或者

R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 基团，其中 n 是 1 至 200 的整数；

并且其中

- 所述烷基、烯基、炔基和脂族基团是相同或不同的并且各自是未经取代的或被 1、2 或 3 个未经取代的取代基取代，所述取代基是相同或不同的并且选自卤素原子和 C_1-C_4 烷氧基，C_2-C_4 烯氧基，C_1-C_4 卤代烷基，C_2-C_4 卤代烯基，C_1-C_4 卤代烷氧基，C_2-C_4 卤代烯氧基，羟基，-SR′，和 -NR′ R′ ′ 基团，其中 R′ 和 R′ ′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_2 烷基；

- 所述芳基，杂芳基，碳环基和杂环基是相同或不同的并且各自是未经取代的或被 1、2、3 或 4 个未经取代的取代基取代，所述取代基是相同或不同的并且选自卤素原子，和氰基，硝基，C_1-C_4 烷基，C_1-C_4 烷氧基，C_2-C_4 烯基，C_2-C_4 烯氧基，C_1-C_4 卤代烷基，C_2-C_4 卤代烯基，C_1-C_4 卤代烷氧基，C_2-C_4 卤代烯氧基，羟基，C_1-C_4 羟基烷基，-SR′ 和 -NR′ R′ ′ 基团，其中各 R′ 和 R′ ′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_4 烷基；

并且其中所述 PUFA 衍生物是外消旋体，立体异构体或立体异构体的混合物形式，

该化合物通过局部给药用于治疗哺乳动物的皮肤炎症。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_1 是氢原子。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 -Alk- 是 $-CH(OR_2)-$[反式]CH=CH-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-C_3H_6-，$-(CH_2)_3-CH(OR_2)-$[反式]CH=CH-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]

CH=CH-，或 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-CH(OR_2)-。

4. 根据前述权利要求中任一项的化合物，其中 -Alk- 是 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-CH(OR_2)-。

5. 根据前述权利要求中任一项的化合物，其中 R_2 是氢原子。

6. 根据前述权利要求中任一项的化合物，其中所述 PUFA 衍生物作为 R 对映体存在。

7. 根据前述权利要求中任一项的化合物，其中所述 PUFA 衍生物作为 S 对映体存在。

8. 根据前述权利要求中任一项的化合物，其中所述哺乳动物是人类。

9. 根据前述权利要求中任一项的化合物，其中所述皮肤炎症是由特应性湿疹，接触性皮炎，牛皮癣或尿毒性瘙痒引起的。

10. 根据权利要求 1、3、4、6 和 7 中任一项的化合物，其中：

(a)R_1 是式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 各自独立地代表氢原子或 $-(C=O)-R_6$，其中 R_6 是具有 3 至 29 个碳原子的饱和脂族基团，其中 R_3 或 R_4 中至少一个是 $-(C=O)-R_6$；或者

(b)R_1 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 基团，其中 m 如权利要求 1 所定义；和 / 或

(c)R_2 是基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的饱和脂族基团；或者

(d)R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 基团，其中 n 如权利要求 1 所定义。

11. 根据前述权利要求中任一项的化合物，其与皮质类固醇联用。

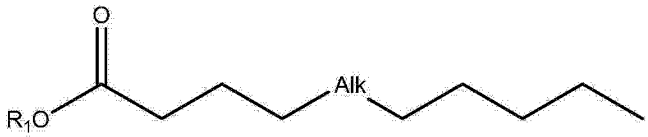
12. 根据权利要求 1 至 8、10 和 11 中任一项的化合物，其中所述皮肤炎症是由皮肤暴露至电磁辐射引起的。

13. 适于局部给药的药物组合物，包含如权利要求 1 至 7 和 10 中任一项所定义的 PUFA 衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，和药学上可接受的稀释剂或载体，其用于治疗如权利要求 1 或 8 所定义的哺乳动物中的如权利要求 1、9 和 12 中任一项所定义的皮肤炎症。

14. 根据权利要求 13 的药物组合物，其是凝胶，软膏剂，霜剂或洗液形式。

15. 治疗如权利要求 1 或 8 所定义的哺乳动物中的如权利要求 1、9 和 12 中任一项所定义的皮肤炎症的方法，该方法包括向所述哺乳动物的皮肤给予治疗有效量的化合物，该化合物是如权利要求 1 至 7 和 10 中任一项所定义的式 (I)PUFA 衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

16. 药物组合物，包含式 (II) 的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 衍生物，



II

或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中

--Alk- 是 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-；和

R_1 如权利要求 1、2 和 10 中任一项所定义；

该组合物通过局部给药用于治疗哺乳动物的皮肤炎症，并且基本上不含锂盐和糖皮质

激素类。

17. 根据权利要求 16 的药物组合物，其含有式 (II) 的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 衍生物作为唯一活性成分。

多不饱和脂肪酸类用于治疗皮肤炎症的用途

[0001] 本申请为申请日为 2010 年 4 月 29 日、申请号为 201080026515.9、发明名称为“多不饱和脂肪酸类用于治疗皮肤炎症的用途”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及治疗皮肤炎症，尤其是由特应性湿疹、接触性皮炎、牛皮癣或尿毒性瘙痒（uremic pruritis）引起的皮肤炎症的新方法。

背景技术

[0003] 大多数一般皮肤障碍和不适包括许多不同组成部分（component）。从而，许多皮肤障碍牵涉 (a) 过度增殖，(b) 炎症和 / 或 (c) 脱水。过度增殖牵涉异常高的细胞分裂状态，其能够导致过度剥落皮肤。炎症牵涉皮肤肿胀和发红，以及皮肤中增加的热感和痛感。脱水牵涉皮肤水份损失并且可以归因于例如皮肤的通常防水的顶层（表皮）的损害。

[0004] 哺乳动物的皮肤炎症（皮炎）可以由许多不同的病原学导致。皮炎能够由湿疹引起，尤其是特应性湿疹（特应性皮炎），播散性神经性皮炎，屈部湿疹，婴儿湿疹，痒疹（prurigo diathsique），接触性皮炎，（例如刺激性接触性皮炎，变应性接触性皮炎和光接触性皮炎），干燥性湿疹，脂溢性湿疹，出汗障碍，盘形湿疹，静脉湿疹，疱疹样皮炎，神经性皮炎和自身湿疹化。皮炎还能够由暴露于辐射、尤其是暴露于紫外辐射所导致的皮肤炎症引起。皮炎的其它原因包括尿毒性瘙痒和自身免疫性疾病，尤其是狼疮和牛皮癣。

[0005] 皮肤炎症导致疹、发红、皮肤水肿（肿胀）、瘙痒、发疱、痛感和 / 或热感并且可以是不雅观的。由炎症引起的瘙痒能够导致抓挠。抓挠已受一定损害的皮肤可以容易地导致表皮屏障破损，引起出血和继发的病原体感染。所述继发感染能够需要用抗生素处理。

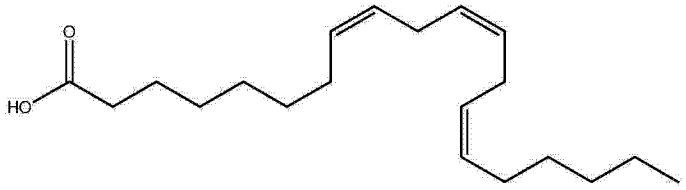
[0006] 熟知的是，在治疗具有许多不同的组成部分，也即过度增殖、炎性和 / 或脱水的组成部分的皮肤病症的情况下，可以使用许多不同的疗法。因此，在牛皮癣治疗中可以使用例如抗过度增殖药来治疗疾病的过度增殖组成部分，可以使用抗炎药来治疗炎性组成部分并且可以使用软化剂来治疗脱水组成部分。

[0007] 治疗皮肤炎症的最常见形式是口用和 / 或局部用类固醇（steroids）。然而，类固醇治疗存在缺点。与类固醇有关的一般副作用包括生长迟缓，皮肤变薄，肌肉损失和骨质疏松症。

[0008] 本发明涉及用于治疗哺乳动物的皮肤炎症，尤其是由特应性湿疹、接触性皮炎、牛皮癣或尿毒性瘙痒引起的皮肤炎症的新方法。

[0009] 二十 -8Z,11Z,14Z- 三烯酸（双高 - γ - 亚麻酸或 DGLA）是可商购的多不饱和脂肪酸 (PUFA)。DGLA 具有如下所示的结构。

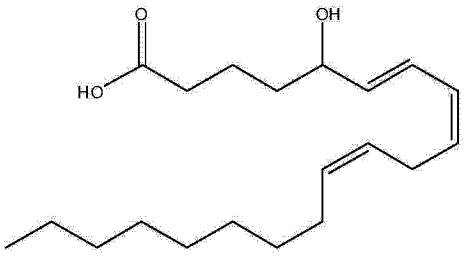
[0010]



[0011] EP-A-0085579 描述 DGLA 与止痒锂盐组合使用。EP-A-0173478 描述 DGLA 与抗炎性糖皮质激素类组合使用。在这些应用中，用 DGLA 补充锂盐和糖皮质激素类治疗的原因是据信锂盐和糖皮质激素类会阻断 DGLA 自内源储库于体内的释放。有利地，现已发现 DGLA 能够有效地用作单一疗法。

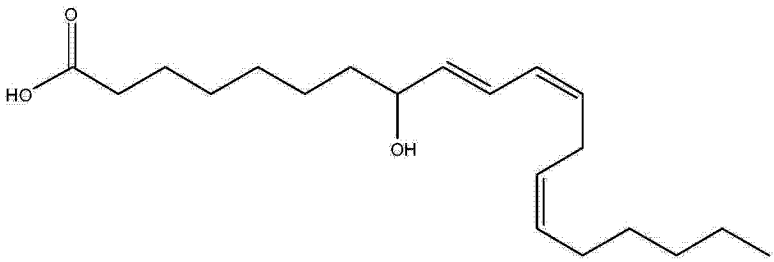
[0012] 5- 羟基 - 二十 -6E,8Z,11Z- 三烯酸 (5-HETrE) 是可商购的衍生自蜜酒酸 (mead acid) 的 PUFA 衍生物。5-HETrE 具有如下所示的结构。

[0013]



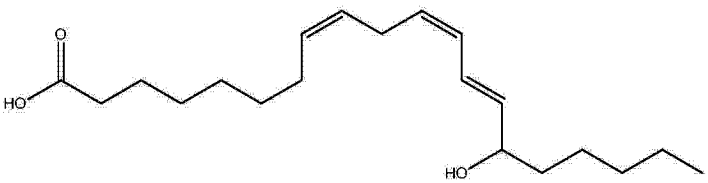
[0014] 8- 羟基 - 二十 -9E,11Z,14Z- 三烯酸 (8-HETrE) 是可商购的衍生自二十 -8Z,11Z,14Z- 三烯酸 (双高 - γ - 亚麻酸或 DGLA) 的 PUFA 衍生物。8-HETrE 具有如下所示的结构。

[0015]



[0016] 15- 羟基 - 二十 -8Z,11Z,13E- 三烯酸 (15-HETrE) 是可商购的衍生自二十 -8Z,11Z,14Z- 三烯酸 (双高 - γ - 亚麻酸或 DGLA) 的 PUFA 衍生物。15-HETrE 具有如下所示的结构。

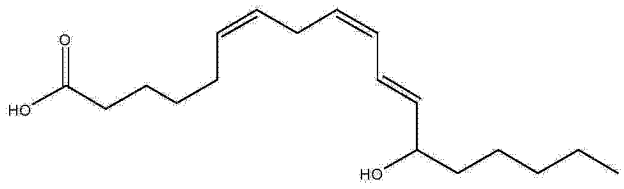
[0017]



[0018] 已知的是，在直接施用至皮肤的情况下，15-HETrE 具有抗增殖特性 (Xi, et al;Prostaglandins,Leukotrienes and Essential Fatty Acids(2000)62(1),13 至 19)。

[0019] 13- 羟基 - 十八 -6Z,9Z,11E- γ - 三烯酸 (13-HOTrE(γ)) 是可商购的衍生自 γ - 亚麻酸 (GLA) 的 PUFA 衍生物。13-HOTrE(γ) 具有如下所示的结构。

[0020]

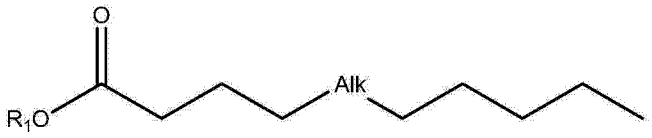


[0021] 现在令人惊讶地发现，DGLA、5-HETrE、8-HETrE、15-HETrE、13-HOTrE（γ）及其衍生物可在临床上通过在哺乳动物中局部给药用于治疗皮肤炎症，尤其是由特应性湿疹、接触性皮炎、牛皮癣或尿毒性瘙痒引起的皮肤炎症。本发明的特别发现是，在经局部施用的情况下，这些化合物降低皮肤中的COX-2酶水平。COX-2家族的酶已强烈关联于炎症并且已发现在发炎组织中以增加的量存在。

发明内容

[0022] 因此，本发明提供化合物，其是式（I）的多不饱和脂肪酸（PUFA）衍生物，

[0023]



I

[0024] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中

[0025] -Alk- 是 $-CH(OR_2)-$[反式]$CH=CH-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-C_3H_6-$，$-(CH_2)_3-CH(OR_2)-$[反式]$CH=CH-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$，$-(CH_2)_3-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$[反式]$CH=CH-CH(OR_2)-$或$-CH_2-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$[反式]$CH=CH-CH(OR_2)-$；

[0026] R_1 是氢原子；或者

[0027] R_1 是 C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，C_2-C_6 炔基，C_6-C_{10} 芳基，5- 至 10- 元杂芳基，C_3-C_7 碳环基或 5- 至 10- 元杂环基；或者

[0028] R_1 是式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 各自独立地是氢原子或 $-(C=O)-R_6$，其中 R_6 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团；或者

[0029] R_1 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 基团，其中 m 是 1 至 200 的整数；

[0030] R_2 是氢原子；或者

[0031] R_2 是基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是 C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，C_2-C_6 炔基，C_6-C_{10} 芳基，5- 至 10- 元杂芳基，C_3-C_7 碳环基或 5- 至 10- 元杂环基，或 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团；或者

[0032] R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 基团，其中 n 是 1 至 200 的整数；

[0033] 并且其中

[0034] 所述烷基、烯基、炔基和脂族基团是相同或不同的并且各自是未经取代的或用 1、2 或 3 个未经取代的取代基取代，所述取代基是相同或不同的并且选自卤素原子和 C_1-C_4 烷氧

基，C_2-C_4 烯氧基，C_1-C_4 卤代烷基，C_2-C_4 卤代烯基，C_1-C_4 卤代烷氧基，C_2-C_4 卤代烯氧基，羟基，-SR′，和 -NR′ R′′ 基团，其中 R′ 和 R′′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_2 烷基；

[0035] -所述芳基，杂芳基，碳环基和杂环基是相同或不同的并且各自是未经取代的或被 1、2、3 或 4 个未经取代的取代基取代，所述取代基是相同或不同的并且选自卤素原子，和氰基，硝基，C_1-C_4 烷基，C_1-C_4 烷氧基，C_2-C_4 烯基，C_2-C_4 烯氧基，C_1-C_4 卤代烷基，C_2-C_4 卤代烯基，C_1-C_4 卤代烷氧基，C_2-C_4 卤代烯氧基，羟基，C_1-C_4 羟基烷基，-SR′ 和 -NR′ R′′ 基团，其中各 R′ 和 R′′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_4 烷基；

[0036] 并且其中所述 PUFA 衍生物是外消旋体、立体异构体或立体异构体的混合物形式，

[0037] 该化合物通过局部给药用于治疗哺乳动物的皮肤炎症。

附图说明

[0038] 图 1 显示免疫组织化学测定的结果，该测定确定在用二氨基联苯胺染色之后 0 和 6 小时离体猪耳皮肤中存在的 COX-2 酶的量。

[0039] 图 2 显示免疫组织化学测定的结果，该测定确定在用二氨基联苯胺染色之后 0 和 6 小时已用鱼油中的酮洛芬处理的离体猪耳皮肤中存在的 COX-2 酶的量。

[0040] 图 3 显示免疫组织化学测定的结果，该测定确定在用二氨基联苯胺染色之后 0 和 6 小时已用本发明代表化合物 DGLA 处理的离体猪耳皮肤中存在的 COX-2 酶的量。

[0041] 图 4 显示免疫组织化学测定的结果，该测定确定在用二氨基联苯胺染色之后 0 和 6 小时已用本发明代表化合物 15-HETrE 处理的离体猪耳皮肤中存在的 COX-2 酶的量。

[0042] 图 5 显示蛋白质印迹法分析的结果，该分析确定 DGLA（第二带）和 15-HETrE（第三带）相对于水（第一带）对猪皮肤中 COX-2 表达的效果。对照中的水平定为 100% 的值。

[0043] 发明详述

[0044] 优选，烷基、烯基、炔基和脂族基团是未经取代的或用 1、2 或 3 个，优选 1 或 2 个，更优选 1 个未经取代的取代基取代，所述取代基是相同或不同的并且选自卤素原子和 C_1-C_4 烷氧基，羟基，C_1-C_4 卤代烷基，C_2-C_4 卤代烯基，C_1-C_4 卤代烷氧基和 -NR′ R′′，其中 R′ 和 R′′ 是相同或不同的并且代表氢或 C_1-C_2 烷基。更优选，取代基是卤素，C_1-C_4 烷氧基，羟基和 -NR′ R′′ 基团，其中 R′ 和 R′′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_2 烷基。特别优选的取代基包括羟基和 -NR′ R′′ 基团，其中 R′ 和 R′′ 相同且代表氢。

[0045] 在上述烷基、烯基、炔基和脂族基团被二或三个取代基取代的情况下，优选不超过两个取代基选自羟基。更优选，不超过一个取代基选自羟基。

[0046] 最优选，上述烷基，烯基和炔基是未经取代的。

[0047] 如本文所用，C_1-C_6 烷基是含有 1 至 6 个碳原子的线性或支化烷基，例如含有 1 至 4 个碳原子的 C_1-C_4 烷基，优选含有 1 至 2 个碳原子的 C_1-C_2 烷基。C_1-C_4 烷基的实例包括甲基，乙基，正-丙基，异-丙基，正-丁基，异-丁基和叔丁基。为了避免疑问，在本发明化合物中存在两个烷基的情况下，所述烷基可以是相同或不同的。

[0048] 如本文所用，C_2-C_6 烯基是具有至少一个视情况为顺式或反式构型双键并且含有 2 至 6 个碳原子的线性或支化烯基，例如含有 2 至 4 个碳原子的 C_2-C_4 烯基，比如 -CH=CH_2 或 -CH_2-CH=CH_2，-CH_2-CH_2-CH=CH_2，-CH_2-CH=CH-CH_3，-CH=C(CH_3)-CH_3 和 -CH_2-C(CH_3)=CH_2，优选具有

2 个碳原子的 C_2 烯基。为了避免疑问，在本发明化合物中存在两个烯基的情况下，它们可以是相同或不同的。

[0049] 如本文所用，C_2-C_6 炔基是含有 2 至 6 个碳原子的线性或支化炔基，例如含有 2 至 4 个碳原子的 C_2-C_4 炔基，优选含有 2 个碳原子的 C_2 炔基。示范性炔基包括 -C ≡ CH 或 -CH_2-C ≡ CH，以及 1- 和 2- 丁炔基，2- 甲基 -2- 丙炔基，2- 戊炔基，3- 戊炔基，4- 戊炔基，2- 己炔基，3- 己炔基，4- 己炔基和 5- 己炔基。为了避免疑问，在本发明化合物中存在两个炔基的情况下，它们可以是相同或不同的。

[0050] 优选，所述 C_1-C_6 烷基是 C_1-C_2 烷基，所述 C_2-C_6 烯基是 C_2 烯基和所述 C_2-C_6 炔基是 C_2 炔基。

[0051] 如本文所用，卤素原子是氯，氟，溴或碘。

[0052] 如本文所用，C_1-C_6 烷氧基或 C_2-C_6 烯氧基一般分别是连接至氧原子的所述 C_1-C_6 烷基（例如 C_1-C_4 烷基）基团或所述 C_2-C_6 烯基（例如 C_2-C_4 烯基）基团。

[0053] 卤代烷基，卤代烯基，卤代烷氧基或卤代烯氧基一般分别是被一个或多个所述卤素原子取代的所述烷基，烯基，烷氧基或烯氧基。一般地，其被 1、2 或 3 个所述卤素原子取代。优选，卤代烷基和卤代烷氧基包括全卤代烷基和全卤代烷氧基，比如 -CX_3 和 -OCX_3，其中 X 是所述卤素原子例如氯和氟。

[0054] 如本文所用，C_1-C_4 烷硫基或 C_2-C_4 烯硫基一般分别是连接至硫原子的所述 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_4 烯基，例如 -S-CH_3。

[0055] 如本文所用，C_1-C_4 羟基烷基是被一个或多个羟基取代的 C_1-C_4 烷基。一般地，其被一个、两个或三个羟基取代。优选，其被单个羟基取代。

[0056] 如本文所用，C_6-C_{10} 芳基是含有 6 至 10 个碳原子的单环或多环的，优选单环的，芳族环，例如含有 6 个碳原子的 C_6 芳基。所述芳基的实例包括苯基，萘和蒽。苯基是优选的。

[0057] 如本文所用，5- 至 10- 元杂芳基是含有至少一个杂原子，例如 1、2、3 或 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子的单环或多环的，优选单环的，5- 至 10- 元芳族环比如 5- 或 6- 元环。在所述环含有 4 个杂原子的情况下，它们优选全部是氮原子。实例包括噻吩基，呋喃基，吡咯基，咪唑基，噻唑基，异噻唑基，吡唑基，噁唑基，异噁唑基，三唑基，噻二唑基，噁二唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，三嗪基和四唑基。噻吩基，吡咯基，咪唑基，噻唑基，异噻唑基，吡唑基，噁唑基，异噁唑基，三唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基和吡嗪基是优选的，例如吡咯基，咪唑基，噻唑基，异噻唑基，吡唑基，噁唑基，异噁唑基，三唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基和吡嗪基。更优选的基团是噻吩基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，吡咯基和三嗪基，例如吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，吡咯基和三嗪基，最优选吡啶基。

[0058] 如本文所用，5- 至 10- 元杂环基是非芳族饱和或不饱和单环或多环的，优选单环的，C_{5-10} 碳环，其中碳原子中的一个或多个例如 1、2、3 或 4 个用选自 N，O，S，S(O) 和 $S(O)_2$ 的部分替换，并且其中其余碳原子中的一个或多个任选地用基团 -C(O)- 或 -C(S)- 替换。在其余碳原子中的一个或多个用基团 -C(O)- 或 -C(S)- 替换的情况下，优选替换仅一个或两个（更优选两个）所述碳原子。一般地，所述 5- 至 10- 元杂环基环是 5- 至 6- 元环。

[0059] 适宜的杂环基包括氮杂环丁烷基，氧杂环丁烷基，硫杂环丁烷基，吡咯烷基，咪唑烷基，噁唑烷基，异噁唑烷基，噻唑烷基，异噻唑烷基，四氢呋喃基，四氢噻吩基，四氢吡喃基，四氢噻喃基，二硫杂环戊基，二氧杂环戊基，吡唑烷基，哌啶基，哌嗪基，六氢嘧啶基，亚

甲基二氧基苯基，亚乙基二氧基苯基，硫吗啉基，S- 氧代 - 硫吗啉基，S,S- 二氧代 - 硫吗啉基，吗啉基，1,3- 二氧杂环戊基，1,4- 二氧杂环戊基，三氧杂环戊基，三硫杂环己基，咪唑啉基，吡喃基，吡唑啉基，硫杂氧杂环戊基，硫杂氧杂噻唑烷基，1H- 吡唑啉 -5-(4H)- 酮基，1,3,4- 噻二唑 -2(3H)- 亚硫酰，氧代吡咯烷基，氧代噻唑烷基，氧代吡唑烷基，琥珀酰亚氨基和马来酰亚胺的基团和部分。优选的杂环基是吡咯烷基，咪唑烷基，噁唑烷基，异噁唑烷基，噻唑烷基，异噻唑烷基，四氢呋喃基，四氢噻吩基，四氢吡喃基，四氢噻喃基，二硫杂环戊基，二氧杂环戊基，吡唑烷基，哌啶基，哌嗪基，六氢嘧啶基，硫吗啉基和吗啉的基团和部分。

[0060] 为了避免疑问，尽管杂芳基和杂环基的上述定义指出环中可以存在 "N" 部分，如果其经由单键连接至各相邻的环原子，本领域技术人员将明了所述 N 原子是质子化的（或携带下文所定义的取代基）。

[0061] 如本文所用，C_3-C_7 碳环基团是具有 3 至 7 个碳原子的非芳族饱和或不饱和烃环。优选，其是饱和或单不饱和烃环（也即环烷基部分或环烯基部分），具有 3 至 7 个碳原子，更优选具有 3 至 6 个碳原子。实例包括环丙基，环丁基，环戊基和环己基及其单不饱和变体，更特别是环戊基和环己基。C_3-C_7 碳环基也包括上述 C_3-C_7 碳环基，但是其中一个或多个环碳原子用基团 -C(O)- 替换。更优选，0、1 或 2 个环碳原子（最优选 0 个）用 -C(O)- 替换。最优选，所述 C_3-C_7 碳环基是环己基。

[0062] 一般地，R_1 和 R_5 中的芳基、杂芳基、杂环基和碳环基是未经取代的或被 1、2、3 或 4 个未经取代的取代基取代，例如被 1、2 或 3 个未经取代的取代基取代。优选的取代基包括卤素原子和 C_1-C_4 烷基，C_2-C_4 烯基，C_1-C_4 烷氧基，C_2-C_4 烯氧基，C_1-C_4 卤代烷基，C_2-C_4 卤代烯基，C_1-C_4 卤代烷氧基，C_2-C_4 卤代烯氧基，羟基，巯基，氰基，硝基，C_1-C_4 羟基烷基，C_2-C_4 羟基烯基，C_1-C_4 烷硫基，C_2-C_4 烯硫基和 -NR′ R′′ 基团，其中各 R′ 和 R′′ 是相同或不同的并且代表氢或 C_1-C_4 烷基。更优选的取代基包括卤素原子和未经取代的 C_1-C_4 烷基，C_1-C_4 烷氧基，羟基，C_1-C_4 卤代烷基，C_1-C_4 卤代烷氧基，C_1-C_4 羟基烷基，氰基，硝基，-SR′ 和 -NR′ R′′ 基团，其中 R′ 和 R′′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_2 烷基。更优选的取代基包括卤素原子，羟基和 C_1-C_2 烷基和 C_1-C_2 烷氧基。

[0063] 最优选，上述芳基，杂芳基，杂环基和碳环基是未经取代的。

[0064] 在 R_1 和 R_5 中的芳基，杂芳基，杂环基和碳环基被二、三或四个取代基取代的情况下，优选不超过两个取代基选自羟基，氰基和硝基。更优选，不超过一个取代基选自羟基，氰基和硝基。

[0065] 如本文所用，药学上可接受的盐是与药学上可接受的酸或碱的盐。药学上可接受的酸包括无机酸比如盐酸，硫酸，磷酸，二磷酸，氢溴酸或硝酸；和有机酸比如柠檬酸，富马酸，马来酸，苹果酸，抗坏血酸，琥珀酸，酒石酸，苯甲酸，乙酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，苯磺酸或对 - 甲苯磺酸。药学上可接受的碱包括碱金属（例如钠或钾）和碱土金属（例如钙或镁）氢氧化物；和有机碱比如烷基胺，芳烷基胺和杂环胺。

[0066] 术语 "溶剂化物" 是指溶质即本发明化合物或其药学上可接受的盐的一个或多个分子与溶剂的一个或多个分子形成的复合物或聚集体。所述溶剂化物一般是具有基本上固定的溶质 / 溶剂摩尔比的结晶固体。代表性的溶剂包括，例如水，甲醇，乙醇，异丙醇，乙酸，等。在溶剂是水的情况下，形成的溶剂化物是水合物。

[0067] 本发明化合物可以含有手性中心。相应地，它们能够以外消旋混合物、对映体或一

个或多个立体异构体富集的混合物的形式使用。上述的和要求保护的本发明范围涵盖本发明化合物的外消旋形式以及单独的对映体，和立体异构体－富集的混合物。

[0068] 应认识到术语"或其药学上可接受的盐或溶剂化物"期望包括盐和溶剂化物的全部构成方式，比如本发明化合物的药学上可接受的盐的溶剂化物。

[0069] R_5 和 R_6 可以是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团。一般地，脂族基团不是环状。脂族基团一般是线性或支化的，优选线性的。一般地，脂族基团具有 7 至 25 个碳原子，更优选 11 至 25 个碳原子。脂族基团一般是未经取代的或用一个羟基取代。脂族基团优选是未经取代的。

[0070] 脂族基团可以是饱和的，单不饱和的或多不饱和的。饱和的脂族基团是优选的。

[0071] 一般地，饱和的脂族基团具有 7 至 25 个碳原子，优选 11 至 17 个碳原子。

[0072] 单不饱和的脂族基团一般含有单个 C=C 双键。双键具有顺式或反式构型。单个双键可以在脂族基团中任意位点存在，但该位点一般在自脂族基团连接的 (C=O) 基团远侧的脂族基团末端的第 7 或 9 个碳原子。一般地，单不饱和的脂族基团具有 7 至 25 个碳原子，优选 15 至 23 个碳原子。

[0073] 多不饱和的脂族基团一般含有两个或更多个 C=C 双键，例如 2，3，4，5 或 6 个 C=C 双键。各双键可以具有顺式或反式构型。双键可以在脂族链中的任意位点存在，但一般地，离脂族基团连接的 (C=O) 基团最远的 C=C 双键位于自脂族基团连接的 (C=O) 基团远侧的脂族基团末端的第 3、6 或 9 个碳原子。一般地，多不饱和的脂族基团具有 7 至 25 个碳原子，优选 15 至 23 个碳原子。

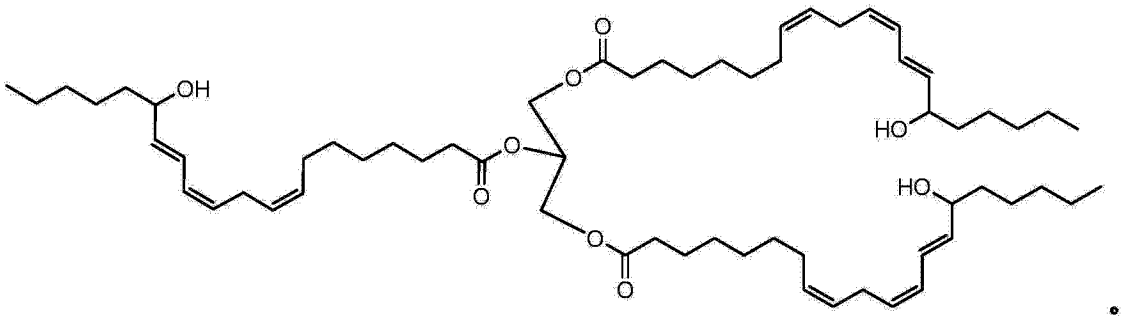
[0074] 一般地，所述脂族基团是基团 R，其中 $R\text{-}CO_2H$ 是脂肪酸。优选，所述脂肪酸是月桂酸，肉豆蔻酸，棕榈酸，硬脂酸，棕榈油酸，顺式－异油酸，油酸，二十碳烯酸，芥酸，神经酸，α－亚麻酸，十八碳四烯酸，二十碳三烯酸，二十碳四烯酸，二十碳五烯酸，二十二碳五烯酸，二十二碳六烯酸，二十四碳五烯酸，二十四碳六烯酸，亚油酸，γ－亚麻酸，二十碳二烯酸，双高－γ－亚麻酸，花生四烯酸，二十二碳二烯酸，肾上腺酸，二十二碳五烯酸，或蜜酒酸 (mead acid)。更优选，所述脂肪酸是月桂酸，肉豆蔻酸，棕榈酸，或硬脂酸。

[0075] 在一种实施方式中，具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团是如本文所定义的式 (I) PUFA 衍生物的脂族基团，也即其中 -Alk- 如本文所定义的式 $-(CH_2)_3\text{-Alk-}(CH_2)_4CH_3$ 的脂族基团。

[0076] 在优选的实施方式中，具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团是双高－γ－亚麻酸或 15-羟基二十碳三烯酸的脂族基团，也即脂族基团是 $-(CH_2)_6\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-}(CH_2)_4CH_3$，其中 C=C 双键全部具有顺式构型，或 $-(CH_2)_6$-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-CH(OH)-$(CH_2)_4CH_3$。优选，具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团是 15-羟基二十碳三烯酸的脂族基团，也即脂族基团是 $-(CH_2)_6$-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-CH(OH)-$(CH_2)_4CH_3$。

[0077] 在更优选的实施方式中，式 (I) 的 PUFA 衍生物是式 R'(C=O)O-CH_2-CH(O(C=O)R')-CH_2-O(C=O)R'，其中各 R' 是 15-羟基二十碳三烯酸的脂族基团，也即 R' 是 $-(CH_2)_6$-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-CH(OH)-$(CH_2)_4CH_3$。从而，式 (I) 的 PUFA 衍生物优选是

[0078]



[0079] 应理解 -Alk- 部分的左手侧键合至带有 $-COOR_1$ 部分的不饱和碳链而 -Alk- 基团的右手侧键合至饱和碳链。

[0080] 一般地，-Alk- 是 $-CH(OR_2)-$[反式]$CH=CH-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-C_3H_6-$，$-(CH_2)_3-CH(OR_2)-$[反式]$CH=CH-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$，或 $-(CH_2)_3-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$[反式]$CH=CH-CH(OR_2)-$。优选，-Alk- 是 $-(CH_2)_3-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$。

[0081] 一般地，R_1 是氢原子；或 R_1 是 C_1-C_4 烷基，C_2-C_4 烯基，C_2-C_4 炔基，C_6 芳基，5- 至 6- 元杂芳基，C_3-C_6 碳环基或 5- 至 6- 元杂环基；或 R_1 是式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 如本文所定义；或 R_1 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 基团，其中 m 如本文所定义，其中所述烷基，烯基和炔基是相同或不同的并且各自是未经取代的或用 1 或 2 个未经取代的取代基取代，所述取代基是相同或不同的并且选自卤素原子，C_1-C_4 烷氧基，羟基，和 -NR′ R′′ 基团，其中 R′ 和 R′′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_2 烷基；而所述芳基，杂芳基，碳环基和杂环基是相同或不同的并且各自是未经取代的或被 1、2 或 3 个未经取代的取代基取代，所述取代基是相同或不同的并且选自卤素原子，和氰基，硝基，C_1-C_4 烷基，C_1-C_4 烷氧基，和 -NR′ R′′ 基团，其中各 R′ 和 R′′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_2 烷基。

[0082] 优选，R_1 是氢原子；或 R_1 是未经取代的 C_1-C_4 烷基；或 R_1 是式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 如本文所定义；或 R_1 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 基团，其中 m 如本文所定义。

[0083] 更优选，R_1 是氢原子；或 R_1 是式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 如本文所定义，而其中 R_3 或 R_4 中至少一个是 $-(C=O)-R_6$，其中 R_6 如本文所定义。

[0084] 最优选，R_1 是氢原子。

[0085] m 一般是 5 至 150，优选 10 至 50 的整数。

[0086] R_3 一般是 $-(C=O)-R_6$，其中 R_6 如本文所定义。

[0087] R_4 一般是 $-(C=O)-R_6$，其中 R_6 如本文所定义。

[0088] 优选，R_3 和 R_4 都是 $-(C=O)-R_6$，其中各 R_6 可以是相同或不同的并且如本文所定义。

[0089] 一般地，在 R_3 和 R_4 都是 $-(C=O)-R_6$ 的情况下，那么 R_5 不是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团。

[0090] R_6 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团，如本文所定义。一般地，所述脂族基团是饱和的。一般地，R_6 是具有 7 至 25 个碳原子，优选 11 至 17 个碳原子的脂族基团。优选，R_6 是基团 R，其中 $R-CO_2H$ 是月桂酸(auric acid)，肉豆蔻酸，棕榈酸，或硬脂酸。

[0091] 一般地，R_2 是氢原子；或 R_2 是基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是 C_1-C_4 烷基，C_2-C_4 烯基，C_2-C_4

炔基，C_6 芳基，5- 至 6- 元杂芳基，C_3-C_6 碳环基或 5- 至 6- 元杂环基，或 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团；或 R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 基团，其中 n 如本文所定义，其中所述烷基，烯基和炔基是相同或不同的并且各自是未经取代的或用 1 或 2 个未经取代的取代基取代，所述取代基是相同或不同的并且选自卤素原子，C_1-C_4 烷氧基，羟基，和 -NR′ R′ ′ 基团，其中 R′ 和 R′ ′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_2 烷基；而所述芳基，杂芳基，碳环基和杂环基是相同或不同的并且各自是未经取代的或被 1、2 或 3 个未经取代的取代基取代，所述取代基是相同或不同的并且选自卤素原子，和氰基，硝基，C_1-C_4 烷基，C_1-C_4 烷氧基，和 -NR′ R′ ′ 基团，其中各 R′ 和 R′ ′ 是相同或不同的并且代表氢或未经取代的 C_1-C_2 烷基。

[0092] 优选，R_2 是氢原子；或 R_2 是基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是未经取代的 C_1-C_4 烷基；或 R_2 是基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团；或 R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 的基团，其中 n 如本文所定义。

[0093] 更优选，R_2 是氢原子；或 R_2 是基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团；或 R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 的基团，其中 n 如本文所定义。

[0094] 最优选，R_2 是氢原子。

[0095] n 一般是 5 至 150，优选 10 至 50 的整数。

[0096] 在 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团的情况下，所述脂族基团如本文所定义。一般地，所述脂族基团是饱和的。一般地，R_5 是具有 7 至 25 个碳原子，优选 11 至 17 个碳原子的脂族基团。优选，R_5 是基团 R，其中 $R-CO_2H$ 是月桂酸，肉豆蔻酸，棕榈酸，或硬脂酸。

[0097] 在一种实施方式中，式 (I) 的 PUFA 衍生物作为 R 和 S 对映体的外消旋混合物存在。

[0098] 在又一实施方式中，式 (I) 的 PUFA 衍生物作为 R 对映体存在。

[0099] 在又一实施方式中，式 (I) 的 PUFA 衍生物作为 S 对映体存在。

[0100] 一般地，哺乳动物是人类。

[0101] 在优选的实施方式中，-A1k- 是 $-CH(OR_2)-$[反式]CH=CH-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-C_3H_6-，$-(CH_2)_3-CH(OR_2)-$[反式]CH=CH-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-，或 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-$CH(OR_2)-$；R_1 是氢原子，未经取代的 C_1-C_4 烷基，或式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 各自独立地是氢原子或 $-(C=O)-R_6$，其中 R_6 是具有 11 至 25 个碳原子的线性脂族基团，该脂族基团是未经取代的或用一个羟基取代，或 R_1 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 的基团，其中 m 是 5 至 150 的整数；而 R_2 是氢原子，基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是未经取代的 C_1-C_4 烷基，或基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是具有 11 至 25 个碳原子的线性脂族基团，该脂族基团是未经取代的或用一个羟基取代；或者 R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 基团，其中 n 是 5 至 150 的整数。

[0102] 在更优选的实施方式中，-A1k- 是 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-$CH(OR_2)-$；R_1 是氢原子，未经取代的 C_1-C_4 烷基，或式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 各自独立地是氢原子或 $-(C=O)-R_6$，其中 R_6 是具有 11 至 25 个碳原子的线性脂族基团，该脂族基团是未经取代的或用一个羟基取代，或 R_1 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 的基团，其中 m 是 5 至 150 的整数；而 R_2 是氢原子，基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是未经取代的 C_1-C_4 烷基，或基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是具有 11 至 25 个碳原子的线性脂族基团，该脂族基团是未经取代的或用一个羟基取代；或者 R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 基团，其中 n 是 5 至 150 的整数。

[0103] 在最优选的实施方式中，-Alk- 是 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-CH(OR_2)-；R_1 是氢原子，式 -CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4) 的基团，其中 R_3 和 R_4 各自独立地是氢原子或 -(C=O)-R_6，其中 R_6 是具有 11 至 17 个碳原子的未经取代的线性饱和脂族基团，而其中 R_3 或 R_4 中至少一个是 -(C=O)-R_6；并且 R_2 是氢原子，或基团 -(C=O)-R_5，其中 R_5 是具有 11 至 17 个碳原子的未经取代的线性饱和脂族基团，或者 R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 基团，其中 n 是 10 至 50 的整数。

[0104] 一般地，在包括上述优选实施方式的本发明化合物中，(a)R_1 是式 -CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4) 基团，其中 R_3 和 R_4 各自独立地代表氢原子或 -(C=O)-R_6，其中 R_6 是具有 3 至 29 个碳原子的饱和脂族基团，其中 R_3 或 R_4 中至少一个是 -(C=O)-R_6；或者

[0105] (b)R_1 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 基团，其中 m 如本文所定义；和 / 或

[0106] (c)R_2 是基团 -(C=O)-R_5，其中 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的饱和脂族基团；或者

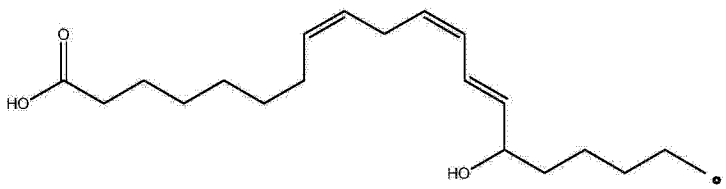
[0107] (d)R_2 是式 $-(CH_2OCH_2)_nOH$ 基团，其中 n 如本文所定义。所述化合物特别亲脂，这在某些情况下是有利的。

[0108] 在该优选的实施方式中，优选 (a)R_1 是式 -CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4) 基团，其中 R_3 和 R_4 各自独立地是氢原子或 -(C=O)-R_6，其中 R_6 是具有 3 至 29 个碳原子的饱和脂族基团，其中 R_3 或 R_4 中至少一个是 -(C=O)-R_6；和 / 或 (c)R_2 是基团 -(C=O)-R_5，其中 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的饱和脂族基团。

[0109] 在更优选的实施方式中，R_1 和 R_2 都是氢原子。

[0110] 在特别优选的实施方式中，-Alk- 是 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-CH(OR_2)-，而 R_1 和 R_2 都是氢原子。在该实施方式中，式 (I) 的 PUFA 衍生物是 15-HETrE 并且由下式代表：

[0111]



[0112] 一般地，本发明化合物作为一次或多次治疗 / 天，优选 1 至 4 次治疗 / 天，更优选 1 至 2 次治疗 / 天进行给予。

[0113] 一般地，本发明化合物以 0.1mg/m^2/ 天至 1kg/m^2/ 天，优选 1mg/m^2/ 天至 100g/m^2/ 天，更优选 10mg/m^2/ 天至 10g/m^2/ 天，最优选 100mg/m^2/ 天至 1g/m^2/ 天的日剂量给予。

[0114] 皮肤炎症包括疹、荨麻疹、水疱和 / 或风疹块并且可以由湿疹、暴露于辐射、自身免疫疾病和 / 或尿毒性瘙痒引起。

[0115] 在优选的实施方式中，皮肤炎症由特应性湿疹，接触性皮炎，牛皮癣或尿毒性瘙痒引起。

[0116] 在又一优选的实施方式中，皮肤炎症由皮肤暴露至电磁辐射引起。这包括，例如暴露于日光、热、X 射线或放射性物质。从而，在该实施方式中，本发明化合物一般地用来治疗晒斑。

[0117] 术语湿疹应用至具有各种病原学的宽范围皮肤病症。通常，湿疹按表皮炎症归类。与湿疹有关的一般症状包括干燥、复发性皮疹、发红、皮肤水肿（肿胀）、瘙痒、干

燥、结痂、剥落、发疱、开裂、渗液和出血。湿疹包括特应性湿疹（特应性皮炎），接触性皮炎，干燥性湿疹，脂溢性皮炎，出汗障碍，盘形湿疹，静脉湿疹，疱疹样皮炎（dermatitis herpetiformus），神经性皮炎，和自身湿疹化。湿疹一般是特应性湿疹或接触性皮炎。

[0118] 特应性湿疹主要通过接触或摄入变应原引起恶化，所述变应原包括动物毛发和垢屑，食品变应原例如坚果或贝类，或药物例如青霉素。

[0119] 接触性皮炎包括变应性接触性皮炎，刺激性接触性皮炎和光接触性皮炎。

[0120] 电磁辐射包括无线电波，微波，万亿赫兹辐射，红外辐射，可见光，紫外辐射，X 射线和 γ 射线。电磁辐射优选是红外辐射，可见光，紫外辐射，X 射线和 γ 射线，更优选紫外辐射，X 射线和 γ 射线。

[0121] 自身免疫性疾病能够牵涉对皮肤的自身免疫应答。所述自身免疫性疾病的实例是狼疮和牛皮癣。

[0122] 尿毒性瘙痒是与慢性肾衰竭有关的皮肤障碍。其还频繁地影响进行透析治疗的患者。

[0123] 一般地，本发明化合物与皮质类固醇联用。

[0124] 用于与本发明化合物联用的适宜皮质类固醇是氯倍他索二丙酸盐，倍他米松二丙酸盐，halbetasol 丙酸盐，二氟拉松双乙酸盐，醋酸氟轻松，哈西奈德，安西奈德，去羟米松，曲安奈德，糠酸莫米松，氟替卡松丙酸盐，氟轻松，氢化可的松戊酸盐，氢化可的松丁酸盐，曲安西龙丙酮化合物，地奈德，泼尼卡酯，泼尼松龙，甲泼尼龙，地塞米松，萘非可特，地夫可特，卤泼尼松乙酸盐，布地奈德，倍氯米松二丙酸盐，氢化可的松，氯可托龙特戊酸盐，醋丙甲泼尼龙，地塞米松棕榈酸盐，替泼尼旦，醋丙氢可的松，阿氯米松二丙酸盐，卤米松，磺庚甲泼尼龙，利美索龙，泼尼松龙法尼基盐，环索奈德，地泼罗酮丙酸盐，氯替泼诺碳酸乙酯，倍他米松丁酸盐丙酸盐，氟尼缩松，泼尼松，地塞米松磷酸钠，曲安西龙，倍他米松 17- 戊酸盐，倍他米松，倍他米松二丙酸盐，氢化可的松乙酸盐，氢化可的松琥珀酸钠，泼尼松龙磷酸钠和丙丁氢化可的松（hydrocortisone probutate）。

[0125] 用于与本发明化合物联用的优选皮质类固醇类皮质类固醇是氯倍他索二丙酸盐，倍他米松二丙酸盐，halbetasol 丙酸盐，二氟拉松双乙酸盐，醋酸氟轻松，哈西奈德，安西奈德，去羟米松，曲安奈德，糠酸莫米松，氟替卡松丙酸盐，氟轻松，氢化可的松戊酸盐，氢化可的松丁酸盐，曲安西龙丙酮化合物，地奈德，和泼尼卡酯。

[0126] 在本发明范围内，任意提及皮质类固醇之处都包括提及可以自皮质类固醇形成的其盐或衍生物。可能盐或衍生物的实例包括：钠盐，磺基苯甲酸盐，磷酸盐，异烟酸盐，乙酸盐，丙酸盐，二氢磷酸盐，棕榈酸盐，新戊酸盐，法尼基盐，醋丙酸盐，磺庚盐，泼尼卡盐，糠酸盐或丙酮化合物。在某些情况下，皮质类固醇还可以以其水合物形式出现。

[0127] 本发明特别发现将本发明化合物与皮质类固醇联用使得可以减少待给予的皮质类固醇的量，而不降低治疗效力。从而，在优选的实施方式中，本发明化合物与皮质类固醇联用，其中皮质类固醇以所述皮质类固醇在所述哺乳动物中的推荐日剂量的 50% 或更少，优选 25% 或更少，更优选 10% 或更少，最优选 5% 或更少的日剂量给予。

[0128] 本领域技术人员熟知皮质类固醇在哺乳动物中的推荐日剂量。例如，氢化可的松在人类中的推荐日剂量是大约 0.35g/m^2/ 天。氯倍他索丙酸盐在人类中的推荐日剂量是 0.009 至 0.018g/m^2/ 天。

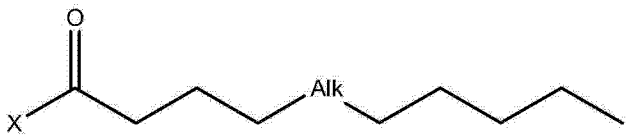
[0129] 从而，本发明化合物一般与氢化可的松联用，其中氢化可的松的日剂量是 0.175g/m^2/ 天或更少，优选 0.0875g/m^2/ 天或更少，更优选 0.035g/m^2/ 天，最优选 0.0175g/m^2/ 天或更少。本发明化合物一般与氯倍他索丙酸盐联用，其中氯倍他索丙酸盐的日剂量是 0.009g/m^2/ 天或更少，优选 0.0045g/m^2/ 天或更少，更优选 0.0018g/m^2/ 天或更少，最优选 0.0009g/m^2/ 天或更少。

[0130] 本发明化合物一般与不是皮质类固醇但有效治疗皮肤病症 / 疾病的其它治疗剂联用。所述治疗剂是技术人员熟知的，包括但不限于免疫调节剂，抗生素，免疫抑制剂和抗痒药物。

[0131] 本发明化合物一般是可商购的，或可以用已知方法类似地制备。例如 DGLA 和 15-HETrE 都是可商购的。这些可获得的脂肪酸能够容易地通过已知方法衍生化以获得式 (I)PUFA 衍生物。

[0132] 例如，如本文所定义的式 (I) 的 PUFA 衍生物，其中 R_1 是 C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，C_2-C_6 炔基，C_6-C_{10} 芳基，5- 至 10- 元杂芳基，C_3-C_7 碳环基或 5- 至 10- 元杂环基；或 R_1 是式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 如本文所定义；或 R_1 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 基团，其中 m 如本文所定义，能够这样制备：用式 R_1'-OH 醇酯化下式化合物

[0133]



[0134] 其中 -Alk- 如本文所定义而 X 是离去基团，例如卤素原子、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯基团；其中 R_1' 是 C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，C_2-C_6 炔基，C_6-C_{10} 芳基，5- 至 10- 元杂芳基，C_3-C_7 碳环基或 5- 至 10- 元杂环基；或 R_1' 是式 $-CH_2-CH(OR_3)-CH_2-(OR_4)$ 基团，其中 R_3 和 R_4 如本文所定义；或 R_1' 是式 $-(CH_2OCH_2)_mOH$ 基团，其中 m 如本文所定义，获得如本文所定义的式 (I) 的 PUFA 衍生物。另选地，X 可以是羟基。在此情况下，反应优选在酸性条件下或在适宜催化剂例如吡啶存在下进行。式 R_1'-OH 化合物一般是可商购的或可以用已知方法类似地制备。

[0135] 在 -Alk- 是 $-CH(OR_2)-$[反 式]CH=CH-[顺 式]CH=CH-CH_2-[顺 式]CH=CH-C_3H_6-，$-(CH_2)_3-CH(OR_2)-$[反 式]CH=CH-[顺 式]CH=CH-CH_2-[顺 式]CH=CH-，或 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-$CH(OR_2)-$ 的情况下，如本文所定义的式 (I) 的 PUFA 衍生物，其中 R_2 是基团 $-(C=O)-R_5$，其中 R_5 是 C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，C_2-C_6 炔基，C_6-C_{10} 芳基，5- 至 10- 元杂芳基，C_3-C_7 碳环基或 5- 至 10- 元杂环基，或 R_5 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团，能够这样制备：用羧酸衍生物 $Y-(C=O)-R'_5$ 处理如本文所定义的式 (I) 化合物，其中 -Alk- 是 $-CH(OR_2)-$[反式]CH=CH-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-C_3H_6-，$-(CH_2)_3-CH(OR_2)-$[反 式]CH=CH-[顺 式]CH=CH-CH_2-[顺 式]CH=CH-，或 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-[反式]CH=CH-$CH(OR_2)-$，而 R_2 是氢原子；其中 R'_5 是 C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，C_2-C_6 炔基，C_6-C_{10} 芳基，5- 至 10- 元杂芳基，C_3-C_7 碳环基或 5- 至 10- 元杂环基，或 R'_5 是具有 3 至 29 个碳原子的脂族基团，而 Y 是离去基团，例如卤素原子，甲苯磺酸酯或甲磺酸酯基团。式 $Y-(C=O)-R'_5$ 化合物一般是可商购的或可以用已知方法类似地制备。

[0136] 在 -Alk- 是 $-CH(OR_2)-$[反 式]CH=CH-[顺 式]CH=CH-CH_2-[顺 式]

$CH=CH-C_3H_6-$，$-(CH_2)_3-CH(OR_2)-$[反式]$CH=CH-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$，或$-(CH_2)_3-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$[反式]$CH=CH-CH(OR_2)-$的情况下，如本文所定义的式(I)的PUFA衍生物，其中R_2是式$-(CH_2OCH_2)_nOH$基团，其中n如本文所定义，能够这样制备：用式$Z-(CH_2OCH_2)_nOH$化合物处理如本文所定义的式(I)化合物，其中-Alk-是$-CH(OR_2)-$[反式]$CH=CH-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-C_3H_6-$，$-(CH_2)_3-CH(OR_2)-$[反式]$CH=CH-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$，或$-(CH_2)_3-$[顺式]$CH=CH-CH_2-$[顺式]$CH=CH-$[反式]$CH=CH-CH(OR_2)-$，和R_2是氢原子；其中n如本文所定义而Z是良好的离去基团，例如卤素原子，甲苯磺酸酯或甲磺酸酯基团。式$Z-(CH_2OCH_2)_nOH$化合物一般是可商购的或可以用已知方法类似地制备。

[0137] 本发明也提供适于局部给药的药物组合物，其包含如本文所定义的PUFA衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，和药学上可接受的稀释剂或载体，用于治疗如本文所定义的哺乳动物中的如本文所定义的皮肤炎症。

[0138] 优选的药物组合物是无菌的且不含热原。

[0139] 药物组合物一般地是凝胶，软膏剂，霜剂或洗液形式。

[0140] 在所述药物组合物是凝胶的情况下，其一般包含亲水聚合物比如交联的聚乙二醇，交联的淀粉或聚乙烯吡咯烷酮。

[0141] 软膏剂，霜剂或洗液一般含有水相和油相的混合物。

[0142] 药物组合物可以额外地含有一种或多种软化剂、乳化剂、增稠剂和/或防腐剂，特别是在其是霜剂或软膏剂的情况下。

[0143] 适于包含进入本发明霜剂或软膏剂的软化剂一般是长链醇，例如C8-C22醇比如鲸蜡醇，硬脂醇和鲸蜡硬脂醇，烃比如凡士林和轻矿物油，或者乙酰化的羊毛脂。药物组合物中的软化剂总量优选是约5重量%至约30重量%，和更优选约5重量%至约10重量%，按药物组合物的总重计。

[0144] 乳化剂一般是非离子表面活性剂，例如，聚山梨酯60(得自ICIAmericas)，去水山梨糖醇单硬脂酸酯，聚甘油-4油酸酯和聚氧乙烯(4)月桂基醚。一般地，乳化剂总量是约2重量%至约14重量%，和更优选约2重量%至约6重量%，按药物组合物的总重计。

[0145] 可以使用药学上可接受的增稠剂比如Veegum.TM.K(得自R.T.Vanderbilt Company，Inc.)，和长链醇(也即C8-C22醇比如鲸蜡醇，硬脂醇和鲸蜡硬脂醇)。存在增稠剂总量优选是约3重量%至约12重量%，按药物组合物的总重计。

[0146] 防腐剂比如羟苯甲酯，羟苯丙酯和苯甲醇能够存在于药物组合物中。所述防腐剂的适当量是本领域技术人员已知的。药物组合物还可以包含脂溶性抗氧化剂比如在卵磷脂存在下的抗坏血酸基棕榈酸酯、维生素E和/或维生素C。

[0147] 任选地，额外的增溶剂比如苯甲醇、乳酸、乙酸、硬脂酸或盐酸可以包括在药物组合物中。如果使用额外的增溶剂，其存在量优选是约1重量%至约12重量%，按药物组合物的总重计。

[0148] 任选地，药物组合物能够含有保湿剂比如甘油和皮肤穿透增强剂比如硬脂酸丁酯，尿素和DMSO。

[0149] 本领域技术人员已知在霜剂中单一成分能够发挥多于一种作用，也即鲸蜡醇能够充当软化剂和增稠剂。

[0150] 在一种实施方式中，药物组合物是霜剂形式。霜剂一般地包括油相和水相，其一起混合形成乳液。优选，霜剂包含水包油乳液。优选，本发明霜剂中存在的水量是约 45 重量％至约 85 重量％，按霜剂的总重计。

[0151] 在药物组合物是软膏剂形式的情况下，其一般包含药学上可接受的软膏剂基质，比如凡士林或聚乙二醇 400（得自 Union Carbide）与聚乙二醇 3350（得自 Union Carbide）的组合。本发明软膏剂中存在的软膏剂基质的量优选是约 60 重量％至约 95 重量％，按软膏剂总重计。

[0152] 在本发明药物组合物中，式 (I) 的 PUFA 衍生物的量一般是 0.01 重量％至 50 重量％，优选 0.5 重量％至 25 重量％，更优选 1 重量％至 10 重量％，例如约 5 重量％，按药物组合物的总重计。

[0153] 本发明的化合物 / 组合物配制用于局部给药，并且其可以以递送 0.00001 至 10g，优选 0.0001 至 1g 活性成分 /m^2 处理面积的量给予至患者。

[0154] 本发明的药物组合物可以额外地包含如本文所定义的一种或多种皮质类固醇。本发明药物组合物中存在的皮质类固醇的量一般是可商购配制剂中所述皮质类固醇的推荐量的 50％或更少，优选 25％或更少，更优选 10％或更少，最优选 5％或更少。技术人员熟知各种局部配制剂存在的皮质类固醇的量。例如，大多数可商购配制剂中存在的氢化可的松的量一般是 1％w/w。大多数可商购配制剂中存在的氯倍他索丙酸盐的量一般是 0.0525％w/w。

[0155] 从而，本发明药物组合物一般包含 0.5％w/w 或更少，优选 0.025％w/w 或更少，更优选 0.01％w/w 或更少，最优选 0.005％w/w 或更少的量的氢化可的松。本发明药物组合物，一般包含 0.026％w/w 或更少，优选 0.013％w/w 或更少，更优选 0.0053％w/w 或更少，最优选 0.0026％w/w 或更少的量的氯倍他索丙酸盐。

[0156] 本发明药物组合物一般包含一种或多种不是皮质类固醇的如本文所定义的其它治疗剂。组合物存在的一种或多种不是皮质类固醇的其它治疗剂的量对本领域技术人员是明显的。

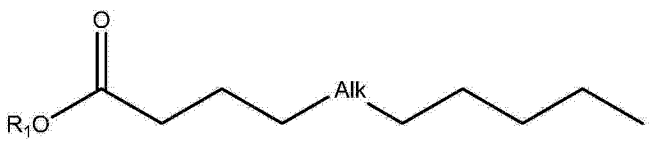
[0157] 本发明的药物组合物可以通过以适宜方式混合各成分来简单制备。

[0158] 本发明也提供化合物在制备通过局部给药用于治疗如本文所定义的哺乳动物的如本文所定义的皮肤炎症的药物中的用途，所述化合物是如本文所定义的式 (I) 的 PUFA 衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0159] 本发明也提供治疗如本文所定义的哺乳动物的如本文所定义的皮肤炎症的方法，该方法包括向所述哺乳动物的皮肤给予治疗有效量的化合物，所述化合物是如本文所定义的式 (I) 的 PUFA 衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0160] 本发明也提供药物组合物，其包含式 (II) 的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 衍生物，

[0161]



II

[0162] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中

[0163] --Alk- 是 $-(CH_2)_3-$[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH-CH_2-[顺式]CH=CH- ；和

[0164] R_1 如本文所定义 ；

[0165] 该组合物通过局部给药用于治疗哺乳动物的皮肤炎症，并且基本上不含锂盐和糖皮质激素类。

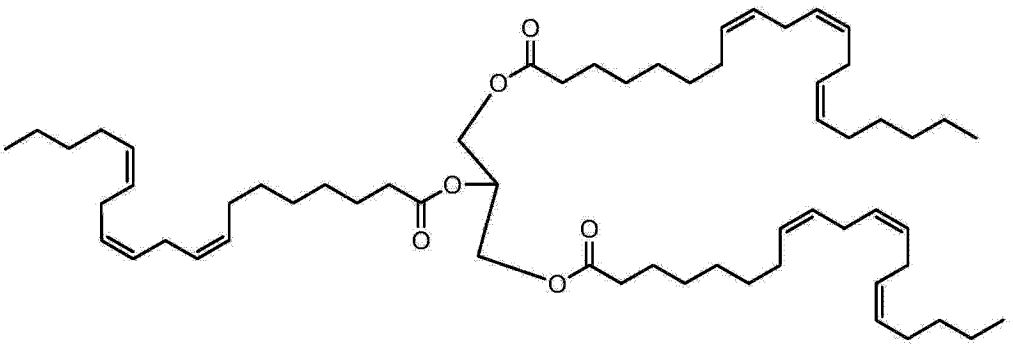
[0166] 技术人员将理解，在该实施方式中，式 (II) 的 PUFA 衍生物的药学上可接受的盐不是锂盐。

[0167] 一般地，包含式 (II) 的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 衍生物的药物组合物含有式 (II) 的 PUFA 衍生物作为唯一活性成分。

[0168] 优选，包含式 (II) 的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 衍生物的药物组合物包括式 (II) 的 PUFA 衍生物和如本文所定义的药学上可接受的稀释剂或载体。

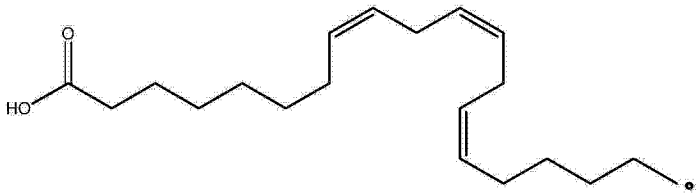
[0169] 优选，式 (II) 的 PUFA 衍生物是式 R'' (C=O) O-CH_2-CH(O(C=O)R'')-CH_2-O(C=O)R''，其中各 R'' 是相同的并且是双高 - γ - 亚麻酸的脂族基团，也即 R'' 是 $-(CH_2)_6$-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_4CH_3$，其中全部 C=C 双键具有顺式构型。从而，式 (II) 的 PUFA 衍生物是优选的。

[0170]



[0171] 在特别优选的实施方式中，R_1 是氢原子。在该实施方式中，式 (II) 的 PUFA 衍生物是 DGLA 并且由下式代表 ：

[0172]



[0173] 本发明也提供包含如本文所定义的式 (II) 的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 衍生物的药物组合物在制备通过局部给药用于治疗如本文所定义的哺乳动物的如本文所定义的皮肤炎症的药物中的用途，其中所述组合物基本上不含锂盐和糖皮质激素类。

[0174] 本发明也提供治疗如本文所定义的哺乳动物的如本文所定义的皮肤炎症的方法，该方法包括向所述哺乳动物的皮肤给予治疗有效量的包含如本文所定义的式 (II) 的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 衍生物的药物组合物，其中所述组合物基本上不含锂盐和糖皮质激素类。

具体实施方式

[0175] 进行免疫组织化学分析以测量离体猪耳皮肤中 COX-2 酶的表达程度。COX-2 家族的酶强烈相关于炎症，并且已发现在发炎组织中以增加的量存在。从而，皮肤中降低的 COX-2 水平对应于减少的皮肤炎症。

[0176] 实施例 1

[0177] 将新切的猪耳浸入冰冷的 Hank 缓冲剂中，从而自屠宰场运输至实验室。到达后，首先用流动自来水洗涤猪耳，用解剖刀进行钝剥离将全层皮肤自下层软骨剥离，用电剃刀除去毛发。在处死之后 2 小时内使用皮肤。将全层皮肤切成大约 2cm×2cm，置于 Hanks 平衡盐中以保持皮肤活力。

[0178] 用外科解剖刀切得 2mm 皮肤条，皮肤条然后用 40% 甲醛溶液固定，脱水，置于熔化蜡中。用 Shandon Finesse 切片机 (ThermoScientific，Waltham，MA，USA) 切出厚度 5μm 的切片，并置于 2.5cmx7.5cm x1mm 预先清洁的显微镜载玻片上。用二氨基联苯胺将皮肤切片染色，其与 COX-2 酶结合，用图像捕捉装置将载玻片在光学显微镜上可视化。

[0179] 将皮肤膜安装在用 Hanks 缓冲液作接受相的 Franz 扩散池中。将水用作供给相。在 6 小时之后，将皮肤自 Franz 池设备除去，除去过量供给相，用清洁纸巾擦净皮肤。然后，将扩散区域用外科解剖刀切成大约 2mm 的条，然后用 40% 甲醛溶液固定皮肤条，脱水，置于熔化蜡中。用 Shandon Finesse 切片机 (Thermo Scientific，Waltham，MA，USA) 切出厚度 5μm 的切片，置于 2.5cm x7.5cm x1mm 预先清洁的显微镜载玻片上。用二氨基联苯胺将皮肤切片染色，其结合至 COX-2 酶，用图像捕捉装置将载玻片在光学显微镜上可视化。

[0180] 该实验的结果示于图 1 中。在 0 小时和 6 小时之后样品中均出现深染色，这表明 COX-2 在皮肤中的持续存在。这表明水不具有抗炎活性。

[0181] 实施例 2

[0182] 如实施例 1 的描述进行实验，但是供给相含在鱼油中的酮洛芬，一种已知 COX-2 抑制剂。

[0183] 该实验的结果示于图 2 中。在六小时之后，深染色的量减少，这表明酮洛芬穿入有活力的表皮并且针对皮肤中 COX-2 的表达有活性。

[0184] 实施例 3

[0185] 按实施例 1 的描述进行实验，但是供给相含本发明的代表化合物 DGLA。

[0186] 该实验的结果示于图 3 中。在六小时之后，深染色的量减少，这表明 DGLA 穿入有活力的表皮并且针对皮肤中 COX-2 的表达有活性。

[0187] 实施例 4

[0188] 如实施例 1 的描述进行实验，但是供给相含本发明的代表化合物 15-HETrE。

[0189] 该实验的结果示于图 4 中。在六小时之后，深染色的量减少，这表明 15-HETrE 穿入有活力的表皮并且针对皮肤中 COX-2 的表达有活性。

[0190] 实施例 5

[0191] 进行蛋白质印迹法实验以确定局部施用本发明的代表本发明化合物 DGLA 和 15-HETrE 对猪皮肤中的 COX-2 表达的效果。用水作对照。

[0192] 用去离子水轻柔地清洁猪皮肤膜（如实施例 1 所述），随后在 (Silverson，Chesham，UK)RIPA 裂解缓冲液 [50mM Tris-HCl(pH7.4)，150mM NaCl，1mM PMSF，1mM EDTA，

5μg mL^{-1}抑肽酶，5μg mL^{-1}亮肽素，1%Triton X-100，1%脱氧胆酸钠，0.1%SDS]中匀化。在冰上温育15分钟之后，于14000x g离心2x15分钟以澄清溶解产物，在-80℃储存上清液用于后续蛋白质分析。

[0193] 通过SDS-PAGE将30μg总蛋白质的等分部分分开，用Trans-Blot电泳转移池转移至硝基纤维素膜，用Ponceau S简单染色以确认有效转移。在室温下，将免疫印迹在封闭溶液[Tris-缓冲盐水(TBS)-含5%(w/v)商业脱脂乳粉末(Marvel)的吐温20]中温育1小时。洗涤之后，在4℃用(1:20和1:100蛋白质封闭剂和叠氮化钠溶液，分别用TBS吐温补足至体积）中的1:1000的COX-2抗体、1:1000的5-LOX和1:500的iNOS探测膜过夜。然后，用1:10000的HRP-缀合的抗兔温育膜1小时。对于β-肌动蛋白，在室温下用抗肌动蛋白和抗小鼠（各1:10000）探测膜1h。在TBS吐温中洗涤3x10分钟之后，最终将其暴露于新鲜制备的用于化学发光的Dura底物，持续适当时间，随后进行放射自显影术。

[0194] 该实验的结果示于图5中。可以看到，相对于对照，在给药DGLA和15-HETrE之后观察到COX-2表达的显著降低。



图 1

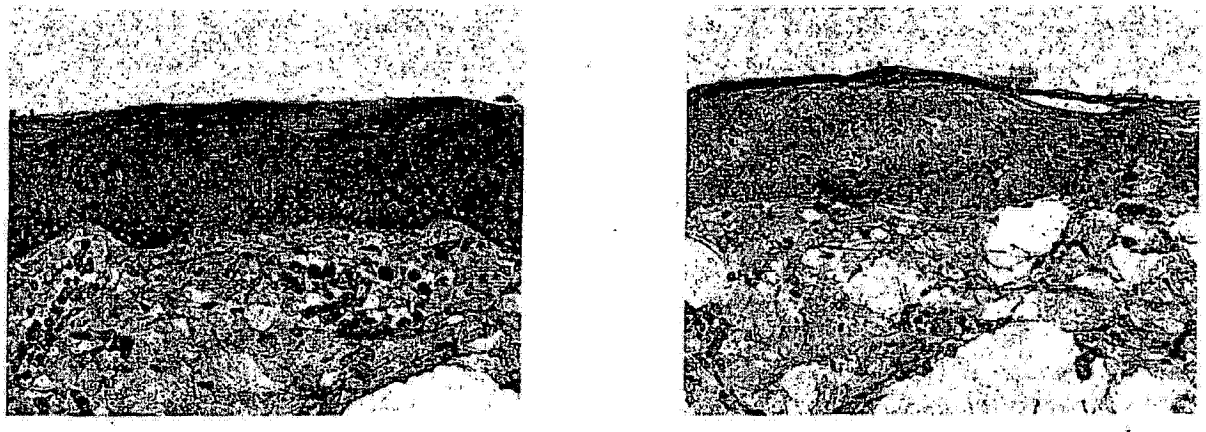


图 2

t=0 t=6hr

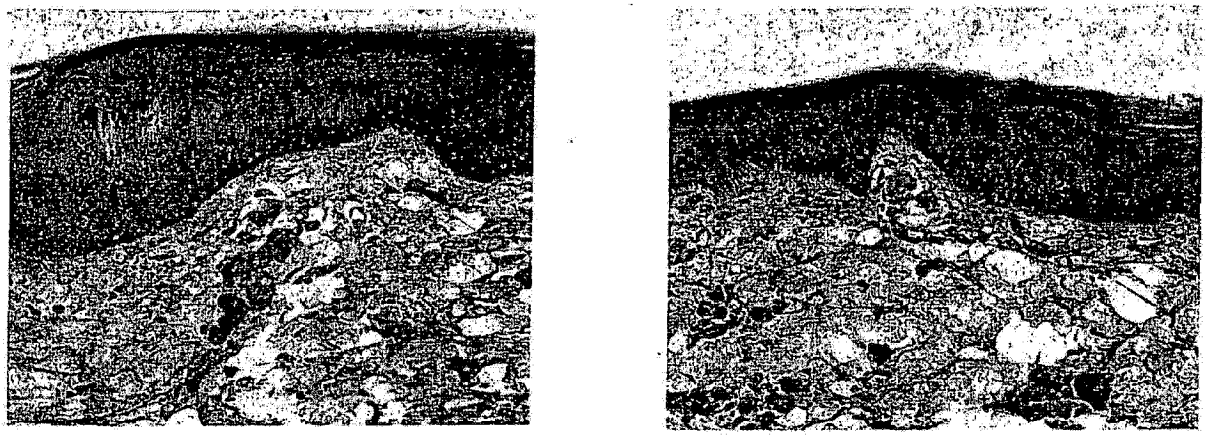


图 3

t=0 t=6hr

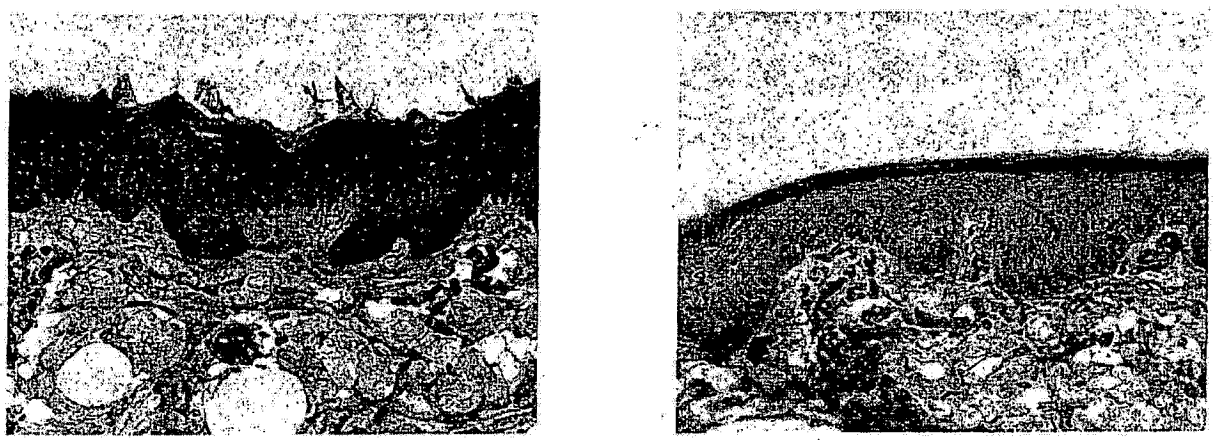


图 4

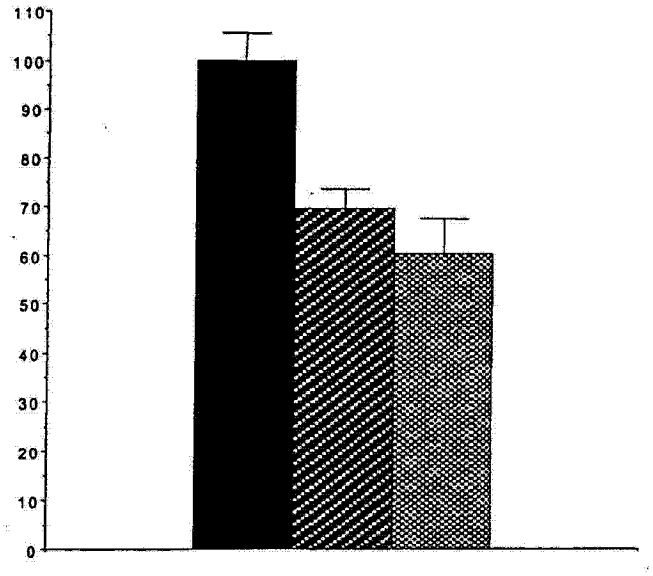


图 5