

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/275

C07C255/61

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98807919.4

[43]公开日 2000年9月6日

[11]公开号 CN 1265589A

[22]申请日 1998.8.3 [21]申请号 98807919.4

[30]优先权

[32]1997.8.13 [33]US [31]60/055,568

[32]1998.1.15 [33]US [31]60/071,364

[86]国际申请 PCT/US98/16015 1998.8.3

[87]国际公布 WO99/08673 英 1999.2.25

[85]进入国家阶段日期 2000.2.3

[71]申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 K·S·阿特瓦尔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 杨九昌

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 4-[[[(氰基亚氨基)][(1,2,2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈的对映体

[57]摘要

4-[[[(氰基亚氨基)][(1,2,2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈的(R)-对映体以及相应的(S)-对映体用于促进毛发生长,如对于男性秃顶。

ISSN 1000-8-4274

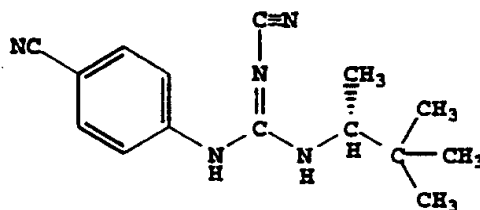


权 利 要 求 书

1. 4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈的 (R) - 对映体或其药用盐。

2. 权利要求 1 的 (R)-对映体, 基本上与其相应的 S-对映体分离。

5 3. 权利要求 1 的 (R)-对映体具有如下结构:



其为基本上纯的形式。

4. 权利要求 1 的 (R)-对映体, 其对映体纯度至少为 99%。

10 5. 含有权利要求 1 所述 (R)-对映体和药用载体的药物组合物。

6. 一种药物的联合形式, 其中包括权利要求 1 所述的 R-对映体, 及与其联合的另一种毛发生长促进剂。

7. 促进毛发生长的方法, 该方法包括给需要此治疗的患者使用治疗有效量的 4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈的 (R)-对映体, 或其药用盐。

8. 权利要求 7 所述的方法, 其中 (R)-对映体经系统或局部给药。

9. 权利要求 7 所述的方法, 其中 (R)-对映体经局部给药。

10. 权利要求 7 所述的方法, 其中 (R)-对映体以霜剂、洗剂、液体制剂或软膏制剂的形式给药。

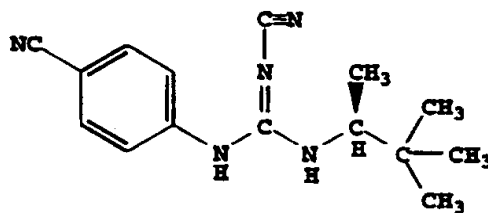
20 11. 治疗男性秃顶的方法, 包括给需要治疗的患者使用治疗有效量的权利要求 1 所述的 R-对映体。

12. 4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈的 (S) - 对映体或其药用盐。

13. 权利要求 12 的 (S)-对映体, 基本上与其相应的 (R)-对映体分离。

25 14. 权利要求 12 的 (S)-对映体具有如下结构:

000000



其为基本上纯的形式。

15. 权利要求 12 的 (S)-对映体, 其对映体纯度至少为 99%。

5 16. 含有权利要求 12 所述 (S)-对映体和药用载体的药物组合物。

17. 一种药物的联合形式, 其中包括权利要求 12 所述的 S-对映体, 及与其联合的另一种毛发生长促进剂。

18. 促进毛发生长的方法, 该方法包括给需要此治疗的患者使用治疗有效量的 4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄胺的 (S)-对映体, 或其药用盐。

10

19. 权利要求 18 所述的方法, 其中 (S)-对映体经系统或局部给药。

20. 权利要求 18 所述的方法, 其中 (S)-对映体经局部给药。

21. 权利要求 18 所述的方法, 其中 (S)-对映体以霜剂、洗剂、液体制剂或软膏制剂的形式给药。

15

22. 治疗男性秃顶的方法, 包括给需要治疗的患者使用治疗有效量的权利要求 12 所述的 S-对映体。



说明书

4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈的对映体

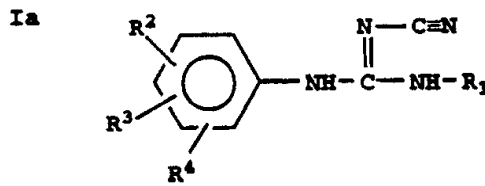
5 发明领域

本发明涉及 4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈的 (R)-和 (S)-对映体, 含有它们的药物组合物, 以及使用这些对映体促进毛发生长的方法。

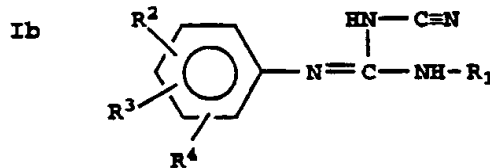
发明背景

10 钾离子通道启动剂如米诺地尔 (Upjohn), 吡那地尔 (Lilly) 和二氮嗪 (Shiseido and Schering-Plough) 以其毛发生长刺激活性著称。因此, 美国专利 4596812 和 4139619 公开了米诺地尔在治疗男性秃顶、斑秃和女性脱发中的用途。美国专利 4057636 公开了吡那地尔。DE3827467A 公开了米诺地尔和氢化可地松或类视色素的联合形式。

15 Atwal 等的美国专利 5011837 公开了芳基氰基胍类, 它们具有钾离子通道激活活性, 并用于高血压和其它心血管疾病、多种中枢神经系统疾病、肾脏和泌尿问题治疗以及促进毛发的生长, 例如, 用于治疗男性秃顶 (斑秃)。这些芳基氰基胍类具有如下结构:

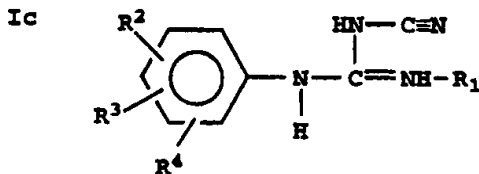


及其互变异构体:



00000000

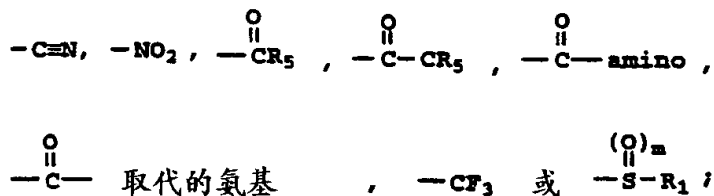
和



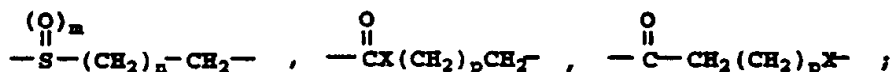
包括其药用盐，其中

5 R_1 是烷基、链烯基、链炔基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烷基或环烷基烷基；

R_2 是



10 R_3 和 R_4 彼此独立地选自 $-R_2$ 、氢原子、烷基、链烯基、链炔基、卤代烷基、卤素、烷氧基、 $-NH$ 烷基、 $-N-(\text{烷基})_2$ 、 $-S$ 烷基、 $-O$ 芳基-烷基、 $-S$ 芳基烷基或 $-S$ 芳基、 $-O$ 芳基、 $-NH$ 芳基-烷基，或者 R_2 和 R_3 一起与它们连接的两个碳原子形成环基团，该基团选自



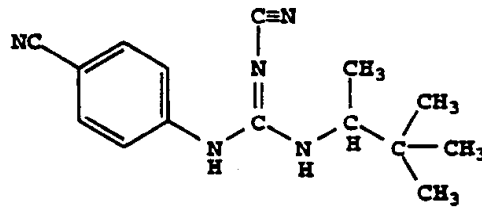
15 其中 $m=1$ 或 2 ,

$n=3-5$,

$p=2-4$,

X 是 O 、 NR_5 、 CH_2 ；而 R_5 是氢原子或 R_1 。

20 美国专利 5011837 的实施例 1 公开了 4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]苄腈]的制备：



其为外消旋混合物的形式。

5 PCT 申请 WO 92/02225 公开了钾离子通道启动剂和 5- α -还原酶抑制剂结合促进毛发生长。

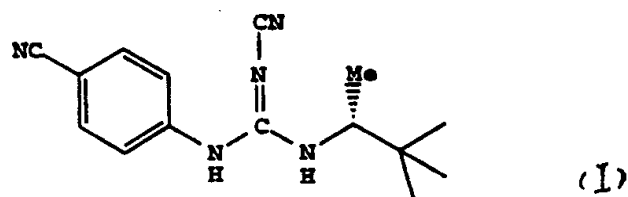
PCT 申请 WO 92/09259A 公开了雄激素阻断剂和钙离子通道激活剂刺激毛发生长的用途。

发明描述

10 按照本发明，令人意外地发现 4-[[[(氰基亚氨基)(1,2,2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈，包括其药用盐的 (R)-对映体具有显著的毛发生长促进活性，其活性优于相应的 (S)-对映体及这些对映体的外消旋混合物。实际上，已发现 (R)-对映体在刺激毛囊产生毛发生长方面比相应的 (S)-对映体本质上更快，令人惊奇地并出乎意料地更有效。

本发明的上述 (R)-对映体具有 I 结构：

15



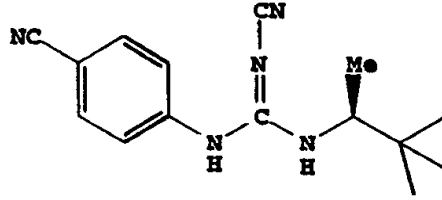
此 (R)-对映体 I 是基本上纯的形式，即至少含 99% 纯 (R)-对映体和最多含 1% (S)-对映体。

20 此外，按照本发明，已发现 4-[[[(氰基亚氨基)(1,2,2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈，包括其药用盐的 (S)-对映体具有优异的毛发生长促进活性。



本发明的上述(S)-对映体具有结构 II:

II



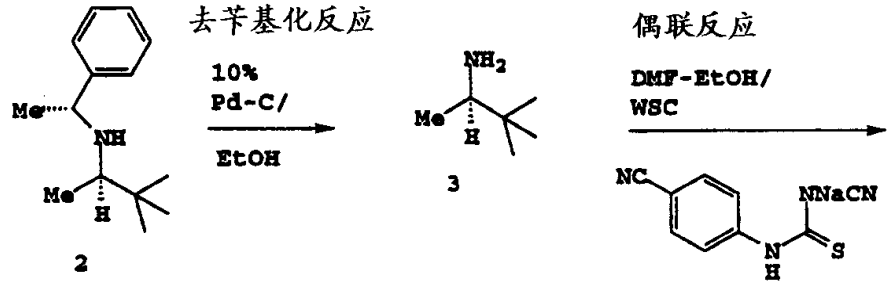
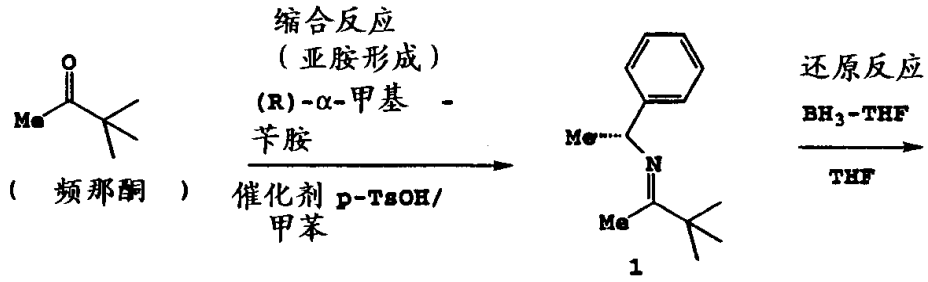
5 此(S)-对映体 II 是基本上纯的形式, 即至少含 99%纯(S)-对映体和最多含 1%(R)-对映体。

本发明的对映体与多种无机或有机酸形成盐。虽然其它盐也可以用于分离和纯化产物, 但是优选无毒的药用盐。这些药用盐包括与盐酸、甲磺酸、硫酸、乙酸、马来酸等形成的盐。这些盐通过此产物与等当量的酸在这些盐能形成沉淀的介质中反应获得。

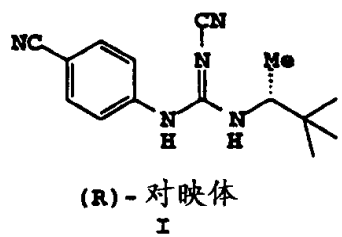
10 本发明还包括含 4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈或其药用盐的(R)-对映体以及药用载体的药物组合物。

此外, 本发明也包括含 4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈或其药用盐的(S)-对映体以及药用载体的药物组合物。

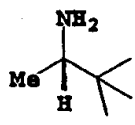
15 本发明的(R)-对映体, 即(R)-4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈可以按照下列反应顺序制备:



(按照US 5,011,837的实施例1
部分A所述制备)

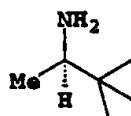


本发明的 4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄胺的 (S)-对映体可以按照上述制备 (R)-对映体的反应顺序制备，
5 不同的是用 (S)- α -甲基苄胺代替 (R)- α -甲基苄胺，最终形成



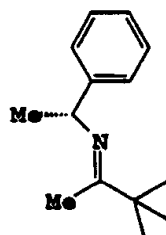
其与 4-氰基-N'-(4-氰基苄基)硫脲单钠盐反应形成 (S)-对映体 (II)。
10 本发明的 (R)-对映体 I 或本发明的 (S)-对映体 II 可以与其它毛发生长促进化合物一起配制。这些化合物如钾离子通道启动剂米诺地尔 (Upjohn) 和/或二氮嗪 (Shiseido and Schering-Plough)，以及色满卡林和吡那地尔；5- α -还原酶抑制剂如非那胸胺 (Merck's Proscar®)，特拉唑嗪盐酸盐 (Abbott's Hytrin®) 或多沙唑嗪甲磺酸盐 (Pfizer's

A. (R)-1, 2, 2-三甲基丙基胺

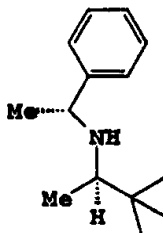


按照 Manley 和 Quast (J. Med. Chem. 1992, 35, 2327-2340) 所述
 5 方法, 稍加改善, 制备此标题化合物。将频那酮 (29g, 290mmol)、(R)- α -甲基苄基胺 (17.6g, 145mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (300mg) 在甲苯 (150ml) 中的混合物, 用 Dean-Stark 分离器回流 3 天 (以从此反应混合物中除去水)。蒸发溶剂并将此残余物在约 120-2 °C (9mm) 蒸馏得到 21g (71%收率) 的

10

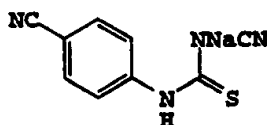


为无色油状物。将此物质溶解于无水 THF (210ml) 中并在 0-2 °C 用硼
 烷-THF 复合物 (1M, 206ml, 206mmol) 处理。让此混合物的温度回到室
 温, 搅拌 5 小时并真空浓缩。向所得油状残余物中小心加入乙醇 (300ml),
 15 并将此混合物回流 1 小时并再次真空浓缩。将此残余物在碱性氧化铝 (活
 性级 1/己烷) 上进行色谱纯化得到无色油状物。质子 NMR 和 HPLC (YMC C18
 S3 4.6X50 mm 柱/水-甲醇-磷酸 90:10:0.2 至 10:90:0.2 梯度) 表明此
 物质被约 10% 的 (S, R)-非对映异构体污染。因此, 将此混合物再进行闪
 式色谱 (硅胶/己烷-乙酸乙酯-三乙胺 95:5:0.1) 得到



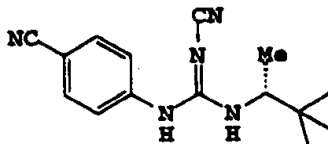
(11.45g, 55.8mmol, 收率 54%)。上述化合物(11.45g)和 10%钯碳(1.5g)加入乙醇(230ml)中,并在氢气中搅拌 12 小时。将此混合物过滤
5 并将含标题化合物的滤液(约 230ml)用于下步反应,该滤液为约 0.24M 的乙醇溶液(假设收率 100%)。

B. N-氰基-N'-(4-氰基苄基)硫脲单钠盐



10 按照美国专利 5011837 的实施例 1 部分 A 制备此标题化合物。

C. (R)-4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄腈



15 向部分 B 化合物(6.0g, 26.8mmol)的 DMF(150ml)溶液中,依次加入部分 A 化合物的溶液(约 0.24M 的乙醇溶液, 112ml, 26.8mmol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(WSC)(6.0g, 31.3mmol)。将此混合物室温下搅拌 3 小时,用乙酸乙酯稀释,并用 1N 盐酸、水和盐水依次洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,浓缩并将此粗品通过闪式色谱

在硅胶上(己烷-乙酸乙酯-三乙胺 75:25:0.2)纯化得到无色泡沫。将此物质用异丙醇重结晶得到标题化合物, 为白色固体(4.15g, 57.6%), mp 159-160°C; $[\alpha]_D -180^\circ C=1$, MeOH; 通过手性 HPLC 测定的对映体纯=99%(ChiralPak AD 柱/己烷-异丙醇-三乙胺 80:20:0.2);

5

MS: 270 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.65 (br s, 1H), 7.69 (d, 2H, J=8.79 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.79 Hz), 4.93 (br d, 1H), 3.83 (m, 1H), 1.10 (d, 1H, J=6.45 Hz), 0.90 (s, 9H).

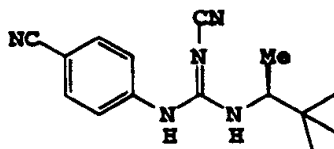
元素分析: C₁₅H₁₉N₅:

理论值	C, 66.89	H, 7.11	N, 26.00
实测值	C, 66.71	H, 7.14	N, 25.98

实施例 2

(S)-4-[[[(氰基亚氨基)[(1, 2, 2-三甲基丙基)氨基]甲基]氨基]苄

10 腈



15 此标题化合物由实施例 1 部分 B 的化合物和 (S)-1, 2, 2-三甲基丙基胺(按照 Manley 和 Quast, J. Med. Chem. 1992, 35, 2327-2340 制备)通过与实施例 1 部分 C 描述的方法制备。获得的产物为无色固体, mp 158-159°C; $[\alpha]_D +189^\circ C=1$, MeOH; 通过手性 HPLC 测定的对映体纯=99.4%(ChiralPak AD 柱/己烷-异丙醇-三乙胺 80:20:0.2);

MS: 270 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.43 (br s, 1H), 7.69 (d, 2H, J=8.79 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.79 Hz), 4.93 (br d, 1H), 3.83 (m, 1H), 1.10 (d, 1H, J=6.45 Hz), 0.90 (s, 9H).



实施例 3

实施例 1 的 (R)-对映体和实施例 2 的 (S)-对映体在动物模型中对毛发生长作用的比较

如下实验的目的是比较和评价实施例 1 的 (R)-对映体和实施例 2 的 (S)-对映体在动物模型中对毛发生长的体内作用。在 C3H 小鼠中比较这两种对映体对毛发生长的局部作用。

动物模型

C3H 小鼠是研究毛发生长的有用的模型。其此用途是基于以下事实：此动物的皮肤色素沉着是由毛囊的黑素细胞提供的，而不是表皮提供的。在毛发生长终期或毛囊的休止期，皮肤是粉红色的。在毛发生长初期或生长期的早期，皮肤突然变为灰色，且当毛发生长初期期进一步发展时，皮肤的颜色变暗。在此研究中，用目测作为毛发生长初期诱导的体内实验。此外，随着毛发生长初期进展，皮肤的厚度增加，由薄毛发生长终期皮肤变为可检测的厚毛发生长初期皮肤。因此，根据皮肤颜色和皮肤的显微厚度，由这些小鼠提供了灵敏的、可等量的和方便的毛发生长期期的评价方法。

使用 20 只一组，六至七周龄的雄性 C3H 小鼠，其毛囊处于毛发生长的休止期。在其生命的此阶段，毛囊保持在毛发生长终期期多达 30 天或更长。这为筛选药物提供了适当的可视时间。改善毛发生长的化合物刺激毛囊从毛发生长终期到毛发生长初期期。此刺激通过毛囊周期的毛发生长终期期缩短证明。

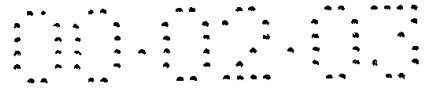
用氯胺酮/甲苯噻嗪(100mg/kg 和 12mg/kg) 腹膜内给药麻醉动物，而其限定的背侧区域的毛发被齐根剪掉。

将 50 微升的 2%的实施例 1 的 (R)-对映体和 2%的实施例 2 的 (S)-对映体以及载体本身施用于背侧区域，给粉红色皮肤的动物进行局部治疗，每天 1 次，每周 5 天。使用的载体是乙醇/丙二醇/水，60/30/10。治疗持续至少 4-5 周。

每天观察对动物的副作用及被测位置的变化。记录所有的观察结果。每周评价被测位置皮肤颜色及毛发生长的变化。在此以及中，用目测的皮肤从粉红色变为灰色及所导致的毛发生长来评价药物作用。

结果

在治疗期间，诱发了毛囊刺激的动物的百分率在附图中给出。在这



两种对映体之间观察到的最显著的现象是发生毛囊刺激的时间不同。实施例 1 的 (R)-对映体的开起作用时间为第 7 天，而实施例 2 的 (S)-对映体是第 11 天。载体对照开始作用的时间时间第 28 天。用实施例 1 的 (R)-对映体治疗的第 11 天，在 40% 的被测小鼠中引起的毛囊刺激，而实施例 2 的 (S)-对映体只是 5%。第 14 天，用实施例 1 的 (R)-对映体治疗的 50% 的动物表现出毛囊刺激，而实施例 2 的 (S)-对映体是 25%。第 28 天，用实施例 1 的 (R)-对映体治疗的 85% 的动物表现出毛囊刺激，而实施例 2 的 (S)-对映体是 65%。因此，在整个治疗期间，实施例 1 的 (R)-对映体治疗组比实施例 2 的 (S)-对映体治疗组显示了更高的毛囊刺激机率。

附图显示了每天局部使用 1 次实施例 1 的 (R)-对映体和实施例 2 的 (S)-对映体的作用。

总之，在 C3H 小鼠中得到的这些结果表明，就其对毛囊刺激的作用而言，在实施例 1 的 (R)-对映体和实施例 2 的 (S)-对映体之间，存在显著的差别；具体地讲，(R)-对映体比相应的 (S)-对映体起作用更快。

特别是考虑到这些对映体各自的相关舒张能力，其一般被看作毛发生长促进性质的指示（《血管舒张药治疗的副作用》(Side Effects of Vasodilator Therapy), W. A. Pettinger 等, Hypertension, 1988, Vol. 11, II-34 至 II-36, 及《米诺地尔刺激人脱发头皮的皮肤血流：通过激光多普勒速度测量法和照相脉冲体积描记法》，R. C. Wester 等, J. Invest. Dermatol., 184, Vol. 82, 515-517), 这些结果确实令人惊奇和出乎意料。

因此，虽然表示 (R)-对映体的血管舒张能力的 IC_{50} 为 47 ± 17 nM, 而 (S)-对映体的为 157 ± 35 nM, 如上所述，(R)-对映体在治疗 11 天内产生了毛发生长，其对毛发生长的促进能力比相应的 (S)-对映体大 8 倍。

说明书附图

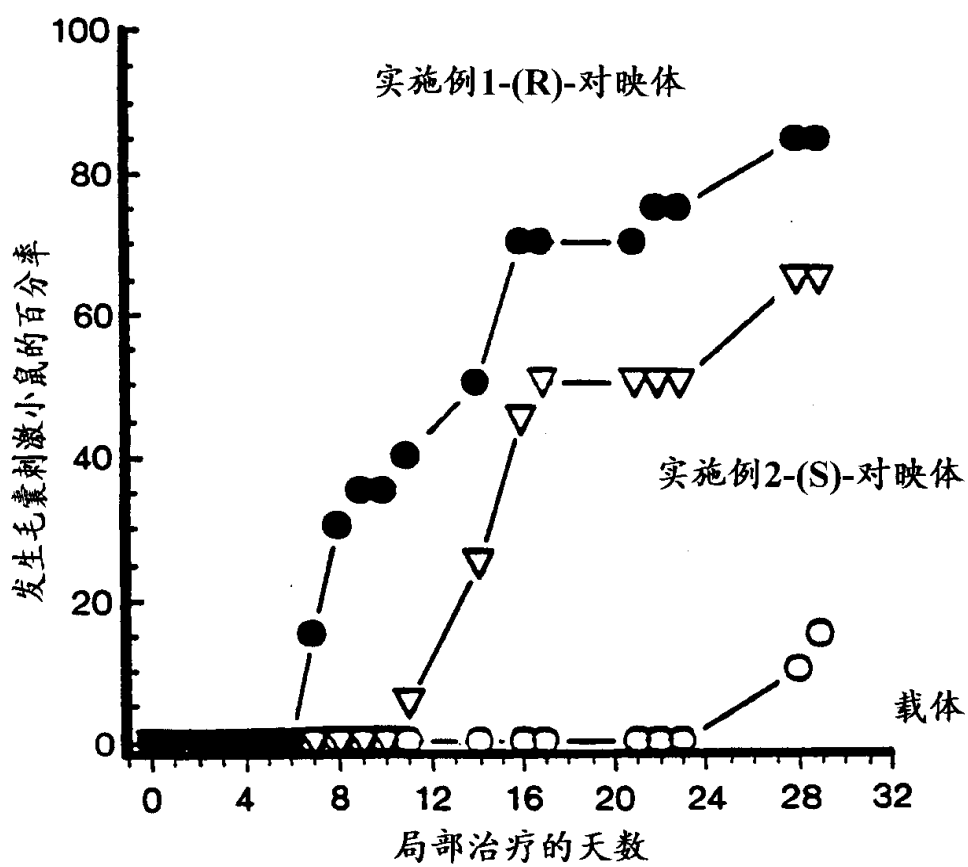


图 1