



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102327262 A

(43) 申请公布日 2012. 01. 25

(21) 申请号 201110296499. 1

(22) 申请日 2011. 10. 08

(71) 申请人 合肥博太医药生物技术发展有限公
司

地址 230088 安徽省合肥市高新区潜水东路
26 号

(72) 发明人 董磊

(74) 专利代理机构 合肥天明专利事务所 34115
代理人 金凯

(51) Int. Cl.

A61K 31/404 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

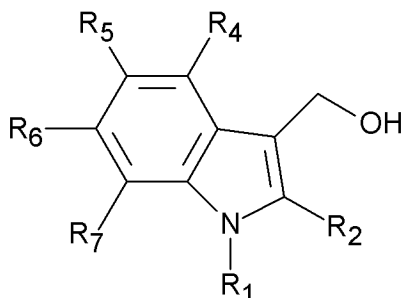
(54) 发明名称

吡啶-3- 甲醇、二吡啶甲烷及其衍生物在制备治疗糖尿病药物中的应用

(57) 摘要

本发明提出了吡啶-3- 甲醇、二吡啶甲烷及其衍生化合物在制备治疗糖尿病药物中的新的应用, 该药物能够保护机体免受肥胖等原因产生的自由基损伤引起的慢性炎症导致的胰岛素抵抗, 从而抑制糖尿病的发作或症状加重。吡啶-3- 甲醇和二吡啶甲烷及其衍生化合物在高糖高脂诱导的动物模型中取得很好的疗效, 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. 具有下述结构式 (I) 的吲哚-3-甲醇及其衍生物在制备治疗糖尿病药物中的应用,



(I)

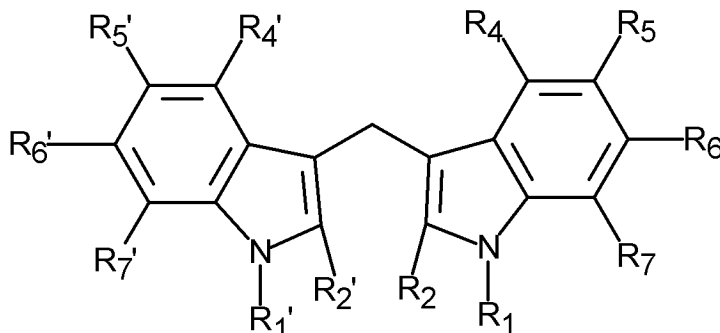
其中, R1、R2、R4、R5、R6、R7 各自为 H 或卤素取代基或硝基或 C1-C10 烷基或 C1-C10 烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在於:所述结构式 (I) 中,R5 为卤素取代基或硝基或 C1-C10 烷基或 C1-C10 烷氧基,R1、R2、R4、R6、R7 均为氢。

3. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在於:所述结构式 (I) 中,R1 为 C1-C10 烷基或 C1-C10 烷氧基,R2、R4、R5、R6、R7 均为氢。

4. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在於:所述结构式 (I) 中,R2 为 C1-C10 烷基或 C1-C10 烷氧基,R1、R4、R5、R6、R7 均为氢。

5. 具有下述结构式 (II) 的二吲哚甲烷及其衍生物在制备治疗糖尿病药物中的应用,



(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或硝基或 C1-C10 烷基或 C1-C10 烷氧基。

6. 根据权利要求 5 所述的应用,其特征在於:所述结构式 (II) 中,R5 和 R5' 同时为卤素取代基或硝基或 C1-C10 烷基或 C1-C10 烷氧基,R1、R2、R4、R6、R7、R1'、R2'、R4'、R6'、R7' 均为氢。

7. 根据权利要求 5 所述的应用,其特征在於:所述结构式 (II) 中,R1 和 R1' 同时为 C1-C10 烷基或 C1-C10 烷氧基,R2、R4、R5、R6、R7、R2'、R4'、R5'、R6'、R7' 均为氢。

8. 根据权利要求 5 所述的应用,其特征在於:所述结构式 (II) 中,R2 和 R2' 同时为 C1-C10 烷基或 C1-C10 烷氧基,R1、R4、R5、R6、R7、R1'、R4'、R5'、R6'、R7' 均为氢。

吲哚-3-甲醇、二吲哚甲烷及其衍生物在制备治疗糖尿病药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药技术领域,具体涉及吲哚-3-甲醇、二吲哚甲烷及其衍生物在制备治疗糖尿病的药物中的应用。

背景技术

[0002] 糖尿病是严重影响人民生命健康的疾病。近年来随着人们生活方式,饮食习惯的变化,糖尿病发病率有不断上升,发病年龄有不断年轻化的趋势。糖尿病总体上分为胰岛素依赖型(I型)和非胰岛素依赖型(II型)两大类,糖尿病患者中,90%以上是II型糖尿病患者。最近的基础研究证明,伴随肥胖等生理因素产生的脂质过氧化会导致长期,低水平的慢性炎症,长期累计的某些炎症因子可导致显著的胰岛素抵抗,使机体对胰岛素不敏感,继而引发糖尿病症状。因此针对这一发病机制,可以开发有针对性的治疗手段和治疗药物。

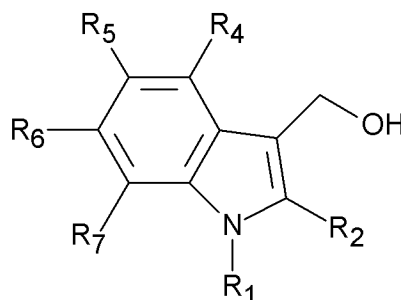
[0003] 吲哚-3-甲醇(I3C)和二吲哚甲烷(DIM)是来自于云台属,十字花科植物的天然产物,长期以来这类物质作为保健食品添加剂在西方社会被广泛使用,具有明显的保健,抗癌等功效。最近的研究发现,这一类物质可以通过调节体内抗氧化基因的表达,有效清除细胞由于脂质过氧化等原因产生的各种自由基,结合上述糖尿病的胰岛素抵抗的机制,原理上,I3C和DIM类的化合物可以通过抑制自由基引起的炎症,减轻胰岛素抵抗,缓解糖尿病的症状,因此可以作为一种治疗糖尿病的药物进行开发。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种能够通过调节体内抗氧化基因的表达,有效清除细胞由于脂质过氧化等原因产生的各种自由基,通过抑制自由基引起的炎症,减轻胰岛素抵抗,从而能够缓解糖尿病的症状的小分子药物即吲哚-3-甲醇、二吲哚甲烷及其衍生物在制备治疗糖尿病的药物中的应用。

[0005] 本发明的具有结构式(I)的吲哚-3-甲醇及其衍生物在制备治疗糖尿病药物中的应用,结构式(I)中,R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇各自为H或卤素取代基或硝基或C₁-C₁₀烷基或C₁-C₁₀烷氧基。

[0006]



(I)

[0007] 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;

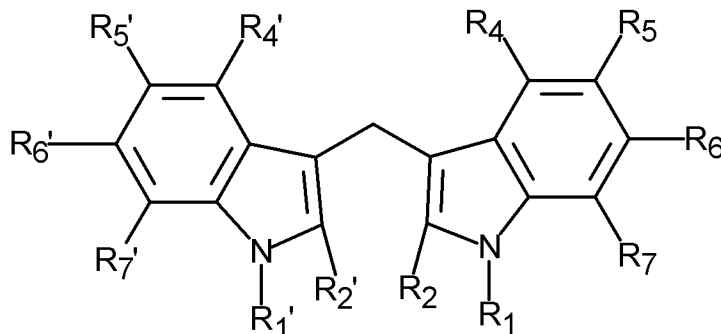
[0008] 当R5为卤素取代基或硝基或C1-C10烷基或C1-C10烷氧基,R1、R2、R4、R6、R7均为氢,此时,该结构式(I)所示的化合物包括:5-氯-吡啶-3-甲醇,5-溴-吡啶-3-甲醇、5-氟-吡啶-3-甲醇;5-硝基-吡啶-3-甲醇;5-甲基-吡啶-3-甲醇,5-乙基-吡啶-3-甲醇,5-丙基-吡啶-3-甲醇,5-丁基-吡啶-3-甲醇,5-戊基-吡啶-3-甲醇、5-甲氧基-吡啶-3-甲醇、5-乙氧基-吡啶-3-甲醇、5-丙氧基-吡啶-3-甲醇、5-丁氧基-吡啶-3-甲醇、5-戊氧基-吡啶-3-甲醇等;

[0009] 当R1为C1-C10烷基或C1-C10烷氧基,R2、R4、R5、R6、R7均为氢,此时,该结构式(I)所示的化合物包括:N-甲基-吡啶-3-甲醇、N-乙基-吡啶-3-甲醇、N-丙基-吡啶-3-甲醇、N-丁基-吡啶-3-甲醇、N-戊基-吡啶-3-甲醇、N-甲氧基-吡啶-3-甲醇、N-乙氧基-吡啶-3-甲醇、N-丙氧基-吡啶-3-甲醇、N-丁氧基-吡啶-3-甲醇、N-戊氧基-吡啶-3-甲醇等;

[0010] 当R2为C1-C10烷基或C1-C10烷氧基,R1、R4、R5、R6、R7均为氢,此时,该结构式(I)所示的化合物包括:2-甲基-吡啶-3-甲醇、2-乙基-吡啶-3-甲醇、2-丙基-吡啶-3-甲醇、2-丁基-吡啶-3-甲醇、2-戊基-吡啶-3-甲醇、2-甲氧基-吡啶-3-甲醇、2-乙氧基-吡啶-3-甲醇、2-丙氧基-吡啶-3-甲醇、2-丁氧基-吡啶-3-甲醇、2-戊氧基-吡啶-3-甲醇等;

[0011] 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糖尿病药物中的应用,

[0012]



(II)

[0013] 其中,R1、R2、R4、R5、R6、R7、R1'、R2'、R4'、R5'、R6'、R7'各自为氢或卤素取代基或硝基或C1-C10烷基或C1-C10烷氧基。

[0014] 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;

[0015] 当R5和R5'同时为卤素取代基或硝基或C1-C10烷基或C1-C10烷氧基,R1、R2、R4、R6、R7、R1'、R2'、R4'、R6'、R7'均为氢,此时,结构式(II)所示化合物包括:5,5'-二氯-二吡啶甲烷、5,5'-二溴-二吡啶甲烷或5,5'-二氟-二吡啶甲烷;5,5'-二硝基-二吡啶甲烷;5,5'-二甲基-二吡啶甲烷、5,5'-二乙基-二吡啶甲烷、5,5'-二丙基-二吡啶甲烷、5,5'-二丁基-二吡啶甲烷、5,5'-二戊基-二吡啶甲烷、5,5'-二甲氧基-二吡啶

甲烷、5,5'-二乙氧基-二咪唑甲烷、5,5'-二丙氧基-二咪唑甲烷、5,5'-二丁氧基-二咪唑甲烷或5,5'-二戊氧基-二咪唑甲烷等。

[0016] 当R1和R1'同时为C1-C10烷基或C1-C10烷氧基,R2、R4、R5、R6、R7、R2'、R4'、R5'、R6'、R7'均为氢,此时,结构式(II)所示化合物包括:N,N'-二甲基-二咪唑甲烷、N,N'-二乙基-二咪唑甲烷、N,N'-二丙基-二咪唑甲烷、N,N'-二丁基-二咪唑甲烷、N,N'-二戊基-二咪唑甲烷、N,N'-二甲氧基-二咪唑甲烷、N,N'-二乙氧基-二咪唑甲烷、N,N'-二丙氧基-二咪唑甲烷、N,N'-二丁氧基-二咪唑甲烷或N,N'-二戊氧基-二咪唑甲烷等。

[0017] 当R2和R2'同时为C1-C10烷基或C1-C10烷氧基,R1、R4、R5、R6、R7、R1'、R4'、R5'、R6'、R7'均为氢,此时,结构式(II)所示化合物包括:2,2'-二甲基-二咪唑甲烷、2,2'-二乙基-二咪唑甲烷、2,2'-二丙基-二咪唑甲烷、2,2'-二丁基-二咪唑甲烷、2,2'-二戊基-二咪唑甲烷、2,2'-二甲氧基-二咪唑甲烷、2,2'-二乙氧基-二咪唑甲烷、2,2'-二丙氧基-二咪唑甲烷、2,2'-二丁氧基-二咪唑甲烷或2,2'-二戊氧基-二咪唑甲烷等。

[0018] 本发明的咪唑-3-甲醇、二咪唑甲烷及其衍生物在制备治疗糖尿病药物中的应用,单一的化合物咪唑-3-甲醇或二咪唑甲烷或其衍生物的一种的使用能够治疗糖尿病,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。

[0019] 使用商业上可得的咪唑取代物来合成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咪唑取代物的方法制备。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。

[0020] 本发明所提供的化合物是通过使用二甲基甲酰胺缩合咪唑取代物来合成制备取代的咪唑-3-乙醛,被取代的咪唑-3-乙醛产物通过使用甲醇以及硼氢化钠处理还原其醛基从而得到I3C的取代衍生物。咪唑-3-甲醇(I3C)在体内胃酸环境中很不稳定,可发生缩合反应形成低聚物3,3'-二咪唑甲烷。本发明的二咪唑甲烷(DIM)的取代衍生物是通过缩合咪唑-3-甲醇(I3C)的取代产物加以合成,这可以通过采取例如PH值5.5左右的磷酸盐缓冲液处理等方法实现(I3C及DIM的衍生物制备参考美国专利US 5948808)。

[0021] 采用本发明的咪唑-3-甲醇(I3C)、二咪唑甲烷(DIM)及其衍生物,与多种药理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糖尿病症状明显降低的量,具有常规技术的研究人员将能够确定本项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。本发明所提供的试剂还可以和其他试剂例如常规降糖药治疗药物联合给药,以使糖尿病发病程度有效降低。

[0022] 本发明通过体内对高糖高脂诱导的糖尿病模型进行例证。此处的动物包括但是不

限于：小鼠，大鼠，驯养动物包括但是不限于猫，狗，以及其它一些动物例如但是不限于牛，羊，猪，马，灵长类动物例如但是不限于猴子和人。

[0023] 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糖尿病药物中的新的应用，该药物能够保护机体免受肥胖等原因产生的自由基损伤引起的慢性炎症导致的胰岛素抵抗，从而抑制糖尿病的发作或症状加重。吡啶-3-甲醇和二吡啶甲烷及其衍生物在高糖高脂诱导的动物模型中取得很好的疗效，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

[0024] 下面的实验例用以解释本发明，但是并非对本发明实质内容的限制。

[0025] 【化合物制备】

[0026] 实施例 1

[0027] (5-氯吡啶-3-甲醇及 5,5'-二氯二吡啶甲烷的制备)

[0028] 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。

[0029] 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%。

[0030] 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%。

[0031] 实施例 2

[0032] (5-硝基吡啶-3-甲醇及 5,5'-二硝基二吡啶甲烷的制备)

[0033] 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。

[0034] 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%。

[0035] 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'-二硝基双吡啶甲烷，得率约 80%。

[0036] 实施例 3

[0037] (5-戊基吡啶-3-甲醇及 5,5'-二戊基-二吡啶甲烷的制备)

[0038] 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。

[0039] 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%。

[0040] 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%。

[0041] 实施例 4

[0042] (N-甲氧基吡啶-3-甲醇及 N,N'-二甲氧基-二吡啶甲烷的制备)

[0043] 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。

[0044] 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%。

[0045] 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%。

[0046] 实施例 5

[0047] (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)

[0048] 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。

[0049] 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%。

[0050] 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%。

[0051] 实施例6

[0052] (4-溴吡啶-3-甲醇及4,4'-二溴二吡啶甲烷的制备)

[0053] 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。

[0054] 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%。

[0055] 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%。

[0056] 【动物实验例】

[0057] (I3C、DIM及其衍生化合物的口服液体制剂对高糖高脂诱导的糖尿病模型的治疗)

[0058] 将I3C、DIM、5-氯吡啶-3-甲醇(5-Cl-I3C),5,5'-二氯二吡啶甲烷(5,5'-Cl-DIM),

[0059] 5-戊基吡啶-3-甲醇(5-C5-I3C),5,5'-二戊基-二吡啶甲烷(5,5'-C5-DIM),5-甲氧基吡啶-3-甲醇(5-MOE-I3C),5,5'-二甲氧基-二吡啶甲烷(5,5'-MOE-DIM),5-硝基吡啶-3-甲醇(5-NO-I3C),5,5'-二硝基二吡啶甲烷(5,5'-NO-DIM),N-甲基吡啶-3-甲醇(N-Me-I3C)及N,N'-二甲基-二吡啶甲烷(N,N'-Me-DIM),N-甲氧基吡啶-3-甲醇(N-Moe-I3C),N,N'-二甲氧基-二吡啶甲烷(N,N'-Moe-DIM),2-戊基吡啶-3-甲醇(2-C5-I3C),2,2'-二戊基-二吡啶甲烷(2,2'-C5-DIM),2-甲氧基吡啶-3-甲醇(2-MOE-I3C),2,2'-二甲氧基-二吡啶甲烷(2,2'-MOE-DIM),1-丁基-2-甲基吡啶-3-甲醇(1Bu-2Me-I3C)及1,1'-二丁基-2,2'-二甲基二吡啶甲烷(1,1' Bu-2,2' Me-DIM),4-溴吡啶-3-甲醇(4Br-I3C)及4,4'-二溴二吡啶甲烷(4,4' Br-DIM)用玉米油溶解配成2.0mg/ml口服储液备用。取雌性新西兰大白兔144只,体重1.8kg-2.0kg,将动物随机分成24组,每组6只,即正常对照组,糖尿病模型组、分别用I3C、DIM、5-氯吡啶-3-甲醇(5-Cl-I3C),5,5'-二氯-二吡啶甲烷(5,5'-Cl-DIM),5-戊基-吡啶-3-甲醇(5-C5-I3C),5,5'-二戊基-二吡啶甲烷(5,5'-C5-DIM),5-甲氧基-吡啶-3-甲醇(5-MOE-I3C),5,5'-二甲氧基-二吡啶甲烷(5,5'-MOE-DIM),5-硝基-吡啶-3-甲醇(5-NO-I3C),5,5'-二硝基-二吡啶甲烷(5,5'-NO-DIM),N-甲基-吡啶-3-甲醇(N-Me-I3C)及N,N'-二甲基-二吡啶甲烷(N,N'-Me-DIM),N-甲氧基-吡啶-3-甲醇(N-MOE-I3C),N,N'-二

甲氧基-二吡啶甲烷 (N, N' -MOE-DIM), 2-戊基-吡啶-3-甲醇 (2-C5-I3C), 2, 2'-二戊基-二吡啶甲烷 (2, 2' -C5-DIM), 2-甲氧基-吡啶-3-甲醇 (2-MOE-I3C), 2, 2'-二甲氧基-二吡啶甲烷 (2, 2' -MOE-DIM), 1-丁基-2-甲基-吡啶-3-甲醇 (1Bu-2Me-I3C) 及 1, 1'-二丁基-2, 2'-二甲基-二吡啶甲烷 (1, 1' Bu-2, 2' Me-DIM), 4-溴-吡啶-3-甲醇 (4Br-I3C) 及 4, 4'-二溴-二吡啶甲烷 (4, 4' Br-DIM) 治疗的治疗组。正常对照组利用常用饲料 (兔用标准常用饲料, Standard Laboratory Chow for Rabbits, Shanghai Shengwang Experimental Animal Ranch (P. R. China) 公司) 进行饲养。模型组动物和各治疗实验组供给在上述兔用标准实验饲料中含有 10% 的猪油和 37% 的蔗糖的高脂糖饲料, 口服化合物进行治疗。在实验开始后 (0 周后)、4 周后、8 周后、12 周后、16 周后、20 周后及 24 周后, 使各组兔绝食一夜, 从耳动脉进行采血, 使用市售的利用酶法的葡萄糖测定试剂盒 (Glucose Determination Kit (Glucose oxidase-peroxidase method), Shanghai Rongsheng Biotech Inc. (P. R. China) 公司制造), 测定血浆中的葡萄糖浓度 (mg/dl), 实验结果如表 1 所示

[0060] 表 1 : I3C、DIM 及其衍生物水溶性制剂腹腔给药的药效测定

[0061]

组别	0 周	4 周	8 周	12 周	16 周	20 周	24 周
正常组	53.2±5.6	62.6±6.3	49.5±4.6	71.2±10.4	59.8±11.4	66.9±9.2	54.3±8.7
模型组	52.6±6.1	108.8±12.3	116.5±9.7	120.5±9.6	126.8±8.0	132.6±7.7	131.3±8.5
I3C	56.5±9.1	82.3±4.3	83.7±7.8	76.4±9.5	72.1±5.6	69.7±9.7	70.6±6.9
DIM	58.2±6.6	79.4±8.3	72.4±5.9	70.8±7.8	71.2±5.6	66.4±9.4	62.5±7.4
5-C1-I3C	61.6±11.3	91.6±7.8	87.4±8.3	88.9±12.4	82.5±3.5	79.6±5.9	80.3±7.5
5,5' -C1-DIM	51.1±7.3	99.6±4.6	92.7±5.7	89.8±11.4	89.4±7.5	79.5±4.6	85.7±2.9
5-C5-I3C	54.5±6.4	81.3±5.4	81.7±7.4	73.4±9.1	74.1±6.6	69.3±9.1	71.6±6.3
5,5' -C5-DIM	58.4±5.3	73.4±8.3	71.4±6.9	72.8±7.4	75.2±4.6	65.4±9.5	62.3±7.1
5-MOE-I3C	53.3±5.4	80.1±6.4	78.7±8.4	83.4±5.1	76.1±5.2	79.3±7.1	71.6±6.8
5,5' -MOE-DIM	54.4±6.1	74.6±5.1	74.4±5.3	82.6±4.4	75.5±5.8	75.4±8.5	65.3±5.1
5-NO-I3C	58.7±5.9	62.4±7.1	88.5±5.2	72.5±3.2	74.5±7.9	66.1±5.7	71.7±7.2
5,5' -NO-DIM	48.2±5.7	77.7±6.9	82.6±8.9	75.3±9.7	68.8±5.9	71.5±7.8	73.2±6.3
N-Me-I3C	68.2±5.4	78.4±9.3	76.4±6.7	77.8±8.3	76.8±6.5	68.5±9.4	68.3±8.1
N, N' -Me-DIM	63.1±3.7	81.1±7.4	76.3±8.8	85.3±5.4	77.3±9.4	78.6±7.5	76.6±6.7
N-MOE-I3C	55.4±6.8	69.0±11.4	88.9±7.9	93.8±4.9	91.4±6.8	89.2±10.3	86.6±9.6
N, N' -MOE-DIM	73.1±7.9	99.2±13.1	102.3±6.4	92.9±7.8	89.5±10.4	90.6±7.3	93.6±9.3

2-C5-I3C	62.6±5.6	78.4±6.7	85.9±4.8	66.3±7.9	73.6±10.3	82.4±8.1	66.4±9.5
2,2'-C5-DIM	42.5±5.8	88.3±6.3	79.7±13.1	68.5±8.4	75.4±6.9	77.4±8.3	62.4±6.3
2-MOE-I3C	51.3±4.7	85.4±5.1	81.6±6.3	74.4±8.1	75.7±6.8	69.6±9.6	76.6±7.3
2,2'-MOE-DIM	64.3±7.4	83.1±8.2	84.4±8.4	85.3±5.3	77.5±7.2	79.4±7.9	72.6±6.4
1Bu-2Me-I3C	66.3±6.8	79.5±5.7	82.7±8.6	85.5±5.8	88.4±6.8	86.4±4.1	81.9±8.9
1,1' Bu-2,2' Me-DIM	49.1±7.5	72.7±7.9	100.6±9.1	85.3±8.9	92.3±7.1	73.4±9.6	88.2±6.8
4Br-I3C	67.6±4.7	105.4±9.5	102.5±7.3	100.6±5.8	89.7±8.3	98.4±8.9	99.2±7.1
4,4' Br-DIM	52.4±5.6	92.3±7.9	88.4±6.7	78.1±12.3	76.4±9.0	73.8±6.9	77.4±3.6

[0062]

[0063] 数据均以平均值 ± 标准差的形式加以显示,显著性差异通过 ANOVA 检验加以确定。

[0064] 当 $P \leq 0.05$ 时,视为具有显著性差异。

[0065] 治疗结果表明,经 I3C、DIM 或其衍生物治疗后的糖尿病动物模型血糖水平明显降低 ($P \leq 0.05$),说明使用 I3C、DIM 或其衍生物能较好的治疗糖尿病。