[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02812099.X

[51] Int. Cl.
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1330637C

[22] 申请日 2002.4.24 [21] 申请号 02812099.X

[30] 优先权

[32] 2001.4.24 [33] FR [31] 01/05497

[86] 国际申请 PCT/FR2002/001411 2002.4.24

[87] 国际公布 WO2002/085863 法 2002.10.31

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.16

[73] 专利权人 莱雅公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 J·-B·加莱伊 M·达尔科

Y·马赫 J·杜马特斯

[56] 参考文献

JP44-29199A 1969.11.28

US3759946A 1973.9.18

FR2113861A 1972.6.30

CN1129447A 1996.8.21

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 段晓玲

权利要求书 2 页 说明书 19 页

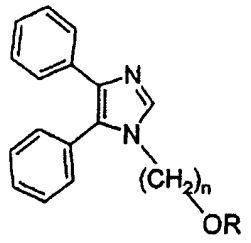
[54] 发明名称

1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物以及其作为镇静剂的应用

[57] 摘要

本发明涉及新型 1-(3-烷基)-4，5-二苯基咪唑族化合物、其合成方法以及包含其的化妆品、卫生保健或药物组合物。 本发明还涉及至少一种 1-(3-烷基)-4，5-二苯基咪唑族化合物在生理学可接受的介质中在或用于制备一种镇静组合物的应用。 本发明还涉及至少一种 1-(3-烷基)-4，5-二苯基咪唑族化合物在生理学可接受的介质中在或用于制备一种组合物的应用，想要用该化合物或组合物来缓和皮肤失调如敏感性皮肤、不适、紧绷、痒、刺激、红、感觉热和/或炎症的感觉，有利地为敏感和/或过敏和/或反应性和/或不耐受性的皮肤和/或头皮和/或粘膜症状。 本发明还涉及一种使用该类组合物镇静化妆方法。

1. 下面式(I)的 1 - (3-烷基) -4, 5-二苯基咪唑族化合物或其生理学上可接受的盐或其光学或几何异构体:

(I) 

其中:

- n 等于 3、4 或 5;

- R 表示芳基，其可任选地被至少一个烷基、羟基、$-OR_1$、$-SR_1$或$-NR_1R_2$所取代，其中 R_1 和 R_2 表示直链或支链的 C_1-C_4 烷基、苯基或苄基。

2. 如权利要求 1 所定义的式(I)的化合物，该化合物是 1-(3-苄氧基丙基) -4, 5-二苯基咪唑。

3. 如权利要求 1 所定义的式(I)的化合物，其特征在于 n 等于 3 或 4。

4. 如权利要求 1 和 3 中任意一项所定义的式(I)的化合物，其特征在于 R 表示一个苄基。

5. 包含至少一种如权利要求 1 至 4 中任意一项所定义的式(I)化合物的组合物。

6. 如权利要求 5 所述的组合物，其特征在于其以占该组合物总重量 0.001％至 20％的数量包含至少一种式(I)的化合物。

7. 如权利要求 5 或 6 所述的组合物，其特征在于其还包含至少一种选自抗菌剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂、止氧剂、麻醉剂、角质层分离剂、自由基清除剂、抗皮脂溢剂、抗脂溢性皮炎药、抗痤疮药或用于降低皮肤上的分化或增生或色素沉着的物质、用于改善头发再生或停止脱发活性的物质、以及植物或细菌来源的提取物。

8. 如权利要求 5 或 6 所述的组合物，其特征在于所说的抗炎剂选

自甾体或非甾体抗炎剂。

9. 美容或药物组合物，其特征在于其在美容或可药用基质中包含至少一种如权利要求 1 至 4 中任意一项所定义的式(I)的 1－（3-烷基）-4,5-二苯基咪唑族化合物和至少一种具有刺激性副作用的产品。

10. 如权利要求 9 所述的组合物，其特征在于所说的具有刺激性副作用的产品选自离子或非离子表面活性剂、防腐剂、有机溶剂、α-羟基酸、β-羟基酸、α-酮酸、β-酮酸、维甲类、地蒽酚类、anthranoides、过氧化物、米诺地尔、锂盐、抗代谢物、维生素 D 及其衍生物、染发剂或头发着色剂、芳香醇溶液、止汗剂、除头发波浪活性物质、头发永久性波浪活性物质或除色素活性物质。

11. 至少一种选自如权利要求 1 至 4 中任意一项所定义的式(I)的 1－（3-烷基）－4,5-二苯基咪唑族化合物在生理上可接受的介质中在制备镇静组合物中的应用。

12. 如权利要求 11 所述的应用，其特征在于所说的化合物或组合物是用于缓和皮肤失调，所说的皮肤失调选自敏感性皮肤、不适、紧绷、痒、刺激、红、感觉热或炎症感。

13. 至少一种如权利要求 1 至 4 中任意一项所定义的式(I)的 1－（3-烷基）－4,5-二苯基咪唑族化合物在生理学可接受的介质中在美容组合物或用于制备药物组合物的应用，所说的化合物或组合物将用于减少或稳定男性脱发。

14. 用于处理皮肤、头皮或粘膜的非治疗美容方法，其是要缓和至少一种皮肤失调，所说的皮肤失调选自敏感性皮肤、不适、紧绷、红或感觉热，其特征在于其包括向皮肤、头皮或粘膜上使用一种包含至少一种式(I)化合物的美容组合物，使之与皮肤、粘膜或头皮进行接触，然后可将其洗掉或不将其清洗掉。

15. 如权利要求 14 所述的非治疗美容方法，其特征在于改方法是用于处理皮肤或头皮的，并是要缓和敏感性皮肤的。

16. 如权利要求 14 所述的非治疗美容方法，其特征在于其是要用于敏感、过敏、反应性或不耐受性的皮肤、头皮或粘膜。

17. 如权利要求 14 和 16 中任意一项所述的非治疗美容方法，其特征在于其是要用于男性天然脱发的美容处理。

1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物以及其作为镇静剂的应用

本发明涉及新型 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物、其合成方法以及包含其的化妆品、卫生保健或药物组合物。

本发明还涉及至少一种 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物在生理学可接受的介质中在或用于制备一种镇静组合物的应用。

本发明还涉及至少一种 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物在生理学可接受的介质中在或用于制备一种组合物的应用，想要用该化合物或组合物来缓和皮肤失调如敏感性皮肤、不适、紧绷、痒、刺激、红、感觉热和/或炎症的感觉，有利地是敏感和/或过敏和/或反应性和/或不耐受性的皮肤和/或头皮和/或粘膜症状。

本发明还涉及一种使用该类组合物的镇静化妆方法。

已知人类常遭受特征在于例如皮肤不适感、紧绷、痒、刺激、皮肤热或红的感觉的攻击性现象。

多年以来在化妆品工业中一直在寻求一些用于缓和这些类型的攻击的新型化合物。

虽然已经提出了一些溶液，但使用具有镇静活性的可获得的新型产品总是有利的，尤其是用于微小的皮肤失调，例如炎症感、不适、紧绷、痒、红、感到热，敏感和/或过敏和/或反应性和/或不耐受性的皮肤和/或头皮和/或粘膜症状、以及干碎屑。

为了本发明的目的表示“皮肤失调”是指炎症感不适、紧绷、痒、刺激、红、感到热、敏感和/或过敏和/或反应性和/或不耐受性的皮肤和/或头皮和/或粘膜症状和干碎屑。

已经对敏感和/或过敏和/或反应性和/或不耐受性的皮肤和/或头皮和/或粘膜进行了定义并且其特征为专利申请 EP 0680 749 中所定义的。其特征在于诸如例如基本上为惰性感觉的主观迹象的症状，即在皮肤区域所体验到的感觉，例如刺痛、麻刺感、痒或瘙痒、烧灼感、炎症、不适、紧绷等等。

此外，敏感性皮肤并不是过敏性皮肤，敏感性皮肤的症状由于不存在浮肿而与炎症区别开来。

因此，本发明的目的是要提供易于合成获得的新产品，其具有镇静活性而同时没有任何明显的副作用。

在文献，尤其是专利申请 WO 95/03297 和 WO 95/02591 中已知5-芳基咪唑型的衍生物能阻断某些盐炎性细胞因子的释放。类似地，在参考文献 J. Med. Chem. 1996, 39, 3929-3937 中已经对 1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑的相同活性进行了描述。

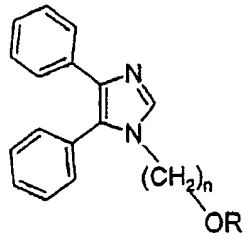
5-芳基咪唑型的所有这些衍生物都具有使其作为医药产品的十分有效的药理学活性。

此外，在专利 US 3 759 946 中对某些 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物进行了描述。

本申请人现在已经发现了一些可以容易地通过合成获得的新型的式(I)的 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物。

本发明的第一个主题涉及与下面式(I)相应的新型 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物:

(I)



其中:

- n 等于 3、4 或 5;

- R 表示除不饱和 C_1-C_4 烷基和/或不饱和芳基基团外的:

- 直链或支链 C_1-C_8 烷基，其可任选地被至少一个芳基和/或芳烷基和/或羟基(-OH)和/或-OR_1 和/或-SR_1 和/或-NR_1R_2 和/或杂环所取代，其中 R_1 和 R_2 表示直链或支链的 C_1-C_4 烷基，

- 芳基或烷基芳基或芳基烷基或杂环，其可任选地被至少一个烷基和/或羟基(-OH)和/或-OR_1 和/或-SR_1 和/或-NR_1R_2 所取代，其中 R_1 和 R_2 表示直链或支链的 C_1-C_4 烷基、苯基或苄基。

本发明还涉及单独或所有比例的混合物形式的式(I)化合物的光学和/或几何异构体以及其生理上可接受的盐。

根据本发明，“直链或支链 C_1-C_4 和 C_1-C_8 烷基”指的是从包含 1 至 4 或 1 至 8 个碳原子的直链或支链烃分子中除去一个氢原子而获得的开链式基团，并且特别是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔-丁基、戊基、己基、和庚基，并且还包括其相应的位置异构物。

根据本发明，术语“杂环“指的是一系列闭合的原子并且包含至少一个与其它原子不同的环成员(杂原子)。根据本发明，该杂环可以是或不是芳族杂环。

在式(I)的化合物中，最特别优选如下的化合物:

- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑;
- 1-(4-苄氧基丁基)-4,5-二苯基咪唑;
- 1-(5-苄氧基戊基)-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[3-(2-四氢-2H-吡喃氧基)丙基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[4-(2-四氢-2H-吡喃氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(2-四氢-2H-吡喃氧基)戊基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[4-(2-甲氧基乙氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(2-甲氧基乙氧基)戊基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[3-(2-乙氧基乙氧基)丙基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[4-(2-乙氧基乙氧基)丁基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[5-(2-乙氧基乙氧基)戊基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[3-(2-丙氧基乙氧基)丙基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[4-(2-丙氧基乙氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(2-丙氧基乙氧基)戊基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[3-(甲氧基甲氧基)丙基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[4-(甲氧基甲氧基)丁基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[5-(甲氧基甲氧基)戊基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[3-(乙氧基甲氧基)丙基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[4-(乙氧基甲氧基)丁基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[5-(乙氧基甲氧基)戊基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[3-(丙氧基甲氧基)丙基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[4-(丙氧基甲氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;

- 1-[5-(丙氧基甲氧基)戊基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[3-(3-甲氧基丙氧基)丙基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[4-(3-甲氧基-丙氧基)丁基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[5-(3-甲氧基丙氧基)戊基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[3-(3-乙氧基丙氧基)丙基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[4-(3-乙氧基丙氧基)丁基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[5-(3-乙氧基-丙氧基)戊基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[3-(3-丙氧基丙氧基)丙基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[4-(3-丙氧基丙氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(3-丙氧基丙氧基)戊基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[3-(2,3,4-三甲氧基苄氧基)丙基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[4-(2,3,4-三甲氧基苄氧基)丁基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[5-(2,3,4-三甲氧基苄氧基)戊基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[3-(3,4-二甲氧基苄氧基)丙基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[4-(3,4-二甲氧基苄氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(3,4-二甲氧基苄氧基)戊基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[3-(3-甲氧基苄氧基)丙基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[4-(3-甲氧基苄氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(3-甲氧基苄氧基)戊基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[3-(4-甲氧基苄氧基)丙基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[4-(4-甲氧基苄氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(4-甲氧基苄氧基)戊基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[3-(3-吡啶基甲氧基)丙基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[4-(3-吡啶基甲氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(3-吡啶基甲氧基)戊基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[3-(4-苄氧基-3-甲氧基苄氧基)丙基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[4-(4-苄氧基-3-甲氧基苄氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(4-苄氧基-3-甲氧基苄氧基)戊基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[3-(1-萘甲氧基)丙基]-4,5-二苯基-咪唑;
- 1-[4-(1-萘甲氧基)丁基]-4,5-二苯基咪唑;
- 1-[5-(1-萘甲氧基)戊基]-4,5-二苯基咪唑;

优选的式(I)的化合物是这些化合物，其中:

- n 等于 3 或 4;

- R 表示苄基。

有利地，式(I)的化合物选自下面的化合物:

- 1-(3-苄氧基-丙基)-4,5-二苯基咪唑;

- 1-(4-苄氧基-丁基)-4,5-二苯基咪唑。

式(I)的化合物是用一种商品——4,5-二苯基咪唑并由卤素衍生化一步获得的。

因此，与别处描述的现存的合成方法(WO95/03297，WO95/02591、US 3 759 946 和 J. Med. Chem. 1996,39,3929)相比，由于其可通过一种单步合成来获得的事实，所以本发明用于合成 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物的方法具有使之可快速并容易地获得所说化合物的优点。

根据本发明的方法，式(I)的 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物的形成是由得自卤代烷的卤素与 4,5-二苯基咪唑阴离子的亲核取代所产生的。

因此，本发明的第二个主题涉及一种用于由 4,5-二苯基咪唑来制备如上定义的式(I)的化合物的方法。

根据第一个实施方案，用于制备式(I)化合物的方法的特征在于其基本由如下的步骤所组成:

a) 将 4,5-二苯基咪唑溶解于质子惰性的有机溶剂中，所说的有机溶剂优选地选自乙腈、丙酮、四氢呋喃(THF)和二甲基甲酰胺(DMF)，有利地是乙腈;

b) 以 1 至 10 当量，优选 1 至 3 当量并有利地为 2 当量的数量加入有机或无机碱，优选无机碱，其有利地选自碳酸钾(K_2CO_3)、碳酸钠(Na_2CO_3)、碳酸钙(Ca_2CO_3)，最优选地是 K_2CO_3;

c) 以 1 至 5 当量，优选地为 1.5 当量的数量加入卤代烷;

d) 加热至 50℃至 85℃，优选 70℃至 85℃的温度，将其加热 6 小时至 48 小时，有利地为 12 小时和 30 小时，优选地将其加热 24 小时;

e) 在冷却至室温后在真空下将反应介质蒸发至干燥;

f) 将残余物溶解于水中;

g) 用选自乙酸乙酯、二氯甲烷和二乙醚的有机溶剂对该水性溶

液进行萃取，所说有机溶剂优选地为乙酸乙酯；

h) 将有机相进行干燥，然后将其蒸发至干燥；

i) 对残余物进行纯化或不进行纯化。

根据第二个实施方案，用于制备式(I)的化合物的方法的特征在于其进本由以下的步骤组成：

a) 将 4,5-二苯基咪唑溶解于双极性的质子惰性溶剂中，所说的溶剂优选地选自二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺(DMAc)，有利地为 DMF；

b) 在惰性气氛下加入有机或无机碱，优选地为无机碱，其有利地选自氢化钠(NaH)、丁基锂(BuLi)，最优选地为 NaH，碱的加入量为 0.9 至 1.5 当量，优选地为 1.0 至 1.1 当量，有利地为 1.0 当量；

c) 将该反应介质在 25℃至 100℃，优选 40℃至 60℃，有利地为 50℃的温度下搅拌 30 分钟至 10 小时，有利地搅拌 1 小时至 2 小时，优选地搅拌 1 小时；

d) 以 1 至 3 当量，优选 1 至 2 当量，有利地为 1.2 当量的数量加入卤代烷；

e) 以 1 至 3 当量，优选 1 至 2 当量，有利地为 1.2 当量的数量加入碘化钾或碘化钠；

f) 将其在 25℃至 100℃，优选地在 50℃的温度下加热 5 小时至 24 小时，有利地将其加热 10 小时至 20 小时，优选地加热 15 小时；

g) 将其吸收于位于选自二氯甲烷和氯仿的有机溶剂中的反应介质中，所说有机溶剂优选二氯甲烷；

h) 将有机相用水和碳酸氢盐进行洗涤，将其进行干燥并然后将其蒸发至干燥；

j) 对残余物进行纯化或不进行纯化。

该可在本发明方法结束时进行或不进行的纯化方法可以用有机合成中所用的标准方法来进行。

根据本发明，术语“惰性气氛”指的是氩气或氮气，术语“室温”指的是 15℃至 25℃的温度。

在后面的实施例中给出了本发明化合物制备的详细实例。

本发明的第三个主题涉及一种包含至少一种如上所定义的式(I)化合物的组合物。

当然，本发明的组合物可包含单独或所有比例的混合物形式的式(I)的化合物。

本发明组合物中所包含的式(I)化合物的量取决于所需的效果并且因此可以在很宽的范围内变化。

为了给出数量级，本发明的组合物可以以占该组合物总重量0.001％至20％的量包含至少一种式(I)的化合物，其量优选地为该组合物总重量的0.01％至5％。

本发明的组合物可用于美容或药学并且特别是可用于皮肤病学应用。

优选地，本发明的组合物将用于美容应用。

该组合物可以被摄食或被应用到皮肤(身体皮肤的任何区域)、头发、指甲或粘膜(口腔、面颊、齿龈、生殖器或结膜的膜)上。

取决于给药方式，本发明的组合物可以是任何常用的存在形式，特别是美容中的常用形式。

本发明优选的组合物是用于局部应用的美容组合物。

本发明的组合物包含生理学上可接受的介质，即可以与皮肤、嘴唇、头皮、粘膜、眼睛和/或头发相容的介质。

根据本发明的第四个主题，可以将至少一种如上文所定义的式(I)的1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物与美容或药学中常用的具有刺激性副作用的产品结合，所说产品有时是美容或药学活性物质。在包含具有刺激作用的产品的美容或药学组合物中存在式(I)的化合物使得可以大大降低或甚至消除这种刺激作用。

对于改善的功效而言，与常用的产品数量相比，这使其可以增加具有刺激性副作用的产品的数量。

因此，本发明更特别地涉及一种美容组合物，其特征在于其在美容或可药用基质中包含至少一种具有刺激性副作用的产品和至少一种式(I)的1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物。

可被提及的具有刺激性副作用的产品的实例包括表面活性剂(离子或非离子的)、防腐剂、有机溶剂或活性物质，例如α-羟基酸(枸橼酸、苹果酸、乙醇酸、酒石酸、扁桃酸和乳酸)、β-羟基酸(水杨酸及其衍生物)、α-酮酸、β-酮酸、维甲类(retinoids)(视黄醇、视黄醛和视黄酸)、地蒽酚类(二羟基蒽酚)、anthranoides、过氧化

物(尤其是过氧化苯甲酰)、锂盐、抗代谢物、某些染发剂或头发着色剂(对-苯二胺及其衍生物、以及氨基酚)、芳香醇溶液(香料、eaux de toilette、须后水和除臭剂)、止汗剂(某些铝盐)、除头发波浪或头发永久性波浪活性物质(硫醇)和除色素活性物质(氢醌)。

本申请人现在发现如上所定义的式(I)的 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族新型化合物具有镇静活性。

专利申请 US 3 759 946 描述了某些 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物在某些过敏性疾病，荨麻疹和皮疹中的应用。

专利 JP 44029199 报道了某些 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物的抗刺激活性。

本申请人已经令人吃惊和出乎意料地证明本发明式(I)的化合物具有优于专利 US 3 759 946 中所述这些化合物抗刺激活性的抗刺激活性。

特定地，存在于本发明实施例中的比较试验证明用本发明化合物所测量的抑制(通过对在用 PMA 作为刺激剂进行刺激后由 NHEK 细胞所分泌的白介素-8 进行分析测定的表面表皮细胞对于刺激剂响应的抑制)百分比好于用现有技术中参考化合物所获得的结果。

由于这种抗刺激作用，可以很容易地意识到使用本发明化合物作为镇静剂的优点。

因此，本发明还涉及至少一种如上所定义的式(I)的 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物的化合物在生理学可接受的介质中在和用于制备镇静组合物的应用。

此外，式(I)的 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物还也具有表现出非常小的细胞毒性(少于 20%)的优点。对化合物细胞毒性的评估是根据 T.Mosmann 所描述的标准技术(J. Immunological Methods; 65(1983) 55-63)，用体外培养的正常人角质细胞，通过在 2 小时的过程中向该培养介质中加入 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基)四唑鎓溴化物(MTT, 0.5mg/ml)，然后在 24 小时后对混入到细胞中的甲臜进行分光光度测量来进行的。

本发明的另一个优点在于现在可获得用于温和地缓和皮肤失调的化合物，其中所说的皮肤失调如敏感性皮肤、不适、紧绷、痒、刺激、红、感觉热和/或炎症的感觉，其使得这些化合物适合用于美容

组合物，特别是局部组合物中。

“生理上可接受的介质”的表达指的是可以与皮肤和/或粘膜和/或指甲和/或头发相容的介质。

本发明的另一个主题涉及至少一种如上所定义的式(I)的 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物的化合物在生理学上可接受的介质中在或用于制造一种组合物的应用，想要用该化合物或组合物来缓和皮肤失调，所说的皮肤失调选自敏感性皮肤、不适、紧绷、痒、刺激、红、感觉热和/或炎症的感觉，有利地为敏感和/或过敏和/或反应性和/或不耐受的皮肤和/或头皮和/或粘膜症状，特别是刺痛、麻刺感、痒或瘙痒、炎症、不适和/或紧绷。

某些脱发与头皮刺激和/或诸如不适、紧绷、痒或瘙痒、红、感觉热和/或炎症感的症状有关。对于由导致刺激的过程所产生的雄核发育性脱发的情况尤其如此。

因此，其可意识到降低头皮的刺激可以代表了一种降低和/或稳定男性天然脱发的方法。

因此，本发明的另一个主题涉及至少一种如上所定义的式(I)的1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物在生理学上可接受的介质中在美容组合物或用于制备一种药物组合物的应用，想要用该化合物或组合物来降低和/或稳定男性的天然脱发，有利地是雄核发育性脱发。

根据本发明，优选地用于本发明的式(I)的 1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物是这些在前文中所定义的优选化合物。

不用说，根据本发明，1-(3-烷基)-4,5-二苯基咪唑族化合物相应的式(I)可以单独使用或以任何比例混合使用。

在上述皮肤失调的美容护理中，特别是在敏感和/或过敏和/或反应性和/或不耐受性的皮肤和/或头皮和/或粘膜症状的美容护理中，可以将本发明的美容组合物应用于患有至少一种所说的皮肤失调和/或症状的个体的被处理区域上，可以任选地使其持续接触几分钟至几小时并且可以将其清洗掉或不将其清洗掉；其在周期为几天至几个月或甚至几年的治疗中可以重复或重新使用。

因此，本发明的另一个主题是一种用于对皮肤和/或头皮和/或粘膜进行处理的美容方法，其要用于缓和至少一种皮肤失调和/或上述症状中的一种，其特征在于其在于向皮肤和/或头皮和/或粘膜应用一

种包含至少一种式(I)的化合物的美容组合物，使所说组合物与皮肤和/或粘膜和/或头皮进行接触，并且然后可将其清洗掉或不将其清洗掉。

本发明的美容处理方法可有利地用于男性的天然性脱发、和/或敏感和/或过敏和/或反应性和/或不耐受性的皮肤和/或头皮和/或粘膜上。

该处理方法具有在其可以改善皮肤和/或粘膜和/或头皮的美学或舒适感的范围内的美容方法的特性。

对于皮肤的局部应用而言，该组合物尤其可以是水性或油性溶液或洗剂或乳清型的分散体、通过将脂肪相分散于水相(O/W)或将水相分散于脂肪相(W/O)中而获得的液态或乳状类型半固体稠度的乳剂、或水性或无水的霜或凝胶型软稠度的混悬液或乳剂、或者是离子和/或非离子型的微囊或微粒或囊的分散体。这些组合物是根据常规方法来进行制备的。

本发明的组合物显然包含可美容用的载体并且其可以是局部应用的任何常用形式，尤其是水溶液、水-醇或油性溶液、水包油或油包水或多重乳剂、水性或油性凝胶、液态、糊状或固态无水产品、或使用小球的油在水相中的分散体的形式，所说小球可能是聚合物纳米颗粒如纳米球和纳米囊或更好的仍然是离子和/或非离子型的脂质囊。

这些组合物可或多或少的流动并且可以是白色或有色的霜、发蜡、乳、洗剂、乳清、糊剂或摩丝。其可以任选地以气雾剂的形式被应用到皮肤上。其还可以是固体形式，例如是棍或块的形式。其可以以一种护理产品、清洗产品、化妆产品或简单的除臭产品的形式被应用。

其还可以以水、醇或水-醇溶液的形式或霜、凝胶、乳剂或摩丝的形式被应用于头发，或者可以以还包含增压的推进剂的气雾剂组合物的形式被应用到头发上。

本发明的组合物还可以是一种头发护理组合物，尤其是香波、头发定型的洗发液、含药洗发液、定型的(styling)霜或凝胶、任选地为彩色香波形式的染色组合物(尤其是用于氧化染色的染色组合物)、用于头发重构的洗发液、持久型烫发组合物(尤其是用于持久性

烫发操作的第一阶段的组合物)、用于防止脱发的洗发液或凝胶、抗寄生物的香波等等。

对于眼睛而言，其可以是滴剂形式并且对于摄食而言其可以是胶囊、颗粒、糖浆或片剂的形式。

本发明组合物中各种组分的数量是本领域的常用数量。

这些组合物尤其是构成用于面部、手、脚、主要的解剖学褶皱或身体清洗、保护或护理的霜(例如日霜、晚霜、卸装霜、粉底霜和防晒霜)、液体粉底、卸装乳液、用于身体防护或护理性的乳液、晒后乳、护肤洗液、凝胶或摩丝，例如清洁洗剂、防晒水、人造皮肤晒黑液、洗浴组合物、包含杀菌剂的除臭组合物、用于防脱发的组合物、须后凝胶或洗剂、以及脱发霜。

本发明的组合物还可以由构成清洗皂或条的固体制剂所组成。

该组合物还可以以还包含增压的推进剂的气雾剂组合物的形式被进行包装。

该组合物还可以用于颊齿应用，例如牙膏。在这种情况中，该组合物可以包含常用于颊用组合物的助剂和添加剂，并且尤其是表面活性剂、增稠剂、润湿剂、抛光剂如硅石、各种活性成分，例如氟化物，特别是氟化钠，并且可以包含或不包含甜味剂，例如糖精钠。

当该组合物是乳剂时，脂相比例可以为该组合物总重量的 5％至 80％重量，并且优选地为 5％至 50％重量。在乳剂形式的组合物中所用的油、蜡、乳化剂和共乳化剂选自这些美容领域常用的物质。乳化剂和共乳化剂的存在比例为该组合物总重量的 0.3％至 30％重量，并且优选地为 0.5％至 20％重量。所说的乳剂还可以包含脂质囊。

当该组合物是油性溶液或凝胶时，脂相可以为该组合物总重量的 90％以上。

以一种公知的方式，该美容组合物还可以包含化妆品中常用的助剂，如亲水性或亲油性胶凝剂、亲水性或亲油性添加剂、防腐剂、抗氧剂、溶剂、香料、填充剂、掩蔽剂、气味吸收剂和染料。这些各种助剂的数量为化妆品中的常用数量，例如为该组合物总重量的 0.01％至 10％。取决于这些助剂的性质，其可以被混入到脂相、水相和/或脂质小球中。

至于可用于本发明的油或蜡而言，可提及的有矿物油(液态凡士

林)、植物油(牛油果油的液态部分、向日葵油)、动物油(全氢化角鲨烯)、合成油(purcellin oil)、硅油或蜡(环甲基硅酮)、氟油(全氟代聚醚)、蜂蜡、巴西棕榈蜡或石蜡。可以向这些油中加入脂肪醇和脂肪酸(硬脂酸)。

至于可用于本发明的乳化剂的实例而言，可提及的有硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯60以及由Gattefose公司以Tefose® 63的名称进行销售的PEG-6/PEG-32/乙二醇硬脂酸酯的混合物。

至于可用于本发明的溶剂而言，可提及的有低级醇，尤其是乙醇和异丙醇、以及丙二醇。

至于可用于本发明的胶凝剂而言，可提及的有羧乙烯共聚物(卡波沫)、丙烯酸共聚物如丙烯酸酯/烷基丙烯酸酯共聚物、聚丙烯酰胺、多糖如羟丙基纤维素、天然树胶和粘土，并且，对于亲脂性胶凝剂而言，可提及的有改性的粘土，例如膨润土、脂肪酸的金属盐，例如硬脂酸铝、疏水性硅石、乙基纤维素和聚乙烯。

该组合物可以包含其它亲水性活性物质，例如蛋白质或蛋白质水解物、氨基酸、多元醇、脲、尿囊素、糖和糖衍生物、水溶性维生素、植物提取物和羟基酸。

可以使用的亲油性活性物质包括视黄醇(维生素A)及其衍生物、生育酚(维生素E)及其衍生物，尤其是脂肪酸、神经酰胺、挥发油和水杨酸及其衍生。

根据本发明，该组合物可以将至少一种式(I)的化合物与其它活性物质相结合。在这些活性物质中，可以提及的有例如:

- 具有改善头发重新生长和/或停止脱发活性的物质，并且已经对这些物质的这种活性进行了描述，这些物质有例如烟酸酯，其尤其是包括烟酸生育酚酯、烟酸苄酯和C_1-C_6烷基烟酸酯，例如烟酸甲酯或烟酸己酯、嘧啶衍生物，例如在专利申请EP 0 540 629中所描述的这些物质，特别是2,4-二氨基嘧啶3-氧化物或“Aminexil”、在专利申请US 4 139 619和US 4 596 812中所描述的这些物质，特别是2,4-二氨基-6-哌啶子基嘧啶3-氧化物或“Minoxidil”、用于促经头发重新生长的物质，例如在专利申请EP-B-0 648 488和EP-B-0 672 406中所描述的这些物质、以及5-α-还原酶抑制剂，例如在专利申请EP-A-0 964 852中所描述的这些物质;

- 用于改变皮肤上的分化和/或增生和/或色素沉着的物质，如视黄酸及其异构体、视黄醇及其酯、维生素 D 及其衍生物、雌激素如雌二醇、曲酸或氢醌;

- 抗菌剂如磷酸克林霉素、红霉素或四环素类抗生素;

- 抗寄生物剂，特别是甲硝唑、克罗他米通或合成除虫菊酯;

- 抗真菌剂，特别是属于咪唑类的化合物如益康唑、酮康唑或咪康唑或其盐、多烯化合物如两性霉素 B、烯丙胺组化合物如特比萘芬、或羟甲辛吡酮;

- 抗病毒剂如阿昔洛韦;

- 除本发明式(I)化合物之外的抗炎剂，其选自例如“甾体”抗炎剂如氢化可的松、戊酸倍他米松或丙酸氯倍他索，或其它抗炎剂，例如布洛芬及其盐、双氯酚酸及其盐、对乙酰氨基酚或甘草酸，或肽，例如包含赖氨酸-脯氨酸-缬氨酸氨基酸序列的肽，尤其是如专利申请 EP 0 759 292 所描述的物质; 和/或前列腺素-H 合酶抑制剂(PGHS-1 和/或 PGHS-2，也分别被称为 Cox-1 和 Cox-2)，基本上选自“非甾体”抗炎药(NSAIDs)如水杨酸酯、对-氨基酚、吲哚类、杂芳基醋酸类、芳基丙酸类，有利地为阿司匹林、消炎痛、布洛芬、文献 TiPS，1997 年 1 月(第 18 卷)和 DN&7(8)，1994 年 10 月中所述的吡罗昔康和美洛昔康; 和/或脂肪氧合酶抑制剂(Lox)如异羟肟酸和异羟肟酸酯、烷基羟基氨基酸、N-羟基脲衍生物并且更特别地是如文献 Biochemistry 1994,33,13391-13400 和 Pharmaceutical Research，第 9 卷第 11 期，1992 中所述的 Zyleuton 和去甲二氢愈创木酸(NDGA);

- 麻醉剂如盐酸利多卡因及其衍生物;

- 止痒剂，例如噻苯哌胺(thenaldeine)、异丁嗪或塞庚啶;

- 角质层分离剂如α-和β-酮羧酸、以及其盐、酰胺或酯并且更特别地是羟基酸如乙醇酸、乳酸、水杨酸、枸橼酸和大多数水果酸类、以及 5-正辛酰基-水杨酸;

- 自由基清除剂，如α-生育酚或其酯、过氧化物歧化酶、某些金属螯合剂或抗坏血酸及其酯;

- 抗皮脂溢药如孕酮;

- 抗脂溢性皮炎药，例如羟甲辛吡酮或吡硫锌;

- 抗痤疮药，例如视黄酸或过氧化苯甲酰;

- 植物和/或细菌来源的提取物。

还可以将其它化合物添加到上面的名单中，例如 Diazoxyde、Spiroxazone、磷脂例如卵磷脂、亚油酸、亚麻酸、水杨酸、在法国专利 FR 2 581 542 中所述的 jasmonic acid 及其衍生物，例如在苯环的 5 位带有一个包含 2 至 12 个碳原子的烷酰基的水杨酸衍生物、羟基羧酸或酮羧酸及其酯、内酯及其相应的盐、地蒽酚、类胡萝卜素、以及 eicosatertraenoic acid 和 eicosatrienoic acid 或其酯和酰胺。

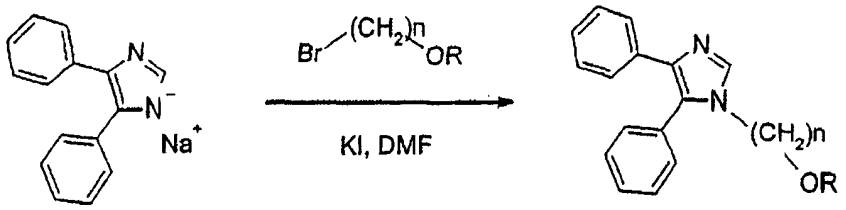
根据一个特定的实施方案，本发明的组合物还包含至少一种选自抗菌剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂、止痒剂、麻醉剂、角质层分离剂、自由基清除剂、抗皮脂溢药、抗脂溢性皮炎药、抗痤疮药和/或用于减少皮肤上的分化和/或增生和/或色素沉着的物质、用于改善头发再生和/或停止脱发活性的物质、以及植物和/或细菌来源的提取物。

还设想该包含至少一种如上所定义的化合物的组合物是脂质体形式，尤其是如由 Anti Cancer Inc.公司在 1994 年 10 月 13 日提交的专利申请 WO 94/22468 中所描述的脂质体形式。因此，被包封在脂质体中的化合物可选择性地被传递到头发的滤泡中。

现在将给出一些实施例来进行说明，不能认为其是要对本发明的范围进行任何限制。

实施例 1:

- 平行合成图:



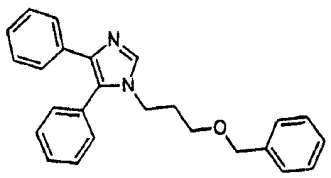
- 一般方案:

4,5-二苯基咪唑钠盐的溶液是通过将 4,5-二苯基咪唑与一当量的氢化钠在二甲基甲酰胺(DMF)中在 50℃下在氩气下反应 1 小时来进行制备的。然后以每管 3 mmol 的比率将该溶液分布于一些多孔反应快的管中。然后向各管中加入 1.2 摩尔当量的卤代烷和溶解于 DMF 中的碘化钾 ，然后将该混合物在 50℃下加热 15 小时。

将各反应混合物吸收于二氯甲烷中并用水和碳酸氢盐将其洗涤两次。将有机相用硫酸钠进行干燥，然后蒸发至干燥。

然后用与质谱(电喷雾离子化)相偶连 的HPLC对各残余物进行分析。

- 整理出的结果被列于下表中:

实施例	起始材料	最终产物	
		结构名称	结果分析 HPLC ESI-MS
1	4,5-二苯基咪唑 + 3-苄氧基丙基溴化物	 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑	在主峰处所检测的 $[M+H]^+$ = 383

实施例 2:

在用佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-醋酸酯(PMA)作为刺激剂进行刺激后通过分析由正常人表皮角质细胞(NHEKs)所分泌的白介素-8 而测定的表面表皮细胞对刺激剂响应的抑制作用:

- 研究的原理和目的:

本研究使用的是由 Wilmer [Wilmer, J. L.等人, J. invest. Dermatol., 102 : 915-922(1994)]所建立的试验。该试验使得可以对各种分子对人角质细胞(NHEK)细胞系的抗刺激性进行评估。在这种试验中，通过向培养介质中加入 PMA 从而增加 NHEKs 所产生的 IL-8 来模拟刺激情况，在开始角质细胞刺激时涉及 IL-8。然后通过其抑制这种产生增加情况的能力来测定分子的抗刺激作用。

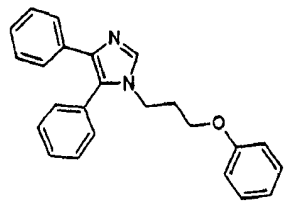
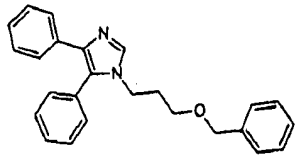
- 实验条件:

将由 Clonetics 公司销售并且在法国由 TEBU 公司配给的正常人表皮角质细胞(NHEK)在 37℃下在存在 160 nM PMA 的情况下培养 24 小时。对PMA有反应，通过使用由R&D公司销售的试剂盒(Elisa D8050)的酶试验来测定趋化性物质——白介素-8(IL-8)的产生。用小平板读数器(MRX/Dynatech)根据试剂盒所提供的操作来测定吸收值。为了对各种化合物的抗刺激保护作用进行评估，在存在各种浓度的试验化合物的情况下测定由人角质细胞所产生的趋化性标记——IL-8。

将结果表示为在减去背景噪音后对照值的百分比和在存在化合物的情况下所得这些值的抑制作用。

结果

比较试验

试验化合物 (在 10 μM 下)	结构	IL-8 分泌的抑制 %
US 3 759 946 1-(3-苯氧基丙基)- 4,5-二苯基咪唑		32
实施例 1 的化合物 1-(3-苄氧基丙基)- 4,5-二苯基咪唑		41

这些比较试验的结果表明用本发明化合物所测得的抑制百分比

(在用作为刺激剂的PMA进行刺激后通过对由NHEK细胞所分泌的白介素-8进行分析而获得的表面表皮细胞对于刺激剂响应的抑制)优于现有技术中的对照化合物(US 3 759 946)。

因此，这些结果证明本发明化合物的抗刺激作用优于现有技术中的对照化合物。由于这种抗刺激作用，可以很容易地体会到使用本发明化合物作为镇静剂的优点。

实施例3：组合物

这些组合物是通过将各种组分简单进行混合而获得的。

洗剂：

- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑		0.5%
- 丙二醇		10.0%
- 异丙醇	适量	100%

以一天一次或两次的频率将1 ml的这种洗剂应用到头皮上。

凝胶：

- Chimexane NS®		1.8%.
- 硬脂酰谷氨酸单钠		0.2%
- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑		1.0%
- 卡波沫		0.2%
- 三乙醇胺	适量	pH = 7
- 防腐剂	适量	
- 香料	适量	
- 去矿化水	适量	100%

将这种凝胶一天一次或两次地应用到皮肤上。

用于防止脱发的抗刺激洗发液：

- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑		1.0%
- 丙二醇		30.0%
- 乙醇		40.5%
- 水	适量	100

将这种洗液以每次应用 1 ml 的比率一天一次或两次地进行应用。

稠洗剂：

- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑		1.0%

- Kawaine 2.0%
- 由 Hercules 公司以 Klucel G®的名称进行销售的羟丙基纤维素 3.5%
- 乙醇 适量 100%

将这种稠洗剂一天一次或两次地进行应用。

洗剂:

- Chimexane NL® 0.50%
- 胆固醇 0.40%
- 硬脂酰谷氨酸单钠 0.05%
- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑 0.50%
- 防腐剂 适量
- 着色剂 适量
- 香料 适量
- 去矿化水 适量 100%

以每次应用 1 ml 的比率将这种洗剂一天一次或两次地进行应用。

洗剂:

- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑 0.1%
- 由 Dow Chemical 公司以 Dowanol PM®的名称销售的丙二醇单甲醚 20.0%
- 由 Hercules 公司以 Klucel G®的名称销售的羟丙基纤维素 3.0%
- 乙醇 40.0%
- 水 适量 100%

以每次应用 1 ml 的比率将这种稠洗剂进行应用。

日霜:

- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑 1.0%
- 蔗糖硬脂酸酯 4.0%
- 硬脂醇 2.0%
- 环己硅氧烷 9.0%

- 矿物油		4.0%
- 甘油		5.0%
- 黄原胶		0.3%
- 卡波沫		0.5%
- 防腐剂		0.3%
- 香料		0.3%
- 水	适量	100%
护理液:		
- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑		1.0%
- 硬脂醇		0.4%
- 脱水山梨醇硬脂酸酯		1.5%
- 甘油		5.0%
- 黄原胶		0.2%
- 卡波沫		0.1%
- 环己硅氧烷		7.0%
- 防腐剂		0.3%
- 香料		0.2%
- 水	适量	100%
洗剂:		
- 1-(3-苄氧基丙基)-4,5-二苯基咪唑		0.5%
- 丙二醇		2.0%
- 矢车菊提取物		0.1%
- 防腐剂		0.1%
- PEG-60 氢化蓖麻油		0.4%
- 香料		0.1%
- 水	适量	100%