(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105017187 B
(45)授权公告日 2017.10.24

(21)申请号 201510232936.1

(22)申请日 2010.07.01

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105017187 A

(43)申请公布日 2015.11.04

(30)优先权数据
61/224,042 2009.07.08 US

(62)分案原申请数据
201080037271.4 2010.07.01

(73)专利权人 德米拉(加拿大)公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 蒂莫西·斯科特·戴纳德
杰弗里·C·温特斯
大卫·W·C·亨特

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
代理人 王达佐 何可

(51)Int.Cl.
C07D 307/68(2006.01)
C07D 407/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
A61K 31/341(2006.01)
A61K 31/357(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61K 31/4525(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/351(2006.01)
A61P 17/10(2006.01)
A61P 17/08(2006.01)
A61P 17/14(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 102482249 B,2016.06.08,
DE 4033563 A1,1992.04.23,
CN 1863529 A,2006.11.15,
WO 2008058034 A1,2008.05.15,
US 4146623 A,1979.03.27,
B.Schaich,等.皮脂溢出、皮脂淤积症相关皮肤病的皮肤脂质.《德国医学》.1994,第11卷(第1期),第58－60页.

审查员 赵霞

权利要求书3页 说明书43页 附图3页

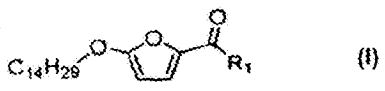
(54)发明名称

用于治疗皮肤病症或疾病状态的TOFA类似物

(57)摘要

本发明涉及5-(十四烷基氧基)-2-呋喃羧酸(TOFA)的类似物及其在诸如痤疮和油性皮肤的以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态及其它皮肤病症和疾病状态的治疗中的用途。本发明还涉及包含TOFA的类似物和用于皮肤给药或口服给药的药物可接受的赋形剂的药物组合物。

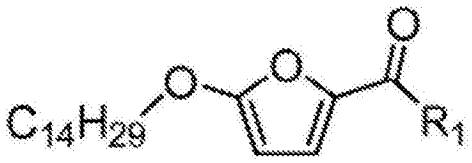
通式(I)



(I)

CN 105017187 B

1.通式(I)化合物,其单一的立体异构体或其混合物或其药物可接受的盐:



(I)

;

其中:

R^1为-O-R^3-OR^2,其中R^2为任选被C_{1-6}烷基或氧代取代的C_{1-12}亚烷基链-杂环基,其中所述杂环基为由两至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3至18元非芳香族环基团;或者

R^1为-O-R^3-OC(O)-N(R^5)R^6、-O-R^3-N(R^5)R^6、-O-R^3-N(R^4)C(O)OR^5或-O-R^3-C(O)OR^5;

每一R^3独立地为C_{1-12}亚烷基链;以及

R^4为C_{1-6}烷基;

每一R^5独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烃基、C_{6-18}芳基或C_{1-12}亚烷基链-C_{6-18}芳基;以及

每一R^6为C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烃基、C_{1-12}亚烷基链-C_{6-18}芳基或-R^3-C(O)OR^4;

或任何R^5和R^6与和其二者均连接的氮一起形成任选被苯基、C_{1-6}烷基、-C(O)O-R取代的N-杂环基,或N-杂芳基,其中R为C_{1-6}烷基或C_{1-12}亚烷基链-C_{6-18}芳基,所述杂环基为由两至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3至18元非芳香族环基团,所述杂芳基为包含氢原子、一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧和硫的杂原子以及至少一个芳环的5至14元环体系基团。

2.如权利要求1所述的化合物,其中:

R^1为-O-R^3-OR^2;

R^2为任选被C_{1-6}烷基或氧代取代的C_{1-12}亚烷基链-杂环基,其中所述杂环基为由两至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3至18元非芳香族环基团;以及

R^3为C_{1-12}亚烷基链。

3.如权利要求2所述的化合物,其为5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙酯。

4.如权利要求1所述的化合物,其中:

R^1为-O-R^3-OC(O)-N(R^5)R^6;

R^3为C_{1-12}亚烷基链;

R^4为C_{1-6}烷基;

R^5为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烃基、C_{6-18}芳基或C_{1-12}亚烷基链-C_{6-18}芳基;以及

R^6为C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烃基、C_{1-12}亚烷基链-C_{6-18}芳基或-R^3-C(O)OR^4;以及

或任何R^5和R^6与和其二者均连接的氮一起形成任选被苯基、C_{1-6}烷基、-C(O)O-R取代的N-杂环基,或N-杂芳基,其中R为C_{1-6}烷基或C_{1-12}亚烷基链-C_{6-18}芳基,所述杂环基为由两至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3至18元非芳香族环基团,所述杂芳基为包含氢原子、一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧和硫的杂原子以及至少一

个芳环的5至14元环体系基团。

5.如权利要求4所述的化合物，其选自：

5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(苄基(甲基)氨基甲酰氧基)乙酯；

5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-((2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酰氧基)乙酯；

1-(1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸4(2S)-2-苄酯；

5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(4-苯基环己烷羰基氧基)乙酯；

3-苯基吡咯烷-1-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯；

3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯；

哌啶-1-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯；

吗啉-4-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯；

4-(1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙基)哌嗪-1,4-二羧酸1-叔丁酯；以及

5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(二环己基氨基甲酰氧基)乙酯。

6.如权利要求1所述的化合物，其中：

R^1为-O-R^3-N(R^5)R^6；

R^3为C_{1-12}亚烷基链；以及

R^5为氢或C_{1-6}烷基；以及

R^6为C_{1-6}烷基；以及

或任何R^5和R^6与和其二者均连接的氮一起形成N-杂环基，所述杂环基为由两至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3至18元非芳香族环基团。

7.如权利要求6所述的化合物，其选自：

5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(二甲基氨基)乙酯；

5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-吗啉代乙酯；或

5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-吗啉代丙酯。

8.权利要求1至7中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗患有以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的人的药物中的用途。

9.如权利要求8所述的用途，其中所述皮肤病症或疾病状态选自寻常性痤疮、聚合性痤疮、氯痤疮、红斑痤疮、肥大性酒渣鼻型红斑痤疮、皮脂溢出、脂溢性皮炎、皮脂腺增生、面部红斑痤疮的睑板腺功能障碍、有丝分裂脱发和油性皮肤。

10.如权利要求9所述的用途，其中所述皮肤病症为痤疮。

11.如权利要求9所述的用途，其中所述皮肤疾病状态为油性皮肤。

12.权利要求1至7中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐在制备用于抑制人的皮脂腺活性的药物中的用途。

13.权利要求1至7中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗患有以炎症为特征的病症或疾病状态的人的药物中的用途。

14.如权利要求13所述的用途，其中所述病症或疾病状态为炎性痤疮。

15.权利要求1至7中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐在制备用于减少患有以炎症为特征的病症或疾病状态的人的T细胞增殖和细胞因子分泌的药物中的用途。

16.药物组合物，其包含：

治疗有效量的权利要求1至7中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐;以及药物可接受的或皮肤病学可接受的赋形剂。

17.权利要求16所述的药物组合物在制备用于治疗患有以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的人的药物中的用途。

18.如权利要求17所述的用途,其中所述皮肤病症或疾病状态选自寻常性痤疮、聚合性痤疮、氯痤疮、红斑痤疮、肥大性酒渣鼻型红斑痤疮、皮脂溢出、脂溢性皮炎、皮脂腺增生、面部红斑痤疮的睑板腺功能障碍、有丝分裂脱发和油性皮肤。

19.如权利要求18所述的用途,其中所述皮肤病症为痤疮。

20.如权利要求18所述的用途,其中所述皮肤疾病状态为油性皮肤。

21.权利要求16所述的药物组合物在制备用于抑制人的皮脂腺活性的药物中的用途。

22.权利要求16所述的药物组合物在制备用于治疗患有以炎症为特征的病症或疾病状态的人的药物中的用途。

23.如权利要求22所述的用途,其中所述病症或疾病状态为炎性痤疮。

24.权利要求16所述的药物组合物在制备用于减少患有以炎症为特征的病症或疾病状态的人的T细胞增殖和细胞因子分泌的药物中的用途。

用于治疗皮肤病症或疾病状态的TOFA类似物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C.119(e)，该申请要求2009年7月8日提交的第61/224,042号美国临时专利申请的优先权，其整体内容通过引用并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及5-(十四烷基氧基)-2-呋喃羧酸(TOFA)类似物在治疗诸如痤疮和油性皮肤的以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态中的用途。本发明还涉及包含用于治疗诸如痤疮和油性皮肤的以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的TOFA类似物的药物和皮肤病学组合物。

[0004] 发明背景

[0005] 诸如寻常性痤疮(痤疮)的功能亢进性皮脂腺病症是影响许多人的常见皮肤疾病状态。通常，痤疮在青春期开始时发生并在14岁至19岁处于发病率高峰期。痤疮的患病率在三十岁中期大幅降低。痤疮的发病机理是多方面的，包括伴随皮脂溢出、异常角化细胞增殖/脱落和促进局部炎症变化的细菌定植的皮脂腺功能亢进(增加的皮脂产生)。由于青春期雄性激素产生的激增，随着毛囊上皮层的异常脱落发生增加的皮脂产生。该皮脂和细胞碎片的混合物是粉刺的基本成分，其为厌氧革兰氏阳性菌痤疮丙酸杆菌(Propionibacterium acnes)(P.acnes)的生长提供了理想的环境，所述厌氧革兰氏阳性菌是正常皮肤菌丛的一部分并是炎性痤疮的主要促成因素。随后，细菌衍生的趋化因子和促炎介体促进局部发炎反应。

[0006] 痤疮的临床表现从轻度痤疮的开放性粉刺(白头)和闭合性粉刺(黑头)至重度炎性痤疮的丘疹、脓疱、囊肿以及囊状或混合病变。痤疮病变通常在面部、上背部、胸部和上臂上发生。痤疮的临床病程渐渐增大并消失。疾病状态的严重程度受多种因素影响，包括季节和心理影响以及习惯性控制其病变的患者的自身诱导的损伤。尽管通常过程短暂，但中度至重度炎性痤疮表现出可能对患者产生长期影响的真正的疾病状态，其包括但不限于社交障碍心理损害和损毁外形的身体疤痕。

[0007] 用于治疗中度至重度痤疮的大量治疗方法是可使用的。这些治疗方法可影响疾病状态的特定方面或在一些情况下影响若干致病因素。然而，在目前可使用的痤疮治疗方法中存在重大缺陷。皮肤病治疗对轻度至中度痤疮并不完全有效并且在这些治疗方法中使用的多种试剂产生皮肤刺激。使用皮肤病类视黄醇和过氧化苯甲酰的治疗方法通过去除粉刺、杀灭细菌和/或减少发炎而对轻度至中度痤疮是有效的。使用皮肤或口服给予的抗生素的治疗方法通过抗生素的抑菌和消炎活性而可用于治疗轻度至中度痤疮。通常，口服抗生素不产生令人满意的病灶清除。通常，用于治疗痤疮的口服抗生素是慢作用的并对最佳效果需要3-6个月的治疗时间。因此，依从性可能困难，特别是在年轻患者中。长期使用抗生素还与细菌幽灵的抗生素耐药性有关。基于它们各自对皮脂腺的抗菌光动力学或热效应，诸如420-nm蓝光或1450-nm热激光的光类治疗方法能用于治疗轻度至中度痤疮。

[0008] 根据现有指导方针，针对患有中度至重度痤疮的个体的治疗方案的选择是口服结

合诸如类视黄醇的皮肤病试剂的抗生素。对于患有顽固性结节性痤疮的患者，一线治疗可由诸如爱优痛®(Accutane®)(13-顺式-视黄酸)的口服类视黄醇组成。爱优痛®对皮脂腺具有强烈的抑制作用并因此用于去除粉刺、减少发炎和抑制增殖、分化以及皮脂腺内的脂肪生成。此外，爱优痛®还用于治疗处于身体或心理疤痕危险中的患者的中度或重度痤疮。爱优痛®证实对治疗痤疮有效具有长久历史。大多数使用爱优痛®治疗的个体经历3-6个月每日给药后症状缓解。在一些情况下，治疗产生长期效益并可能有疗效。另一方面，爱优痛®是公认的致畸剂并公知产生重大的全身副作用，包括提高的精神抑郁的风险、增加的血脂水平和有害的粘膜皮肤变化。爱优痛®对皮脂腺活性强烈的抑制作用清楚地将其与皮肤病类视黄醇和皮肤病/口服抗生素的作用区分开。然而，仍优选痤疮的局部治疗，因为该方法最小化与爱优痛®有关的有害全身作用的风险。口服有效的与爱优痛®类似的药物在局部给予时可能基本上不具有活性，可能由于它们有限地渗透进入皮肤和/或皮脂腺。

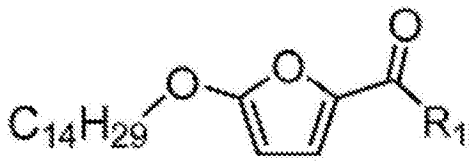
[0009] 还描述了减少皮脂产生作为治疗痤疮的方法。参见例如，Zouboulis,CC.等人“Zileuton,an oral 5-lipoxygenase inhibitor,directly reduces sebum production(齐留通，口服5-脂氧合酶抑制剂，直接减少皮脂产生)”，Dermatology(2005)，Vol.210，pp.36-38；以及Zouboulis,CC.等人“A new concept for acne therapy:a pilot study with zileuton,an oral5-lipoxygenase inhibitor(痤疮治疗的新概念：使用齐留通，口服5-脂氧合酶抑制剂的探索性研究)”，Arch.Dermatol.(2003)，Vol.139,pp.668-670。在中度至重度痤疮患者上测试齐留通，5-脂氧合酶的口服活性抑制剂，催化从花生四烯酸形成白三烯B4(LTB4)的酶。LTB4促进皮脂脂质的产生。该研究的结果显示12周时皮脂脂质减少65％且炎性病变减少71％。该工作表明使用通过抑制皮脂产生起作用的非类视黄醇能显著改善痤疮。

[0010] 因此，亟需针对痤疮和以皮脂腺功能亢进为特征的其它皮肤病症的快速作用、有效和安全的皮肤病学或口服治疗方法。

[0011] 发明概述

[0012] 本文描述的是5-(十四烷基氧基)-2-呋喃羧酸(TOFA)的类似物和使用所述类似物治疗以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的方法，所述皮肤病症或疾病状态例如寻常性痤疮、聚合性痤疮、氯痤疮、红斑痤疮、肥大性酒渣鼻型红斑痤疮、皮脂溢出、脂溢性皮炎、皮脂腺增生、面部红斑痤疮的睑板腺功能障碍、有丝分裂脱发(mitogenic alopecia)和油性皮肤。

[0013] 因此，一方面，本发明涉及通式(I)化合物，其单一立体异构体或其混合物，或其药物可接受的盐：

[0014] 

(I)

;

[0015] 其中：

[0016] R^1为-O-R^2、-O-R^3-OR^2、-O-R^3-OC(O)-N(R^5)R^6、-O-R^3-N(R^5)R^6、-O-R^3-N(R^4)C(O)OR^5、-O-R^3-C(O)OR^5、-O-R^3-C(O)N(R^5)R^6或-N(R^5)S(O)$_2$-R^4；

[0017] 每一R^2独立地为烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的取代的杂芳基烷基；

[0018] 每一R^3独立地为任选取代的亚烷基链；以及

[0019] R^4为任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

[0020] 每一R^5独立地为氢、烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基；以及

[0021] 每一R^6为烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳烷基或-R^3-C(O)OR^4；

[0022] 或任何R^5和R^6与和其二者均连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基或任选取代的N-杂芳基。

[0023] 本发明的另一方面涉及包含治疗有效量的上述通式(I)化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的赋形剂的药物组合物。

[0024] 在另一方面中，本发明涉及治疗患有以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的人的方法，其中所述方法包括给予有需要的人治疗有效量的上述通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0025] 在另一方面中，本发明涉及治疗患有以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的人的方法，其中所述方法包括给予有需要的人包含治疗有效量的上述通式(I)化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的赋形剂的药物组合物。

[0026] 本发明的另一方面涉及抑制人的皮脂腺活性的方法，其中所述方法包括给予有需要的人治疗有效量的上述通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0027] 本发明另一方面涉及抑制人的皮脂腺活性的方法，其中所述方法包括给予有需要的人包含治疗有效量的上述通式(I)化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的赋形剂的药物组合物。

[0028] 本发明的另一方面涉及治疗患有以炎症为特征的病症或疾病状态的人的方法，其中所述方法包括给予有需要的人包含治疗有效量的上述通式(I)化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的赋形剂的药物组合物。

[0029] 本发明的另一方面涉及减少患有以炎症为特征的病症或疾病状态的人的T细胞增殖和细胞因子分泌的方法，所述方法包括给予有需要的人包含治疗有效量的上述通式(I)化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的赋形剂的药物组合物。

[0030] 在上述本发明的各个方面中，应当理解，通式(I)化合物不包括在下列美国专利中

具体公开或要求保护的化合物，所述专利整体内容全部通过引用并入本文：第4,110,351号美国专利；第4,146,623号美国专利；第4,602,099号美国专利；以及第4,980,371号美国专利。在特殊的实施方案中，通式(I)化合物不包含5-十二烷基氧基-2-糠酸、5-十四烷基氧基-2-糠酸甲酯、5-十四烷基氧基-2-糠酸哌啶基乙酯和5-十四烷基氧基-2-糠酸3-吡咯烷基酯。

[0031] 下文更详细地描述本发明及其实施方案的上述方面。

[0032] 附图简述

[0033] 图1提供了平行评价TOFA与本发明的三种化合物的局部应用对仓鼠耳部皮脂腺的影响的体内检验的结果。示出了未治疗和治疗的耳朵的具有标准偏差的平均皮脂腺计数(5只动物每组)。学生试验*P<0.05。

[0034] 图2示出了评价应用化合物A 21天之后以及停止治疗后的一周和两周的仓鼠皮脂腺大小的另外体内检验的结果。示出了未治疗和治疗的耳朵的具有标准偏差的平均皮脂腺计数(在各个时间点下7-8只动物每组)。*P<0.05；与溶剂治疗的动物相比，**P<0.005。

[0035] 图3示出了在分别使用对照媒介物(40％DMA/30％丙酮/30％乙醇)、TOFA和化合物A连续治疗21天的动物的研究中制备的耳朵横截面的组织学外观。

[0036] 发明详述

[0037] 定义

[0038] 本文命名的某些化学基团可位于在规定的化学基团中发现的表示碳原子总数的简化符号之前。例如，C_7-C_{12}烷基描述了下文定义的具有总共为7至12个碳原子的烷基，且C_4-C_{12}环烃基烷基描述了下文定义的具有总共为4至12个碳原子的环烃基烷基。简化符号中碳的总数不包括可能在所描述基团的取代基中存在的碳。

[0039] 除前述之外，除非规定相反的情况，如在说明书和随附的权利要求中使用的，下列术语具有规定的含义：

[0040] “氨基”是指-NH_2基团。

[0041] “氰基”是指-CN基团。

[0042] “羟基”是指-OH基团。

[0043] “亚氨基”是指＝NH取代基。

[0044] “硝基”是指-NO_2基团。

[0045] “氧代”是指＝O取代基。

[0046] “硫代”是指＝S取代基。

[0047] “三氟甲基”是指-CF_3基团。

[0048] “烷基”是指具有一至十二个碳原子，优选为一至八个碳原子或一至六个碳原子的不含不饱和现象的仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团，且其通过单键与分子的剩余部分连接，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。除非说明书另外具体地规定，烷基可被下列基团中的一个任选取代：烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烃基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、$-OR^{14}$、$-OC(O)-R^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中t为1至2)、$-S(O)_1OR^{16}$(其中t为1至2)、$-S(O)_pR^{16}$(其中p为0至2)和$-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中t为1至2)，其中每一R^{14}独立地为氢、烷

基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；以及每一R^{16}为烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0049] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的剩余部分与基团连接的直链或支链二价烃链，其仅由碳和氢组成，不含不饱和现象并具有一至十二个碳原子，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链通过单键与分子的剩余部分连接并通过单键与基团连接。亚烷基链与分子的剩余部分以及与基团的连接点能通过链内的一个碳或任意两个碳。除非说明书另外具体地规定，亚烷基链可由下列基团中的一个任选取代：烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烃基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、$-OR^{14}$、$-OC(O)-R^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$（其中t为1至2）、$-S(O)_1OR^{16}$（其中t为1至2）、$-S(O)_pR^{16}$（其中p为0至2）和$-S(O)_tN(R^{14})_2$（其中t为1至2），其中每一R^{14}独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；以及每一R^{16}为烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0050] “芳基”是指包含氢、6至18个碳原子和至少一个芳环的烃环体系。为了本发明的目的，芳基基团可为单环、双环、三环或四环环体系，其可包含稠环或桥环体系。芳基包括但不限于衍生自醋蒽烯、苊烯、醋菲烯、蒽、蒽、苯、屈、荧蒽、芴、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、二氢化茚、茚、萘、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、苝和三亚苯的芳基基团。除非说明书另外具体地规定，术语“芳基”或前缀“ar-”(例如“芳烷基”中的)意指包括被一个或多个取代基任选取代的芳基基团，所述取代基独立地选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-R^{15}-OR^{14}$、$-R^{15}-OC(O)-R^{14}$、$-R^{15}-N(R^{14})_2$、$-R^{15}-C(O)R^{14}$、$-R^{15}-C(O)OR^{14}$、$-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$（其中t为1至2）、$-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$、$-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$（其中t为1至2）、$-R^{15}-S(O)_pR^{16}$（其中p为0至2）和$-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$（其中t为1至2），其中每一$R^{14}$独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；每一R^{15}独立地为直连键或直链或支链亚烷基或亚烯基链；以及每一R^{16}为烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0051] “芳烷基”是指通式$-R_b-R_c$的基团，其中R_b为如上述定义的亚烷基链且R_c为一个或多个如上述定义的芳基，例如苄基、二苯甲基等。可如上述对亚烷基链描述的任意选取代芳烷基的亚烷基链部分。可如上述对芳基描述的任选取代芳烷基的芳基部分。

[0052] “环烃基”是指具有三至十五个碳原子，优选具有三至十个碳原子的包括稠环或桥环体系的仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基团，且其为饱和或不饱和的并通过单键与分子的剩余部分连接。单环基团包括例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基等。除非说明书另外具体地规定，术语“环烃基”意指包括被一个或多个取代基任意选取代的环烃基，所述取代基独立地选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳烷基、环烃基、环烃基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-R^{15}-OR^{14}$、$-R^{15}-OC(O)-R^{14}$、$-R^{15}-N(R^{14})_2$、$-R^{15}-C(O)R^{14}$、$-R^{15}-C(O)OR^{14}$、$-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})C$

(0)R^{16}、-R^{15}-N(R^{14})S(0)$_t$$R^{16}$(其中t为1至2)、-$R^{15}$-N=C(O$R^{14}$)$R^{14}$、-$R^{15}$-S(0)$_tOR^{16}$(其中t为1至2)、-$R^{15}$-S(0)$_p$$R^{16}$(其中p为0至2)和-$R^{15}$-S(0)$_t$N($R^{14}$)$_2$(其中t为1至2),其中每一$R^{14}$独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;每一R^{15}独立地为直连键或直链或支链亚烷基或亚烯基链;以及每一R^{16}为烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0053] “卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0054] “卤代烷基”是指被一个或多个如上述定义的卤素取代的如上述定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。可如上述对烷基定义的任选取代卤代烷基的烷基部分。

[0055] “杂环基”是指由两至十二碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3至18元非芳香族环。除非说明书另外具体地规定,杂环基可为单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠环或桥环体系;并且可任选氧化杂环基中的氮、碳或硫原子;可任选季铵化氮原子;并且杂环基可为部分或完全饱和的。这种杂环基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧基吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基,四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非说明书另外具体地规定,术语“杂环基”意指包括被一个或多个取代基任选取代的上述定义的杂环基基团,所述取代基选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烃基、环烃基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R^{15}-OR^{14}、-R^{15}-OC(0)-R^{14}、-R^{15}-N(R^{14})$_2$、-R^{15}-C(0)R^{14}、-R^{15}-C(0)OR^{14}、-R^{15}-C(0)N(R^{14})$_2$、-R^{15}-N(R^{14})C(0)OR^{16}、-R^{15}-N(R^{14})C(0)R^{16}、-R^{15}-N(R^{14})S(0)$_t$$R^{16}$(其中t为1至2)、-$R^{15}$-N=C(O$R^{14}$)$R^{14}$、-$R^{15}$-S(0)$_tOR^{16}$(其中t为1至2)、-$R^{15}$-S(0)$_p$$R^{16}$(其中p为0至2)和-$R^{15}$-S(0)$_t$N($R^{14}$)$_2$(其中t为1至2),其中每一$R^{14}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;每一R^{15}独立地为直连键或直链或支链亚烃基或亚烯基链;以及每一R^{16}为烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0056] “N-杂环基”是指包含至少一个氮的如上述定义的杂环基基团且其中杂环基基团与分子的剩余部分的连接点通过杂环基基团中的氮原子。可如上述对杂环基基团描述的任选取代N-杂环基基团。

[0057] “杂环基烷基”是指通式-R_bR_h基团,其中R_b为如上述定义的亚烷基链且R_h为如上述定义的杂环基基团,且如果杂环基为含氮的杂环基,那么杂环基可在氮原子位置与亚烷基链连接。可如上述对亚烷基链定义的任选取代杂环基烷基的亚烷基链。可如上述对杂环基定义的任选取代杂环基烷基的杂环基部分。

[0058] “杂芳基”是指包含氢原子、一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧和硫的杂原子以及至少一个芳环的5至14元环体系。为了本发明的目的,杂芳基基团可为单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠环或桥环体系;并且可任选氧化杂芳基基团中的氮、碳或硫原子;可任选季铵化氮原子。实例包括但不限于吖庚因基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑

基、苯并[6][1,4]二氧杂环庚三烯基(benzo[6][1,4]dioxepinyl)、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧氮杂卓基(2-oxoazepinyl)、噁唑基、环氧乙基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和苯硫基(即噻吩基)。除非说明书另外具体地规定,术语“杂芳基”意指包括被一个或多个取代基任选取代的上述定义的杂芳基基团,所述取代基选自烷基、烯基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烃基、环烃基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-R^{15}-OR^{14}$、$-R^{15}-OC(O)-R^{14}$、$-R^{15}-N(R^{14})_2$、$-R^{15}-C(O)R^{14}$、$-R^{15}-C(O)OR^{14}$、$-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中t为1至2)、$-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$、$-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$(其中t为1至2)、$-R^{15}-S(O)_pR^{16}$(其中p为0至2)和$-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中t为1至2),其中每一$R^{14}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;每一R^{15}独立地为直连键或直链或支链亚烷基或亚烯基链;以及每一R^{16}为烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0059] “N-杂芳基”是指包含至少一个氮的上述定义的杂芳基基团且其中杂芳基基团与分子的剩余部分的连接点通过杂芳基基团中的氮原子。可如上述对杂芳基基团描述的任选取代N-杂芳基基团。

[0060] “杂芳基烷基”是指通式$-R_bR_i$的基团,其中R_b是如上述定义的亚烷基链且R_i为如上述定义的杂芳基基团。可如上述对杂芳基定义的任选取代杂芳基烷基的杂芳基部分。可如上述对亚烷基链定义的任选取代芳基烷基的亚烷基链部分。

[0061] “皮肤病症或疾病状态”包括涉及功能亢进性皮脂腺活性的病症,包括例如寻常性痤疮、聚合性痤疮、氯痤疮、红斑痤疮、肥大性酒渣鼻型红斑痤疮、皮脂溢出、脂溢性皮炎、皮脂腺增生、面部红斑痤疮的睑板腺功能障碍、有丝分裂脱发和油性皮肤。

[0062] “皮肤病学可接受的赋形剂”包括而不限于任何佐剂、载体、媒介、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂、包括由美国食品和药品管理局批准的可用于人或家畜的皮肤病使用的那些,或已知或适用于皮肤病学组合物的那些。

[0063] 如已知的,皮肤(特别是角质层)对外部环境的有害影响提供了物理屏障。在这种情况下,它还干扰局部治疗药物的吸收或透皮递送。因此,合适的皮肤病学可接受的赋形剂可包括一种或多种渗透增强剂(或渗入增强剂),其为促进治疗药物(例如本文描述的TOFA类似物)通过皮肤屏障扩散的物质。它们通常发挥作用以降低皮肤的阻抗或阻力从而提高治疗药物的渗透。特别地,扰乱角质层的正常结构的物质能够破坏细胞间脂质组织,因此降低其作为屏障的功效。这些物质包含分隔进入引起直接影响的角质层脂质的任何脂质物质

或影响蛋白质并引起脂质结构的间接干扰的任何物质。此外，诸如乙醇的溶剂能从角质层去除脂质，因此破坏其脂质组织并破坏其屏障功能。

[0064] 渗透增强剂或屏障功能破坏者的实例包括但不限于诸如具有一至十六个碳的烷醇、苄醇、丁二醇、二乙二醇、三缩四乙二醇、甘油酯、甘油、丙三醇、苯乙醇、聚丙二醇、聚乙烯醇和苯酚的醇类增强剂；诸如N-丁基-N-十二烷基乙酰胺、克罗米通、N,N二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺和脲的酰胺类增强剂；诸如L-α-氨基酸和水可溶的蛋白质的氨基酸；诸如氮杂环烷的氮酮和氮酮类化合物；诸如杏仁油、丁酸戊酯、杏桃仁油、鳄梨油、樟脑、蓖麻油、1-香芹酮、椰子油、玉米油、棉籽油、丁香酚、薄荷醇、茴芹油、丁香油、橙油、花生油、薄荷油、玫瑰油、红花油、芝麻油、鲨鱼肝油(鲨烯)、豆油、葵花油和胡桃油的精油；诸如芦荟、尿囊素、黑胡桃提取物、甘菊提取物、泛醇、木瓜蛋白酶、生育酚和维生素A棕榈酸酯的维生素和草本植物；诸如小烛树蜡、棕榈蜡、地蜡、蜂蜡、羊毛脂蜡、荷荷巴油、矿脂的蜡；诸如分馏的植物油脂肪酸与甘油或丙二醇的主要酯以及互酯化中链甘油三酯油的混合物；诸如己酸戊酯、醋酸丁酯、辛酸、十六烷基酯、癸二酸二乙酯、苹果酸二辛酯、反油酸辛酸乙酯、硬脂酸棕榈酸乙二醇酯、山嵛酸甘油酯、葡糖谷氨酸酯、醋酸异丁酯、月桂醇聚醚-4、月桂酸、苹果酸、癸酸甲酯、矿物油、肉豆蔻酸、油酸、棕榈酸、PEG脂肪酯、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯、聚丙二醇、丙二醇、二硬脂酸蔗糖酯、水杨酸、柠檬酸钠、硬脂酸、肥皂和己酸-、辛酸-、癸酸-和月桂酸-甘油三酯的脂肪酸和脂肪酸酯；诸如丁基化羟基茴香醚、环十五内酯、环糊精的大环；诸如二烷基磷酸酯、二肉豆蔻基磷酸酯、卵磷脂的磷脂和磷酸酯增强剂；诸如烷基吡咯烷酮-5-羧酸酯、焦谷氨酸酯、N-甲基吡咯烷酮的2-吡咯烷酮衍生物；诸如二氧六环衍生物和二氧戊环衍生物的生物可降解软渗透增强剂；诸如二甲亚砜和十二烷基甲基亚砜的亚砜增强剂；诸如海藻酸、山梨酸和琥珀酸的酸增强剂；环状胺；咪唑啉酮；咪唑；诸如丙酮、二甲基聚硅氧烷、甲基乙基酮和乙酰基丙酮的酮；诸如羊毛脂醇、PEG 16羊毛脂和乙酰化羊毛脂的羊毛脂衍生物；噁唑啉；噁唑烷酮；脯氨酸酯；吡咯、尿烷；以及诸如壬苯醇醚、聚山梨醇酯、聚氧乙烯醇、聚氧乙烯脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠和单硬脂酸山梨醇酯的表面活性剂。

[0065] “皮肤病学有效量”是指当向人皮肤给予(即全身或局部，包括例如局部、皮内、静脉内、口服或使用对皮脂腺给药的灌输)时的活性成分的量足以影响人有关的下文定义的病症或疾病状态的期望的治疗。构成“皮肤病学有效量”的活性成分的量根据活性成分、病症或疾病状态及其严重程度和受治疗的人的年龄的变化而变化，但本领域一般技术人员能根据其自身的知识和本公开常规确定。

[0066] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意图是指足够稳定以在经历从反应混合物分离至有效纯度后而继续存在并配制成为有效的治疗药物的化合物。

[0067] “哺乳动物”包括人类和诸如实验室动物和家庭宠物的家畜(例如猫、狗、猪、牛、羊、山羊、马、兔)以及诸如野生动物的非家畜等。

[0068] “任选的”或“任选地”是指随后描述的可能发生或可能不发生的环境事件，并且所述描述包括其中所述事件或情况发生的实例和其不发生的实例。例如，“任选取代的芳基”是指可被取代或可不被取代的芳基并且所述描述包括取代的芳基基团和没有取代基的芳基基团。当将官能团描述为“任选取代的”时，并且反过来，官能团上的取代基也为“任选取代的”等，为了本发明的目的，这种重复限于五次，优选地，这种重复限于两次。

[0069] “药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于由美国食品药品管理局批准作为人或家畜可接受的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0070] “药物可接受的盐”包括酸和碱加成盐。

[0071] “药物可接受的酸加成盐”是指保留生物有效性和游离碱性质的那些盐，其不是生物学或其它不期望的并且其由无机酸和有机酸形成，所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，且所述有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、肥酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0072] “药物可接受的碱加成盐”是指保留生物学有效性和游离酸性质的那些盐，其不是生物学或其它不期望的。这些盐从无机碱或有机碱与游离酸的加成进行制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐为铵、钠、钾、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺、包括自然发生取代的胺的取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、双环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、苄乙胺、苄星、乙二胺、葡萄糖胺、葡甲胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、双环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0073] “药物组合物”是指本发明化合物和通常本领域可接受的用于向哺乳动物例如人递送生物活性化合物的介质的制剂。这种介质包括符合上述条件的所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0074] “治疗有效量”是指当给予哺乳动物优选人时，本发明化合物的量足以影响患有所述疾病或疾病状态的哺乳动物优选人的有关疾病或疾病状态的治疗。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量根据化合物、疾病或疾病状态及其严重程度、给药方式和受治疗的哺乳动物的年龄的变化而变化，但本领域一般技术人员能根据其自身知识和本公开常规确定。优选地，为了本发明的目的，“治疗有效量”是足以抑制皮脂腺活性的本发明化合物的量。

[0075] 如本文使用的，“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”包括哺乳动物优选为人的有关疾病或疾病状态的治疗，并且包括：

[0076] (i)防止哺乳动物发生疾病或疾病状态；

[0077] (ii)抑制哺乳动物的疾病或疾病状态，即阻止其发展；

[0078] (iii)减轻哺乳动物的疾病或疾病状态，即导致疾病或疾病状态的消退；或

[0079] (iv)减轻哺乳动物的疾病或疾病状态的症状，即减轻症状而不解决潜在的疾病或疾病状态；或者

[0080] 如本文使用的，术语“疾病”和“疾病状态”可交换使用或可能是不同的，因为特殊

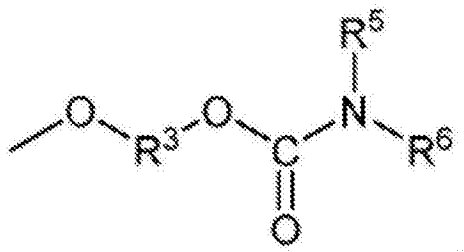
的弊病或疾病状态可能不具有已知的诱因(所以病因并没有解决),因此不认为是疾病而仅认为是不期望的疾病状态或症状,其中或多或少具体的一组症状已被临床医生识别。

[0081] 本发明的化合物或其药物可接受的盐可保留一个或多个不对称中心并因此产生根据绝对立体化学可定义为(R)-或(S)-,或(D)-或(L)-氨基酸的对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式。本发明意图包括所有这种可能的异构体以及其外消旋和光学纯的形式。可使用手性合成子或手性试剂或使用诸如色谱法和分级结晶的常规技术拆分来制备光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体。用于单独对映异构体的制备/分离的常规技术包括从合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)的外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)的拆分。当本文描述的化合物包含烯烃双键或其它几何不对称中心时,并且除非另外规定,其意图是指化合物包括E和Z两种几何异构体。同样地,还意图包括所有互变异构体形式。

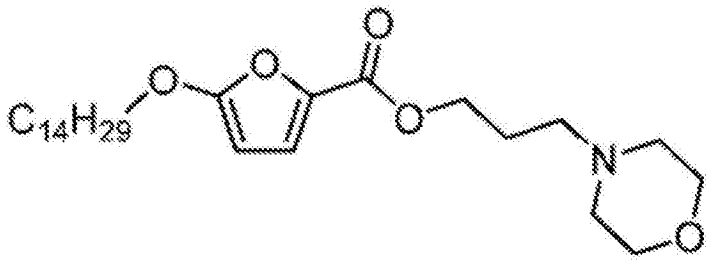
[0082] "立体异构体"是指由相同键连接的相同原子组成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本发明涵盖多种立体异构体及其混合物并且包括"对映异构体",所述"对映异构体"是指分子彼此不能重叠镜像的两个立体异构体。

[0083] 本文使用的化学命名方案和结构图是使用ChemDraw Version 10软件命名程序(CambridgeSoft)的I.U.P.A.C.命名体系的修改形式。对于本文使用的复杂化学名称,在其连接的基团之前命名取代基。例如,2环丙基乙基包括具有环丙基取代基的乙基骨架。在化学结构图中,除了假设与足够的氢原子连接以完成化合价的一些碳原子之外,所有键均被鉴定。

[0084] 本文使用取代基中括号以节省空间。因此,取代基中括号的使用表示括号内包含的基团直接与括号前面的原子连接。例如,R^1的选择之一是-O-R^3-OC(O)-N(R^5)R^6基团。将该基团的通式描绘如下:

[0085] 

[0086] 因此,例如,其中R^1为3-吗啉代丙氧基的通式(I)化合物;即下列通式的化合物:

[0087] 

[0088] 在本文命名为5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-吗啉代丙酯。

[0089] 本发明的实施方案

[0090] 在本发明概述中的上述本发明的各个方面中,某些实施方案是优选的。

[0091] 如上述本发明的概述中所述的,在通式(I)化合物之中,一个实施方案是通式(I)

化合物，其中：

[0092] R^1为-O-R^2；以及

[0093] R^2独立地为烷基或杂环基烷基。

[0094] 在该实施方案中，一个实施方案是通式(I)化合物，其选自：

[0095] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸异丙酯；

[0096] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸4-甲基戊酯；以及

[0097] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲酯。

[0098] 如上述本发明的概述中所述的，在通式(I)化合物中，另一实施方案是通式(I)化合物，其中：

[0099] R^1为-O-R^2；以及

[0100] R^2为卤代烷基或取代的芳基。

[0101] 在该实施方案中，一个实施方案是通式(I)化合物，其选自：

[0102] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2,2,2-三氟乙酯；

[0103] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2,2,2-三氯乙酯；

[0104] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-溴乙酯；以及

[0105] 2-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)苯甲酸。

[0106] 如上述本发明的概述中所述的，在通式(I)化合物中，另一实施方案是通式(I)化合物，其中：

[0107] R^1为-O-R^3-OR^2；

[0108] R^2为任选取代的杂环基烷基；以及

[0109] R^3为任选取代的亚烷基链。

[0110] 在该实施方案中，一个实施方案是通式(I)化合物，其为5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙酯。

[0111] 如上述本发明的概述中所述的，在通式(I)化合物中，另一实施方案是通式(I)化合物，其中：

[0112] R^1为-O-R^3-OC(O)-N(R^5)R^6；

[0113] 每一R^2独立地为烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的取代的杂芳基烷基；

[0114] R^3为任选取代的亚烷基链；以及

[0115] R^5为氢、烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基；以及

[0116] R^6为烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳烷基或-R^3-C(O)OR^3；以及

[0117] 或任何R^5和R^6与和其二者均连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基或任选取代的N-杂芳基。

[0118] 在该实施方案中，一个实施方案为通式(I)化合物，其选自：

[0119] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(苄基(甲基)氨基甲酰氧基)乙酯；

[0120] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-((2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酰氧基)乙酯；

[0121] 1-(1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸4(2S)-2-

苄酯；

[0122] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(4-苯基环己烷羰基氧基)乙酯；

[0123] 3-苯基吡咯烷-1-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯；

[0124] 3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯；

[0125] 哌啶-1-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯；

[0126] 吗啉-4-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯；

[0127] 4-(1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙基)哌嗪-1,4-二羧酸1-叔丁酯；以及

[0128] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(双环己基氨基甲酰氧基)乙酯。

[0129] 如上述本发明的概述中所述的，在通式(I)化合物中，另一实施方案为通式(I)化合物，其中：

[0130] R^1为-O-R^3-N(R^5)R^6；

[0131] R^3为任选取代的亚烷基链；以及

[0132] R^5为氢、烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基；以及

[0133] R^6为烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳烷基或-R^3-C(O)OR^4；以及

[0134] 或任何R^5和R^6与和其二者均连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基或任选取代的N-杂芳基。

[0135] 在该实施方案中，一个实施方案为通式(I)化合物，其选自：

[0136] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(二甲基氨基)乙酯；

[0137] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-吗啉代乙酯；或

[0138] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-吗啉代丙酯。

[0139] 如上述本发明的概述中所述的，在通式(I)化合物中，另一实施方案为通式(I)化合物，其中：

[0140] R^1为-O-R^3-N(R^4)C(O)OR^5，

[0141] R^3为任选取代的亚烷基链；以及

[0142] R^4为任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；以及

[0143] R^5为氢、烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0144] 如上述本发明的概述中所述的，在通式(I)化合物中，另一实施方案为通式(I)化合物，其中：

[0145] R^1为-O-R^3-C(O)OR^5

[0146] R^3为任选取代的亚烷基链；以及

[0147] R^5为氢、烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0148] 如上述本发明的概述中所述的，在通式(I)化合物中，另一实施方案为通式(I)化合物，其中：

[0149] R^1为-O-R^3-C(O)N(R^5)R^6；

[0150] R^3为任选取代的亚烷基链；以及

[0151] R^5为氢、烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基；以及

[0152] R^6为烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳烷基或-R^3-C(O)OR^4；

[0153] 或R^5和R^6与和其二者均连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基或任选取代的N-杂芳基。

[0154] 在该实施方案中，一个实施方案为通式(I)化合物，其选自：

[0155] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(苄基(甲基)氨基)-2-氧代乙酯；

[0156] 4-(2-(5-十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯；

[0157] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(双环己基氨基)-2-氧代乙酯；

[0158] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(4-环己基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酯；

[0159] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-氧代-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙酯；

[0160] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-((2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙酯；

[0161] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙酯；

[0162] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-吗啉代-2-氧代乙酯；

[0163] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙酯；以及

[0164] 1-(2-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酰基)吡咯烷-2-羧酸(S)-苄酯。

[0165] 如上述本发明的概述中所述的，在通式(I)化合物中，另一实施方案为通式(I)化合物，其中：

[0166] R^1为$-N(R^5)S(O)_2-R^4$；

[0167] R^4为任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；以及

[0168] R^5独立地为氢、烷基、任选取代的环烃基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0169] 在该实施方案中，一个实施方案为通式(I)化合物，其为5-(十四烷基氧基)-N-甲苯磺酰基呋喃-2-甲酰胺。

[0170] 如上述本发明的概述中所述的，在药物组合物中，一个实施方案为其中药物组合物是包含皮肤病学有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐和皮肤病学可接受的赋形剂的皮肤病学组合物。

[0171] 另一实施方案是其中皮肤病学组合物是凝胶制剂、醇凝胶制剂、水醇凝胶制剂或乳膏制剂。

[0172] 另一实施方案是其中药物组合物是包含皮肤病学有效量的通式(I)化合物或药物可接受的盐和药物可接受的赋形剂的口服组合物。

[0173] 如上述本发明的概述中所述的，在治疗患有以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的人的方法中，该方法的一个实施方案是其中所述皮肤病症或疾病状态选自寻常性痤疮、聚合性痤疮、氯痤疮、红斑痤疮、肥大性酒渣鼻型红斑痤疮、皮脂溢出、脂溢性皮炎、皮脂腺增生、面部红斑痤疮的睑板腺功能障碍、有丝分裂脱发和油性皮肤。

[0174] 该方法的另一实施方案是其中所述皮肤病症是痤疮。

[0175] 该方法的另一实施方案是其中所述皮肤病症为油性皮肤。

[0176] 该方法的另一实施方案是其中局部给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0177] 该方法的另一实施方案是其中全身给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可

接受的盐。

[0178] 该方法的另一实施方案是其中口服给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0179] 如上述本发明的概述中所述的，在治疗患有以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的人的方法中，该方法的一个实施方案是其中所述皮肤病症或疾病状态选自寻常性痤疮、聚合性痤疮、氯痤疮、红斑痤疮、肥大性酒渣鼻型红斑痤疮、皮脂溢出、脂溢性皮炎、皮脂腺增生、面部红斑痤疮的睑板腺功能障碍、有丝分裂脱发和油性皮肤。

[0180] 该方法的另一实施方案是其中所述皮肤病症是痤疮。

[0181] 该方法的另一实施方案是其中所述皮肤疾病状态是油性皮肤。

[0182] 该方法的另一实施方案是其中局部给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0183] 该方法的另一实施方案是其中全身给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0184] 该方法的另一实施方案是其中口服给予治疗有效量的上述通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0185] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是皮肤病学组合物且所述药物可接受的赋形剂是皮肤病学可接受的赋形剂。

[0186] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是全身组合物。

[0187] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是口服组合物。

[0188] 在抑制人的皮脂腺活性的方法中，其中如上述本发明的概述中所述的，所述方法包括给予有需要的人治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐，该方法的一个实施方案是其中局部给予治疗有效量。

[0189] 该方法的另一实施方案是其中全身给予所述治疗有效量。

[0190] 该方法的另一实施方案是其中口服给予所述治疗有效量。

[0191] 在抑制人的皮脂腺活性的方法中，其中如上述本发明的概述中所述的，所述方法包括给予有需要的人包含治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的赋形剂的药物组合物，该方法的一个实施方案是其中局部给予治疗有效量的上述通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0192] 该方法的另一实施方案是其中全身给予所述药物组合物。

[0193] 该方法的另一实施方案是其中口服给予所述药物组合物。

[0194] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是皮肤病学组合物且所述药物可接受的赋形剂是皮肤病学可接受的赋形剂。

[0195] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是全身组合物。

[0196] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是口服组合物。

[0197] 如上述本发明的概述中所述的，在治疗患有以炎症为特征的病症或疾病状态的人的方法中，该方法的一个实施方案是其中所述病症或疾病状态是炎性痤疮。

[0198] 该方法的另一实施方案是其中局部给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0199] 该方法的另一实施方案是其中全身给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可

接受的盐。

[0200] 该方法的另一实施方案是其中口服给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0201] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是皮肤病学组合物且所述药物可接受的赋形剂是皮肤病学可接受的赋形剂。

[0202] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是全身组合物。

[0203] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是口服组合物。

[0204] 如上述本发明的概述中所述的,在减少患有以炎症为特征的病症或疾病状态的人的T细胞增殖和细胞因子分泌的方法中,该方法的一个实施方案是其中所述病症或疾病状态是炎性痤疮。

[0205] 该方法的另一实施方案是其中局部给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0206] 该方法的另一实施方案是其中全身给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0207] 该方法的另一实施方案是其中口服给予治疗有效量的通式(I)化合物或其药物可接受的盐。

[0208] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是皮肤病学组合物且所述药物可接受的赋形剂是皮肤病学可接受的赋形剂。

[0209] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是全身组合物。

[0210] 该方法的另一实施方案是其中所述药物组合物是口服组合物。

[0211] 本发明的效用

[0212] 通常,将由皮脂腺功能亢进产生的增加的皮脂产生认为是痤疮发病机理的促因的若干因素之一。在皮脂的形成中,有由导致成脂质细胞的基底祖细胞产生的特异性上皮细胞型的皮脂腺细胞的逐步分化,这是因为其向腺体出口发展。这些增大的细胞最后破裂(全分泌),释放其脂质丰富的含量(皮脂)。皮脂的总组成由鲨烯(12%)、胆固醇(2%)蜡酯(26%)和甘油二酯/甘油三酯/游离脂肪酸(57%)组成(参见Zouboulis等人,“An oral 5-lipoxygenase inhibitor,directly reduces sebum production(直接减少皮脂产生的口服5-脂氧合酶抑制剂)”,Dermatology.(2005)210:36-38)。游离脂肪酸水平可能通过皮脂内存在的甘油二酯和甘油三酯的细菌降解而增加(参见Thiboutot D.“Regulation of human sebaceous glands(人皮脂腺的调节)”,J.Invest Dermatol.(2004)123:1-12)。

[0213] 游离的脂肪酸还可通过激活局部免疫细胞及其多种促炎因子的释放而促进痤疮的炎症方面。

[0214] 脂肪酸合成随乙酰基CoA到丙二酰基CoA的羧基化开始。该不可逆反应是脂肪酸合成中的关键步骤。丙二酰基CoA的合成由乙酰基CoA羧化酶(ACC)催化(参见Brownsey,R.W.等人,“Regulation of acetyl-CoA carboxylase(乙酰基-CoA羧化酶的调节)”,Biochem Soc.Trans.(2006)34:223-227)。ACC以两个组织特异性亚型,单链265kDa蛋白质(ACC1)和280kDa蛋白质(ACC2)的形式存在(参见Waldrop,G.L.等人,“Targeting acetyl-CoA carboxylase for anti-obesity therap(抗肥胖治疗的靶标乙酰基-CoA羧化酶)”,Curr.Med.Chem.-Immun.,Endoc.&Metab.Agents(2002)3:229-234)。

[0215] 在哺乳动物细胞中，ACC1在细胞溶质内存在而ACC2集中于线粒体。通常，ACC1负责长链脂肪酸合成而线粒体ACC2起作用以抑制脂肪酸氧化。ACC亚型的表达是组织特异性的并响应于激素和营养状态。ACC1在脂肪生成组织中以高水平表达，尤其在动物脂肪、肝脏和泌乳乳腺中。ACC2是肝脏ACC的微量组分，并且虽然在心脏和骨骼肌肉中处于相对低的水平，但为表达的主要同种型。尽管仍然没有描述ACC同种型表达模式，但活性ACC显示存在于人皮脂腺中(参见Smythe,CD.等人，“The activity of HMG-CoA reductase and acetyl-CoA carboxylase in human apocrine sweat glands,sebaceous glands,and hair follicles is regulated by phosphorylation and by exogenous cholesterol(人顶泌汗腺、皮脂腺和毛囊中HMG-CoA还原酶和乙酰基-CoA羧化酶的活动由磷酸化和由外源性胆固醇调节)”,J.Invest.Dermatol.(1998)111:139-148)。ACC和其它脂肪酸及胆固醇合成调节酶显示由雄性激素正调解，雄性激素是贡献于青春期增加的皮脂产生以及痤疮表达的主要因素(参见Rosignoli,C.等人，“Involvementof the SREBP pathway in the mode of action of androgens in sebaceous glands in vivo(在体内皮脂腺中雄性激素的作用模式下SREBP通路的参与)”,Exp.Dermatol.(2003)12:480-489)。

[0216] ACC还催化细菌中脂肪酸合成的第一关键和调节步骤。由于膜脂质生物起源对细菌生长必不可少，因此ACC活动的抑制可潜在降低通常在粉刺中出现的细菌的生长。

[0217] 发现长链(16-20个碳)脂肪酸酰基-CoA硫酯是哺乳动物ACC的有效的生理学最终产品抑制剂。

[0218] TOFA(5-(十四烷基氧基)-2-呋喃羧酸)是具有下列结构的已知降血脂化合物：

[0219] 

。

[0220] TOFA及其药物可接受的盐在第4,110,351号美国专利(其公开内容以其整体通过引用并入)中进行描述并要求保护。TOFA显示降低大鼠和猴子中血浆甘油三酯水平(参见例如Parker,R.A.等人,J.Med.Chem.(1977),Vol.20,pp.781-791)并抑制肝脏脂肪酸合成(参见例如Ribereau-Gayon,G.,FEBS Lett.(1976),Vol.62,No.309-312;Panek,E.等人,Lipids(1977),Vol.12,pp.814-818;Kariya,T.等人,Biochem.Biophys.Res.Commun.(1978),Vol.80,pp.1022-1024;以及Harris,R.A.等人,Hormones and Energy Metabolism(Klachko,D.M.等人编辑),Vol.III,pp.17-42。

[0221] 当细胞内转化为其酰基-CoA硫酯时，TOFA以与ACC的长链脂肪酰基-CoA的生理学最终产品抑制剂相似的机理抑制ACC活性(参见McCune,S.A.等人,J.Biol.Chem.(1979),Vol.254,No.20.,pp.10095-10101)。作为脂肪酸模拟，TOFA通过降低治疗部位的皮脂产生并潜在影响致病细菌的生长而可能在皮脂腺病症中发挥多重作用。

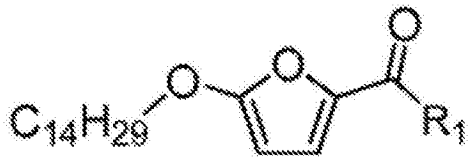
[0222] 使用TOFA抑制皮脂腺功能亢进并用于治疗痤疮和发炎的方法是已知的。参见例如，第WO 2008/058034号PCT公开的专利申请。

[0223] 诸如本发明化合物的TOFA类似物在本文公开为皮脂腺活性的有效抑制剂，因此用于治疗患有诸如痤疮的以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的哺乳动物，优选为人。本文公开的TOFA类似物通过减少T细胞增殖和细胞因子分泌还可用于治疗患有以炎

症为特征的病症或疾病状态的哺乳动物。

[0224] 本发明化合物的制备

[0225] 下列反应方案代表本发明化合物即通式(I)化合物,其立体异构体或其混合物,或其药物可接受的盐的制备方法:

[0226] 

(I)

[0227] 其中R^1如上述本发明的概述中定义的。

[0228] 应当理解在下列描述中,只要这样有助于产生稳定的化合物,那么取代基的组合和/或所描述通式的变量是可允许的。

[0229] 本领域的技术人员还能理解,在下文描述的方法中,中间体化合物的官能团可能需要由合适的保护基进行保护。这种官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。羟基的合适保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。氨基、脒基和胍基的合适保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。巯基的合适保护基包括-C(O)-R"(其中R"为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。羧酸的合适保护基包括烷基、芳基或芳基烷基酯。

[0230] 可根据本领域技术人员已知和本文描述的标准技术添加或除去保护基。

[0231] 保护基的使用在Greene,T.W.和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)(2006),第4版,Wiley中进行详细描述。保护基还可为诸如王氏树脂或2-氯三苯甲基氯树脂的聚合物树脂。

[0232] 应当理解,本领域的技术人员能够通过与反应方案中的下述方法类似的方法或通过本领域技术人员已知的方法制备本发明的化合物。还应当理解,本领域的技术人员通过使用合适的起始组分并根据需要改变合成参数能够以与下文描述类似的方式制备下文未具体说明的本发明的其它化合物。可从诸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis,Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI和Fluorochem USA等的来源获得或根据本领域技术人员已知的来源合成(参见例如Smith,M.B.和J.March,Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure(高等有机化学:反应、机理和结构),第5版(Wiley,2000十二月))或根据本文的描述制备起始组分。例如可从Cedarlane Laboratories,Inc商购TOFA。

[0233] 反应方案1

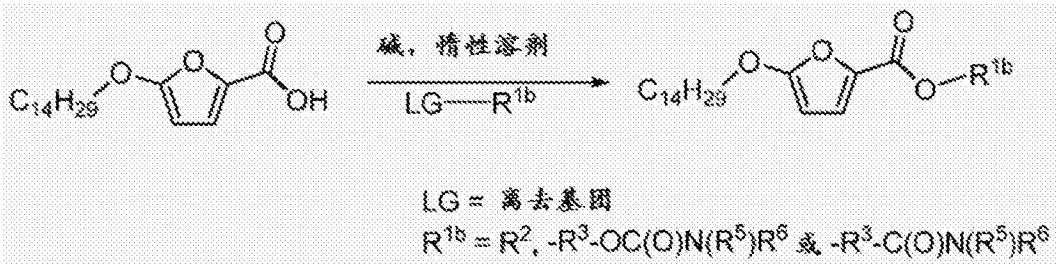
[0234]



[0235] 通过使用包括但不限于草酰氯、亚硫酰氯、乙酸酐、三氟乙酸酐、甲苯磺酰氯、羟基琥珀酰胺、羟基苯并三唑、双环己基碳二亚胺或羰基二咪唑的合适试剂活化5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(TOFA)的羧基能根据反应方案1制备本发明的化合物，其中R^2、R^4和R^5各自如上述本发明的概述中描述的。通常在0℃至环境温度下制备活化的酸化合物并可被分离或在碱(三乙胺、吡啶等)的存在下与合适的醇或磺胺原位反应。能使用诸如溶剂萃取、色谱法、结晶、蒸馏等的标准技术来从反应中分离和纯化产物。

[0236] 反应方案2

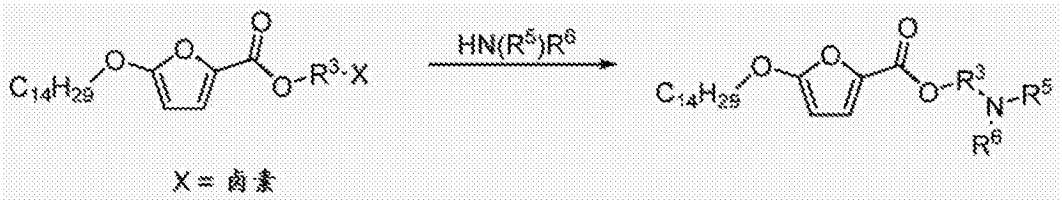
[0237]



[0238] 还能根据反应方案2的概述制备本发明的化合物，其中每一R^2、R^3、R^5和R^6如上述本发明的概述中描述的。在合适的碱(包括但不限于碳酸钾、碳酸铯、四丁基氢氧化铵、三乙胺等)的存在下，TOFA能与具有合适的离去基团(卤化物、三氟甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐等)的烷基化剂(商业获得或使用本领域已知的技术进行制备)反应。反应能在诸如N,N-二甲基甲酰胺的合适溶剂中进行并通常在环境至70℃的温度下进行。能使用诸如溶剂萃取、色谱法、结晶、蒸馏等的标准技术来从反应中分离和纯化产物。

[0239] 反应方案3

[0240]



[0241] 还能根据上述反应方案3所示的方法制备本发明的化合物。TOFA能与含有两个合适的离去基团(卤化物、三氟甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐等)的连接子反应。根据上述反应方案2进行初始反应。然后，在诸如DMF或THF的合适溶剂中，该反应产物与包括但不限于胺(上文显示)、醇或苯酚的合适的亲核试剂反应。通常，在可为四丁基氢氧化铵、过量的胺亲核试剂、三乙胺等的合适的碱的存在下，在环境温度下使反应进行12小时。能使用诸如溶剂萃取、色谱法、结晶、蒸馏等的标准技术来从反应中分离和纯化产物。

[0242] 在一些情况下，例如通过操纵取代基可进一步修饰上述所示的反应方案的最终产物。根据制备本发明化合物的需要，这些操纵可包括但不限于氧化、还原、烷基化、酰基化和

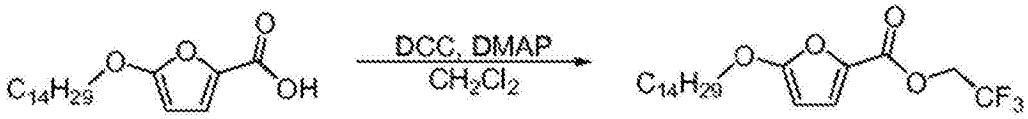
水解。这样的操纵属于有机化学领域的技术人员的知识范围。这些操纵还可包括通过T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)”,第二版,John Wiley和Sons,New York,1991中概述的方法去除诸如Boc基团、四氢吡喃基团等的保护基。

[0243] 通过本领域技术人员已知的方法使用合适的无机或有机碱或酸处理,可将以游离碱或酸形式存在的上文和下文制备的本发明的所有化合物转化为其药物可接受的盐。通过本领域技术人员已知的标准技术,可将本文制备的化合物的盐转化为其游离碱或酸。

[0244] 提供涉及通式(I)化合物的制备的下列合成实施例作为帮助实施本发明的指南,并且不意图作为对本发明范围的限制。在以具有电喷雾离子化的单一MS模式操作的MicroMass质谱仪上分析质谱仪样品。使用色谱法将样品引入至质谱仪。使用Bruker仪器在400MHz下或使用Varian仪器在300MHz下记录1H NMR光谱。通过Canadian Microanalytical Ltd.,Delta,BC,Canada进行元素分析。

[0245] 合成实施例1

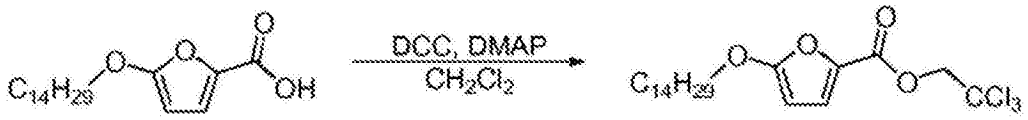
[0246] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2,2,2-三氟乙酯的合成

[0247] 

[0248] 向搅拌的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(1.3g,4.0mmol)的CH_2Cl_2(40mL)的室温悬浮液加入N,N'-双环己基碳二亚胺(0.990g,4.8mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(0.488g,4.0mmol)和2,2,2-三氟乙醇(0.875mL,12.0mmol)。将烧瓶加盖并持续搅拌16小时,此时TLC(10%EtOAc的己烷,R_f=0.05(SM)和0.25(Prod))指示起始原料的完全消耗。使用CH_2Cl_2(40ml)稀释产生的悬浮液、过滤并浓缩。通过使用5-20%EtOAc的己烷洗脱的快速色谱法纯化该粗物质。通过在30ml的热的2-丙醇中同时加入最小量的水重结晶进一步纯化产生的固体以产生1.13g(70%)的白色针状物形式的标题化合物。MS(m/z,ES-):406.0(M-1,100%);EA发现值$C_{23}H_{36}F_3NO_2$:C:62.20,H:8.18;计算值:C:62.05,H:8.18;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.4(d,1H),5.7(d,1H),4.9(q,2H),4.2(t,2H),1.50-1.57(m,2H),1.10-1.20(m,22H),0.85(t,3H)。

[0249] 合成实施例2

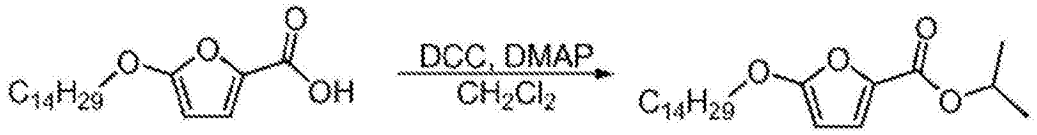
[0250] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2,2,2-三氯乙酯的合成

[0251] 

[0252] 如实施例1描述的,从0.228g(0.7mmol)的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸和0.196ml(2.04mmol)的2,2,2-三氯乙醇开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.4(d,1H),5.74(d,1H),5.03(s,2H),4.19(t,2H),1.7(p,2H),1.2-1.5(m,22H),0.85(t,3H)。

[0253] 合成实施例3

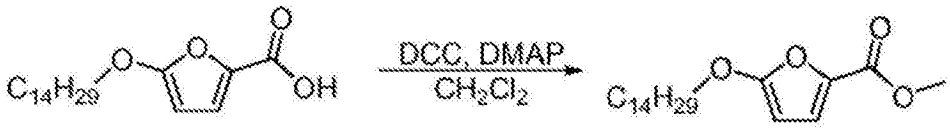
[0254] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸异丙酯的合成

[0255] 

[0256] 如实施例1描述的，从0.228g(0.7mmol)的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸和0.161mL(2.1mmol)的2-丙醇开始制备标题化合物。MS(m/z,ES+)：366.30(M+,100%)；^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ：7.2(d,1H)，5.6(d,1H)，5.0(p,1H)，4.1(t,2H)，1.7(p,2H)，1.3-1.4(m,2H)，1.23(d,6H)，1.2(s,20H)，0.85(t,3H)。

[0257] 合成实施例4

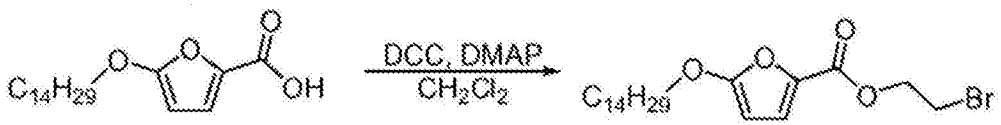
[0258] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸甲酯的合成

[0259] 

[0260] 如实施例1描述的，从0.228g(0.7mmol)的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸和0.083ml(2.1mmol)的甲醇开始制备标题化合物。MS(m/z,ES+)：339.34(M+1,100%)。

[0261] 合成实施例5

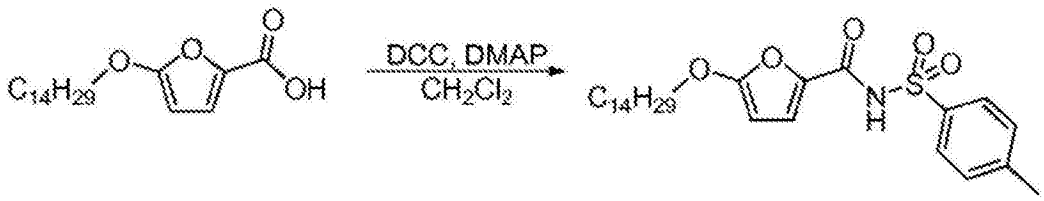
[0262] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-溴乙酯的合成

[0263] 

[0264] 如实施例1描述的，从0.228g(0.7mmol)的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸和0.150mL(2.1mmol)的2-溴乙醇开始制备标题化合物。MS(m/z,ES+)：446.30(^{79}BrM+1,100%)，448.30(^{81}BrM+1,80%)；^{1}H NMR(400MHz,DMSOd_6)δ：7.30(d,1H)，5.67(d,1H)，4.49(t,2H)，4.16(t,2H)，3.73(t,2H)，1.72(p,2H)，1.3-1.45(m,2H)，1.25(s,20H)，0.85(t,3H)；EA发现值$C_{21}H_{35}BrO_4$：C:58.93,H:8.52；计算值：C:58.47,H:8.18。

[0265] 合成实施例6

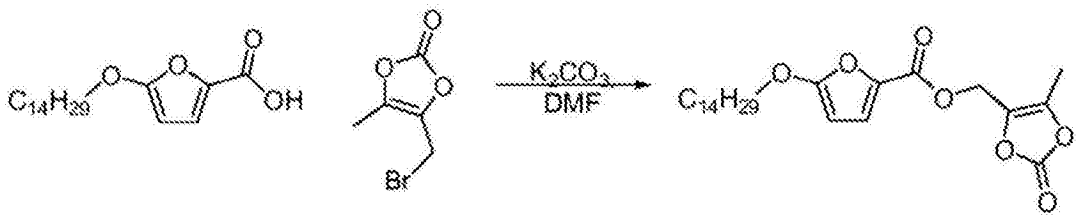
[0266] 5-(十四烷基氧基)-N-甲苯磺酰基呋喃-2-甲酰胺的合成

[0267] 

[0268] 如实施例1描述的，从0.228g(0.7mmol)的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸和0.361g(2.1mmol)的4-甲基苯磺酰胺开始制备标题化合物。MS(m/z,ES-)：476.63(M-1,100%)。

[0269] 合成实施例7

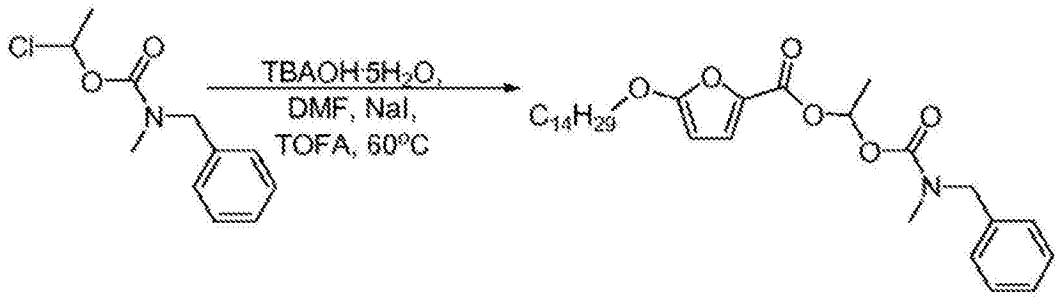
[0270] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲酯的合成

[0271] 

[0272] 向搅拌的,5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(0.228g,0.70mmol)的DMF(4ml)的室温溶液加入碳酸钾(0.146g,1.05mmol)和4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮(0.160g,0.84mmol)。将反应容器加盖并持续搅拌14小时,此时TLC((20%EtOAc的己烷,R_f=0.10(SM)和0.40(Prod))指示起始原料的完全消耗。通过加入水(5mL)、盐水(5mL)和EtOAc(30mL)淬灭反应。将两相混合物转移至分液漏斗并使用盐水(3×10mL)将有机相萃取3次。将有机相干燥并浓缩以产生无色油状物。通过使用5-20%EtOAc的己烷洗脱的快速色谱法纯化产生的粗物质以产生静置时凝固的无色糖浆。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-de)δ:7.2(d,1H),5.6(d,1H),5.1(s,2H),4.1(t,2H),2.18(s,3H),1.6-1.8(m,2H),1.3-1.4(m,2H),1.23(d,6H),1.2(s,20H),0.85(t,3H)。

[0273] 合成实施例8

[0274] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(苄基(甲基)氨基甲酰氧基)乙酯的合成

[0275] 

[0276] A.苄基(甲基)氨基甲酸1-氯乙酯

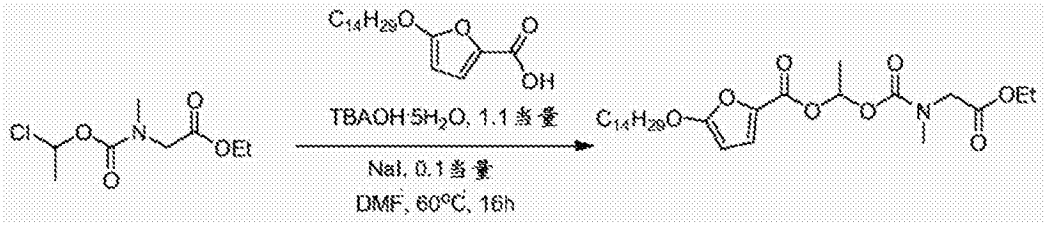
[0277] 向剧烈搅拌的N-甲基苄胺(0.260mL,2mmol)的EtOAc(3mL)和3mL的饱和$NaHCO_3$溶液的悬浮液加入氯甲酸1-氯乙酯(0.160mL,2mmol)。观察到冒泡。一旦气体产生停止,就使用已烷(10ml)稀释反应混合物。去除水相并使用盐水(5ml)洗涤有机相、干燥并浓缩以产生油状物形式的粗产物(约0.250g)。将化合物用于随后的步骤而不进一步纯化。

[0278] B.5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(苄基(甲基)氨基甲酰氧基)乙酯

[0279] 将上述制备的苄基(甲基)氨基甲酸1-氯乙酯溶于N,N-二甲基甲酰胺(5ml),然后向反应容器加入5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(0.180g,0.544mmol)、四丁基氢氧化铵五水合物(0.209g,0.60mmol)和碘化钠(约15mg)。将产生的悬浮液加热至60℃并搅拌14小时。反应溶液的HPLC分析指示所有起始原料均已转化为较低极性的产物。然后,使用盐水(5ml)、水(5ml)和EtOAc(70ml)淬灭反应。使用水(30ml)和盐水(30ml)相继洗涤有机相,然后干燥并浓缩。通过使用EtOAc的己烷5-20%洗脱的快速色谱法纯化产生的粗物质以产生浅褐色油状物形式的0.120g(43%)的标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.15-7.40(m,6H),7.05(p,1H),5.30(d,1H),4.40-4.60(m,2H),4.10(t,2H),2.85(d,3H)1.7-1.9(m,2H),1.79(p,2H),1.55-1.62(m,3H),1.18-1.50(m,22H),0.89(t,3H)。

[0280] 合成实施例9

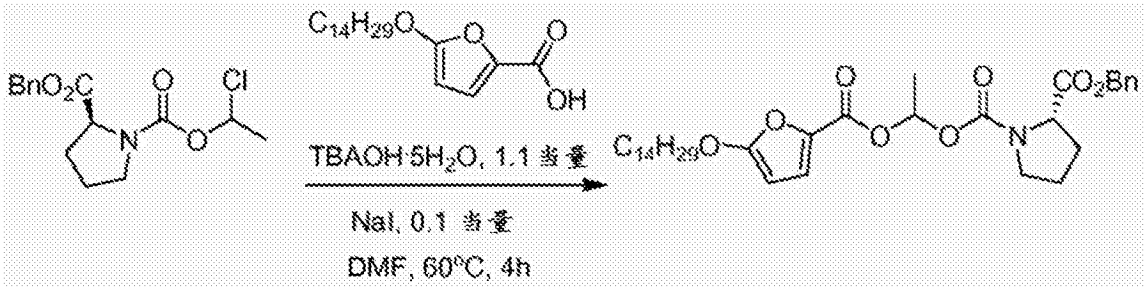
[0281] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-((2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酰氧基)乙酯的合成

[0282] 

[0283] 使用0.20mL(1.8mmol)的氯甲酸1-氯乙酯、0.267g(1.8mmol)的肌氨酸乙酯盐酸盐和4mL的饱和$NaHCO_3$溶液开始,按照实施例8的步骤1和2制备标题化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.18(t,1H),6.98(dq,1H),5.3(d,1H),4.03-4.23(m,5H),3.8-3.9(m,1H),2.98(s,3H),1.75(p,2H),1.52-1.6(m,3H),1.2-1.5(m,27H),0.85(t,3H)。

[0284] 合成实施例10

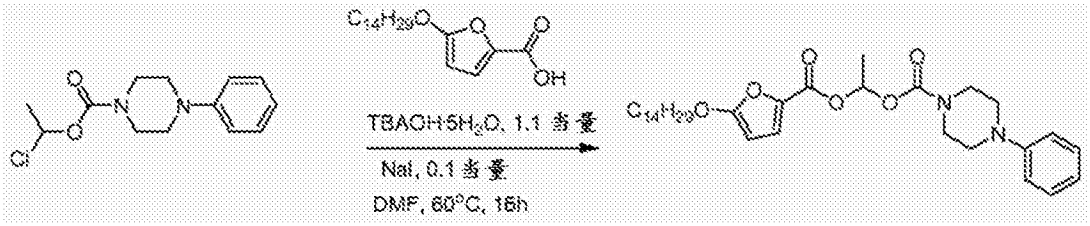
[0285] 1-(1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸(2S)-2-苄酯的合成

[0286] 

[0287] 使用0.20ml(1.8mmol)的氯甲酸1-氯乙酯、0.435g(1.8mmol)的L-苄基脯氨酸盐酸盐和4mL的饱和$NaHCO_3$溶液开始,按照实施例8的步骤1和2制备标题化合物。以两个非对映异构体的混合物形式分离化合物。^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ:7.25-7.4(m,5H),6.9-7.2(m,2H),5.0-5.3(m,2H),4.35-4.45(m,1H),4.0-4.18(m,2H),3.4-3.65(m,2H),2.1-2.3(m,1H),1.8-2.0(m,2H),1.65-1.8(m,2H),1.45-1.6(m,3H),1.2-1.5(m,24H),0.9(t,3H)。

[0288] 合成实施例11

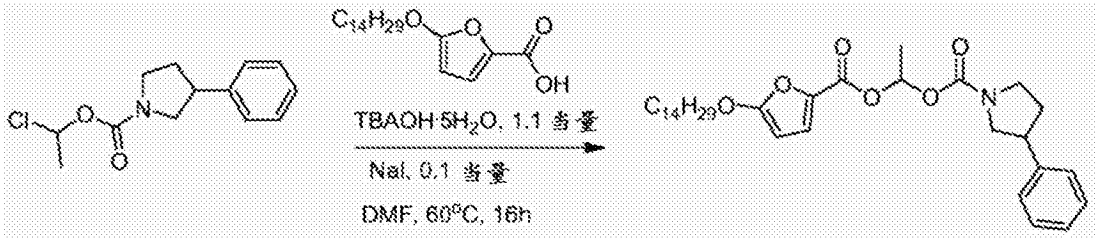
[0289] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(4-苯基环已烷羰基氧基)乙酯的合成

[0290] 

[0291] 使用0.20mL(1.8mmol)的氯甲酸1-氯乙酯、0.303g(1.8mmol)的1-苯基哌嗪和4mL的饱和$NaHCO_3$溶液开始,按照实施例8的步骤1和2制备标题化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.25-7.35(m,2H),7.20(d,1H,J=4Hz),7.04(q,1H,J=5Hz),6.85-6.95(m,3H),5.30(d,1H,J=4Hz),4.15(app t,2H,J=3.5Hz),3.63(br t,4H),3.18(br s,4H),1.8(p,2H,J=8Hz),1.60(d,3H,J=6Hz),1.20-1.5(m,22H),0.87(t,3H,J=7Hz)。

[0292] 合成实施例12

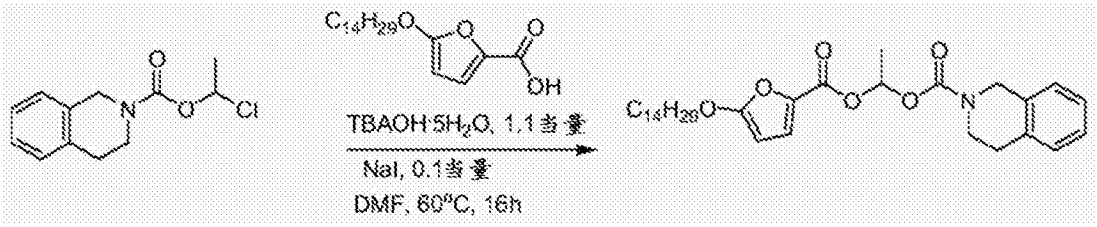
[0293] 3-苯基吡咯烷-1-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯的合成

[0294] 

[0295] 使用0.20ml(1.8mmol)的氯甲酸1-氯乙酯、0.167g(1.8mmol)的3-苯基吡咯烷和4ml的饱和$NaHCO_3$溶液开始，按照实施例8的步骤1和2制备标题化合物。以四个非对映异构体混合物的形式分离化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.18-7.3(m,5H),7.2(q,1H),6.93(d,1H),5.3(d,1H),4.12(t,2H),3.1-4.0(m,5H),2.2-2.35(m,1H),1.95-2.05(m,1H),1.75(t,2H),1.5-1.65(m,3H),1.2-1.5(m,22H),0.9(t,3H)。

[0296] 合成实施例13

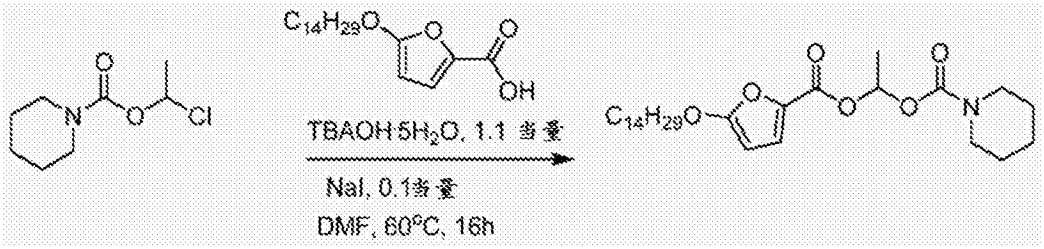
[0297] 3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯的合成

[0298] 

[0299] 使用0.20mL(1.8mmol)的氯甲酸1-氯乙酯、0.305g(1.8mmol)的1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和4mL的饱和$NaHCO_3$溶液开始，按照实施例8的步骤1和2制备标题化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.0-7.2(m,6H),5.3(d,1H),4.6(d,2H),4.1(t,2H),3.6-3.75(m,2H),2.8-2.87(m,2H),1.75(p,2H),1.5-1.62(m,3H),1.2-1.5(m,22H),0.9(t,3H)。

[0300] 合成实施例14

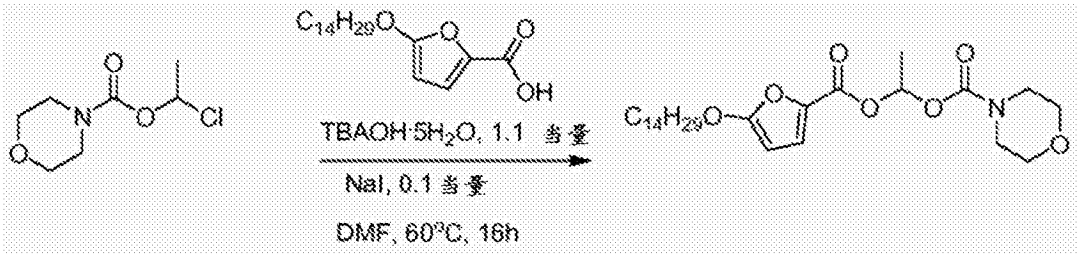
[0301] 哌啶-1-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯的合成

[0302] 

[0303] 使用0.20ml(1.8mmol)的氯甲酸1-氯乙酯、0.178ml(1.8mmol)的哌啶和4ml的饱和$NaHCO_3$溶液开始，按照实施例8的步骤1和2制备标题化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.18(d,1H),6.98(q,1H),5.3(d,1H),4.08-4.18(m,2H),3.38-3.42(m,4H),1.5-1.8(m,33H),0.89(t,3H)。

[0304] 合成实施例15

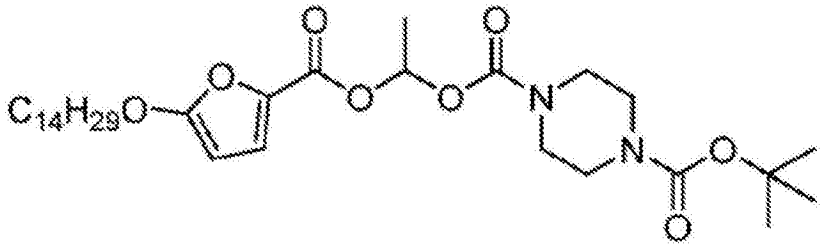
[0305] 吗啉-4-羧酸1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酯的合成

[0306] 

[0307] 使用0.20mL(1.8mmol)的氯甲酸1-氯乙酯、0.157mL(1.8mmol)的吗啉和4mL的饱和$NaHCO_3$溶液开始，按照实施例8的步骤1和2制备标题化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.18(d,1H),7.05(q,1H),5.32(d,1H),4.1(t,2H),3.6-3.6(m,4H),3.45-3.55(m,4H),1.75(p,2H),1.5-1.65(m,3H),1.2-1.5(m,22H),0.85(t,3H)。

[0308] 合成实施例16

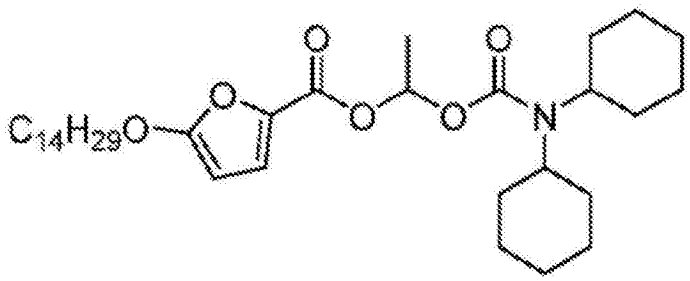
[0309] 4-(1-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙基)哌嗪-1,4-二羧酸1-叔丁酯的合成

[0310] 

[0311] 使用0.20ml(1.8mmol)的氯甲酸1-氯乙酯、0.335mg(1.8mmol)的1-哌嗪羧酸叔丁酯和4ml的饱和$NaHCO_3$溶液开始，按照实施例8的步骤1和2制备标题化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.2(d,1H),6.97(q,1H),5.3(d,1H),4.1(t,2H),3.4(br s,8H),1.75(p,2H),1.5-1.6(m,3H)1.5(s,9H),1.2-1.5(m,22H),0.9(t,3H)。

[0312] 合成实施例17

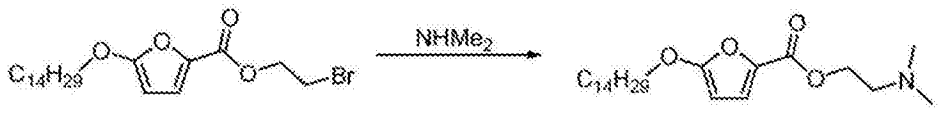
[0313] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸1-(双环已基氨基甲酰氧基)乙酯合成

[0314] 

[0315] 使用0.20ml(1.8mmol)的氯甲酸1-氯乙酯、0.220mg(1.8mmol)的双环已基胺和3ml的饱和$NaHCO_3$溶液开始，按照实施例8的步骤1和2制备标题化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.1(d,1H),7.0(q,1H),5.3(d,1H),4.05-4.15(m,2H),3.6(br s,1H),3.2(br s,1H),1.65-1.8(m,10H),1.55-1.65(m,11H),1.2-1.5(m,24H),1.0-1.2(m,2H),0.8(t,3H)。

[0316] 合成实施例18

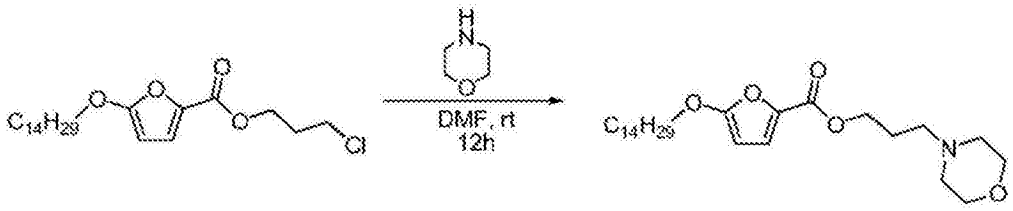
[0317] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(二甲基氨基)乙酯的合成

[0318] 

[0319] 在0℃下，伴随搅拌向5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-溴乙酯(0.186g，0.43mmol)(实施例5制备的)的THF溶液加入二甲胺(1mL的2M的THF溶液，2.15mmol)。使溶液升至室温并持续搅拌12小时，此时将反应浓缩至干燥。通过使用乙酸乙酯的己烷(5-35％)洗脱的快速色谱法纯化粗物质以产生0.121g(71％)的蜡状、无色固体形式的标题化合物。MS(m/z,ES+)：396.29(M+1,100％)；^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ：7.2(d,1H)，5.6(d,1H)，4.23(t,2H)，4.13(t,2H)，2.53(t,2H)，2.18(s,6H)，1.7(p,2H)，1.2-1.5(m,22H)，0.85(t,3H)。

[0320] 合成实施例19

[0321] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-吗啉代丙酯的合成

[0322] 

[0323] A.5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-氯丙酯

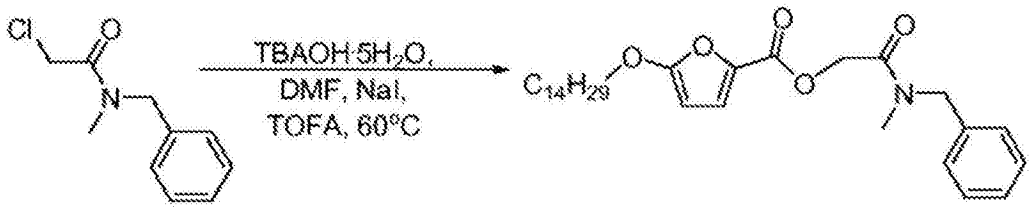
[0324] 向剧烈搅拌的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(0.650g,2.0mmol)的10ml的N,N-二甲基甲酰胺悬浮液加入3-氯溴丙烷(0.618mL,6.0mmol)、四丁基氢氧化铵五水合物(0.734g,4.2mmol)和碘化钠(约20mg)。悬浮液好像暂时进入溶液中，然后观察到非常精细分散的白色沉淀。使反应搅拌12小时。然后，使用EtOAc(100mL)、盐水(50mL)和水(50mL)稀释悬浮液。分离相并使用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机相。然后，将有机相干燥并浓缩以产生0.554g的标题化合物。将该物质用于随后的步骤而不需进一步纯化。

[0325] B.5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-(哌啶-1-基)丙酯

[0326] 向上述制备的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-氯丙酯(0.272g,0.68mmol)的6mL的N,N-二甲基甲酰胺溶液加入吗啉(0.535mL,6.1mmol)和碘化钠(10mg)。在55℃下将产生的溶液搅拌36小时，此时反应混合物的HPLC分析指示起始原料接近完全消耗。使用EtOAc(30mL)、盐水(10mL)和水(10mL)稀释溶液使得两相为透明溶液。分离相并用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机相，然后干燥并浓缩。通过使用5-40％EtOAc的己烷洗脱的快速色谱法纯化粗物质以产生0.217g的标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ：7.10(d,1H)，5.30(d,1H)，4.30(t,2H)，4.10(t,2H)，3.7(t,4H)，2.40-2.50(m,6H)，1.90(p,2H)，1.76(p,2H)，1.18-1.50(m,22H)，0.89(t,3H)。

[0327] 合成实施例20

[0328] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(苄基(甲基)氨基)-2-氧代乙酯的合成

[0329] 

[0330] A.N-苄基-2-氯-N-甲基乙酰胺

[0331] 向剧烈搅拌的N-甲基苄胺(0.260ml,2mmol)的EtOAc(3ml)和3mL的饱和$NaHCO_3$溶液的悬浮液加入氯乙酰基氯化物(0.160mL,2mmol)。观察到冒泡。一旦气体产生停止，就用己烷(10mL)稀释反应混合物。分离相并用盐水(5mL)洗涤有机相、干燥并浓缩以产生约

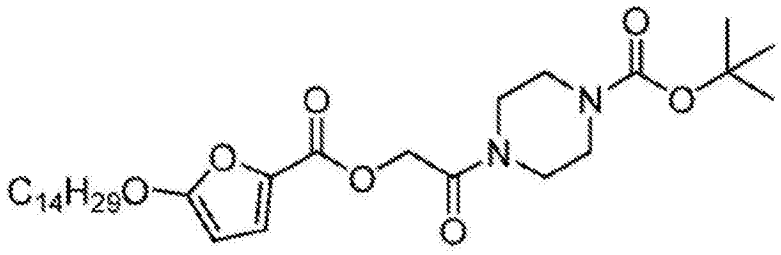
0.250g的油状物形式的标题化合物。将粗物质用于随后的步骤而不进一步纯化。

[0332] B.5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(苄基(甲基)氨基)-2-氧代乙酯

[0333] 将上述制备的N-苄基-2-氯-N-甲基乙酰胺(0.250g)溶于10mL的N,N-二甲基甲酰胺中。向该溶液加入5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(0.180g,0.544mmol)、四丁基氢氧化铵五水合物(0.209g,0.554mmol)和碘化钠(约15mg)。将悬浮液加热至60℃,同时搅拌14小时。用盐水(5mL)、水(5mL)和EtOAc(40mL)淬灭反应。分离相并用EtOAc(30mL)进一步稀释有机相,用水(30mL)和盐水(30mL)相继洗涤,然后干燥并浓缩。通过使用5-20%EtOAc的己烷洗脱的快速色谱法纯化产生的粗物质以产生粘性油状物形式的目标化合物。通过重结晶从2-丙醇和水中进一步纯化物质以产生0.130g(52%)的标题化合物。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.20-7.40(m,6H),5.30-5.35(m,1H),4.92(s,2H),4.50-4.61(app d,2H),4.10(m,2H),2.90-2.98(app d,3H),1.79(p,2H),1.18-1.50(m,22H),0.89(t,3H)。

[0334] 合成实施例21

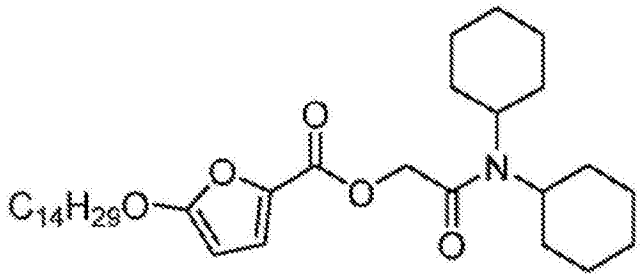
[0335] 4-(2-(5-十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成

[0336] 

[0337] 除了在EtOAc而非己烷中稀释步骤1中的反应混合物之外,使用0.373g(2.0mmol)的1-哌嗪羧酸叔丁酯和0.160ml(2mmol)的氯乙酰基氯化物开始,按照实施例20的步骤1和2制备标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.22(d,1H),5.3(d,1H),4.85(s,2H),4.15(t,2H),3.55-3.65(m,2H),3.4-3.52(m,6H),1.75(p,2H),1.45(s,9H),1.2-1.5(m,22H),0.8(t,3H)。

[0338] 合成实施例22

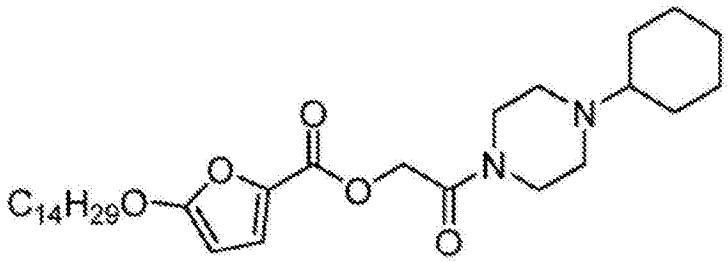
[0339] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(双环己基氨基)-2-氧代乙酯的合成

[0340] 

[0341] 除了在EtOAc而非己烷中稀释步骤1中的反应混合物之外,使用0.244mL(2.0mmol)的双环己基胺和0.160mL(2mmol)的氯乙酰基氯化物开始,按照实施例20的步骤1和2制备标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.2(d,1H),5.3(d,1H),4.8(s,2H),4.1-4.18(m,2H),3.22(t,2H),2.9-3.05(m,2H),2.3-2.5(m,2H),1.1-1.9(m,40H),0.83(t,3H)。

[0342] 合成实施例23

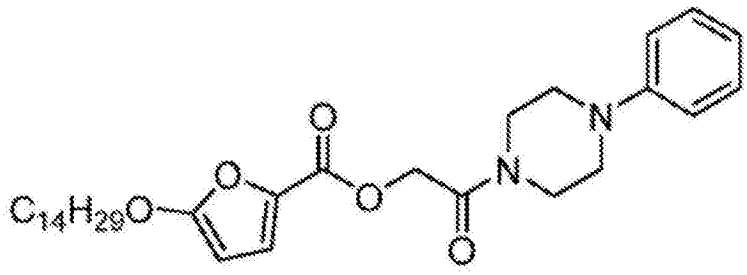
[0343] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(4-环己基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酯的合成

[0344] 

[0345] 除了在EtOAc而非己烷中稀释步骤1中的反应混合物之外，使用0.337g(2.0mmol)的1-环己基哌嗪和0.160ml(2mmol)的氯乙酰基氯化物开始，按照实施例20的步骤1和2制备标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.22(d,1H),5.3(d,1H),4.9(s,2H),4.1(t,2H),3.6(t,2H),3.4(t,2H),2.57(p,4H),2.2-2.35(m,1H),1.5-1.8(m,6H),1.2-1.5(m,28H),0.83(t,3H)。

[0346] 合成实施例24

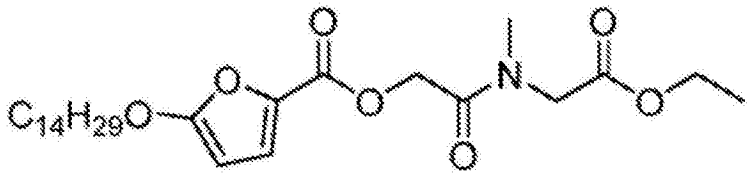
[0347] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-氧代-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙酯的合成

[0348] 

[0349] 除了在EtOAc而非己烷中稀释步骤1中的反应混合物之外，使用0.324g(2.0mmol)的1-苯基哌嗪和0.160ml(2mmol)的氯乙酰基氯化物开始，按照实施例20的步骤1和2制备标题化合物。通过从异丙醇和水中重结晶进一步纯化标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.23-7.35(m,4H),6.9(d,2H),5.34(d,1H),4.95(s,2H),4.13(t,2H),3.78-3.82(m,2H),3.69-3.63(m,2H),3.15-3.25(m,4H),1.75(p,2H),1.2-1.5(m,22H),0.86(t,3H)。

[0350] 合成实施例25

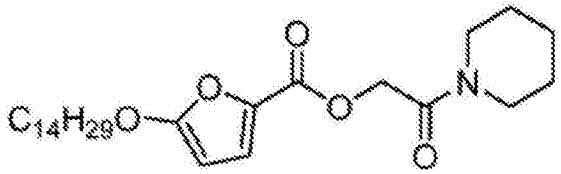
[0351] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-((2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙酯的合成

[0352] 

[0353] 除了在EtOAc而非己烷中稀释步骤1中的反应混合物之外，使用0.307g(2.0mmol)的肌氨酸乙酯盐酸盐和0.160mL(2mmol)的氯乙酰基氯化物开始，按照实施例20的步骤1和2制备标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.23(d,1H),5.32(d,1H),4.95和4.8(旋转异构体的2s,2H),4.05-4.25(m,6H),3.1and 3.0(旋转异构体的2s,3H),1.75(p,2H),1.2-1.5(m,25H),0.9(t,3H)。

[0354] 合成实施例26

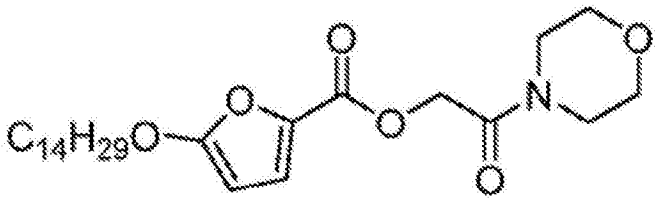
[0355] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙酯的合成

[0356] 

[0357] 除了在EtOAc而非己烷中稀释步骤1中的反应混合物之外，使用0.198ml(2.0mmol)的哌啶和0.160ml(2mmol)的氯乙酰基氯化物开始，按照实施例20的步骤1和2制备标题化合物。通过从异丙醇中重结晶纯化在步骤2中分离的粗物质。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.22(d,1H),5.35(d,1H),4.87(s,2H),4.15(t,2H),3.55-3.6(m,2H),3.3-3.4(m,2H),1.75(p,2H),1.5-1.7(m,6H),1.2-1.5(m,22H),0.9(t,3H)。

[0358] 合成实施例27

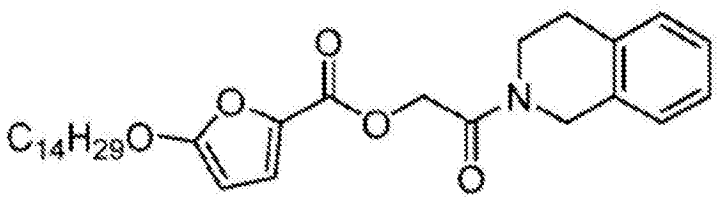
[0359] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-吗啉代-2-氧代乙酯的合成

[0360] 

[0361] 除了在EtOAc而非己烷中稀释步骤1中的反应混合物之外，使用0.157mL(2.0mmol)的吗啉和0.160mL(2mmol)的氯乙酰基氯化物开始，按照实施例20的步骤1和2制备标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.23(d,1H),5.35(d,1H),4.86(s,2H),4.15(t,2H),3.68-3.75(m,4H),3.6-3.65(m,2H),3.4-3.45(m,2H),1.75(p,2H),1.2-1.5(m,22H),0.9(t,3H)。

[0362] 合成实施例28

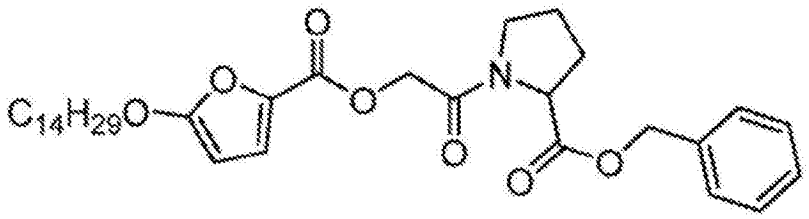
[0363] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙酯的合成

[0364] 

[0365] 除了在己烷:EtOAc的1:1混合物而非己烷中稀释步骤1中的反应混合物之外，使用0.339g(2.0mmol)的1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和0.160mL(2mmol)的氯乙酰基氯化物开始，按照实施例20的步骤1和2制备标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.05-7.25(m,5H),5.32(d,1H),4.95(旋转异构体的2s,2H),4.65和4.7(旋转异构体的2s,2H),4.15(t,2H),3.83和3.63(旋转异构体的2t,2H),2.92和2.85(旋转异构体的2t,2H),1.78(p,2H),1.2-1.5(m,22H),0.9(t,3H)。

[0366] 合成实施例29

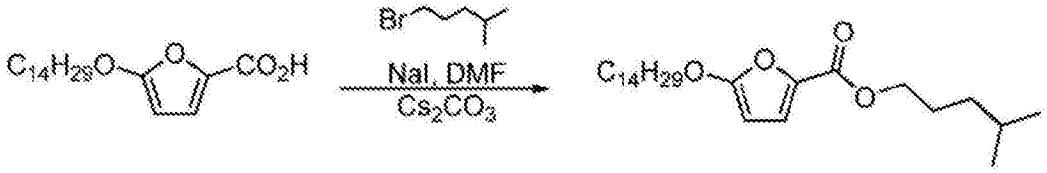
[0367] 1-(2-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)乙酰基)吡咯烷-2-羧酸(S)-苄酯的合成

[0368] 

[0369] 除了在EtOAc而非己烷中稀释步骤1中的反应混合物之外，使用0.483g(2.0mmol)的L-脯氨酸苄酯盐酸盐和0.160ml(2mmol)的氯乙酰基氯化物开始，按照实施例20的步骤1和2制备标题化合物。通过从异丙醇中重结晶纯化在步骤2中分离的粗物质。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.23-7.25(m,5H),7.2(d,1H),5.3(d,1H),5.15(d,2H),4.2-5.0(m,3H),4.13(t,2H),3.5-3.7(m,2H),1.95-2.3(m,4H),1.75(p,2H),1.2-1.5(m,22H),0.83(t,3H)。

[0370] 合成实施例30

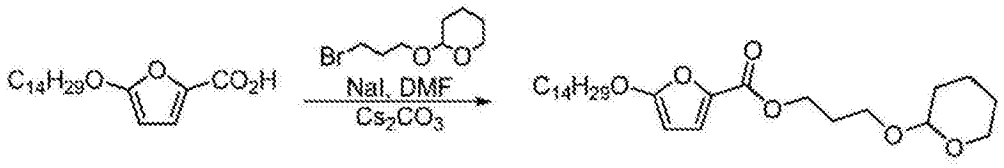
[0371] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸4-甲基戊酯的合成

[0372] 

[0373] 向剧烈搅拌的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(0.162g,0.5mmol)的10mL的N,N-二甲基甲酰胺悬浮液加入1-溴-4-甲基戊烷(0.247g,1.5mmol)、碳酸铯(0.243g,0.75mmol)和碘化钠(约20mg)。悬浮液好像暂时进入溶液中，然后观察到非常精细分散的白色沉淀。使反应搅拌12小时，此时反应溶液的HPLC分析指示TOFA完全转化为低极性产物。使用EtOAc(40mL)、盐水(20mL)和水(20mL)稀释悬浮液。分离相并用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机相，然后干燥并浓缩。通过使用0-20%EtOAc的己烷洗脱的快速色谱法纯化产生的粗物质以产生0.127g(62%)的标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.15(d,1H),5.30(d,1H),4.22(t,2H),4.10(t,2H),1.18-1.80(m,29H),0.89(t,9H)。

[0374] 合成实施例31

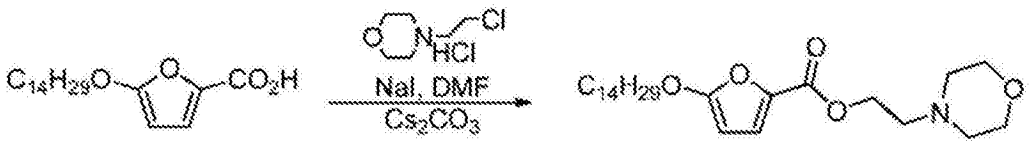
[0375] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙酯的合成

[0376] 

[0377] 使用0.335g(1.5mmol)的2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃和0.162g(0.5mmol)的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸开始，按照实施例30制备标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.15(d,1H),5.30(d,1H),4.59-4.62(m,1H),4.40(app t,2H),4.10(t,2H),3.80-3.90(m,2H),3.40-3.60(m,2H),2.05(p,2H),1.20-1.85(m,30H),0.89(t,3H)。

[0378] 合成实施例32

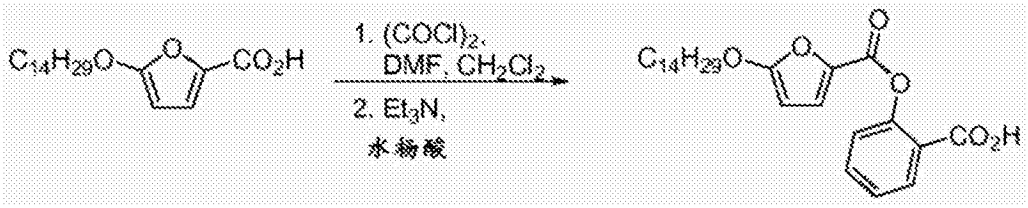
[0379] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2-吗啉代乙酯的合成

[0380] 

[0381] 除了加入总共0.730g的碳酸铯以中和盐酸盐之外，使用0.224g(1.2mmol)的4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐和0.162g(0.5mmol)的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸开始，按照实施例30制备标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.15(d,1H),5.30(d,1H),4.40(t,2H),4.10(t,2H),3.70(app t,4H),2.70(t,2H),2.55(app t,4H),1.80(p,2H),1.18-1.55(m,22H),0.89(t,3H)。

[0382] 合成实施例33

[0383] 2-(5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羰基氧基)苯甲酸的合成

[0384] 

[0385] 向冷却(0℃)和搅拌的5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(0.324g,1mmol)的10ml的CH_2Cl_2悬浮液加入草酰氯(0.135ml,1.5mmol)和2滴的N,N-二甲基甲酰胺。立即观察到冒泡。使溶液升至室温，同时持续搅拌直至气体释放停止且所有悬浮的固体溶解。然后，将溶液再次冷却至0℃并将水杨酸(0.180g,1.3mmol)和Et_3N(3ml)加入至快速搅拌的反应中。在搅拌2小时之后，用EtOAc(100ml)稀释反应并用1MHCl(2×100ml)和盐水(100ml)洗涤有机相，然后干燥和浓缩以产生白色固体残留物。通过使用含有1%AcOH的5-40%EtOAc的己烷洗脱的快速色谱法纯化粗物质。通过从CH_2Cl_2和己烷中重结晶进一步纯化产生的物质以产生0.225g(57%)的白色结晶物质形式的标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:8.08(dd,1H),7.62(dt,1H),7.32-7.38(m,2H),7.24(dd,1H),5.39(d,1H),4.18(t,2H),1.80(p,2H),1.2-1.5(m,22H),0.88(t,3H)。

[0386] 本发明化合物的测试

[0387] 因为缺少合适的细胞系，人皮脂腺细胞功能的研究相对受限制。近来，使用由包含猴病毒-40大T抗原的编码区的质粒转染的人面部皮脂腺细胞制备SZ95皮脂腺细胞(参见Zouboulis,CC.等人,J.Invest.Dermatol.(1999),Vol.113,pp.1011-1020)。SZ95细胞表达通常与人皮脂腺细胞有关的大量分子。功能性研究表明皮脂脂肪鲨烯和蜡酯以及甘油三酯和游离的脂肪酸的合成(参见Zouboulis CC,Seltmann H,Neitzel H,Orfanos CE,Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line(SZ95)(永生化人皮脂腺细胞系的建立和表征(SZ95)).J.Invest Dermatol.(1999)113:1011-1020)。

[0388] 因此，SZ95细胞能够概括皮脂腺细胞生长和分化的许多方面(参见Wrobel,A.等人,“Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes(人永生化皮脂腺细胞的分化和细胞凋亡)”,J.Invest Dermatol.(2003)120:175-181)。

[0389] 使用96-孔微量滴定板进行花生四烯酸(AA)处理可再复制地增加SZ95皮脂腺细胞脂质水平约5-倍。SZ95细胞能用于识别具有皮脂抑制潜力的化合物，例如爱优痛®和胆固醇合成抑制剂(他汀)，这二者证明具有通过这些细胞降低脂质产生的能力(参见Tsukada,M.等人,“13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and

binding to retinoid acid receptors(13-顺式视黄酸通过选择性细胞内异构化为所有反式视黄酸并与视黄酸酸受体结合而发挥其对人皮脂腺细胞的特异性活性)”，J.Invest.Dermatol.(2000)115:321-327)。

[0390] 本发明化合物的给药还可抑制与包括免疫/发炎调节细胞因子的增殖和分泌的T细胞活化相关的若干参数。因此，TOFA类似物通过减少T细胞增殖和细胞因子分泌是治疗以炎症为特征的皮肤病症或疾病状态的有用试剂，例如在炎性痤疮的治疗中的有用试剂。

[0391] 能使用下列仓鼠检验进行评价潜在的痤疮治疗的体内测试，因为仓鼠耳朵皮脂腺的结构、生物化学和生理学与人类密切相似。

[0392] 体内抗皮脂腺活性测试

[0393] 将叙利亚金黄仓鼠(家兔(Oryctolagus cuniculus))耳朵皮脂腺模型用于评价重复应用的TOFA和TOFA类似物的影响。使用雄性动物因为它们具有比雌性大的皮脂腺，这由它们较高的雄性激素内源性水平导致。为确定化合物效应，使用中性脂质特异性染色油红O处理从仓鼠耳朵制备的横截面。将染色结果与相同动物未处理的耳朵比较以解释动物的整体生理学状态以及源于局部药物应用的潜在全身效应的任何变化。

[0394] 动物治疗和监测

[0395] 通常，制备化合物并在40％二甲基乙酰胺(DMA)/30％丙酮/30％乙醇(媒介物)中应用。通常，动物年龄为10-12周且实验开始时的体重为100-150g。治疗组由5-8只动物组成。使用移液管以20μl每耳的体积在右耳的腹侧面上给予未麻醉的仓鼠测试物质。用戴着手套的手指将物质轻轻按摩进入治疗部位，时间为约15秒。仓鼠每天接受一次治疗，连续15-28天。在各个应用天的相同4小时内进行测试物的应用。左耳保持未治疗并充当内在对照部位。每天评价动物的全身状况和诸如水肿、红疹、褪色或耳朵的其它变化的与治疗有关的潜在临床症状。还通过毛发外形、行为和活动水平评价仓鼠的综合健康。

[0396] 用于组织学的样本制备

[0397] 在最后(第21)应用后，通过CO_2室息约16-20h将动物无痛致死。随后，由组织学工作人员获取用于皮脂腺分析的组织样品。从无痛致死的仓鼠中小心去除右(治疗的)和左(未治疗的)耳。使用标记染料在腹侧面上标记治疗的耳朵的3.5mm的钻取活组织检查。使用单独的组织标记染料在腹侧面上标记未治疗的耳朵的钻取活组织检查。在填充有“Neg 50”冷冻包埋培养基的标记模具内嵌入组织并在液氮上冷冻。将这些模块相继包装在Parafilm®中，然后用铝箔包装以在-70℃下储存直至需要。

[0398] 皮脂腺分析

[0399] 为评价皮脂腺状态，在载玻片上以约8μm的厚度开始切割耳朵横截面并立即使用10％缓冲的福尔马林固定。通过标准方法使用脂质特异性油红O染料将截面染色，用Faramount(Dakocytomation,Ca)丙烯酸固定液覆盖，倾斜覆盖，然后使其固定。使用安装在Olympus BX60显微镜上的Spot RT数码照相机观察用油红O染色的组织截面。使用安装在Olympus BX60显微镜上的Spot RT数码照相机观察用油红O染色的组织截面。使用4x显微镜物镜获取截面图像。使用唯一的动物标识号、滑数和放大率保存图像。使用Image-Pro软件(MediaCybernetics Inc.,Silver Spring,MD)测定相对皮脂腺面积(红色染色面积)。图像分析的面积为包括来自与由中央软骨线分界的组织的中线连接的表皮真皮的区域的真皮。将数据表示为红色的组织横截面面积的百分比，其代表与分析的总面积相比含脂质的结

构。

[0400] 下列生物学实施例可由本领域的技术人员使用以测定本发明化合物对治疗患有以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的人、抑制人的皮脂腺活性或减少T细胞增殖以及细胞因子分泌物的有效性。

[0401] 生物学实施例1

[0402] SZ95皮脂腺细胞中脂质合成的抑制

[0403] 如Zouboulis,CC.等人,J.Invest.Dermatol.(1999),Vol.113,pp.1011-1020描述的,将永生化人皮脂腺细胞系SZ95保持在培养基中。通过花生四烯酸(AA)处理SZ95细胞刺激脂质合成。为测定脂质产生和脂质抑制研究,将测试化合物溶于二甲基亚砜(DMSO)中并以期望的浓度加入至96-孔微滴定板中。然后,在使用PBS将板洗涤3次并加入200μL PBS/孔的最终体积之前,将细胞培养高达72小时。为染色细胞中性脂质,将5μL的尼罗红溶液(0.2mg/mL溶于DMSO中)加入各个孔并孵育最少60分钟。然后,使用荧光板读数仪(激发波长:490nm;发射波长:590nm)定量板荧光性。相对于未刺激的对照细胞获得的值,将通过测试化合物抑制的脂质水平表示为在测试化合物的存在下AA-刺激的细胞的荧光性的降低百分数。通过使用将四唑试剂(MTS)转化为由活细胞染色的甲瓒产物来检测细胞生存力。为这些检验,将测试化合物溶于二甲基亚砜(DMSO)并以期望的浓度加入至在96-孔板中播种的细胞。在使用PBS将板洗涤3次之前,在测试化合物的存在下将细胞培养48小时。加入最终体积为每孔100μL的培养液。将20μL的MTS溶液(0.2mg/mL的无菌PBS)加入至各个孔并孵育最少60分钟直至达到期望的光学密度。在590nm的吸光度下使用板读数仪检测孔的颜色发展。相对于未处理的对照细胞获得的值,将通过测试化合物对细胞生存力的影响表示为在测试化合物的存在下AA-刺激的细胞的吸光度的降低百分数。

[0404] 当在该检验中测试时,本发明的化合物显示脂质合成的剂量依赖性抑制。

[0405] 生物学实施例2

[0406] 本发明的化合物对通过LNCaP细胞的脂质累积的影响

[0407] 能从美国模式培养物保藏所获得人前列腺LNCaP癌细胞系。在含有10%胎牛血清(FCS)、4mM Glutamax、1mM丙酮酸钠、1mM HEPES、盘尼西林(100U/mL)和链霉素(100μg/mL)的RPMI 1640培养基中保持细胞。为实验,在RPMI 164010%FBS中,在6-孔组织培养板中将约10,000细胞/孔制板72小时。为最小化潜在的血清雄性激素影响,加入含有5%炭/右旋糖苷-剥离的FCS的培养基,时间为72小时。然后,加入50nM的雄性激素二氢睾酮(DHT)刺激脂质合成。将本发明的化合物溶于DMSO中并以多种浓度加入含有5%炭/右旋糖苷处理的RPMI 1640。在37℃下,在这些因子的存在下将细胞孵育96小时。随后,通过通过尼罗红染色和流式细胞分析定量脂质累积。将测试化合物-处理的孔的脂质水平与用于媒介物-处理的细胞获得的结果比较。

[0408] 生物学实施例3

[0409] 本发明的化合物对3T3-L1脂肪细胞分化和脂质累积的影响

[0410] 将小鼠3T3-L1前脂肪细胞(美国模式培养物保藏所)培育并在补充有10%胎牛血清(FCS)、1mM丙酮酸钠、盘尼西林(100U/ml)/链霉素(100μg/ml)和4mM Glutamax(Gibco/Life Technologies)的达尔伯克氏改良伊格尔培养基(DMEM)中保持。为引起脂肪细胞分化,在细胞融合时将3T3-L1细胞制板进入培养板或培养盘中并在细胞融合后在补充的DMEM

中培育两天。初始培养基由含有0.5mM的3-异丁基-1-甲基黄嘌呤、1μM地塞米松和10μg/ml的人胰岛素的DMEM组成。连续培养基包含在48-72小时之后代替初始培养基的胰岛素(10μg/ml)。细胞脂质通过油红O染色成像。

[0411] 生物学实施例4

[0412] 本发明的化合物对由激活的人外周血单核细胞(PBMC)的增殖和细胞因子产生的影响

[0413] 通过密度梯度离心从不同的供体分离PBMC。在两种不同刺激组的存在下，将不同量的本发明的化合物加入至PBMC培养基。一种激活刺激为植物血球凝集素(PHA)，其为通过T淋巴细胞刺激增殖和细胞因子合成的植物衍生的分裂素。还使用干扰素-γ(IFN-γ)和脂多糖(LPS)的组合激活这些细胞制剂以通过PBMC制剂内的单核细胞部分刺激细胞因子产生。在48小时培养期之后，获得细胞上清液用于使用流式细胞仪基定量方法同时测定细胞因子水平。从平行产生的标准曲线中插入细胞因子水平。在通过活细胞的线粒体脱氢酶将3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑，内盐(MTS)转化为可溶的甲瓒产物的基础上，使用比色检验法评价细胞生存力。通过向培养基加入^{3}H-胸苷测定细胞增殖并使用闪烁计数测定其混合进入DNA的水平。

[0414] 生物学实施例5

[0415] 合成皮脂中溶解度的测定

[0416] 能测试本文描述的化合物以评价其在脂质中的溶解度。为测定溶解度，使用合成的皮脂混合物。更具体地，将约5mg的化合物加入至1.5ml eppendorf管中，然后将其与0.1ml的合成皮脂混合，然后简单涡旋。混合物为在预加热至32℃的振动器中放置的样品，然后搅拌过夜。在取样用于HPLC分析之前，在eppendorf离心机中放置管并在13000rpm下旋转5分钟以将不可溶的药物部分制成颗粒。离心之后，一式三份将20μl可溶部分的上部分取样放入2ml HPLC小瓶中用于分析并记录质量。然后，将1ml的THF加入至各个小瓶以溶解皮脂。为测定其浓度，在相同的运行条件下进行所有化合物的HPLC分析。

[0417] 在该检验中测试本发明的下列化合物：

[0418] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸2,2,2-三氟乙酯(化合物A)；

[0419] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸异丙酯(化合物B)

[0420] 5-(十四烷基氧基)呋喃-2-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲酯(化合物C)。

[0421] 表1示出表现出比TOFA显著低的熔点和在液态合成的皮脂中更大的溶解度的化合物A、B和C，所述化合物的性质能促进其与皮肤的缔合和递送进入皮脂腺的富脂质环境中。

[0422] 表1

[0423]

化合物	分子量(道尔顿)	熔点(°C)	在液态合成的脂质中的溶解度 (mg/ml)
TOFA	324.5	119	1.5 ± 0.4
化合物 A	406.5	37	28.9 ± 9.2
化合物 B	366.5	< 22	43.0 ± 0.5
化合物 C	436.5	35	13.6 ± 1.9

[0424] 生物学实施例6

[0425] 体内检验

[0426] 进行测试本发明化合物与TOFA相比的潜在抗皮脂腺活性的一系列仓鼠实验。在所有实验中，TOFA和本发明化合物的重复局部应用为耐受良好的。针对这些动物的治疗以及未治疗的耳朵，没有观察到红疹、水肿、发炎，也没有观察到组织坏死。在所有实验期间，仓鼠表现出正常行为和体重增加。

[0427] 在这些实验中，在雄性仓鼠耳朵上应用本发明的化合物、TOFA和媒介物。在治疗结束时，将仓鼠致死并测定治疗区域中的皮脂腺面积。在该测试体系中未治疗的耳朵充当检验内在对照以及检测潜在全身治疗效果的工具。

[0428] 该仓鼠检验评价在仓鼠耳朵皮脂腺上进行的与本发明的三种化合物(化合物A、B和C)平行的TOFA的局部应用的效果。在40％DMA/30％丙酮/30％乙醇中在75mM下每天局部应用测试化合物，时间为21天。

[0429] 如图1所示，当在该检验中测试时，与TOFA相比时和与媒介物相比时，本发明的化合物(特别是化合物A)证实具有减小皮脂腺面积的能力。

[0430] 生物学实施例7

[0431] 体内检验-持续的抑制作用

[0432] 该实施例评价在应用化合物A 21天后以及停止治疗后的一至两周的仓鼠皮脂腺大小。在40％DMA/30％丙酮/30％乙醇的混合物中应用化合物。包括紧接着取样时间的一周至两周以评价治疗后的皮脂腺恢复特征。伴随化合物A治疗21天再次产生腺体大小的明显减小(图2显示)。针对使用化合物A治疗的仓鼠，与媒介物-治疗的动物相比，平均腺体面积减小63.5％。对于完成治疗后两周制备的样品，暴露于化合物A的耳朵的皮脂腺计数显著低于对照值。该发现表明在本文描述的TOFA类似物的治疗后对腺体活性的相对持续的抑制作用。此外，该发现表明在停止治疗方案之后不可能发生夸大的反弹作用。

[0433] 生物学实施例8

[0434] 体内检验-减小的皮脂腺

[0435] 图3示出在研究中制备的耳朵横截面的组织学形态，其中以混合物形式，使用浓度为75mM的对照媒介物(40％DMA/30％丙酮/30％乙醇)、TOFA和化合物A治疗动物连续21天。对于从使用对照、TOFA和化合物A治疗的仓鼠耳朵制备的皮肤截面明显没有可估计的炎性细胞存在。

[0436] 使用油红O处理截面以检测中性脂质并使用苏木精反染。使用向上放置的腹侧耳

朵表面定位图像。从化合物A-治疗的仓鼠制备的截面中减小的皮脂腺面积明显。与媒介物-治疗的对照相比，对于从使用TOFA或化合物A治疗的仓鼠中获得的样品表皮厚度较大。

[0437] 本发明的药物组合物及给药

[0438] 包含本发明化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的赋形剂的药物组合物是本发明的一个方面。这些药物组合物可为任何形式，其允许以治疗有效量向人给予活性成分即通式(I)化合物。例如，药物组合物可为半固体(凝胶)形式、固体形式、液体或气体(气雾剂)形式。典型的给药途径包括但不限于全身给药(包括口服和肠胃外)、局部给药、颊给药、透皮给药、舌下给药、鼻给药、直肠给药、阴道给药和鼻内给药。本文使用的术语肠胃外包括皮下注射、无针注射、静脉内注射、肌内注射、脑膜外注射、胸骨内注射或灌输技术。制备本发明的药物组合物以允许在给予人组合物时其中包含的活性成分为生物可利用的。给予人的本发明的药物组合物可采用一个或多个剂量单位的形式，其中例如片剂、胶囊剂、扁囊剂或贴剂可为一个剂量单位，且气雾剂形式的本发明的药物组合物的容器可容纳多个剂量单位。

[0439] 如下文更具体地描述的，在治疗以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症中，优选将通式(I)化合物以皮肤病学可接受的组合物形式给予至有需要的人的皮肤(即局部给药)。当这样的组合物在使用中(例如当将包含通式(I)化合物和皮肤病学可接受的赋形剂的皮肤病学组合物放置在有需要的人的皮肤上时)时，通式(I)化合物与患者的皮肤连续接触，由此影响治疗。

[0440] 在这样的皮肤病学组合物中能使用任何合适量的通式(I)化合物，只要所使用的量有效抑制从皮脂腺细胞产生的皮脂并在长时间内在组合物中保持稳定。优选地，稳定性持续长时间，例如多达约3年、多达1年或多达约6个月，其在皮肤病学可接受的组合物的制备、包装、船运和/或存储中为典型的。通式(I)化合物能为溶解状态，含有不溶部分的部分溶解状态或完全不溶的悬浮液。通式(I)化合物能以为皮肤病学组合物的约0.001重量％至约80重量％，约0.001重量％至约50重量％，约0.001重量％至约25重量％或约0.001重量％至约6重量％的浓度在本发明的皮肤病学组合物中存在。在一个实施方案中，通式(I)化合物能以皮肤病学组合物的约0.001重量％至约10重量％，约0.1重量％至约10重量％或约1.0重量％至约5.0重量％的浓度存在。在本发明的另一实施方案中，在约40％二甲基乙酰胺(DMA)/30％丙酮/30％乙醇中，局部给予的通式(I)化合物的皮肤病学制剂包含(以重量计)约3％的TOFA。

[0441] 本发明的皮肤病学组合物能为溶液剂、洗剂、泡沫剂、凝胶剂、乳膏剂和/或软膏剂的形式。优选地，皮肤病学组合物为局部制剂，例如凝胶剂、泡沫剂、乳膏剂或软膏剂。

[0442] 本发明的皮肤病学组合物能包含一种或多种充当进入毛囊皮脂腺单位的载体的“亲脂性溶剂”。用于本发明的亲脂性溶剂能为与水和/或低级链醇混溶并在25℃(约23.8mm Hg)下具有小于水的蒸汽压。用于本发明的亲脂性溶剂能为乙二醇、特别是丙二醇。特别地，丙二醇能源自聚乙二醇类，特别是分子量为200至20000的聚乙二醇。优选地，溶剂为部分乙二醇醚类。更具体地，本发明的亲脂性溶剂为二乙二醇单乙醚(transcutol)。如本文使用的，“二乙二醇单乙醚”(“DGME”)或“transcutol”是指2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇{CAS号001893}或乙氧基二甘醇。

[0443] 本发明的皮肤病学组合物还能包含一种或多种在25℃下具有大于或等于23.8mm

Hg的蒸汽压的“填充剂”。根据皮肤上的通式(I)化合物的浓度，填充剂应具有大于或等于亲脂性溶剂的蒸汽压。一种填充剂或填充剂组合总体的优选浓度范围能为皮肤病学组合物的约0.1重量％至约10重量％，更优选为约10重量％至约50重量％，更具体为约50重量％至约95重量％。本文使用的非限制性实例包括水和包括乙醇、2-丙醇和正丙醇在内的低级醇。更优选地，填充剂为水、乙醇和/或2-丙醇。具体地，填充剂为乙醇和/或水。

[0444] 本发明的皮肤病学组合物还能包含一种或多种用于提供润湿作用的“润湿剂”。优选地，润湿剂在组合物中保持稳定。能使用任何合适浓度的一种润湿剂或润湿剂的组合，只要产生的浓度提供期望的润湿作用。通常，润湿剂的合适量依赖所使用的具体的一种或多种润湿剂。一种润湿剂或润湿剂组合总体的优选浓度范围能为皮肤病学组合物的约0.1重量％至约70重量％，更优选为约5.0重量％至约30重量％，更具体为约10重量％至约25重量％。本文使用的非限制性实例包括甘油、多元醇和硅油。更优选地，润湿剂为甘油、丙二醇和/或环甲硅油。具体地，填充剂为甘油和/或环甲硅油。

[0445] 本发明的皮肤病学组合物还能包含增加最终溶液的粘度的胶凝剂。胶凝剂还能充当乳化剂。本皮肤病学组合物能形成透明凝胶和软凝胶，其应用于皮肤时能分解并变质，提供在皮肤上不干燥的凝胶。通常，胶凝剂的浓度和组合依赖最终产品的物理稳定性。胶凝剂的优选浓度范围能为皮肤病学组合物的约0.01重量％至约20重量％，更优选为约0.1重量％至约10重量％，更具体地为约0.5重量％至约5重量％。本文使用的非限制性实例包括纤维素、丙烯酸酯聚合物和丙烯酸酯交联聚合物类。优选为羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、普朗尼克PF127聚合物、卡波姆980、卡波姆1342和卡波姆940，更优选为羟丙基纤维素、普朗尼克PF127、卡波姆980和卡波姆1342，更具体为羟丙基纤维素(Klucel® EF、GF和/或HF)、普朗尼克PF127、卡波姆980和/或卡波姆1342(Pemulen® TR-1，TR-2和/或Carbopol® ETD2020)。

[0446] 本发明的皮肤病学组合物能包含一种或多种抗氧化剂、自由基清除剂和/或稳定剂，优选的浓度范围为皮肤病学组合物的约0.001重量％至约0.1重量％，更优选为约0.1重量％至约5重量％。本文使用的非限制性实例包括丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚、抗坏血酸棕榈酸酯、柠檬酸、维生素E、维生素E醋酸酯、维生素E-TPGS、抗坏血酸、托可索仑和没食子酸丙酯。更具体地，抗氧化剂能为抗坏血酸棕榈酸酯、维生素E醋酸酯、维生素E-TPGS、维生素E或丁基化羟基甲苯。

[0447] 本发明的皮肤病学组合物还能包含表现出抗菌和/或抗真菌性质的防腐剂。防腐剂还能存在于本发明的凝胶状皮肤病学组合物中以在其贮藏寿命中最小化细菌和/或真菌。本发明的皮肤病学组合物中的防腐剂的优选浓度范围能为皮肤病学组合物的约0.001重量％至约0.01重量％，更优选为约0.01重量％至约0.5重量％。本文使用的非限制性实例包括重氮烷基脲、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、四钠EDTA和羟基苯甲酸乙酯。更具体地，防腐剂为羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯的组合。

[0448] 皮肤病学组合物能任意包含一种或多种螯合剂。如本文使用的，术语“螯合剂(chelating agent)”或“螯合剂(chelator)“是指通过形成络合物从全身去除金属离子的那些皮肤有益剂使得金属离子不能容易地参与或催化化学反应。优选以皮肤病学组合物的约0.001重量％至约10重量％，更优选为约0.05重量％至约5.0重量％的浓度制备本文使用

的螯合剂。本文使用的非限制性实例包括EDTA、依地酸二钠、依地酸二钾、环糊精、依地酸三钠、依地酸四钠、柠檬酸、柠檬酸钠、葡萄糖酸和葡萄糖酸钾。具体地，螯合剂能为EDTA、依地酸二钠、依地酸二钾、依地酸三钠、或葡萄糖酸钾。

[0449] 能以任何美容学合适的形式提供本发明的皮肤病学组合物，优选为以洗剂或乳膏形式，但还能以软膏或油基形式以及可喷雾的液体形式(例如包含以美容学可接受的方式干燥的在基底、媒介物或载体中的TOFA的喷雾剂，当涂敷于皮肤时没有洗剂或软膏具有的油腻外观)。

[0450] 此外，本发明的皮肤病学组合物能包含一种或多种通常使用的相容的美容学可接受的佐剂，例如着色剂、芳香剂、润肤剂、润湿剂等以及诸如芦荟、甘菊等的植物学佐剂。

[0451] 在局部给予本发明的皮肤病学组合物中，在本发明的皮肤病学组合物的给药之前，能任选预先处理受治疗的人的皮肤(例如使用肥皂和水洗涤皮肤或使用醇类清洁剂清洗皮肤)。

[0452] 如下文详细描述的，在治疗以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态中，还能以药物可接受的组合物形式向有需要的人全身给予，优选口服给予通式(I)化合物或含通式(I)化合物的药物组合物。

[0453] 通过本领域技术人员已知的标准方法将通式(I)化合物与合适的药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合能制备口服给予的本发明的药物组合物。制备本发明的药物组合物使得在向人给予组合物时允许其中包含的通式(I)化合物为生物可利用的。

[0454] 可将口服给予的本发明的药物组合物配制成为粉末剂、颗粒剂、压缩片剂、丸剂、胶囊剂、口香糖剂、糯米纸剂或类似形式。这样的固体组合物通常包含一种或多种惰性稀释剂或可食用的载体。此外，可存在下列中的一种或多种：诸如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄芪胶或明胶的粘合剂；诸如淀粉、乳糖或糊精的赋形剂；诸如海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等的崩解剂；诸如硬脂酸镁或Sterotex的润滑剂；诸如胶状二氧化硅的助流剂；诸如蔗糖或糖精的甜味剂；诸如薄荷、水杨酸甲酯或桔子香精的调味剂；以及着色剂。

[0455] 当本发明的药物组合物为胶囊剂，例如明胶胶囊剂的形式时，其可包含除上述类型的物质之外的液体载体，例如聚乙二醇或油。

[0456] 口服给予的本发明的药物组合物还可为液体形式，例如酏剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂或悬浮剂。药物组合物还可任选包含甜味剂、防腐剂、染料/着色剂和增味剂中的一种或多种。

[0457] 本发明的液态药物组合物还可包含下列佐剂中的一种或多种：无菌水、盐水溶液(优选为生理盐水溶液)、林格氏溶液、等渗氯化钠、可充当溶剂或悬浮介质的诸如合成甘油单酯或甘油二酯的固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂；诸如苄醇或羟基苯甲酸甲酯的抗菌剂；诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠的抗氧化剂；诸如乙二胺四乙酸的螯合剂；诸如醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐的缓冲剂以及诸如氯化钠或右旋糖的用于调整肌肉弹性的试剂。

[0458] 当给予有需要的人时，本发明的液体药物组合物包含治疗有效量的通式(I)化合物。通常，该量为在所述组合物中至少0.01％的通式(I)化合物。该量可在组合物总重量的约0.1重量％至约70％之间变化优选的口服药物组合物以口服组合物的约1.0重量％至约50重量％的浓度包含通式(I)化合物。

[0459] 本发明的药物组合物可包含改变固体或液体剂量单位的物理形式的多种物质。例如，组合物可包含在活性成分周围形成包衣壳的物质。形成包衣壳的物质通常为惰性的，并可选自例如，糖、虫胶和其它肠溶包衣剂。或者，可在明胶胶囊中包装活性成分。

[0460] 固体或液体形式的本发明的药物组合物还可包含与通式(I)化合物结合的试剂，由此帮助通式(I)化合物的全身递送。发挥该能力的合适的试剂包括单克隆或多克隆抗体、蛋白质或脂质体。

[0461] 本发明药物组合物的全身给药还包括通过注射给药，例如皮下注射、静脉内注射、肌内注射、鞘内注射或腹膜内注射以及透皮给药、跨膜给药或肺部给药和无针注射给药。

[0462] 有用的可注射药物组合物包括在水或油媒介物中的活性化合物的无菌悬浮剂、溶液剂或乳剂。组合物还可包含配方试剂，例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。注射用药物组合物可以单位剂量形式存在，例如以安瓿或多剂量容器形式存在，并可包含加入的防腐剂。

[0463] 或者，在使用前，可以粉末形式提供可注射的药物组合物用于与合适的媒介物重构，所述媒介物包括但不限于无菌热源游离水、缓冲液、右旋糖溶液等。为了该目的，可通过诸如冻干和在使用前重构的任何本领域已知的技术将活性化合物即通式(I)化合物干燥。

[0464] 对于跨膜给药，将适于渗透屏障的渗透液用于制剂。这种渗透液在本领域是已知的。

[0465] 对于延迟递送，能以用于通过灌输或肌内注射给药的长效制剂的形式配制通式(I)化合物或其药物可接受的盐。可使用合适的聚合或疏水物质(例如可接受的油中的乳剂的形式)或离子交换树脂或以微溶的衍生物形式，例如微溶的盐形式配制通式(I)化合物或其药物可接受的盐。或者，可使用用于经皮吸收的以缓慢释放通式(I)化合物或其药物可接受的盐的粘合盘或片的形式制备的透皮递送体系。为该目的，渗入或渗透增强剂可用于促进活性化合物的透皮渗透。合适的透皮贴剂在例如第5,407,713号美国专利；第5,352,456号美国专利；第5,332,213号美国专利；第5,336,168号美国专利；第5,290,561号美国专利；第5,254,346号美国专利；第5,164,189号美国专利；第5,163,899号美国专利；第5,088,977号美国专利；第5,087,240号美国专利；第5,008,110号美国专利；以及第4,921,475号美国专利中进行描述。

[0466] 能采用通过使用第6,756,053号美国专利公开的技术的无针注射给予本发明药物组合物。

[0467] 或者，可使用其它药物递送体系用于本发明的药物组合物。脂质体和乳液是公知的可用于递送活性化合物或前药的递送媒介物的实例。尽管以较大的毒性为代价，但还可使用诸如二甲基亚砜(DMSO)的某些有机溶剂。

[0468] 若需要，可在可包含一个或多个含有活性化合物的单位剂型的包装或分配器设备中提供本发明的药物组合物。包装可例如包括金属或塑料薄膜，例如透明包装。包装或分配器设备可包含给药说明。

[0469] 可通过药物领域已知的方法或通过本文描述的方法制备如上所述的本发明的药物组合物。参见例如，Remington's Pharmaceutical Sciences(雷氏药学大全)，第18版，(Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania,1990)。

[0470] 以治疗有效量给予人本发明的药物组合物，所述治疗有效量根据包括通式(I)化合物的活性；通式(I)化合物的代谢稳定性和作用时间长短；人的年龄、体重、健康情况、性

别和饮食;给药模式和时间;排泄速度;药物组合;以及特殊的病症或疾病状态的严重程度在内的多种因素的变化而变化。通常,通式(I)化合物的治疗有效的每日剂量为(对于70kg的哺乳动物)约0.001mg/kg(即0.07mg)至约100mg/kg(即7.0gm),优选的治疗有效剂量为(对于70kg的哺乳动物)约0.01mg/kg(即0.7mg)至约50mg/kg(即3.5gm),更优选的治疗有效剂量为(对于70kg的哺乳动物)约1mg/kg(即70mg)至约25mg/kg(即1.75gm)。

[0471] 下列制剂实施例1-5提供了包含代表性的通式(I)化合物和一种或多种皮肤病学可接受的赋形剂的本发明的皮肤病学组合物。

[0472] 制剂实施例1

[0473] 皮肤病醇凝胶制剂

[0474] 下列制剂的产物为半固体透明凝胶剂。

[0475]

成分	百分比 w/w
通式(I)化合物	1.0
二乙二醇单乙醚，NF	32.0
托可索仑，NF	1.0
羟丙基纤维素，NF (Klucel®GF)	4.0
依地酸二钠	0.05
醇，脱水的，NF	61.95

[0476] 可按如下方式制备上述制剂。将醇和二乙二醇单乙醚混合。在混合时将托可索仑、依地酸二钠和通式(I)化合物溶解。加入羟丙基纤维素并在高速混合下快速和均匀分散。在均匀分散后从混合物中去除产物。

[0477] 制剂实施例2

[0478] 皮肤病水凝胶制剂

[0479] 下列制剂的产物为半固体透明软凝胶剂。

[0480]

成分	百分比 w/w
通式(I)化合物	1.0
二乙二醇单乙醚，NF	30.0
甘油，USP	5.0
托可索仑，NF	1.0
羟基苯甲酸甲酯，NF	0.1
羟基苯甲酸丙酯，NF	0.02
依地酸二钠	0.05
丙烯酸酯/C10-C30 丙烯酸烷基酯交聚物，NF	2.0
聚山梨醇酯 80，NF	0.1
三乙醇胺，NF	达到 pH 6.75
水，USP	达到 100.0

[0481] 可按如下方式制备上述制剂。将液体、二乙二醇单乙醚、甘油和水混合。加入聚山梨醇酯80和托可索仑并混合以溶解。加入通式(I)化合物并混合以溶解。加入依地酸二钠、羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯并混合以溶解。在高速混合下快速分散丙烯酸酯/C10-C30丙烯酸烷基酯交聚物直至获得均匀的混合物。在pH为约6.75下(当使用水稀释1:9时)在持续混合下加入三乙醇胺以获得粘稠的凝胶。

[0482] 制剂实施例3

[0483] 皮肤病学水醇凝胶制剂

[0484] 下列制剂的产物为半固体透明软凝胶剂。

[0485]

成分	百分比 w/w
通式(I)化合物	1.0
二乙二醇单乙醚，NF	30.0

[0486]

醇，NF	25.0
甘油，USP	5.0
托可索仑，NF	1.0
羟基苯甲酸甲酯，NF	0.1
羟基苯甲酸丙酯，NF	0.02
依地酸二钠	0.05
羟丙基纤维素，NF (Klucel®GF)	2.0
丙烯酸酯/C10-C30 丙烯酸烷基酯交聚物，NF	1.0
聚山梨醇酯 80，NF	0.05
三乙醇胺，NF	达到 pH 6.75
水，USP	达到 100.0

[0487] 可按如下方式制备上述制剂。将液体、二乙二醇单乙醚、甘油醇和水混合。加入聚山梨醇酯80和托可索仑并混合以溶解。加入通式(I)化合物并混合以溶解。加入依地酸二钠、羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯并混合以溶解。在高速混合下快速分散丙烯酸酯/C10-C30丙烯酸烷基酯交聚物和羟丙基纤维素直至获得均匀的混合物。在pH为约6.75下(当使用水稀释1:9时)在持续混合下加入三乙醇胺以获得粘稠的凝胶。

[0488] 制剂实施例4

[0489] 皮肤病学乳霜制剂

[0490] 还可以乳膏形式配制通式(I)化合物，其实例如下：

[0491]

成分	百分比 w/w
通式(I)化合物	1.0
二乙二醇单乙醚，NF	20.0
白色矿脂	5.0
肉豆蔻酸异丙酯	5.0
十六十八醇	5.0
三月桂醇聚醚-4 磷酸酯	1.0
托可索仑，NF	1.0
环甲硅油，NF	5.0

[0492]

羟基苯甲酸甲酯，NF	0.2
羟基苯甲酸丙酯，NF	0.04
依地酸二钠	0.05
卡波姆 940	0.15
丙烯酸酯/C10-C30 丙烯酸烷基酯交聚物，NF	0.15
三乙醇胺，NF	达到 pH 6.75
水，USP	达到 100.0

[0493] 可按如下方式制备上述制剂：

[0494] A.水相

[0495] 将水和二乙二醇单乙醚混合在一起。加入托可索仑并混合以溶解。加入通式(I)化合物并混合以溶解。加入三月桂醇聚醚-4磷酸酯、依地酸二钠、羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯并混合以溶解。在高速混合下快速分散丙烯酸酯/C10-C30丙烯酸烷基酯交聚物和卡波姆940直至获得均匀的混合物。将产生的混合物加热，同时在约65℃至约75℃的温度下搅拌以形成溶液。

[0496] B.油相

[0497] 在单独的容器中将白色凡士林、环甲硅油、肉豆蔻酸异丙酯和十六十八醇混合并在约65℃至约75℃的温度下完全熔化并搅拌。

[0498] C.当搅拌水相时，缓慢加入油相直至获得均匀的乳液。在约6.75的pH下将三乙醇胺缓慢加入至产生的乳液以获得乳膏。伴随持续的合将产物冷却至25℃。

[0499] 制剂实施例5

[0500] 皮肤病学泡沫制剂

[0501] 还可以泡沫形式制备通式(I)化合物，其实例如下：

[0502]

成分	百分比 w/w*
通式(I)化合物	1.0
二乙二醇单乙醚，NF	25.0
硬脂醇，NF	8.0
月桂醇聚醚-23，NF	0.5

[0503]

PEG-100 硬脂酸酯	1.0
托可索仑，NF	1.0
羟基苯甲酸丙酯，NF	0.3
依地酸二钠	0.05
丙烯酸酯/C10-C30 丙烯酸烷基酯交聚物，NF	0.2
三乙醇胺，NF	达到 pH 6.75
水，USP	达到 100.0

[0504] *推进剂为最终制剂的4.0重量%。推进剂为单一的气体或气体混合物。合适的气体包括丁烷、异丁烷、丙烷、异丙烷和异戊烷。

[0505] 可按如下方式制备上述制剂：

[0506] A.水相

[0507] 将水和二乙二醇单乙醚混合。加入托可索仑并混合以溶解。加入TOFA并混合以溶解。加入依地酸二钠和羟基苯甲酸丙酯并混合以溶解。在高速混合下快速分散丙烯酸酯/C10-C30丙烯酸烷基酯交聚物直至获得均匀的混合物。将产生的混合物加热，同时在约60℃至约70℃的温度下搅拌以溶解。

[0508] B.油相

[0509] 在单独的容器中将硬脂醇、月桂醇聚醚-23和PEG-100硬脂酸酯混合并伴随搅拌在约60℃至约70℃的温度下完全熔化。

[0510] C.当搅拌水相时，缓慢加入油相直至获得均匀的乳液。加入三乙醇胺以提供期望的pH。伴随持续的混合将产生的制剂冷却至25℃。在使用推进剂的压力下，在合适的气封容器中包装所述制剂。

[0511] 联合治疗

[0512] 在以皮脂腺功能亢进为特征的皮肤病症或疾病状态的治疗中可有效地将本发明的化合物与一种或多种其它治疗剂组合。例如，结合其它治疗剂，可同时、相继或单独给予本发明的化合物，所述其它治疗剂包括但不限于：

[0513] • 局部/口服抗生素，例如克林霉素、四环素、二甲胺四环素、多西环素、红霉素、甲氧苄啶和阿奇霉素；

[0514] • 类视黄醇，例如爱优痛®、维甲酸、他扎罗汀和阿达帕林；

[0515] • 过氧化苯甲酰；

[0516] • 蓝色/红色光；

[0517] • 光动力疗法(PDT)；

[0518] • 抗雄激素化合物，例如PSK 3841；

[0519] • 5-α还原酶I型抑制剂；

[0520] • 粉刺消除剂(comedolytics)，例如水杨酸、壬二酸、硫和间苯二酚。

[0521] 如本文使用的“组合”是指本发明化合物与一种或多种用于治疗皮肤病症或疾病状态的另外的治疗剂的任何混合物或排列。除非上下文另外清楚规定，“组合”可包括同时或相继递送本发明的化合物与一种或多种治疗剂。除非上下文另外清楚规定，“组合”可包含本发明化合物(例如包含本发明的化合物和皮肤病学可接受的赋形剂的皮肤病学组合物或药物组合物)与另一治疗剂的剂型。除非上下文另外清楚规定，“组合”可包括本发明的化合物与另一治疗剂的给药途径。除非上下文另外清楚规定，“组合”可包括包含本发明的化合物与另一治疗剂的组合物。剂型、给药途径以及皮肤病学组合物和药物组合物包括但不限于本文描述的那些。

[0522] 本说明书涉及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开均以其整体内容通过引用并入本文。

[0523] 尽管已经详细描述上述发明以帮助理解，但显然在附加的权利要求范围内可实施某些改变和修改。因此，将所描述的实施方案视为例示性的而非限制性的，并且本发明不受本文提供的细节的限制，而可以在附加的权利要求的范围和等效物内进行修改。

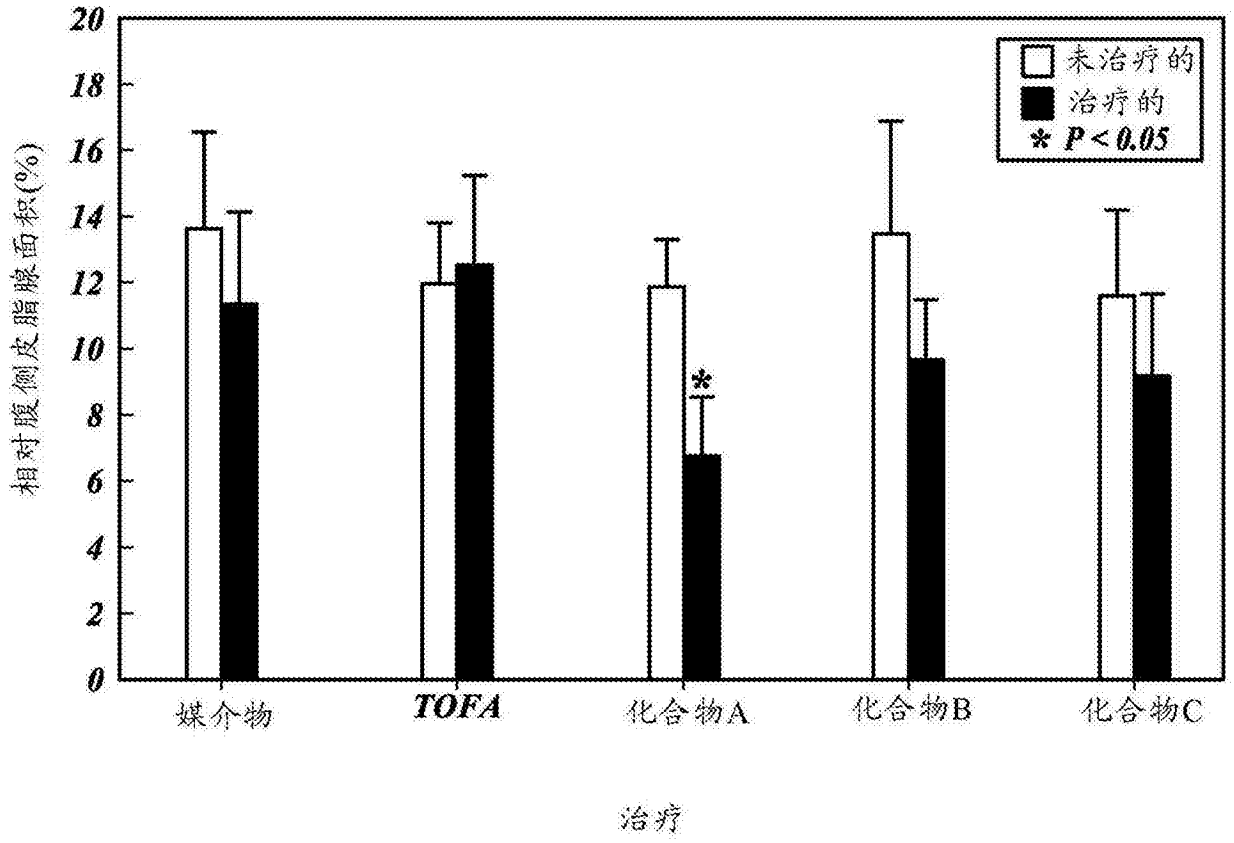

20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
相对腹侧皮脂腺面积(%)
未治疗的
治疗的
* P < 0.05
*
媒介物
TOFA
化合物A
化合物B
化合物C
治疗

图1

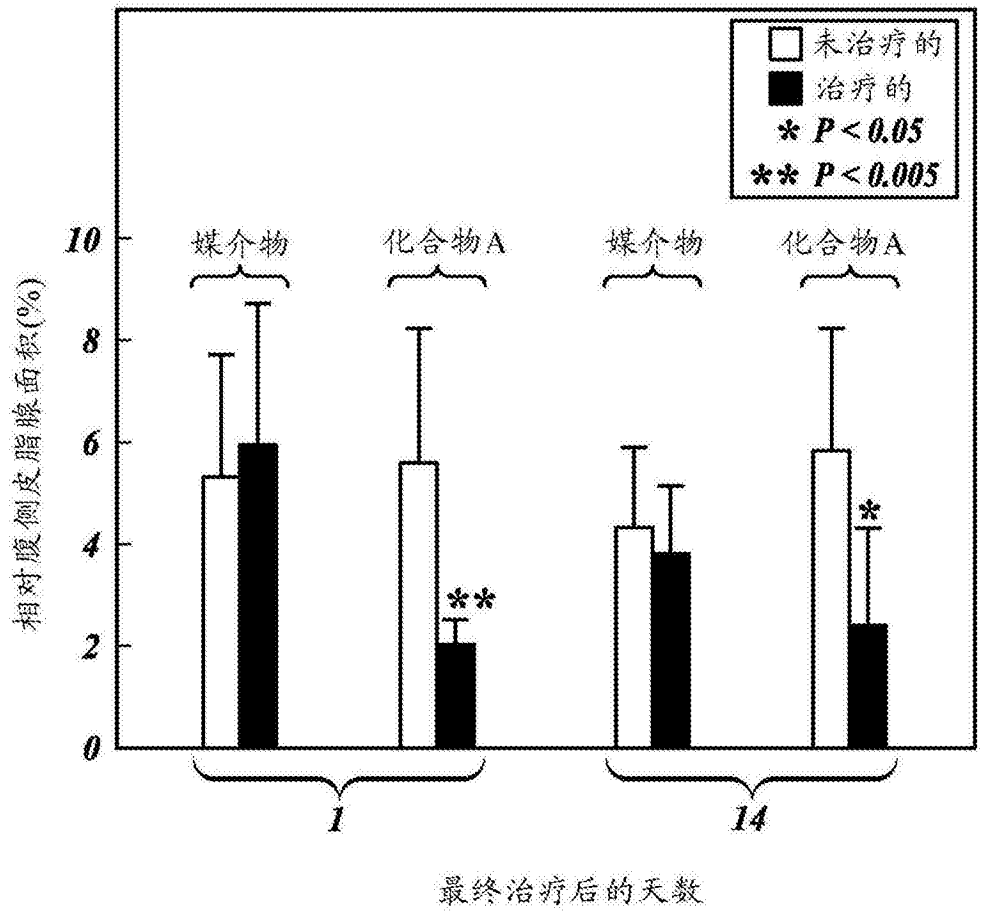

未治疗的
治疗的
* P < 0.05
** P < 0.005
媒介物
化合物A
媒介物
化合物A
相对腹侧皮脂腺面积(%)
10
8
6
4
2
0
**
*
1
14
最终治疗后的天数

图2

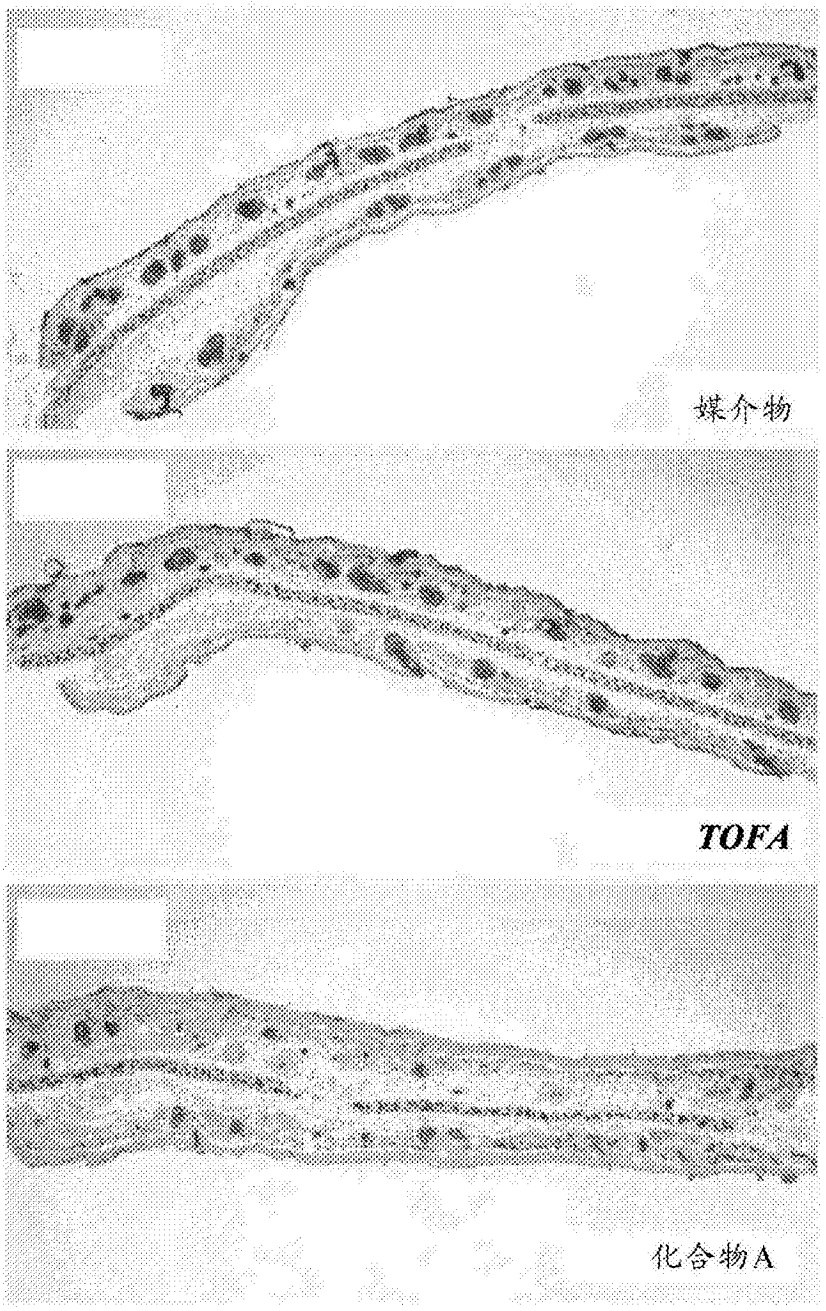


图3