

86. 1. 15

公告

申請日期	84-2-15
案 號	84101352
類 別	Attk 7/06 1/10 39/06

308543

A4
C4

308543

Int. Cl. 6

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	以亞1,3-二噻茂-2-基丙二酸酯衍生物為活性成份之毛髮生長增進用組成物
	英 文	A HAIR GROWTH ENHANCING COMPOSITION CONTAINING A 1,3-DITHIOL-2-YLIDENEMALONATE DERIVATIVE AS THE ACTIVE INGREDIENT
二、發明 人	姓 名	(1)古 賀 裕 康 (2)金 井 和 夫 (3)吉 田 正 德
	國 籍	日 本
	住、居所	(1)日本國大阪府河內長野市榮町21-3 (2)日本國大阪府堺市少林寺町東3丁1-8 (3)日本國和歌山縣橋本市光陽台2-5-3
三、申請人	姓 名 (名稱)	日本農藥股份有限公司 (日本農藥株式會社)
	國 籍	日 本
	住、居所 (事務所)	日本國東京都中央區日本橋1丁目2番5號
	代 表 人 姓 名	村 田 利 和

裝

訂

線

308543

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

日 本 國 (地 區) 申請專利，申請日期：1993-8-18 案號：5-225262，☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

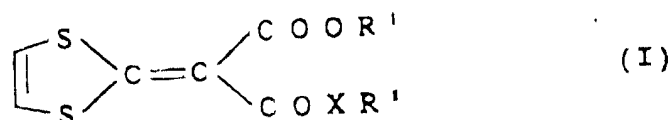
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明之領域

本發明係關於一種毛髮生長增進用組成物，其包含以下列式(I)代表之化合物做為活性成份：



[其中 R^1 代表具有 1 至 8 個碳原子之烷基， R^2 代表具有 1 至 10 個碳原子之烷基，具有 2 至 6 個碳原子之烯基或具有 3 至 8 個碳原子之環烷基及 X 代表 -O- 或 -NH-]，以及局部組合物可接受之載劑之稀釋劑。

發明之背景

在先前技藝已知與各種醫藥組合摻合之毛髮生長增進用組成物。舉例言之，與血管擴張劑，代謝促進劑，殺菌劑，角質溶解劑，激素，及維生素等摻合者被用於預防及治療禿頭。

雖然此等組合物在預防及治療頭皮屑、搔癢、掉髮等上據說有效，但在促進頭髮生成及生長上，效果仍不令人滿意。

發明之簡要說明

為了克服上述先前技藝之問題，本發明者對具有頭髮生長增進活性之藥物進行廣泛研究，結果發現以下列式(I)代表之化合物顯示優異的頭髮再生作用。本發明基於此發現而完成。

根據本發明，提供一種毛髮生長增進用組成物，其包含以下列式(I)代表之化合物做為活性成份：

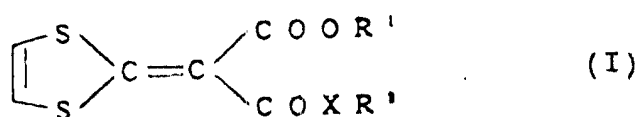
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(2)



[其中 R^1 代表具有 1 至 8 個碳原子之烷基， R^2 代表具有 1 至 10 個碳原子之烷基，具有 2 至 6 個碳原子之烯基或具有 3 至 8 個碳原子之環烷基及 X 代表 -O- 或 -NH-]，以及局部組合物可接受之載劑之稀釋劑。

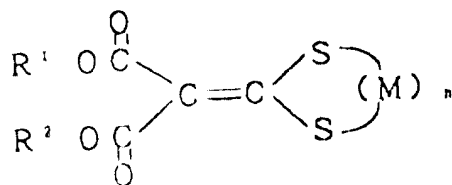
本發明之目的及優點從下列說明當可很容易地明白。

圖之簡單說明

圖 1 顯示試驗化合物及對照化合物之毛髮生長增進作用。在圖 1 中，-△-，-○- 及 -·- 分別表示溶媒對照組，PDG 及受試化合物（化合物 2 號）。# 及 ## 分別表示藉 Mann-Whitney U 試驗，相對於對照組， $P < 0.05$ 及 $P < 0.01$ 。

發明之詳細說明

被用做本發明活性成份之式 (I) 化合物在美國專利 4,118,506 中已被揭示做為肝病治療劑，在 JP-B-54-43506（此處 JP-A 係指已被審查之日本專利申請案）中已被揭示做為農業及園藝用殺菌劑，在 JP-B-63-66287 中被揭示做為抑癌藥物，在 JP-A-6-72871（JP-A 在此處係指未被審查但已公開之日本專利申請案）中已被揭示做為轉移抑制劑，以及在澳洲專利 644,978 中被揭示做為傷口癒合促進組成物。以下列通式代表之具增進毛髮生長作用之化合物：



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(3)

被揭示於對應於 JP-A-63-10131 之 EP 170748A1 中。不過該化合物由於不安定及於使用時會被分解，所以無法產生明顯的作用。

在式(I)中，具有1至8個碳原子之烷基之說明例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、正-戊基、正-己基等，具有1至10個碳原子之烷基之說明例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、正-戊基、正-己基、正-庚基、正-辛基、及正-癸基等；具有2至6個碳原子之烯基之說明例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、及3-戊烯基等，以及具有3至8個碳原子之環烷基之說明例包括環丙基、環戊基、環己基及環庚基等。R¹ 及 R² 較好各為具有1至6個碳原子之烷基以及X為氧。較佳化合物例包括亞1,3-二噻茂-2-基丙二酸二異丙酯。

其次，用於本發明之化合物之典型例被示於表1中，但非限於此。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

表 1

編號	R ¹	XR ²	物理性質
1	CH ₃	OCH ₃	m. p. 125-129 °C
2	i-C ₃ H ₇	O-i-C ₃ H ₇	m. p. 59-60 °C
3	i-C ₃ H ₇	O-C ₂ H ₅	m. p. 54 °C
4	i-C ₃ H ₇	O- 	m. p. 68-69 °C
5	i-C ₃ H ₇	O-n-C ₆ H ₁₃	m. p. 40 °C
6	i-C ₃ H ₇	O-CH ₂ CH=CH ₂	m. p. 48 °C
7	i-C ₃ H ₇	NH- 	m. p. 70-72 °C
8	i-C ₃ H ₇	NH-n-C ₆ H ₁₃	n _D ²³ 1.5728
9	CH ₃	O-i-C ₄ H ₉	n _D ²³ 1.5928
10	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	m. p. 113 °C
11	i-C ₄ H ₉	O-i-C ₄ H ₉	m. p. 76-78 °C
12	i-C ₅ C ₁₁	O-i-C ₅ H ₁₁	m. p. 55-56 °C
13	n-C ₃ H ₇	O-n-C ₃ H ₇	m. p. 73-75 °C
14	n-C ₄ H ₉	O-n-C ₄ H ₉	m. p. 74-75 °C
15	s-C ₄ H ₉	O-s-C ₄ H ₉	m. p. 63-65 °C
16	n-C ₅ H ₁₁	O-n-C ₅ H ₁₁	m. p. 70-70.5 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

本發明增進頭髮生長之組合物可以常用方式藉與局部組合物可接受之載劑或稀釋劑摻合而被製成美髮劑，髮乳、髮霜、髮膏、洗髮精及潤絲精等。

醇類、油脂及界面活性劑等可被用做摻合的基本物質，以及血管擴張劑、殺菌劑、角質溶解劑、代謝促進劑、激素及維生素等亦可被摻入做為其他活性組份，以及可摻入薄荷等香料。

根據本發明，被摻入之活性成份之量通常為組合物總量之0.01-10重量%，以0.1-5重量%為較佳。

現提供下列合成例，實施例及試驗例以進一步說明本發明。不過應了解，此等例子僅係用於說明，非意圖界定本發明之範圍。

式(I)化合物之合成例如下。

合成例 1

亞1,3-二噻茂-2-基丙二酸二甲酯(化合物1號)

將5.28克份丙二酸二甲酯(0.04莫耳)及3.66克二硫化碳(0.048莫耳)溶於25毫升二甲基亞碲，將10.9克45%氫氧化鉀水溶液逐滴加到在冰浴中被冷卻之溶液內，並將生成的混合物在室溫下攪拌20小時。將得到的反應溶液逐滴加到由19.6克40%氯乙醛及2.88克冰乙酸組成之混合物溶液中，將其在5℃或更低之溫度下冷卻以及將混合物於相同溫度下攪拌30分鐘。將反應溶液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取二次，然後用水洗滌。於硫酸鎂上乾燥後，溶劑藉於減壓下蒸餾移除，得到4-羥基-亞-1,3-二噻茂-2-基丙二酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

酯。將所得到的化合物及12.2克三乙胺(0.12莫耳)溶於20毫升二噁烷，然後於0℃下將6.9克甲磺醯氯(0.06莫耳)加入其中。逐滴加入完成後，將生成的混合物於室溫下攪拌10分鐘，然後回流加熱10分鐘。將反應溶液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取，然後用水洗滌。於硫酸鎂上乾燥後，藉減壓蒸餾移除溶劑，生成之殘餘物藉矽膠柱層析純化(正己烷：乙酸乙酯 = 2：1)，得到4.0克為結晶形式之標題化合物，熔點為125-129℃(產率 = 43%)。

合成例 2

亞1,3-二噻茂-2-基丙二酸乙酯異丙酯(化合物3號)

將14.4克1,3-二噻茂-2-基丙二酸二異丙酯(0.05莫耳)溶於50毫升異丙醇，於30℃下將2.95克氫氧化鉀(0.05莫耳)加到該溶液中，然後將生成的混合物攪拌1小時。將溶液用6N鹽酸酸化及用200毫升二氯甲烷萃取，然後用水及飽和鹽水依次洗滌。在硫酸鎂上乾燥後，藉減壓蒸餾移除溶劑，生成之殘餘物自乙醚中結晶，得到8.5克亞1,3-二噻茂基丙二酸單異丙酯，其為白色結晶形式(產率：75%)。然後將2.7克(0.011莫耳)得到的結晶及3.6克(0.012莫耳)2-氯-1-甲基吡啶對甲苯磺酸鹽溶於20毫升二氯甲烷，然後於10℃下將0.51克(0.011莫耳)乙醇及3.46克(0.034莫耳)三乙胺之二氯甲烷溶液逐滴加入其中，繼而將生成之混合物於室溫下攪拌2小時。將反應溶液倒入冰水中，用二氯甲烷萃取，然後用2N鹽酸，10%碳酸氫鈉水溶液及水依次洗滌。於硫酸鎂上乾燥後，藉減壓蒸餾移除溶劑，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

生成之殘餘物藉矽膠柱式層析 (正-己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) 純化, 得到 1.0 克為結晶形式之標題化合物, 熔點 : 54℃ (產率 : 35%)。

合成例 3

亞 1,3-二噻茂-2-基丙二酸 O-異丙酯 N-環丙酯 (化合物 7 號)

將 2.46 克份亞 1,3-二噻茂-2-基丙二酸單異丙酯 (0.01 莫耳), 0.80 克 (0.014 莫耳) 環丙胺及 3.25 克 (0.02 莫耳) 偶磷氰酸二乙酯溶於 20 毫升二甲基甲醯胺, 將 3.03 克三乙胺 (0.03 莫耳) 逐滴加到被冷卻至 10℃ 之溶液中。將生成的混合物於相同溫度下攪拌 1 小時, 然後於室溫下攪拌 3 小時。將反應溶液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 然後用 1N 鹽酸, 飽和碳酸氫鈉水溶液及水依次洗滌。於硫酸鎂上乾燥後, 藉減壓蒸餾移除溶劑, 生成之殘餘物藉矽膠柱式層析 (乙酸乙酯 : 正-己烷 = 1 : 1) 純化, 得到 2.6 克為結晶形式之標題化合物, 熔點 : 70-72℃ (產率 : 91%)

實施例 1

本發明化合物	0.5 克
水楊酸	1.0 克
間苯二酚	2.0 克
甘油	2.0 克
酚	1.0 克
蓖麻子油	1.0 克
薰衣草油	10.0 毫升

總體積為 100 毫升之洗劑藉將上述組份溶於乙醇中而製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

備。

實 施 例 2

本發明化合物	1.0克
薄荷油	0.6克
甘 油	15.0毫升
薰衣草油	10.0毫升

總體積為100毫升之洗劑藉將上述組份溶於乙醇中而製

備。

實 施 例 3

本發明化合物	0.1克
卡拉明(calamine)	8.0克
海藻酸鈉	1.25克
甘 油	4.0克
對-羥基苯酸甲酯	0.2克
氧化鋅	8.0克
Tween 20	0.01克

總體積為100毫升之洗劑藉將上述組份溶於純水中而製

備。

實 施 例 4

本發明化合物	0.5克
鉀肥皂	8.0克
薄荷油	0.6克
薰衣草油	10.0毫升

總體積為100毫升之洗劑藉將上述組份溶於乙醇而製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

實 施 例 5

本發明化合物	0.5克
對羥基苯酸乙酯	0.025克
對羥基苯酸丙酯	0.015克
硫酸月桂酯鈉	1.5克
丙二醇	12.0克
硬脂醇	22.0克
白凡士林	25.0克
純水	38.96克

總重為100克之軟膏藉將上述組份溶解及混合而製備。

實 施 例 6

本發明化合物	0.5克
聚乙二醇400	57.5克
聚乙二醇1500	20.0克
聚乙二醇4000	22.0克

總重為100克之軟膏藉將上述組份溶解及混合而製備。

實 施 例 7

本發明化合物	0.5克
純羊毛脂	5.0克
白蜂蠟	5.0克
白凡士林	89.5克

總重為100克之軟膏藉將上述組份溶解及混合而製備。

試驗例

將在毛髮生長循環靜止期之C3H系雄鼠之背部修剪並將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(10)

其分組，每組8隻動物。將試驗化合物(化合物2號)溶於70%(V/V)乙醇。十五碳酸單甘油酯(PDG)被用做陽性對照組。每日將溶於溶劑(70%(V/V)乙醇)之3%(V/V)試驗溶液局部塗敷至鼠之背部皮膚，其體積為0.1毫升/鼠/日。根據表2所示之計分法評估試驗化合物之毛髮生長促進作用，結果被示於圖1中。

如圖1所示，與溶劑對照組相較，塗敷本發化合物之試驗組動物被觀察到毛生長明顯增進。再者，與已知為毛髮生長促進劑之PDG相較，本發明化合物顯示較強的毛髮生長增進作用。

表 2

頭髮生長之分數

分 數	標 準
0	無毛(毛髮周期為靜止期)
1	觀察到毛生長 (毛髮周期變為生長期)
2	≥ 25%之背部皮膚區覆蓋有再長之毛
3	≥ 50%之背部皮膚區覆蓋有再長之毛
4	≥ 75%之背部皮膚區覆蓋有再長之毛
5	背部皮膚完全覆蓋再長之毛

因此，本發明之毛髮生長增進用組成物顯然具有毛髮再生促進功能，所以為有用的毛髮生長增進製劑。

雖然本發明已參照特殊實施例詳細說明，熟悉本技藝之人士顯而易知可在不偏離本發明之精神及範圍下做各種改

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(11)

變及修飾。

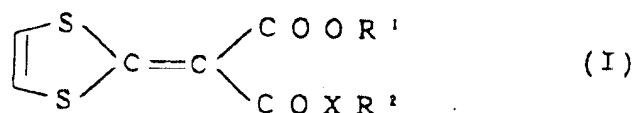
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 以亞 1,3-二噻茂-2-基丙二酸酯衍)
生物為活性成份之毛髮生長增進用
組成物

一種毛髮生長增進用組成物，其包含以下列式 (I) 代表之化合物做為活性成份：

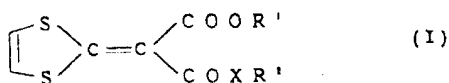


[其中 R¹ 代表具有 1 至 8 個碳原子之烷基，R² 代表具有 1 至 10 個碳原子之烷基，具有 2 至 6 個碳原子之烯基或具有 3 至 8 個碳原子之環烷基及 X 代表 -O- 或 -NH-]，以及局部組合物可接受之載劑之稀釋劑。

本發明之毛髮生長增進用組成物具有毛髮生長促進活性，所以為一有用的生髮劑。

英文發明摘要 (發明之名稱： A HAIR GROWTH ENHANCING COMPOSITION CONTAINING)
A 1,3-DITHIOL-2-YLIDENEMALONATE DERIVATIVE AS
THE ACTIVE INGREDIENT

A composition for enhancing hair growth which comprises a compound represented by the following formula (I) as an active ingredient:



wherein R¹ represents an alkyl group having 1 to 8 carbon atoms, R² represents an alkyl group having 1 to 10 carbon atoms, an alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms or a cycloalkyl group having 3 to 8 carbon atoms and X represents -O- or -NH- and a carrier or diluent acceptable for topical composition.

The composition for enhancing hair growth of the present invention has a hair growth enhancing activity and therefore is useful as a hair growth preparation.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

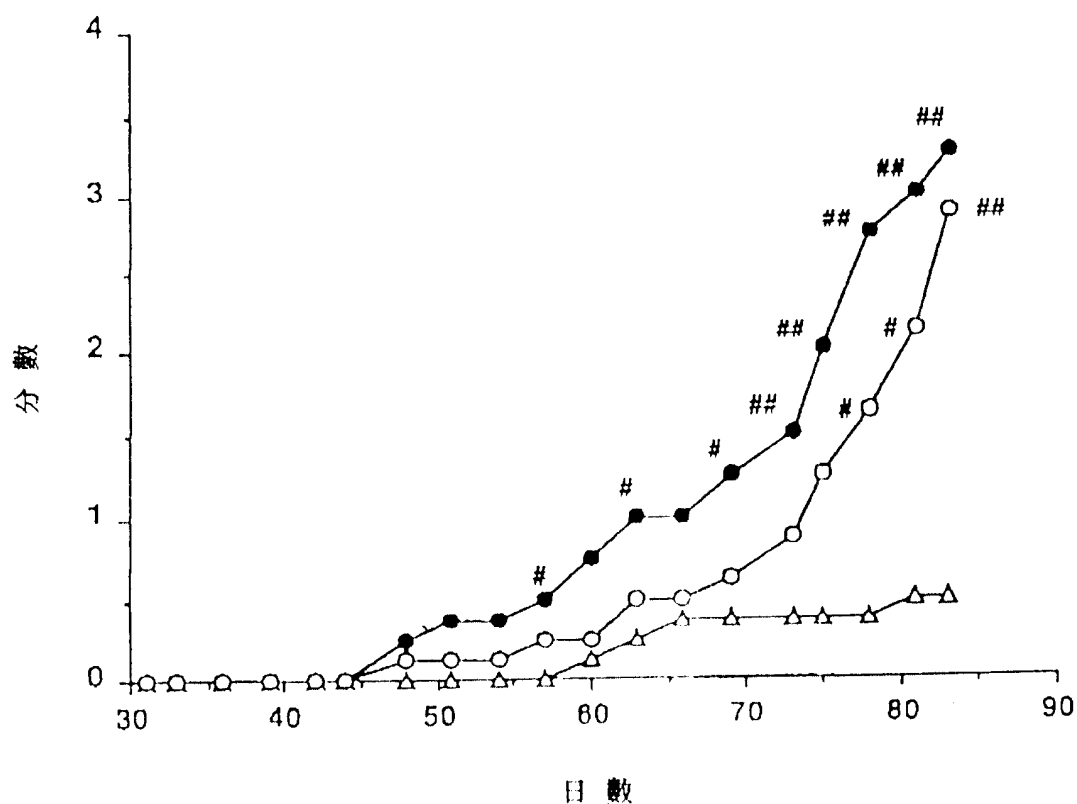
訂

線

308543

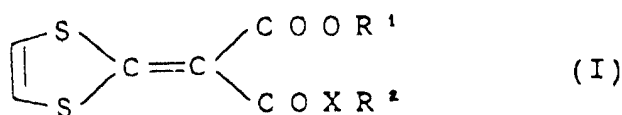
841-1352

圖 1



六、申請專利範圍

1. 一種毛髮生長增進用組成物，其包含以下列式 (I) 代表之化合物做為活性成份：



[其中 R^1 代表具有 1 至 8 個碳原子之烷基， R^2 代表具有 1 至 10 個碳原子之烷基，具有 2 至 6 個碳原子之烯基或具有 3 至 8 個碳原子之環烷基及 X 代表 -O- 或 -NH-]，以及局部組合物可接受之載劑之稀釋劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之毛髮生長增進用組成物，其中 R^1 及 R^2 各為具有 1 至 6 個碳原子之烷基以及 X 為氧。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之毛髮生長增進用組成物，其中 R^1 及 R^2 各為異丙基以及 X 為氧。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線