



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106265644 A

(43)申请公布日 2017.01.04

(21)申请号 201610656110.2

(22)申请日 2016.08.11

(71)申请人 安徽四正医药科技有限公司

地址 230000 安徽省合肥市高新区潜水东路26号

(72)发明人 张勇

(51)Int. Cl.

A61K 31/404(2006.01)

A61K 36/78(2006.01)

A61P 17/14(2006.01)

A61P 17/08(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

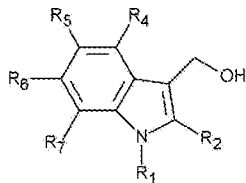
(54)发明名称

吡啶-3-甲醇、二吡啶甲烷及其衍生物在制备治疗脂溢性脱发药物中的应用

(57)摘要

本发明提出了吡啶-3-甲醇、二吡啶甲烷及其衍生物在制备治疗脂溢性脱发药物中的应用,该类药物可通过提高细胞内抗自由基的特定基因的表达,增强细胞主动清除自由基的能力,减轻自由基对细胞和组织的伤害。同时,本发明所使用的小分子药物易于获取,价格低廉,性质稳定,便于保存和运输,具有广阔的应用前景。

1. 具有结构式(I)的吡啶-3-甲醇及其衍生物在制备治疗脂溢性脱发药物中的应用, 辅料是鱼腥草提取物, 结构式(I)中, R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇各自为H、卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基。



(I)

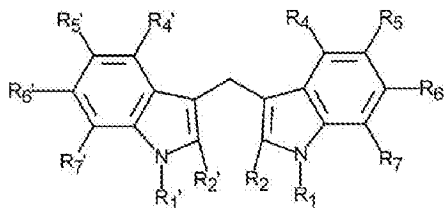
2. 根据权利要求1所述的应用, 其特征在于: 所述结构式(I)中, 当R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇均为氢时, 该结构式所示的化合物即为吡啶-3-甲醇。

3. 根据权利要求2所述的应用, 其特征在于: R₅为卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基, R₁、R₂、R₄、R₆、R₇均为氢。

4. 根据权利要求2所述的应用, 其特征在于: R₁为卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基, R₂、R₄、R₅、R₆、R₇均为氢。

5. 根据权利要求2所述的应用, 其特征在于: 当R₂为卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基, R₁、R₄、R₅、R₆、R₇均为氢。

6. 本发明的具有结构式(II)的二吡啶甲烷及其衍生物在制备治疗器官移植排斥药物中的应用, 辅料是鱼腥草提取物。



(II)

7. 根据权利要求6所述的应用, 其特征在于: R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁'、R₂'、R₄'、R₅'、R₆'、R₇'各自为氢或卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基。

8. 根据权利要求6所述的应用, 其特征在于: 所述结构式(II)中, 当R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁'、R₂'、R₄'、R₅'、R₆'、R₇'均为氢时, 此时该结构式所示的化合物即为二吡啶甲烷。

9. 根据权利要求6所述的应用, 其特征在于: 当R₅和R₅'同时为卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基, R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₁'、R₂'、R₄'、R₆'、R₇'均为氢。

10. 根据权利要求6所述的应用, 其特征在于: 当R₁和R₁'同时为卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基, R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₂'、R₄'、R₅'、R₆'、R₇'均为氢; 当R₂和R₂'同时为卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基, R₁、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁'、R₄'、R₅'、R₆'、R₇'均为氢。

吡啶-3-甲醇、二吡啶甲烷及其衍生物在制备治疗脂溢性脱发药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药技术领域,具体涉及吡啶-3-甲醇、二吡啶甲烷及其衍生物在制备治疗脂溢性脱发药物中的应用。

背景技术

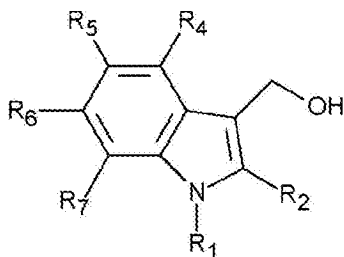
[0002] 脂溢性脱发以往称早秃,男性型秃发,雄性秃发,弥漫性秃发,普通性脱发等,其病与遗传,雄性素,皮脂溢出相关。症状为头皮部油脂分泌过多,头发有油腻感。临床表现为患者头皮脂肪过量溢出,导致头皮油腻潮湿,加上尘埃与皮屑混杂,几天不洗头就很脏,并散发臭味,尤其在气温高时更是如此;有时还伴有头皮搔痒炎症,主要是由于头皮潮湿,细菌繁生感染引起脂溢性皮炎。

[0003] 近年来,各种治疗脂溢性脱发的营养品及药物品种繁多,但大多效果不佳,比较有效的治疗方法主要有口服非那利得(Finasteride)和手术治疗,非那利得治疗脱发效果明显,但是可能引发阳痿,肝脏功能损害等副作用。手术治疗是将患者颈部对雄激素不敏感的头发生植于前部脱发部位,由于脱发是一个渐进的过程,可能需要多次植发。病人痛苦,花费高。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种能够有效降低脂溢性脱发症状,可作为治疗脂溢性脱发的候选药物分子即吡啶-3-甲醇、二吡啶甲烷及其衍生物在制备治疗脂溢性脱发药物中的应用。

[0005] 本发明的具有结构式(I)的吡啶-3-甲醇及其衍生物在制备治疗脂溢性脱发药物中的应用,辅料是鱼腥草提取物,结构式(I)中,R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇各自为H、卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基。



(I)

[0006] 优选的,所述结构式(I)中,当R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇均为氢时,该结构式所示的化合物即为吡啶-3-甲醇;

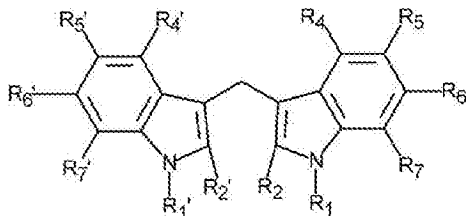
当R₅为卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基,R₁、R₂、R₄、R₆、R₇均为氢;

当R₁为卤素取代基、磺酸基或C₁-C₁₀含氮烷氧基或C₁-C₁₀烷氧基或C₁-C₁₀烷基,R₂、

R4、R5、R6、R7均为氢；

当R2为卤素取代基、磺酸基或C1-C10含氮烷氧基或C1-C10烷氧基或C1-C10烷基，R1、R4、R5、R6、R7均为氢；

本发明的具有结构式(II)的二吡啶甲烷及其衍生物在制备治疗器官移植排斥药物中的应用，辅料是鱼腥草提取物，



(II)

其中，R1、R2、R4、R5、R6、R7、R1'、R2'、R4'、R5'、R6'、R7'各自为氢或卤素取代基、磺酸基或C1-C10含氮烷氧基或C1-C10烷氧基或C1-C10烷基。

[0007] 优选的，所述结构式(II)中，当R1、R2、R4、R5、R6、R7、R1'、R2'、R4'、R5'、R6'、R7'均为氢时，此时该结构式所示的化合物即为二吡啶甲烷；

当R5和R5'同时为卤素取代基、磺酸基或C1-C10含氮烷氧基或C1-C10烷氧基或C1-C10烷基，R1、R2、R4、R6、R7、R1'、R2'、R4'、R6'、R7'均为氢。

[0008] 当R1和R1'同时为卤素取代基、磺酸基或C1-C10含氮烷氧基或C1-C10烷氧基或C1-C10烷基，R2、R4、R5、R6、R7、R2'、R4'、R5'、R6'、R7'均为氢

当R2和R2'同时为卤素取代基、磺酸基或C1-C10含氮烷氧基或C1-C10烷氧基或C1-C10烷基，R1、R4、R5、R6、R7、R1'、R4'、R5'、R6'、R7'均为氢。

[0009] 本发明的吡啶-3-甲醇、二吡啶甲烷及其衍生物在制备治疗脂溢性脱发药物中的应用，单一的化合物吡啶-3-甲醇或二吡啶甲烷或其衍生物的一种的使用能够治疗脂溢性脱发，那么显然，上述化合物的各种形式的混配亦能够达到一定的治疗效果。

[0010] 使用商业上可得的吡啶取代物来合成I3C的取代衍生物可能是获得这些化合物最便捷的方法。DIM的衍生物同样可以通过甲醛缩合吡啶取代物的方法制备。然而，后者的劣势在于副产物的形成使得分离纯化所需要的DIM衍生物更为复杂。

[0011] 采用本发明的吡啶-3-甲醇(I3C)、二吡啶甲烷(DIM)及其衍生物，与多种药学上可以接受的载体相结合，通过如口腔、静脉、鼻腔、直肠或其他任何可以输送有效剂量的活性物质的给药方式，可以制备成各种液体制剂如注射剂、口服液制剂等，也可以制备成各种有效且易于给药的固体制剂如胶囊剂、栓剂等。其中，用于注射或口服用的液体制剂，其所需的载体可以为无菌水、无菌盐水或者水溶性有机载体如环糊精、玉米油、橄榄油、油酸乙酯、二醇类等医学上可接受的载体；固体给药制剂在制备中可加入固体制剂常用的辅料如赋形剂葡萄糖、乳糖、纤维素等，还可加入润滑剂聚乙二醇、硬脂酸镁等，以及粘结剂、矫味剂等固体制剂所需的辅料成分，再通过混合、制粒等工序成型。上述这些制剂中的活性物质的有效量是能使排斥反应症状明显降低的量，具有常规技术的研究人员将能够确定本发明所提供的试剂的最有效的给药剂量和时间考虑给药方式，药物代谢，以及其他一些药代动力学参数例如药物分布，清除率等。

[0012] 本发明提出了吡啶-3-甲醇、二吡啶甲烷及其衍生化合物在制备治疗脂溢性脱发

药物中的新的应用,该药物可通过提高细胞内抗自由基的特定基因的表达,增强细胞主动清除自由基的能力,减轻自由基对细胞和组织的伤害,能够起到排斥反应阻止效果。同时,本发明所使用的小分子药物易于获取,价格低廉,性质稳定,便于保存和运输,具有广阔的应用前景。

具体实施方式

[0013] 下面结合实施例对本发明做进一步描述:

实施例1

(5-氯吡啶-3-甲醇及5,5'-二氯二吡啶甲烷的制备)

将0.86ml磷酰氯缓慢加入到2.9ml预先冷却至0℃的二甲基甲酰胺中。将8.6mmol 5-氯吡啶(购于南京锐马精细化工有限公司)溶解于1.0ml的二甲基甲酰胺中,然后缓慢加入前述预冷的磷酰氯溶液中,所形成的悬浮液在37℃加热60分钟,直至澄清的黄色溶液变成淡黄色的糊状物质。然后向此糊状物质中加入1ml的冰水,再缓慢加入10ml含有3.75克KOH的水溶液。将此混合物加热至煮沸后冷却,过滤,水洗,空气中干燥即可获得5-氯吡啶-3-乙醛。

[0014] 将1.0克5-氯吡啶-3-乙醛溶于5.0ml甲醇,持续加入固体硼氢化钠,直至过量。然后向反应物中加入50ml水,冷却至0℃,过滤,避光真空干燥获得5-氯吡啶-3-甲醇,得率约90%。

[0015] 将1.0克5-氯吡啶-3-甲醇加入到pH为5.5的磷酸缓冲液中,室温搅拌6小时,反应过程通过薄层层析(TLC)加以监测。反应产物过滤,避光真空干燥即获得5,5'-二氯二吡啶甲烷,得率约85%。

[0016] 实施例2

(5-硝基吡啶-3-甲醇及5,5'-二硝基二吡啶甲烷的制备)

5-硝基吡啶可以通过商业购买获得(南京锐马精细化工有限公司)。将0.92ml磷酰氯缓慢加入到2.9ml预先冷却至0℃的二甲基甲酰胺中。将8.2mmol 5-硝基吡啶溶解于1.0ml的二甲基甲酰胺中,然后缓慢加入前述预冷的磷酰氯溶液中,所形成的悬浮液在42℃加热90分钟,直至澄清的黄色溶液变成淡黄色的糊状物质。然后向此糊状物质中加入1ml的冰水,再缓慢加入10ml含有3.75克KOH的水溶液。将此混合物加热至煮沸后冷却,过滤,水洗,空气中干燥即可获得5-硝基吡啶-3-乙醛。

[0017] 将1.0克5-硝基吡啶-3-乙醛溶于5.0ml甲醇,持续加入固体硼氢化钠,直至过量。然后向反应物中加入50ml水,冷却至0℃,过滤,避光真空干燥获得5-硝基吡啶-3-甲醇,得率约87%。

[0018] 将1.0克5-硝基吡啶-3-甲醇加入到pH为5.5的磷酸缓冲液中,室温搅拌6小时,反应过程通过薄层层析(TLC)加以监测。反应产物过滤,避光真空干燥即获得5,5'-二硝基二吡啶甲烷,得率约80%。

[0019] 实施例3

(5-戊基吡啶-3-甲醇及5,5'-二戊基二吡啶甲烷的制备)

5-戊基吡啶可以通过商业购买获得(南京锐马精细化工有限公司)。将0.82ml磷酰氯缓慢加入到2.9ml预先冷却至0℃的二甲基甲酰胺中。将9.2mmol 5-戊基吡啶溶解于1.0ml

的二甲基甲酰胺中,然后缓慢加入前述预冷的磷酰氯溶液中,所形成的悬浮液在37℃加热40-60分钟,直至澄清的黄色溶液变成淡黄色的糊状物质。然后向此糊状物质中加入 1ml的冰水,再缓慢加入10ml含有3.75克KOH的水溶液。将此混合物加热至煮沸后冷却,过滤,水洗,空气中干燥即可获得5-戊基吡啶-3-乙醛。

[0020] 将1.0克5-戊基吡啶-3-乙醛溶于5.0ml甲醇,持续加入固体硼氢化钠,直至过量。然后向反应物中加入50ml水,冷却至0℃,过滤,避光真空干燥获得5-戊基吡啶-3-甲醇,得率约85%。

[0021] 将1.0克5-戊基吡啶-3-甲醇加入到pH为5.5的磷酸缓冲液中,室温搅拌10小时,反应过程通过薄层层析(TLC)加以监测。反应产物过滤,避光真空干燥即获得5,5'-二戊基双吡啶甲烷,得率约70%。

[0022] 实施例4

(N-甲氧基吡啶-3-甲醇及N,N'-二甲氧基-二吡啶甲烷的制备)

N-甲氧基吡啶可以通过商业购买获得(南京锐马精细化工有限公司)。将0.86ml磷酰氯缓慢加入到2.9ml预先冷却至0℃的二甲基甲酰胺中。将8.9mmol N-甲氧基吡啶溶解于1.0ml的二甲基甲酰胺中,然后缓慢加入前述预冷的磷酰氯溶液中,所形成的悬浮液在40℃加热60-90分钟,直至澄清的黄色溶液变成淡黄色的糊状物质。然后向此糊状物质中加入1ml的冰水,再缓慢加入10ml含有3.75克KOH的水溶液。将此混合物加热至煮沸后冷却,过滤,水洗,空气中干燥即可获得N-甲氧基吡啶-3-乙醛。

[0023] 将1.0克N-甲氧基吡啶-3-乙醛溶于5.0ml甲醇,持续加入固体硼氢化钠,直至过量。然后向反应物中加入50ml水,冷却至0℃,过滤,避光真空干燥获得N-甲氧基吡啶-3-甲醇,得率约80%。

[0024] 将1.0克N-甲氧基吡啶-3-甲醇加入到pH为5.5的磷酸缓冲液中,室温搅拌12小时,反应过程通过薄层层析(TLC)加以监测。反应产物过滤,避光真空干燥即获得N,N'-二甲氧基双吡啶甲烷,得率约70%。

[0025] 实施例5

(1-丁基-2-甲基吡啶-3-甲醇及1,1'-二丁基-2,2'-二甲基二吡啶甲烷的制备)

1-丁基-2-甲基吡啶可以通过商业购买获得(南京锐马精细化工有限公司)。将0.82ml磷酰氯缓慢加入到2.9ml预先冷却至0℃的二甲基甲酰胺中。将8.2mmol 1-丁基-2-甲基吡啶溶解于1.0ml的二甲基甲酰胺中,然后缓慢加入前述预冷的磷酰氯溶液中,所形成的悬浮液在42℃加热90分钟,直至澄清的黄色溶液变成淡黄色的糊状物质。然后向此糊状物质中加入1ml的冰水,再缓慢加入10ml含有3.8克KOH的水溶液。将此混合物加热至煮沸后冷却,过滤,水洗,空气中干燥即可获得1-丁基-2-甲基吡啶-3-乙醛。

[0026] 将1.0克1-丁基-2-甲基吡啶-3-乙醛溶于5.0ml甲醇,持续加入固体硼氢化钠,直至过量。然后向反应物中加入50ml水,冷却至0℃,过滤,避光真空干燥获得1-丁基-2-甲基吡啶-3-甲醇,得率约85%。

[0027] 将1.0克1-丁基-2-甲基吡啶-3-甲醇加入到pH为5.5的磷酸缓冲液中,室温搅拌6小时,反应过程通过薄层层析(TLC)加以监测。反应产物过滤,避光真空干燥即获得1,1'-二丁基-2,2'-二甲基双吡啶甲烷,得率约80%。

[0028] 实施例6

(4-溴吡啶-3-甲醇及4,4'-二溴二吡啶甲烷的制备)

将0.86ml磷酰氯缓慢加入到2.9ml预先冷却至0℃的二甲基甲酰胺中。将8.6mmol 4-溴吡啶(购于南京锐马精细化工有限公司)溶解于1.0ml的二甲基甲酰胺中,然后缓慢加入前述预冷的磷酰氯溶液中,所形成的悬浮液在37℃加热60分钟,直至澄清的黄色溶液变成淡黄色的糊状物质。然后向此糊状物质中加入1ml的冰水,再缓慢加入10ml含有3.75克KOH的水溶液。将此混合物加热至煮沸后冷却,过滤,水洗,空气中干燥即可获得4-溴吡啶-3-乙醛。

[0029] 将1.0克4-溴吡啶-3-乙醛溶于5.0ml甲醇,持续加入固体硼氢化钠,直至过量。然后向反应物中加入50ml水,冷却至0℃,过滤,避光真空干燥获得4-溴吡啶-3-甲醇,得率约90%。

[0030] 将1.0克4-溴吡啶-3-甲醇加入到pH为5.5的磷酸缓冲液中,室温搅拌6小时,反应过程通过薄层层析(TLC)加以监测。反应产物过滤,避光真空干燥即获得4,4'-二溴二吡啶甲烷,得率约85%。

[0031] 动物实验

材料

分别将实施例1-实施例6的产品用玉米油溶解配成5.0mg/ml口服储液备用。

[0032] 实验方法

将健康雄性200~250g重的4月龄大鼠130只,分成13组每组10只,随机分为模型对照组及分别用实施例1-实施例6的产品治疗的治疗组。每周清晨统计脱发数量,脱发数目以清晨用30℃温水冲洗5分钟,用纱布过滤计算脱发数量。

[0033] 测试脱发数量如下所示

	开始	第一周	第二周	第三周	第四周
对照样	0	570	679	789	953
实施例1	0	570	530	450	330
实施例2	0	530	510	430	312
实施例3	0	550	523	443	358
实施例4	0	590	540	469	374
实施例5	0	560	529	446	332
实施例6	0	558	510	421	341

通过实施例组与对照组4周的对比临床试验表面,本发明产品在治疗脂溢性脱发具有显著疗效,脱发速度得到降低,四周时间治疗,不仅能够防止脂溢性脱发症状的加重,而且能够大大缓解症状,迅速减缓脱发速度。因此,吡啶-3-甲醇、二吡啶甲烷及其衍生化合物在防脱效果上很有疗效。

[0034] 以上所述仅为本发明的一实施例,并不限制本发明,凡采用等同替换或等效变换的方式所获得的技术方案,均落在本发明的保护范围内。