



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103221045 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 24

(21) 申请号 201180054569. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 09. 16

A61K 31/4174(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/04(2006. 01)

61/383, 370 2010. 09. 16 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 05. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/051979 2011. 09. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02012/037484 EN 2012. 03. 22

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 M·I·蒂巴斯 周健雄

J·E·多纳罗 M·E·贾斯特

D·W·吉尔 王黎明

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 张广育 姜建成

权利要求书4页 说明书24页 附图2页

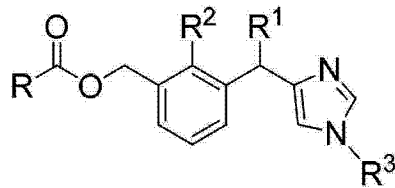
(54) 发明名称

用于治疗皮肤疾病和病状的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基) 乙基)-2- 甲基苯基] 甲醇的酯前药

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法, 所述方法包括施用治疗有效量的组合物, 所述组合物包含 [3-(1-(1H-咪唑-4-基) 乙基)-2- 甲基苯基] 甲醇的酯前药或其对映异构体; 含有所述物质的药物组合物; 以及所述物质作为药品的用途。

1. 一种用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含具有式 I 的化合物、其个别对映异构体、其个别非对映异构体、其水合物、其溶剂化物、其结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,



式 I

其中

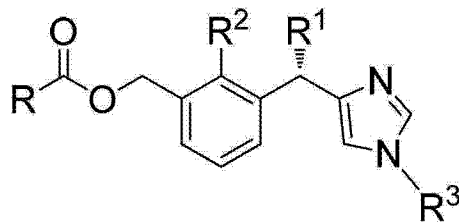
R¹ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R² 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R³ 为 H、C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基;且

R 为 C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述化合物具有式 II、其个别非对映异构体、其水合物、其溶剂化物、其结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,



式 II

其中

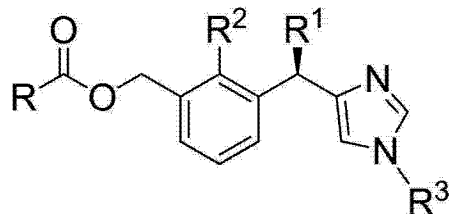
R¹ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R² 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R³ 为 H、C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基;且

R 为 C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述化合物具有式 III、其个别非对映异构体、其水合物、其溶剂化物、其结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,



式 III

其中

R¹ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R² 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R³ 为 H、C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基；并且

R 为 C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基。

4. 根据权利要求 2 所述的方法，其中 R¹ 为 C₁₋₃ 烷基，R² 为 C₁₋₃ 烷基，R³ 为 H 并且 R 为 C₁₋₁₀ 烷基。

5. 根据权利要求 2 所述的方法，其中 R¹ 为甲基，R² 为甲基，R³ 为 H 并且 R 为 C₁₋₄ 烷基。

6. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述化合物选自：

异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

乙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

苯甲酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-(2-氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；以及

2-氨基-3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。

7. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述化合物选自：

异丁酸 3-[(S)-1-(1-异丁酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-[1-(2,2-二甲基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；

乙酸 3-[(S)-1-(1-乙酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

苯甲酸 3-[(S)-1-(1-苯甲酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

3-甲基-丁酸 2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯；

苯基-丙酸 2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-苯基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯；

2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

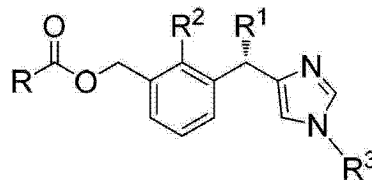
2-(2-叔丁氧羰基氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；以及

2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

基酯。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述疾病选自:酒渣鼻、晒斑、慢性晒伤、不连续红斑、银屑病、特应性皮炎、绝经期相关潮热、睾丸切除术产生的潮热、特应性皮炎、光老化、脂溢性皮炎、痤疮、过敏性皮炎、刺激性皮炎、面部毛细血管扩张(以前存在的小血管的扩张)、肥大性酒渣鼻(伴有小囊扩张的鼻肥大)、红色球状鼻、痤疮样皮疹(可渗出或结痂)、面部烧灼或刺痛感、眼睛受刺激并充血和溢泪、伴有皮肤血管扩张的皮肤活动过度、莱尔氏综合征、斯蒂文斯-约翰逊综合征、轻型多形红斑、重型多形红斑和其它炎症性皮肤病。导致酒渣鼻的皮肤病状可由以下引起:摄入辛辣食物、酒精、巧克力、热的或含酒精的饮料、温度变化、热、暴露于紫外线或红外线辐射、暴露于低相对湿度、皮肤暴露于强风或空气流、皮肤暴露于表面活性剂、刺激物、刺激性皮肤病局部药剂和化妆品。

9. 一种制品,其包括包装材料和包含于所述包装材料中的药剂,其中所述药剂在治疗上有效地用于治疗皮肤疾病和皮肤病状,并且其中所述包装材料包括指示所述药剂可用于治疗皮肤疾病和皮肤病状的标签,并且其中所述药剂包含有效量的式 II 化合物、其个别非对映异构体、其水合物、其溶剂化物、其结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,



式 II

其中

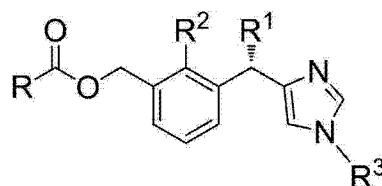
R^1 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

R^2 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基;并且

R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。

10. 一种用于治疗受试者的皮肤疾病和皮肤病状的药物组合物,其包含具有以下结构的化合物



式 II

其中

R^1 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

R^2 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基;并且

R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。

11. 如权利要求 10 所述的药物组合物,其中所述化合物选自:

异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯;

2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
乙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
苯甲酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
2-(2-氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；以及
2-氨基-3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。

用于治疗皮肤疾病和病状的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药

[0001] Mohammed I. Dibas, Ken Chow, Liming Wang, Michael E. Garst, John E. Donello 以及 Daniel W. Gil

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求 2010 年 9 月 16 日提交的美国临时专利申请号 61/383,370 的优先权, 其整个公开内容以引用方式并入本文。

[0004] 发明背景

1. 发明领域

[0005] 本发明涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法, 所述方法包括施用治疗有效量的组合物, 所述组合物包含 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药或其对映异构体。

[0006] 2. 相关技术的概述

[0007] 三种 α -1 和三种 α -2 肾上腺素受体已经通过分子和药理学方法来表征。这些 α 受体的活化引起具有有用治疗应用的生理应答。

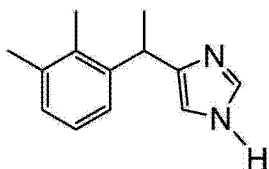
[0008] 一般被称为美托咪定 (medetomidine) 的化合物 4-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-3H-咪唑是用于使动物镇静的 α 2 肾上腺素激动剂。美托咪定的 (S) 对映异构体 (S)-4-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-3H-咪唑一般被称为右美托咪定 (dexmedetomidine), 这种物质的盐酸盐也被指示为可用作猫和狗的镇静剂或止痛药。

[0009] 右美托咪定的代谢物是 (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇, 连同其外消旋混合物, 即化合物 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇, 被描述于 Hui, Y.-H 等的 *Journal of Chromatography*, (1997), 762(1+2), 281-291 的文献中。

[0010] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇描述于 Stoilov 等的在 *Journal of Heterocyclic Chemistry* (1993), 30(6), (1645-1651) 中的 “Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4' (5')-imidazolylmethyl groups” 中。

[0011] Kavanagh 等在 *Journal of Chemical Research, Synopses* (1993), (4), 152-3 中的 “Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane” 中描述了 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇。

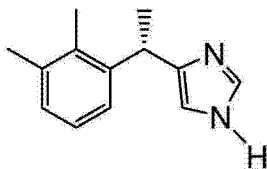
[0012]



美托咪定

4-(1-(2,3-二甲基苯基)乙基-1H-咪唑

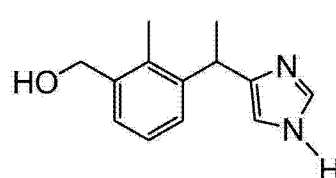
CAS 86347-14-0



右美托咪定

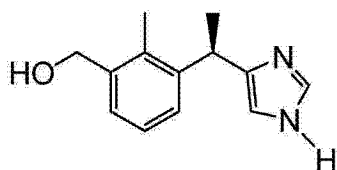
(S)-4(1-(2,3-二甲基苯基)乙基)-1H-咪唑

CAS 189255-79-6



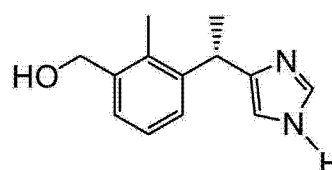
(3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇

CAS 128366-50-7



(R)-3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇

CAS 1240244-32-9



(S)-3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇

CAS 189255-79-6

[0013] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇]由Salonen等在Xenobiotica(1990),20(5),471-80中的“Biotransformation of Medetomidine in the Rat”中加以描述。

[0014] PCT国际申请W02010093930A1公开了[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇]以及其(S)和(R)对映异构体。

[0015] 相关技术的概述

[0016] 三种 α -1和三种 α -2肾上腺素受体已经通过分子和药理学方法来表征。这些 α 2受体的活化引起生理应答并且具有有用的治疗作用。

[0017] 本发明涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇]的酯前药。在酯官能水解和/或酶促裂解之后,母体化合物[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇]被释放以便充当 α 2肾上腺素受体的选择性调节剂。

[0018] 在另一方面,本发明涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇]的酯前药;或含有所述物质的药物组合物。在酯官能水解和/或酶促裂解之后,母体化合物,即活性代谢物(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇]被释放以便充当 α 2肾上腺素受体的选择性调节剂。

[0019] 在另一方面,本发明涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇]的酯前药;或含有所述物质的药物组合物。在酯官能水解和/或酶促裂解之后,母体化合物(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇]被释放以便充当 α 2肾上腺素受体的选择性调节剂。

[0020] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药将适用于在包括人类的哺乳动物中治疗或预防一系列皮肤疾病和皮肤病状,包括但不限于:酒渣鼻、晒斑、慢性晒伤、不连续红斑(discreet erythemas)、银屑病、特应性皮炎、绝经期相关潮热、睾丸切除术产生的潮热、特应性皮炎、光老化、脂溢性皮炎、痤疮、过敏性皮炎、刺激性皮炎、面部毛细血管扩张(以前存在的小血管的扩张)、肥大性酒渣鼻(伴有小囊扩张的鼻肥大)、红色球状鼻、痤疮样皮疹(可渗出或结痂)、面部烧灼或刺痛感、眼睛受刺激并充血和溢泪、伴有皮肤血管扩张的皮肤活动过度、莱尔氏综合征(Lyell's syndrome)、斯蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome)、轻型多形红斑、重型多形红斑和其它炎症性皮肤病。导致酒渣鼻的皮肤病状可由以下引起:摄入辛辣食物、酒精、巧克力、热的或含酒精的饮料、温度变化、热、暴露于紫外线或红外线辐射、暴露于低相对湿度、皮肤暴露于强风或空气流、皮肤暴露于表面活性剂、刺激物、刺激性皮肤病局部药剂和化妆品。

[0021] 附图简述

[0022] 图1示出[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇、化合物2-特戊酸酯衍生物前药、和化合物1-2-甲基丙酸酯衍生物前药的呈通量形式的经皮吸收速率。

[0023] 图2示出[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇、化合物2-特戊酸酯衍生物前药、和化合物1-2-甲基丙酸酯衍生物前药在每个皮肤层中的分布。

[0024] 发明详述

[0025] 本发明涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药、(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药和(R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0026] 如本文使用,术语“受试者”是指人类患者。

[0027] 在一个优选实施方案中,本发明涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含(S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。在酯官能水解和/或酶促裂解之后,母体化合物,即活性代谢物(S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇被释放以便充当 α_2 肾上腺素受体的选择性调节剂。

[0028] 在本发明的一方面,提供用于治疗有需要的患者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0029] 在本发明的另一方面,提供用于治疗有需要的患者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0030] 在本发明的另一方面,提供用于治疗有需要的患者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0031] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗或改善皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述皮肤疾病和皮肤病状包括但不限于:酒渣鼻、晒斑、慢性晒伤、不连续红斑、银屑病、特应性皮炎、绝经期相关潮热、睾丸切除术产生的潮热、特应性皮炎、光老化、脂溢性皮炎、痤疮、过敏性皮炎、刺激性皮炎、面部毛细血管扩张(以前存在的小血管的扩张)、肥大性酒渣鼻(伴有小囊扩张的鼻肥大)、红色球状鼻、痤疮样皮疹(可渗出或结痂)、面部烧灼或刺痛感、眼睛受刺激并充血和溢泪、伴有皮肤血管扩张的皮肤活动过度、莱尔氏综合征、斯蒂文斯-约翰逊综合征、轻型多形红斑、重型多形红斑和其它炎症性皮肤病。导致酒渣鼻的皮肤病状可由以下引起:摄入辛辣食物、酒精、巧克力、热的或含酒精的饮料、温度变化、热、暴露于紫外线或红外线辐射、暴露于低相对湿度、皮肤暴露于强风或空气流、皮肤暴露于表面活性剂、刺激物、刺激性皮肤病局部药剂和化妆品。

[0032] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗或改善皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述皮肤疾病和皮肤病状包括但不限于:酒渣鼻、晒斑、慢性晒伤、不连续红斑、银屑病、特应性皮炎、绝经期相关潮热、睾丸切除术产生的潮热、特应性皮炎、光老化、脂溢性皮炎、痤疮、过敏性皮炎、刺激性皮炎、面部毛细血管扩张(以前存在的小血管的扩张)、肥大性酒渣鼻(伴有小囊扩张的鼻肥大)、红色球状鼻、痤疮样皮疹(可渗出或结痂)、面部烧灼或刺痛感、眼睛受刺激并充血和溢泪、伴有皮肤血管扩张的皮肤活动过度、莱尔氏综合征、斯蒂文斯-约翰逊综合征、轻型多形红斑、重型多形红斑和或其它炎症性皮肤病,所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0033] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗或改善皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述皮肤疾病和皮肤病状包括但不限于:酒渣鼻、晒斑、慢性晒伤、不连续红斑、银屑病、特应性皮炎、绝经期相关潮热、睾丸切除术产生的潮热、特应性皮炎、光老化、脂溢性皮炎、痤疮、过敏性皮炎、刺激性皮炎、面部毛细血管扩张(以前存在的小血管的扩张)、肥大性酒渣鼻(伴有小囊扩张的鼻肥大)、红色球状鼻、痤疮样皮疹(可渗出或结痂)、面部烧灼或刺痛感、眼睛受刺激并充血和溢泪、伴有皮肤血管扩张的皮肤活动过度、莱尔氏综合征、斯蒂文斯-约翰逊综合征、轻型多形红斑、重型多形红斑和或其它炎症性皮肤病,所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0034] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗或改善皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述皮肤疾病和皮肤病状包括但不限于:酒渣鼻、晒斑、慢性晒伤、不连续红斑、银屑病、特应性

皮炎、绝经期相关潮热、睾丸切除术产生的潮热、特应性皮炎、光老化、脂溢性皮炎、痤疮、过敏性皮炎、刺激性皮炎、面部毛细血管扩张（以前存在的小血管的扩张）、肥大性酒渣鼻（伴有小囊扩张的鼻肥大）、红色球状鼻、痤疮样皮疹（可渗出或结痂）、面部烧灼或刺痛感、眼睛受刺激并充血和溢泪、伴有皮肤血管扩张的皮肤活动过度、莱尔氏综合征、斯蒂文斯-约翰逊综合征、轻型多形红斑、重型多形红斑和或其它炎症性皮肤病，所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成：施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成：治疗有效量的 (R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药，或其互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0035] 在本发明的另一个方面，提供用于治疗皮肤疾病和病状的方法，所述皮肤疾病和病状包括但不限于酒渣鼻，其是由以下引起：摄入辛辣食物、巧克力、酒精、热的或含酒精的饮料、温度变化、热、暴露于紫外线或红外线辐射、暴露于低相对湿度、皮肤暴露于强风或空气流、皮肤暴露于表面活性剂、刺激物、刺激性皮肤病局部药剂和化妆品。

[0036] 在本发明的另一个方面，提供用于治疗皮肤疾病和病状的方法，所述皮肤疾病和病状包括但不限于酒渣鼻，其是由以下引起：摄入辛辣食物、巧克力、酒精、热的或含酒精的饮料、温度变化、热、暴露于紫外线或红外线辐射、暴露于低相对湿度、皮肤暴露于强风或空气流、皮肤暴露于表面活性剂、刺激物、刺激性皮肤病局部药剂和化妆品，所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成：施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成：治疗有效量的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药，或其互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0037] 在本发明的另一个方面，提供用于治疗皮肤疾病和病状的方法，所述皮肤疾病和病状包括但不限于酒渣鼻，其是由以下引起：摄入辛辣食物、巧克力、酒精、热的或含酒精的饮料、温度变化、热、暴露于紫外线或红外线辐射、暴露于低相对湿度、皮肤暴露于强风或空气流、皮肤暴露于表面活性剂、刺激物、刺激性皮肤病局部药剂和化妆品，所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成：施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成：治疗有效量的 (S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药，或其互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0038] 在本发明的另一个方面，提供用于治疗皮肤疾病和病状的方法，所述皮肤疾病和病状包括但不限于酒渣鼻，其是由以下引起：摄入辛辣食物、巧克力、酒精、热的或含酒精的饮料、温度变化、热、暴露于紫外线或红外线辐射、暴露于低相对湿度、皮肤暴露于强风或空气流、皮肤暴露于表面活性剂、刺激物、刺激性皮肤病局部药剂和化妆品，所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成：施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成：治疗有效量的 (R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药，或其互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0039] 在本发明的另一个方面，提供用于治疗皮肤疾病和皮肤病状的方法，其中包含治疗有效量的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药、基本上由所述物

质组成或由所述物质组成的药物组合物选自局部皮肤施用、直接注射、可进一步增强较长作用持续时间的施用和制剂,例如缓慢释放球团、混悬液、凝胶、溶液、乳膏、洗液、药膏、泡沫、乳液、微乳液、牛奶、血清、气溶胶、喷雾剂、分散液、微胶囊、囊泡、微米颗粒、纳米颗粒、湿布、干布、面巾。

[0040] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗皮肤疾病和皮肤病状的方法,其中包含治疗有效量的(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药、基本上由所述物质组成或由所述物质组成的药物组合物选自局部皮肤施用、直接注射、可进一步增强较长作用持续时间的施用和制剂,例如缓慢释放球团、混悬液、凝胶、溶液、乳膏、洗液、药膏、泡沫、乳液、微乳液、牛奶、血清、气溶胶、喷雾剂、分散液、微胶囊、囊泡、微米颗粒、纳米颗粒、湿布、干布、面巾。

[0041] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗皮肤疾病和皮肤病状的方法,其中包含治疗有效量的(R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药、基本上由所述物质组成或由所述物质组成的药物组合物选自局部皮肤施用、直接注射、可进一步增强较长作用持续时间的施用和制剂,例如缓慢释放球团、混悬液、凝胶、溶液、洗液、乳膏、药膏、泡沫、乳液、微乳液、牛奶、血清、气溶胶、喷雾剂、分散液、微胶囊、囊泡、微米颗粒、纳米颗粒、湿布、肥皂、洁肤皂、干布、面巾。

[0042] 在本发明的另一个方面,提供减少与局部施用的治疗有效量的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇、(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇或(R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药的酒渣鼻治疗方案相关的皮肤刺激的方法,用治疗有效量的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇、(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇或(R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药来治疗毛细血管扩张的方法,并且因此它还包括减少与酒渣鼻的出现相关的发红的方法。

[0043] 本发明在结合局部施用的或口服的酒渣鼻治疗剂来使用时是有利的,所述治疗剂例如维甲酸(异维甲酸)、甲硝哒唑、四环素(脱氧土霉素)、植物鞘氨醇、抗细菌剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂、消炎剂、抗组胺剂、抗痒疹剂、麻醉药、抗病毒剂、角质层分离剂、抗自由基剂、抗皮脂溢剂、去头屑剂、抗痤疮剂、防晒霜和阳光阻断剂,和改变皮肤分化、增殖和色素沉着中的至少一种作用的活性剂。

[0044] 本发明在结合局部施用的或口服的酒渣鼻治疗剂来使用时是有利的,所述治疗剂例如维甲酸(异维甲酸)、甲硝哒唑、四环素(脱氧土霉素)、植物鞘氨醇、抗细菌剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂、消炎剂、抗组胺剂、抗痒疹剂、麻醉药、抗病毒剂、角质层分离剂、抗自由基剂、抗皮脂溢剂、去头屑剂、抗痤疮剂、防晒霜和阳光阻断剂,和改变皮肤分化、增殖和色素沉着中的至少一种作用的活性剂,所述使用方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0045] 本发明在结合局部施用的或口服的酒渣鼻治疗剂来使用时是有利的,所述治疗剂例如维甲酸(异维甲酸)、甲硝哒唑、四环素(脱氧土霉素)、植物鞘氨醇、抗细菌剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂、消炎剂、抗组胺剂、抗痒疹剂、麻醉药、抗病毒剂、角质层分离剂、抗自由基

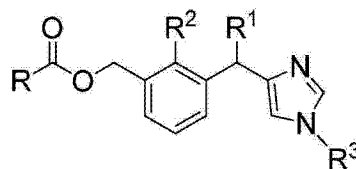
剂、抗皮脂溢剂、去头屑剂、抗痤疮剂、防晒霜和阳光阻断剂,和改变皮肤分化、增殖和色素沉着中的至少一种作用的活性剂,所述使用方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0046] 本发明在结合局部施用的或口服的酒渣鼻治疗剂来使用时是有利的,所述治疗剂例如维甲酸(异维甲酸)、甲硝哒唑、四环素(脱氧土霉素)、植物鞘氨醇、抗细菌剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂、消炎剂、抗组胺剂、抗痒疹剂、麻醉药、抗病毒剂、角质层分离剂、抗自由基剂、抗皮脂溢剂、去头屑剂、抗痤疮剂、防晒霜和阳光阻断剂,和改变皮肤分化、增殖和色素沉着中的至少一种作用的活性剂,所述使用方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0047] “前药”常常通过术语“代谢可裂解衍生物”来提及,它是指在体内例如通过在血液中水解而快速转化成根据本发明的母体化合物的化合物形式。因此,前药是携带以下基团的化合物:在展现其药理作用之前这些基团通过生物转化被去除。这些基团包括容易在体内从携带它的化合物上裂解的部分,所述化合物在裂解之后保持药理活性或变得具有药理活性。这些代谢可裂解基团形成本领域技术人员熟知的类别。它们包括但不限于诸如以下基团:烷酰基(即乙酰基、丙酰基、丁酰基等)、未取代和取代的碳环芳酰基(例如苯甲酰基、取代的苯甲酰基以及1-萘甲酰基和2-萘甲酰基)、烷氧基羰基(例如乙氧基羰基)、三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和三乙基甲硅烷基)、与二羧酸(例如琥珀酰基)形成的单酯、磷酸酯、硫酸酯、磺酸酯、磺酰基、亚磺酰基等。携带这些代谢可裂解基团的化合物具有以下优势:由于存在代谢可裂解基团而赋予母体化合物提高的溶解性和/或吸收速率,它们可展现改进的生物利用率。(T. Higuchi 和 V. Stella 的“Pro-drugs as Novel Delivery System”, A. C. S. 讨论会专题论文集第14卷;“Bioreversible Carriers in Drug Design”Edward B. Roche 编, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)。

[0048] 在一方面,本发明因此涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含具有式 I 的化合物、其个别对映异构体、其个别非对映异构体、其个别水合物、其个别溶剂化物、其个别结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,

[0049]



[0050] 式 I

[0051] 其中

[0052] R^1 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

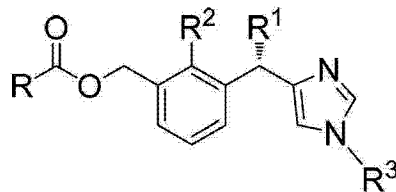
[0053] R^2 为 H 或 C_{1-3} 烷基；

[0054] R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基；并且

[0055] R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。

[0056] 在一个优选的方面，本发明因此涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法，所述方法包括施用治疗有效量的组合物，所述组合物包含具有式 II 的化合物、其个别非对映异构体、其个别水合物、其个别溶剂化物、其个别结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐，

[0057]



[0058] 式 II

[0059] 其中

[0060] R^1 为 H 或 C_{1-3} 烷基；

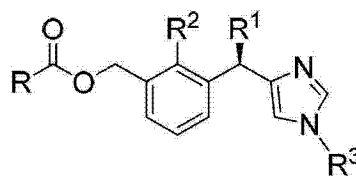
[0061] R^2 为 H 或 C_{1-3} 烷基；

[0062] R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基；并且

[0063] R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。

[0064] 在另一方面，本发明因此涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的皮肤疾病和皮肤病状的方法，所述方法包括施用治疗有效量的组合物，所述组合物包含具有式 III 的化合物、其个别非对映异构体、其个别水合物、其个别溶剂化物、其个别结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐，

[0065]



[0066] 式 III

[0067] 其中

[0068] R^1 为 H 或 C_{1-3} 烷基；

[0069] R^2 为 H 或 C_{1-3} 烷基；

[0070] R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基；并且

[0071] R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。

[0072] 在另一方面，本发明涉及药物组合物，所述药物组合物含有 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药作为活性成分以用于治疗皮肤疾病和皮肤病状。

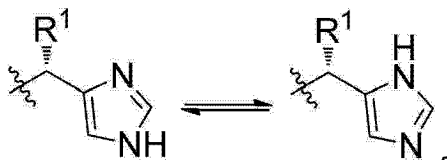
[0073] 在另一方面，本发明涉及药物组合物，所述药物组合物含有 (S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药作为活性成分以用于治疗皮肤疾病和皮肤病状。

H。

[0091] 通常 R 为 C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基。优选 R 为甲基、异丁基、叔丁基、异丙基、乙基苯基、苯基、2-氨基-1-苯基乙基、2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-2-甲基-丙-1-基、1-氨基-2-甲基-丙-1-基、2-(2-氨基-乙酰氨基)-2-甲基-丙-1-基。最优选 R 基团为叔丁基、异丙基。

[0092] 如本文使用，“互变异构体”是指在相邻单键与双键之间的质子的迁移。互变异构过程是可逆的。本文描述的化合物可经历在化合物的物理特性内的任何可能的互变异构。以下是可在本文描述的化合物中发生的互变异构实例：

[0093]



[0094] 本发明的化合物为：

[0095] 异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0096] 2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0097] 乙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0098] 苯甲酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0099] 3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0100] 3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0101] 2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0102] 2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0103] 2-(2-氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0104] 2-氨基-3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。

[0105] 本发明的中间体为：

[0106] 异丁酸 3-[(S)-1-(1-异丁酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0107] 2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-[1-(2,2-二甲基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0108] 乙酸 3-[(S)-1-(1-乙酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0109] 苯甲酸 3-[(S)-1-(1-苯甲酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0110] 3-甲基-丁酸 2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯；

[0111] 苯基-丙酸 2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-苯基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯；

[0112] 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0113] 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0114] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0115] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0116] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

[0117] 2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。

[0118] 式 I、式 II 和式 III 的一些化合物以及一些它们的中间体在其结构中具有至少一个立体中心。此立体中心可存在于 (R) 或 (S) 构型中, 所述 (R) 和 (S) 标记法与 Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13 中描述的规则相一致来使用。

[0119] 术语“药学上可接受的盐”是指保持上述识别化合物的所需生物活性并且展现最小或没有非所要毒性效应的盐或络合物。根据本发明的“药学上可接受的盐”包括式 I、式 II 或式 III 的化合物能够形成的治疗活性、无毒碱或酸式盐形式。

[0120] 以碱形式在其游离形式下出现的式 I、式 II 或式 III 化合物的酸加成盐形式可通过用合适酸处理游离碱来获得, 所述酸例如无机酸, 例如但是不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等; 或有机酸, 例如但是不限于柠檬酸、乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、苹果酸、延胡索酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、棕榈酸、褐藻酸、多聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸, 和多聚半乳糖醛酸, 以及碱加成盐, 例如与如钠、钾和钙等的碱金属和碱土金属形成的那些碱加成盐 (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (编), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。

[0121] 这些化合物还可以本领域技术人员已知的药学上可接受的季盐形式来施用, 所述季盐尤其包括但不限于式 $-NY^+Z^-$ 的季铵盐, 其中 Y 为氢、烷基或苄基, 并且 Z 为平衡离子, 包括但不限于氯根、溴根、碘根、-O- 烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根 (例如延胡索酸根、苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、乙醇酸根、顺丁烯二酸根、苹果酸根、延胡索酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根、苄酸根 (benzyloate) 和二苄基乙酸根)。

[0122] 在本发明的另一个实施方案中, 提供药物组合物, 所述药物组合物包含在其药学上可接受的载体中的至少一种本发明化合物。短语“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对于其接受者无害。

[0123] 本发明的药物组合物可以固体、溶液、乳液、分散液、贴剂、胶粒、脂质体等形式来使用, 其中所得组合物含有与适合于肠内或肠胃外施用的有机或无机载体或赋形剂掺合的一种或多种本发明化合物作为活性成分。本发明化合物可例如与用于片剂、球团、胶囊、栓剂、溶液、乳液、混悬液和适合使用的任何其它形式的常用无毒、药学上可接受的载体组合。可使用的载体包括但不限于葡萄糖、乳糖、阿拉伯胶、明胶、甘露糖醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石粉、玉米淀粉、角蛋白、硅胶体、马铃薯淀粉、尿素、中等链长甘油三酯、葡聚糖和适用于制造呈固体、半固体或液体形式的制剂的其它载体。另外, 可使用助剂、稳定剂、增稠剂和着色剂以及芳香剂。本发明化合物以足以对于过程或疾病病状产生所需效果的量包含于药物组合物中。

[0124] 含有本发明化合物的药物组合物可呈适合于口服的形式,例如以片剂、糖锭、锭剂、水性或油性混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬质或软质胶囊或糖浆或酞剂形式。意图口服使用的组合物可根据在本领域中已知用于制造药物组合物的任何方法来制备并且这些组合物可含有选自以下组成的组中的一种或多种试剂:甜味剂,例如蔗糖、乳糖或糖精;调味剂,例如薄荷、冬青油或樱桃;着色剂和防腐剂,以便提供药学上优雅和可口的制剂。含有与无毒药学上可接受的赋形剂掺合的本发明化合物的片剂也可通过已知方法来制造。所使用的赋形剂可为例如(1)惰性稀释剂,例如碳酸钙、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;(2)粒化和崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉或褐藻酸;(3)粘合剂,例如黄蓍胶、玉米淀粉、明胶或阿拉伯胶,和(4)润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以是未包衣的或它们可通过已知技术包衣以便延迟在胃肠道中的崩解和吸收并且从而提供更长时间内的持续作用。举例而言,可使用例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的时间延迟材料。在一些情况下,口服使用的制剂可呈硬质明胶胶囊形式,其中本发明化合物与例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土的惰性固体稀释剂混合。它们还可呈软质明胶胶囊形式,其中本发明化合物与水或例如花生油、液体石蜡或橄榄油的油介质混合。

[0125] 这些药物组合物可呈无菌可注射混悬液形式。这种混悬液可根据已知方法使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可为处于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如,如1,3-丁二醇中的溶液。无菌、不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成甘油单酯或甘油二酯、脂肪酸(包括油酸)、天然产生的植物油如芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油等,或合成脂肪媒介物如油酸乙酯等。可根据需要并入缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂等。

[0126] 本发明还涉及式 I、式 II 或式 III 化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗应用的药物的用途。本发明还涉及用于制造意图用于治疗应用的药物的方法,其中使用具有通式 I、式 II 或式 III 的化合物或其药学活性衍生物或盐。

[0127] 由于个别受试者可存在症状严重程度的广泛变化并且每一种药物具有其独特治疗特性,因此用于每个受试者的确切施用方式和剂量需由从业者判断。患者将以任何可接受形式来口服施用化合物,所述形式例如片剂、液体、胶囊、粉末等,或其它途径可为合意或需要的,尤其在患者觉得恶心时。这些其它途径可包括(无例外地)经皮肤、肠胃外、皮下、鼻内、经由植入支架、鞘内、玻璃体内、局部施用于眼睛、回到眼睛、肌内、静脉内,和直肠内递送方式。在任何给定情况下施用的化合物的实际量将由医师考虑到相关情况来确定,所述相关情况例如病状严重程度、患者年龄和体重、患者的一般身体健康状况、病状原因和施用途径。另外,这些制剂可被设计成在一段给定时间内延迟释放活性化合物,或小心地控制在治疗过程期间在给定时间释放的药物的量。

[0128] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇、(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇或(R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药以及它们的药学上可接受的盐在治疗皮肤疾病和皮肤病状中具有延长的 α -2肾上腺素受体激动活性并且可经由不同途径来施用,这些途径包括但不限于局部皮肤贴剂、直接注射、可进一步增强较长作用持续时间的制剂,例如缓慢释放球团、混悬液、凝胶或持续递送装置,例如在本领域中已知的任何合适药物递送系统(DDS)。

[0129] 可用含有[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇、(S) [3-(1-(1H-咪

唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇或(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药作为活性成分的药物组合物来治疗的皮肤疾病和皮肤病状包括但不限于:酒渣鼻、晒斑、慢性晒伤、不连续红斑、银屑病、特应性皮炎、绝经期相关潮热、睾丸切除术产生的潮热、特应性皮炎、光老化、脂溢性皮炎、痤疮、过敏性皮炎、刺激性皮炎、面部毛细血管扩张(以前存在的小血管的扩张)、肥大性酒渣鼻(伴有小囊扩张的鼻肥大)、红色球状鼻、痤疮样皮疹(可渗出或结痂)、面部烧灼或刺痛感、眼睛受刺激并充血和溢泪、伴有皮肤血管扩张的皮肤活动过度、莱尔氏综合征、斯蒂文斯-约翰逊综合征、轻型多形红斑、重型多形红斑和或其它炎症性皮肤病和其它炎症性皮肤病。导致酒渣鼻的皮肤病状可由以下引起:摄入辛辣食物、酒精、巧克力、热的或含酒精的饮料、温度变化、热、暴露于紫外线或红外线辐射、暴露于低相对湿度、皮肤暴露于强风或空气流、皮肤暴露于表面活性剂、刺激物、刺激性皮肤病局部药剂和化妆品。

[0130] 如本文使用,“药物组合物”是指适合于施用至人类患者以便治疗疾病的组合物。在一个实施方案中,因此,本发明化合物配制成药学上可接受的盐并且进一步包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0131] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇、(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇或(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药可与如美国专利号 7,491,383B2 中公开的疗效增强组分一起配制,所述专利全文以引用方式并入本文。

[0132] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇、(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇或(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药具有有利于持续活性的理化和药代动力学性质,尤其是当连续递送药物(例如向皮肤施用皮肤贴剂)时。

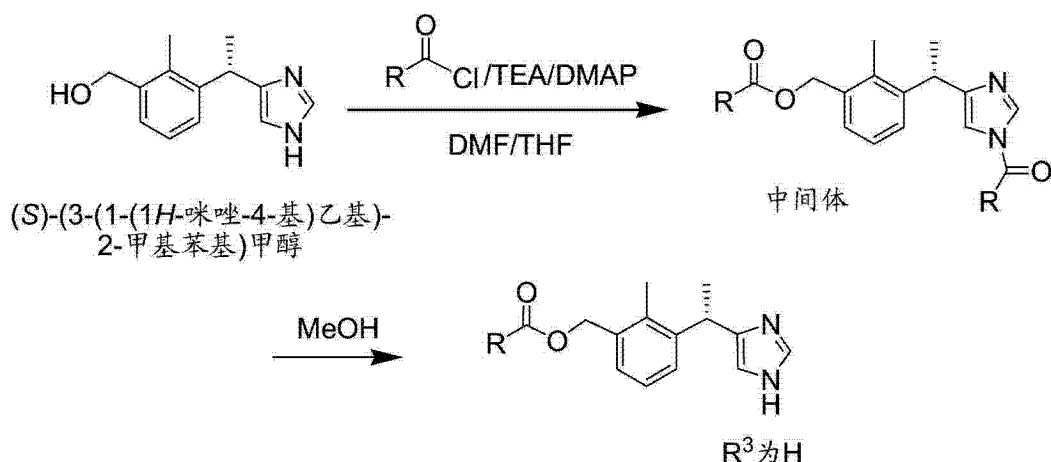
[0133] 这些化合物可经由不同途径来施用,所述途径包括但不限于有效剂量的局部皮肤施用、直接注射或可进一步增强较长作用持续时间的制剂,例如缓慢释放球团、混悬液、凝胶、溶液、乳膏、洗液、药膏、泡沫、乳液、微乳液、牛奶、血清、气溶胶、喷雾剂、分散液、微胶囊、囊泡、微米颗粒、纳米颗粒、湿布、干布、面巾。

[0134] 关于本发明,除非具体提及特定异构体形式,否则提及一种化合物或多种化合物意图涵盖呈其每一种可能异构体形式的化合物及其混合物。

[0135] 本发明还涉及用于制备具有通式 I、式 II 或式 III 的化合物的方法。以下阐明的合成方案说明如何可制得根据本发明的化合物。本领域技术人员能够常规地修改和/或调适以下方案以便合成式 I、式 II 或式 III 所涵盖的任何本发明化合物。

[0136] 合成(S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药的一般方案

[0137]



[0138] 在第一步骤中, (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇 (CAS189255-79-6) 可在 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF)、三乙胺 (TEA) 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 存在下与所需酰基氯反应。在通过萃取进行典型处理之后, 残余物可通过中压液相色谱 (MPLC) (己烷中的 0% 至 40% 乙酸乙酯) 来纯化以便产生呈非晶固体形式的中间体化合物。

[0139] 在第二步骤中, 在第一反应中获得的中间体可与甲醇 (MeOH) 反应。残余物可通过 MPLC (己烷中的 50% 乙酸乙酯, 然后 5% 7N 氨 / 甲醇 / 二氯甲烷) 来纯化以便产生呈固体形式的所需化合物。

[0140] 应了解前述一般描述和以下详细描述仅为示例性和解释的并且不限制要求保护的本发明。如本文使用, 除非另外具体说明, 否则单数的使用包括复数。

[0141] 本发明包括所有药学上可接受的同位素富集化合物。本发明的任何化合物可含有富集或不同于天然比率的一种或多种同位素原子, 例如氘 ²H (或 D) 代替氢 ¹H (或 H) 或使用 ¹³C 富集材料代替 ¹²C 等。类似替代可用于 N、O 和 S。使用同位素可有助于本发明的分析以及治疗方面。举例而言, 使用氘可通过改变本发明化合物的代谢 (速率) 来增加体内半衰期。这些化合物可根据通过使用同位素富集试剂来描述的制备方法来制备。

[0142] 以下实施例仅出于说明性目的并且不意图也不应将其理解为以任何方式限制本发明。本领域技术人员了解以下实施例可进行变化和修改而不超出本发明的精神或范围。

[0143] 实施例中提到的化合物的 IUPAC 名称用 ACD8.0 版来产生。

[0144] 除非在实施例中另外规定, 否则根据以下方法来执行化合物的表征:

[0145] NMR 光谱在 300MHz Varian 上记录并且在室温下获得。化学移位参考内部 TMS 或残余溶剂信号以 ppm 来给出。

[0146] 合成未予以描述的所有试剂、溶剂、催化剂购自化学供应商如 Sigma Aldrich、Fluka、Lancaster, 然而提到 CAS 登记号的一些已知反应中间体在内部遵循已知程序来制备。

[0147] 通常, 本发明的化合物通过快速柱色谱来纯化。

[0148] 以下缩写用于实施例中:

[0149]

	DCM	二氯甲烷
	MeOH	甲醇
	CD ₃ OD	氘化甲醇
[0150]	NH ₃	氨
[0151]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0152]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0153]	MgSO ₄	硫酸镁
[0154]	EtOAc	乙酸乙酯
[0155]	i-PrOH	异丙醇
[0156]	CDCl ₃	氘化氯仿
[0157]	MPLC	中压液相色谱
[0158]	DMF	二甲基甲酰胺
[0159]	TEA	三乙胺
[0160]	THF	四氢呋喃
[0161]	DMAP	4-二甲氨基吡啶
[0162]	RT	室温
[0163]	Boc-L-缬氨酸	N-(叔丁氧羰基)-L-缬氨酸
[0164]	Boc-甘氨酸	N-(叔丁氧羰基)甘氨酸
[0165]	Boc-L-苯丙氨酸	N-(叔丁氧羰基)-L-苯丙氨酸
[0166]	HCl	盐酸
[0167]	H ₂ O	水
[0168]	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺
[0169]		
	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0170]	实施例 1	
[0171]	中间体 1	
[0172]	异丁酸 3-[(S)-1-(1-异丁酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯	
[0173]	向 (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苄基] 甲醇 (1.34g, 6.2mmol) 于 DMF (8ml) 和 THF (50ml) 中的溶液中, 添加 TEA (3.5ml, 24.8mmol)、DMAP (780mg, 6.2mmol) 和异丁酰氯 (2.18g, 20.5mmol)。将所得混合物在 RT 下搅拌 16h, 用 H ₂ O 中止并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水清洗, 并且在 Na ₂ SO ₄ 上干燥, 并且在减压下浓缩。残余物通过 MPLC (己烷中的 0% 至 40% 乙酸乙酯) 纯化以便产生呈固体形式的中间体 1。	
[0174]	¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ ppm) : 1.15 (d, J = 7.03Hz, 6H), 1.26 (d, 6H, J = 6.74Hz), 1.56 (d, J = 7.03Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.58 (七重峰, J = 7.03Hz, 1H), 3.34 (七重峰, J = 7.74Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.03Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。	
[0175]	中间体 2-6 以与实施例 1 中描述的方法类似的方式以 (S)-[3-(1-(1H-咪	

唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇起始来制备。在每一种情况下使用的酰基氯和结果在以下表 1 中列表。

[0176] 表 1

[0177]

中间体 编号	IUPAC名称	酰基氯	¹ NMR(溶剂; δ ppm)
2	2,2-二甲基-丙酸 3- <i>{(S)-1-[1-(2,2-二甲基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基}</i> -2- 甲基-苄基酯	特戊酰氯	(CD ₃ OD): 1.19 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.56 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.42(q,

[0178]

			J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)。
3	乙酸3-[(S)-1-(1-乙酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯	乙酰氯	(CD ₃ OD): 1.55 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.39(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)。
4	苯甲酸3-[(S)-1-(1-苯甲酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯:	苯甲酰氯	(CD ₃ OD): 1.58 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.46(q, J=7.03Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.79 (d, J=7.33Hz, 2H), 8.00 (d, J=7.33Hz, 2H), 8/09 (s, 1H)。
5	3-甲基-丁酸2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯	甲基丁酰氯	(CD ₃ OD): 0.91 (d, J=6.44Hz, 6H), 1.01 (d, J=6.44Hz, 6H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.05 (七重峰, J=6.44Hz, 1H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.81 (d, J=7.03Hz, 3H),

[0179]

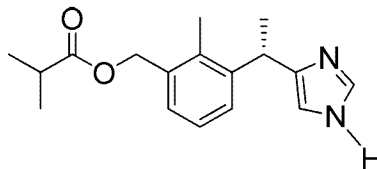
			4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 7.07-7.19 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。
6	3-苯基-丙酸2-甲基-3- $\{(S)\}$ -1-[1-(3-苯基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基}-苄基酯	苯基丙酰氯	(CD ₃ OD): 1.52 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.64 (t, J=7.61Hz, 2H), 2.90 (t, J=7.61Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.61Hz, 2H), 3.24 (t, J=7.61Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.08-7.248 (m, 14H), 8.25 (s, 1H)。

[0180] 实施例 2

[0181] 化合物 1

[0182] 异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0183]



[0184] 将中间体 1 溶解于 MeOH (50ml) 中并且将混合物在 RT 下搅拌 24h, 然后在减压下浓缩。残余物通过 MPLC (己烷中的 50% 乙酸乙酯, 然后 5% 7N NH₃/MeOH/DCM) 纯化以便产生呈固体形式的化合物 1。

[0185] ¹H-NMR (CD₃OD; δ ppm): 1.15 (d, J = 7.03Hz, 6H), 1.54 (d, J = 7.03Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.56 (七重峰, J = 7.03Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.03Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

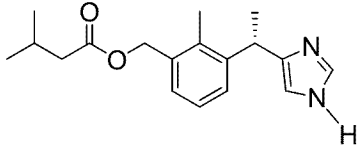
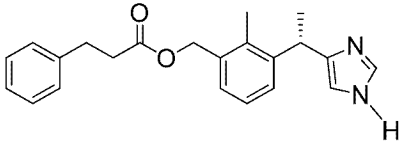
[0186] 本发明的化合物 2-6 根据实施例 2 中描述的程序, 通过使相应中间体与甲醇反应来制备。结果在以下表 2 中列表。

[0187] 表 2

[0188]

化合物编号	IUPAC名称	中间体编号	¹ NMR (溶剂, δ ppm)
2	2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯	2	(CD ₃ OD): 1.19 (s, 9H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。
3	乙酸3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯	3	(CD ₃ OD): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。
4	苯甲酸3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯	4	(CD ₃ OD): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 8.0 (d, J=7.33Hz, 2H)。
5	3-甲基-丁酸3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯	5	(CD ₃ OD): 0.93 (d, J=7.03Hz, 6H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.07 (七重峰, J=7.03Hz, 1H), 2.21 (d, J=7.03Hz, 2H),

[0189]

			2.33 (s, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。
6	<p>3-苄基-丙酸3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯</p> 	6	(CD ₃ OD): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.61Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.61Hz, 2H), 4.40 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.08-7.24 (m, 8H), 7.55 (s, 1H)。

[0190] 实施例 3

[0191] 中间体 7

[0192] 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0193] 向 (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苄基] 甲醇 (216mg, 1.0mmol) 于 DMF (2ml) 和 THF (12ml) 中的溶液中, 添加 EDCI (671mg, 3.5mmol)、DMAP (427mg, 3.5mmol) 和 Boc-L-缬氨酸 (651mg, 3.0mmol)。将混合物在 RT 下搅拌 16h, 用 H₂O 中止并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用 H₂O、盐水清洗, 并且在 Na₂SO₄ 上干燥, 并且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱 (己烷中的 30% 乙酸乙酯) 纯化以便产生呈白色固体形式的中间体 7。

[0194] ¹H-NMR (CD₃OD ; δ ppm) : 0.85-1.01 (m, 12H), 1.20-1.48 (m, 18H), 1.56 (d, J = 7.03Hz, 3H), 2.01-2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.03Hz, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 5.15-5.29 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)。

[0195] 实施例 4

[0196] 中间体 8

[0197] 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

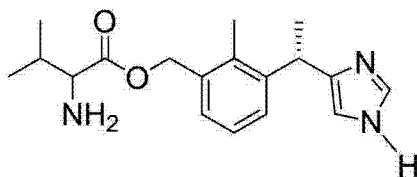
[0198] 标题化合物从 30ml MeOH 中的中间体 7 (600mg, 0.98mmol) 根据实施例 2 中描述的程序来制备。

[0199] ¹H-NMR (CD₃OD. ; δ ppm) : 0.85-0.95 (m, 6H), 1.42 (m, 9H), 1.54 (d, J = 7.03Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.00 (d, J = 6.15Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.03Hz, 1H), 5.15-5.28 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0200] 实施例 5

[0201] 化合物 7

[0202] 2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯
[0203]



[0204] 向中间体 8(390mg, 0.94mmol) 添加二噁烷 (8ml) 中的 4N HCl。所得溶液在 RT 搅拌下 4 小时, 然后用 H₂O 中止, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和并且用氯仿中的 25% 异丙醇萃取。将合并的有机层在 Na₂SO₄ 上干燥, 并且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱 (DCM 中的 5% 7N NH₃/MeOH) 纯化以便产生呈白色固体形式的化合物 7。

[0205] ¹H-NMR(CD₃OD; δ ppm): 0.85(d, J = 6.74Hz, 3H), 0.91(d, J = 6.74Hz, 3H), 1.54(d, J = 7.03Hz, 3H), 1.96(七重峰, J = 6.74Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 3.28(d, J = 6.74Hz, 2H), 4.42(q, J = 7.03Hz, 1H), 5.20-5.25(m, 2H), 6.67(s, 1H), 7.10-7.12(m, 2H), 7.13-7.20(m, 1H), 7.55(s, 1H)。

[0206] 实施例 6

[0207] 中间体 9

[0208] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0209] 标题化合物从化合物 7(490mg, 1.55mmol)、Boc-L-缬氨酸 (1.01g, 4.67mmol)、EDCI (1.04g, 5.42mmol) 和 DMAP (671mg, 5.5mmol) 根据实施例 3 中描述的程序来制备。

[0210] ¹H-NMR(CD₃OD; δ ppm): 0.85-0.92(m, 12H), 1.43(s, 9H), 1.55(d, J = 7.03Hz, 3H), 1.97(m, 1H), 2.14(七重峰, J = 6.60Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 3.88(d, J = 7.30Hz, 1H), 4.35(d, J = 6.90Hz, 1H), 4.42(d, J = 7.03Hz, 1H), 5.18-5.25(m, 2H), 6.67(s, 1H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.17-7.20(m, 1H), 7.55(s, 1H)。

[0211] 实施例 7

[0212] 中间体 10

[0213] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0214] 标题化合物从 30ml MeOH 中的中间体 9(750mg, 1.05mmol) 根据实施例 2 中描述的程序来制备。

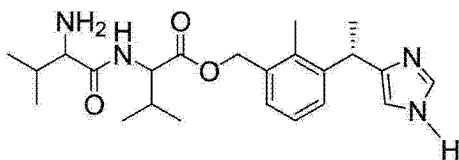
[0215] ¹H-NMR(CD₃OD; δ ppm): 0.89(d, d, J = 7.03Hz, 6H), 1.44(s, 9H), 1.54(d, J = 7.33Hz, 3H), 2.14(七重峰, J = 6.74Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 3.74(s, 2H), 4.35-4.55(m, 2H), 5.20(s, 2H), 6.67(s, 1H), 7.10-7.17(m, 2H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.56(s, 1H)。

[0216] 实施例 8

[0217] 化合物 8

[0218] 2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0219]



[0220] 标题化合物从 8m14N HCl/二噁烷中的中间体 10 (450mg, 0.87mmol) 根据实施例 5 中描述的程序来制备。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.85 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H), 1.54 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 1.94 (七重峰, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.14 (七重峰, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.34 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.42 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.21-5.26 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0222] 实施例 9

[0223] 中间体 11

[0224] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0225] 标题化合物从化合物 8 (405mg, 1.28mmol)、Boc-甘氨酸 (675mg, 3.86mmol)、EDCI (859mg, 4.48mmol) 和 DMAP (547mg, 4.48mmol) 根据实施例 3 中描述的程序来制备。标题化合物通过柱色谱使用 DCM 中的 5% 7N NH_3/MeOH 来纯化。

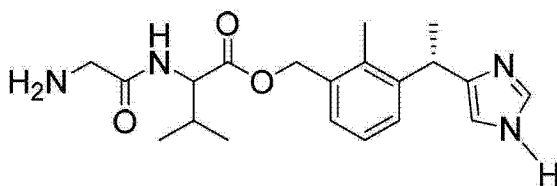
[0226] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.89 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 1.55 (d, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H), 2.14 (七重峰, $J = 6.74\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 5.90\text{Hz}$, 1H), 4.42 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0227] 实施例 10

[0228] 化合物 9

[0229] 2-(2-氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0230]



[0231] 标题化合物从具有 10m14N HCl/二噁烷的中间体 11 (320mg, 0.68mmol) 根据实施例 5 中描述的程序来制备。

[0232] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.89 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 2.14 (七重峰, $J = 6.74\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 5.90\text{Hz}$, 1H), 4.42 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0233] 实施例 11

[0234] 中间体 12

[0235] 2-叔丁氧羰基氨基-3-苄基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0236] 标题化合物从 (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苄基] 甲醇 (216mg, 1.0mmol)、Boc-L-苯丙氨酸 (795mg, 3.0mmol)、EDCI (671mg, 3.5mmol) 和 DMAP (427mg, 3.5mmol) 根据实施例 3 中描述的程序来制备。中间体 12 通过柱色谱使用己烷中的 35-100% 乙酸乙酯来纯化。

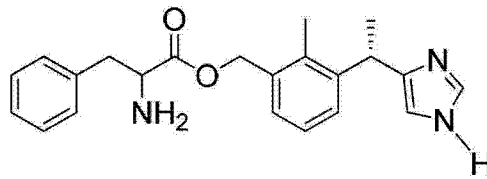
[0237] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 1.36 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.08-7.24 (m, 8H), 7.55 (s, 1H)。

[0238] 实施例 12

[0239] 化合物 10

[0240] 2-氨基-3-苄基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0241]



[0242] 标题化合物从具有 8m14N HCl/二噁烷的中间体 12 (240mg, 0.52mmol) 根据实施例 5 中描述的程序来制备。

[0243] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 1.54 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.40\text{Hz}$, 1H), 4.40 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.18 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 5H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.55 (s, 1H)。

[0244] 实施例 13

[0245] 体外皮肤渗透性测定

[0246] 把人的离体躯干皮肤切割成多个较小切片,其足够大以便安放于标称 2cm^2 静态 Franz 扩散池中。皮肤受体区室以由 0.1X 磷酸盐缓冲溶液与 0.1% 油醇聚醚 (Oleth)-20 组成的受体溶液填充至满负载,并且表皮腔室 (烟囱罩) 保持开放于周围实验室环境中。将所述池放置于扩散装置中,在其中与真皮下侧接触的受体溶液在约 600RPM 下磁力搅拌并且维持其温度以便实现 $32.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 的皮肤表面温度。

[0247] 为了保证每个皮肤切片的完整性,在施加测试产物之前测定其针对氘化水的渗透性。 $^3\text{H}_2\text{O}$ 吸收率小于 $1.56 \mu\text{L-equ}/\text{cm}^2$ 的皮肤样本被认为是可接受的。将 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苄基] 甲醇、化合物 2 (2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯) 和化合物 1 (异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯) 分别地施加至每个供体的同一供体皮肤的三个 (3 个) 重复切片上,评估三个 (3 个) 供体历时指定的给药持续时间。使用玻璃棒,将 5mg 制剂/ cm^2 /皮肤切片的剂量均匀地分散并且擦至皮肤表面中。

[0248] 在指定时间点和在研究给药持续时间结束时,将受体溶液全部去除,并且保存预定的体积等分试样用于后续分析。在收集最后一个受体样品之后,将供体区室 (烟囱罩) 去除,并且将皮肤表面清洗两次以便从皮肤表面收集任何未被吸收的制剂。在表面清洗之后,将皮肤以胶带剥离以便去除角质层。将胶带在乙腈中萃取过夜并且针对所感兴趣的化合物的含量来分析。然后将皮肤从扩散池中去除、分成表皮和真皮,并且每个皮肤样品在分

别用于表皮和真皮的 50% : 50% (v/v) 乙醇 / 水或 50% : 50% (v/v) 甲醇水中萃取过夜。针对 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇、化合物 2 和化合物 1 的含量来分析皮肤切片样品。所有样品储存于约 -20°C (±15°C) 下等待分析。[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇、化合物 2 和化合物 1 的定量通过液相色谱与串联质谱法 (PLC/MS) 来分析。

[0249] 将供体内的重复实验取平均值并且针对每个主要参数来计算标准偏差。然后检验供体内的平均值并且计算跨供体群体均值 (across donor population mean) 与均值标准误差。

[0250] 图 1 示出在分别 0.18%、0.65% 和 0.55% (w/w) 剂量之后, 在皮肤下方的受体溶液中出现的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇 (实心圆, 实线)、化合物 2-特戊酸酯衍生物前药 (空心方形, 虚线包括母体药物)、和化合物 1-2-甲基丙酸酯衍生物前药 (空心三角形和虚线包括母体药物) 的呈通量形式的经皮吸收速率。将化合物 2-特戊酸酯衍生物前药 (实心方形, 虚线) 和化合物 1-2-甲基丙酸酯衍生物前药 (实心三角形和虚线) 给予人躯干皮肤之后形成的母体药物 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的通量作图。

[0251] 图 2 示出在分别 0.18%、0.65% 和 0.55% (w/w) 剂量的 48 小时剂量暴露于离体人躯干皮肤之后, [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇、化合物 2-特戊酸酯衍生物前药 (空心条形图代表形成的母体)、和化合物 1-2-甲基丙酸酯衍生物前药 (空心条形图代表形成的母体) 在每个皮肤层中的以回收质量形式来表示的分布。

[0252] 数据指示通过使用体外 Franz 扩散池, 化合物 2-特戊酸酯衍生物和化合物 1-2-甲基丙酸酯衍生物渗透并且穿过离体人躯干皮肤。

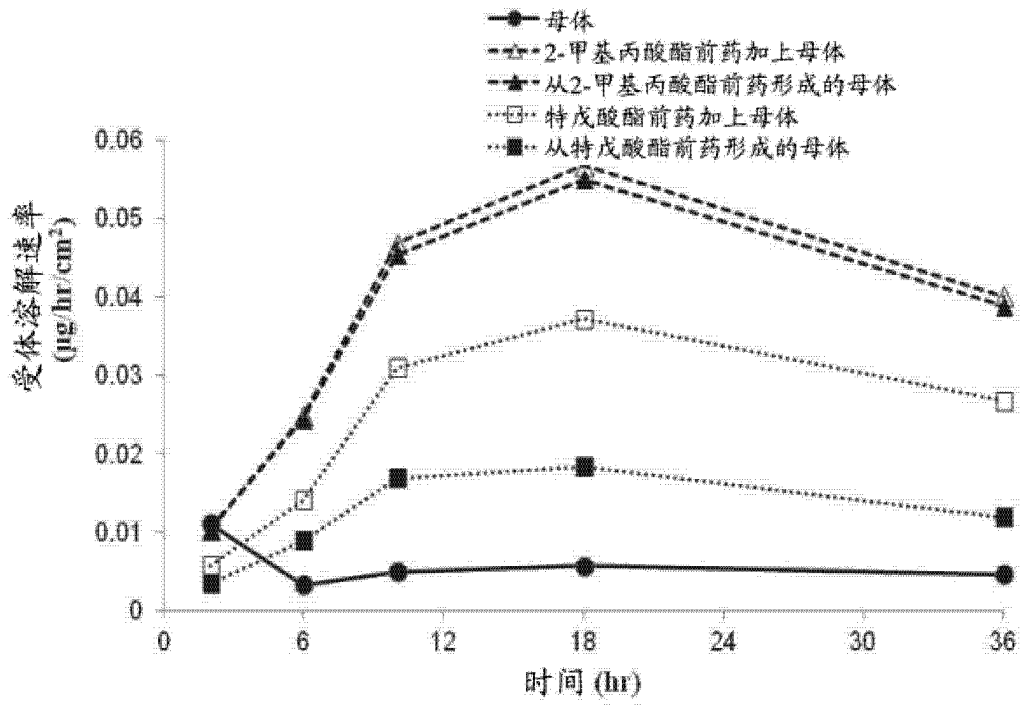


图 1

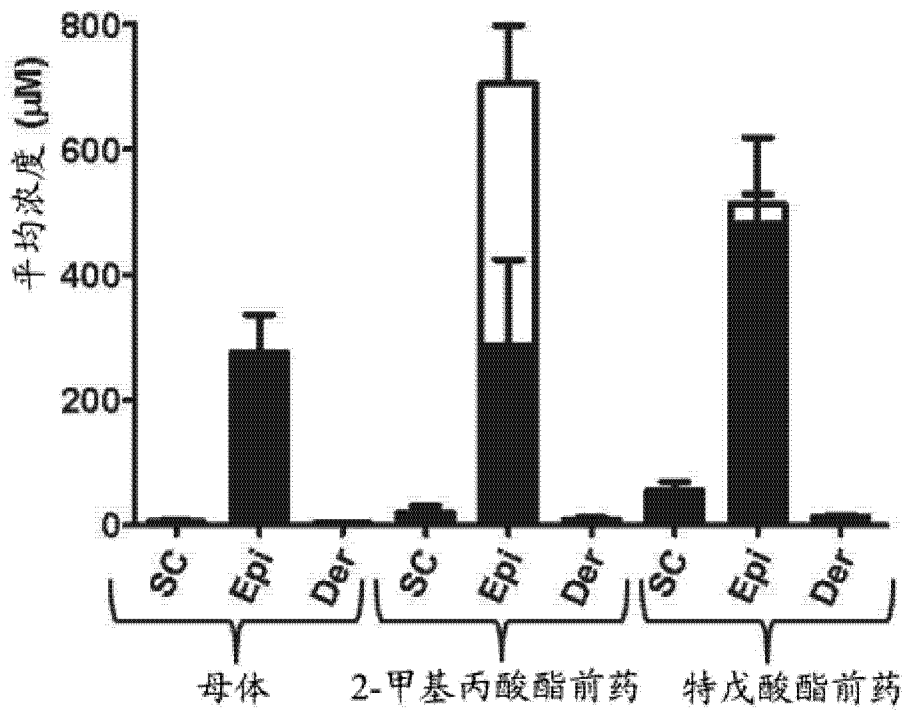
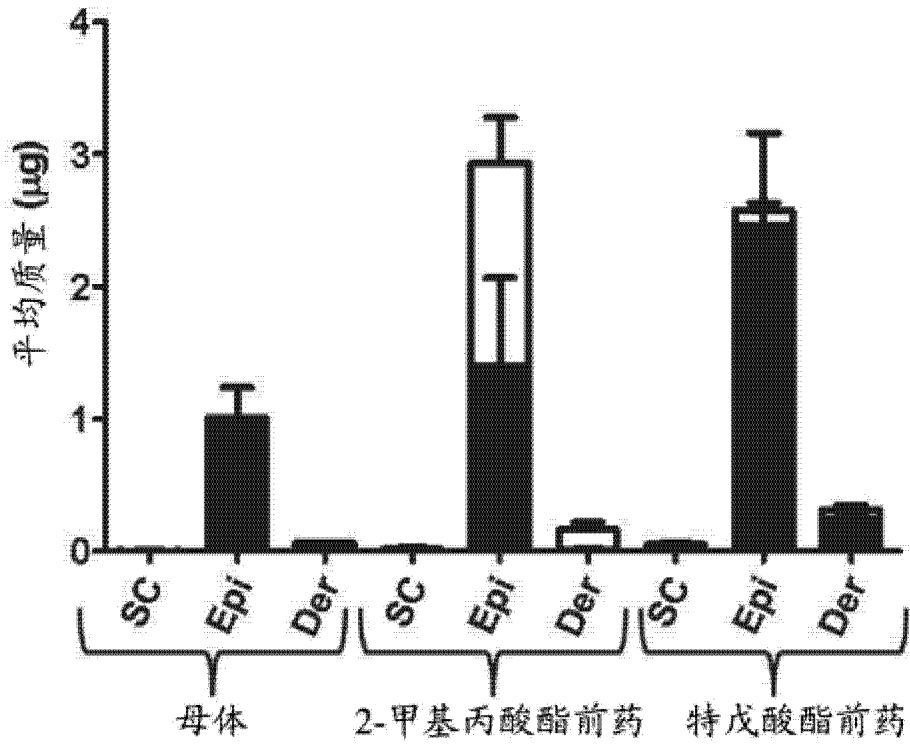


图 2