(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114072144 A
(43)申请公布日 2022.02.18

(21)申请号 202080027395.8
(22)申请日 2020.02.05
(30)优先权数据
62/802,093 2019.02.06 US
62/958,049 2020.01.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/016876 2020.02.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/163525 EN 2020.08.13
(71)申请人 维瑟拉有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 A·F·阿卜杜勒-马吉德
A·基多尼厄斯 T·罗丝
H·S·谭
(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
代理人 徐迅 高一平
(51)Int.Cl.
A61K 31/427(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)

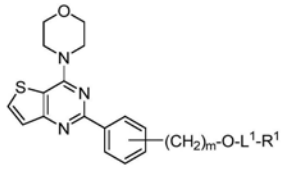
权利要求书8页 说明书62页 附图9页

(54)发明名称

外用磷酸肌醇3-激酶抑制剂

(57)摘要

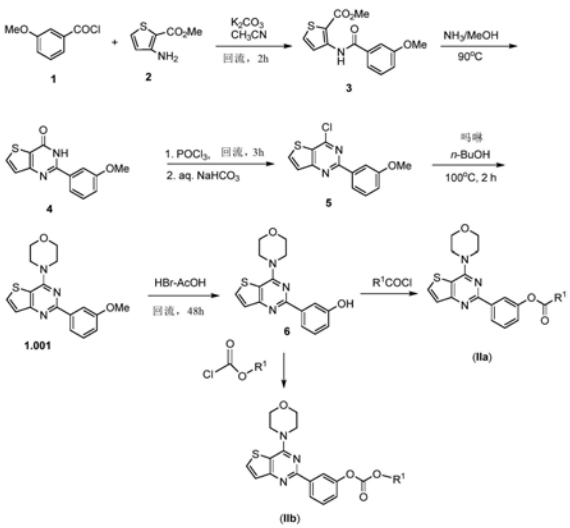
本发明提供用于治疗血管畸形的化合物和包括所述化合物的外用制剂，其中，所述化合物如式(I)所示：



(I)

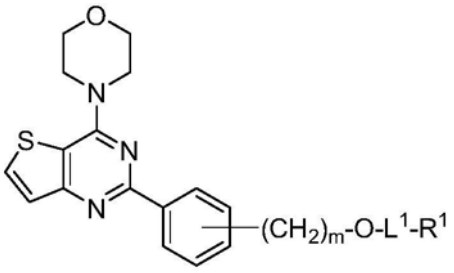
其中下标m、L^1、R^1，还有L^1-R^1如本文所述。

方案1



CN 114072144 A

1.一种具有式(I)所示结构的化合物：



(I)，

或其水合物、溶剂化物和/或其药学上可接受的盐，

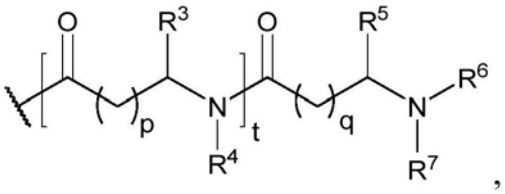
其中：

下标m是0到2的整数；和

i)L^1是键，-C(O)-，-C(O)O-，-C(O)S-，或-C(O)NH-；和

R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基、或C_{6-10}芳基-C_{2-6}烯基；

ii)L^1-R^1结构如下所示：



，

其中

波浪线表示与式(I)结构中相邻氧原子相连；

下标t是0到1的整数；

下标p和q各自独立地为0到2的整数；

R^3为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^4为氢；或R^3和R^4结合成为环状氨基酸的侧链；

R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^6为氢、C_{1-6}烷基，或C_{2-6}烯基，或R^5和R^6结合成环状氨基酸的侧链；和

R^7是氢，C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{2-6}烯基-C(O)-，或

R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链；和

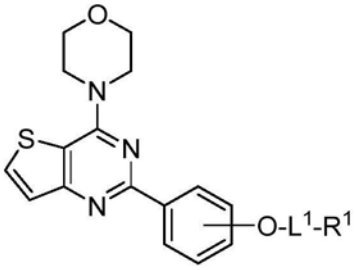
R^6和R^7结合形成3-6元杂环，任选地具有1-2个选自O、S和N的杂原子作为环顶点；或

iii)L^1为-C(O)-；和

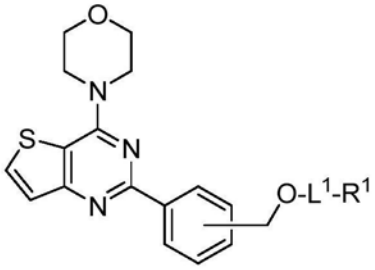
R^1是具有8-18个碳原子的饱和脂肪酸的脂肪链或具有10-18个碳原子的不饱和脂肪酸的脂肪链。

2.如权利要求1所述的化合物，其特征在于，下标m为0或1。

3.如权利要求1-2中任一项所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有式(II)或(III)结构：

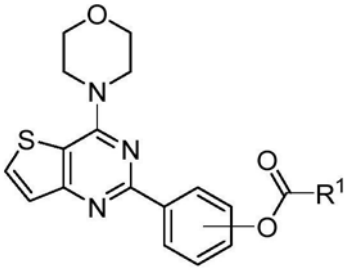


(II)或



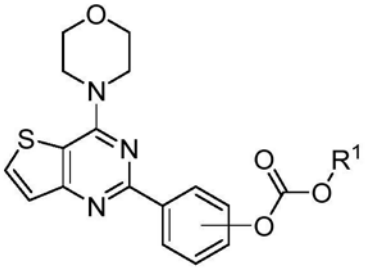
（III）。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其特征在于,所述化合物具有式(IIa)所示结构:

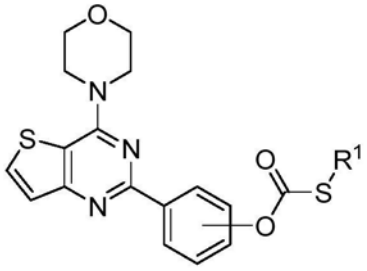


(IIa)。

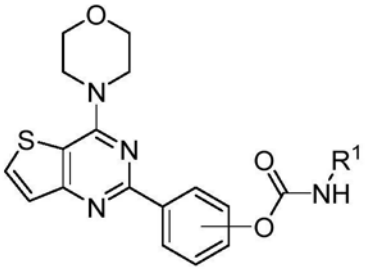
5.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其特征在于,所述化合物具有选自下组的结构:



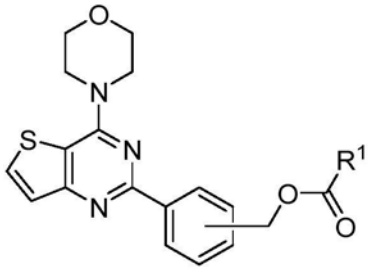
(IIb)、



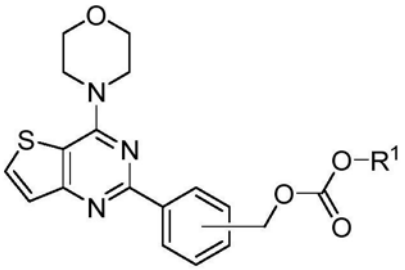
(IIc)、



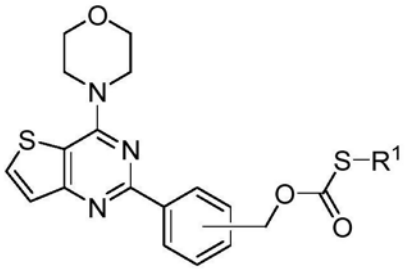
(IId)、



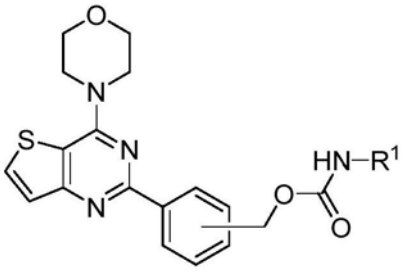
(IIIa)、



(IIIb)、



(IIIc)，以及



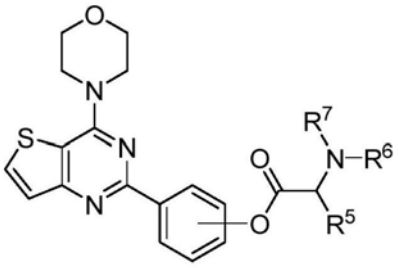
(IIId)。

6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其特征在于,R^1是甲基或乙基。

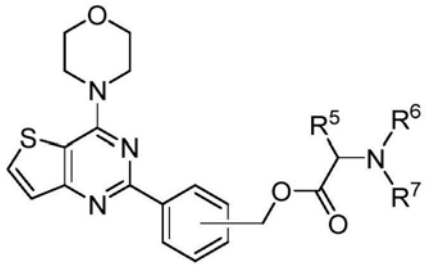
7.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其特征在于,R^1是苯基-CH=CH-。

8.如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其特征在于,下标p和q各为0。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物,其特征在于,所述化合物具有式(IIa-1)或(IIIa-1)所示结构:



(IIa-1)或

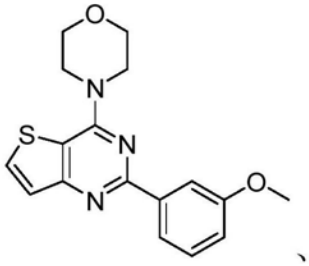
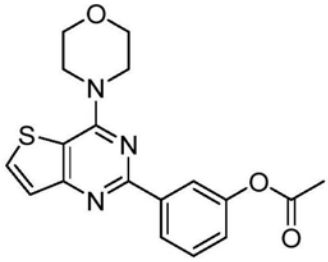
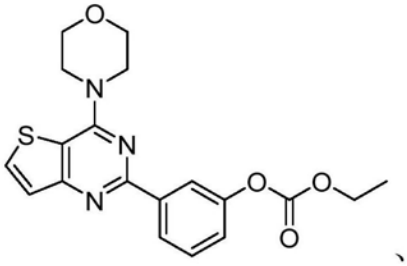
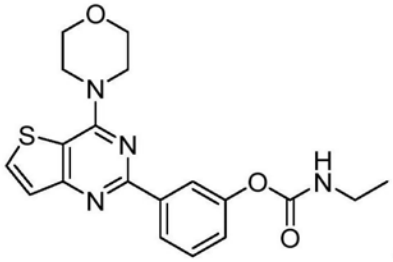
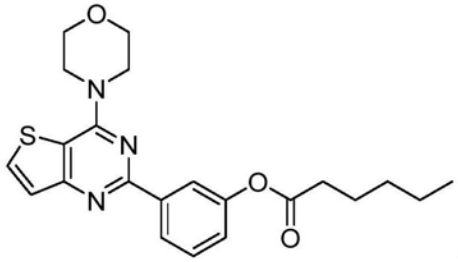
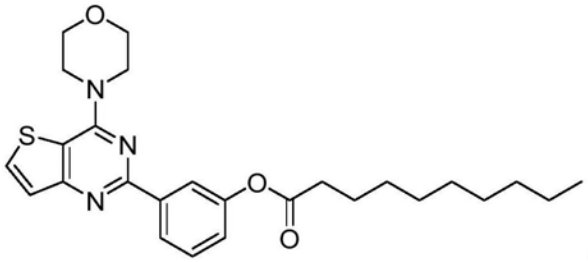
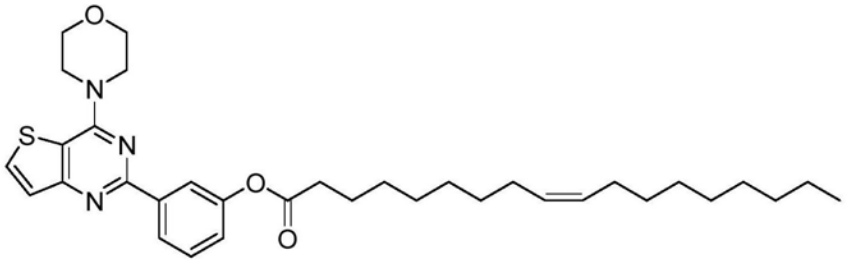
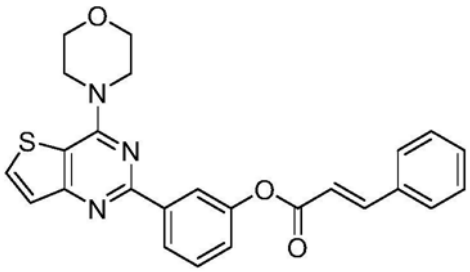
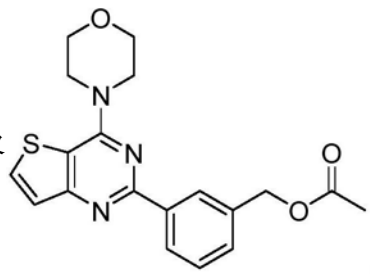


(IIIa-1)。

10.如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其特征在于,所述具有8-18个碳原子的饱和脂肪酸选自下组:辛酸、壬酸、癸酸、新癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸和异硬脂酸。

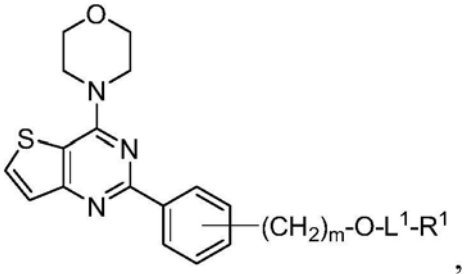
11.如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其特征在于,所述碳原子数为10-18的不饱和脂肪酸选自下组:癸烯酸、月桂烯酸、肉豆蔻油酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、皮诺敛酸、松油酸或十八碳四烯酸。

12.如权利要求1所述的化合物,其特征在于,选自下组:


、

、

、

、

、

、

、

，以及

。

13.一种用于治疗血管畸形的外用制剂，其特征在于，包括：

a)式(I)所示化合物：


，

或其水合物、溶剂化物和/或其药学上可接受的盐，

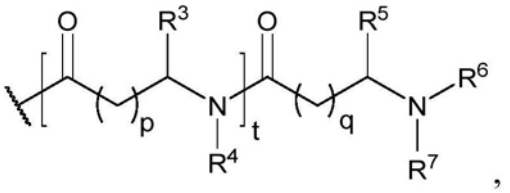
其中：

下标m是0到2的整数；和

i)L^1是键，-C(O)-，-C(O)O-，-C(O)S-，或-C(O)NH-；和

R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基、或C_{6-10}芳基-C_{2-6}烯基；

ii)L^1-R^1结构如下所示：



其中

波浪线表示与式(I)结构中相邻氧原子相连；

下标t是0到1的整数；

下标p和q各自独立地为0到2的整数；

R^3为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^4为氢；或R^3和R^4结合成为环状氨基酸的侧链；

R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^6为氢、C_{1-6}烷基，或C_{2-6}烯基，或R^5和R^6结合成环状氨基酸的侧链；和

R^7是氢，C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{2-6}烯基-C(O)-，或

R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链；和

R^6和R^7结合形成3-6元杂环，任选地具有1-2个选自O、S和N的杂原子作为环顶点；或

iii)L^1为-C(O)-；和

R^1是具有8-18个碳原子的饱和脂肪酸的脂肪链或具有10-18个碳原子的不饱和脂肪酸的脂肪链；和

b)一种或多种外用赋形剂。

14.如权利要求13所述的外用制剂，其特征在于，选自下组：乳剂、喷雾剂、软膏、霜剂、凝胶、糊剂和贴剂。

15.如权利要求13所述的外用制剂，其特征在于，所述一种或多种外用赋形剂选自下组：一种或多种溶剂、一种或多种渗透促进剂、一种或多种胶凝剂，或其组合。

16.如权利要求15所述的外用制剂，其特征在于，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂选自下组：C_{2-6}醇、C_{2-6}亚烷基乙二醇、二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇、聚乙二醇、C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-OH、DMSO、脂肪醇、脂肪酸或脂肪酯。

17.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂选自下组：二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇、聚乙二醇、C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-OH、DMSO、脂肪醇或脂肪酸。

18.如权利要求15所述的外用制剂，其特征在于，所述一种或多种胶凝剂选自下组：羟丙基纤维素、卡波姆、羧甲基纤维素、乙基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、硅酸镁铝(Veegum)、甲基纤维素、泊洛沙姆(Pluronics)、聚乙烯醇、海藻酸钠、黄芩、黄原胶，或其组合。

19.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，所述C_{2-6}醇选自下组：乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、2-丁醇、叔丁醇，或其组合。

20.如权利要求16或19所述的外用制剂，其特征在于，所述C_{2-6}醇是乙醇或异丙醇。

21.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，所述二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇是二丙二醇。

22.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，所述聚乙二醇为PEG400。

23.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，所述C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-OH是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。

24.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，所述脂肪醇选自癸醇、十一醇、月桂醇、十三醇、肉豆蔻醇、十五醇、十六醇、棕榈醇、十七醇、硬脂醇、油醇、壬癸醇、花生醇、二十一碳醇、二十二醇、瓢儿菜醇、二十四醇，或其组合。

25.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，所述脂肪酸选自癸酸，新癸酸，十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七酸、硬脂酸、异硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、二十二烷酸、二十三烷酸、木蜡酸、癸烯酸、月桂酸、肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、软脂油酸、油酸、反油酸、11-十八碳烯酸、顺(式)9－二十碳烯酸、二十碳烯酸、芥酸、巴西烯酸、神经酸、亚油酸、二十碳二烯酸、二十二碳二烯酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、哥伦比亚酸、松油酸、α-桐油酸、β-桐油酸、米德酸、二高-γ-亚麻酸、花生三烯酸、二十碳三烯酸、十八碳四烯酸、花生四烯酸、十二碳五烯酸、二十二碳五烯酸、二十二碳六烯酸，或其组合。

26.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，所述脂肪酸选自下组：新癸酸、异硬脂酸、癸烯酸、月桂烯酸、肉豆蔻油酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸、亚麻酸，或其组合。

27.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，所述脂肪酯选自下组：甘油基脂肪酯、乙二醇单酯和脂肪酸双酯、丙二醇单酯和脂肪酸双酯、山梨醇酐酯、脂肪酸的C_{1-6}烷基酯、己二酸二-(C_{1-6}烷基)酯、癸二酸。

28.如权利要求17所述的外用制剂，其特征在于，所述一种或多种溶剂或促渗剂选自下组：DMSO、油酸、油醇、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、二丙二醇或PEG400。

29.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，当存在DMSO时，其在基础制剂中的重量占比为30%-50%、20%-50%、30%-40%、20%-40%或20%-30%。

30.如权利要求16所述的外用制剂，其特征在于，不存在C_{2-6}醇。

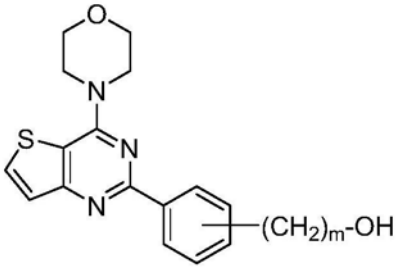
31.如权利要求13所述的外用制剂，其特征在于，式(I)化合物为无盐形式。

32.如权利要求13-31中任一项所述的外用制剂，其特征在于，还包括稳定剂。

33.如权利要求13-32中任一项所述的外用制剂，其特征在于，所述式(I)化合物在无盐无水基础制剂中的重量占比为0.05%-15%、0.5%-10%、1%-10%、2%-10%、5%-10%或2%-5%。

34.如权利要求13-33中任一项所述的外用制剂，其特征在于，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月，式(I)化合物的相对纯度下降小于10%。

35.如权利要求13-34中任一项所述的外用制剂，其特征在于，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月，式(I)化合物水解为相应的式(IV)化合物的比例小于10%：



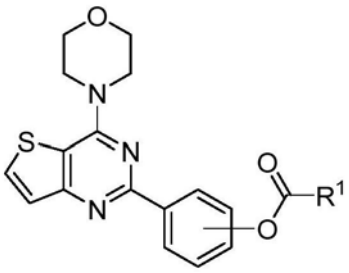
（IV），

其中，下标m为0至2的整数。

36.如权利要求13-36中任一项所述的外用制剂，其特征在于，相比于相同外用制剂中相应的式(IV)化合物的皮肤通量，式(I)化合物的皮肤通量增加了2倍多。

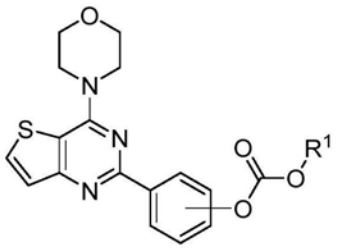
37.如权利要求13-36中任一项所述的外用制剂，其特征在于，相比于相同外用制剂中相应的式(IV)化合物的皮肤通量，式(I)化合物的皮肤通量增加了2至5倍。

38.如权利要求13-37中任一项所述的外用制剂，其特征在于，所述式(I)化合物如式(IIa)所示：

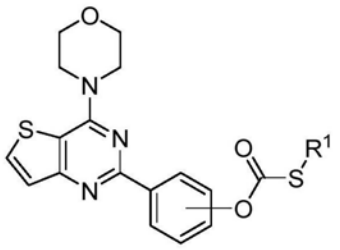


(IIa)。

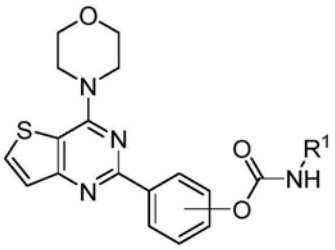
39.如权利要求13-37中任一项所述的外用制剂，其特征在于，式(I)化合物为选自下组的结构式：



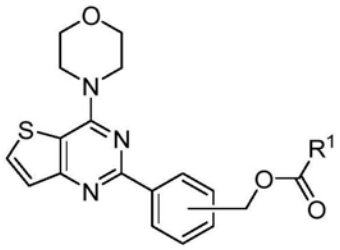
(IIb)、



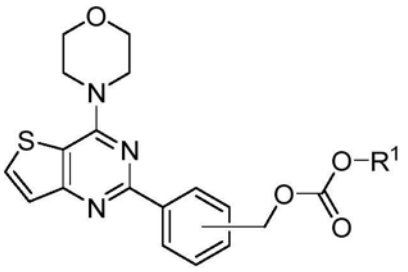
(IIc)、



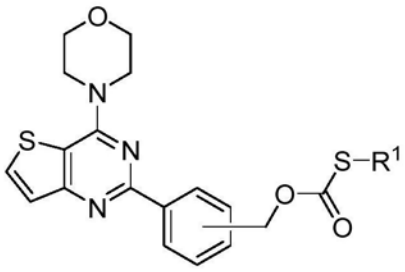
(IId)、



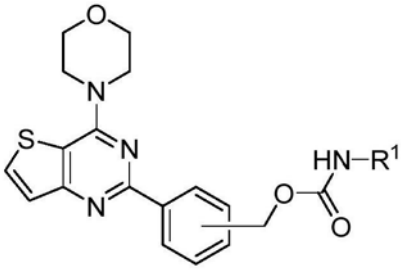
(IIIa)、



(IIIb)、

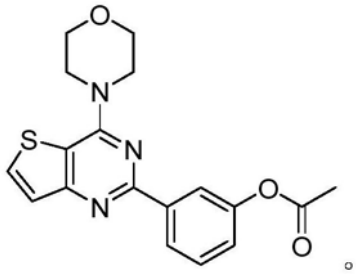


(IIIc)，以及



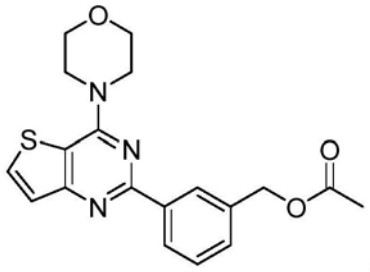
(IIId)。

40.如权利要求13-38中任一项所述的外用制剂，其特征在于，式(I)的化合物如下式所示：



。

41.如权利要求13-37和39中任一项所述的外用制剂，其特征在于，所述式(I)化合物如下所示：



。

42.一种通过抑制磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)治疗血管畸形的方法，包括给需要的受试者施用有效量的权利要求13-41中任一项所述的外用制剂。

43.如权利要求42所述的方法，其特征在于，所述血管畸形是静脉畸形、动脉畸形、动静脉畸形或淋巴管畸形。

44.如权利要求42或43所述的方法，其特征在于，所述外用制剂是局部给药的。

45.如权利要求42-44中任一项所述的方法，其特征在于，所述外用制剂以乳剂、喷雾剂、软膏、霜剂、凝胶、糊剂或贴剂的形式局部给药。

46.如权利要求42-45中任一项所述的方法，其特征在于，式(I)化合物在透过皮肤后24小时内，转化为相应的式(IV)化合物的转化率至少为50％。

外用磷酸肌醇3-激酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请是要求2019年2月6日提交的编号为62/802,093的美国临时申请的优先权和2020年1月7日提交的编号为62/958,049的美国临时申请的优先权,出于所有目的将其内容通过引用并入本文。

[0003] 对联邦政府赞助的研究和开发的发明权利的声明

[0004] 不适用

[0005] 参考在光盘上提交的“序列表”、表格或计算机程序列表附录

[0006] 不适用

[0007] 发明背景

[0008] 血管异常大致分为血管肿瘤和血管畸形。这些病变是由各种类型的异常血管成分组成的,主要在婴儿、儿童和年轻人中表现和恶化,并持续到成年。血管异常是痛苦的,可能会因出血、感染或器官功能障碍而变得棘手,并可能对其他组织产生继发性影响。目前的治疗策略包括手术切除、脉冲激光和硬化治疗,这些都是有创的,并伴有复发的风险。这些血管异常有越来越多的药理性选择,但是,到目前为止,还没有特异性的靶向治疗方法被开发出来。

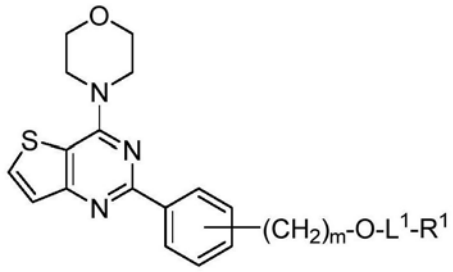
[0009] 血管畸形在临床上具有挑战性,因为目前的分类只考虑患者的预后和组织学特征。事实上,许多工作都集中在区分这些病变与血管肿瘤。虽然血管良性肿瘤,如婴儿血管瘤,会自然退化,可以用普萘洛尔治疗,但血管畸形会持续生长多年。由于目前缺乏治疗和预后,静脉畸形仍然十分受关注。此外,这些病变的发病机制尚不清楚。

[0010] 磷酸肌醇3-激酶(PI3K)通路由于其在促进细胞生长和增殖方面的作用,已被肿瘤领域广泛研究。最常见的PI3K突变位于编码PIK3CA催化亚基的P110α,包括激活突变E545K和H1047R的“热点”,导致通路的基本信号。因此,激活丝氨酸/苏氨酸激酶Akt可以通过调节mTOR和其他中间体促进增殖和细胞生长通路。除了诱导肿瘤发生,热点PIK3CA突变也被证明驱动广泛的非恶性过度生长症状,统称为PIK3CA相关过度生长谱。最近,在静脉畸形(VMs)中发现了PIK3CA的突变(Limaye N等人《美国人类遗传学杂志AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS》2015;97:914-921),这是最常见的一种血管畸形形式,在普通人群中的发病率约为1/5000。这些疼痛和通常毁容的病变的特点是内皮细胞过度生长,失去支持壁细胞,细胞外基质紊乱,导致各种组织中的血管扩张和肿大,常见于表皮的皮肤层(Uebelhoer M等人,《冷泉港医学展望Cold Spring Harbor perspectives in medicine》,2012;2)。

[0011] 美国专利第6,838,457号公开了3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚具有优异的PI3K抑制活性和癌细胞生长抑制活性。然而,通过抑制磷酸肌醇3-激酶(PI3K)途径经皮肤局部给药治疗血管畸形的化合物尚不清楚。考虑到这一点,迫切需要开发外用PI3K抑制剂及其制剂来治疗血管畸形。

发明概要

[0012] 在本发明的第一方面,提供了式(I)结构的化合物:

[0013] 

(I)，

[0014] 或其水合物、溶剂化物和/或其药学上可接受的盐，

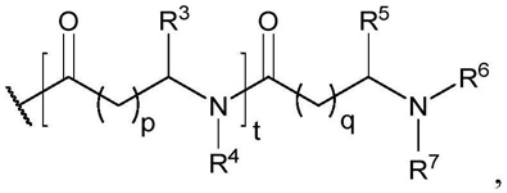
[0015] 其中：

[0016] 下标m是0到2的整数；和

[0017] i)L^1是键，-C(O)-，-C(O)O-，-C(O)S-，或-C(O)NH-；和

[0018] R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基、或C_{6-10}芳基-C_{2-6}烯基；

[0019] ii)L^1-R^1结构如下所示：

[0020] 

，

[0021] 其中

[0022] 波浪线表示与式(I)结构中相邻氧原子相连；

[0023] 下标t是0到1的整数；

[0024] 下标p和q各自独立地为0到2的整数；

[0025] R^3为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^4为氢；或R^3和R^4结合成为环状氨基酸的侧链；

[0026] R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^6为氢、C_{1-6}烷基，或C_{2-6}烯基，或R^5和R^6结合成环状氨基酸的侧链；和

[0027] R^7是氢，C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{2-6}烯基-C(O)-，或R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链；和

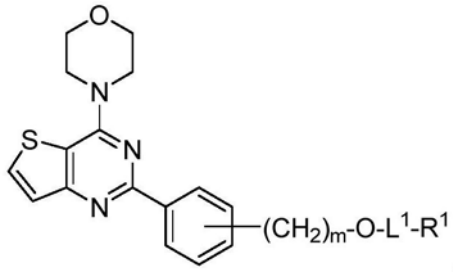
[0028] R^6和R^7结合形成3-6元杂环，任选地具有1-2个选自O、S和N的杂原子作为环顶点；或

[0029] iii)L^1为-C(O)-；和

[0030] R^1是具有8-18个碳原子的饱和脂肪酸的脂肪链或具有10-18个碳原子的不饱和脂肪酸的脂肪链。

[0031] 在本发明的第二方面，提供了一种用于治疗血管畸形的外用制剂。所述外用制剂包括：

[0032] a)式(I)所示化合物：

[0033] 

[0034] 或其水合物、溶剂化物和/或其药学上可接受的盐，

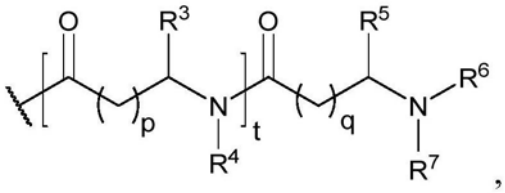
[0035] 其中：

[0036] 下标m是0到2的整数；和

[0037] i)L^1是键，-C(O)-，-C(O)O-，-C(O)S-，或-C(O)NH-；和

[0038] R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基、或C_{6-10}芳基-C_{2-6}烯基；

[0039] ii)L^1-R^1结构如下所示：

[0040] 

[0041] 其中

[0042] 波浪线表示与式(I)结构中相邻氧原子相连；

[0043] 下标t是0到1的整数；

[0044] 下标p和q各自独立地为0到2的整数；

[0045] R^3为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^4为氢；或R^3和R^4结合成为环状氨基酸的侧链；

[0046] R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^6为氢、C_{1-6}烷基，或C_{2-6}烯基，或R^5和R^6结合成环状氨基酸的侧链；和

[0047] R^7是氢，C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{2-6}烯基-C(O)-，或R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链；和

[0048] R^6和R^7结合形成3-6元杂环，任选地具有1-2个选自O、S和N的杂原子作为环顶点；或

[0049] iii)L^1为-C(O)-；和

[0050] R^1是具有8-18个碳原子的饱和脂肪酸的脂肪链或具有10-18个碳原子的不饱和脂肪酸的脂肪链；和

[0051] b)一种或多种外用赋形剂。

[0052] 在本发明的第三方面，提供了一种通过抑制磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)治疗血管畸形的方法。所述方法包括给有需要的受试者施用有效量的外用制剂，所述外用制剂包括式(I)所示的化合物和一种或多种外用赋形剂。

[0053] 附图简要说明

[0054] 图1示出了制备式(IIa)或(IIb)化合物的合成方案1。

[0055] 图2示出了制备式(IIIa)或(IIIb)化合物的合成方案2。

[0056] 图3示出了外用凝胶制剂中化合物1.002透过人体皮肤的累积渗透量随时间的变化曲线。

[0057] 图4示出了3-(4-吗啉基噻吩并(3,2-D)嘧啶-2-基)苯酚(MTPP)和化合物1.002的凝胶制剂透过人体皮肤的累积渗透量的比较。

[0058] 图5示出了外用凝胶制剂中化合物1.002透过人和小鼠皮肤的累积渗透量的比较。

[0059] 图6示出了一个液体贮存器透皮贴片系统。

[0060] 图7示出了透皮液体贮存贴片制备工艺流程图。

[0061] 图8示出了3-(4-吗啉基噻吩并(3,2-D)嘧啶-2-基)苯酚在7天内通过透皮液体储存贴片进入人体皮肤的累积渗透量的图。

[0062] 图9示出了化合物1.002在7天内通过透皮液体储存贴片进入人体皮肤的累积渗透曲线。

[0063] 图10示出了3-(4-吗啉基噻吩并(3,2-D)嘧啶-2-基)苯酚和化合物1.002在7天内通过透皮液体储存贴片进入人体皮肤的累积渗透量的比较。

[0064] 图11示出了与凝胶制剂中的油酸相比,单油酸甘油酯、油酸油基酯或异硬脂酸对通过人体皮肤的化合物1.002的皮肤通量的影响。

[0065] 图12示出了与凝胶制剂中的油酸相比,新癸酸或异硬脂酸与油酸对通过人体皮肤的化合物1.002的皮肤通量的影响。

[0066] 图13示出了凝胶制剂中油酸对通过人体皮肤的化合物1.002的皮肤通量的影响。

[0067] 图14示出了凝胶制剂中油酸和油醇对通过人皮肤的化合物1.002的皮肤通量的影响。

[0068] 图15示出了含有乙二醇类的凝胶制剂中化合物1.002的累积渗透量的比较。

具体实施方式

[0069] I.通用

[0070] 本发明提供了式(I)所示的化合物和外用制剂,所述制剂包括用于治疗血管畸形的式(I)所示的化合物。在局部递送后,本发明的化合物基本上转化为相应的式(IV)化合物,能够抑制作为PI3K/AKT通路的一部分的磷酸肌醇3-激酶中的一种或多种,从而为治疗血管畸形提供有益的治疗效果。本发明还提供了通过用本发明的外用制剂抑制PI3K/AKT通路来治疗血管畸形的方法。

[0071] II.定义

[0072] 本文所用的缩写在化学和生物技术中具有常规意义。

[0073] “烷基”是指具有所示碳原子数的直链或支链饱和脂肪族游离基团(即,C_{1-6}表示1-6个碳原子)。烷基包括任何数量的碳原子,例如C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{1-7}、C_{1-8}、C_{1-9}、C_{1-10}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。例如,C_{1-6}烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。烷基也可指具有多达24个碳原子的烷基,例如,但不限于庚基、辛基、壬基、癸基等。

[0074] “烯基”是指具有至少2个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃,并具有所示数量的碳原子(即,C_{2-6}表示2-6个碳原子)。烯基包括任何数量的碳原子,例如C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-7}、C_{2-8}、C_{2-9}、C_{2-10}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-5}、C_5、C_{5-6}和C_6。烯基具有任何合适

数目的双键，包括但不限于1、2、3、4、5或更多。烯基的实例包括但不限于乙烯基(乙烯基)、丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、异戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基，1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基，或1,3,5-六三烯基。

[0075] “烷氧基”是指具有将烷基与连接点连接的氧原子的烷基:烷基-O-。烷氧基具有任何合适数目的碳原子，例如C_1-C_6。烷氧基包括，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基，丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基，仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0076] “羟烷基”是指如上所述的烷基，其中至少一个氢原子被羟基取代。对于烷基，羟烷基或烷羟基具有任何合适数目的碳原子，如C_1-C_6。示例性羟烷基包括但不限于羟甲基、羟乙基(其中羟基位于1或2位)，羟丙基(其中羟基位于1位、2位或3位)，羟基丁基(其中羟基位于1位、2位、3位或4位)，羟基戊基(其中羟基位于1位、2位、3位、4位或5位)，羟基己基(其中羟基位于1位、2位、3位、4位、5位或6位)，1,2二羟乙基等等。

[0077] “卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0078] “卤代烷基”是指上述定义的烷基，其中部分或所有氢原子被卤素原子取代。对于烷基，卤代烷基具有任何合适数目的碳原子，如C_1-C_6。例如，卤代烷基包括三氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基等。在一些情况下，术语“全氟”可以用来定义所有氢被氟取代的化合物或游离基。例如，全氟甲基指1,1,1三氟甲基。

[0079] “环烷基”是指含有3-12个环原子或指定原子数的饱和或部分不饱和、单环、稠合双环或多环桥环环组合。环烷基可以包括任何数量的碳原子，如C_{3-6}、C_{4-6}、C_{5-6}、C_{3-8}、C_{4-8}、C_{5-8}、C_{6-8}、C_{3-9}、C_{3-10}、C_{3-11}和C_{3-12}。饱和单环环烷基环包括，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。饱和双环和多环环烷基环包括，例如，降冰片烷、[2.2.2]双环辛烷、十氢萘和金刚烷。环烷基也可以是部分不饱和的，在环上有一个或多个双键或三键。代表性的部分不饱和的环烷基包括但不限于环丁烯、环戊烯、环己烯、环己二烯(1,3-和1,4-异构体)、环庚烯、环庚二烯、环辛烯、环辛二烯(1,3-，1,4-和1,5-异构体)、降冰片烯和降冰片二烯。当环烷基为饱和单环C_{3-6}环烷基时，示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。当环烷基为饱和单环C_{3-6}环烷基时，示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0080] “芳基”是指具有任何合适数目的环原子和任何合适数目的环的芳环体系。芳基包括任何合适数目的环原子，例如，6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个环原子，以及6-10、6-12或6-14个环成员。芳基可以是单环的，融合形成双环或三环，或者通过键连接形成二芳基。代表性的芳基包括苯基、萘基和联苯基。一些芳基具有6-12个环成员，如苯基、萘基或联苯基。其他芳基有6-10个环成员，如苯基或萘基。其他一些芳基具有6个环成员，如苯基。

[0081] “芳基-烷基”是指具有烷基组分和芳基组分的基团，其中烷基组分与芳基组分连接到连接点。所述烷基组分如上所定义，除了所述烷基组分是至少二价的，亚烷基，以连接到所述芳基组分并连接到所述连接点。所述烷基组分包括任何数量的碳，如C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。所述芳基组分如上所定义。芳基-烷基的实例包括但不限于苄基(苯基-CH_2-)。芳基-烷基基基团可以是取代或未取代的。

[0082] “芳基-烯基”是指同时具有烯基组分和芳基组分的游离基团，其中烯基组分与芳基组分连接到连接点。所述烯基组分如上所定义，除了所述烯基组分是至少二价的烯基，以

连接到所述芳基组分并连接到所述连接点。所述烯基组分包括任何数量的碳原子，如C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-8}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_5、C_{5-6}和C_6。所述烯基组分可以具有任何合适数目的双键，包括但不限于1、2、3、4、5或更多。芳基组分如上所定义。芳基-烯基的实例包括但不限于苯基-CH＝CH-。芳基-烯基基团可以是取代或未取代的。

[0083] “杂环”或“杂环烷基”是指具有3-12个环原子和1-4个选自N、O和S杂原子的饱和环体系。所述杂原子也可以被氧化，例如，但不限于，-S(O)-和-S(O)$_2$-。杂环烷基包括任何数目的环原子，例如，3-6、4-6、5-6、3-8、4-8、5-8、6-8、3-9、3-10、3-11或3-12个环成员。任何合适数目的杂原子包括在杂环烷基中，例如1、2、3或4，或1-2、1-3、1-4、2-3、2-4或3-4。所述杂环烷基包括基团，例如氮丙啶、氮杂环丁二烯、吡咯烷、哌啶、环己亚胺、氮杂环烷、奎宁环、吡唑烷、咪唑烯、哌嗪(1,2-,1,3-和1,4-异构体)、环氧乙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃-4-乙酰氯、环氧己烷、硫杂丙环、噻滕、噻吩烷(四氢噻吩)、噻烷(四氢噻喃)、恶唑烷、异恶唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧戊环、二噻茂烷、吗啉、硫代吗啉，二氧六环或二噻烷。所述杂环烷基也可以融合芳香族或非芳香族环体系以形成包括但不限于吲哚啉的成员。杂环烷基可以是未取代的，或取代的。例如，杂环烷基被C_{1-6}烷基或氧代(=O)等取代。

[0084] 杂环烷基通过环上任何位置连接。例如，氮丙啶可以是1-或2-氮丙啶，氮杂环丁二烯可以是1-或2-氮杂环丁二烯，吡咯烷可以是1-,2-或3-吡咯烷，哌啶可以是1-,2-,3-或4-哌啶，吡唑烷可以是1-,2-,3-或4-吡唑烷，咪唑烷可以是1-,2-,3-或4-咪唑烷，哌嗪可以是1-,2-,3-或4-哌嗪，四氢呋喃可以是1-或2-四氢呋喃，恶唑烷可以是2-,3-,4-或5-恶唑烷，异恶唑烷可以是2-,3-,4-或5-异恶唑烷，噻唑烷可以是2-,3-,4-或5-噻唑烷，异噻唑烷可以是2-,3-,4-或5-异噻唑烷，吗啉可以是2-,3-或4-吗啉。

[0085] “N-连接的杂环烷基”或“氮原子-连接的杂环烷基”是指通过环上N-位连接的杂环烷基。例如，N-连接的氮杂环丙烯基是氮丙啶-1-基，N-连接的.氮杂环丁烷基是氮杂环丁二烯-1-基，N-连接的吡咯烷基是吡咯烷-1-基，N-连接的哌啶基是哌啶-1-基，N-连接的吡唑烷基是吡唑烷-1-基或吡唑烷-2-基，N-连接的咪唑烷基可以是咪唑烷-1-基或咪唑烷-3-基，N-连接的哌嗪基是哌嗪-1-基或哌嗪-4-基，N-连接的恶唑烷基是恶唑烷-3-基，N-连接的异恶唑烷是异恶氮烷-2-基，N-连接的噻唑烷基是噻唑烷-3-基，N-连接的异噻唑烷基是异噻唑烷-2-基，N-连接的吗啉基是4-吗啉基。

[0086] 当杂环烷基包括3-8个环成员和1-3个杂原子时，代表成员包括但不限于吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、氧烷、四氢噻吩、噻烷、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、恶唑烷、异恶唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、吗啉、硫代吗啉、二氧杂环乙烷和二噻烷。杂环烷基也可以形成具有5-6个环成员和1-2个杂原子的环，其代表性成员包括但不限于吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、四氢噻吩、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、恶唑烷、异恶唑烷、噻唑烷、异噻唑烷和吗啉。

[0087] “氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸，以及与天然存在的氨基酸具有相似的作用方式的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。氨基酸含有胺(-NH_2或-NH)和羧基(-COOH)官能团，以及每个氨基酸特有的侧链(R基团)。具有与羧酸基团相邻的第一个(α-)碳相连的胺基团的氨基酸称为α-氨基酸。

[0088] 氨基酸可以通过公知的三字母符号或IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的单字母符号在本文中代指。天然存在的氨基酸的实例包括选自下组的20个氨基酸：丙氨酸(Ala/A)、甘氨酸(Gly/G)、异亮氨酸(Ile/I)、亮氨酸(Leu/L)、脯氨酸(Pro/P)、缬氨酸(Val/V)、苯

丙氨酸(Phe/F)、色氨酸(TRP/W)、酪氨酸(Tyr/Y)、天冬氨酸(Asp/D)、谷氨酸(Glu/E)、精氨酸(Arg/R)、组氨酸(His/H)、赖氨酸(LyS/K)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr/T)、天冬酰胺(ASN/N)、谷氨酰胺(Gln/Q)、蛋氨酸(Met/M)或半胱氨酸(Cys/C)。

[0089] “非天然氨基酸”是指可以,但不必要具有与天然氨基酸相同基本结构的化合物。在一些实施方案中,非天然氨基酸具有修饰的侧链(例如,正亮(白)氨酸)或修饰的肽骨架,但保留与天然氨基酸相同的基本化学结构。非天然氨基酸包括但不限于高丝氨酸、正亮(白)氨酸、甲硫氨酸亚砜、甲硫氨酸甲基酸、氮杂环二甲酸、2-氨基己二酸,3-氨基己二酸、β-丙氨酸、氨基丙酸、2-氨基丁酸、4-氨基丁酸、6-氨基己酸、2-氨基庚酸、2-氨基异丁酸、3-氨基异丁酸、2-氨基庚二酸、叔丁基甘氨酸、2,4二氨基异丁酸、锁链(赖氨)素、2,6-二氨基庚二酸、2,3-二氨基丙酸、N-乙基甘氨酸、N-乙基天冬酰胺、高脯氨酸、羟(基)赖氨酸、异羟赖氨酸、3-羟脯氨酸,4-羟脯氨酸、异锁链赖氨素、异亮氨酸、N-甲基丙氨酸、N-甲基甘氨酸、N-甲基异亮氨酸、N-甲基缬氨酸、萘丙氨酸、正缬氨酸、鸟氨酸、戊甘氨酸、哌啶酸和硫代脯氨酸。

[0090] “烷撑二醇”是指式HO-[亚烷基-O]-H所示化合物,其中亚烷基具有2～6、2～4或2～3个碳原子。在一些实施方案中,所述烷撑二醇是C_{2-6}烷撑二醇。在一些实施例中,所述C_{2-6}烷撑二醇是丙二醇(1.2-丙二醇)。

[0091] “二-烷撑二醇”是指式HO-(亚烷基-O)$_2$-H所示化合物,其中亚烷基具有2～6、2～4或2～3个碳原子。在一些实施方案中,所述二-烷撑二醇是二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇。在一些实施例中,所述二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇是二丙二醇。二丙二醇可包括一种或多种异构体,例如4-氧杂-2,6-庚二醇、2-(2-羟基-丙氧基)-丙-1-醇、2-(2-羟基-1-甲基-乙氧基)-丙-1-醇和3,3'-氧双(丙-1-醇)。

[0092] “聚乙二醇”是指式HO-(CH_2CH_2O)n-OH所示聚合物,下标“n”变化。合适的聚乙二醇在聚合物分子的每一端部具有游离羟基,或者具有一个或多个与低级烷基(例如,甲基)醚化的羟基。同样适用的还有具有可酯化羧基的聚乙二醇衍生物。用于本发明的聚乙二醇可以是任何链长或分子量的聚合物,并且可以包括支化。在一些实施方案中,所述聚乙二醇的平均分子量为约200-约9000。在一些实施方案中,所述聚乙二醇的平均分子量为约200-约5000。在一些实施方案中,所述聚乙二醇的平均分子量为约200-约900。在一些实施方案中,所述聚乙二醇的平均分子量约为400。合适的聚乙二醇包括但不限于PEG200、PEG300、PEG400、PEG600和PEG900。名称中“PEG”后面的数字是指聚合物的平均分子量。

[0093] “脂肪酸”是指具有长脂肪链的羧酸,呈直链或支链,饱和或不饱和。大多数天然存在的脂肪酸都有一个碳原子数为8-24的偶数的非支链。

[0094] “饱和脂肪酸”是指具有烷基链的脂肪酸。烷基组分如上所定义。碳原子数为8-24的饱和脂肪酸包括辛酸、壬酸、癸酸、新癸酸、十一酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七(烷)酸、硬脂酸、异硬脂酸、十九酸、二十烷酸、二十一碳酸、二十二酸、二十三烷酸和廿四(烷)酸。在一些实施方案中,碳原子数为8-18的饱和脂肪酸为辛酸、壬酸、癸酸、新癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸和异硬脂酸。

[0095] “饱和脂肪酸的脂肪链”是指上述相应饱和脂肪酸的烷基链。所述脂肪链比相应的饱和脂肪酸少一个碳原子,例如,碳原子数为8-18的饱和脂肪酸的脂肪链具有7-17个碳原

子。

[0096] “不饱和脂肪酸”是指具有一个或多个C＝C双键的长脂肪链的羧酸。所述C＝C双键可以产生顺式或反式异构体。顺式构型意味着双键附近的两个氢原子位于链的同一侧。相反，反式构型意味着相邻的两个氢原子位于链的相反侧。不饱和脂肪酸包含10-24个碳。所述不饱和脂肪酸包单不饱和脂肪酸、双不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸。

[0097] 单不饱和脂肪酸包括但不限于癸烯酸、月桂烯酸、肉豆蔻油酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸、反油酸、异油酸、鳕油酸、二十碳烯酸、芥酸、白菜酸和神经酸。在一些实施方案中，碳原子数为10-18的不饱和脂肪酸是癸烯酸、月桂烯酸、肉豆蔻油酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、皮诺敛酸、松油酸或十八碳四烯酸。

[0098] 二不饱和脂肪酸包括但不限于亚油酸、二十碳二烯酸和二十二碳二烯酸。所述碳原子数为18的二不饱和脂肪酸是亚油酸。

[0099] 多不饱和脂肪酸包括但不限于α-亚麻酸、γ-亚麻酸、皮诺敛酸、松油酸、桐酸、β-桐酸、米德酸、二高-γ-亚麻酸、二十碳三烯酸、十八碳四烯酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸和二十二碳六烯酸。在一些实施方案中，所述碳原子数为18的聚不饱和脂肪酸是α-亚麻酸、γ-亚麻酸、皮诺敛酸、松油酸或十八碳四烯酸。

[0100] “不饱和脂肪酸的脂肪链”是指上述相应不饱和脂肪酸的脂肪链。所述脂肪链比相应的不饱和脂肪酸少一个碳原子，例如，碳原子数为10-18的不饱和脂肪酸的脂肪链具有9-17个碳原子。

[0101] “脂肪醇”是指具有长脂肪链的伯醇，可以是饱和或不饱和。所述脂肪醇的碳原子数少则4-6个，多则22-26个。所述脂肪醇包括但不限于癸醇、十一醇、月桂醇、十三醇、肉豆蔻醇、十五醇、十六醇、棕榈醇(不饱和)、十七醇、硬脂醇、油醇(不饱和)、壬癸醇、花生醇、二十一醇、二十二醇、瓢儿菜醇(不饱和)和二十四醇。

[0102] “脂肪酯”或“脂肪酸酯”是指由脂肪酸与醇结合而产生的一种酯。

[0103] “甘油酯”是指醇成分为甘油时的脂肪酯。所产生的甘油脂肪酯(或甘油酯)可以是单甘油酯、甘油二酯或甘油三酯。“单甘油酯”是由一个脂肪酸链通过酯键与甘油分子共价键合而成的甘油酯。“甘油二酯”是由两个脂肪酸链通过酯键与甘油分子共价键合而成的甘油酯。“甘油三酯”是由三个脂肪酸链通过酯键与甘油分子共价键合而成的甘油酯。

[0104] “山梨糖醇酯”是指由山梨醇和至少一种脂肪酸酯化而得的化合物或化合物混合物。用于衍生山梨糖醇酯的脂肪酸包括但不限于本文所述的那些。合适的山梨糖醇酯包括但不限于SpanTM系列(从Uniqema获得)，包括Span 20(山梨醇酐单体率)、40(山梨醇酐单棕榈酸酯)、60(山梨醇酐单硬脂酸酯)、65(山梨醇酐三硬脂酸酯)、80(单油酸山梨醇酐酯;)和85(山梨醇酐三油酸酯)。其他合适的山梨糖醇酯包括R.C.Rowe和P.J.Shesky,《药物添加剂手册(Handbook of pharmaceutical Excepients)》,(2006)，第5版中列出的那些，通过引用将其并入本文。

[0105] “己二酸酯”是指己二酸二酯;“癸二酸酯”是指癸二酸二酯;“月桂酸酯”是指月桂酸的酯;“肉豆蔻酸”是指肉豆蔻酸的酯;“棕榈酸酯”是指棕榈酸的酯;“硬脂酸酯”是指硬脂酸的酯。在一些实施方案中，己二酸酯、癸二酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯或硬脂酸酯分别是己二酸二-C_{1-6}烷基酯、癸二酸二-C_{1-6}烷基酯、棕榈酸C_{1-6}烷基酯，或硬脂酸乙二

醇单酯。

[0106] “溶剂化物”是指本文提供的化合物或其盐，其进一步包括由非共价分子间作用力结合的化学计量或非化学计量溶剂量。本文所述的溶剂是指非水溶剂。

[0107] “水合物”是指与至少一个水分子复合的化合物。本发明的化合物可与1至10个水分子络合。

[0108] 如本文所用，“组合物”旨在涵盖包含特定量的特定成分的产品，以及直接或间接地由特定量的特定成分的组合产生的任何产品。“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其接受者无害。

[0109] “药学上可接受的赋形剂”是指有助于向对象施用并使对象吸收活性药剂的物质。用于本发明的药用辅料包括但不限于粘合剂、填料、崩解剂、润滑剂、涂料、甜味剂、香料和色素。用于本发明的用于透皮/局部递送的药物赋形剂包括但不限于增强剂、增溶剂、抗氧化剂、增塑剂、增稠剂、聚合物和压敏粘合剂。本领域技术人员将认识到，其它药学上的赋形剂也可用于本发明。

[0110] “基础制剂的重量”是指不含式(I)化合物或3-(4-吗啉基噻吩并(3,2-d)嘧啶-2-基)苯酚(缩写为MTPP)和胶凝剂的制剂的总重量。

[0111] “脂肪酸的量为基础制剂重量的约X％-Y％(重量)”是指相比于不含式(I)化合物或MTPP和胶凝剂的基础制剂的总重量，脂肪酸以约X％-Y％(重量)的量存在。

[0112] “式(I)化合物的量为基础制剂重量的约X％(重量)”是指相比于不含式(I)化合物和胶凝剂的制剂的总重量，式(I)化合物的重量百分比。

[0113] “一种或多种胶凝剂在基础制剂中存在约X％-Y％(重量)”是指相比于不含式(I)化合物或MTPP和胶凝剂的制剂的总重量，胶凝剂的重量百分比。例如，“羟丙基纤维素的量为基制剂重量的约X％-约Y％”是指羟丙基纤维素相对于不含式(I)化合物或MTPP和羟丙基纤维素的基制剂总重量的重量百分比。

[0114] “外用制剂中式(I)化合物的相对纯度”是指在压力条件(如80℃)或正常储存条件(如室温)下，相比于式(I)化合物在零时(即第0天)的初始纯度，式(I)化合物在某一时间点(如第10天)的纯度。与往常一样，式(I)化合物在零时(即，第0天)的相对纯度被设定为100％。

[0115] “IC_{50}”指在测量最大反应的实验中获得50％的抑制率时特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0116] “抑制(Inhibition)”、“抑制(inhibits)”和“抑制剂(inhibitor)”指的是一种禁止某种特定作用或功能的化合物或方法。

[0117] “给药”是指局部给药，例如作为乳剂、喷雾剂、软膏、霜剂、凝胶、糊剂或贴剂。

[0118] “局部”是将合适的化合物(例如，活性剂)或包含化合物(例如活性剂)的组合物应用于皮肤以治疗疾病或病症，例如血管畸形。在一些实施方案中，“局部”是指将合适的化合物(例如，活性剂)或包含化合物(例如，活性剂)的组合物应用于皮肤，并充分透过表皮或真皮以治疗血管畸形。在局部应用的一些实施方案中，所述化合物或组合物透过表皮或真皮而没有明显的全身暴露，也无意治疗或预防另一器官系统疾病。在局部应用的一些实施方案中，所述化合物或组合物透过皮肤进入全身流通。例子包括用于药物递送的透皮贴剂。

[0119] “治疗”、“治疗的”和“疗法”是指在治疗或改善损伤、病理或病症方面成功的任何

标记，包括任何客观或主观参数，例如消除；缓解；减轻症状或使伤害、病理或病症变得对患者更可忍受的；恶化或衰退的速度减慢；使恶化的终点不那么令人虚弱；改善患者的身心健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数，包括体检、神经精神检查和/或精神评估的结果。

[0120] “患者”或“受试者”是指患有或易患可以通过施用本发明所述的药物组合物而治疗的疾病或病症的活生物体。非限制性的例子包括人类、其他哺乳动物、牛、大鼠、老鼠、狗、猴子、山羊、绵羊、奶牛、鹿和其他非哺乳动物。在一些实施例中，所述患者是人。

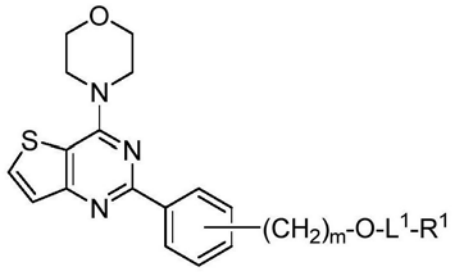
[0121] “治疗有效量”是指用于治疗或改善已确定的疾病或病症，或用于显示可检测的治疗或抑制作用的化合物或药物组合物的量。具体的量将取决于治疗目的，并将由本领域技术人员使用已知技术确定(参见，例如，利伯曼，药物剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)(第13卷，1992))；劳埃德，药物配制的艺术、科学与技术(The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)(1999)；Pickar，剂量计算(Dosage Calculations)(1999)；和雷明顿：药学的科学与实践(The Science and Practice of Pharmacy)，第20版，2003年，Gennaro编辑，Lippincott,Williams&Wilkins)。

[0122] “大约”是指数值范围，包括具体值，本领域普通技术人员认为该值合理地类似于具体值。在一些实施例中，术语“大约”是指使用本领域通常可接受的测量方法在标准偏差范围内。在一些实施例中，大约是指具体值+/-10％的范围。在一些实施例中，大约(about)表示具体值。

[0123] “一个”、“一个”或“一个”，当在本文中用于指代一组取代基或“取代基团”时，表示至少一个。例如，当化合物被“一个”烷基或芳基取代时，所述化合物任选地被至少一个烷基和/或至少一个芳基取代，其中每个烷基和/或芳基任选地是不同的。在另一个实例中，当化合物被“一个”取代基取代时，所述化合物被至少一个取代基取代，其中每个取代基任选地是不同的。

[0124] III.化合物

[0125] 在本发明的一个方面，提供了具有式(I)结构的化合物：

[0126] 

(I)，

[0127] 或其水合物、溶剂化物和/或其药学上可接受的盐，

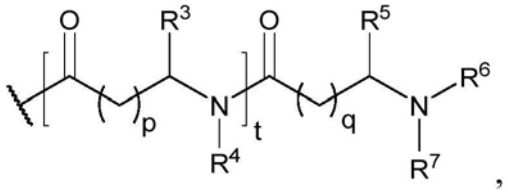
[0128] 其中：

[0129] 下标m是0到2的整数；和

[0130] i)L^1是键，-C(O)-，-C(O)O-，-C(O)S-，或-C(O)NH-；和

[0131] R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基、或C_{6-10}芳基-C_{2-6}烯基；

[0132] ii)L^1-R^1结构如下所示：

[0133] 

[0134] 其中

[0135] 波浪线表示与式(I)结构中相邻氧原子相连；

[0136] 下标t是0到1的整数；

[0137] 下标p和q各自独立地为0到2的整数；

[0138] R^3为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^4为氢；或R^3和R^4结合成为环状氨基酸的侧链；

[0139] R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^6为氢、C_{1-6}烷基，或C_{2-6}烯基，或R^5和R^6结合成环状氨基酸的侧链；和

[0140] R^7是氢，C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{2-6}烯基-C(O)-，或

[0141] R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链；和

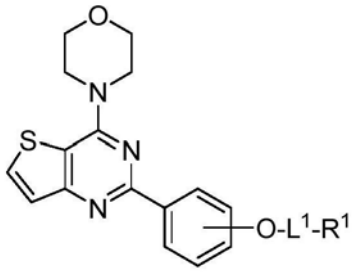
[0142] R^6和R^7结合形成3-6元杂环，任选地具有1-2个选自O、S和N的杂原子作为环顶点；或

[0143] iii)L^1为-C(O)-；和

[0144] R^1是具有8-18个碳原子的饱和脂肪酸的脂肪链或具有10-18个碳原子的不饱和脂肪酸的脂肪链。

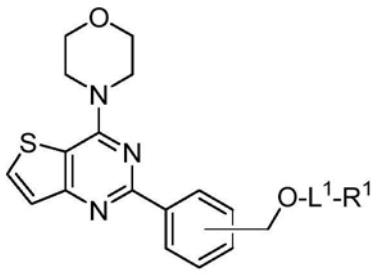
[0145] 在一些实施方案中，下标m为0或1。在一些实施方案中，下标m为1。在一些实施方案中，下标m为0。

[0146] 在一些实施方案中，下标m为0，化合物如式(II)所示：

[0147] 
（II），

[0148] 其中，L^1，R^1以及L^1-R^1如本文所述的任一方面或实施方案中所定义。

[0149] 在一些实施方案中，下标m为1，化合物如式(III)所示：

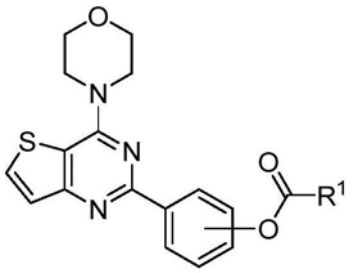
[0150] 
（III），

[0151] 其中，L^1，R^1以及L^1-R^1如本文所述的任一方面或实施方式中所定义。

[0152] 在式(I)、(II)和(III)中任一项的一些实施方案中，L^1为键。在一些实施方式中，L^1为-C(O)-。在一些实施方式中，L^1为-C(O)O-。在一些实施方式中，L^1为-C(O)NH-。在一些实施

方式中，L^1为-C(O)S-。

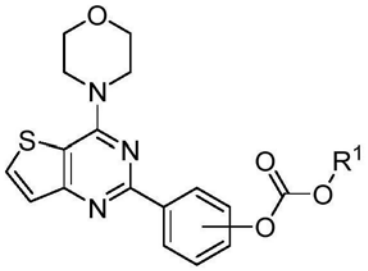
[0153] 在式(II)的一些实施方案中，L^1为-C(O)-并且所述化合物如式(IIa)所示：

[0154] 

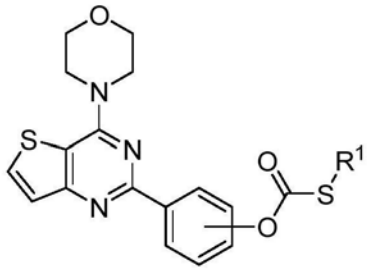
(IIa)，

[0155] 其中R^1或-C(O)-R^1作为L^1-R^1如本文所述的任一方面或实施方式中所定义。

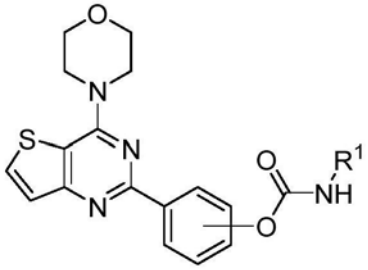
[0156] 在式(II)的一些实施方案中，化合物如式(IIb)、(IIc)和(IId)中的任一项所示：

[0157] 

(IIb)，



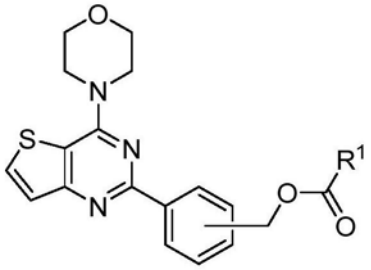
(IIc)，以及

[0158] 

(IId)，

[0159] 其中，R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基、或C_{6-10}芳基-C_{2-6}烯基；

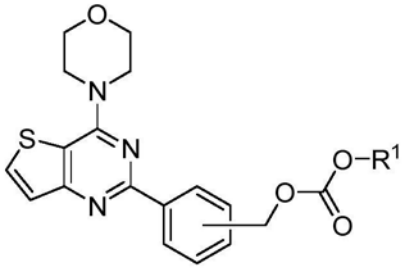
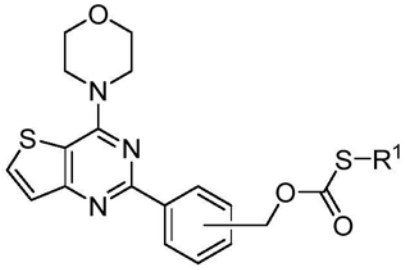
[0160] 在式(III)的一些实施方案中，L^1为-C(O)-并且所述化合物如式(IIa)所示：

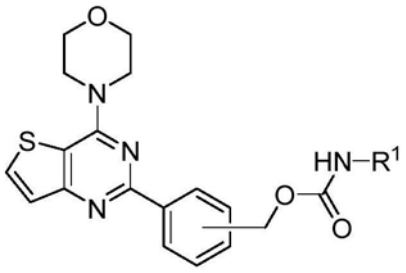
[0161] 

(IIIa)，

[0162] 其中R^1或-C(O)-R^1作为L^1-R^1如本文所述的任一方面或实施方式中所定义。

[0163] 在式(III)的一些实施方案中，化合物如式(IIIb)、(IIIc)和(IIId)中的任一项所示：

[0164]  (IIIb),  (IIIc), 以及

[0165]  (IIId),

[0166] 其中，R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基、或C_{6-10}芳基-C_{2-6}烯基；

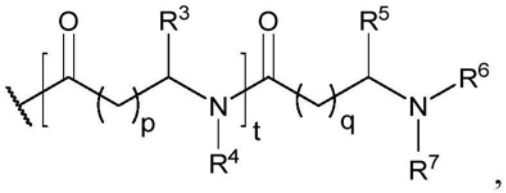
[0167] 参照式(I)至(III)、(IIa)至(IId)和(IIIa)至(IIId)中的任一个，在一些实施方案中，R^1是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基-C_{2-6}烯基。

[0168] 在式(I)至(III)、(IIa)至(IId)和(IIIa)至(IIId)中任一项的一些实施方案中，R^1为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^1选自下组：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基。在一些实施方案中，R^1为甲基。在一些实施方案中，R^1为乙基。

[0169] 在式(I)至(III)、(IIa)至(IIId)和(IIIa)至(IIId)中任一项的一些实施方案中，R^1为C_{2-6}烯基。在一些实施方案中，R^1选自下组：乙烯基(乙烯基)、丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、异戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基，1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基，或1,3,5-六三烯基。在一些实施方案中，R^1为丙烯基。

[0170] 在式(I)至(III)、(IIa)至(IId)和(IIIa)至(IIId)中任一项的一些实施方案中，R^1为C_{6-10}芳基-C_{2-6}烯基。在一些实施方案中，R^1为苯基-C_{2-6}烯基。在一些实施方案中，R^1为苯基-CH=CH-。

[0171] 参照式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中的任何一项中的任一个，L^1-R^1或-C(O)R^1如下所示：

[0172] ，

[0173] 其中

[0174] 所述波浪线表示与式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一结构中与相邻氧原子相连；

[0175] 下标t是0到1的整数；

[0176] 下标p和q各自独立地为0到2的整数；

[0177] R^3为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^4为氢；或R^3和R^4结合成为环状氨基酸的侧链；

[0178] R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链，R^6为氢、C_{1-6}烷基，或C_{2-6}烯基，或R^5和R^6结合成环状氨基酸的侧链；和

[0179] R^7是氢，C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{2-6}烯基-C(O)-，或R^5为氢或天然或非天然氨基酸的侧链；和

[0180] R^6和R^7结合形成3-6元杂环，任选地具有1-2个选自O、S和N的杂原子作为环顶点。

[0181] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施方案中，下标t为1。在一些实施方案中，下标t为0。

[0182] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任何一项的一些实施方案中，下标t为1，下标p和q各自独立地为0到2的整数。在一些实施方案中，下标t为1，下标p和q各自独立地为0或1。在一些实施方案中，下标t为1，下标p和q各自独立地为0。

[0183] 当下标t为1且下标p和q各自独立地为0时，在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施方案中，R^4为氢；和R^3为选自下组的氨基酸的侧链：丙氨酸(ALA/a)、甘氨酸(Gly/G)、异亮氨酸(ILE/I)、亮氨酸(Leu/L)、缬氨酸(Val/V)、苯丙氨酸(Phe/F)、色氨酸(Trp/W)、酪氨酸(Tyr/Y)、天冬氨酸(Asp/D)、谷氨酸(Glu/E)、精氨酸(Arg/R)、组氨酸(His/H)、赖氨酸(Lys/K)、丝氨酸(Ser/S)、苏氨酸(Thr/T)、天冬酰胺(Asn/N)、谷氨酰胺(Gln/Q)、蛋氨酸(Met/M))和半胱氨酸(Cys/C)。在一些实施方案中，R^4为氢；R^3为选自下组的氨基酸的侧链：丙氨酸(Ala/A)、甘氨酸(Gly/G)、异亮氨酸(Ile/I)、亮氨酸(Leu/L)、缬氨酸(Val/V)、苯丙氨酸(Phe/F)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr/T)、天冬酰胺(Asn/N)或谷氨酰胺(Gln/Q)。在一些实施方案中，R^4为氢；R^3为选自下组的氨基酸的侧链：丙氨酸(ALA/a)、甘氨酸(GLY/G)、异亮氨酸(ILE/I)、亮氨酸(LEU/L)、缬氨酸(VAL/V)或苯丙氨酸(PHE/F)。在一些实施方案中，R^3和R^4结合形成脯氨酸(Pro/P)。

[0184] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施方案中，R^5为选自下组的氨基酸的侧链：丙氨酸(ALA/a)、甘氨酸(Gly/G)、异亮氨酸(ILE/I)、亮氨酸(Leu/L)、缬氨酸(Val/V)、苯丙氨酸(Phe/F)、色氨酸(Trp/W)、酪氨酸(Tyr/Y)、天冬氨酸(Asp/D)、谷氨酸(Glu/E)、精氨酸(Arg/R)、组氨酸(His/H)、赖氨酸(Lys/K)、丝氨酸(Ser/S)、苏氨酸(Thr/T)、天冬酰胺(Asn/N)、谷氨酰胺(Gln/Q)、蛋氨酸(Met/M))和半胱氨酸(Cys/C)。在一些实施方案中，R^5为选自下组的氨基酸的侧链：丙氨酸(ALA/a)、甘氨酸(GLY/G)、异亮氨酸(ILE/I)、亮氨酸(LEU/L)、缬氨酸(VAL/V)、苯丙氨酸(PHE/F)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(THR/T)、天冬酰胺(ASN/N)或谷氨酰胺(GLN/Q)。在一些实施方案中，R^5为选自下组的氨基酸的侧链：丙氨酸(ALA/a)、甘氨酸(GLY/G)、异亮氨酸(ILE/I)、亮氨酸(LEU/L)、缬氨酸(VAL/V)或苯丙氨酸(PHE/F)。

[0185] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施例中，R^6和R^7各自独立地为氢、C_{1-6}烷基，或C_{2-6}烯基。在一些实施例中，R^6和R^7为氢。在一些实施例中，R^6和R^7中一个是氢，另一个是C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基。在一些实施例中，R^6和R^7中一个是氢，另一个是C_{1-6}烷基。在一些实施例中，R^6和R^7中一个是氢，另一个是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基或己基。在一些实施例中，R^6和R^7各自独立地为C_{1-6}烷基。在一些实施例中，R^6和R^7各自独立地为甲

基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基或己基。在一些实施例中，R^6和R^7各自为甲基。在一些实施例中，R^6和R^7各自独立地为C_{2-6}烯基。在一些实施例中，R^6和R^7各自为$-CH_2CH=CH_2$。

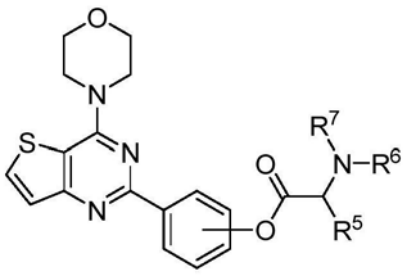
[0186] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施例中，R^6为氢，C_{1-6}烷基，或C_{2-6}烯基；和R^7为C_{1-6}烷基-C(O)-或C_{2-6}烯基-C(O)-。在一些实施例中，R^7为甲基-C(O)-、乙基-C(O)-、丙基-C(O)-、异丙基-C(O)-、丁基-C(O)-、戊基-C(O)-或己基-C(O)-。在一些实施例中，R^6为氢；和R^7为$-C(O)CH_3$。

[0187] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施例中，R^5和R^6结合形成脯氨酸(Pro/P)；和R^7为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基-C(O)-或C_{2-6}烯基-C(O)-。在一些实施例中，R^5和R^6结合形成脯氨酸(Pro/P)；和R^7为氢。在一些实施例中，R^5和R^6结合形成脯氨酸(Pro/P)；和R^7为C_{1-6}烷基。在一些实施例中，R^5和R^6结合形成脯氨酸(Pro/P)；和R^7为甲基。在一些实施例中，R^5和R^6结合形成脯氨酸(Pro/P)；和R^7为C_{1-6}烷基-C(O)-。在一些实施例中，R^5和R^6结合形成脯氨酸(Pro/P)；和R^7为$-C(O)CH_3$。

[0188] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施方案中，R^6和R^7结合形成3-6元杂环，任选具有1-2选自O、S和N的额外杂原子作为环顶点。在一些实施方案中，R^6和R^7结合形成选自下组的3-6元杂环：N-连接的氮丙啶基、N-连接的氮杂环丁烯基、N-连接的吡咯烷基、N-连接的哌啶基、N-连接的哌嗪基和N-连接的吗啉基。

[0189] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施方案中，下标p是1；和R^3为氢。在一些实施例中，下标q是1；和R^5为氢。在一些实施例中，下标p是2；和R^3是氢。在一些实施例中，下标q是2；和R^5为氢。

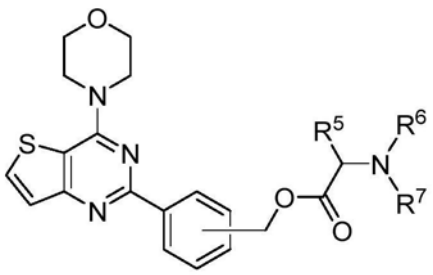
[0190] 在式(I)、(II)和(IIa)中任一项的一些实施方案中，下标t和q各自为0，所述化合物如式(IIa-1)所示：

[0191] 

(IIa-1)，

[0192] 其中，R^5，R^6，和R^7如本文所述的任何方面或实施方式中所定义。

[0193] 在式(I)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施方案中，下标t和q各自为0，所述化合物如式(IIIa-1)所示：

[0194] 

(IIIa-1)，

[0195] 其中，R^5，R^6，和R^7如本文所述的任何方面或实施方式中所定义。

[0196] 参照式(IIa-1)或(IIIa-1)，在一些实施方式中，R^5为选自下组的氨基酸的侧链：丙氨酸(ALA/a)、甘氨酸(GLY/G)、异亮氨酸(ILE/I)、亮氨酸(LEU/L)、缬氨酸(VAL/V)和苯丙

氨酸(PHE/F)。

[0197] 在式(IIa-1)或(IIIa-1)的一些实施方式中,R^6和R^7各自独立地为氢、C_{1-6}烷基,或C_{2-6}烯基。在一些实施例中,R^6和R^7各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基或己基。在一些实施例中,R^6和R^7各自为氢。在一些实施例中,R^6和R^7各自为甲基。

[0198] 在式(IIIa-1)或(IIIa-1)的一些实施方式中,R^6为氢、C_{1-6}烷基,或C_{2-6}烯基;和R^7为C_{1-6}烷基-C(0)-或C_{2-6}烯基-C(0)-。在一些实施方式中,R^7为甲基-C(0)-、乙基-C(0)-、丙基-C(0)-、异丙基-C(0)-、丁基-C(0)-、戊基-C(0)-或己基-C(0)-。在一些实施方式中,R^6为氢;和R^7为-C(0)CH_3。在一些实施例中,R^6为甲基;和R^7为-C(0)CH_3。

[0199] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中的任何一项中,L^1是-C(0)-;和R^1是具有8-18个碳原子的饱和脂肪酸或具有10-18个碳原子的不饱和脂肪酸的脂肪链。

[0200] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施方式中,L^1是-C(0)-;和R^1为含有8-18个碳原子的饱和脂肪酸的脂肪链。在一些实施方案中,所述具有8-18个碳原子的饱和脂肪酸选自下组:辛酸、壬酸、癸酸、新癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸和异硬脂酸。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是辛酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是壬酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是癸酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是新癸酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是十一烷酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是月桂酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是十三烷酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是肉豆蔻酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是十五酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是棕榈酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是十七烷酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是硬脂酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是异硬脂酸的脂肪链。

[0201] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是含有10-18个碳原子的不饱和脂肪酸的脂肪链。在一些实施方案中,所述具有10-18个碳原子的不饱和脂肪酸是具有10-18个碳原子的单不饱和脂肪酸、具有18个碳原子的双-不饱和脂肪酸或具有18个碳原子的多不饱和脂肪酸。

[0202] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是含有10-18个碳原子的单不饱和脂肪酸的脂肪链。在一些实施方案中,所述具有10-18个碳原子的单不饱和脂肪酸选自下组:癸烯酸、月桂烯酸、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸、反油酸和异油酸。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是癸烯酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是月桂烯酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是肉豆蔻烯酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是棕榈油酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是十六碳烯酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是油酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是反油酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是异油酸的脂肪链。

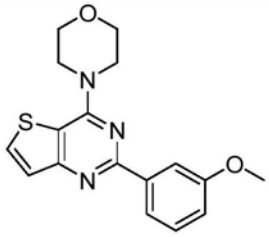
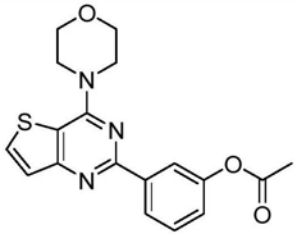
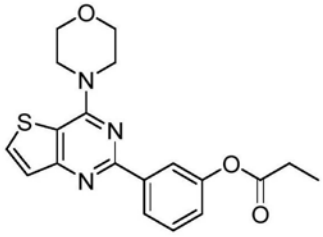
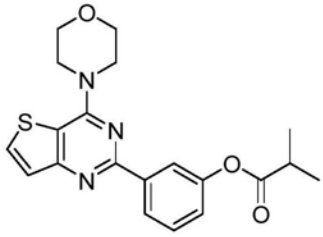
[0203] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是含有18个碳原子的双-不饱和脂肪酸的脂肪链。在一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1是亚油酸的脂肪链。

[0204] 在式(I)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa)中任一项的一些实施例中,L^1是-C(0)-;和R^1

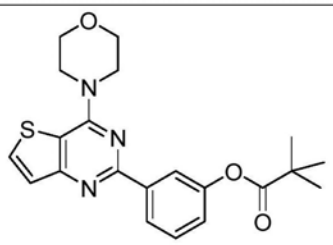
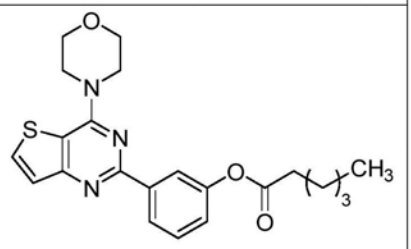
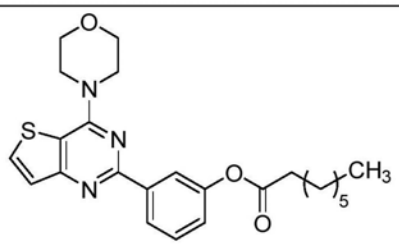
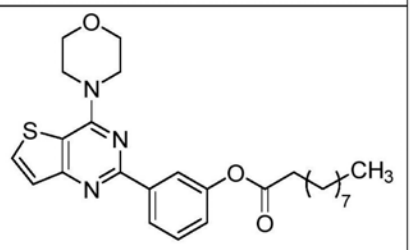
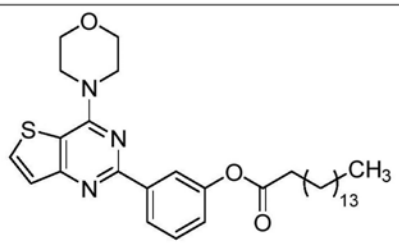
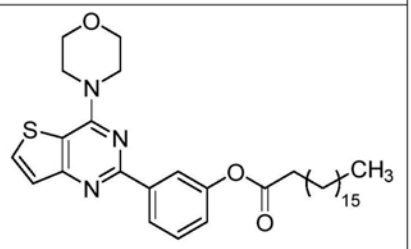
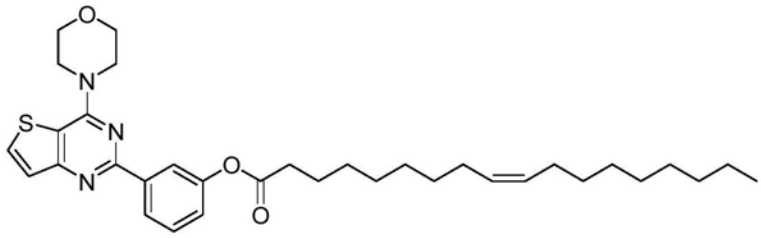
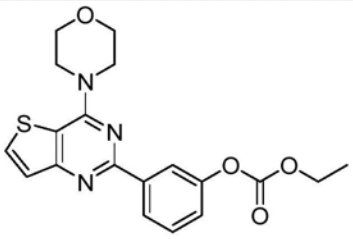
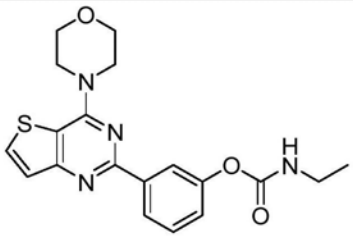
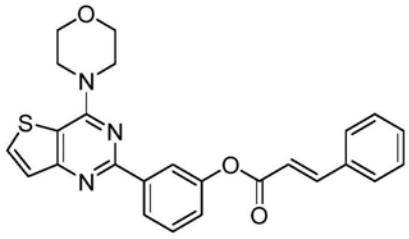
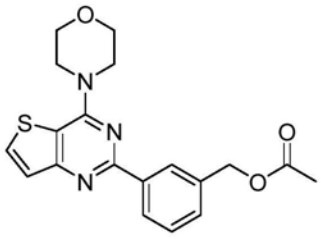
是具有18个碳原子的多不饱和脂肪酸的脂肪链。在一些实施方案中，所述具有18个碳原子的多不饱和脂肪酸选自下组：α-亚麻酸、γ-亚麻酸、皮诺敛酸、松烯酸或十八碳四烯酸。在一些实施例中，L^1是-C(O)-；和R^1是α-亚麻酸的脂肪链。在一些实施例中，L^1是-C(O)-；和R^1是γ-亚麻酸的脂肪链。在一些实施例中，L^1是-C(O)-；和R^1是皮诺敛酸的脂肪链。在一些实施例中，L^1是-C(O)-；和R^1是松烯酸的脂肪链。在一些实施例中，L^1是-C(O)-；和R^1是十八碳四烯酸的脂肪链。

[0205] 典型的式(I)化合物如表1所示。

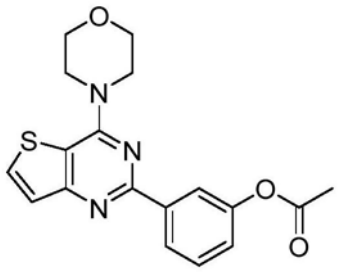
[0206]

编号	结构	编号	结构
1.001		1.002	
1.003		1.004	

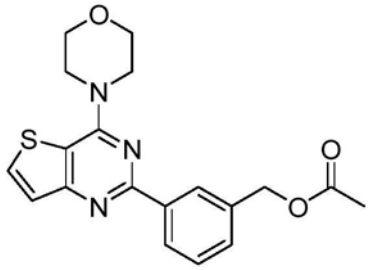
[0207]

编号	结构	编号	结构
1.005		1.006	
1.007		1.008	
1.009		1.010	
1.011			
1.012		1.013	
1.014		1.015	

[0208] 在一些实施方案中,式(I)、(II)和(IIa)中任一项的化合物具有下式:

[0209] 

[0210] 在一些实施方案中，式(I)、(III)和(IIIa)中任一项的化合物具有下式：

[0211] 

[0212] 本发明的化合物可以盐形式存在。本发明包括所述盐。适用的盐形式的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物，包括外消旋混合物、琥珀酸盐、苯甲酸盐和氨基酸盐，例如谷氨酸。这些盐可通过本领域技术人员已知的方法制备。还包括碱加成盐，例如钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐，或类似的盐。当本发明化合物含有相对碱性的官能团时，可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需酸接触而获得酸加成盐，所述酸可以是无溶剂的或在合适的惰性溶剂中。可接受的酸加成盐的实例包括源自无机酸的盐，如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸单氢、磷酸、磷酸单氢、二氢磷酸、硫酸、硫酸单氢、氢化物或亚磷酸等，以及源自有机酸的盐，如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、亚伯酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐，如精氨酸等，以及有机酸的盐，如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等。本发明的某些具体化合物同时含有碱性和酸性官能团，使得化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0213] 其它盐包括用于本发明方法的化合物的酸盐或碱盐。药学上可接受的盐的说明性实例是无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)、季铵(甲基碘、乙基碘等)盐。应当理解，药学上可接受的盐是无毒的。关于合适的药学上可接受的盐的其他信息可以在雷明顿药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第17版，麦克出版公司(Mack Publishing Company)，宾夕法尼亚州伊斯顿，1985)中找到，其通过引用并入本文。

[0214] 药学上可接受的盐包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐，这取决于本文所述化合物上存在的特定取代基。当本发明化合物含有相对较酸性的官能团时，碱加成盐可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需碱无溶剂或在合适的惰性溶剂中接触而获得。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐或类似的盐。当本发明化合物含有相对碱性的官能团时，可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需酸接触而获得酸加成盐，所述酸可以是无溶剂的或在合适的惰性溶剂中。药学上可接受的酸加成盐的实例包括源自无机酸的盐，如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸单氢、磷酸、磷酸单氢、二氢磷酸、硫酸、硫酸单氢、氢化物或亚磷酸等，以及源自相对无毒的有机酸

的盐，如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、亚伯酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸，例如精氨酸等的盐，以及有机酸，例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见，例如，Berge等人，“药用盐(Pharmaceutical Salts)”，药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science)，1977,66,1-19)。本发明的某些具体化合物同时含有碱性和酸性官能团，使得化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0215] 较佳地，化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再生。所述化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式，如在极性溶剂中的溶解度。

[0216] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在，包括水合形式。通常，溶剂化形式等同于未溶剂化形式，并且包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。通常，所有物理形式对于本发明所设想的用途是等同的，并且意图在本发明的范围内。

[0217] 本发明的某些化合物具有双键；互变异构体、几何异构体和单个异构体包括在本发明的范围内。本发明的化合物不包括本领域已知的太不稳定而不能合成和/或分离的化合物。

[0218] 同分异构体包括具有相同数量和种类原子，因此具有相同的分子量，但在原子的结构排列或构型方面不同的化合物。

[0219] 对本领域技术人员来说，显而易见的是，本发明的某些化合物可能以互变异构形式存在，化合物的所有这些互变异构形式都在本发明的范围内。互变异构体是指在平衡状态下存在的两种或两种以上的结构异构体中的一种，这种异构体很容易从一种异构体形式转化为另一种异构体形式。

[0220] 除非另有说明，本发明的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如，本发明的化合物可以用放射性或稳定同位素标记，例如氘(2H)、氚(3H)、碘-125(125I)、氟-18(18F)、氮-15(15N)，氧-17(17O)、氧-18(18O)、碳-13(13C)或碳-14(14C)。本发明化合物的所有同位素变体，无论是否是放射性的，均包括在本发明的范围内。

[0221] IV.外用制剂

[0222] 在本发明的另一方面，提供了一种用于治疗血管畸形的外用制剂。所述外用制剂包括a)具有式(I)结构的化合物，和b)一种或多种外用赋形剂，其中所述具有式(I)结构的化合物如本文所定义。

[0223] 在一些实施方案中，所述的一种或多种外用赋形剂选自下组：一种或多种溶剂、一种或多种渗透促进剂、一种或多种胶凝剂，或其组合。

[0224] 应理解，本文所述的外用制剂的一些赋形剂可以具有多种性能。例如，某给定物质可以同时充当溶剂和渗透促进剂。在上述一些情况下，某特定物质的性能可以是单一的，尽管其特性具有多种功能。

[0225] 在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂选自下组：C_{2-6}醇、C_{2-6}亚烷基乙二醇、二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇、聚乙二醇、C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-OH、DMSO、脂肪醇、脂肪酸或脂肪酯。

[0226] 在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂包括C_{2-6}醇。在一些实施例中，所述的C_{2-6}醇选自下组：乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、2-丁醇、叔丁醇，或其组合。在一些实施例中，所述的C_{2-6}醇是乙醇或异丙醇。在一些实施例中，所述的C_{2-6}醇是乙醇。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂包括乙醇。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂不包括乙醇。

[0227] 在一些实施方式中，所述的C_{2-6}醇在制剂中的占比为0％-约80％(重量)。在一些实施例中，不含C_{2-6}醇。在一些实施方案中，不含乙醇。

[0228] 在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂包括选自下组的乙二醇：C_{2-6}亚烷基乙二醇、二-(C2-6亚烷基)乙二醇、聚乙二醇，或其组合。在一些实施例中，所述的C_{2-6}亚烷基二醇为丙二醇。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂包括选自下组的乙二醇：二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇、聚乙二醇，或其组合。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂包括二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇和聚乙二醇。在一些实施例中，所述的C_{2-6}亚烷基二醇为丙二醇。在一些实施例中，所述的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇为二丙二醇。在一些实施方案中，所述的聚乙二醇选自下组：PEG200、PEG300、PEG400、PEG600或PEG900。在一些实施方案中，所述的一种或多种溶剂或渗透促进剂选自下组：丙二醇、二丙二醇、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG900，或其组合。在一些实施方案中，所述的一种或多种溶剂或渗透促进剂选自下组：二丙二醇、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG900，或其组合。在一些实施方案中，所述的一种或多种溶剂或渗透促进剂包括二丙二醇。在一些实施方案中，所述的一种或多种溶剂或渗透促进剂包括二丙二醇和PEG400。

[0229] 在一些实施方案中，所述的乙二醇在基础制剂中的重量占比为约5％-约60％。在一些实施方案中，所述的乙二醇在基础制剂中的重量占比为5％-50％、5％-40％、5％-30％、5％-20％、5％-15％、20％-60％、20％-50％、20％-40％、30％-60％、30％-40％、40％-60％、40％-50％或50％-60％。在一些实施方案中，所述的乙二醇在基础制剂中的重量占比为约5％。在一些实施方案中，所述的乙二醇在基础制剂中的重量占比为约10％。在一些实施方案中，所述的乙二醇在基础制剂中的重量占比为约20％。在一些实施方案中，所述的乙二醇在基础制剂中的重量占比为约30％。在一些实施方案中，所述的乙二醇在基础制剂中的重量占比为约35％。在一些实施方案中，所述的乙二醇在基础制剂中的重量占比为约40％。在一些实施方案中，所述的乙二醇选自下组：二丙二醇、PEG400，或其组合。在一些实施方案中，所述的乙二醇为二丙二醇。在一些实施方案中，所述的乙二醇为PEG400。在一些实施方案中，所述的乙二醇为二丙二醇和PEG400。在一些实施方案中，二丙二醇和/或PEG400在基础制剂中的重量占比为约10％。在一些实施方案中，二丙二醇和/或PEG400在基础制剂中的重量占比为约20％。在一些实施方案中，二丙二醇和/或PEG400在基础制剂中的重量占比为约30％。在一些实施方案中，二丙二醇和/或PEG400在基础制剂中的重量占比为约35％。在一些实施方案中，二丙二醇和/或PEG400在基础制剂中的重量占比为约40％。在一些实施方案中，二丙二醇在基础制剂中的重量占比为约5％，PEG400在碱制剂中的占比为约30％。在一些实施方案中，二丙二醇在基础制剂中的重量占比为约5％，PEG400在碱制剂中的占比为约35％。在一些实施方案中，二丙二醇在基础制剂中的重量占比为约5％，PEG400在基础制剂中的占比为约40％。

[0230] 在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂包括C_{1-3}烷基-

$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-OH。在一些实施方案中，所述的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-OH为2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(即，反式cutol)。在一些实施方案中，所述的一种或多种溶剂或渗透促进剂包括2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。

[0231] 在一些实施方案中，2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在基础制剂中的重量占比为约1%-约50%。在一些实施方案中，2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在基础制剂中的重量占比为5%-50%、10%-50%、10%-40%或10-30%。在一些实施方案中，2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在基础制剂中的重量占比为约20%。在一些实施方案中，2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇在基础制剂中的重量占比为约25%。

[0232] 在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂包括脂肪醇。如本文所用，术语“脂肪醇”是指饱和或不饱和的脂肪醇。在一些实施方案中，所述的脂肪醇是不同脂肪醇的混合物。在一些实施方案中，所述的脂肪醇平均具有约12-20、14-20、12-18、14-18或16-18个碳。合适的脂肪醇包括但不限于：癸醇、十一醇、月桂醇、十三醇、肉豆蔻醇、十五醇、十六醇、棕榈醇、十七醇、硬脂醇、油醇、壬癸醇、花生醇、二十碳醇、二十二醇、瓢儿菜醇、二十四醇，或其组合。在一些实施方案中，所述的溶剂或渗透促进剂包括一种或多种脂肪醇选自下组的脂肪醇：癸醇、月桂醇、肉豆蔻醇、十六醇、棕榈醇、硬脂醇、油醇、花生醇、二十烷醇、二十二醇、瓢儿菜醇、二十四醇。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为油醇。

[0233] 在一些实施方案中，脂肪醇在基础制剂中的重量占比为约0.5%-约20%。在一些实施方案中，脂肪醇在基础制剂中的重量占比为1%-20%、1%-15%、1%-10%、5%-20%、5%-15%或5%-10%。在一些实施方案中，脂肪醇在基础制剂中的重量占比为约10%。在一些实施方案中，油醇在基础制剂中的重量占比为0.5%-20%、1%-20%、1%-15%、1%-10%、5%-20%、5%-15%或5%-10%。在一些实施方案中，油醇在基础制剂中的重量占比为约10%。

[0234] 在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为脂肪酸。如本文所用，术语“脂肪酸”是指直链或支链的，饱和或不饱和的脂肪酸。在一些实施方案中，所述的脂肪酸是不同脂肪酸的混合物。在一些实施方案中，所述的脂肪酸平均具有约8-约30个碳。在一些实施方案中，所述的脂肪酸平均具有约12-20、14-20、12-18、14-18或16-18个碳。合适的脂肪酸包括但不限于：癸酸，新癸酸，十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七酸、硬脂酸、异硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、二十二烷酸、二十三烷酸、木蜡酸、癸烯酸、月桂酸、肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、软脂油酸、油酸、反油酸、11-十八碳烯酸、顺(式)9－二十碳烯酸、二十碳烯酸、芥酸、巴西烯酸、神经酸、亚油酸、二十碳二烯酸、二十二碳二烯酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、哥伦比亚酸、松油酸、α-桐油酸、β-桐油酸、米德酸、二高-γ-亚麻酸、花生三烯酸、二十碳三烯酸、十八碳四烯酸、花生四烯酸、十二碳五烯酸、二十二碳五烯酸、二十二碳六烯酸，或其组合。在一些实施方案中，所述脂肪酸选自下组：癸酸、新癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、异硬脂酸、二十二烷酸、癸烯酸、月桂酸、肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、油酸、芥酸、亚油酸、亚麻酸、四羟硬脂酸、12-羟基硬脂酸、十六烷基硬脂酸、异硬脂酸、倍半油酸、倍半-9-十八烷酸、倍半异十八烷酸、二十二烷酸、异二十二烷酸、花生四烯酸，或其组合。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或促渗剂包括一种或多种选自下组的脂肪酸：新癸酸、异硬脂酸、癸烯酸、月桂酸、肉豆蔻脑酸、棕榈酸、油酸、亚油酸和亚

麻酸。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂包括一种或多种选自下组的脂肪酸：新癸酸、异硬脂酸或油酸。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为新癸酸。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为异硬脂酸。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为油酸。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为亚油酸。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为亚麻酸。

[0235] 在一些实施方案中，所述脂肪酸在基础制剂中的重量占比为约0.5%-约15%。在一些实施方案中，脂肪酸在基础制剂中的重量占比为1%-15%、2%-15%、3%-15%、2%-15%、2%-10%或5%-15%。在一些实施方案中，油酸在基础制剂中的重量占比为约0.5%-约15%。在一些实施方案中，油酸在基础制剂中的重量占比为约2%。在一些实施方案中，油酸在基础制剂中的重量占比为约5%。在一些实施方案中，油酸在基础制剂中的重量占比为约10%。

[0236] 在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为脂肪酯。在一些实施方案中，所述的脂肪酯选自下组：甘油基脂肪酯、乙二醇单酯和脂肪酸双酯、丙二醇单酯和脂肪酸双酯、山梨醇酐酯、脂肪酸的C_{1-6}烷基酯、己二酸二-(C_{1-6}烷基)酯、癸二酸，或其组合。

[0237] 在一些实施方案中，所述脂肪酯是甘油酯。在一些实施方案中，所述甘油酯选自下组：单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯。所述甘油酯可以任选地被磺酸基团或其药学上可接受的盐取代。衍生自脂肪酸甘油酯的合适脂肪酸包括但不限于本文所述的那些。在一些实施方案中，所述甘油酯是具有12-18个碳原子的脂肪酸的单甘油酯。在一些实施方案中，所述甘油酯为硬脂酸甘油酯。在一些实施方案中，所述甘油酯选自下组：单月桂酸甘油酯、单癸酸盐甘油酯、单辛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯或单油酸甘油酯。在一些实施方案中，所述甘油酯为单油酸甘油酯。在一些实施方案中，所述甘油酯是具有12-18个碳原子的脂肪酸甘油三酯。

[0238] 在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为甘油酯。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为单甘酯。在一些实施方案中，所述一种或多种溶剂或渗透促进剂为单油酸甘油酯。

[0239] 在一些实施方案中，所述脂肪酯选自下组：脂肪酸的乙二醇单酯、脂肪酸的丙二醇单酯或脂肪酸的C_{1-6}的烷基酯。在一些实施方案中，所述脂肪酯选自下组：乙二醇单酯、丙二醇单酯或脂肪酸的C_{1-4}烷基酯。用于衍生乙二醇单酯、丙二醇单酯和脂肪酸的C_{1-4}烷基酯中任意一个的合适的脂肪酸包括但不限于本文所描述的那些。在一些实施方案中，所述脂肪酯选自下组：乙二醇单酯、丙二醇单酯或具有12-18个碳原子的脂肪酸的C_{1-4}烷基酯。所述脂肪酸酯的实例包括但不限于：月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、硬脂酸酯或油酸酯。在一些实施方案中，所述脂肪酯为月桂酸甲酯。在一些实施方案中，所述脂肪酯为肉豆蔻酸异丙酯。在一些实施方案中，所述脂肪酯为棕榈酸异丙酯。在一些实施方案中，所述脂肪酯为单硬脂酸乙二醇酯。在一些实施方案中，所述脂肪酯为单硬脂酸丙二醇酯。在一些实施方案中，所述脂肪酯为乙二醇单油酸酯。在一些实施方案中，所述脂肪酯为单油酸丙二醇酯。

[0240] 在一些实施方案中，所述脂肪酯为山梨糖醇酯。衍生自山梨糖醇酯的合适脂肪酸包括但不限于本文所述的那些。合适的山梨糖醇酯包括但不限于SpanTM系列(从Uniqema获得)，包括Span 20(山梨醇酐单体率)、40(山梨醇酐单棕榈酸酯)、60(山梨醇酐单硬脂酸

酯)、65(山梨醇酐三硬脂酸酯)、80(单油酸山梨醇酐酯;)和85(山梨醇酐三油酸酯)。

[0241] 在一些实施方案中,所述脂肪酯为己二酸二-(C_{1-4}烷基)酯(即己二酸)或癸二酸二-(C_{1-4}烷基)酯(即癸二酸)。在一些实施方案中,所述脂肪酯为己二酸二异丙酯。在一些实施方案中,所述脂肪酯为癸二酸二乙酯。

[0242] 在一些实施方案中,所述一种或多种溶剂或渗透促进剂选自下组:二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇、聚乙二醇、C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-OH、二甲基亚砜(DMSO)、脂肪醇或脂肪酸。在一些实施方案中,所述的一种或多种溶剂或渗透促进剂选自下组:DMSO、油酸、油基醇、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、二丙二醇或PEG400。在一些实施方案中,所述的一种或多种溶剂或渗透促进剂选自下组:DMSO、油酸、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、二丙二醇或PEG400。在一些实施方案中,所述的一种或多种溶剂或渗透促进剂选自下组:DMSO、油酸、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、二丙二醇或PEG400。

[0243] 在一些实施方案中,所述一种或多种溶剂或渗透促进剂不包括DMSO。在一些实施方案中,所述一种或多种溶剂或渗透促进剂包括DMSO。在一些实施方案中,DMSO在基础制剂中的重量占比小于50%、小于40%、小于30%或小于20%。在一些实施方案中,DMSO在基础制剂中的重量占比为30%-50%、20%-50%、10%-50%、30%-40%、20%-40%、10%-40%、20%-30%、10%-30%或10%-20%。在一些实施方案中,DMSO在基础制剂中的重量占比为30%-50%、20%-50%、30%-40%、20%-40%或20%-30%。在一些实施方案中,DMSO在基础制剂中的重量占比为20%-40%或20%-30%。在一些实施方案中,DMSO在基础制剂中的重量占比为约30%。

[0244] 可用于本发明的聚合物增稠剂(胶凝剂)包括本领域技术人员已知的聚合物增稠剂(胶凝剂),例如在化妆品和制药工业中经常使用的亲水性和水醇性胶凝剂。在一些实施方案中,一种或多种胶凝剂选自下组:卡波姆(现称为卡波姆)、羧甲基纤维素、乙基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、硅酸铝镁(Veegum)、甲基纤维素、泊洛沙姆(Puronics)、聚乙烯醇、海藻酸钠、黄蓍胶、黄原胶,或其组合。在一些实施方案中,所述一种或多种胶凝剂为羟丙基纤维素。在一些实施方案中,所述羟丙基纤维素的分子量选自下组:40,000Da、80,000Da、100,000Da、140,000Da、180,000Da、280,000Da、370,000Da、700,000Da、850,000Da、1,000,000Da、1,150,000Da或2,500,000Da。在一些实施方案中,所述羟丙基纤维素的分子量选自下组:140,000Da、180,000Da、280,000Da、370,000Da、700,000Da、850,000Da、1,000,000Da和1,150,000Da。在一些实施方案中,所述羟丙基纤维素的分子量选自下组:700,000Da、850,000Da、1,000,000Da和1,150,000Da。

[0245] 本发明所述的羟丙基纤维素(HPC)选自下组:Nisso SSL、Nisso SL、Nisso L、Nisso LM、Nisso LMM、Nisso M、Nisso H、Nisso VH、Klucel ELF、Klucel EF、Klucel LF、Klucel JF、Klucel GF、Klucel MF或Klucel HF。Nisso SSL的平均分子量为40,000Da;Nisso SL的平均分子量为100,000Da;Nisso L的平均分子量为140,000Da;Nisso LM的平均分子量为180,000Da;Nisso LMM的平均分子量为280,000Da;Nisso M的平均分子量为700,000万Da;Nisso H的平均分子量为1,000,000Da;Nisso VH的平均分子量为2,500,00Da。外用制剂中Nisso HPC(即,Nisso SSL、Nisso SL、Nisso L、Nisso LM、Nisso LMM、Nisso M、Nisso H和Nisso VH)的合适的颗粒尺寸包括普通粉末(40目)、细粉(100目)和超细粉(300目)。参见Nisso HPCs的技术数据表,其全部内容通过引用并入本文,以供参考。在一些实施

方案中,羟丙基纤维素是Nisso H。Klucel ELF的平均分子量为40,000Da;Klucel EF的平均分子量为80,000Da;Klucel LF的平均分子量为95,000Da;Klucel JF的平均分子量为140,000Da;Klucel Gf的平均分子量为370,000Da;Klucel Mf的平均分子量为850,000Da;Klucel HF的平均分子量为1,150,000Da。外用制剂中Klucel HPC的合适的颗粒尺寸包括普通级和优良等级。参见Klucel HPC产品的技术数据表,其全部内容通过引用并入本文,以供参考。在一些实施方案中,所述羟丙基纤维素为Klucel HF。

[0246] 在一些实施方案中,当一种或多种胶凝剂存在时,外用制剂的粘度为5,000-100,000cP。在一些实施方案中,当一种或多种胶凝剂存在时,外用制剂的粘度为5,000-50,000cP。在一些实施方案中,当一种或多种胶凝剂存在时,外用制剂的粘度为5,000-15,000cP。在一些实施方案中,当羟丙基纤维素存在时,外用制剂的粘度为5,000-100,000cP。在一些实施方案中,当羟丙基纤维素存在时,外用制剂的粘度为5,000-50,000cP。在一些实施方案中,当羟丙基纤维素存在时,外用制剂的粘度为5,000-15,000cP。

[0247] 在一些实施方案中,一种或多种胶凝剂在基础制剂中的重量占比为约0.5%-约30%,而外用制剂的粘度为5,000-100,000cP。在一些实施方案中,一种或多种胶凝剂在基础制剂中的重量占比为约0.5%-约30%,而外用制剂的粘度为5,000至50,000cP。在一些实施方案中,一种或多种胶凝剂在基础制剂中的重量占比为约0.5%-约30%,而外用制剂的粘度为5,000至15,000cP。在一些实施方案中,所述羟丙基纤维素在基础制剂中的重量占比为约0.5%-约5%、约5%-约10%,约10%-约20%,或约20%-约30%,而外用制剂的粘度为5,000-100,000cP。在一些实施方案中,当使用的羟丙基纤维素的平均分子量小于700,000Da时,所述羟丙基纤维素在基础制剂中的重量占比约5%-约30%,而外用制剂的粘度为5,000-100,000cP。在一些实施方案中,所述羟丙基纤维素在基础制剂中的重量占比为0.5%-4%、0.5%-3%、0.5%-2%、1%-5%、1%-4%、1%-3%、1%-2%或2%-5%,而外用制剂的粘度为5000至15000cP。在一些实施方案中,平均分子量选自700,000Da和1,1500,000Da的羟丙基纤维素在基础制剂中的重量占比为约2%。在一些实施方案中,平均分子量选自700,000Da和1,1500,000Da的羟丙基纤维素在基础制剂中的重量占比为约1%。

[0248] 在一些实施方案中,所述外用制剂包括稳定剂。本发明所述的稳定剂包括稳定制剂的试剂和缓冲剂。适用于本发明的缓冲剂包括但不限于:醋酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、乳酸缓冲剂和硼酸盐缓冲剂。稳定所述制剂的合适试剂为抗氧化剂。适用于本发明的抗氧化剂包括但不限于:柠檬酸、丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚(BHA)、生育酚、辅酶Q10(CoQ10)、艾地苯酮、番茄红素、抗坏血酸、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)和水飞蓟素。

[0249] 在一些实施方案中,所述外用制剂基本不含氧。

[0250] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐为无水形式。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐为含水形式。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐是无水形式和水合物形式的混合物。

[0251] 在一些实施方案中,用于制备本发明所述外用制剂的式(I)化合物为无盐形式。

[0252] 在一些实施方案中,式(I)化合物在无盐无水基础制剂中的重量占比为0.05%-15%、0.5%-12%、0.5%-10%、1%-10%、2%-10%、5%-10%或2%-5%。在一些实施方案中,式(I)化合物在无盐无水基础制剂中的重量占比为约1%。在一些实施方案中,式(I)化

合物在无盐无水基础制剂中的重量占比为约5%。在一些实施方案中,式(I)化合物在无盐无水基础制剂中的重量占比为约10%。在一些实施方案中,式(I)化合物在外用制剂中以饱和浓度存在。

[0253] 在一些实施方案中,所述外用制剂中不存在乙醇。在一些实施方案中,所述外用制剂中不存在DMSO。

[0254] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FI)包括:

[0255] a)0.5%-10%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0256] b)50%-90%重量的C_{2-6}醇;

[0257] c)1%-15%重量的脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯,或其组合;

[0258] d)5%-15%重量的C_{2-6}亚烷基乙二醇、二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇、聚乙二醇,或其组合;和

[0259] e)0%-5%重量的羟丙基纤维素,

[0260] 其中,从b)到d)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0261] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FI-1)包括:

[0262] a)0.5%-10%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0263] b)60%-90%重量的C_{2-6}醇;

[0264] c)1%-15%重量的脂肪酸;和

[0265] d)5%-15%重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇,

[0266] 其中,从b)到d)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0267] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FI-2)包括:

[0268] a)0.5%-10%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0269] b)60%-90%重量的C_{2-6}醇;

[0270] c)1%-15%重量的脂肪酸;

[0271] d)5%-15%重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇;和

[0272] e)1%-3%重量的羟丙基纤维素,

[0273] 其中,从b)到d)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0274] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FI-3)包括:

[0275] a)0.5%-10%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0276] b)60%-90%重量的C_{2-6}醇;

[0277] c)1%-15%重量的脂肪醇;

[0278] d)5%-15%重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇;和

[0279] e)1%-3%重量的羟丙基纤维素,

[0280] 其中,从b)到d)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0281] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FI-4)包括:

[0282] a)0.5%-10%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学

上可接受的盐；

[0283] b)60％-90％重量的C_{2-6}醇；

[0284] c)1％-15％重量的脂肪酯；

[0285] d)5％-15％重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇；和

[0286] e)1％-3％重量的羟丙基纤维素，

[0287] 其中，从b)到d)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0288] 在任何一个上述制剂(FI)、(FI-1)、(FI-2)、(FI-3)和(FI-4)中的一些实施例中，所述C_{2-6}醇是乙醇；所述脂肪酸为油酸；所述脂肪醇为油醇；所述脂肪酯为甘油单油酸酯；所述二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇是二丙二醇；所述羟丙基纤维素是Klucel HF。

[0289] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII)包括：

[0290] a)0.5％-15％重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0291] b)20％-30％重量的DMSO；

[0292] c)2％-15％重量的脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯，或其组合；

[0293] d)10％-30％重量的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基；

[0294] E)30％-50％重量的C_{2-6}亚烷基乙二醇、二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇、聚乙二醇，或其组合；和

[0295] f)0.5％-5％重量的羟丙基纤维素，

[0296] 其中，从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0297] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-1)包括：

[0298] a)0.5％-15％重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0299] b)20％-30％重量的DMSO；

[0300] c)5％-15％重量的脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯，或其组合；

[0301] d)10％-30％重量的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基；

[0302] e)30％-50％重量的C_{2-6}亚烷基乙二醇、二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇、聚乙二醇，或其组合；和

[0303] f)0.5％-5％重量的羟丙基纤维素，

[0304] 其中，从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0305] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-2)包括：

[0306] a)0.5％-15％重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0307] b)20％-30％重量的DMSO；

[0308] c)5％-15％重量的脂肪酸；

[0309] d)10％-30％重量的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基；

[0310] e)30％-50％重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇；和

[0311] f)0.5％-5％重量的羟丙基纤维素，

[0312] 其中，从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0313] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-3)包括：

[0314] a)0.5%-15%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0315] b)20%-30%重量的DMSO；

[0316] c)5%-15%重量的脂肪醇；

[0317] d)10%-30%重量的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基；

[0318] e)30%-50%重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇；和

[0319] f)0.5%-5%重量的羟丙基纤维素，

[0320] 其中，从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0321] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-4)包括：

[0322] a)0.5%-15%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0323] b)20%-30%重量的DMSO；

[0324] c)2%-15%重量的脂肪酸或脂肪醇；

[0325] d)10%-30%重量的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基；

[0326] e)30%-50%重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇和聚乙二醇；和

[0327] f)0.5%-5%重量的羟丙基纤维素，

[0328] 其中，从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0329] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-5)包括：

[0330] a)0.5%-15%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0331] b)20%-30%重量的DMSO；

[0332] c)2%-15%重量的脂肪酸或脂肪醇；

[0333] d)10%-30%重量的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基；

[0334] e)3%-10%重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇；

[0335] f)25%-45%重量的聚乙二醇；和

[0336] g)0.5%-5%重量的羟丙基纤维素，

[0337] 其中，从b)到f)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0338] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-6)包括：

[0339] a)0.5%-15%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0340] b)20%-30%重量的DMSO；

[0341] c)2%-15%重量的脂肪酸或脂肪醇；

[0342] d)10%-30%重量的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基；

[0343] e)3%-5%重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇；

[0344] f)25%-45%重量的聚乙二醇；和

[0345] g)0.5%-5%重量的羟丙基纤维素，

[0346] 其中，从b)到f)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0347] 在配方(FII)至(FII-6)中任一种的一些实施方案中，所述脂肪酸是油酸；所述脂肪醇为油醇；所述脂肪酯为甘油单油酸酯；所述C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基为2-(2-乙氧基

乙氧基)乙醇(乙二醇单乙基醚),所述二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇为二丙二醇;所述聚乙二醇是PEG400;所述羟丙基纤维素是Klucel HF。

[0348] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FII-7)包括:

[0349] a)0.5%-15%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0350] b)20%-30%重量的DMSO;

[0351] c)5%-15%重量的油酸;

[0352] d)10%-30%重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇;

[0353] e)30%-50%重量的二丙二醇;和

[0354] f)0.5%-5%重量的羟丙基纤维素,

[0355] 其中,从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0356] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FII-8)包括:

[0357] a)约10%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0358] b)约30%重量的DMSO;

[0359] c)约10%重量的油酸;

[0360] d)约20%重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇;

[0361] e)约40%重量的二丙二醇;和

[0362] f)约2%重量的羟丙基纤维素,

[0363] 其中,从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0364] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FII-9)包括:

[0365] a)约10%重量的无盐无水的3-(4-吗啉噻吩[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0366] b)约30%重量的DMSO;

[0367] c)约10%重量的油酸;

[0368] d)约20%重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇;

[0369] e)约40%重量的二丙二醇;和

[0370] f)约2%重量的羟丙基纤维素,

[0371] 其中,从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0372] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FII-10)包括:

[0373] a)约10%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0374] b)约30%重量的DMSO;

[0375] c)约10%重量的油酸;

[0376] d)约20%重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇;

[0377] e)约40%重量的二丙二醇;和

[0378] f)约1%重量的羟丙基纤维素,

[0379] 其中,从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0380] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FII-11)包括:

[0381] a)约10％重量的无盐无水的3-(4-吗啉噻吩[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0382] b)约30％重量的DMSO；

[0383] c)约10％重量的油酸；

[0384] d)约20％重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇；

[0385] e)约40％重量的二丙二醇；和

[0386] f)约1％重量的羟丙基纤维素，

[0387] 其中，从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0388] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-12)包括：

[0389] a)0.5％-15％重量的无盐无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0390] b)20％-30％重量的DMSO；

[0391] c)2％-15％重量的油酸或油醇；

[0392] d)10％-30％重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇；

[0393] e)3％-5％重量的二丙二醇；

[0394] f)25％-3％重量的PEG400；和

[0395] g)0.5％-5％重量的羟丙基纤维素，

[0396] 其中，从b)到f)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0397] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-13)包括：

[0398] a)约10％重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0399] b)约30％重量的DMSO；

[0400] c)约10％重量的油醇；

[0401] d)约20％重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇；

[0402] e)约5％重量的二丙二醇；

[0403] f)约35％重量的PEG400；和

[0404] g)约2％重量的羟丙基纤维素，

[0405] 其中，从b)到f)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0406] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-14)包括：

[0407] a)约10％重量的无盐无水的3-(4-吗啉噻吩[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0408] b)约30％重量的DMSO；

[0409] c)约10％重量的油醇；

[0410] d)约20％重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇；

[0411] e)约5％重量的二丙二醇；

[0412] f)约35％重量的PEG400；和

[0413] g)约2％重量的羟丙基纤维素，

[0414] 其中，从b)到f)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0415] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-15)包括：

[0416] a)约10％重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0417] b)约33％重量的DMSO；

[0418] c)约2％重量的油酸；

[0419] d)约22％重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇；

[0420] e)约5％重量的二丙二醇；

[0421] f)约38％重量的PEG400；和

[0422] g)约2％重量的羟丙基纤维素，

[0423] 其中，从b)到f)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0424] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-16)包括：

[0425] a)约10％重量的无盐无水的3-(4-吗啉噻吩[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0426] b)约30％重量的DMSO；

[0427] c)约10％重量的油醇；

[0428] d)约20％重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇；

[0429] e)约5％重量的二丙二醇；

[0430] f)约35％重量的PEG400；和

[0431] g)约2％重量的羟丙基纤维素，

[0432] 其中，从b)到f)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0433] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FII-17)包括：

[0434] a)约10％重量的无盐无水的3-(4-吗啉噻吩[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0435] b)约33％重量的DMSO；

[0436] c)约2％重量的油酸；

[0437] d)约22％重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇；

[0438] e)约5％重量的二丙二醇；

[0439] f)约38％重量的PEG400；和

[0440] g)约2％重量的羟丙基纤维素，

[0441] 其中，从b)到f)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100％。

[0442] 在上述任何一个(FII-7)至(FII-17)制剂中的一些实施方案中，所述羟丙基纤维素为Klucel HF。

[0443] 在一些实施方案中，上述任何一个(FII)、(FII-1)至(FII-17)制剂中一些实施方案中，均不存在羟丙基纤维素。

[0444] 在一些实施方案中，所述外用制剂(FIII)包括：

[0445] a)0.5％-15％重量的无盐无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐；

[0446] b)20％-30％重量的DMSO；

[0447] c)5％-15％重量的脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯，或其组合；

[0448] d)10％-30％重量的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基；和

[0449] e)30%-50%重量的C_{2-6}亚烷基乙二醇、二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇、聚乙二醇,或其组合;

[0450] 其中,从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0451] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FIII-1)包括:

[0452] a)0.5%-15%重量的无盐无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0453] b)20%-30%重量的DMSO;

[0454] c)5%-15%重量的脂肪酸;

[0455] d)10%-30%重量的C_{1-3}烷基-$(OCH_2CH_2)_{1-5}$-羟基;和

[0456] e)30%-50%重量的二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇,

[0457] 其中,从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0458] 在制剂(FIII)和(FIII-1)中任一种的一些实施方案中,所述脂肪酸为油酸;所述脂肪醇为油醇;所述脂肪酯为甘油单油酸酯;所述C_{1-3}烷基-$(OCH2CH2)_{1-5}$-羟基为2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(乙二醇单乙基醚),所述二-(C_{2-6}亚烷基)乙二醇为二丙二醇。

[0459] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FIII-2)包括:

[0460] a)0.5%-15%重量的无盐无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0461] b)20%-30%重量的DMSO;

[0462] c)5%-15%重量的油酸;

[0463] d)10%-30%重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇;和

[0464] e)30%-50%重量的二丙二醇,

[0465] 其中,从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0466] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FIII-3)包括:

[0467] a)约3%重量的无盐和无水的式(I)化合物或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0468] b)约30%重量的DMSO;

[0469] c)约10%重量的油酸;

[0470] d)约20%重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇;和

[0471] e)约40%重量的二丙二醇,

[0472] 其中,从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0473] 在一些实施方案中,所述外用制剂(FIII-4)包括:

[0474] a)约10%重量的无盐无水的3-(4-吗啉噻吩[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯或其水合物、溶剂化物和/或药学上可接受的盐;

[0475] b)约30%重量的DMSO;

[0476] c)约10%重量的油酸;

[0477] d)约20%重量的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇;和

[0478] e)约40%重量的二丙二醇,

[0479] 其中,从b)到e)的一种或多种外用赋形剂的总重量为100%。

[0480] 在上述制剂(FIII-2)至(FIII-4)中任一种的一些实施方案中,所述外用制剂还包

括生育酚。

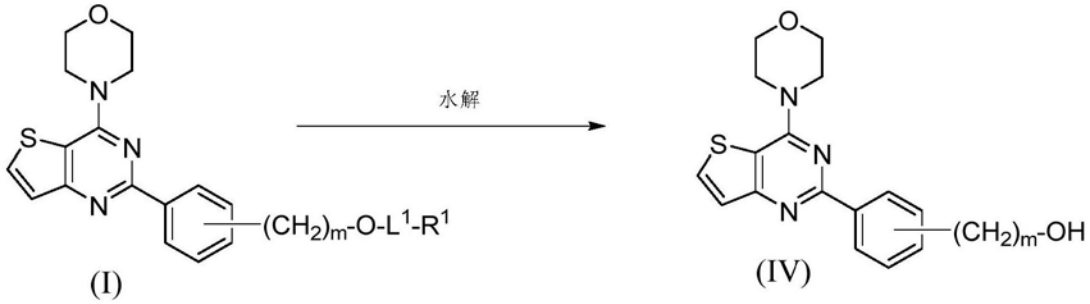
[0481] 在一些实施方案中，如本文所述的外用制剂具有清澈、透明或单相的视觉外观。在一些实施方案中，外用制剂的视觉外观在80℃的温度下维持10天。在一些实施方案中，外用制剂的视觉外观在40℃的温度和75％的相对湿度下维持6个月。

[0482] 当存在一种或多种凝胶剂时，本文所述的外用凝胶制剂在80℃的温度下粘度维持稳定10天，或在40℃的温度和75％的相对湿度下粘度维持稳定6个月。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下，6个月内，所述外用凝胶制剂的粘度维持在5,000-100,000cps。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下，6个月内，所述外用凝胶制剂的粘度维持在5,000-50,000cps。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下，6个月内，所述外用凝胶制剂的粘度维持在5,000-15,000cps。

[0483] 制剂中式(I)化合物的纯度可以通过分析方法，例如HPLC法来测定。在一些实施方案中，所述式(I)化合物在零时(即，第0天)在外用制剂中以95％-105％的纯度存在。

[0484] 本文所述的外用制剂在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下6个月，提供了式(I)化合物合适的物理性能。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下6个月，所述制剂中式(I)化合物的相对纯度下降小于10％。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下6个月，所述制剂中式(I)化合物的相对纯度下降小于5％。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下6个月，所述制剂中式(I)化合物的相对纯度下降小于2％。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下6个月，所述制剂中式(I)化合物的相对纯度下降小于1％。

[0485] 认为式(I)化合物在一定条件下可水解成相应的式(IV)化合物，如下所示：

[0486] 

(I) (IV)

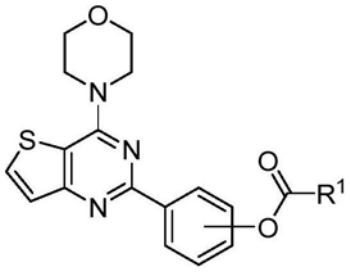
[0487] 其中下标m、L^1和R^1如本文所定义和描述。

[0488] 在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下6个月，所述制剂中式(I)化合物水解为相应的式(IV)化合物的比例小于10％。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下6个月，所述制剂中式(I)化合物水解为相应的式(IV)化合物的比例小于5％。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下6个月，所述制剂中式(I)化合物水解为相应的式(IV)化合物的比例小于2％。在一些实施方案中，在80℃的温度下，10天内，或在40℃的温度和75％的相对湿度下6个月，所述制剂中式(I)化合物水解为相应的式(IV)化合物的比例小于1％。

[0489] 相比于具有相同组合物(即，相同的一种或多种外用赋形剂)制剂中的式(IV)化合

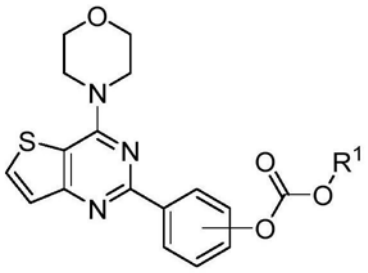
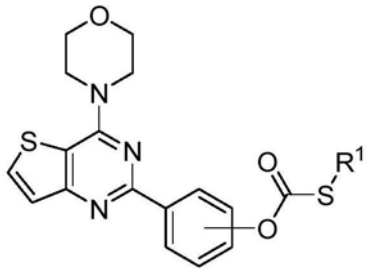
物，本文所述的外用制剂提供了增强的皮肤渗透。皮肤渗透性可以通过各种动物皮肤模型的皮肤通量实验来评估。在一些实施方案中，相比于相同外用制剂中相应的式(IV)化合物的皮肤通量，式(I)化合物的皮肤通量增加了2至5倍。在一些实施方案中，相比于相同外用制剂中相应的式(IV)化合物的皮肤通量，式(I)化合物的皮肤通量增加了2倍。

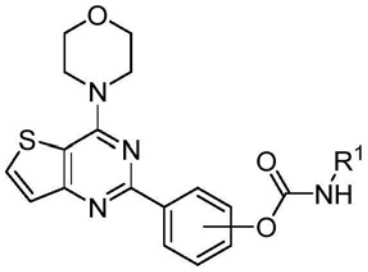
[0490] 在一些实施方案中，所述制剂中的式(I)化合物如式(IIa)所示：

[0491] 
(IIa)，

[0492] 其中，R^1或-C(O)R^1作为L^1-R^1如本文所定义和描述。

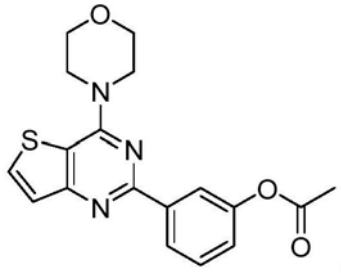
[0493] 在一些实施方案中，制剂中的式(I)化合物如式(IIb)、(IIc)和(IId)中的任一个所示：

[0494] 
(IIb)，
(IIc)，以及

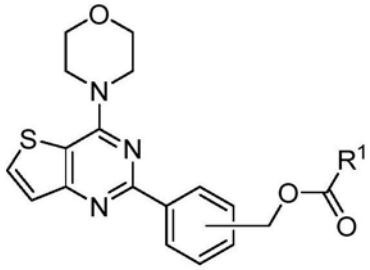
[0495] 
(IId)，

[0496] 其中，R^1如本文的任何方面或实施例中所定义。

[0497] 在一些实施方案中，所述制剂中的式(I)化合物如下式所示：

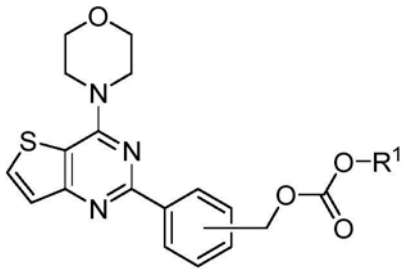
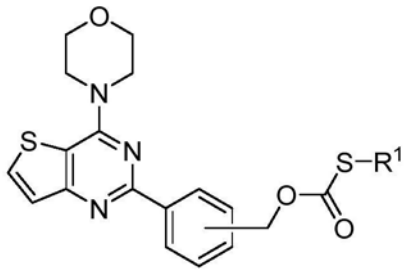
[0498] 
。

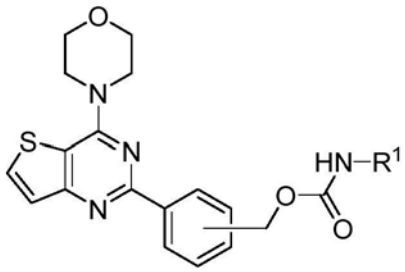
[0499] 在一些实施方案中，所示制剂中的式(I)化合物如式(IIIa)所示：

[0500] 
(IIIa),

[0501] 其中,R^1或-C(O)-R^1作为L^1-R^1如本文所述的任一方面或实施例中所定义。

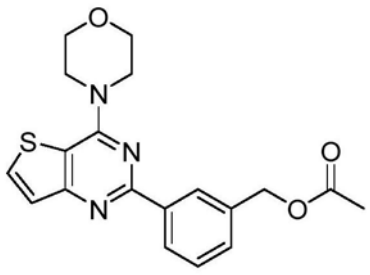
[0502] 在一些实施方案中,所述制剂中的式(I)化合物如式(IIIb)、(IIIc)和(IIId)中的任一个所示:

[0503] 
(IIIb), 
(IIIc), 以及

[0504] 
(IIId),

[0505] 其中,R^1如本文的任何方面或实施例中所定义。

[0506] 在一些实施方案中,所述制剂中的式(I)化合物如下式所示:

[0507] 
。

[0508] 在一些实施方案中,在80℃的温度下,10天内,或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月,所述制剂中的3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯水解成3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚的比例小于10%。在一些实施方案中,在80℃的温度下,10天内,或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月,所述制剂中的3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯水解成3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚的比例小于5%。在一些实施方案中,在80℃的温度下,10天内,或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月,所述制剂中的3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯水解成3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚的比例小于2%。在一些实施方案中,在80℃的温度下,10天内,或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月,所述制剂中的3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]

嘧啶-2-基)苯乙酸酯水解成3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚的比例小于1%。

[0509] 在一些实施方案中,在80℃的温度下,10天内,或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月,所述制剂中的3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯水解成(3-(4-吗啉噻吩基[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇的比例小于10%。在一些实施方案中,在80℃的温度下,10天内,或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月,所述制剂中的3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯水解成(3-(4-吗啉噻吩基[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇的比例小于5%。在一些实施方案中,在80℃的温度下,10天内,或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月,所述制剂中的3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯水解成(3-(4-吗啉噻吩基[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇的比例小于2%。在一些实施方案中,在80℃的温度下,10天内,或在40℃的温度和75%的相对湿度下6个月,所述制剂中的3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯水解成(3-(4-吗啉噻吩基[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇的比例小于1%。

[0510] 用于递送式(I)化合物的外用制剂是乳剂、喷雾剂、软膏、霜剂、凝胶、糊剂或贴剂。

[0511] 在一些实施方案中,用于递送式(I)化合物的外用制剂是乳剂或霜剂。可用作外用制剂的霜剂和乳剂及其制备方法公开在雷明顿:《药学科学与实践》282-291(Alfonso R.Gennaro,第19版.1995),在此通过引用并入本文。

[0512] 在一些实施方案中,用于递送式(I)化合物的外用制剂为凝胶,例如,两相凝胶或单相凝胶。凝胶是由无机小颗粒或有机大分子与液体互相渗透的悬浮液组成的半固态体系。当所述凝胶团为由离散的小无机颗粒组成的网络时,它被归类为两相凝胶。单相凝胶是由均匀分布在液体中的有机大分子组成,使得分散的大分子与液体之间没有明显的边界。适用于本发明的凝胶公开在Remington:《药学科学与实践》1517-1518(Alfonso R.Gennaro,第19版.1995),在此通过引用并入本文。其他适用与本发明一起使用的凝胶公开在美国专利第6,387,383号(2002年5月14日发行);美国专利第6,517,847号(2003年2月11日发布);和美国专利No.6,468,989(2002年10月22日发布),其中每一项专利通过引用并入本文。

[0513] 在一些实施方案中,用于递送式(I)化合物的外用制剂是软膏。软膏是含油的半固体,几乎不含水。在一些实施方案中,所述软膏是碳氢基化合物,例如蜡、矿脂或胶状矿物油。适用于本发明的软膏在本领域中是众所周知的,并公开在雷明顿:《药学科学与实践》1585-1591(Alfonso R.Gennaro,第19版.1995),在此通过引用并入本文。

[0514] 在一些实施例中,所述外用给药可以以含有本文所述的外用制剂的贴剂形式实现。在一些实施例中,所述贴剂与皮肤上的受损区域接触。在一些实施例中,所述贴剂与皮肤上的受损区域的邻近区域接触。

[0515] V.方法

[0516] 在本发明的第三方面,提供了一种通过抑制磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)治疗血管畸形的方法。所述方法包括给有需要的受试者施用有效量的外用制剂,所述外用制剂包括式(I)所示的化合物和一种或多种外用赋形剂。

[0517] 如本文所用,术语“血管畸形”是指非恶性的、先天性的血液和/或淋巴血管异常,其可能在出生时明显,或者在出生时不明显,并且可能在几周、几个月或几年后出现。在一些实施方案中,所述血管畸形不是血管瘤。在某些非限制性实施方案中,血管畸形的特征是

存在形成可变直径的扩张血管的单个内皮细胞层，所述血管被含有平滑肌细胞和周细胞的无序的壁细胞层包围。

[0518] 在一些实施例中，所述血管畸形可以是静脉畸形、动脉畸形、动静脉畸形或淋巴管畸形。在某些非限制性实施例中，所述受试者患有多种血管畸形。

[0519] 血管畸形可能位于或邻近身体的不同区域，包括但不限于中枢神经系统(脑、脊髓)、皮肤、眼(包括但不限于视网膜)、耳、(面)窦、肺、心、肝、胆、脾、胃肠系统(食管、胃、十二指肠、肠、结肠、直肠)、胰腺、肾脏、膀胱、卵巢、睾丸、关节、鼻、唇等器官。

[0520] 在一些实施例中，所述受试者患有恶性肿瘤。

[0521] 在一些实施例中，不知道受试者患有恶性肿瘤。

[0522] 在一些实施例中，所述受试者患有多系统遗传疾病。

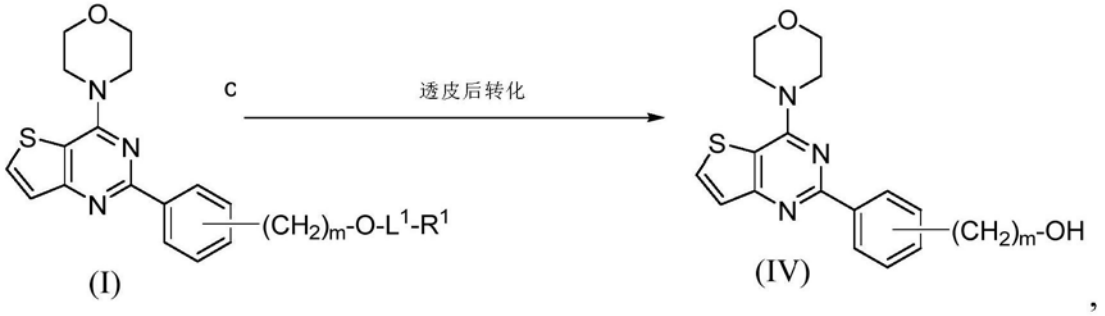
[0523] 在一些实施例中，不知道受试者患有多系统遗传疾病。

[0524] 在一些实施方案中，所述受试者患有至少一种血管畸形，其外科治疗方法风险高。这些将包括因其位置而难以进入且无重大发病或死亡风险的区域内的血管畸形(例如，但不限于大脑中的畸形，例如脑干)，以及禁止手术的虚弱受试者的畸形。此外，如果有多个病灶，由于总的风险、效率或复发的风险，药物治疗可能优于手术治疗。

[0525] 在一些实施方案中，所述受试者有血管畸形发生或复发的风险，例如，由于遗传和/或先前存在的病变。

[0526] 在一些实施方案中，所述外用制剂在血管畸形区域局部给药。在一些实施方案中，所述外用制剂作为乳剂、喷雾剂、软膏、霜剂、凝胶、糊剂或贴剂局部给药。

[0527] 在局部递送后，式(I)化合物被认为转化为相应的式(IV)化合物，如下所示：

[0528] 

，

[0529] 其中，下标m、L^1和R^1如本文所定义和描述。

[0530] 在一些实施方案中，本发明的方法包括在局部施用含有式(I)化合物的外用制剂，能够抑制作为PI3K/AKT通路的一部分的磷酸肌醇3-激酶中的一种或多种，从而为血管畸形的治疗提供有益的治疗效果。

[0531] 在一些实施方案中，本发明的方法包括局部施用含有式(I)化合物的外用制剂，其中式(I)化合物基本上转化为相应的式(IV)化合物，能够抑制作为PI3K/AKT通路的一部分的磷酸肌醇3-激酶中的一种或多种，从而为血管畸形的治疗提供有益的治疗效果。

[0532] 在一些实施方案中，式(I)化合物在透过皮肤后24小时内，转化为相应的式(IV)化合物的转化率至少为50％。在一些实施方案中，式(I)化合物在透过皮肤后24小时内，转化为相应的式(IV)化合物的转化率为50％-99％、60％-90％或70％-90％。在一些实施方案中，式(I)化合物在透过皮肤后24小时内，转化为相应的式(IV)化合物的转化率约为85％。

[0533] 当式(I)化合物经过非局部途径递送时，在一些实施方案中，式(I)化合物在透过

皮肤后24小时内，在受试者中式(I)化合物转化为相应的式(IV)化合物的转化率至少为50％。在一些实施方案中，在24小时内，在受试者中式(I)化合物转化为相应的式(IV)化合物的转化率为50％-99％、60％-90％或70％-90％。在一些实施方案中，在24小时内，在受试者中式(I)化合物转化为相应的式(IV)化合物的转化率约为85％。

[0534] 在一些实施方案中，本方法中使用的制剂中的式(I)化合物是式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IIc)、式(IId)、式(IIa-1)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIa-1)化合物中的任一种。在一些实施方案中，用于本方法的制剂中的式(I)化合物是3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯。在一些实施方案中，用于本方法的制剂中的式(I)化合物是3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯。

[0535] 在一些实施方案中，本发明的方法包括局部施用外用制剂，所述外用制剂包括3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯乙酸酯，其转化为3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚，抑制PI3K/AKT通路，从而治疗血管畸形。

[0536] 在一些实施方案中，本发明的方法包括局部给药外用制剂，所述外用制剂含有转化为(3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇的3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯，抑制PI3K/AKT通路，从而治疗血管畸形。

[0537] 本发明的治疗方法可以单独给药或与另一种形式的药物和/或外科治疗结合给药。药物治疗和/或药剂的非限制性实例包括但不限于用以下的一种或多种进行治疗：抗血管生成剂、类固醇、mTOR抑制剂、β受体阻滞剂(例如，普萘洛尔)和/或降压剂。在某些实施方案中，“结合”是指作为治疗方案或计划的一部分，向受试者施用PI3K/Akt通路的抑制剂和另一种药剂，例如mTOR抑制剂。在某些实施方案中，联合使用不要求在给药之前物理地结合PI3K/Akt通路抑制剂和药剂，或者在相同的时间范围内给药。

[0538] VI.实施例

[0539] 通用合成方法

[0540] 本文提供的化合物可以通过本领域技术人员显而易见的任何方法制备、分离或获得。本文提供的化合物可以根据下面提供的示例性制备方案制备。在示范性制备方案中未提供的反应条件、步骤和反应物对本领域技术人员来说是显而易见的，并且是已知的。如本文所用，在这些过程、方案和实施例中使用的符号和约定，无论特定缩写是否被特别定义，都与当代科学文献中使用的符号和约定一致，例如，《美国化学学会杂志》或《生物化学杂志》。具体地说，但不限于，以下缩写可用于实施例和整个说明书：g(克)；mg(毫克)；mL(毫升)；μL(微升)；mM(毫摩尔)；μM(微摩尔)；Hz(赫兹)；MHz(兆赫)；mol(摩尔)；mmol(毫摩尔)；h、hr或hrs(小时)；min(分钟)；rt或RT(室温)；MS(质谱)；ESI(电喷雾电离)；TLC(薄层色谱)；HPLC(高压液相色谱)；THF(四氢呋喃)；$CDCL_3$(氘化氯仿)；AcOH(乙酸)；Ac_2O(乙酸酐)、DCM(二氯甲烷)；DMSO(二甲基亚砜)；DMSO-D_6(氘代二甲基亚砜)；EtOAc(乙酸乙酯)；MeOH(甲醇)；和BOC(T-丁氧羰基)。

[0541] 对于以下所有实施例，可以使用本领域技术人员已知的标准处理和纯化方法。除非另有说明，所有温度均以摄氏度表示。除非另有说明，所有反应均在室温下进行。本发明所述的合成方法旨在通过使用特定实例来举例说明可应用的化学，并且不指示本公开的范围。

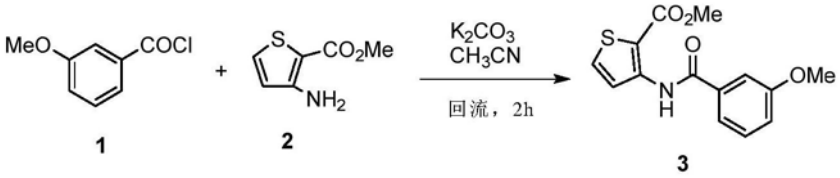
[0542] 通过如图1所示的合成路线1用关键中间体6制备式(IIa)化合物或式(IIb)化合

物。

[0543] 根据如图2所示的合成方案2用关键中间体15制备式(IIIa)或(IIIb)化合物。

[0544] 实施例1:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苯酯(化合物1.002)

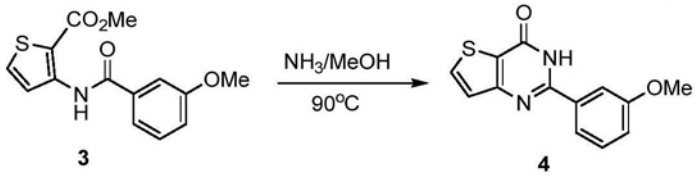
[0545] 步骤1:3-(3-甲氧基苯甲酰胺基)噻吩-2-羧酸甲酯(3)

[0546] 

1 2 3

[0547] 在3-氨基-2-噻吩甲酸甲酯(2)(90g,0.57mol,1.0当量)的乙腈溶液(1075mL)中加入碳酸钾(87.0g,0.63mol),然后加入3-甲氧基苯甲酰氯(1)(96.8g,0.57mol).将混合物加热并回流1小时。大部分乙腈在减压下蒸发,得到淡黄色固体残留物。加入水(2.0L),将反应混合物搅拌1小时。通过过滤收集固体,用水(200mL)洗涤并干燥,得到3-(3-甲氧基苯甲酰胺)噻吩-2-羧酸甲酯(3)(156.2g,产率:93.65%)。

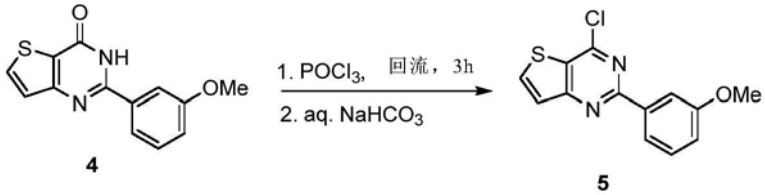
[0548] 步骤2:2-(3-甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(4)

[0549] 

3 4

[0550] 向3-(3-甲氧基苯甲酰胺)噻吩-2-羧酸甲酯(3)(100.0g,0.343mol)中加入氨水的甲醇溶液(14%,2.0L)。混合物在50psi的钢制反应釜中在70℃下加热36小时。在减压下除去溶剂。加入异丙醇(1.66L),然后加入氢氧化钠水溶液(2M,2.0L)。溶液在回流下加热15小时,然后在冰水浴中冷却。用盐酸水溶液(4M,1.1L)将反应混合物酸化至pH=1,过滤收集沉淀的白色固体,用水(2.0L)洗涤并在真空烘箱中50℃干燥,得到2-(3-甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(4)(75.1g,产率:84.7%)。

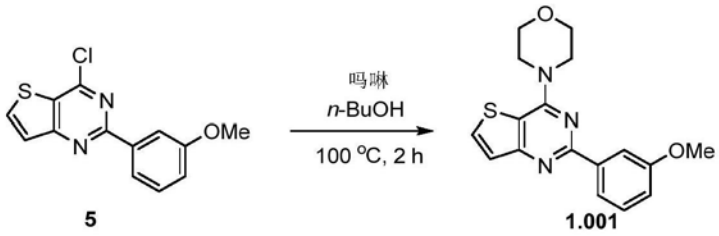
[0551] 步骤3:4-氯-2-(3-甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶(5)

[0552] 

4 5

[0553] 向2-(3-甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(4)(150.0g,0.58mol)中加入三氯氧磷(750mL)。将深色混合物加热回流5小时。大部分多余的三氯氧磷通过减压蒸馏去除。将残余的油性残余物加入到20℃以下的饱和碳酸氢钠水溶液(4.0L)中。反应混合物在20℃下搅拌2小时。通过过滤收集所得固体,用水(0.5L)充分洗涤,并在50℃真空烘箱中干燥24小时,得到4-氯-2-(3-甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶(5)(122.5g,76.3%)。将剩余的粘性物质(在烧瓶中)溶解在二氯甲烷(1.5L)中,并在20℃以下与饱和碳酸氢钠(1.5L)水溶液一起搅拌。分离二氯甲烷层,用Na_2SO_4干燥,浓缩后,得到第二批化合物5(29.4g,18.3%),总收率为151.9g(94.6%)。

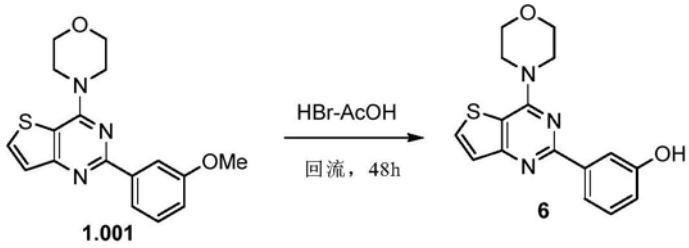
[0554] 步骤4:4-(2-(3-甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)吗啉(化合物1.001)

[0555] 

5 1.001

[0556] 向4-氯-2-(3-甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶(5)(150.0g,0.542mol)悬浮液的甲醇溶液中加入吗啉(165.27g,1.897mol)并搅拌。反应混合物加热回流2小时。大部分甲醇(原体积的85-90%)在减压下蒸发。通过过滤收集所得固体,然后将其悬浮在水(2.0L)中并搅拌1小时。通过过滤收集固体,用水(100mL)洗涤并在真空烘箱中60℃干燥,得到4-(2-(3-甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)吗啉(1.001)(151.0g,85%)。

[0557] 步骤5:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚(6)

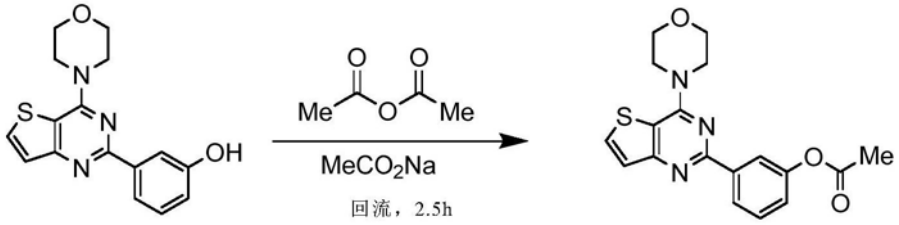
[0558] 

1.001 6

[0559] 在4-(2-(3-甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)吗啉(1.001)(150.0g,0.458mol)的乙酸悬浮液中加入HBr(48%,900mL)水溶液。反应混合物加热回流24小时。将反应混合物冷却至20℃。通过过滤收集沉淀的固体,并用脱矿质水(1.0L)洗涤。将固体与饱和碳酸氢钠水溶液(0.75L)混合,在室温下搅拌1.0h。通过过滤收集固体,用水(0.75L)充分洗涤并在真空烘箱中60℃干燥,得到粗品3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚(6)(103.1g,产率:71.8%)。

[0560] 在室温下将DMSO(388mL)加入到粗品6(77.7g)中。混合物在50℃搅拌30min,使固体完全溶解。溶液冷却到35℃并通过0.45微米过滤器过滤。向滤液中加入软化水(1.3L),并搅拌2小时。过滤得到沉淀的白色固体,用水(0.5L)洗涤,在真空烘箱中60℃干燥,得到纯品6(75.2g,96.7%)。

[0561] 步骤6:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苯酯(化合物1.002)

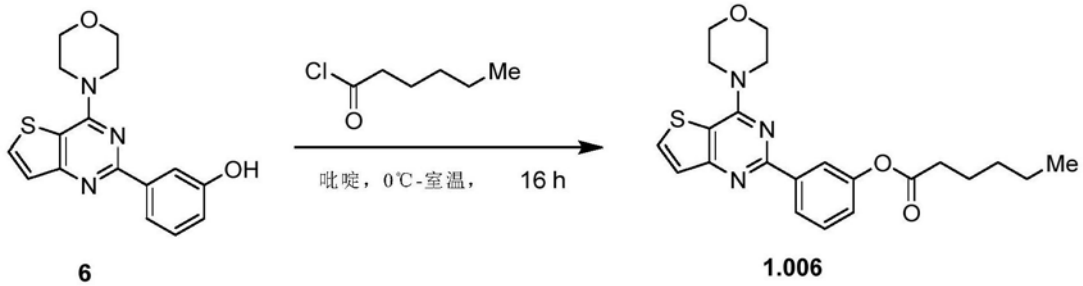
[0562] 

6 1.002

[0563] 将3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚(6)(10.0g,31.9mmol),乙酸钠(0.65g,0.25eq,3.86mol)和醋酸酐(6.52g,2.0eq,63.82mmol)溶解在乙酸乙酯(250mL)中。将混合物加热到80℃反应2.5h。反应混合物冷却到40℃。加入活性炭(2.5g),并在40℃下搅拌1小时。反应混合物通过混流床过滤,所得固体用乙酸乙酯(50mL)冲洗。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)洗涤,然后用软化水(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,然后用0.45微米过滤

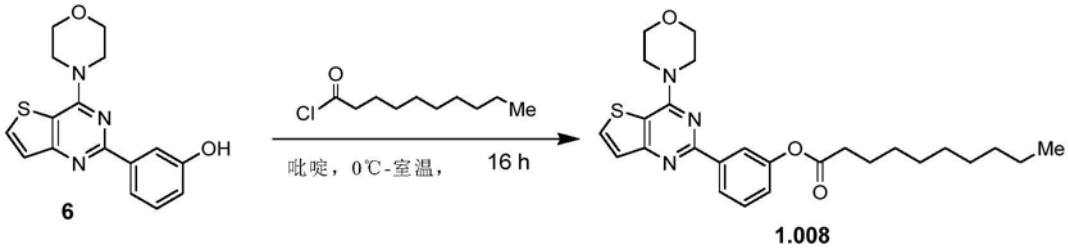
器过滤，所得固体用乙酸乙酯(50mL)润洗。浓缩滤液，去除原体积的约70-80％。加入正庚烷(20mL)，在减压下充分蒸发溶剂，得到3-(4-吗啉噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苯酯(1.002)(9.1g,80.2％)，呈灰白色固体。

[0564] 实施例2:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)己酸苯酯(化合物1.006)

[0565] 

[0566] 在0℃下，将己酰氯(12.88g,95.73mmol)逐滴加入到化合物6(10.0g,31.9mmol)的吡啶(410.0mL)溶液中。将反应混合物升温至室温并搅拌16小时。分析表明，反应混合物中含有约95％未反应的原料。在0℃下加入己酰氯(4.0g)，将反应混合物在室温下搅拌24小时。薄层色谱分析(TLC)表明，仍然存在约50％～60％的未反应的化合物6。反应混合物在真空下浓缩。向残留物中加入二氯甲烷(2×500mL)，然后加入饱和碳酸氢钠水溶液(1.0L)。混合物搅拌15min后，停止搅拌，分离有机层并用无水硫酸钠干燥。过滤溶液，减压蒸发溶剂。所得粗产物经硅胶柱层析纯化，洗脱液为0-30％的EtOAc/正庚烷，得到3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)己酸苯酯(1.006)，呈黄色粘性半固体(2.4g，产率:18.3％)。

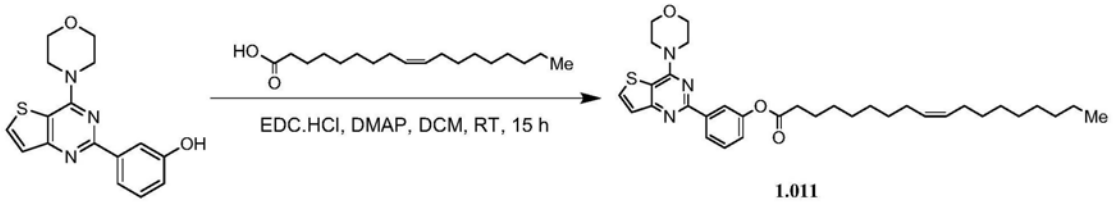
[0567] 实施例3:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)癸酸苯酯(化合物1.008)

[0568] 

[0569] 在0℃下，将癸酰氯(18.2g,95.73mmol)逐滴添加到化合物6(10.0g,31.91mmol)的吡啶溶液(410.0mL)中。将反应混合物加热至室温并搅拌16小时。反应混合物在真空下浓缩。将粗产物(9.0g)溶于乙酸乙酯(250mL)中。将饱和碳酸氢钠溶液(2×500mL)加入到溶液中，在室温下搅拌30min。分离有机层并用Na_2SO_4干燥。在减压下蒸发溶剂，得到粗产物。所得粗产物经硅胶柱层析纯化，洗脱液为15％的EtOAc/正庚烷，得到3-(4-吗啉噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)癸酸苯酯(1.008)(10.0g,67.0％)，呈黄色液体。

[0570] 将产物(9.0g)溶于EtOAc(250mL)中，并将溶液与饱和碳酸氢钠水溶液(500mL)混合，并搅拌30min。分离有机层，用Na_2SO_4干燥，并在减压下蒸发溶剂。将所得产物用硅胶柱层析进一步，洗脱液为15％的EtOAc/正庚烷，得到纯化合物1.008(8.0g,88.9％)，呈无色粘性化合物(总收率:59.6％)。

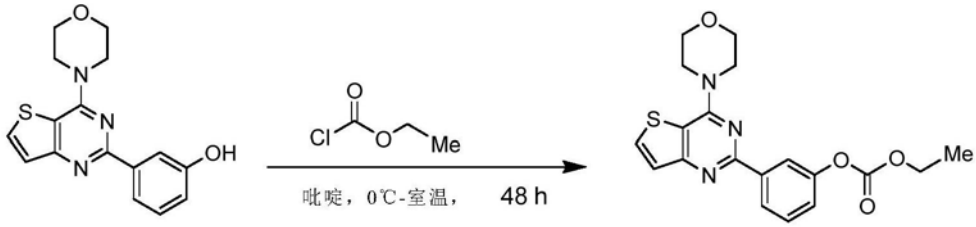
[0571] 实施例4:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)油酸苯酯(化合物1.011)

[0572] 

6 1.011

[0573] 将油酸(10.63g,37.65mmol)、EDC HCl(6.72g,35.10mmol)、DMAP(0.97g,7.98mmol)加入到6(10.0g,31.91mmol)的DCM(310mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌15小时。然后加入饱和碳酸氢钠溶液(1.0L)并搅拌15min。进行分层。水层用二氯甲烷(2×500mL)萃取,将萃取物与有机层合并。用Na_2SO_4干燥合并的CH_2CL_2,过滤并在减压下蒸发溶剂,得到粗产物。将粗产物用硅胶柱层析纯化,洗脱液为0-30%的EtOAc/正庚烷,得到3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)油酸苯酯(1.011),呈无色液体状(8.7g,47.18%)。

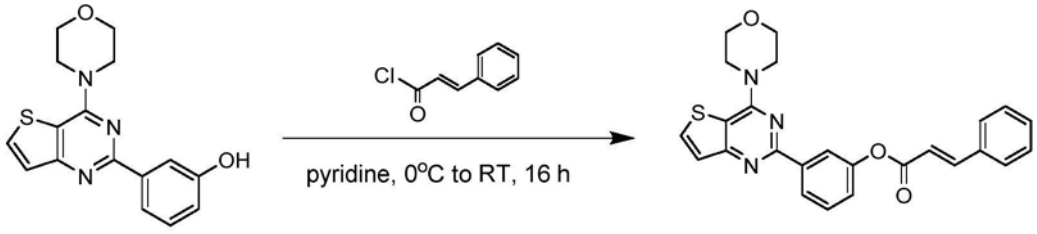
[0574] 实施例5:乙基(3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)碳酸酯(化合物1.012)

[0575] 

6 1.012

[0576] 在0℃搅拌下,将氯甲酸乙酯(10.38g,95.73mmol)加入3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚(6)(10.0g,31.91mmol)的吡啶(410mL)溶液中。将反应混合物加热至室温,搅拌48小时,然后减压浓缩。在残留物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(1.0L),并用DCM(2×500.0mL)萃取产品。用水(2×500mL)洗涤合并的有机提取物,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到粗产品。将粗产物用硅胶柱层析纯化,洗脱液为0-30%的EtOAc/正庚烷,得到乙基(3-(4-吗啉噻吩基[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)碳酸酯(1.012),呈白色固体(8.0g,65.0%)。

[0577] 实施例6:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)肉桂酸苯酯(化合物1.014)

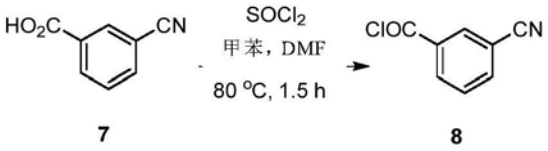
[0578] 

6 1.014

[0579] 在0℃下,将肉桂酰氯(15.94g,95.73mmol)逐滴添加到6(10.0g,31.9mmol)的吡啶溶液(410mL)中。将反应混合物加热至室温并搅拌16小时。反应混合物在减压下浓缩。加入二氯甲烷(2×500mL)溶解残留物。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤二氯甲烷溶液(1.0L)。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸发,得到粗产品。将粗产物用硅胶柱层析纯化,洗脱液为0-30%的EtOAc/正庚烷,得到3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)肉桂酸苯酯(1.014),呈两批白色固体(批次1:1.2g和批次2:11.0g;共12.2g,总产率:86.2%)。

[0580] 实施例7:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯(化合物1.015)

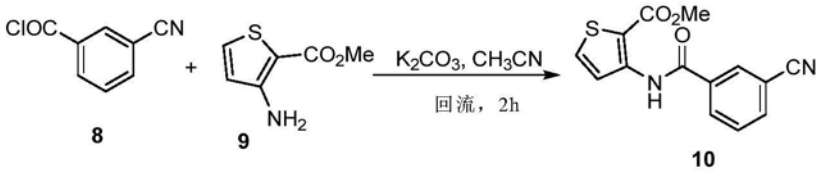
[0581] 步骤1:3-氰基苯甲酰氯(8)

[0582] 

7 8

[0583] 在室温下,将DMF(9mL)和氯化亚砜(500mL)加入到搅拌的3-氰基苯甲酸(7)(1hge300 g,679.8mmol,1.0equiv.)的甲苯(1.0L)溶液中。所得的混合物在80℃下搅拌1.5小时。用薄层色谱(流动相:40%EtOAc/正庚烷)监测反应进程。减压蒸发溶剂得到3-氰基苯甲酰氯(8),呈黄色液体状(105.35g,93.6%)。

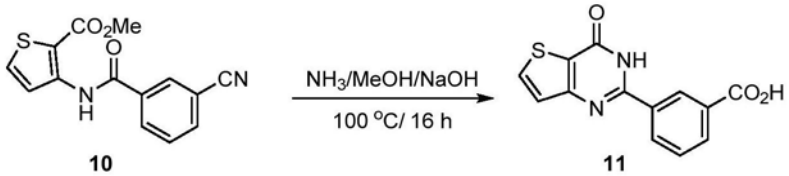
[0584] 步骤2:3-(3-氰基苯甲酰胺基)噻吩-2-羧酸甲酯(10)

[0585] 

8 9 10

[0586] 向3-氨基-2-噻吩甲酸甲酯溶液(9)(100g,636.17mmol,1.0equiv.)的乙腈(1.0L)溶液中加入碳酸钾(96.71g,699.79mmol,1.1equiv.),然后加入3-氰基苯甲酰氯(8)(105.34g,636.17mmol,1.0equiv.)。将混合物加热回流2小时,用薄层色谱(流动相:35%EtOAc/正庚烷)监测反应进程。出现淡黄色的沉淀。减压下蒸发去除大部分乙腈,得到淡黄色固体。混合物用水(1.2L)稀释,搅拌0.5h。通过过滤收集固体,用水(0.4L)洗涤并在50℃干燥,得到3-(3-氰基苯甲酰胺)噻吩-2-羧酸甲酯(10(172.0g,94.2%)。

[0587] 步骤3:3-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸(11)

[0588] 

10 11

[0589] 将搅拌的3-(3-氰基苯甲酰胺)噻吩-2-羧酸甲酯(10)(229.0g,799.83mmol,1.0equiv.)的甲醇(4.5L)溶液冷却至10℃。将氨气吹入溶液中形成11%的氨溶液,然后将混合物置于200psi.钢制反应釜中在100℃加热16小时。用薄层色谱(流动相:5%MeOH/DCM)监测反应进程。然后在真空下除去溶剂,并加入2M氢氧化钠水溶液(4.5L)。溶液在80℃下加热1小时。用薄层色谱(流动相:5%MeOH/DCM)监测反应进程。将混合物冷却至10℃。用4M盐酸(4.5L)将反应混合物酸化至pH=1,过滤收集白色沉淀并用水(2.2L)洗涤。将湿饼置于异丙醇(572.5mL)中室温搅拌1小时,过滤收集所得固体,并在60℃下干燥,得到化合物3-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸(11)(206.0g,94.6%)。

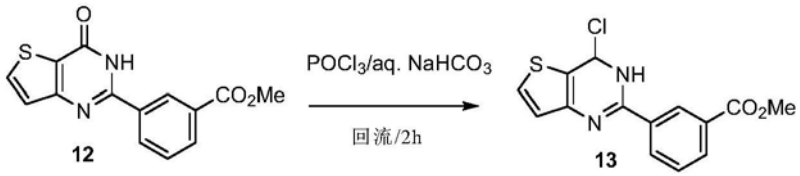
[0590] 步骤4:3-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(12)

[0591] 

11 12

[0592] 在室温下，向3-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸(11)(205.0g,752.9mmol,1.0equiv.)的甲醇(4.1L)溶液中加入硫酸(920g,9.38mol,12.46equiv.)，然后加热回流2小时。用薄层色谱(流动相:5%MeOH/DCM)监测反应进程。在减压下蒸发大部分甲醇。将冷却的饱和碳酸氢钠水溶液(2.5L)加入到残留物中，至pH=7。过滤收集固体，用水(1.7L)充分洗涤并在50℃干燥，得到浅棕色固体3-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(12)(161.10g,74.69%)。

[0593] 步骤5:3-(4-氯-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(13)

[0594] 

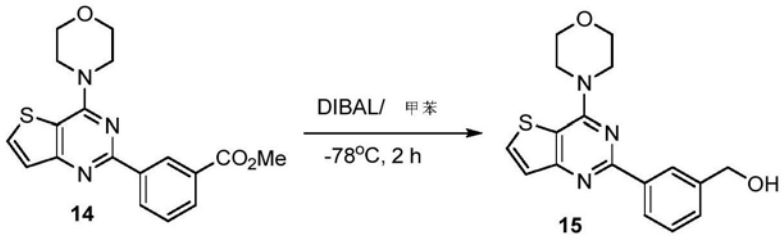
[0595] 向3-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(12)(161.0g,562.33mmol,1.0equiv.)中加入$POCl_3$(805.0mL)。将深色混合物加热回流2小时。用薄层色谱(流动相:5%MeOH/DCM)监测反应进程。在减压下蒸馏出大部分三氯氧磷。将油性残渣加入到20℃以下的饱和碳酸氢钠(3.5L)水溶液中，并用CH_2Cl_2(8.0L)稀释。分离有机层，并用水(3.5L)洗涤，用Na_2SO_4干燥，浓缩后得到浅褐色固体3-(4-氯-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(13)(115.0g,66.7%)。

[0596] 步骤6:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(14)

[0597] 

[0598] 向搅拌的3-(4-氯-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(13)(100.0g,325.99mmol,1.0equiv.)的甲醇(2.5L)悬浮溶液中加入吗啉(99.38g,1140.96mmol,3.5equiv.)。将反应混合物加热回流2小时。用薄层色谱(流动相:50%乙酸乙酯/正庚烷)监测反应进程。在减压下蒸发大部分甲醇。将粗产物用硅胶(230-400目)柱层析纯化，洗脱液先为20-50%的EtOAc/正庚烷，之后用0-3%的MeOH/DCM洗脱得到3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(14)，呈灰白色固体(93.0g,80.26%)。

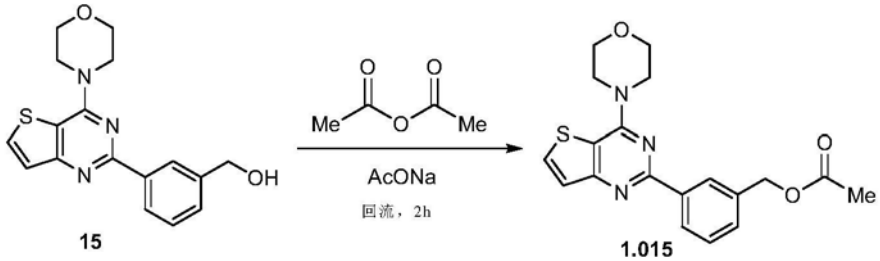
[0599] 步骤7:(3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇(15)

[0600] 

[0601] 在-78℃和氮气条件下，将DIBAL(99.56g,700.08mmol,4.29equiv.)加入到3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(14)的甲苯(1.16L)溶液中。反应混合物在-78℃下搅拌2小时。用薄层色谱(流动相:60%EtOAc/正庚烷)监测反应进程。用<20℃的甲醇

(100mL)猝灭反应混合物。然后用水(3.5L)稀释,用乙酸乙酯(3×2.0L)提取。合并的提取物用饱和食盐水(3.5L)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩得到(3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇(15),呈灰白色固体(50.0g,93.6%)。

[0602] 步骤8:3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯(化合物1.015)

[0603] 

[0604] 在室温下,向(3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇(15)(27.0g,82.47mmol,1.0equiv.)的乙酸乙酯溶液中加入乙酸酐(59.43g,582.24mmol,7.06equiv.)和乙酸钠(33.83g,412.35mmol,5.0equiv.)。将反应混合物加热回流2小时。用薄层色谱(流动相:60%EtOAc/正庚烷)监测反应进程。将反应混合物冷却至室温,然后用水(0.9L)稀释。水层用乙酸乙酯(1.25L×2)萃取两次。合并的提取物用饱和碳酸氢钠水溶液(0.8L)和饱和食盐水洗涤(0.8L),然后用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,得到粗品3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯(化合物1.015)(27.9g,产率:91.57%,HPLC面积:97.67%)。粗品1.015(27.9g,HPLC:97.67%)悬浮于乙酸乙酯(83.7mL,3vol.equiv.)中,并在室温下搅拌2小时。过滤收集所得固体,用乙酸乙酯(14.0mL)洗涤,在室温下干燥,得到3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酸苄酯(化合物1.015)(25.0g,82%;HPLC面积:99.25%)。

[0605] 实施例8:局部凝胶制剂的制备

[0606] 本发明的局部凝胶制剂可以用下面提供的方法制备。以下方法中未提供的反应条件和步骤对本领域技术人员来说是显而易见的,也是已知的。

[0607] 用如表2所示的赋形剂制备局部凝胶制剂。将液体赋形剂,即DMSO、油酸、Transcutol P和二丙二醇置于20mL小瓶中旋涡搅拌混合。然后加入活性成分,式(I)化合物,例如化合物1.002,超声10min,以溶解小瓶内容物。溶液达到饱和浓度约105mg/mL。加入羟丙基纤维素(HPC),再用涡旋搅拌小瓶10min,得到凝胶制剂。经测量,透明凝胶的粘度大约为7,000-10,000厘泊(cp)。

[0608] 表2:含化合物1.002的局部凝胶制剂

[0609]

配料	功能	重量(g)	wt/wt%
DMSO	溶剂/促渗剂	3	30
油酸(OA)	促渗剂	1	10
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基）乙醇）	溶剂/促渗剂	2	20
二丙二醇（DPG）	促渗剂	4	40
基础制剂总重量	--	10	100%
羟丙基纤维素（HPC）	胶凝剂	0.2	2%[a]
化合物 1.002	活性成分	1.2	12%[a]

[0610] a:HPC或化合物1.002的wt/wt%是基于基础制剂的重量。

[0611] 实施例9:人皮肤渗透的体外研究

[0612] 研究1:化合物1.002的局部凝胶配方

[0613] 将实施例8的凝胶制剂用作供体相,以确定化合物1.002对人体皮肤的渗透及其作为局部应用的有效性。每个制剂使用三个皮肤供体和三个扩散池(对于每个供体)用于体外皮肤渗透实验。使用由纽约消防队员皮肤银行(New York Firefighters Skin Bank,NY)提供的中等厚度的人尸体皮肤(约375μm厚),以确定受试化合物(即药物)的体外渗透率。所有的体外皮肤渗透研究均采用带有控制台(型号FDC-6)的垂直扩散池组件和加热控制器(洛根仪器公司(Logan Instruments Inc.)萨默塞特,新泽西州)。每个组件由6个垂直带夹套(37℃±0.5℃)并附有磁力搅拌器且扩散区域为1.767cm^2的12-mLFranz扩散池。

[0614] 皮肤通量研究持续48小时。在实验开始后的预定间隔(2、4、8、24和48小时),收集接收室的全部内容物,用HPLC测定药物浓度。接收室用新鲜的受体培养基重新填充。受体培养基为含有0.5mg/mL油酸20的pH7.4的磷酸缓冲液,药物在受体培养基中的饱和浓度为0.152mg/ml。药物在受体培养基中的这种溶解度足以确保通过各收集间隔的下沉条件。

[0615] 在2、4、8、12、24和48小时获取受体相样品,用有效的HPLC方法测定化合物1.002和3-(4-吗啉基噻吩并(3,2-D)嘧啶-2-基)苯酚(化合物1.002的代谢产物,简称MTPP)的浓度。化合物1.002在人体皮肤中通过酯酶代谢生成MTPP。

[0616] HPLC法:柱-Gemini C-18 4.6x150mm,5μm粒径;流动相-含0.1%的TFA的水:乙腈25:75;流速-1mL/min;检测-274nm;柱温-40℃;和运行时间-10min。MTPP和化合物1.002的保留时间分别为3.9和7.2min。

[0617] 计算48小时内药物的皮肤通量和透皮药物的累积渗透量(MTPP和化合物1.002的总和),如表3所示。图3表示累积渗透量与时间的关系图。

[0618] 表3:化合物1.002透皮的累积渗透数据(单位:μg/cm^2)

[0619]

供体	时间(h)	MTPP	Cmpd.1.002	MTPP + Cmpd.1.002	Cmpd.1.002 水解为 MTPP 的水解率
供体 1	2	0.37	0.00	0.37	100%
	4	1.12	0.00	1.12	100%
	8	6.68	0.00	6.68	100%
	24	65.42	13.47	78.89	82.9%
	48	119.80	85.01	204.81	58.5%
供体 2	2	0.12	0.00	0.12	100%
	4	1.46	0.00	1.46	100%

[0620]

供体	时间(h)	MTPP	Cmpd.1.002	MTPP + Cmpd.1.002	Cmpd.1.002 水解为 MTPP 的水解率
	8	7.28	1.09	8.37	87.0%
	24	78.59	15.44	94.03	83.6%
	48	122.19	82.83	205.02	59.6%
供体 3	2	0.00	0.00	0.00	--
	4	0.20	0.00	0.20	100%
	8	2.38	0.00	2.38	100%
	24	59.99	5.18	65.18	92.0%
	48	134.62	70.87	205.49	65.5%

[0621] 研究2:化合物1.002的局部凝胶配方

[0622] 用相同凝胶制剂重复研究1的皮肤通量实验,不同之处在于,化合物1.002的饱和浓度为120mg/mL。MTPP或化合物1.002透过皮肤48小时的累积量如表4所示。

[0623] 表4:化合物1.002透皮的累积渗透数据(单位:μg/cm^2)

[0624]

时间(h)	MTPP	Cmpd.1.002	MTPP + Cmpd.1.002	Cmpd.1.002 水解为 MTPP 的水解率
2	1.33	0.00	1.33	100%
4	9.17	0.00	9.17	100%
8	51.85	0.00	51.85	100%
24	253.97	0.00	253.97	100%
48	407.48	78.10	485.58	83.9%

[0625] 上述研究1和研究2表明,在第一个24小时内就透过皮肤的化合物1.002的大部分(例如,82%-100%)被代谢为3-(4-吗啉噻吩(3,2-d)嘧啶-2-基)苯酚(缩写为MTPP)的母体化合物。第一个24小时期间显示了实际的体内应用时间。

[0626] 研究3:MTPP和化合物1.002的局部凝胶配方

[0627] 根据实施例8中使用的组成和方法制备饱和凝胶制剂,不同之处在于,其中一个制剂中的化合物1.002被3-(4-吗啉噻吩(3,2-d)嘧啶-2-基)苯酚(缩写为MTPP)替换。根据实施例9中研究1描述的步骤进行皮肤通量实验。MTPP或化合物1.002透皮48小时的累积渗透量如图4所示。如图所示,化合物1.002透过人体皮肤的渗透比MTPP高约6倍。

[0628] 研究4:MTPP与化合物1.001的局部凝胶配方

[0629] 根据实施例8中使用的组成和方法制备饱和凝胶制剂,不同之处在于,化合物1.002分别被3-(4-吗啉噻吩(3,2-d)嘧啶-2-基)苯酚(缩写为MTPP)和化合物1.001替换。根据实施例9中研究1描述的步骤进行皮肤通量实验。

[0630] 3-(4-吗啉基噻吩并(3,2-D)嘧啶-2-基)苯酚(MTPP)以其完整化合物渗透。化合物1.001是MTPP的甲醚衍生物,在皮肤通量实验中,能够以完整化合物渗透,表明该化合物在人体皮肤中似乎不代谢为MTPP。表5显示了MTPP和化合物1.001的皮肤通量数据。

[0631] 表5:MTPP和化合物1.001的累积渗透数据(单位:μg/cm^2)

[0632]

时间(h)	MTPP	化合物 1.001	Cmpd.1.001 水解为 MTPP 水解量
2	0.23	0.0	0.0
4	4.74	10.2	0.0
8	15.85	51.8	0.0
24	43.32	202.1	0.0
48	70.13	260.4	0.0

[0633] 研究5:化合物1.006的局部凝胶配方

[0634] 根据实施例8中使用的组成和方法制备饱和凝胶制剂,不同之处在于,化合物1.002被替换为化合物1.006。根据实施例9中研究1描述的步骤进行皮肤通量实验。

[0635] 化合物1.006渗透进皮肤并通过皮肤中的酯酶代谢成MTPP。表6A和6B显示了两个单独实验的皮肤渗透数据。表6B所示结果的制剂中化合物1.006的饱和浓度为215mg/mL。

[0636] 表6A:化合物1.006的累积渗透数据(单位:μg/cm^2)

[0637]

时间(h)	MTPP	化合物 1.006	MTPP 和 化合物 1.006 的 总和	Cmpd.1.006 水解为 MTPP 的 水解率
2	17.8	0.0	17.8	100%
4	26.0	0.0	26.0	100%
8	29.7	1.0	30.7	96.7%
24	50.3	13.0	63.3	79.5%
48	139.4	30.5	169.9	82.0%

[0638] 表6B:化合物1.006的累积渗透数据(单位:μg/cm^2)

[0639]

时间(h)	MTPP	化合物 1.006	MTPP 和 化合物 1.006 的 总和	Cmpd.1.006 水解为 MTPP 的 水解率
2	2.3	0.0	2.3	100%
4	7.0	0.5	7.5	93.3%
8	22.4	0.5	22.9	97.8%
24	58.6	0.6	59.2	98.9%
48	100.9	0.6	101.5	99.4%

[0640] 按药物总量(MTPP和化合物1.006),发现渗透的化合物1.006的总量明显少于化合物1.002的渗透量。

[0641] 研究6:化合物1.012的局部凝胶配方

[0642] 根据实施例8中使用的组成和方法制备饱和凝胶制剂,不同之处在于,化合物1.002被替换为化合物1.012。制剂中化合物1.012的饱和浓度为58mg/mL。根据实施例9中研究1描述的步骤进行皮肤通量实验。

[0643] 化合物1.012通过皮肤渗透并通过皮肤中的酯酶代谢生成MTPP。表7显示了皮肤渗透数据。

[0644] 表7:化合物1.012的累积渗透数据(单位:μg/cm^2)

[0645]

时间(h)	MTPP	化合物 1.012	MTPP 和 化合物 1.012 的 总和	Cmpd.1.012 水解为 MTPP 的 水解率
2	0.08	0.0	0.08	100%
4	1.59	0.0	1.59	100%
8	8.41	0.0	8.41	100%
24	33.95	0.0	33.95	100%
48	57.58	0.0	57.58	100%

[0646] 在80℃下,进行含有化合物1.012的凝胶制剂的稳定性研究。制剂中的化合物1.012相当稳定:经HPLC分析,在80℃下,5天后相对纯度为99%,10天后相对纯度为96%。

[0647] 按药物总量(MTPP和化合物1.012),发现渗透的化合物1.012的总量明显少于化合物1.002的渗透量。

[0648] 研究7:化合物1.008,1.011和1.014的局部凝胶制剂

[0649] 用类似实施例8的方法分别制备化合物1.008、1.011或1.014的饱和凝胶制剂。通过观察混溶性测定饱和溶解度。根据实施例9中研究1描述的步骤进行皮肤通量实验。

[0650] 与化合物1.002的渗透量相比，凝胶制剂中化合物1.008、1.011和1.014的皮肤渗透率均小于10％。

[0651] 在80℃下，进行含有化合物1.008、1.011或1.014的凝胶制剂的稳定性研究。所有三种化合物在80℃下10天内都非常稳定。

[0652] 实施例10：体外皮肤渗透研究-人皮肤vs鼠皮肤

[0653] 使用实施例8的凝胶制剂来测定通过人和小鼠皮肤的皮肤渗透。了解两种皮肤之间的渗透差异是很重要的，因为小鼠皮肤被广泛用于毒理学研究和早期体内研究。根据实施例9所述的方法进行皮肤渗透研究。

[0654] 图5显示了48小时内化合物1.002进人和小鼠皮肤的渗透量的比较。如图5所示，化合物1.002透过小鼠皮肤的渗透量约为透过人体皮肤的渗透量的三倍。化合物1.002在两种皮肤中代谢为MTPP进行得同样好。

[0655] 实施例11：乙醇基局部凝胶制剂

[0656] 根据实施例8中描述的方法，制备了含有化合物1.002和主要含有乙醇的局部凝胶制剂：

[0657]

原料	重量(g)	wt/wt％
乙醇	9	90
油酸(OA)	0.2	2
二丙二醇(DPG)	0.8	8
基础制剂总重量	10	100％
羟丙基纤维素(HPC)	0.2	2[a]
化合物1.002的总和	0.36	3.6[a]

[0658] a：HPC或化合物1.002的wt/wt％是基于基础制剂的重量。

[0659] 根据实施例9所述的步骤进行皮肤渗透实验，结果如表8所示。

[0660] 表8：乙醇基制剂中化合物1.002的累积渗透数据(单位：μg/cm^2)

[0661]

时间(小时)	皮肤通量
4	6.15
8	8.75
24	53.74
48	73.62

[0662] 实施例12：局部溶液制剂的制备

[0663] 制备了溶液制剂，类似于实施例8中所述的凝胶制剂，不含增稠剂。制剂的组成如表9所示。溶液的粘度为13.4cp，可用作局部喷雾剂或洗剂。

[0664] 表9：化合物1.002的溶液制剂

[0665]

原料	重量(g)	wt/wt％
DMSO	3	30
油酸(OA)	1	10
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇)	2	20
二丙二醇(DPG)	4	40

基础制剂总重量	10	100%
生育酚	0.1	1.0[a]
化合物1.002的总和	0.30	3.0[a]

[0666] a:生育酚或化合物1.002的wt/wt%是基于基础制剂的重量。

[0667] 实施例13:用于递送化合物的储层透皮贴剂

[0668] 制备一个储层透皮贴剂系统,如图6所示,用于递送3-(4-吗啉噻吩(3,2-d)嘧啶-2-基)苯酚(缩写为MTPP)或式(I)化合物。相比于用于单日给药的局部应用,透皮贴剂贴一次可递送药物3.5天或7天。

[0669] 研究1:3-(4-吗啉基噻吩并(3,2-D)嘧啶-2-基)苯酚

[0670] 根据实施例8,制备了具有表10所示组合物的下列凝胶制剂,并将其整合到储层贴片系统中。

[0671] 表10:用于储层贴片中的MTPP凝胶制剂

[0672]

原料	重量(g)	wt/wt%
DMSO	15.0	30
油酸(OA)	1.0	2
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇)	14.0	28
二丙二醇(DPG)	20.0	40
基础制剂总重量	50.0	100%
羟丙基纤维素(HPC)	2.0	4
MTPP	3.0	6[a]

[0673] a:HPC或MTPP的wt/wt%是基于基础制剂的重量。

[0674] 如图7所示,制备了使用具有表10所示组合物的凝胶制剂的贴片。总之,该过程包括:a)凝胶制剂的制备;b)衬膜的制备,包括贴片的形成、填充和热封;c)压敏粘合剂层的制备;d)各层的层压和各贴片的模切。

[0675] 图8示出了通过含有表10的凝胶制剂的液体透皮储存贴片在7天内MTPP皮肤渗透数据。

[0676] 研究2:化合物1.002

[0677] 制备了如图6所示的液体透皮储存贴片,并用于研究化合物1.002的递送。在一次贴片使用后,透皮贴片在体外透皮递送化合物1.002 7天。根据实施例8,制备了具有表11所示组合物的下列凝胶制剂,并将其整合到储层贴片系统中。

[0678] 表11:用于储层贴片中的化合物1.002凝胶制剂

[0679]

原料	重量(g)	wt/wt%
DMSO	3	30
油酸(OA)	1	10
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇)	2	20
二丙二醇(DPG)	4	40
基础制剂总重量	10	100%
羟丙基纤维素(HPC)	0.2	2[a]
化合物1.002的总和	0.95mg	93mg/mL[b]

[0680] a:HPC的wt/wt%是基于基础制剂的重量。

[0681] b:化合物1.002的浓度是按1mL基础配方计算的。

[0682] 如图7所示的方法,制备了使用具有表11所示组合物的凝胶制剂的贴片。贴片的尺寸为1.8cm^2,含有0.3mL凝胶制剂。贴片的背衬层是Scotchpak 9723,这是一种聚酯和聚乙烯的层压板,通常用于透皮贴片。控制膜为SOLUPOR® 10P05A,是一种孔径可控的高孔隙率(孔隙率达90%)超高分子量聚乙烯膜。与人体皮肤接触的压敏胶是Scotchpak 9723,它是一种无官能团的非交联丙烯酸酯共聚物。

[0683] 图9示出了通过含有表11的凝胶制剂的液体透皮储存贴片在7天内化合物1.002的皮肤渗透数据。化合物1.002已被证实在渗透进人皮肤时被酯酶代谢为MTPP。本研究发现,在渗透进人皮肤后,约85%的化合物1.002代谢为MTPP。

[0684] 图10显示了MTPP和化合物1.002经透皮储层贴片的人体皮肤渗透性比较。

[0685] 实施例14:体外人体皮肤渗透-促进剂的作用

[0686] 研究1:单油酸甘油酯、油酸油酯和异硬脂酸与油酸的比较

[0687] 将实施例8凝胶制剂中的10%油酸(OA)替换为其他皮肤渗透促进剂,如10%单油酸甘油酯、10%油酸油酯和10%异硬脂酸;并且用如实施例9所述的方法获得皮肤渗透。研究结果如图11所示。

[0688] 研究2:新癸酸或异硬脂酸vs油酸

[0689] 将实施例8凝胶制剂中的10%油酸(OA)替换为其他皮肤渗透促进剂,如10%新癸酸(NA)、10%新癸酸(NA)+1%柠檬酸、2%油酸和2%油酸+5%异硬脂酸;并且使用如实施例9所述的方法获得皮肤渗透。研究结果总结在表12和图12。

[0690] 表12:化合物1.002的累积渗透数据(单位:μg/cm^2)vs.促进剂

[0691]

	实施例 14-2A	实施例 14-2B	实施例 14-2C
促进剂	10%NA	10%NA+1%柠檬酸	2%OA
	MTPP 与化合物 1.002 的总和		
24 小时通量	51.9	37.6	112.2
48 小时通量	115.1	99.3	217.5

[0692] 实施例15:体外人皮肤渗透-油酸的影响

[0693] 根据实施例8制备化合物1.002的四种局部凝胶制剂,分别为1%油酸、2%油酸、5%油酸和10%油酸。含有10%油酸的制剂具有如表2的相同组成。其他配方是对10%配方的改进,所有成分按比例减少,以考虑较低的油酸量。测定了所有制剂中化合物1.002的溶解度,然后将所制备的所有制剂视为饱和凝胶制剂。大多数化合物1.002代谢为MTPP,类似于上述实施例。上述四个制剂中化合物1.002的渗透数据如图13所示。随着凝胶制剂中油酸量的增加,可以很清楚的观察到透过人体皮肤的化合物1.002的通量相应地增加。

[0694] 实施例16:体外人皮肤渗透-油酸和油醇的影响

[0695] 根据实施例8,制备包含化合物1.002的局部凝胶制剂16A、16B和16C。各制剂的组成和每种制剂中化合物1.002的量如表13所示。化合物1.002在三种制剂中的溶解度均达到

饱和。

[0696] 表13:凝胶制剂

[0697]

原料	制剂		
	16A	16B	16C
	重量（wt%）		
DMSO	33	30	30
油酸(OA)	2	10	--
油醇	--	--	10
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基）乙醇）	22	20	20
二丙二醇（DPG）	43	40	40
基础制剂总重量	100%	100%	100%
羟丙基纤维素（HPC）	2	2	2
化合物 1.002	10	9	9

[0698] 用如实施例9所述的方法,获得了三种配方中每种配方的皮肤渗透性随时间的变化。以(MTPP+化合物1.002)渗透总量表示渗透数据,如图14所示。在第24小时,三种制剂中(MTPP+化合物1.002)的渗透总量中约10％为化合物1.002。从图中可以清楚地看出,含有10％油酸的制剂16B优于其他两种制剂。24小时时,制剂16B中化合物1.002的累积渗透率比含10％油醇的制剂16C高约20％。

[0699] 实施例17:含有乙二醇组合的局部凝胶制剂

[0700] 根据实施例8所述的步骤,用如表14所示的赋形剂制备包含DPG和PEG400组合的局部凝胶制剂。

[0701] 表14:含DPG和PEG400的化合物1.002的局部凝胶配方

[0702]

原料	wt/wt％	wt/wt％
	17A	17B
DMSO	33	30
油酸(OA)	2	--
油醇	--	10
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇)	22	20
二丙二醇(DPG)	5	5
PEG400	38	35
基础制剂总重量	100％	100％
羟丙基纤维素(HPC)	2％[a]	2％[a]
化合物1.002	12％[a]	12％[a]

[0703] a:HPC或化合物1.002的wt/wt％是基于基础制剂的重量。

[0704] 根据实施例9所述的方法进行皮肤渗透研究。

[0705] 图15显示了实施例16,16A凝胶制剂(2％油酸)皮肤渗透的比较。从图中可以清楚地看出,制剂17A和含有PEG400的制剂17B优于只含有DPG的制剂16A。24小时后,含有2％油酸的制剂17A与含有10％油酸的制剂17B表现相当。

[0706] 实施例18:局部凝胶制剂的加速稳定性研究

[0707] 研究1:化合物1.002、1.012或1.006的凝胶制剂

[0708] 根据实施例8,使用表2所示的赋形剂制备局部凝胶制剂,其中化合物1.002、1.012和1.006分别用作活性成分。这些凝胶制剂在80℃下进行了10天的稳定性研究。在80℃下稳定10天预计大约相当于在室温下稳定3年。用HPLC测定在80℃下暴露5天和10天后,被测化合物的相对纯度,并与初始纯度(第0天)进行比较。表15显示了每种制剂中被测化合物的稳定性数据。

[0709] 表15:80℃下稳定性研究结果

[0710]

被测化合物	第 0 天	第 5 天	第 10 天
	相对纯度		
1.002	100%	96%	94%
1.012	100%	99%	96%
1.006	100%	94%	92%

[0711] 研究2:化合物1.008、1.011或1.014的凝胶制剂

[0712] 根据实施例8,使用表2所示的赋形剂制备局部凝胶制剂,其中化合物1.008、1.011和1.014分别用作活性成分。通过观察混溶性测定饱和溶解度。

[0713] 在80℃下,对每种制剂进行加速稳定性研究,发现所有三种化合物在80℃下10天内非常稳定,如下表16所示。表中所示值为各化合物水解成母体化合物MTPP的百分比。

[0714] 表16:化合物1.008、1.011和1.014凝胶制剂的稳定性

[0715]

时间点（天）	化合物 1.008 制剂	化合物 1.011 制剂	化合物 1.014 制剂
0	0.00%	0.09%	0.00%
3	0.20%	0.18%	1.32%
5	0.28%	0.24%	2.09%
7	0.39%	0.33%	2.43%
10	0.56%	0.43%	2.94%

[0716] 研究3:油酸的作用

[0717] 根据实施例8,使用表2所示的赋形剂制备化合物1.002的局部凝胶制剂,其中油酸的含量分别为1%、2%、5%和10%。这些凝胶制剂在80℃下进行了10天的稳定性研究,预计大约相当于室温下稳定3年。用高效液相色谱法测定80℃下第0、5、7和10天被测化合物的纯度。所述被测化合物中检测到的杂质似乎是水解产物,如MTPP。表17表示含有不同含量油酸的外用制剂中化合物1.002的稳定性数据。

[0718] 表17:在80℃下,外用制剂中化合物1.002的稳定性数据vs.油酸%

[0719]

制剂 ID	油酸 (wt/wt%)	化合物 1.002（%）的纯度				化合物 1.002（%）纯度			
		第 0 天	第 5 天	第 7 天	第 10 天	第 0 天	第 5 天	第 7 天	第 10 天
1123A	1%	99.71	99.20	98.88	98.92	100	99.5	99.2	99.2

[0720]

1123B	2%	99.78	99.95	98.67	98.15	100	100	98.9	98.4
1123C	5%	99.78	98.13	97.51	96.75	100	98.3	97.7	97.0
1123D	10%	99.71	96.92	95.65	93.83	100	97.2	95.9	94.1

[0721] 还注意到，上述所有制剂在80℃下暴露10天后仍保持清澈，未观察到任何变色现象。

[0722] 研究4：含有2％油酸或10％油醇、DPG和PEG400的凝胶制剂

[0723] 实施例17的凝胶制剂在80℃下进行10天的稳定性研究。在80℃下稳定10天预计大约相当于在室温下稳定3年。用HPLC测定在80℃下暴露5天和10天后，化合物1.002的相对纯度，并与初始纯度(第0天)进行比较。表18显示每个制剂中化合物1.002的稳定性数据。

[0724] 表18：化合物1.002在80℃下的稳定性研究结果

[0725]

制剂	油酸（%）	油醇（%）	第 0 天	第 5 天	第 10 天
			相对纯度（%）		
17A	2	--	100	99.4	98.6
17B	--	10	100	98.8	96.8

[0726] 实施例17的凝胶制剂，其中化合物1.002在80％至饱和下配制，用于冻/融研究(-20℃/25℃，24h/24h；3个周期)。表19显示了每个制剂中化合物1.002的外观。

[0727] 表19：凝胶制剂中化合物1.002的冻/融研究

[0728]

制剂		mg/mL	第一个周期	第二个周期	第三个周期
17A（2%油酸）	100%饱和度	105.0	--	--	--
	85%饱和度	89.3	无晶体	无晶体	无晶体
	75%饱和度	78.8	无晶体	无晶体	无晶体
17B（10%油醇）	100%饱和度	130.0	--	--	--
	85%饱和度	110.5	无晶体	无晶体	无晶体
	75%饱和度	97.5	无晶体	无晶体	无晶体

[0729] 实施例18：含化合物1.002的局部凝胶制剂的6个月稳定性研究

[0730] 除非另有说明，用HPLC法测定化合物1.002及杂质的含量；采用ASTM D1544作为凝胶制剂颜色的标准试验方法；采用气相色谱法测定油酸含量；用布鲁克菲尔德粘度计测定凝胶制剂的粘度(cP)。

[0731] A：化合物1.002凝胶制剂在玻璃容器中的稳定性

[0732] 研究1：HPLC玻璃小瓶中含有10％油酸和DPG的凝胶制剂

[0733] 根据实施例8的方法，使用表20所示的赋形剂制备局部凝胶制剂。

[0734] 表20：化合物1.002的局部凝胶制剂

[0735]

原料	wt/wt％
DMSO	30
油酸	10
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇)	20

二丙二醇(DPG)	40
基础制剂总重量	100%
羟丙基纤维素(HPC)	2[a]
化合物1.002	12.0[a]

[0736] a:HPC或化合物1.002的wt/wt%是基于基础制剂的总重量。

[0737] HPLC玻璃小瓶中凝胶制剂在40℃/75%RH下进行6个月的稳定性研究。用HPLC测定40℃/75%RH下,第0、1、3和6个月化合物1.002的纯度。化合物1.002中检测到的杂质似乎是水解产物,如MTPP。表21表示含有10%油酸的外用制剂中化合物1.002的稳定性数据。

[0738] 表21:外用制剂中化合物1.002在40℃/75%RH下的稳定性

[0739]

月份	化合物1.002		MTPP	其他杂质	粘度(cP)	外观
	mg/mL	相对纯度(%)				
0	106.6	100.0	0.0	0.0	11,800	清澈,无晶体
1	106.0	98.4	1.2	0.4	12,600	清澈,无晶体
3	107.0	97.5	2.5	0.0	11.780	清澈,无晶体
6	109.1	95.1	4.9	0.0	12,760	清澈,无晶体

[0740] 研究2:含有10%油醇、DPG和PEG400的凝胶制剂

[0741] 根据实施例8所述的步骤,用如表22所示的赋形剂制备包含10%油醇、DPG和PEG400的局部凝胶制剂。

[0742] 表22:化合物1.002的局部凝胶制剂

[0743]

原料	wt/wt%	wt/wt%	wt/wt%
	19-2A	19-2B	19-2C(载体)
DMSO	30	30	30
油醇	10	10	10

[0744]

原料	wt/wt%	wt/wt%	wt/wt%
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇)	20	20	20
二丙二醇(DPG)	5	5	5
PEG400	35	35	35
基础制剂总重量	100%	100%	100%
羟丙基纤维素(HPC)	2[a]	2[a]	2[a]
化合物 1.002	11.8[a]	2.7[a]	0
化合物1.002	11.8[a]	2.7[a]	0

[0745] a:HPC或化合物1.002的wt/wt%是基于基础制剂的总重量。

[0746] 玻璃小瓶中凝胶制剂在25℃/75%RH下进行6个月的稳定性研究。用HPLC测定25℃/60%RH下,第0、1、3和6个月化合物1.002的纯度。化合物1.002中检测到的杂质似乎是水

解产物，如MTPP。表23表示含有10％油醇、5％DPG和35％PEG400的外用制剂中化合物1.002的稳定性数据。

[0747] 表23：外用制剂中化合物1.002在25℃/60％RH下的稳定性

[0748]

制剂19-2A						
月份	化合物1.002 (mg/mL)	MTPP杂质（％）	8h[a]的药物释放（％）	粘度（cP）	颜色/视觉	水分（％）
0	90.9	0.0	93.5	6980	3/无晶体	--
1	88.9	0.0	88.7	7220	3/无晶体	--
3	96.2	2.4	88.9	5880	3/无晶体	--
6	97.2	5.2	91.5	10560	4/无晶体	2.18
制剂19-2B						
月份	化合物1.002 (mg/mL)	MTPP杂质（％）	8h[a]的药物释放（％）	粘度（cP）	颜色/视觉	水分
0	22.7	--	91.9	9440	1/无晶体	--
1	22.3	4.4	85.7	9420	1/无晶体	--
3	21.2	7.6	86.8	6100	2/无晶体	--
6	23.7	9.3	89.1	9440	2/无晶体	3.11
制剂19-2C（载体）						
月份	--	--	--	粘度（cP）	颜色/视觉	水分
0	--	--	--	8020	0/无晶体	--
1	--	--	--	6820	0/无晶体	--
3	--	--	--	6200	0/无晶体	--
6	--	--	--	9040	0/无晶体	0.95

[0749] a:“药物释放”(也称为药物溶解)是指药物(凝胶制剂中的化合物1.002)通过纤维素膜从供体室扩散到受体室的能力。扩散化合物1.002中99.5％保持完整。

[0750] B:化合物1.002凝胶制剂在Lablabo容器中的稳定性

[0751] 研究3:Lablabo Amcor铝箔18mL容器中含有10％油醇和DPG的凝胶制剂

[0752] 根据实施例8的方法，使用表24所示的赋形剂制备含有10％油醇和DPG的局部凝胶制剂。

[0753] 表24:化合物1.002的局部凝胶制剂

[0754]

原料	wt/wt％
DMSO	30
油醇	10
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇)	20
二丙二醇(DPG)	40
基础制剂总重量	100％
羟丙基纤维素(HPC)	2[a]
化合物1.002	7.2[a]

[0755] a:HPC或化合物1.002的wt/wt%是基于基础制剂的总重量。

[0756] Lablabo Amcor铝箔18mL容器中凝胶制剂在40℃/75%RH下进行6个月的稳定性研究。用HPLC测定化合物1.002在40℃/75%RH下,第0、1、3、4、5和6个月的纯度。化合物1.002中检测到的杂质似乎是水解产物,如MTPP。表25表示含有10%油醇和40%DPG的外用制剂中化合物1.002的稳定性数据。

[0757] 表25:外用制剂中化合物1.002在40℃/75%RH下的稳定性

[0758]

月份	化合物1.002		MTPP	容器重量(g)	视觉外观
	mg/mL	相对纯度（%）			
0	65.9	100	0.0	41.37	无晶体
1	66.5	98.9	1.1	41.38	无晶体
3	65.9	99.0	1.0	41.41	无晶体
4	66.5	97.0	3.0	41.41	无晶体
5	67.8	97.3	2.7	41.40	无晶体
6	51.1	90.0	10.0	41.43	无晶体

[0759] 研究4:含有10%油酸醇、DPG和PEG400的凝胶制剂,装在Lablabo Amcor箔18毫升容器中

[0760] 根据实施例8所述的步骤,用如表26所示的赋形剂制备包含10%油醇、DPG和PEG400的局部凝胶制剂,不同之处在于,PEG400还与其他辅料混合。

[0761] 表26:化合物1.002的局部凝胶制剂

[0762]

原料	wt/wt%	wt/wt%
	19-4A	19-4B(载体)
DMSO	30	30
油醇	10	10
二乙二醇单乙基醚(2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇)	20	20
二丙二醇(DPG)	5	5
PEG400	35	35
基础制剂总重量	100%	100%
羟丙基纤维素(HPC)	2[a]	2%
化合物1.002	11.8[a]	0

[0763] a:HPC或化合物1.002的wt/wt%是基于基础制剂的总重量。

[0764] Lablabo Amcor铝箔18mL容器中凝胶制剂在40℃/75%RH下进行6个月的稳定性研究。用HPLC测定在40℃/75%RH下,第0、1、2、3和6个月化合物1.002的纯度。化合物1.002中检测到的杂质似乎是水解产物,如MTPP。表27表示含有10%油醇、5%DPG和35%PEG400的外用制剂中化合物1.002的稳定性数据。

[0765] 表27:外用制剂中化合物1.002在40℃/75%RH下的稳定性

[0766]

制剂19-4A							
月份	化合物1.002(mg/ml)	MTPP杂质（%）	粘度（cP）	颜色/视觉	容器重量(g)		
					1	2	3
0	96.1	0.0	8,580	4/无晶体	41.83	43.47	43.20
1	98.4	0.0	9,120	3/无晶体	41.84	43.76	43.20
2	100.7	3.4	6,560	3/无晶体	41.83	43.77	43.20
3	96.3	5.5	12,360	3/无晶体	41.87	43.79	43.22
6	101.0	11.7	10,420	3/无晶体	41.87	43.79	43.23
6	3个分散器中的水分（%）：0.96、0.57、0.49%						
6	1个玻璃瓶的水分（%）：2.03%						
制剂19-4B（载体）							
月份	--	--	粘度（cP）	颜色/视觉	容器重量(g)		
					1	2	3
0	--	--	8,780	0/无晶体	44.26	43.32	43.68
1	--	--	10,500	0/无晶体	44.26	43.32	43.68
2			6,900	0/无晶体	44.26	43.32	43.68
3	--	--	9,860	0/无晶体	44.28	43.35	43.70
6	--	--	9,040	0/无晶体	44.29	43.37	43.70
6	3个分散器中的水分（%）：0.73、1.33和0.57%						

[0767]

6	1个玻璃瓶中的水分（%）：0.95%

[0768] 研究5:在Lablabo Eliopack铝箔33mL容器中含有10％油醇、DPG和PEG400的凝胶制剂

[0769] 根据实施例8所述的步骤,用如研究4中表26所示的赋形剂制备包含10％油醇、DPG和PEG400的局部凝胶制剂,不同之处在于,PEG400还与其他辅料混合。

[0770] Lablabo Eliopack铝箔33mL容器中凝胶制剂,在40℃/75％RH下进行6个月的稳定性研究。用HPLC测定化合物1.002在40℃/75％RH下,第0、1、2、3和6个月的纯度。化合物1.002中检测到的杂质似乎是水解产物,如MTPP。表28表示含有10％油醇、5％DPG和35％PEG400的外用制剂中化合物1.002的稳定性数据。

[0771] 表28:外用制剂中化合物1.002在40℃/75％RH下的稳定性

[0772]

制剂19-5A							
月份	化合物1.002(mg/ml)	MTPP杂质（%）	粘度（cP）	视觉	容器重量(g)		
					1	2	3
0	108.1	--	--	无晶体	62.32	61.72	61.95
1	107.1	0.9	--	无晶体	62.35	61.75	61.98
2	107.8	2.5	--	无晶体	--	--	61.98
3	106.0	5.0	--	无晶体	--	--	61.90
6	108.9	7.0	--	无晶体	--	--	61.76
6	3个分散器中的水分（%）：1.52、1.19和1.64%						

制剂19-5B（载体）							
月份	--	--	粘度（cP）	视觉	容器重量(g)		
					1	2	3
0	--	--	--	无晶体	60.98	61.20	61.23
1	--	--	--	无晶体	61.00	61.21	61.25
2			--	无晶体	60.99	61.21	61.25
3	--	--	--	无晶体	61.02	61.24	61.28
6	--	--	--	无晶体	61.02	61.26	61.29
6	3个分散器中的水分（%）：1.22、0.98、1.21%						

[0773] 研究6:含10％油酸醇、DPG和PEG400的凝胶制剂,装在Lablabo ACS箔55毫升容器中

[0774] 根据实施例8所述的步骤,用如研究2中表22所示的赋形剂制备包含10％油醇、DPG和PEG400的局部凝胶制剂,不同之处在于,PEG400还与其他辅料混合。

[0775] Lablabo ACS铝箔55mL容器中凝胶制剂,在40℃/75％RH下进行6个月的稳定性研究。用HPLC测定40℃/75％RH下,第0、1、3和6个月化合物1.002的纯度。化合物1.002中检测到的杂质似乎是水解产物,如MTPP。表29表示含有10％油醇、5％DPG和35％PEG400的外用制剂中化合物1.002的稳定性数据。

[0776] 表29:外用制剂中化合物1.002在40℃/75％RH下的稳定性

[0777]

制剂19-6A							
月份	化合物1.002(mg/ml)	MTPP杂质（%）	粘度（cP）	颜色/视觉	容器重量(g)		
					1	2	3
0	105.5	--	--	5/无晶体	92.24	91.85	92.41
1	109.9	1.3	--	5/无晶体	--	91.85	91.24
3	106.0	5.1	--	5/无晶体	--	91.89	91.30
6	107.0	4.7	--	5/无晶体	--	91.94	91.37
6	水分（%）：1.54%						
制剂19-6B							
月份	化合物1.002(mg/ml)	MTPP杂质（%）	粘度（cP）	颜色/视觉	容器重量(g)		
					1	2	3
0	52.1	--	--	3/无晶体	90.87	91.75	91.14
1	51.5	5.2	--	3/无晶体	--	91.87	91.44
3	51.3	5.7	--	3/无晶体	--	91.92	91.29
6	51.0	10.0	--	6/无晶体	--	--	91.429
6	水分（%）：0.82%						
制剂19-6C（载体）							
月份	--	--	粘度（cP）	颜色/视觉	容器重量(g)		
					1	2	3
0	--	--	--	0/无晶体	90.99	90.62	91.16
1	--	--	--	0/无晶体	90.98	90.63	91.16
3	--	--	--	0/无晶体	91.07	90.79	91.19
6	--	--	--	3/无晶体	91.18	90.45	91.24
6	水分（%）：0.96%						

[0778] 实施例20:化合物1.002的稳定性研究

[0779] 对三批化合物1.002作为活性药物成分(API)的稳定性进行了为期12个月的研究。下面的表30显示了稳定性研究的HPLC分析结果。

[0780] 表30:化合物1.002的稳定性数据

[0781]

HPLC面积法研究条件/化合物1.002纯度				
批号	第1批		第2批	第3批
时间（月）	25℃/60%RH	40℃/75%RH	40℃/75%RH	40℃/75%RH
	HPLC法测定化合物1.002纯度（%）			
0	99.5	99.5	99.4	100.0
1	--	--	100.0	100.0
2	--	--	99.3	100.0
3	99.4	99.2	97.9	98.9
6	99.6	99.5	100.0	100.0
9	99.8	--	--	--
12	99.9	--	--	--

[0782] 实施例21:脂激酶抑制活性

[0783] 将化合物1.002和1.015与其相应的母体化合物，即3-(4-吗啉噻吩(3,2-d)嘧啶-2-基)苯酚(MTPP)和(3-(4-吗啉噻吩[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇(缩写为MTPPM)进行比较，评估其脂激酶抑制活性。

[0784] 脂类激酶：采用反应生物学公司(RBC)ADP-Glo形式的脂激酶。

[0785] 化验说明：激酶反应利用ATP并产生副产物ADP。用ADP-Glo发光检测法量化ADP的产生。本试验是一个三步反应。首先，在ATP存在下，进行脂质底物的激酶反应，然后用ADP-GloTM试剂猝灭并消耗剩余的ATP，最后将ADP转化为ATP，用荧光素酶/荧光素反应测定。

[0786] 化验程序：按照以下步骤进行分析：

[0787] 1.在新制备的反应缓冲液中制备底物；

[0788] 2.将激酶加入到底物溶液中并轻轻混合；

[0789] 3.将100％DMSO中的化合物通过声学技术(ECHO550；纳升范围)加入到激酶反应混合物中，室温孵育20分钟；

[0790] 4.将ATP送入反应混合物中引发反应；

[0791] 5.30℃孵育30分钟；

[0792] 6.用ADP-Glo试剂猝灭反应，孵育40分钟；

[0793] 7.加入检测混合物，孵育30分钟；和

[0794] 8.测量发光。

[0795] 数据分析：根据ADP标准曲线将发光转化为μm ADP产物。用Graphpad Prism软件执行非线性回归得到标准曲线和IC_{50}数值。

[0796] 表31列出化合物1.002和1.015的IC_{50}值，分别与相应的母体化合物MTPP和MTPPM进行了比较。

[0797] 表31：化合物1.002和1.015的PI3K活性

[0798]

激酶		IC_{50}（nM）			
		1.002	MTPP[a]	1.015	MTPPM[b]
α	PI3Ka (p110a/p85a)	35	5.2	1928	7.0
β	PI3Kb (p110b/p85a)	257	38	5594	56
γ	PI3Kg (p110g)	544	90	131	61
δ	PI3Kd (p110d/p85a)	83	19	714	17
αE542K	PI3K (p110a(E542K)/p85a)	42	5.6	3686	9.0
αE545K	PI3K (p110a(E545K)/p85a)	49	6.3	4314	9.8
αH1047R	PI3K (p110a(H1047R)/p85a)	59	7.2	3111	7.8
mTOR	MTOR/FRAP1	1415	218	3325	113

[0799] a：MTPP代表3-(4-吗啉基噻吩并(3,2-D)嘧啶-2-基)苯酚；和

[0800] b：MTPPM代表(3-(4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇。

[0801] 尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和实施例详细地描述了前述发明，但是本领域技术人员将理解，可以在所附权利要求的范围内实施某些改变和修改。另外，本文提供的每篇参考文献通过引用整体并入，其程度如同每篇参考文献通过引用单独并入。在本申请与本文提供的参考文献之间存在冲突的情况下，以本申请为准。

方案 1

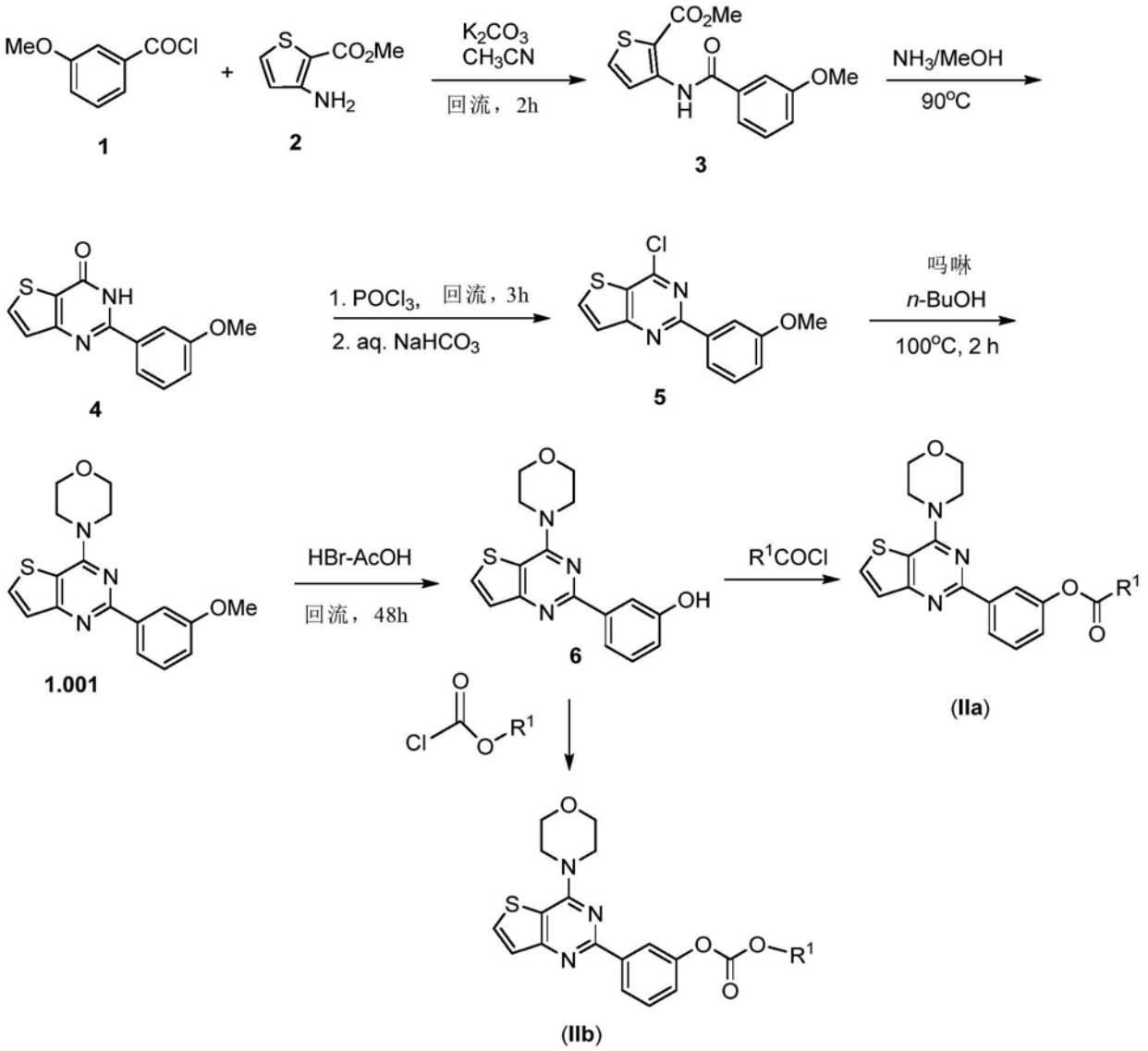

MeO
COCl
1
S
CO2Me
NH2
2
K2CO3
CH3CN
回流，2h
CO2Me
S
O
N
H
OMe
3
NH3/MeOH
90°C
O
S
NH
N
OMe
4
1. POCl3, 回流，3h
2. aq. NaHCO3
Cl
S
N
N
OMe
5
吗啉
n-BuOH
100°C, 2 h
O
N
S
N
N
OMe
1.001
HBr-AcOH
回流，48h
O
N
S
N
N
OH
6
R1COCl
O
N
S
N
N
O
O
R1
(IIa)
O
Cl
O
R1
O
N
S
N
N
O
O
O
R1
(IIb)

图1

方案2

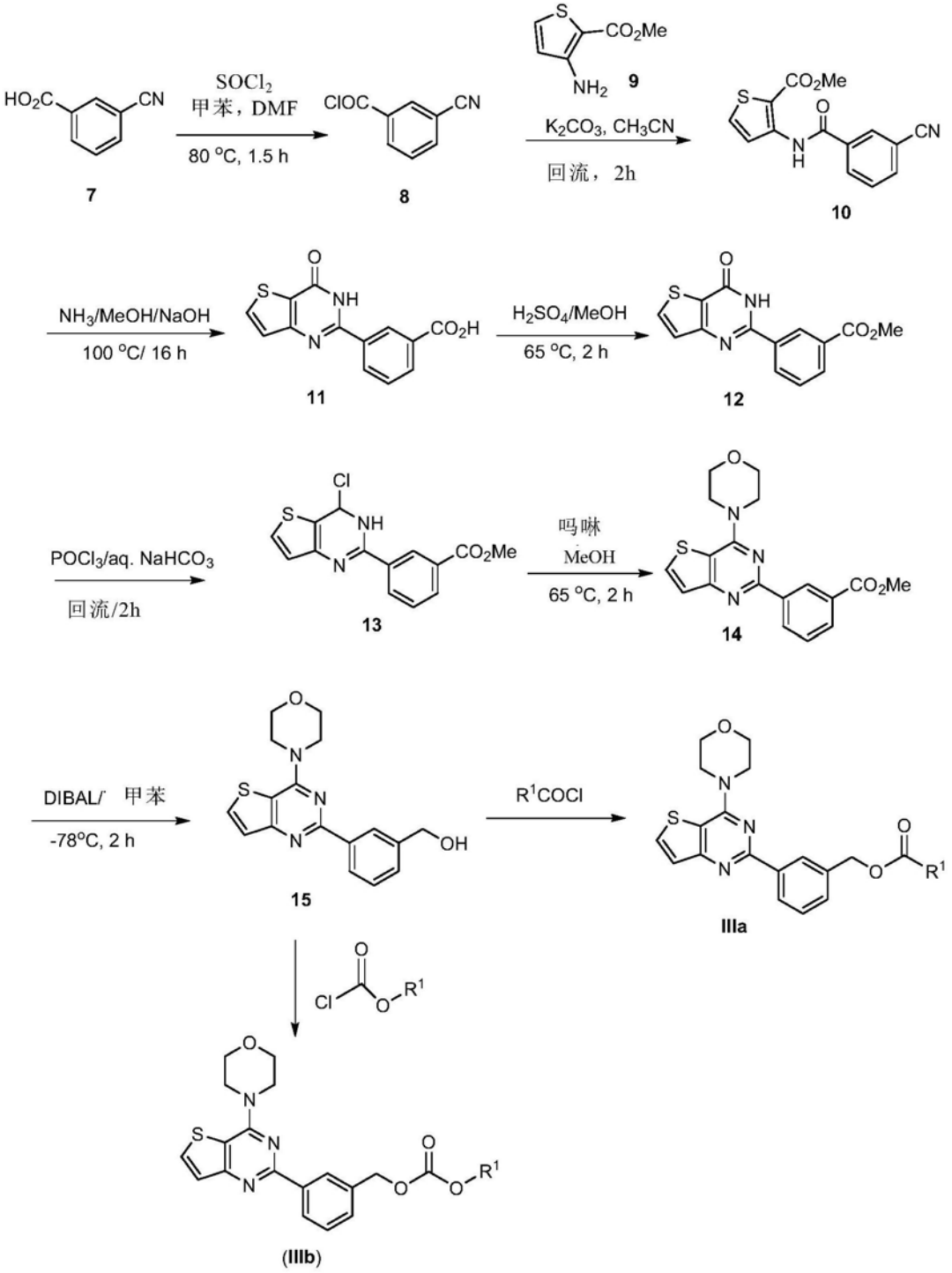

HO2C
CN
7
SOCl2
甲苯，DMF
80 °C, 1.5 h
ClOC
CN
8
S
CO2Me
NH2
9
K2CO3, CH3CN
回流，2h
CO2Me
S
N
H
O
CN
10
NH3/MeOH/NaOH
100 °C/ 16 h
O
S
NH
N
CO2H
11
H2SO4/MeOH
65 °C, 2 h
CO2Me
12
POCl3/aq. NaHCO3
回流/2h
Cl
13
吗啉
MeOH
65 °C, 2 h
14
DIBAL/ 甲苯
-78°C, 2 h
OH
15
R1COCl
IIIa
Cl
O
R1
(IIIb)

图2

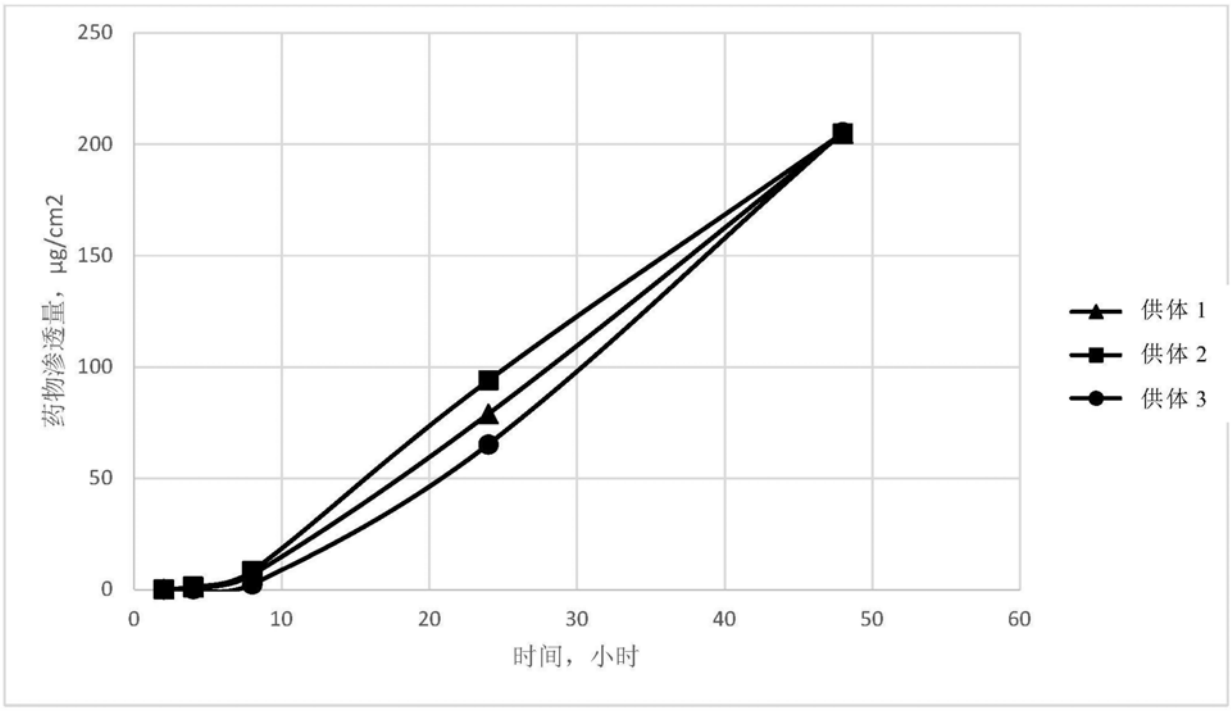

250
200
150
100
50
0
药物渗透量，μg/cm2
0
10
20
30
40
50
60
时间，小时
供体 1
供体 2
供体 3

图3

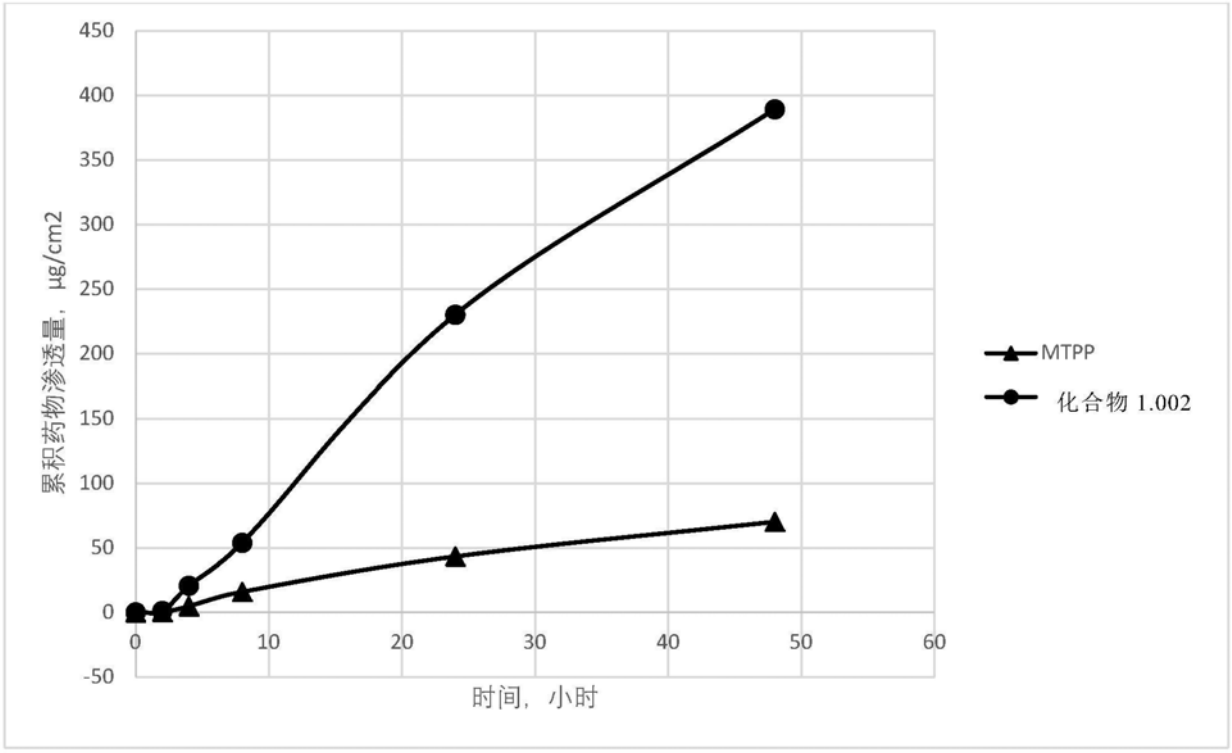

450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
累积药物渗透量，μg/cm2
0
10
20
30
40
50
60
时间，小时
MTPP
化合物 1.002

图4

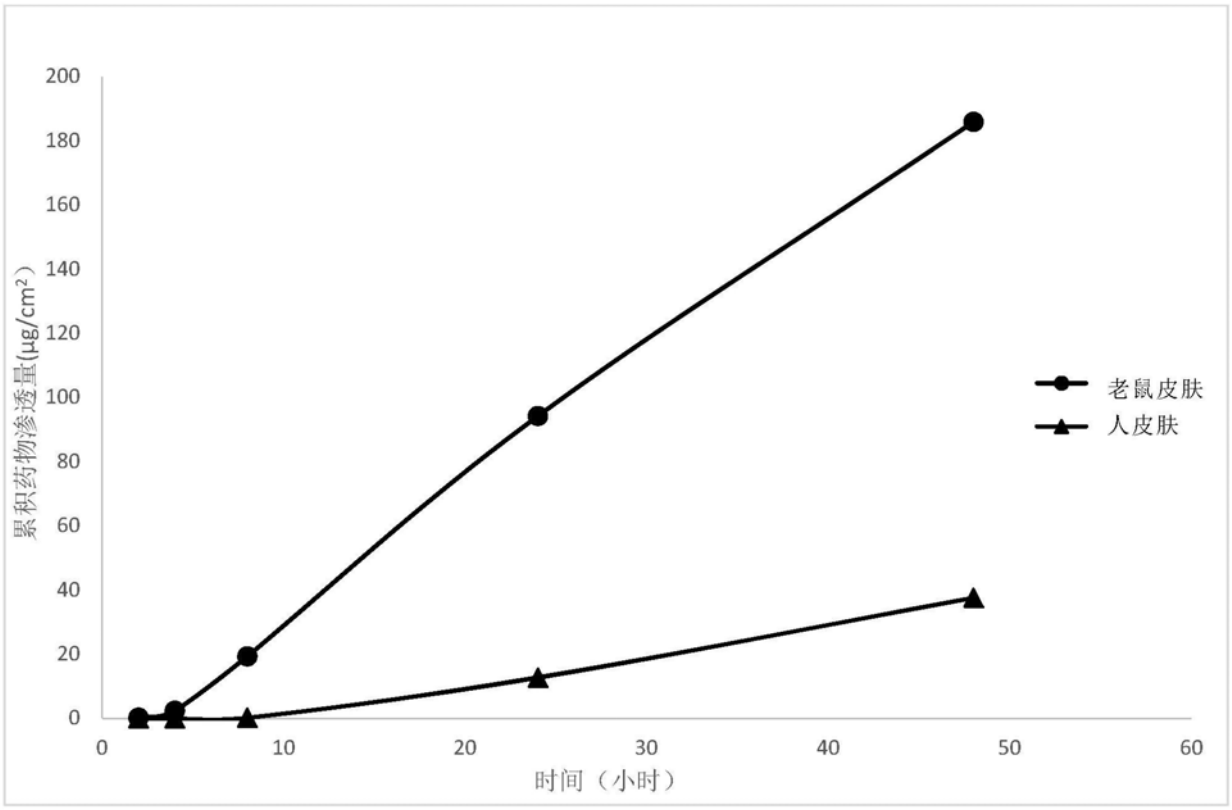

200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
累积药物渗透量(μg/cm²)
0
10
20
30
40
50
60
时间（小时）
老鼠皮肤
人皮肤

图5

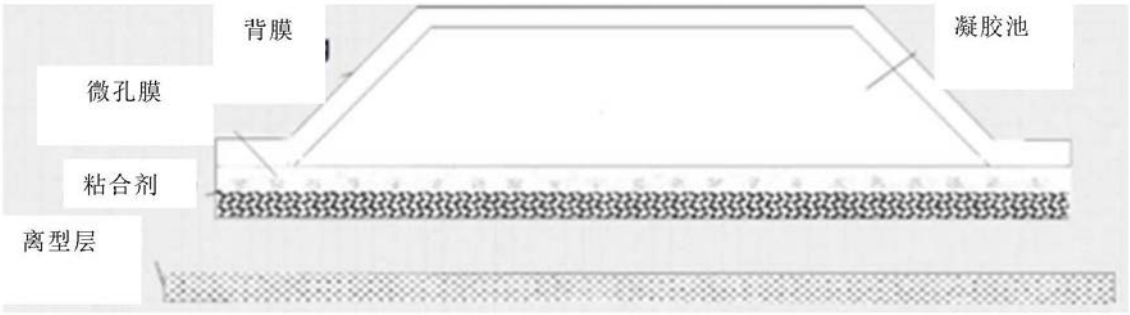

背膜
凝胶池
微孔膜
粘合剂
离型层

图6

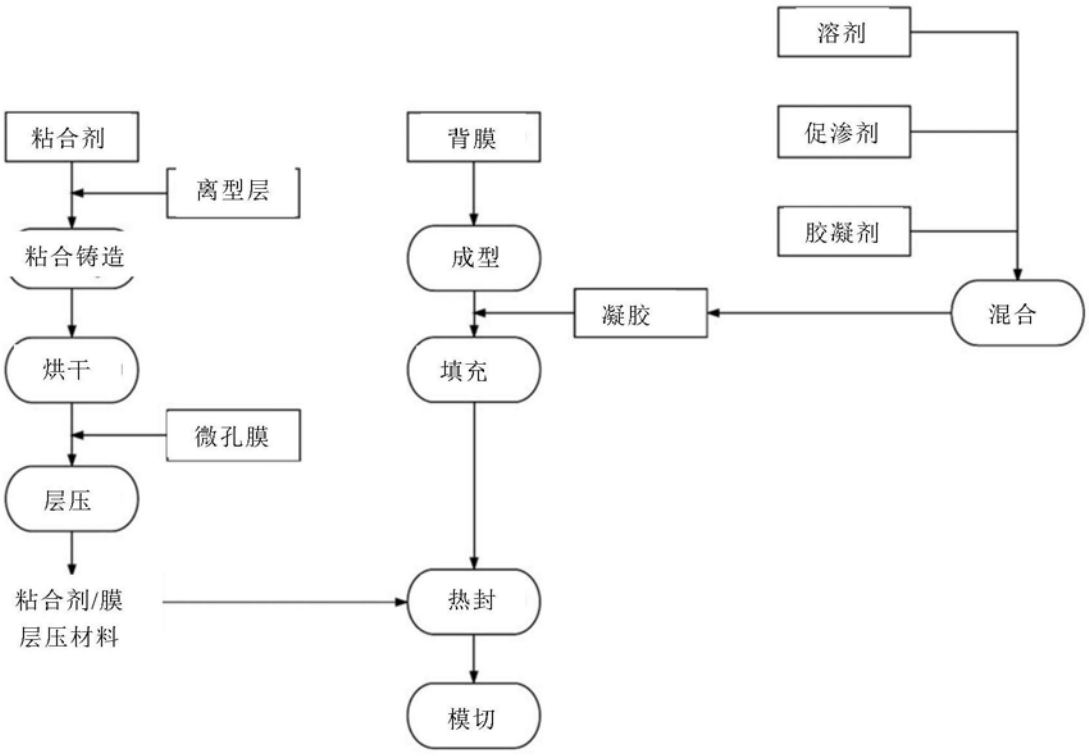

溶剂
促渗剂
胶凝剂
粘合剂
离型层
背膜
混合
粘合铸造
成型
凝胶
烘干
填充
微孔膜
层压
粘合剂/膜
层压材料
热封
模切

图7

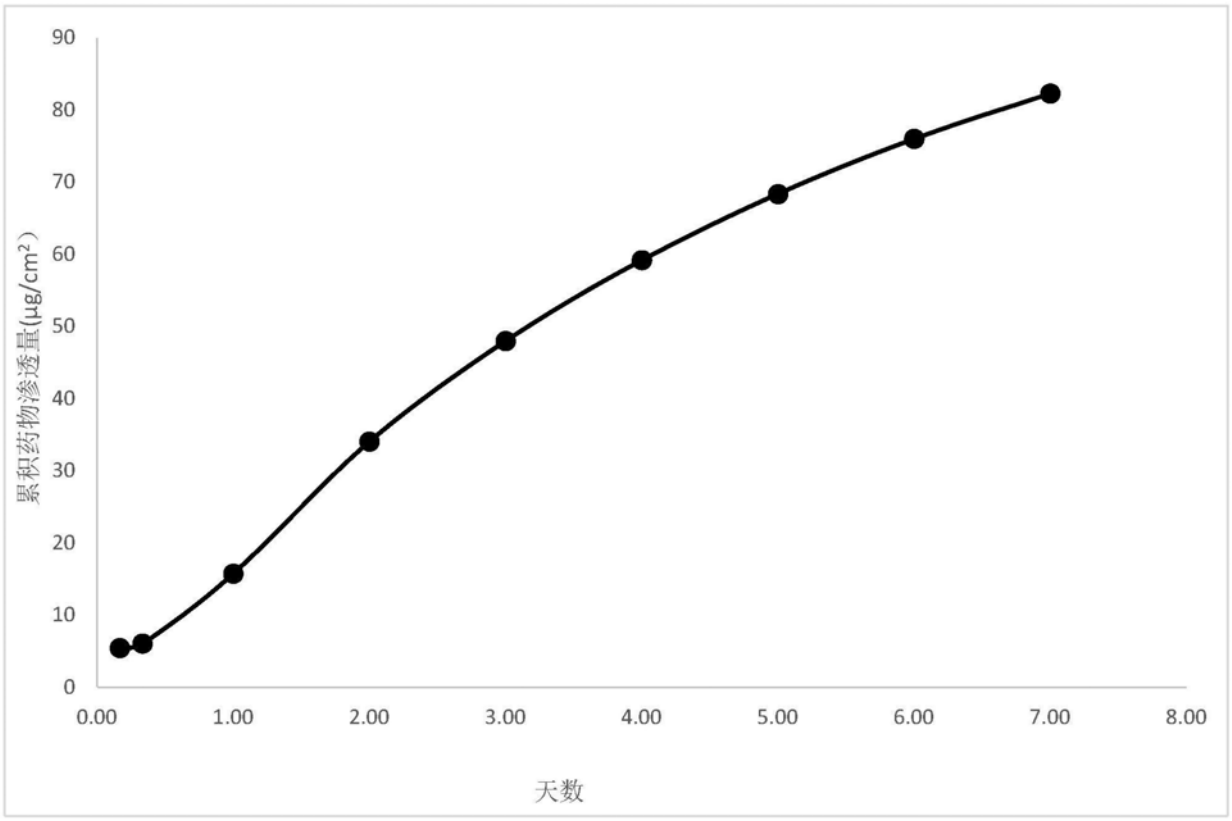

累积药物渗透量(μg/cm²)
天数
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00

图8

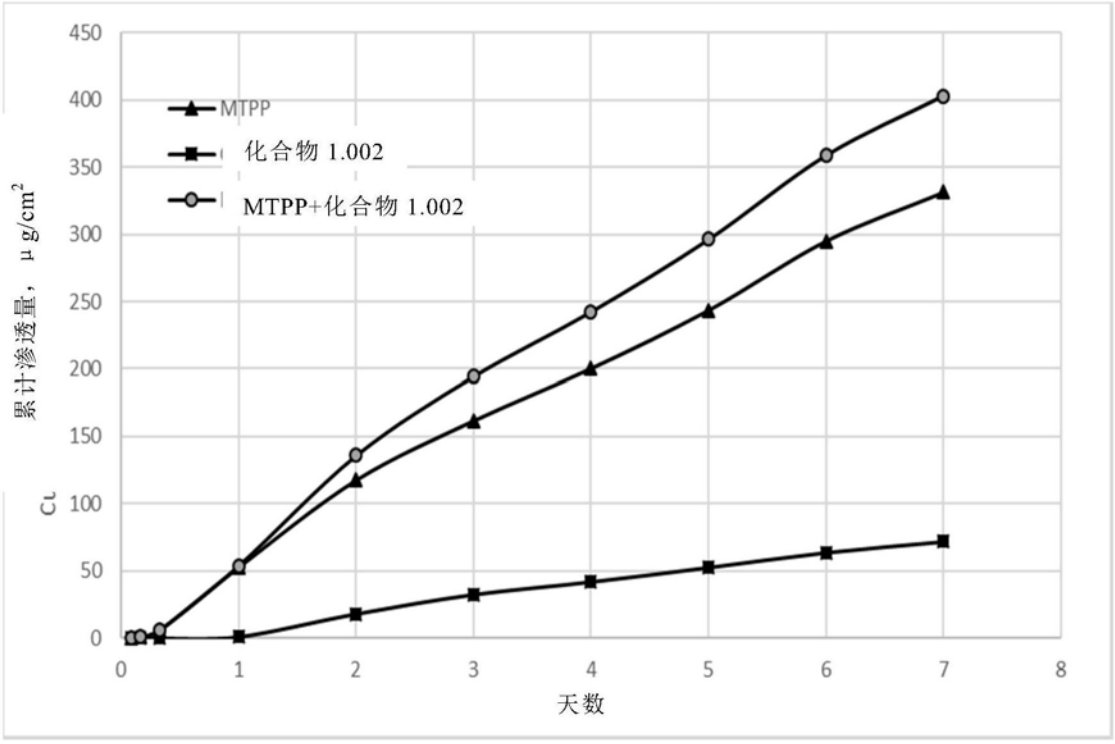

MTPP
化合物 1.002
MTPP+化合物 1.002
累计渗透量，μg/cm²
Ct
天数

图9

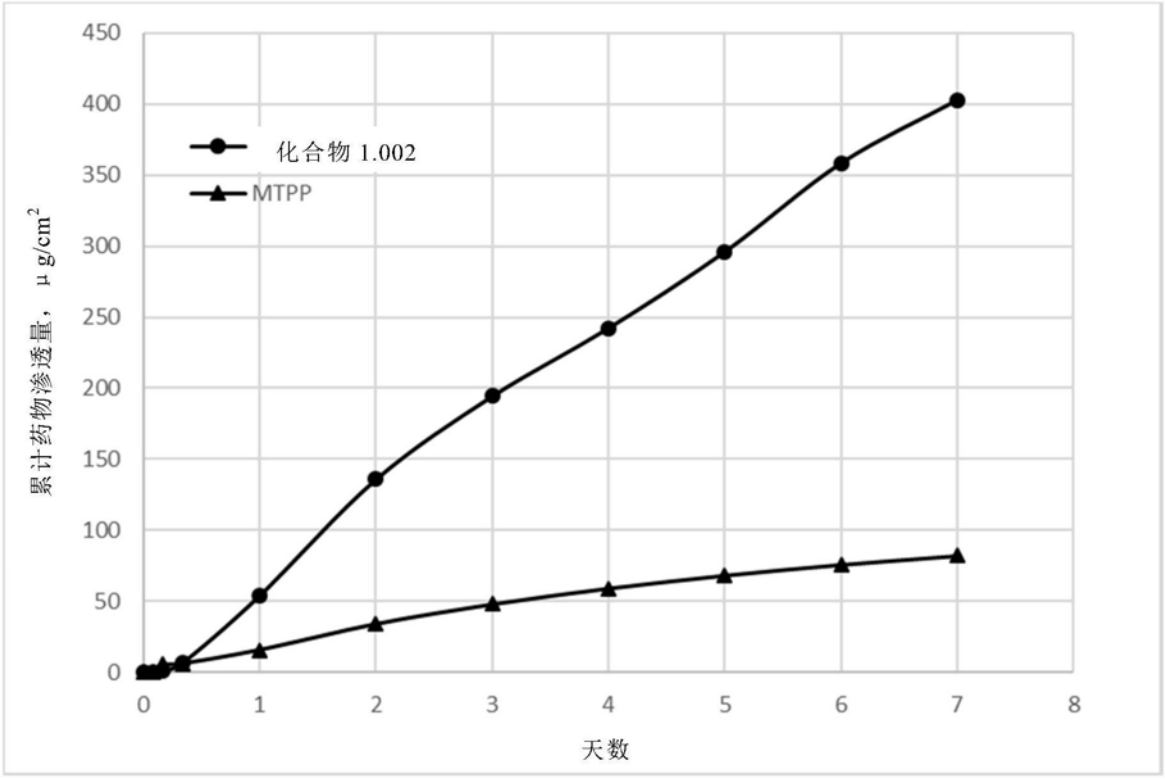

化合物 1.002
MTPP
累计药物渗透量，μg/cm²
天数

图10

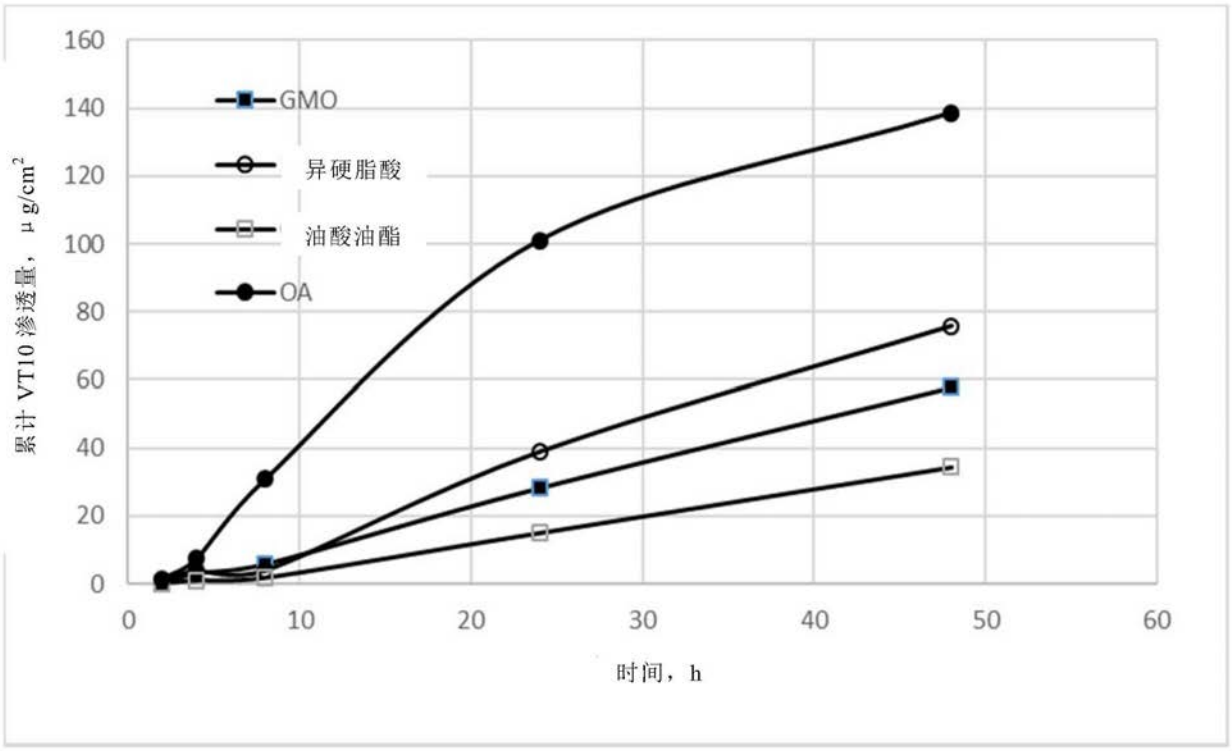

160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
GMO
异硬脂酸
油酸油酯
OA
累计 VT10 渗透量，μg/cm²
时间，h

图11

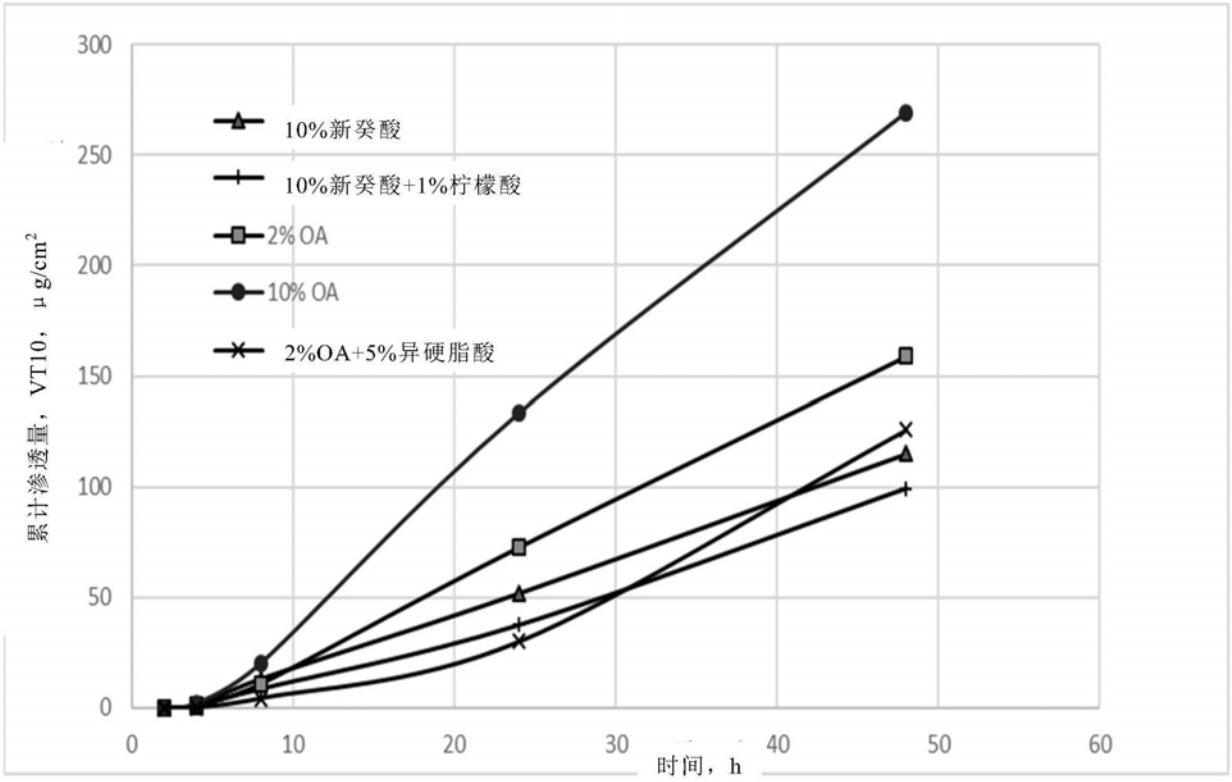

300
250
200
150
100
50
0
0
10
20
30
40
50
60
10%新癸酸
10%新癸酸+1%柠檬酸
2% OA
10% OA
2%OA+5%异硬脂酸
累计渗透量，VT10，μg/cm²
时间，h

图12

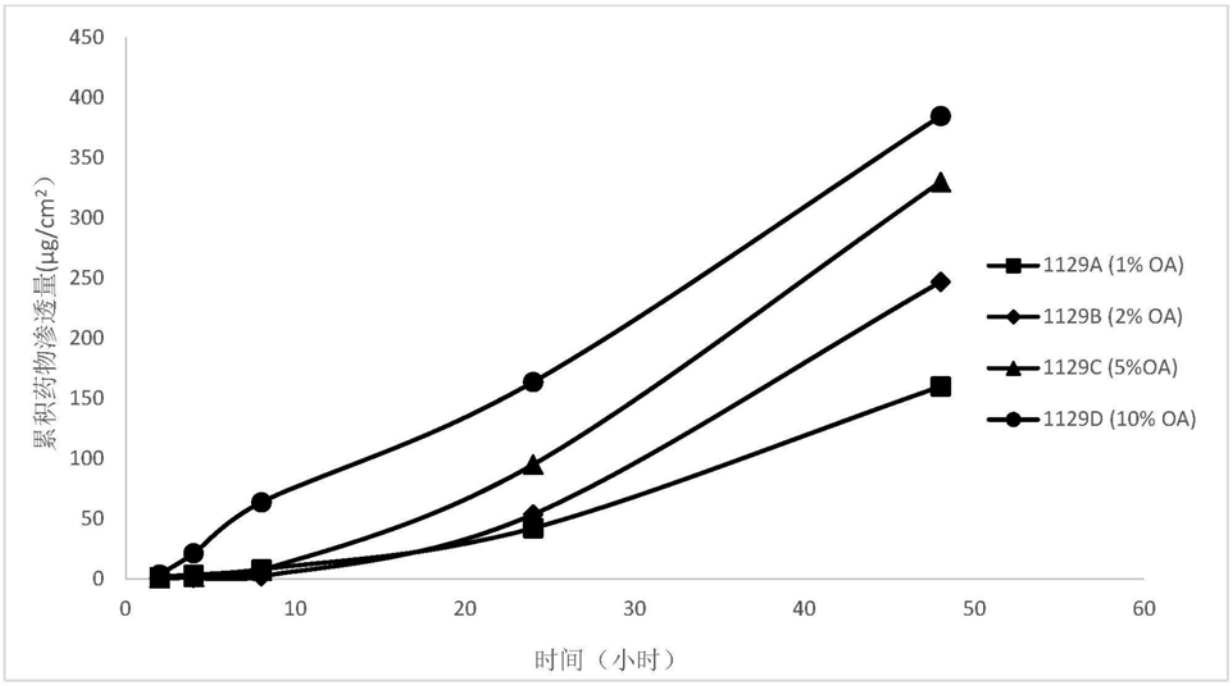

累积药物渗透量(μg/cm²)
时间（小时）
1129A (1% OA)
1129B (2% OA)
1129C (5%OA)
1129D (10% OA)

图13

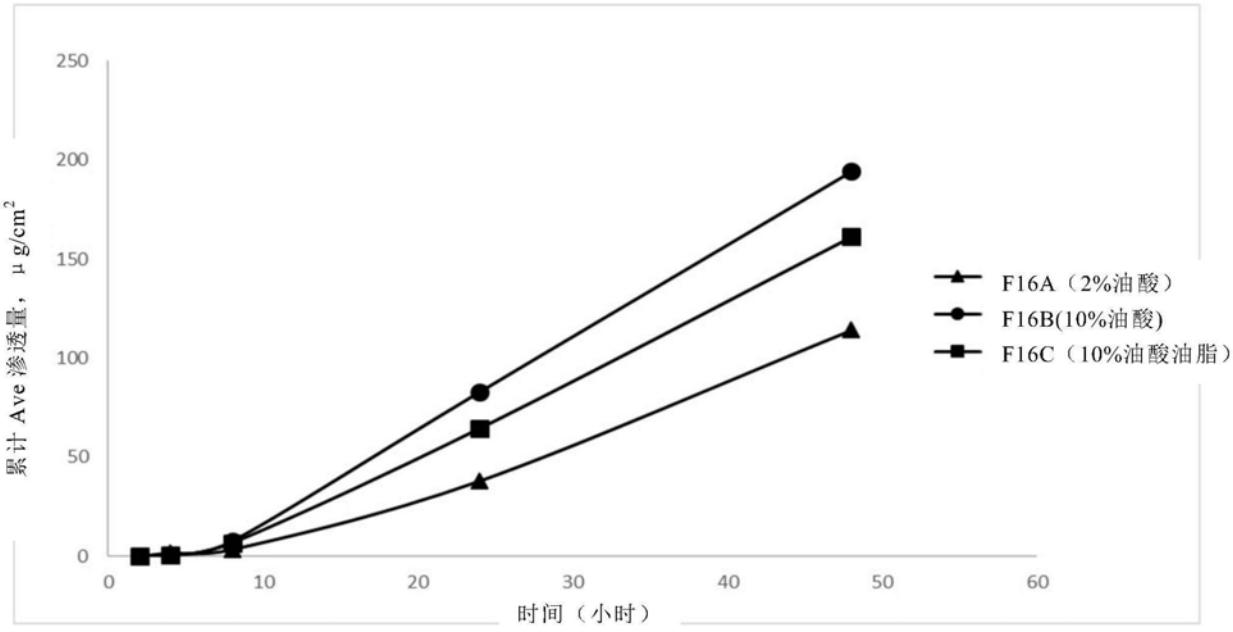

累计 Ave 渗透量，μg/cm²
时间（小时）
F16A（2%油酸）
F16B(10%油酸)
F16C（10%油酸油脂）

图14

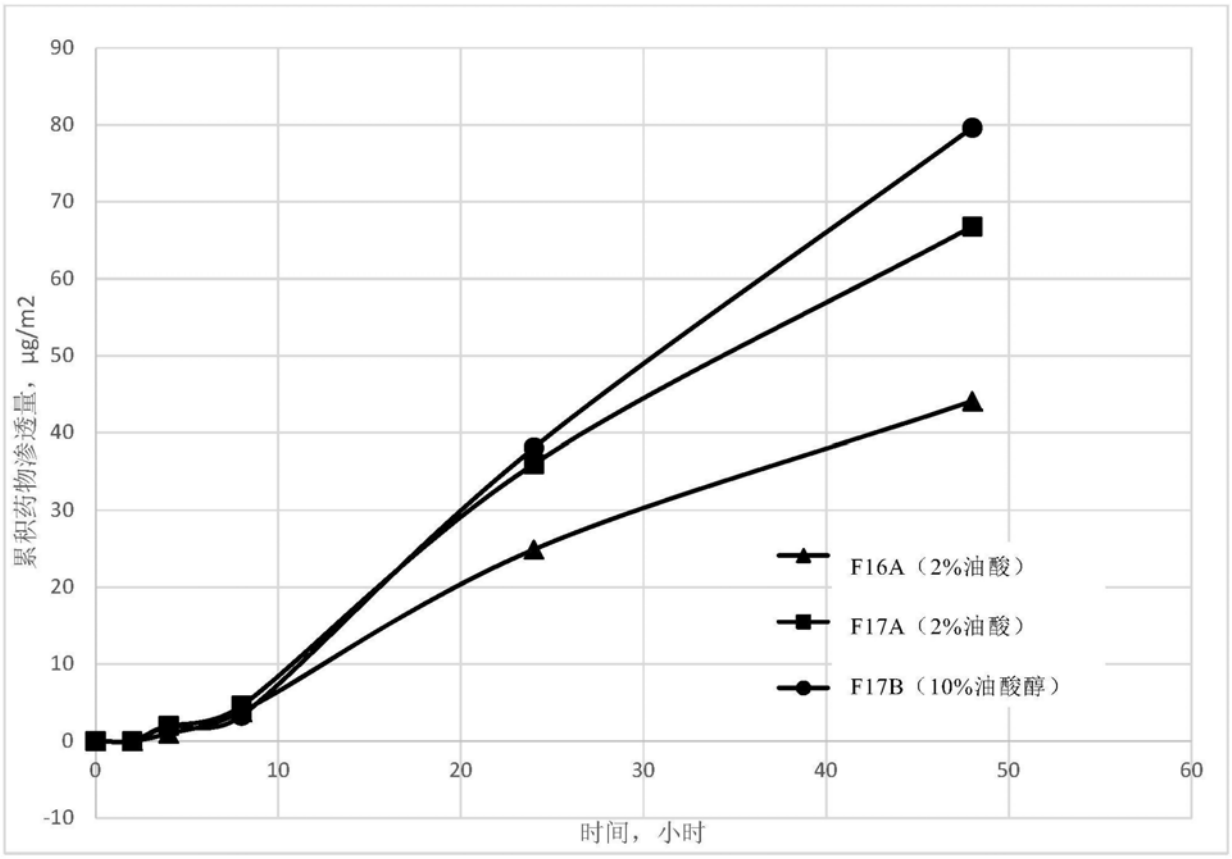

累积药物渗透量，μg/m2
时间，小时
F16A（2%油酸）
F17A（2%油酸）
F17B（10%油酸醇）
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
0
10
20
30
40
50
60

图15