



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101380321 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 27

(21) 申请号 200810167491. 3

A61K 31/135 (2006. 01)

(22) 申请日 2004. 05. 26

A61P 17/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/473, 611 2003. 05. 27 US

10/853, 585 2004. 05. 25 US

(62) 分案原申请数据

200480021707. 5 2004. 05. 26

(73) 专利权人 桑斯罗萨医药发展公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 杰克·德约温 托马斯·M·罗西

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司

责任公司 11240

代理人 章社杲 张英

(56) 对比文件

US 4164570, 1979. 08. 14, 实施例 2-3.

US 2003/0087962 A1, 2003. 05. 08, 实施例 III, 实施例 V.

US 2001/0047012 A1, 2001. 11. 29, 权利要求 1-11.

US 6284765 B1, 2001. 09. 04, 实施例 1-4.

US 5442053 A, 1995. 08. 15, 实施例 20-28.

郑芝屏. 鼻眼净滴剂的含量测定.《中国医院药学杂志》. 1986, 第 6 卷 (第 7 期), 第 22 页.

审查员 康旭亮

(51) Int. Cl.

A61K 31/4164 (2006. 01)

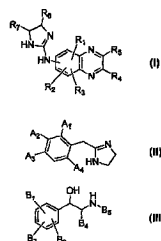
权利要求书 1 页 说明书 21 页

(54) 发明名称

用于治疗或预防酒渣鼻的化合物、制剂和方法

(57) 摘要

在治疗酒渣鼻的方法、化合物和局部制剂中加入由下式代表的化合物:(I) 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢、卤素、烷基或烷氧基; R_4 和 R_5 各自独立地是氢、烷基或烷氧基;且 R_6 和 R_7 各自独立地是氢、硝基、烷基或烷氧基;其中 A_1 、 A_3 和 A_4 各自独立地是氢或烷基;且 A_2 独立地是氢或羟基;和其中 B_1 、 B_2 和 B_3 各自独立地是氢、羟基或烷氧基;且 B_4 和 B_5 各自独立地是氢或烷基, 将这些化合物作为喷雾剂、雾剂、气雾剂、溶液剂、洗剂、凝胶剂、乳膏、软膏剂、糊剂、油膏 (unguent)、乳剂和混悬剂局部施用以治疗酒渣鼻及其症状,



1. 一种组合物在制备通过局部应用盐酸萘唑啉或羟甲唑啉治疗或预防酒渣鼻及其相关症状的药物中的应用,所述组合物包含:

治疗有效量的盐酸萘唑啉或羟甲唑啉;和
药学可接受的载体。

2. 根据权利要求 1 的应用,其中盐酸萘唑啉或羟甲唑啉及其药学可接受的盐中至少一种以足以降低患者皮肤小动脉或微动脉的血流的量给予。

3. 根据权利要求 1 的应用,其中组合物的制剂选自雾剂、溶液剂、凝胶剂、软膏剂、糊剂、乳剂或混悬剂。

4. 根据权利要求 1 的应用,其中组合物的制剂选自喷雾剂、气雾剂、乳膏或油膏。

5. 根据权利要求 1 的应用,其中所述组合物在患者皮肤局部起作用。

用于治疗或预防酒渣鼻的化合物、制剂和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2004 年 5 月 25 日提交的美国专利申请 __ 和 2003 年 5 月 27 日提交的美国专利申请 60/473,611 的优先权。

[0003] 发明领域

[0004] 本发明涉及用于治疗或预防酒渣鼻的化合物和方法。本发明教导的化合物和方法尤其用于治疗或预防酒渣鼻和酒渣鼻症状。

[0005] 发明背景

[0006] 许多人受累于炎性皮肤病,这些疾病导致不雅观和令人痛苦的皮疹、痤疮、持续性红色脉纹 (red veins) 和痤疮样皮疹如可有渗出或结痂的斑疹、小结和脓疱。炎性皮肤病常常导致严重的社会心理压力。酒渣鼻是一种常见的炎性皮肤病,在美国有 1000 万以上的人患病。酒渣鼻通常涉及颊、鼻、颏和前额,通常发病年龄为 30 至 60 岁。参见例如 Zuber T. J., Rosacea :Beyond First Blush 32 HOSP. PRACT. 188-189(1997) ;THE MERCK MANUAL 813-814(Keryn A. G., Lane 等编著,17th ed. 2001)。许多患有早期酒渣鼻的人都错误地认为他们患有成人痤疮、晒伤或风吹性皮肤损伤或者正常的衰老结果。

[0007] 酒渣鼻从面部皮肤的经常变红和经常受刺激开始逐渐发展。较后期的酒渣鼻以患者表现为越来越严重的红斑 (皮肤异常发红) 和毛细血管扩张 (由于毛细血管和微动脉异常扩张引起的可见的红线) 的血管期为特征。可能形成突起样疹,其可以是硬的 (称为丘疹或小结) 或充满脓的 (已知为脓疱)。这种疹通常看上去象痤疮,但通常没有白头或黑头 (痤疮的一般症状)。后期酒渣鼻以肥大性酒糟鼻 (鼻子增大) 为特征。如果不治疗,酒渣鼻可发展为不可逆的毁容。日光照射、温度变化或极限温度、风、摄入某些食物如辛辣食物、咖啡因和酒精通常加重酒渣鼻症状。酒渣鼻的确切发病机理还不知道,但是其病理过程已经得到很好的描述。例如酒渣鼻相关的红斑是由面部浅表脉管系统的扩张引起。Zuber T. J., Rosacea :Beyond First Blush 32 HOSP. PRACT. 188-189(1997)。

[0008] 没有已知的治愈酒渣鼻的方法。目前针对控制发红、炎症和斑疹的治疗在许多患者中效果有限,且通常仅用于有限的时期。标准的治疗包括避免触发如日光照射、风吹、饮酒、辛辣食物和刺激性的面部清洁剂、洗剂和化妆品。抗生素是传统的一线治疗药。口服抗生素如四环素、米诺环素、强力霉素或克拉霉素进行长期治疗 (5 至 8 周或以上) 可以控制皮疹。另外的口服治疗包括维生素 A 药物例如异维 A 酸 (isoretinoin) 和抗真菌药物。遗憾的是这些口服药物治疗常常引起副作用,很多人有有限的耐受性。可以使用局部治疗如局部施用抗生素和抗真菌药 (如甲硝唑) 或甾族化合物,但效果也有限而且不能治疗全部症状。例如,异维 A 酸具有严重的致畸副作用,育龄女性患者必须使用有效的节育措施或避免使用该治疗剂。局部治疗包括局部施用甲硝唑、局部施用甾族化合物、局部施用壬二酸、局部施用 A 酸 (retinoic acid) 或视黄醛,局部维生素 C 制剂可施用但它的效果有限而且不能治疗全部症状。手术例如激光去除血管通常是最后的手段,但如果其它治疗都无效可以开这样的处方。对于鼻增生的患者,手术整理可以改善患者的容貌,但是并不能治疗疾病本身。已证明混合光脉冲 (强力脉冲光 (photoderm)) 治疗对于一些患者的某些酒渣鼻症

状有一些效果。因此,仍然需要用于治疗酒渣鼻及其症状的局部制剂。

[0009] α_2 肾上腺素能受体激动剂已经用于治疗许多病症包括高血压、充血性心力衰竭、心绞痛、痉挛状态、青光眼、腹泻和用于抑制阿片剂戒断症状 (J. P. Heible 和 R. R. Ruffolo Therapeutic Applications of Agents Interacting with α -Adrenoceptors, p. 180-206 in Progress in Basic and Clinical Pharmacology Vol. 8, P. Lomax and E. S. Vesell 编著, Karger, 1991)。尽管已知有贴剂,但肾上腺素能受体激动剂如可乐定主要是口服使用。现有制剂的目标是向患者递送系统性剂量的化合物。已知 α_2 激动剂介导患者中心和外周血管收缩。特别是,已知 α_2 肾上腺素能受体激动剂对寒冷或应激刺激反应引起外周微动脉收缩。

[0010] 许多专利描述了溴莫尼定用于治疗眼科病症和眼部疾病的用途。在加拿大专利 CA2326690 中,描述了局部眼用制剂仅仅用于眼中以治疗眼部疾病的用途。该加拿大专利讨论了局部(眼内)、口服或肠胃外应用的眼用制剂的问题及限制它们用途的全身性作用,包括一些严重的作用。这些全身性作用包括 β -阻滞剂如噻吗洛尔的心肺作用;阿托品的口干、潮红、发热、心动过速、尿潴留、惊厥和易激惹;苯肾上腺素的高血压;缩瞳药的多涎、恶心、呕吐、腹泻、胃痉挛、支气管分泌物、支气管收缩、哮喘、心动过缓、感觉异常;可乐定的低血压;以及阿可乐定和溴莫尼定的口干、乏力和困倦。

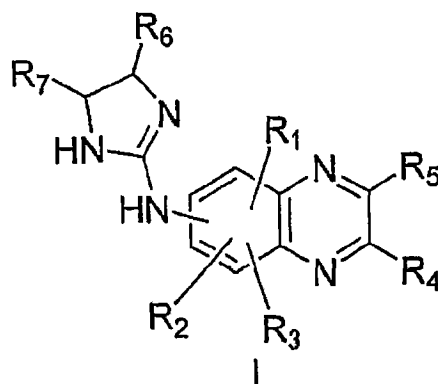
[0011] 还没有这样一种组合物,其包含 α_2 肾上腺素能受体激动剂,能将一定剂量的该激动剂递送至患者,改善酒渣鼻症状而不引起全身性副作用。也没有这样一种局部皮肤组合物,其包含 α_2 肾上腺素能受体激动剂,能将一定剂量的该激动剂递送至患者皮肤,改善酒渣鼻症状而不引起全身性副作用。

发明内容

[0012] 本发明提供用于治疗酒渣鼻及其症状的方法、化合物和局部皮肤制剂。本发明的化合物是 α_2 肾上腺素能受体激动剂,其作用于外周脉管系统引起血管收缩并从而改善酒渣鼻症状。该化合物在一种局部皮肤组合物中递送,该组合物确保所述化合物在患者的皮肤中有效但其穿透皮肤的量却不足以引发严重的全身性副作用。

[0013] 本发明的一个实施方案中的化合物由下式 I 代表:

[0014]



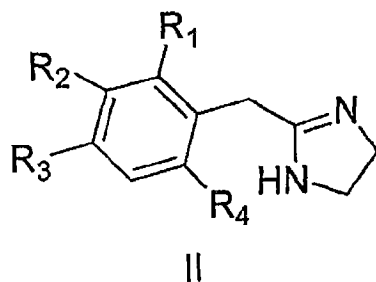
[0015] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢, 卤素, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基; R_4 和 R_5 各自独立地是氢, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基; 且 R_6 和 R_7 各自独立地是氢, 硝基, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取

代的烷氧基。在式 I 的化合物的一个优选的实施方案中, R_6 和 R_7 均为氢。在另一个优选的实施方案中, R_4 和 R_5 均为氢。

[0016] 为治疗或预防酒渣鼻, 根据本发明的方法, 将本发明的这一实施方案的化合物局部施用。优选本发明的化合物在局部制剂中递送。用于本发明的化合物的局部递送的制剂是本领域已知的, 如含水或非水溶液剂或混悬剂、乳膏、洗剂、凝胶剂或软膏剂。

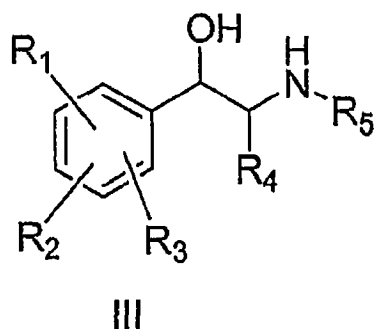
[0017] 本发明的另一个实施方案的化合物由下式 II 代表:

[0018]



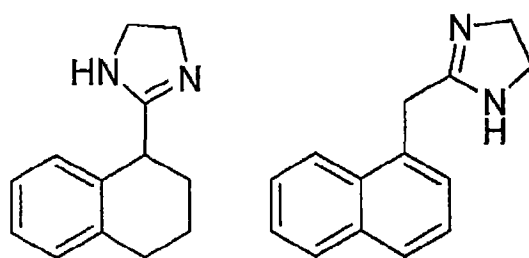
[0019] 本发明的另一个实施方案的化合物由下式 III 代表:

[0020]



[0021] 本发明的其它实施方案的化合物如下所示:

[0022]



[0023] 参照以下的具体实施方式、实施例和权利要求书, 本发明的这些和其它特征、方面和优势将得到更好的理解。

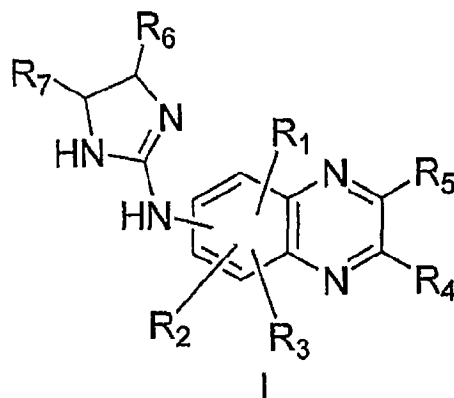
[0024] 参照以下的具体实施方式、实施例和所附的权利要求书, 本发明的这些和其它特征、方面和优势将得到更好的理解。

具体实施方式

[0025] 1.1 本发明的化合物

[0026] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 I 的化合物:

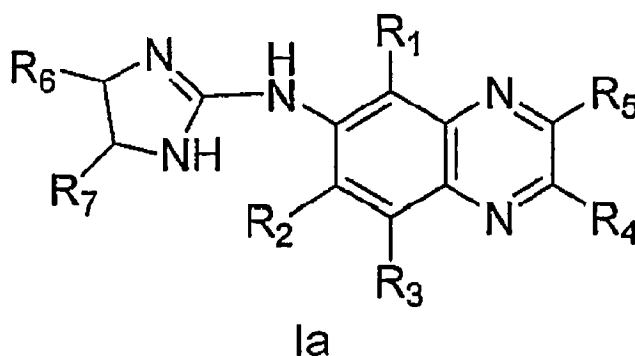
[0027]



[0028] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢, 卤素, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基; R_4 和 R_5 各自独立地是氢, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基; 且 R_6 和 R_7 各自独立地是氢, 硝基, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基。在式 I 的化合物的一个优选的实施方案中, R_6 和 R_7 均为氢。在另一个优选的实施方案中, R_4 和 R_5 均为氢。

[0029] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 Ia 的化合物:

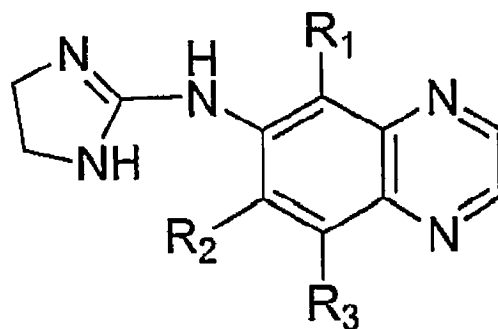
[0030]



[0031] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢, 卤素, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基; R_4 和 R_5 各自独立地是氢, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基; 且 R_6 和 R_7 各自独立地是氢, 硝基, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基。在式 Ia 的化合物的一个优选的实施方案中, R_6 和 R_7 均为氢。在另一个优选的实施方案中, R_4 和 R_5 均为氢。在式 Ia 的化合物的再一个优选的实施方案中, R_2 和 R_3 均为氢且 R_1 是卤素, 优选溴。

[0032] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 Ib 的化合物:

[0033]

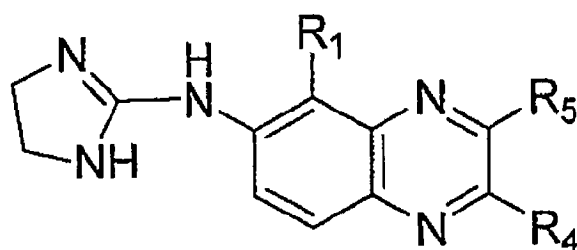


Ib

[0034] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢, 卤素, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基。在式 Ib 的化合物的一个优选的实施方案中, R_2 和 R_3 均为氢且 R_1 是卤素, 优选溴。

[0035] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 Ic 的化合物:

[0036]

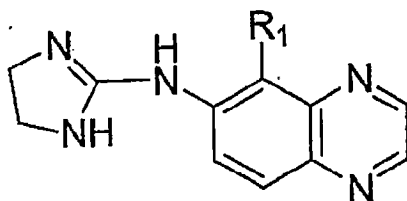


Ic

[0037] 其中 R_1 是氢, 卤素, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基。在一个优选的实施方案中, R_1 是卤素, 更优选溴; 且 R_4 和 R_5 各自独立地是氢, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基。在式 Ic 的化合物的一个优选的实施方案中, R_4 和 R_5 中至少一个是氢。

[0038] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 Id 的化合物:

[0039]

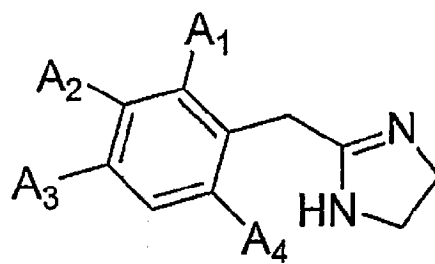


Id

[0040] 其中 R_1 是氢, 卤素, 烷基, 优选未取代的烷基, 或烷氧基, 优选未取代的烷氧基。在一个优选的实施方案中, R_1 是卤素, 更优选溴。

[0041] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 II 的化合物:

[0042]

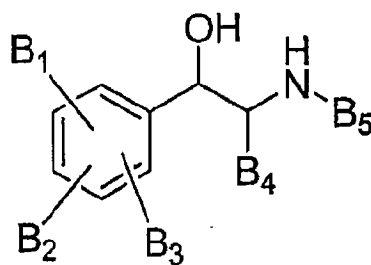


II

[0043] 其中 A_1 、 A_3 和 A_4 各自独立地是氢或烷基, 且 A_2 是氢或羟基。

[0044] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 III 的化合物:

[0045]



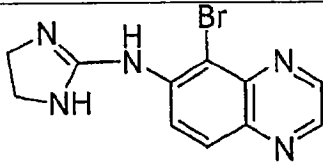
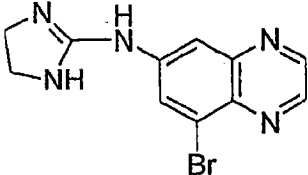
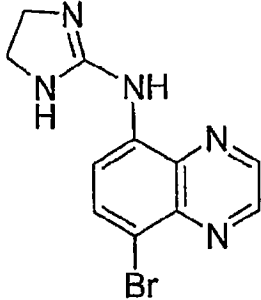
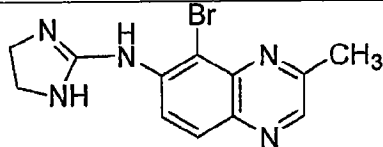
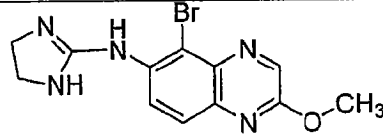
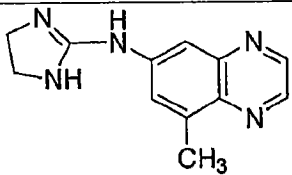
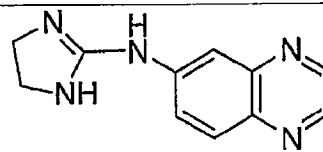
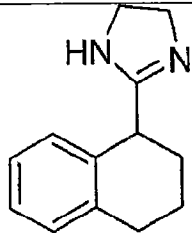
III

[0046] 其中 B_1 、 B_2 和 B_3 各自独立地是氢、羟基或甲氧基; B_4 和 B_5 各自独立地是氢或烷基。

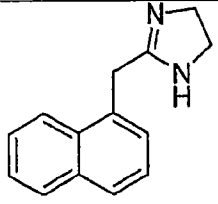
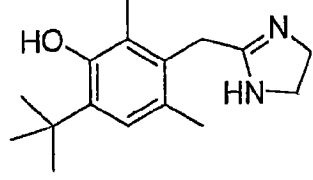
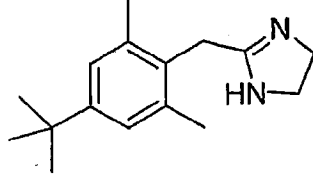
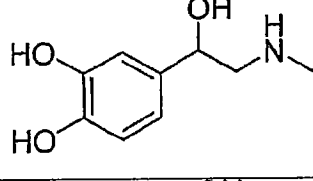
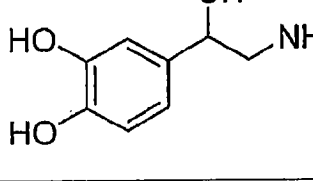
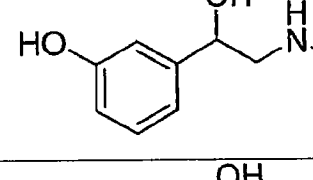
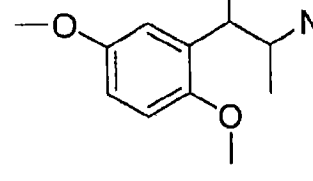
[0047] 本发明的优选化合物列于下表 1 中:

[0048] 表 1: 本发明的化合物

[0049]

本发明的化合物	名称
	(5-溴-喹啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺(溴莫尼定)
	(8-溴-喹啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺
	(8-溴-喹啉-5-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺
	(5-溴-3-甲基-喹啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺
	(5-溴-2-甲氧基-喹啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺
	(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-(8-甲基-喹啉-6-基)-胺
	(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-喹啉-5-基-胺
	四氢喹啉

[0050]

	苯唑啉
	羟甲唑啉
	丁苄唑啉
	肾上腺素
	去甲肾上腺素
	苯肾上腺素
	甲氧胺

[0051] 最优的化合物是 (5- 溴 - 唑啉 -6- 基) - (4,5- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基) - 胺 (通常称为溴莫尼定) 及其药学可接受的盐, 特别是酒石酸盐。本发明的其它化合物包括苯唑啉、四氢唑啉、羟甲唑啉、丁苄唑啉、肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素和甲氧胺及它们药学可接受的盐。

[0052] 本发明的化合物在本领域中公知为 α_2 肾上腺素能受体激动剂。因此当这些化合物被引入哺乳动物特别是人体内时具有强烈的收缩血管作用。

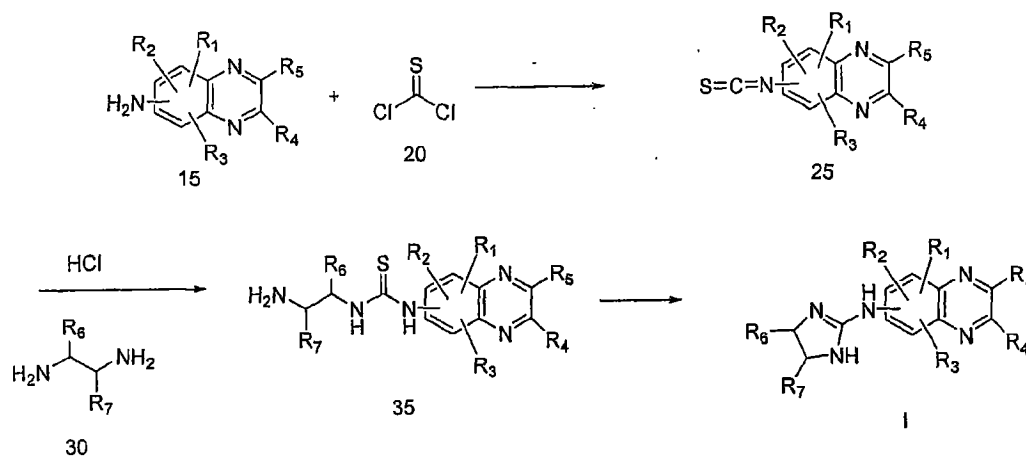
[0053] 1.2 本发明的化合物的合成

[0054] 本发明的化合物可以根据本领域公知的合成方法例如使用美国专利 3,890,319(1975 年 6 月 17 日授权) 和 4,029,792(1977 年 6 月 14 日授权) 中描述的一般

合成方法来制备,这两篇专利在此引入本文作为参考。下面的路线 1 例示了合成式 I 的化合物的一种方法:

[0055] 路线 1

[0056]



[0057] 本发明的化合物可以通过使适当的喹喔啉 15 与硫光气 20 反应形成相应的异硫氰酸盐 25 来合成。与硫光气 20 的反应可以在室温下于水溶液或稀盐酸水溶液中进行约 2 小时。或者,可以将溶于与水混溶的溶剂如氯仿中的硫光气 20 加至喹喔啉 15 的碱性水溶液(碳酸钠)中,搅拌约 2 小时。在第一种方法中异硫氰酸盐 25 从反应混合物中沉淀出来,可以通过使用过量的碱水溶液中和来完成沉淀。通过过滤回收已沉淀的异硫氰酸盐 25,将其溶于适当的溶剂如氯仿中以形成溶液。将溶液干燥(如硫酸镁)、过滤并浓缩,得到异硫氰酸盐 25。

[0058] 用过量的适当取代的乙二胺 30 处理异硫氰酸盐 25 以形成相应的 3-喹喔啉-6-基-硫脲 35。使异硫氰酸盐 25 与过量的(例如 5 摩尔至 1 摩尔)乙二胺 30 在适当的溶剂如乙醚、苯、氯仿或二噁烷中反应。该反应在室温下进行约 2 小时。3-喹喔啉-6-基-硫脲 35 形成沉淀,通过过滤回收,并用溶剂洗涤滤饼。

[0059] 通过加热硫脲 35 与氧化汞或氧化铜在适当的有机溶剂如乙醇中的悬浮液使 3-喹喔啉-6-基-硫脲 35 环化,得到本发明的化合物 10。氧化汞或氧化铜可以用可溶性有机汞盐或铜盐如乙酸汞或乙酸铜替代。将反应混合物过滤除去硫化汞或硫化铜副产物,浓缩滤液得到粗品化合物 10。将化合物 10 重结晶为游离碱或通过与适当的酸进行常规反应转化为酸加成盐。在某些情况下,可以在无氧化汞或氧化铜存在下通过在适当的有机溶剂如甲醇中简单回流硫脲 35 来进行环化。

[0060] 喹喔啉 15 通过已知的合成方法例如 J. A. JOULE 等, HETEROCYCLIC CHEMISTRY 189-224(3rd ed. 1995) 中公开的方法来合成,该文献在此引入本文作为参考。

[0061] 1.3 本发明的局部制剂

[0062] 在一个实施方案中,本发明的化合物在药学可接受的局部载体中被递送至皮肤的受累区。如本文所用,药学可接受的局部载体是任何可以施用于皮肤表面以局部、皮肤、皮内或经皮递送药物或药剂的药学可接受的制剂。药学可接受的局部载体和本发明的化合物的组合称为本发明的局部制剂。本发明的局部制剂根据本领域已知的方法例如标准的参考文献如 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro 编著, 19th ed. 1995); Ghosh, T. K.; 等 TRANSDERMAL

AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997) 提供的方法通过将本发明的化合物与局部载体混合而制备, 这两篇文献在此引入本文作为参考。

[0063] 用于局部递送本发明的化合物的局部载体可以是本领域已知的任何用于局部给药的载体, 例如但不限于药学可接受的溶剂如多元醇或水; 乳剂 (水包油型或油包水型乳剂) 如乳膏或洗剂; 微乳剂; 凝胶剂; 软膏剂; 脂质体; 散剂; 和水溶液或悬浮液如标准的眼用制剂。

[0064] 1. 3. 1 乳剂、凝胶剂和软膏剂作为局部载体

[0065] 在一个优选的实施方案中, 用于递送本发明的化合物的局部载体是乳剂、凝胶剂或软膏剂。乳剂如乳膏和洗剂是适用于本发明的局部制剂。乳剂是含有至少两种不混溶相的分散体系, 其中一相以直径为 0.1 至 100 μm 的小滴分散于另一相中。通常包含乳化剂以提高稳定性。当水是分散相而油是分散介质时, 乳剂称为油包水型乳剂。当油以小滴分散于小滴水相中时, 乳剂称为水包油型乳剂。REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro 编著, 19th ed. 1995) 中公开了可用作局部载体的乳剂如乳膏和洗剂以及它们的制剂, 该文献在此引入本文作为参考。

[0066] 在另一个实施方案中, 用于递送本发明的化合物的局部载体是凝胶剂, 例如两相凝胶剂或单相凝胶剂。凝胶剂是半固体系统, 其由经液体贯通的无机小粒子或有机大分子的悬浮液组成。当凝胶物质含有离散的无机小粒子网络时, 它被归类为两相凝胶剂。单相凝胶剂由有机大分子组成, 该大分子均匀地分散于液体中使得在分散的大分子与液体之间没有明显的界限。REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro 编著, 19th ed. 1995) 中公开了用于本发明的合适的凝胶剂, 该文献在此引入本文作为参考。美国专利 6,387,383 (2002 年 5 月 14 日授权)、6,517,847 (2003 年 2 月 11 日授权) 和 6,468,989 (2002 年 10 月 22 日授权) 中公开了其它用于本发明的合适的凝胶剂, 这些专利的每一篇均在此引入本文作为参考。

[0067] 可以使用的聚合物增稠剂 (胶凝剂) 包括本领域技术人员已知的增稠剂如化妆品和制药工业常用的亲水性和氢醇 (hydroalcoholic) 胶凝剂。优选亲水性和氢醇胶凝剂包括 “CARBOPOL®” (B. F. Goodrich, Cleveland, Ohio)、“HYPAN®” (Kingston Technologies, Dayton, N. J.)、“NATROSOL®” (Aqualon, Wilmington, Del.)、“KLUCEL®” (Aqualon, Wilmington, Del.) 或 “STABILEZE®” (ISP Technologies, Wayne, N. J.)。优选胶凝剂占组合物重量的约 0.2% 至约 4%。更具体地, 对于 CARBOPOL®, 优选的组合物重量百分比为约 0.5% 至约 2%, 而对于 NATROSOL® 和 KLUCEL®, 优选的重量百分比为约 0.5% 至约 4%。HYPAN® 和 STABILEZE® 的优选重量百分比均为约 0.5% 至约 4%。

[0068] “CARBOPOL®” 是通用名为卡波姆的许多交联丙烯酸聚合物中的一种。这些聚合物溶于水, 当用腐蚀性物质如氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺或其它胺碱中和时形成澄清或微浊的凝胶。KLUCEL® 是一种纤维素聚合物, 其分散于水中, 当完全水合时形成均匀的凝胶。其它优选的胶凝聚合物包括羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、MVE/MA 癸二烯交联聚合物、PVM/MA 共聚物或它们的组合。

[0069] 在另一个优选的实施方案中, 用于递送本发明的化合物的局部载体是软膏剂。软膏剂是即使含水也是含很少量水的油质性半固体。优选软膏剂是碳氢化合物如蜡、矿脂

或胶化矿物油基的。用于本发明的合适的软膏剂是本领域公知的,且在 REMINGTON :THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro 编著, 19th ed. 1995) 中已公开,该文献在此引入本文作为参考。

[0070] 1.3.2 本发明的含水局部制剂

[0071] 在另一个实施方案中,本发明的局部制剂中使用的局部载体是水溶液或悬浮液,优选水溶液。公知的眼用溶液和悬浮液是用于本发明的合适的局部载体。REMINGTON :THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro 编著, 19th ed. 1995) 中公开了用于本发明的合适的含水局部制剂,该文献在此引入本文作为参考。美国专利 5,424,078 (1995 年 6 月 13 日授权)、5,736,165 (1998 年 4 月 7 日授权)、6,194,415 (2001 年 2 月 27 日授权)、6,248,741 (2001 年 6 月 19 日授权)、6,465,464 (2002 年 10 月 15 日授权) 中公开了其它合适的含水局部载体系统,所有这些专利在此引入本文作为参考。

[0072] 本发明的含水局部制剂的 pH 优选为约 6-约 8,更优选为约 6.3-约 6.5。为稳定 pH,优选包含有效量的缓冲剂。在一个实施方案中,缓冲剂以制剂的约 0.05 重量%-约 1 重量%的量在含水局部制剂中存在。可按需要加入酸或碱调节 pH。以下的 1.3.3 部分中列出了合适的缓冲剂。

[0073] 本发明的含水局部制剂中可以包含张力调节剂。合适的张力调节剂的实例包括但不限于氯化钠、氯化钾、甘露糖醇、葡萄糖、甘油和丙二醇。取决于制剂的期望性质,调节剂的量可以变化很大。在一个实施方案中,张力调节剂以制剂的约 0.5 重量%-约 0.9 重量%的量在含水局部制剂中存在。

[0074] 优选本发明的含水局部制剂的粘度在约 15cps 至约 25cps 之间。本发明的含水局部制剂的粘度可以通过加入粘度调节剂进行调节,粘度调节剂例如但不限于聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素或羟乙基纤维素。

[0075] 在优选的实施方案中,本发明的含水局部制剂是含有防腐剂如苯扎氯铵或二氧化氯、粘度调节剂如聚乙烯醇和缓冲系统如柠檬酸钠和柠檬酸的等渗盐水。

[0076] 1.3.3 赋形剂

[0077] 本发明的局部制剂可以含有药学可接受的赋形剂如 REMINGTON :THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885 (Alfonso R. Gennaro 编著, 19th ed. 1995 ; Ghosh, T. K. ; 等 TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997) 中所列出的那些,包括但不限于保护剂、吸附剂、缓和剂 (demulcent)、软化剂、防腐剂、抗氧化剂、湿润剂 (moisturizer)、缓冲剂、增溶剂、皮肤渗透剂和表面活性剂。

[0078] 合适的保护剂和吸附剂包括但不限于隔离剂、硬脂酸锌、火棉胶、二甲基硅氧烷、硅酮、碳酸锌、真芦荟胶及其它芦荟产品、维生素 E 油、尿囊素 (allatoin)、甘油、矿脂和氧化锌。

[0079] 合适的缓和剂包括但不限于苯偶姻、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯醇。

[0080] 合适的软化剂包括但不限于动植物油脂、肉豆蔻醇、明矾和乙酸铝。

[0081] 合适的防腐剂包括但不限于季铵化合物如苯扎氯铵、苯佐氯铵、溴化十六烷基三甲铵、地喹氯铵、氯化十六烷基吡啶,汞制剂如硝酸苯汞、乙酸苯汞和硫柳汞,醇试剂如氯丁醇、苯乙醇和苯甲醇,抗菌酯类如对羟基苯甲酸酯类,以及其它抗微生物剂如氯己定、氯甲

酚、苯甲酸和多粘菌素。

[0082] 二氧化氯 (ClO_2)，优选稳定二氧化氯是优选的用于本发明的局部制剂的防腐剂。术语“稳定二氧化氯”是工业中熟知的术语，也是本领域技术人员熟知的术语。稳定二氧化氯包括一种或多种二氧化氯前体如一种或多种含有二氧化氯的复合物和 / 或一种或多种含有亚氯酸盐的成分和 / 或一种或多种其它的在含水介质中能够分解或能够被分解以形成二氧化氯的物质。美国专利 5,424,078(1995 年 6 月 13 日授权) 中公开了一种稳定二氧化氯及其制备方法，该稳定二氧化氯可用作眼用水溶液的防腐剂，且可用于本发明的局部制剂中，该专利在此引入本文作为参考。美国专利 3,278,447 描述了某些稳定二氧化氯产品的制备或产生，该专利在此引入本文作为参考。可用于本发明实践的一种可商购的稳定二氧化氯是 BioCide International, Inc. of Norman, OK 的专利稳定二氧化氯，以商标名 Purogene™ 或 Purite™ 出售。其它合适的稳定二氧化氯产品包括 Rio Linda Chemical Company Inc. 的以商标名 DuraKlor 出售的产品和 International Dioxide, Inc. 的以商标名 Anthium Dioxide 出售的产品。

[0083] 合适的抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚、生育酚和螯合剂如 EDTA 和柠檬酸。

[0084] 合适的湿润剂包括但不限于甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、尿素和丙二醇。

[0085] 用于本发明的合适的缓冲剂包括但不限于乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、乳酸盐缓冲剂和硼酸盐缓冲剂。

[0086] 合适的增溶剂包括但不限于季铵氯化物、环糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂和聚山梨糖醇酯。

[0087] 合适的皮肤渗透剂包括但不限于乙醇、异丙醇、辛基苯基聚乙二醇、油酸、聚乙二醇 400、丙二醇、N- 癸基甲基亚砷、脂肪酸酯 (如肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸甲酯、甘油单油酸酯和丙二醇单油酸酯) 和 N- 甲基吡咯烷酮。

[0088] 1.3.4 药物添加剂

[0089] 本发明的局部制剂可以包含药物及其药学可接受的盐，例如但不限于局部皮质甾类和其它抗炎活性剂如倍他米松、二氟拉松、安西奈德、氟轻松、莫米松、氢化可的松、泼尼松和去炎松；局部麻醉药和镇痛药如樟脑、薄荷醇、利多卡因和地布卡因和丙吗卡因；抗真菌药如环吡罗司、氯二甲苯酚、三醋汀、硫康唑、制霉菌素、十一碳烯酸、托萘酯、咪康唑 (miconazole)、克霉唑、奥昔康唑、灰黄霉素、益康唑、酮康唑 (ketoconazole) 和两性霉素 B；抗生素和抗感染药如莫匹罗星、红霉素、克林霉素、庆大霉素、多粘菌素、杆菌肽和磺胺嘧啶银；和消毒剂如碘、聚乙烯吡咯烷酮碘、苯扎氯铵、苯甲酸、氯己定、呋喃西林 (nitrofurazone)、过氧化苯甲酰、过氧化氢、六氯酚、酚、间苯二酚和氯化十六烷基吡啶。

[0090] 1.4 剂量

[0091] 剂量和给药频率将由经培训的医学专业人员根据本发明的化合物的活性、具体局部制剂的特征和所治疗或预防的皮肤病的特性和严重程度来确定。

[0092] 一般地，本发明的化合物以制剂总重量的约 0.01% - 约 5% 的量在本发明的制剂中存在，优选为制剂总重量的约 0.05% - 约 1%，更优选为制剂总重量的约 0.1% - 约 0.2%。

[0093] 为治疗或预防酒渣鼻，本发明的局部制剂通过本领域熟知的任何常规方式直接局

部施用于受累区。例如,通过滴管或涂药棒、通过气雾剂涂药器以雾剂形式、通过皮内或经皮贴剂或者仅用手指将本发明的局部制剂涂布于受累区。通常施用于受累皮肤区的本发明的局部制剂的量是约 $0.1\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤表面积至约 $5\text{g}/\text{cm}^2$, 优选 $0.2\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $0.5\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤表面积。通常推荐在治疗期间每日施用 1 至 4 次。

[0094] 1.5 本发明的局部制剂与其它皮肤病治疗组合使用

[0095] 本发明的制剂可以与其它治疗和药物组合使用以提供更有效的酒渣鼻及其症状的治疗或预防。在一个优选的实施方案中,本发明的局部制剂与熟知用于治疗皮肤病的治疗法和药物如 THE MERCKMANUAL811-830 (Keryn A. G. Lane 等编著, 17th ed. 2001) 中公开的那些组合使用,该文献在此引入本文作为参考。

[0096] 将本发明的制剂或化合物与另一种药物或治疗方法组合使用是指以一定的顺序并在一定的时间间隔内将本发明的化合物和另一种药物或治疗方法给予个体,使得它们能够共同作用以治疗或预防酒渣鼻及其症状。例如,本发明的化合物可以与其它药物在同一或分开的制剂中同时或在不同的时间给予。

[0097] 可以使用任何合适的给药途径递送附加的治疗或药物,包括但不限于口服、口内、直肠、肠胃外、局部、表皮 (epicutaneous)、经皮、皮下、肌内、鼻内、舌下、口含、硬膜内、眼内、呼吸道内或鼻吸入途径。因此,本发明的制剂可以与其它药物或治疗一起或在不同时间给药。

[0098] 在一个实施方案中,本发明的局部制剂与抗生素或类维生素 A 的全身给药组合使用,所述抗生素或类维生素 A 包括但不限于口服给药的抗生素如四环素、米诺环素、二甲胺四环素、红霉素和强力霉素和口服给药的类维生素 A 如异维 A 酸 (例如异维生素 A 酸或异维替脂)。

[0099] 在另一个实施方案中,本发明的局部制剂与其它局部治疗组合使用,所述其它局部治疗包括但不限于由 metronidazole、过氧化氢、过氧化苯甲酰、硫辛酸和壬二酸和硫制剂组成的局部制剂;局部给药的抗生素如甲硝唑、克林霉素和红霉素;局部类维生素 A 如维甲酸、阿达帕林、他扎罗汀;或局部甾族化合物。

[0100] 在另一个实施方案中,本发明的局部制剂与混合光脉冲疗法 (强力脉冲光)、脉冲染料激光治疗或电外科治疗组合使用。

[0101] 1.6 制品

[0102] 本发明的另一方面是包含于具有标签的适当容器中的本发明局部制剂和使用说明的制品。容器可以是滴管或具有适当的小孔的管,如由任何药学上合适的材料制成的长尖管。

[0103] 本发明的局部制剂可以装填在塑料挤压瓶或管中并包装。包装本发明的局部制剂的合适的容器封闭系统可以是例如从 Wheaton Plastic Products, 1101 Wheaton Avenue, Millville, NJ 08332 商购获得的。

[0104] 优选说明书例如小册子或包装标签与本发明的制剂包装在一起。标签说明书解释如何以一定的量在一定的时间内给予本发明的局部制剂使之足以治疗或预防酒渣鼻及其症状。标签说明书是本发明的一个重要方面,因为组合物在能被批准用于任何具体用途之前它必须得到美国食品与药品管理局的上市批准。该程序的一部分包括提供将伴随最终销售的药物组合物的标签。优选标签包括剂量和给药说明、局部制剂的组成、临床药理学、药

物耐受性、药代动力学、吸收、生物利用度和禁忌症。

[0105] 1.7 实施例

[0106] 以下的实施例只是为了举例说明的目的而不应理解为以任何方式限制本发明的范围。

[0107] 1.7.1 实施例 1 : (5- 溴 - 喹喔啉 -6- 基)-(4,5- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基)- 胺的合成

[0108] 向搅拌的 6- 氨基 -5- 溴喹喔啉氢溴酸盐 (10g) 在蒸馏水 (150ml) 中的溶液中加入硫光气 (3ml)。将溶液在室温下搅拌 2 小时,过滤收集所得的沉淀物,用水洗涤,并干燥,得到 5- 溴 -6- 异硫氰基 - 喹喔啉。

[0109] 将 5- 溴 -6- 异硫氰基 - 喹喔啉 (3.5g) 直接溶于苯 (400ml) 中并将其滴加入充分搅拌的乙二胺 (15g) 在苯 (50ml) 中的溶液中。在约 2 小时的时间内,油状物分离为下层。将上层苯层倾去,用乙醚洗涤油状物,然后溶于甲醇 (500ml) 中。将甲醇溶液回流至硫化氢停止放出。真空浓缩该甲醇溶液至体积约为 100ml,此时有黄色固体沉淀出来。通过过滤收集沉淀物,从甲醇中重结晶得到 (5- 溴 - 喹喔啉 -6- 基)-(4,5- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基)- 胺 : 熔点 250-251C。

[0110] 1.7.2 实施例 2

[0111] 本发明的局部水溶液制剂包含 (5- 溴 - 喹喔啉 -6- 基)-(4,5- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基)- 胺 -L- 酒石酸盐 (酒石酸溴莫尼定) (0.15wt. %); 作为防腐剂的 Purite??? (0.005%) (稳定二氧化氯); 和非活性成分 : 硼酸、氯化钙、氯化镁、氯化钾、纯水、硼酸钠、羧甲基纤维素钠、氯化钠,用盐酸和 / 或氢氧化钠调节 pH 至 5.6 至 6.6。重量克分子渗透浓度为 250-350mOsmol/kg。

[0112] 1.7.3 实施例 3

[0113] 本发明的局部水溶液制剂包含 (5- 溴 - 喹喔啉 -6- 基)-(4,5- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基)- 胺 -L- 酒石酸盐 (酒石酸溴莫尼定) (0.15wt. %); 作为防腐剂的苯扎氯铵 (0.005wt. %); 和非活性成分 : 硼酸、氯化钙、氯化镁、氯化钾、纯水、硼酸钠、羧甲基纤维素钠、氯化钠,用盐酸和 / 或氢氧化钠调节 pH 至 5.6 至 6.6。重量克分子渗透浓度为 250-350mOsmol/kg。

[0114] 1.7.4 实施例 4

[0115] 下表描述一种可能的本发明的局部乳膏制剂。

[0116] 可能的本发明的乳膏制剂 (亲水性软膏剂 USP)

[0117]

成分	重量百分比
酒石酸溴莫尼定	0.15%
硬脂酸	7%
硬脂醇	5%
鲸蜡醇	2%
甘油	10%
月桂基硫酸钠	1%
对羟苯甲酸丙酯	0.05%
对羟苯甲酸甲酯	0.25%
依地酸二钠	0.055
蒸馏水	适量

[0118] 在蒸汽浴上使硬脂醇和白矿脂融化,加热至约 75℃。加入预先溶于水中并已加热至 75℃的其它成分,将混合物搅拌至凝结。搅拌下使混合物冷却并加入为浓缩液的酒石酸溴莫尼定。

[0119] 1.7.5 实施例 5

[0120] 下表描述一种可能的本发明的局部软膏制剂。

[0121] 可能的本发明的软膏制剂(亲水性软膏剂 USP)

[0122]

成分	重量
酒石酸溴莫尼定	10g
胆固醇	30g
硬脂醇	30g
白蜡	80g
白矿脂	850g

[0123] 将硬脂醇和白蜡在蒸气浴上混合,然后加入胆固醇并搅拌其至完全溶解。加入白矿脂,混合。从浴中移出,搅拌直至混合物凝结。继续搅拌并加入为浓缩浆液的酒石酸溴莫尼定。

[0124] 1.7.6 实施例 6

[0125] 下表描述一种可能的本发明的凝胶制剂

[0126] 可能的本发明的凝胶制剂

[0127]

成分	重量百分比
酒石酸溴莫尼定	1.0%
对羟苯甲酸甲酯 NF	0.15%
对羟苯甲酸丙酯 NF	0.03%
羟乙基纤维素 NF	1.25%
依地酸二钠 USP	0.05%
纯水	适量,加至 100%

[0128] 1.7.7 实施例 7

[0129] 下表描述一种可能的本发明的凝胶制剂

[0130] 可能的本发明的凝胶制剂

[0131]

成分	重量百分比
酒石酸溴莫尼定	1.0%
对羟苯甲酸甲酯	0.20%
对羟苯甲酸丙酯	0.05%
卡波姆 934P NF	1.0%
氢氧化钠	适量,调至 pH7
纯水 USP	适量,加至 100%

[0132] 将各成分混合在一起,将氢氧化钠水溶液缓慢加入混合物中直至 pH 达到约 7,形成凝胶。

[0133] 1.7.8 实施例 8

[0134] 下表描述一种可能的本发明的凝胶制剂

[0135] 可能的本发明的凝胶制剂

[0136]

成分	重量百分比
酒石酸溴莫尼定	1.0%
对羟苯甲酸甲酯	0.2%
对羟苯甲酸丙酯	0.05%
CARBOPOL®	1.0%
三乙醇胺	适量, 调至 pH 7
水	适量, 加至 100%

[0137] 将混合物混合在一起, 搅拌。加入三乙醇胺直至 pH 达到约 7。

[0138] 1.7.9 实施例 9

[0139] Alphagan P (在等渗盐水和柠檬酸盐缓冲液中的 0.15% 酒石酸溴莫尼定, pH 为 6.3 至 6.5) 由 Allergan, Inc. 提供, 所述 Alphagan P 具有上述实施例 2 中公开的组分。研究在独立地诊断为 II 期酒渣鼻 (特征为面部中间区有短暂性红斑和早期毛细血管扩张) 而其它方面均健康的四个人中进行。所有的受试者都遵循早晨用肥皂和水清洗面部的方案。用毛巾轻轻擦干和自然干后, 通过将 Alphagan P 轻轻地擦在面部发红区来给药。再使施药区自然干, 不用任何敷料。

[0140] 受试者 1 是一名 59 岁的女性, 具有 10 年的酒渣鼻病史, 表现的症状为整个颊部周期性的发红发作, 在常规的皮肤病治疗下消退之前通常持续三至四周。该受试者在第一次早晨施用 Alphagan P 之后立即有好转。10 分钟之内全部发红症状消失, 且其面部在整个第一天保持无症状。每日的观察表明 24 小时之后只有轻微的发红症状复发。继续每日使用在三日内彻底消除了酒渣鼻引起的发红症状。

[0141] 受试者 2 是一名 54 岁的女性, 酒渣鼻病史 8 年, 每天均有整个脸颊部的发红症状, 偶尔严重发作。该受试者停止了常规的每日皮肤病学治疗尝试以上描述的方案。结果同样在 10 分钟之内立即消除了所有的发红症状。这种显著的改善持续了该天的大部分时间, 晚上有轻微的发红症状复发。对于该受试者, 发红症状第二天又出现。继续每日使用减轻了每日的发红症状。

[0142] 受试者 3 是一名 57 岁的男性, 具有 10 年以上的酒渣鼻病史, 表现的症状为颊部和鼻子发红。虽然该受试者一直存在酒渣鼻引起的发红症状, 但由于他整个肤色红润和对发红症状缺乏关心使他放弃了每日的常规皮肤病治疗, 这对临时的专门治疗有利。仅单次上述的 Alphagen-P 方案的早晨试验就使得显著地减轻了一整天的发红症状。

[0143] 受试者 4 是一名 40 出头的女性, 其面部下方和颈被诊断为酒渣鼻。她的病症包括有些皮肤增厚。当尝试该方案时, 发红症状大大地减轻但没有完全消除。这种减轻定性描述则为红色减轻 80%。还报导了另外观察到皮肤增厚减轻。这些试验表明 0.15% 酒石酸溴莫尼定当用于每日早晨方案时显著地消除或减轻了酒渣鼻引起的发红症状。这表明它是一种大大加快酒渣鼻发作停止的有效治疗。这还表明它是每日治疗慢性酒渣鼻发红的有效手段。

[0144] 1.7.10 实施例 10

[0145] 羟甲唑啉的使用

[0146] 羟甲唑啉溶液 (**Afrin®**, 0.05% 溶液, Schering-Plough HealthCare Products)。将该溶液置于棉头拭子上并施用于约 4cm² 的表现有酒渣鼻引起的红班的鼻面部皮肤上。施用后 22 分钟观察到红班的减少。

[0147] 1.7.11 实施例 11

[0148] 肾上腺素的使用

[0149] 将含有约 0.3mg 肾上腺素的肾上腺素溶液 (**Epipen®**, **Dey®**, L.P. 的商标) 置于玻璃容器中。将该溶液置于棉头拭子上并施用于约 4cm² 的表现有酒渣鼻引起的红班的鼻面部皮肤上。施用 5 分钟之内观察到皮肤斑点状变白。施用区之外的皮肤未见变白。约 30 分钟后变白现象开始消退。

[0150] 1.7.12 实施例 12

[0151] 四氢唑啉溶液(**Visine®**, 0.05% 溶液, Pfizer)。将该溶液置于棉头拭子上并施用于约 4cm² 的表现有酒渣鼻引起的红班的鼻面部皮肤上。目测观察表明使用该浓度的四氢唑啉没有使红斑减轻。

[0152] 1.7.13 实施例 13

[0153] 用 α -肾上腺素能激动剂预防发红症状的试验方法

[0154] 评价了多种 α -肾上腺素能激动剂局部抑制人皮肤中由烟酸甲酯诱导的红斑的能力。皮肤中产生的红斑是由烟酸甲酯对真皮脉管系统的血管扩张作用导致。在这一模型中, 确定每个受试者前臂上由烟酸甲酯引起的最低红斑剂量 (MED)。MED 定义为导致确定的红斑圈的最低剂量。通过用 220 μ l 1、2、3、4 和 5mm 烟酸甲酯装填五个 19mm 的 Hi11 Top Chamber 来测定 MED。将 Hi11 Top Chamber 施用于每个受试者前臂的掌侧, 30 秒后去除, 并从皮肤上轻轻吸去过量的液体。烟酸甲酯的 MED 的测定选择在施用后 10 分钟, 通过测定导致确定的红斑圈的最低剂量来进行。在用烟酸甲酯攻击之前, 将 α -肾上腺素能激动剂溶于乙醇, 局部施用 (2 μ l/cm²) 于对侧前臂的掌侧所选择的部位上, 保持 30 分钟。用 220 μ l 确定的在每个受试者中产生 MED 的剂量的烟酸甲酯装填 Hi11 Top Chambers (19mm)。将 chamber 施用于用载体或测试化合物处理过的前臂掌侧, 30 秒后去除, 并从皮肤上轻轻吸去过量的液体。施用烟酸甲酯后 10 分钟, 评价测试部位的红斑。使用 0 至 3 的数量分级标度: 0 = 无, 0.5 = 几乎看不见, 1.5 = 轻度 + (轻度至中度), 2.0 = 中度, 2.5 = 中度 + (中度至重度), 3.0 = 重度。

[0155] 测试结果显示在下表中, 结果表明每一个测试化合物在受试者中都减轻了烟酸甲酯诱导的发红症状 (红斑)。用盐酸羟甲唑啉和盐酸萘唑啉均完全阻断遵守上述测试条件的三名受试者中的两名的发红症状。

[0156] α -肾上腺素能激动剂对烟酸甲酯诱导的红斑的作用

[0157]

预处理+烟酸甲酯	N	平均红斑分级
乙醇载体对照	3	3.0
0.2%盐酸萘唑啉	3	0.33
0.2%盐酸羟甲唑啉	3	1.0
0.2%溴莫尼定	3	0.83

[0158] 1.8 定义

[0159] 本文所用的短语“药学可接受的盐”是指局部用于哺乳动物的安全而有效的且具有期望的生物学活性的本发明的化合物的那些盐。药学可接受的盐包括本发明的化合物中存在的酸性或碱性基团的盐。药学可接受的酸加成盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖二酸盐 (glucaronate)、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐 (即 1,1' - 亚甲基 - 双 (2- 羟基 -3- 萘甲酸盐))。本发明的某些化合物能够与各种氨基酸形成药学可接受的盐。合适的碱盐包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌和二乙醇胺盐。关于药学可接受的盐的综述参见 BERGE 等, 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977), 该文献引入本文作为参考。

[0160] 本文所用的术语“药学可接受的局部制剂”是指任何药学可接受的用于局部递送本发明的化合物的制剂。根据本发明, “局部制剂”将含有至少一种本发明的化合物。局部制剂的选择取决于多种因素, 包括要治疗或预防的症状的性质、本发明的具体化合物的理化特征和其它存在的赋形剂、它们在制剂中的稳定性、可用的生产设备以及成本限制。

[0161] 本文所用的“治疗有效量的本发明的化合物”是指有效治疗或预防酒渣鼻或其症状的本发明的化合物的最低量。

[0162] 本文所用的术语“个体”是指将被或已被给予本发明的化合物或局部制剂的任何动物, 优选哺乳动物。本文所用的术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠、猴、人等, 更优选人。优选个体是需要治疗或预防酒渣鼻或其症状的个体。

[0163] 术语“类似物”是指结构与母体化合物相似并具有与母体化合物相同的化学性质或药学活性的化合物。类似物包括但不限于同系物, 即其中类似物与母体化合物的区别在于系列中的一个或多个碳原子; 位置异构体; 区别在于一个或多个原子被不同原子互换的化合物, 例如氧、硫或氮原子替代碳原子; 和区别在于一个或多个官能团的特性的化合物, 例如母体化合物与其类似物的区别在于一个或多个合适的取代基的存在与否。

[0164] 合适的取代基包括但不限于 (C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 烯基、(C₁-C₈) 炔基、芳基、(C₂-C₅) 杂芳基、(C₁-C₆) 杂环烷基、(C₃-C₇) 环烷基、O-(C₁-C₈) 烷基、O-(C₁-C₈) 烯基、O-(C₁-C₈) 炔基、O-芳基、CN、OH、氧代、卤素、C(O)OH、CO 卤素、O(CO) 卤素、CF₃、N₃、NO₂、NH₂、NH((C₁-C₈) 烷基)、N((C₁-C₈) 烷基)₂、NH(芳基)、N(芳基)₂N((C₁-C₈) 烷基)(芳基)、(CO)NH₂、(CO)NH((C₁-C₈) 烷基)、(CO)N((C₁-C₈) 烷基)₂、(CO)NH(芳基)、(CO)N(芳基)₂、O(CO)NH₂、NOH、NOH((C₁-C₈) 烷基)、NOH(芳基)、O(CO)NH((C₁-C₈) 烷基)、O(CO)N((C₁-C₈) 烷基)₂、O(CO)

NH(芳基)、O(CO)N(芳基)₂、CHO、CO((C₁-C₈)烷基)、CO(芳基)、C(O)O(C₁-C₈)烷基)、C(O)O(芳基)、O(CO)((C₁-C₈)烷基)、O(CO)(芳基)、O(CO)O((C₁-C₈)烷基)、O(CO)O(芳基)、S-(C₁-C₈)烷基、S-(C₁-C₈)烯基、S-(C₁-C₈)炔基、S-芳基、S(O)-(C₁-C₈)烷基、S(O)-(C₁-C₈)烯基、S(O)-(C₁-C₈)炔基和S(O)-芳基、S(O)₂-(C₁-C₈)烷基、S(O)₂-(C₁-C₈)烯基、S(O)₂-(C₁-C₈)炔基和S(O)₂芳基。本领域技术人员能够根据本发明的化合物的稳定性和药理学活性容易地选择合适的取代基。

[0165] 术语“烷基”是指饱和的一价非支链或支链烃链。烷基的实例包括但不限于(C₁-C₃)烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基和(C₄-C₈)烷基如2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基、庚基和辛基。烷基可以是未取代的或被一个或两个合适的取代基取代的。

[0166] 术语“烯基”是指其中具有一个或多个双键的一价非支链或支链烃链。烯基的双键可以是非共轭的或者是与另一个不饱和基团共轭的。合适的烯基包括但不限于(C₂-C₈)烯基如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可以是未取代的或被一个或两个合适的取代基取代的。

[0167] 术语“炔基”是指其中具有一个或多个三键的一价非支链或支链烃链。炔基的三键可以是非共轭的或者是与另一个不饱和基团共轭的。合适的炔基包括但不限于(C₂-C₈)炔基如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基和4-丁基-2-己炔基。炔基可以是未取代的或被一个或两个合适的取代基取代的。

[0168] 术语“芳基”是指含有碳原子和氢原子的单环或多环芳族基团。合适的芳基的实例包括但不限于苯基、甲苯基、蒽基、茕基、茚基、萘基和萘基以及苯稠碳环基团如5,6,7,8-四氢萘基。芳基可以是未取代的或被一个或两个合适的取代基取代的。优选芳基是单环,其中所述环含有6个碳原子,本文称之为“(C₆)芳基”。

[0169] 术语“杂芳基”是指含有碳原子、氢原子和一个或多个杂原子,优选1至3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的单环或多环芳族环。如本领域技术人员所熟知,杂芳环的芳香性比它们相应的全碳环小。因此,为本发明的目的,杂芳基只需具有某些程度的芳香性。杂芳基的例示性实例包括但不限于吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、pyrazyl、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3,)-和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、苯基、异噻唑基和噻唑基。杂芳基可以是未取代的或被一个或两个合适的取代基取代的。优选杂芳基是单环,其中所述环含有2至5个碳原子和1至3个杂原子,本文称之为“(C₂-C₅)杂芳基”。

[0170] 术语“环烷基”是指含有碳原子和氢原子的非芳香性单环或多环。在环烷基的环中环烷基可以具有一个或多个碳碳双键,只要它们的存在不使该环具有芳香性。环烷基的实例包括但不限于(C₃-C₇)环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、饱和的环萜和双环萜和(C₃-C₇)环烯基如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、不饱和

的环萘和双环萘。环烷基可以是未取代的或被一个或两个合适的取代基取代的。优选环烷基是单环或双环。

[0171] 术语“杂环烷基”是指含有碳原子、氢原子和至少一个杂原子，优选 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的非芳香性单环或多环。在杂环烷基的环中杂环烷基可以具有一个或多个碳碳双键或碳杂原子双键，只要它们的存在不使该环具有芳香性。杂环烷基的实例包括氮杂环丙烯基、吡咯烷基、吡咯烷、哌啶基、哌啶子基、哌嗪基 (piperazinyl)、哌嗪基 (piperazino)、吗啉基、吗啉代、硫代吗啉基、硫代吗啉代、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基和吡喃基。杂环烷基可以是未取代的或被一个或两个合适的取代基取代的。优选杂环烷基是单环或二环，更优选单环，其中所述环含有 2 至 6 个碳原子和 1 至 3 个杂原子，本文称之为“(C₁-C₆) 杂环烷基”。

[0172] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。相应地，术语“卤代”是指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0173] 术语“衍生物”是指从其母体化合物经一次或多次化学反应合成的以上定义的类似物。

[0174] 本文所用的术语“水合物”是指这样的本发明的化合物或其药学可接受的盐，所述化合物或其药学可接受的盐另外含有化学计量或非化学计量的、经非共价分子间力与其结合的水。

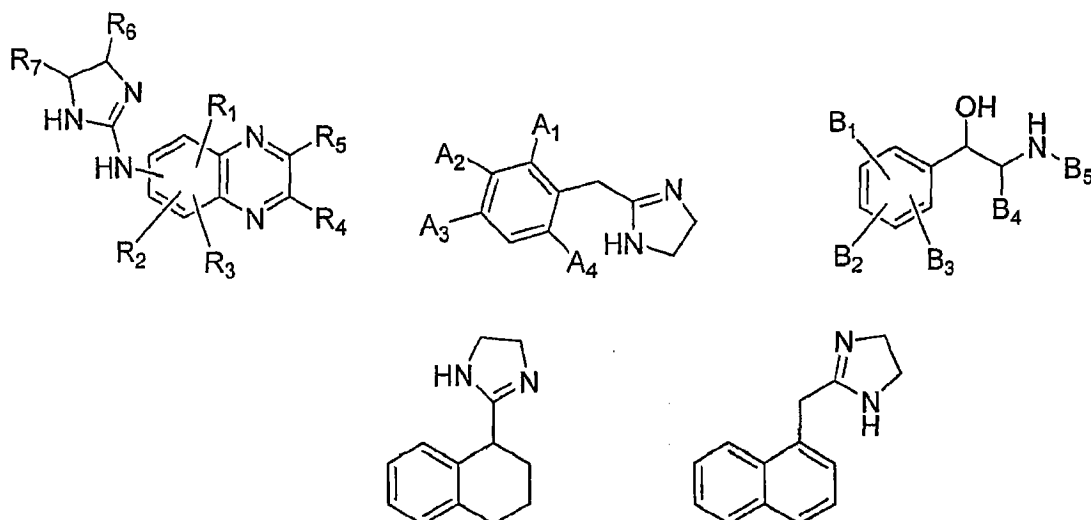
[0175] 在一个实施方案中，“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”是指疾病或病症或它的至少一种可辨别症状的改善、预防或逆转。例如，通过减轻皮肤发红来治疗酒渣鼻或其症状。在另一个实施方案中，“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”是指至少一种与所治疗的疾病或病症有关的可测量的物理参数的改善、预防或逆转，所述疾病或病症不一定是哺乳动物中可辨别的或可被哺乳动物辨别的。在另一个实施方案中，“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”是指物理上（例如可辨别症状的稳定）或生理上（例如物理参数的稳定）或既在物理上又在生理上抑制或延缓疾病或病症的进展。在另一个实施方案中，“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”是指延迟疾病或病症的发病。

[0176] 在某些实施方案中，本发明的化合物作为预防手段给药。本文所用的“预防 (prevention)”或“预防 (preventing)”是指获得给定疾病或病症的风险的降低。在该实施方案的优选方式中，本发明的化合物作为预防手段给予即使未出现该病症的症状或症状很少但是对酒渣鼻易感的个体。

[0177] 本文所用的“卡波姆”是可分散于水中但不溶于水中的各种聚合酸的 USP 名称。当用碱中和该酸分散物时形成澄清、稳定的凝胶。卡波姆 934P 是生理学惰性的，且它不是主要的刺激物或致敏物。其它的卡波姆包括 910、940、941 和 1342。

[0178] 通过上述背景、概述、附图和具体实施方式，很清楚在某些实施方案中，本发明包括治疗或预防酒渣鼻及其症状的方法，所述方法包括向需要这种治疗或预防的个体的皮肤局部给予下式的化合物：

[0179]



[0180] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是氢、卤素、烷基或烷氧基； R_4 和 R_5 各自独立地是氢、烷基或烷氧基；且 R_6 和 R_7 各自独立地是氢、硝基、烷基或烷氧基；

[0181] 其中 A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立地是氢或烷基；且 A_4 独立地是氢或羟基；且

[0182] 其中 B_1 、 B_2 和 B_3 各自独立地是氢、羟基或烷氧基；且 B_4 和 B_5 各自独立地是氢或烷基。

[0183] 本文中提及的所有引文（例如科学杂志出版物、专利和其它参考材料）以相同的程度在此引入本文作为参考，如同每个单独的引文被特别和单独地指出引入本文作为参考一样。本领域技术人员在不偏离所附的权利要求的精神和范围的前提下，可以对本发明的上述实施方案作出多种变化形式和修改形式。因此，所有的这种变化形式和修改形式都在所附的权利要求书的范围之内。