



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117915911 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 19

(21) 申请号 202280060120.3

(22) 申请日 2022.09.08

(30) 优先权数据

2021-146753 2021.09.09 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/033764 2022.09.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/038088 JA 2023.03.16

(71) 申请人 国立大学法人九州大学

地址 日本福冈县

申请人 协和发酵生化株式会社

(72) 发明人 辰巳隆一 中村真子 大岛悦男

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限  
责任公司 11219

专利代理师 鲁雯雯 金龙河

(51) Int.Cl.

A61K 31/385 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

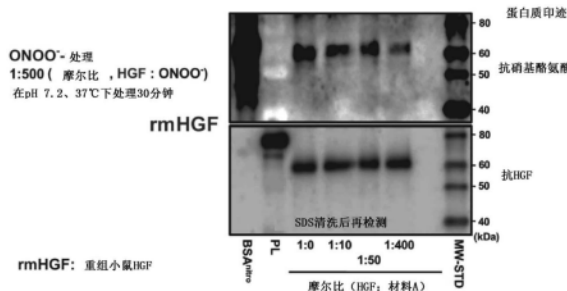
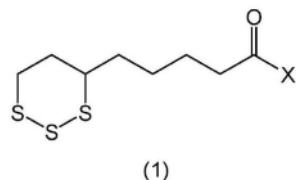
权利要求书1页 说明书14页 附图2页

(54) 发明名称

使用三硫化物化合物的防止肝细胞生长因子中的酪氨酸残基的硝化的方法

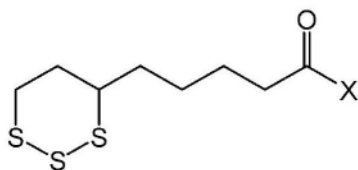
(57) 摘要

一种含有三硫化物化合物的肝细胞生长因子中的酪氨酸残基的硝化抑制剂,其中,所述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或式(1)所示的化合物、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物[式中,X表示-OR<sup>1</sup>或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,R<sup>1</sup>表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为各自独立地表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,所述烷基可具有选自自由氨基和羧基组成的组中的一个以上取代基]。



1. 一种硝化抑制剂,其是含有三硫化物化合物的肝细胞生长因子中的酪氨酸残基的硝化抑制剂,其中,

所述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或式(1)所示的化合物、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物,



(1)

式中,X表示-OR<sup>1</sup>或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,R<sup>1</sup>表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,所述烷基可具有选自自由氨基和羧基组成的组中的一个以上取代基。

2. 根据权利要求1所述的硝化抑制剂,其中,所述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的硝化抑制剂,其中,所述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

4. 一种肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的预防或治疗剂,其含有权利要求1~3中任一项所述的硝化抑制剂。

5. 一种预防或治疗宠物的肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的方法,其包括将权利要求1~3中任一项所述的硝化抑制剂给药于宠物的步骤。

6. 一种家畜或家禽的暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的抑制或改善剂,其含有权利要求1~3中任一项所述的硝化抑制剂。

7. 一种抑制或改善家畜或家禽的暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的方法,其包括将权利要求1~3中任一项所述的硝化抑制剂给药于家畜或家禽的步骤。

## 使用三硫化物化合物的防止肝细胞生长因子中的酪氨酸残基的硝化的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及使用三硫化物化合物的、防止肝细胞生长因子中的酪氨酸残基的硝化的方法。

### 背景技术

[0002] 肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor;以下也称为“HGF”)作为促进成熟肝细胞增殖的生物体内蛋白质而被发现,但根据此后的研究,获知HGF除了细胞增殖以外还具有细胞运动促进、细胞死亡抑制、形态发生诱导、抗纤维化、血管新生等丰富的生理活性,不仅负责肝脏的再生和保护,也负责消化道粘膜、神经、肺、肾脏、心脏、皮肤等各种组织和器官再生和保护(非专利文献5~7)。

[0003] 还有报道指出,HGF为肌肉干细胞(卫星细胞)的活化因子,已知卫星细胞有助于肌纤维的再生等(非专利文献1)。

[0004] 近年有报道指出,若HGF蛋白中的酪氨酸残基被硝化,则HGF的生理活性消失(非专利文献2、8)(辰巳隆一、“肌肉干细胞的基础科学和其健康医疗应用(筋幹細胞の基礎科学とその健康・医療応用)”、《九州大学》产・学・官交流促进成果发表会、东京2019、2019年3月14日)(A.Elgaabari等、“Insight linking between nitration and myogenic dysfunction of HGF/NK1 domain”日本畜产学会第128次大会)。该报道暗示了,HGF的功能缺陷会导致卫星细胞的活化抑制、增殖减少。因此认为,HGF蛋白中的酪氨酸残基的硝化会抑制肌肉的生长、肥大、再生或维持,结果导致肌肉萎缩、肌肉再生不良、肌肉生长障碍等。

[0005] 谷胱甘肽三硫化物之类的三硫化物化合物在生物体内可被转化为谷胱甘肽过硫化物之类的活性硫分子种。据报道,活性硫分子种具有强力的抗氧化作用,可能具有抗衰老等生理功能(例如,非专利文献3、4)。另外,作为三硫化物化合物的制造方法,已知专利文献1记载的方法等。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:国际公开第2018/117186号

[0009] 非专利文献

[0010] 非专利文献1:R.Tatsumi,“Mechano-biology of skeletal muscle hypertrophy and regeneration:possible mechanism of stretch-induced activation of resident myogenic stem cells”,Animal Science Journal81(1),11-20(2010)。

[0011] 非专利文献2:今富菜菜等、“肌肉干细胞活化因子HGF的硝化所引起的失活的生理学意义:老年性肌肉萎缩和再生不良的主要原因的突破(筋幹細胞活性化因子HGFのニトロ化による不活化の生理学的意義:加齢性筋萎縮・再生不全の主要因のブレイクスルー)”、日本畜产学会第128次大会要旨

[0012] 非专利文献3:T.Ida,et al.,“Reactive cysteine persulfides and S-

polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling”, PNAS, May 27, 2014, 111(21) 7606-7611

[0013] 非专利文献4: T. Akaike, et al., “CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics”, Nature Communications, 2017, Oct 27; 8(1): 1177

[0014] 非专利文献5: 坪内博仁, “HGF的发现 and 临床应用中的展开 (HGFの発見と臨床応用への展開)”, 日本消化器病学会杂志、第110卷第12期2033-2041页 (2013年)

[0015] 非专利文献6: 水野信哉和中村敏一, “再生因子HGF的临床应用 (再生因子HGFの臨床応用)”, Drug Delivery System, 16-6 (2001年)

[0016] 非专利文献7: C. Desole, et al., “HGF and MET: From Brain Development to Neurological Disorders”, Frontiers in Cell and Developmental Biology, Vol. 9 (published 09 June 2021, Article 683609).

[0017] 非专利文献8: A. Elgaabari, et al., “A pilot study on nitration/dysfunction of NK1 segment of myogenic stem cell activator HGF”, Biochemistry and Biophysics Reports Vol. 31, 101295 (2022) (published June 11, 2022)

## 发明内容

[0018] 发明所要解决的问题

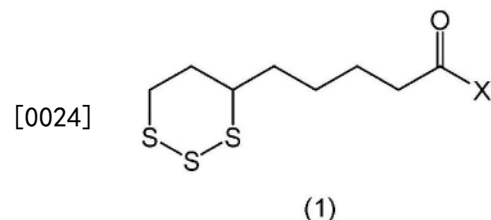
[0019] 本发明的目的在于, 提供HGF中的酪氨酸残基的硝化抑制剂。

[0020] 用于解决问题的方法

[0021] 本发明人发现, 细胞生长因子中仅HGF会受到酪氨酸残基的硝化, 认为该HGF中的酪氨酸残基的硝化在生理学上具有重要的意义。并且, 本发明人发现, 谷胱甘肽三硫化物和硫辛酸三硫化物 (后述的式 (4) 所示的化合物) 可浓度依赖性地抑制被认为如此重要的HGF的酪氨酸残基的硝化, 从而完成了本发明。

[0022] 即, 本发明提供以下的[1] ~ [30]。

[0023] [1] 一种硝化抑制剂, 其是含有三硫化物化合物的肝细胞生长因子中的酪氨酸残基的硝化抑制剂, 其中, 上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或式 (1) 所示的化合物 (以下也称为“化合物 (1)”)、其制剂学上可接受的盐、或者它们的环糊精包合物。



[0025] [式中, X表示-OR<sup>1</sup>或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>表示氢原子或碳原子数1~6的烷基, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地表示氢原子或碳原子数1~6的烷基, 上述烷基可具有选自氨基和羧基组成的组中的一个以上取代基。]

[0026] [2] 根据[1]所述硝化抑制剂, 其中, 上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0027] [3]根据[2]所述的确化抑制剂,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐含有选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0028] [4]根据[2]所述的确化抑制剂,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐含有选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0029] [5]根据[1]所述的确化抑制剂,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0030] [6]一种肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的预防或治疗剂,其含有[1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂。

[0031] [7]一种预防或治疗肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的方法,其将[1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂给药于需要其的对象。

[0032] [8]一种预防或治疗宠物的肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的方法,其包括将[1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂给药于宠物的步骤。

[0033] [9][1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂在预防或治疗肌肉萎缩和/或肌肉再生不良中的应用。

[0034] [10][1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂在制造肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的预防或治疗剂中的应用。

[0035] [11]一种家畜或家禽的暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的抑制或改善剂,其含有[1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂。

[0036] [12]一种抑制或改善暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的方法,其将[1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂给药于需要其的家畜或家禽。

[0037] [13]一种抑制或改善家畜或家禽的暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的方法,其包括将[1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂给药于家畜或家禽的步骤。

[0038] [14]根据[1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂,其用于抑制或改善家畜或家禽的暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)。

[0039] [15][1]~[5]中任一项所述的确化抑制剂在用于制造家畜或家禽的暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的抑制或改善剂中的应用。

[0040] [16]一种将三硫化物化合物给药于需要其的对象的、肝细胞生长因子中的酪氨酸残基的确化抑制方法,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物。

[0041] [17]根据[16]所述的方法,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0042] [18]根据[17]所述的方法,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐为选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0043] [19]根据[17]所述的方法,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠

盐组成的组中的至少1种。

[0044] [20]根据[16]所述的方法,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0045] [21]一种三硫化物化合物,其是用于在肝细胞生长因子中的酪氨酸残基的硝化抑制中的应用的三硫化物化合物,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物。

[0046] [22]根据[21]所述的用于应用的三硫化物化合物,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0047] [23]根据[22]所述的用于应用的三硫化物化合物,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0048] [24]根据[22]所述的用于应用的三硫化物化合物,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0049] [25]根据[21]所述的用于应用的三硫化物化合物,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0050] [26]三硫化物化合物在制造肝细胞生长因子中的酪氨酸残基的硝化抑制剂的应用,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物。

[0051] [27]根据[26]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0052] [28]根据[27]所述的应用,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0053] [29]根据[27]所述的应用,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0054] [30]根据[26]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0055] 发明效果

[0056] 根据本发明,可以提供HGF中的酪氨酸残基的硝化抑制剂。

## 附图说明

[0057] 图1为通过蛋白质印迹分析谷胱甘肽三硫化物抑制重组HGF的硝化的效果的图。

[0058] 图2为通过蛋白质印迹分析硫辛酸三硫化物抑制重组HGF的硝化的效果的图。

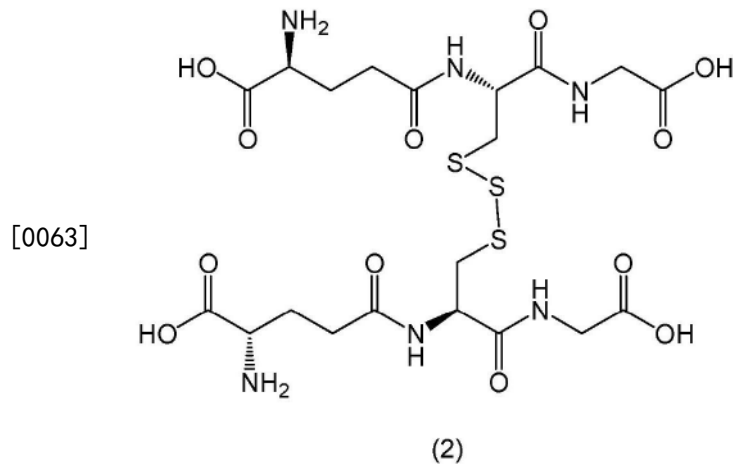
### 具体实施方式

[0059] 以下对本发明的内容进行详细说明,但是,本发明不限于以下实施方式。需要说明的是,本说明书中,有时将“肌肉生长障碍和/或食用肉生产率下降”表述为“肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)”。

[0060] 本发明的硝化抑制剂、肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的预防或治疗剂和肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的预防或治疗方法可以对人或宠物进行给药或应用。另外,本发明的硝化抑制剂、暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的抑制或改善剂和暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的抑制或改善方法可以对家畜或家禽进行给药或应用。

[0061] 人HGF中,第198位和第250位的酪氨酸残基可被硝化。后述的宠物和家畜中,哺乳类的HGF中与人HGF的第198位和第250位的酪氨酸残基对应的酪氨酸残基可被硝化。后述的宠物和家畜或家禽中,禽类的HGF中与人HGF的第250位的酪氨酸残基对应的酪氨酸残基可被硝化。人HGF中的第198位和/或第250位的酪氨酸残基以及与其对应的位置的非人源HGF中的酪氨酸残基的硝化会使HGF的活性消失。HGF的功能缺陷会导致肌肉的生长、肥大、再生或维持的抑制,认为是肌肉萎缩、肌肉再生不良等的原因。本发明的硝化抑制剂能够抑制上述特定位置的酪氨酸残基的硝化。

[0062] 本发明的硝化抑制剂所使用的三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物。谷胱甘肽三硫化物由式(2)表示。



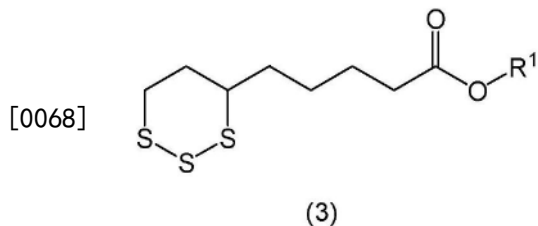
[0064] 本发明中,作为制剂学上可接受的盐,可列举例如:与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐;与乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸等有机酸的盐;与钠、钾等碱金属的盐;与钙、镁等碱土金属的盐;铵盐;与精氨酸等氨基酸的盐等。

[0065] 作为谷胱甘肽三硫化物的制剂学上可接受的盐,优选为氨基酸盐或碱金属盐,更优选为精氨酸盐或钠盐。作为化合物(1)的制剂学上可接受的盐,优选为与碱金属的盐,更优选为钠盐。

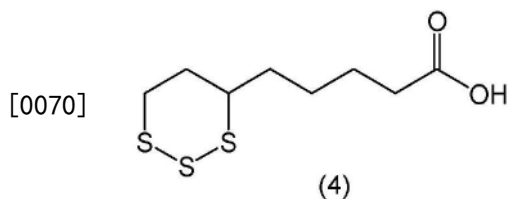
[0066] 谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)或其制剂学上可接受的盐有时也存在多晶型,但不限于任一晶型,可以为任一晶型的单一物,也可以为混合物。另外,谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)或其制剂学上可接受的

盐也包括非晶体。谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)或其制剂学上可接受的盐包括无水物和溶剂化物(特别是水合物)。

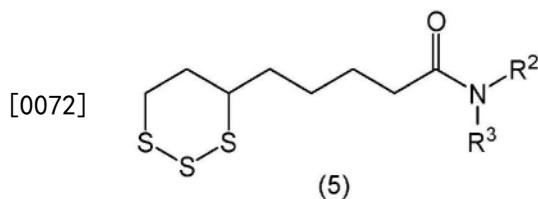
[0067] 一个实施方式中,化合物(1)为式(3)所示的化合物,



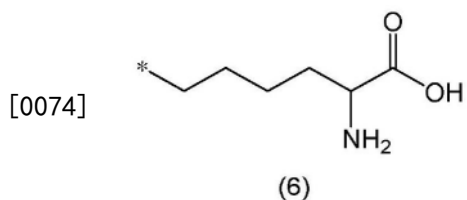
[0069] [式中, $R^1$ 表示氢原子或碳原子数1~6的烷基], $R^1$ 例如可以为氢原子、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基。 $R^1$ 优选为氢原子,这种情况下,式(3)所示的化合物为式(4)所示的硫辛酸三硫化物。



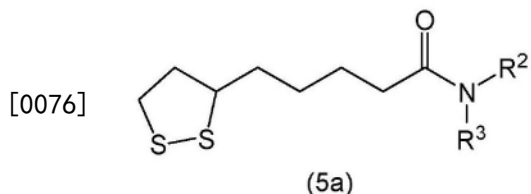
[0071] 另一实施方式中,化合物(1)为式(5)所示的化合物,



[0073] [式中, $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,上述烷基可具有选自氨基和羧基组成的组中的一个以上取代基]。 $R^2$ 和 $R^3$ 可以为氢原子、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等烷基。这些烷基可具有氨基和羧基中的一者或两者的取代基。 $R^2$ 和 $R^3$ 例如可以为式(6)所示的基团(式中,\*表示连接键)。作为式(5)所示的化合物的具体例,可列举例如 $R^2$ 和 $R^3$ 均为氢原子的化合物、 $R^2$ 为氢原子且 $R^3$ 为式(6)所示的基团的化合物。



[0075] 式(5)所示的化合物可以通过将式(5a)所示的化合物利用氧化剂氧化而得到亚砷化合物的步骤(步骤1)和使得到的亚砷化合物与硫源反应的步骤(步骤2)来制造。



[0077] [式中, $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为氢原子或碳原子数1~6的烷基,上述烷基可具有选自氨基和羧基组成的组中的一个以上取代基。]

[0078] 上述制造方法可以分离亚砷化合物、而是通过一锅法来进行步骤1和步骤2。

[0079] 步骤1中使用的溶剂只要溶解式(5a)所示的化合物和氧化剂且不抑制氧化反应则没有特别限定。作为这样的溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选为水。步骤1中使用的溶剂的量相对于式(5a)所示的化合物1g可以设为1mL~500mL,优选为10mL~20mL。

[0080] 作为步骤1中使用的氧化剂,可列举过氧化单硫酸钾(以Oxone(注册商标)等商品名销售)、过乙酸、过氧化氢和高碘酸钠。过氧化氢也可以与催化剂量的甲基三氧化铈一起使用。从安全性和成本的观点出发,过氧化单硫酸钾是优选的氧化剂。使用的氧化剂的量相对于式(5a)所示的化合物1当量可以设为0.8当量~2.0当量、优选为1.0当量~1.3当量。

[0081] 步骤1的反应温度可以设为-20℃~30℃、优选为-5℃~5℃。

[0082] 步骤1的反应时间可以设为5分钟~24小时、优选为0.5小时~2小时。

[0083] 步骤2中使用的溶剂只要溶解亚砷化合物和硫源且不抑制此后的反应则没有特别限定。作为这样的溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选为水。步骤2中使用的溶剂的量相对于亚砷化合物1g可以设为1mL~500mL、优选为10mL~20mL。

[0084] 作为步骤2中使用的硫源,可列举硫化钠、硫化钾、硫化氢、硫氢化钾和硫化氢。使用的硫源的量相对于亚砷化合物1当量可以设为0.5当量~4.0当量、优选为0.9当量~1.2当量。

[0085] 步骤2的反应温度可以设为-20℃~30℃、优选为-5℃~25℃。

[0086] 步骤2的反应时间可以设为10分钟~2天、优选为0.5小时~2小时。

[0087] 通过一锅法进行步骤1和步骤2时,作为反应溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选为水,溶剂的量相对于式(5a)所示的化合物1g可以设为1mL~500mL、优选为10mL~20mL。作为使用的氧化剂,可列举过氧化单硫酸钾、过乙酸、过氧化氢(可以与催化剂量的甲基三氧化铈一起使用)和高碘酸钠,优选为过氧化单硫酸钾,使用的氧化剂的量相对于式(5a)所示的化合物1当量可以设为0.8当量~2.0当量、优选为1.0当量~1.3当量。作为使用的硫源,可列举硫化钠、硫化钾、硫化氢、硫氢化钾和硫化氢,使用的硫源的量相对于式(5a)所示的化合物1当量可以设为0.5当量~4.0当量、优选为0.9当量~1.2当量。反应温度可以设为-20℃~30℃、优选为-5℃~25℃。反应时间可以设为15分钟~2天、优选为1小时~4小时。

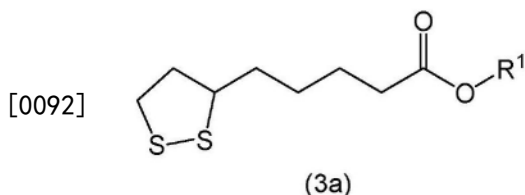
[0088] 除了步骤1和步骤2以外,根据需要还可以包括对羟基、羰基、氨基、羧基等官能团进行保护的步骤和对被保护的官能团进行脱保护的步骤。这些官能团的保护基、保护/脱保护反应对于本领域技术人员而言是周知的,可以参照“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”等选择合适的保护基、保护/脱保护反应。

[0089] 式(5a)所示的化合物可以通过使硫辛酸与 $\text{NHR}^2\text{R}^3$ 进行缩合来制造。作为缩合反应的溶剂,可列举例如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃,优选为四氢呋喃。溶剂的量相对于式(5a)所示的化合物1g可以设为1mL~200mL、优选为3mL~35mL。作为使用的缩合剂,可列举例如1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)和其盐、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)(可以使用N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、1-羟基苯并三唑(HOBt)作为添加剂)。使用的缩合剂的量相对于式(5a)所示的化合物1当量可以设为0.8当量~2.0当量、优选为1.0当量~1.5当量。反应的温度可以设为-10℃~40℃、优选为15℃~25℃。反应的时

间可以设为1小时~3天、优选为1小时~24小时。

[0090] 式(5)所示的化合物也可以通过使硫辛酸三硫化物与 $\text{NHR}^2\text{R}^3$ 进行缩合来制造。缩合的条件与上述相同。

[0091]  $\text{R}^1$ 为碳原子数1~6的烷基的式(3)所示的化合物可以通过将式(3a)所示的化合物利用氧化剂氧化而得到亚砷化合物的步骤(步骤1)和使得到的亚砷化合物与硫源反应的步骤(步骤2)来制造。反应条件与上述相同。



[0093] [式中, $\text{R}^1$ 表示氢原子或碳原子数1~6的烷基。]

[0094] 式(3a)所示的化合物可以通过使硫辛酸与 $\text{R}^1\text{OH}$ 缩合来制造。与上述同样。

[0095]  $\text{R}^1$ 为碳原子数1~6的烷基的式(3)所示的化合物也可以通过使硫辛酸三硫化物与 $\text{R}^1\text{OH}$ 缩合来制造。缩合的条件与上述相同。

[0096] 环糊精可以为 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精或它们的衍生物。在此,“衍生物”是指各环糊精所具有的至少1个羟基的氢原子被可具有取代基的烷基或糖取代。环糊精衍生物可以使用例如甲基- $\alpha$ -环糊精、甲基- $\beta$ -环糊精、甲基- $\gamma$ -环糊精、二甲基- $\alpha$ -环糊精、二甲基- $\beta$ -环糊精、二甲基- $\gamma$ -环糊精、羟基乙基- $\alpha$ -环糊精、羟基乙基- $\beta$ -环糊精、羟基乙基- $\gamma$ -环糊精、2-羟基丙基- $\alpha$ -环糊精、2-羟基丙基- $\beta$ -环糊精、2-羟基丙基- $\gamma$ -环糊精、葡萄糖基- $\alpha$ -环糊精、葡萄糖基- $\beta$ -环糊精、葡萄糖基- $\gamma$ -环糊精、麦芽糖基- $\alpha$ -环糊精、麦芽糖基- $\beta$ -环糊精、麦芽糖基- $\gamma$ -环糊精、磺丁基醚- $\beta$ -环糊精等。

[0097] 环糊精包合物可以通过下述步骤来制造:使环糊精溶解于溶剂的步骤(步骤a);向得到的溶液中添加化合物(1)或其制剂学上可接受的盐并进行搅拌的步骤(步骤b);以及,对搅拌后的液体进行过滤,用与步骤a中使用的溶剂相同的溶剂进行清洗,将滤液冷冻并进行冷冻干燥的步骤(步骤c)。需要说明的是,步骤c的过滤和清洗操作可省略。

[0098] 作为步骤a中使用的溶剂,优选为水。

[0099] 步骤a中使用的溶剂的量相对于环糊精1g可以设为1~350ml、优选为1~80ml。

[0100] 步骤b中,环糊精相对于化合物(1)或其制剂学上可接受的盐的质量比可以设为2~20、优选为5~16.5。

[0101] 步骤b的搅拌温度可以设为20~50 $^{\circ}\text{C}$ 、可以为室温。

[0102] 步骤b的搅拌时间可以设为0.25~40小时、优选为2~35小时。

[0103] 步骤b中,可以在添加化合物(1)或其制剂学上可接受的盐后、进行搅拌前加入与步骤a中使用的溶剂相同的溶剂。此时,溶剂的量相对于环糊精1g可以设为0~30ml、优选为0~20ml。

[0104] 步骤c中使用的溶剂的量相对于环糊精1g可以设为0~150ml、优选为0~20ml。

[0105] 步骤c的冷冻温度可以设为-30~-20 $^{\circ}\text{C}$ 、优选为-20 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0106] 步骤c的冷冻时间可以设为10~50小时。

[0107] 步骤c的冷冻干燥可以设为以绝对压力计20~100Pa、外温10~40 $^{\circ}\text{C}$ 、优选外温20

℃来进行。

[0108] 步骤c的冷冻干燥期间可以设为1~5天。

[0109] 本发明的肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的预防或治疗剂含有上述硝化抑制剂。

[0110] 作为本发明中的肌肉萎缩,可列举由于因年龄增加、瘫痪、外伤、术后固定、无重力、罹患某些疾病等而长期不使用肌肉的状态或使用频率、强度下降的状态而发生的肌肉萎缩。本发明中的肌肉萎缩或肌肉再生不良与以肌肉干细胞(卫星细胞)的活化抑制、增殖下降为诱因的肌肉的生长、肥大、再生或维持的失败有关,作为其代表例,可例示老年性肌少症、肌萎缩性侧索硬化症、脊髓性肌萎缩症、脊髓延髓肌萎缩症、肌营养不良症。

[0111] 作为宠物,可列举例如狗、猫、仓鼠、兔、雪貂、鹦哥、文鸟、鹦鹉等。

[0112] 本发明的硝化抑制剂、肌肉萎缩和肌肉再生不良的预防或治疗剂的给药量为治疗上有效的量,根据症状、年龄、给药方法、剂型等而不同。通常情况下,对于成人,以谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物计,可以每天给药0.5~2000mg,优选将1~800mg以每天1次或分为数次地连日给药。认为上述化合物的给药量处于该范围时可显示对肌肉萎缩和肌肉再生不良的预防效果或治疗效果。

[0113] 本发明的硝化抑制剂、肌肉萎缩和肌肉再生不良的预防或治疗剂的给药量为治疗上有效的量,根据症状、年龄、给药方法、剂型等而不同。通常情况下,对于宠物,以谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物计可以每天给药0.1~400mg/kg,优选将0.1~400mg/kg以每天1次或分为数次地连日给药。认为上述化合物的给药量处于该范围时可显示对肌肉萎缩和肌肉再生不良的预防效果或治疗效果。

[0114] 本发明的另一实施方式的家畜或家禽的暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的抑制或改善剂含有上述硝化抑制剂。

[0115] 作为本发明中的家畜或家禽的暑热应激所致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的原因,可列举夏季的暑热所引起的家畜或家禽的饲养环境的外部气温上升、家畜或家禽的饲养管理区域的温度管理异常和偏离等。认为这些原因会引起家畜或家禽的体内的呼吸性碱中毒、甲状腺激素下降、皮质酮增加、免疫应答变化和线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度产生。其结果是,以肌肉干细胞(卫星细胞)的活化抑制、增殖下降为诱因而引起肌肉的生长、肥大、再生或维持的失败,食用肉生产率下降。

[0116] 作为家畜或家禽,可列举例如牛、马、猪、驴、绵羊、山羊、鸡、鸭、鹅、鸵鸟、火鸡、野鸭、鹌鹑等。

[0117] 本发明的硝化抑制剂、针对家畜或家禽的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的抑制或改善剂的给药量为治疗上有效的量,根据症状、给药方法等而不同。通常的情况下,对于家畜或家禽,以谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物计,每天可以给药0.1~400mg/kg,优选将0.1~400mg/kg以每天1次或分为数次地连日给药。认为上述化合物的给药量处于该范围时可显示对家畜或家禽的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的抑制或改善效果。

[0118] 本发明的硝化抑制剂、肌肉萎缩和/或肌肉再生不良的预防或治疗剂以及肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)的抑制或改善剂例如可以以片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、液剂

或糖浆剂的形式经口给药或以注射剂、输液或栓剂的形式非经口给药。可以通过公知的制剂技术制剂化成这些剂型。固体剂的情况下,在制剂化时,可以配合制剂学上可接受的赋形剂,例如淀粉、乳糖、精制白糖、葡萄糖、结晶纤维素、羧基纤维素、羧甲基纤维素、羧乙基纤维素、磷酸钙、硬脂酸镁、阿拉伯胶等,可以根据需要配合润滑剂、结合剂、崩解剂、包覆剂、着色剂等。另外,液剂的情况下,可以配合稳定剂、助溶剂、助悬剂、乳化剂、缓冲剂、保存剂等。

[0119] 实施例

[0120] 以下列举实施例来详细说明本发明,但本发明不受这些实施例限定。需要说明的是,GSSSG表示谷胱甘肽三硫化物。

[0121] 实验例1

[0122] <GSSSG对由过氧亚硝酸盐( $\text{ONOO}^-$ )引起的重组HGF蛋白的硝化的抑制效果>

[0123] 向溶解于PBS的重组小鼠HGF纯化标品(2207-HG-025/CF、R&D Systems公司制、不含载体蛋白)中,以HGF:GSSSG的摩尔比为1:10、1:50或1:400的方式添加按照专利文献1记载的方法制造的GSSSG二水合物并进行混合,从而制作样品。还制作了未添加GSSSG二水合物、HGF:GSSSG的摩尔比为1:0的样品。立即向各样品中以HGF: $\text{ONOO}^-$ 的摩尔比为1:500的方式添加过氧亚硝酸盐( $\text{ONOO}^-$ )。在pH7.2~7.4、25~37°C下保持30分钟(硝化处理),得到硝化样品。

[0124] 使用得到的硝化样品,按照常规方法进行蛋白质印迹。将硝化样品用含有SDS和 $\beta$ -巯基乙醇的溶液处理,作为还原型SDS-PAGE用试样。电泳中使用10%聚丙烯酰胺凝胶。使用的转印膜的材质为硝酸纤维素。使用HRP标记抗硝基酪氨酸单克隆抗体(产品目录编号:sc-32757HRP、Santa Cruz Biotechnology公司制)和HRP标记抗HGF单克隆抗体(产品目录编号:sc-374422HRP、Santa Cruz Biotechnology公司制)。使用ECL试剂将免疫反应记录于图像拍摄装置。作为阳性对照试样,使用硝化牛血清白蛋白( $\text{BSA}^{\text{nitro}}$ )。需要说明的是,图1中的PL(Protein Ladder)和MW-STD(Molecular Weight-Standard)为分子量标记。另外,图1中的材料A(material A)表示GSSSG。

[0125] 在确认抗HGF抗体的反应强度在各泳道中大致相同后(图1的下框),确认到与抗硝基酪氨酸抗体的反应强度随着GSSSG的添加摩尔比的增加而减少(图1的上框)。即,使GSSSG所带来的、HGF中的酪氨酸残基的硝化的抑制效果可视化。

[0126] 实验例2

[0127] <硫辛酸三硫化物对由过氧亚硝酸盐( $\text{ONOO}^-$ )引起的重组HGF蛋白质的硝化的抑制效果>

[0128] 使用硫辛酸三硫化物代替GSSSG,将HGF: $\text{ONOO}^-$ 的摩尔比设为1:4000,除此以外与实验例1同样地进行硝化处理和蛋白质印迹。需要说明的是,图1中的材料B(material B)表示硫辛酸三硫化物。

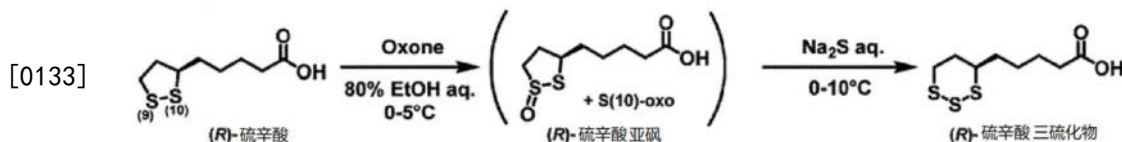
[0129] 与实验例1同样,在确认抗HGF抗体的反应强度在各泳道中大致相同后(图2的下框),确认到与抗硝基酪氨酸抗体的反应强度随着硫辛酸三硫化物的添加摩尔比的增加而减少(图2的上框)。即,使硫辛酸三硫化物所带来的、HGF中的酪氨酸残基的硝化的抑制效果可视化。

[0130] 考虑到GSSSG或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或

它们的环糊精包合物能够抑制由过氧亚硝酸盐 ( $\text{ONOO}^-$ ) 引起的HGF的酪氨酸残基的硝化,因此可期待还抑制生物体内所产生的各种起因于氧化应激的HGF的功能缺陷。认为GSSSG或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物对HGF中的酪氨酸残基的硝化所导致的肌肉萎缩和肌肉再生不良发挥预防或治疗效果。另外,认为GSSSG或其制剂学上可接受的盐或者化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物能够抑制或改善暑热应激所致的HGF的酪氨酸残基的硝化所导致的肌肉生长障碍(食用肉生产率下降)。

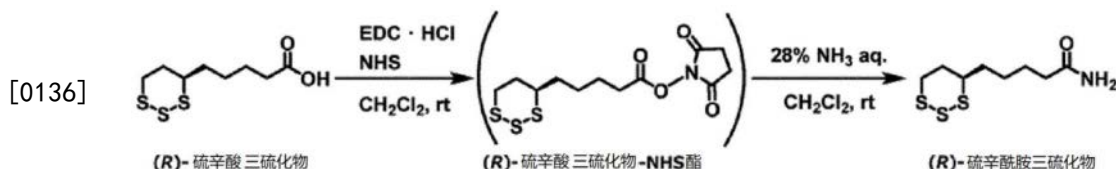
[0131] 参考例1

[0132] < (R)-硫辛酸三硫化物的制造 >



[0134] 向200mL四颈烧瓶中投入(R)- $\alpha$ -硫辛酸24.38g(118.17mmol)、75%乙醇水溶液488mL(20.0v/w)。确认烧瓶的内容物溶解后,冷却到内温 $0^\circ\text{C}$ 。向其中分2次添加Oxone(注册商标)(41.40g、124.20mmol、1.05当量)后反应约50分钟。将反应液中的不溶物滤除后,用乙醇65mL(2.67v/w)清洗。向滤洗液中,在内温 $2\sim 6^\circ\text{C}$ 下用约2.5小时滴加 $\text{Na}_2\text{S}$ 水溶液(将 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  70.70g溶解于水569mL)400mL(206.93mmol、1.75当量)(滴加和反应中,使用3mol/L硫酸水溶液控制在pH6-7、总使用量14mL)。在内温 $3^\circ\text{C}$ 、pH7下反应约50分钟后,滴加3mol/L硫酸水溶液41mL(1.7v/w)而设为pH1.3。然后,添加水320mL(13.1v/w)和乙酸乙酯320mL(13.1v/w),用乙酸乙酯进行萃取。将水层用乙酸乙酯160mL(6.6v/w)萃取4次,将有机层合并,在外温 $30^\circ\text{C}$ 下减压浓缩。向浓缩物中加入乙醇而溶解后,用ODS进行柱纯化。将级分在外温 $30^\circ\text{C}$ 下减压浓缩后,用油泵进行干燥,得到(R)-硫辛酸三硫化物10.69g(44.84mmol、收率38%、HPLC纯度99.7%、白色固体)。

[0135] < (R)-硫辛酰胺三硫化物的制造 >



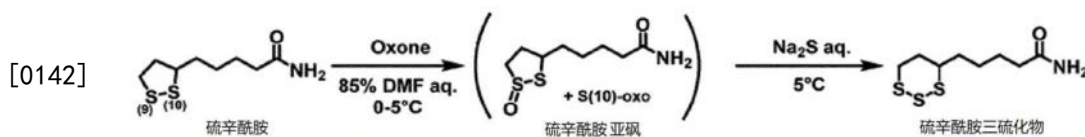
[0137] 向200mL四颈烧瓶中投入(R)-硫辛酸三硫化物2.00g(8.39mmol)、二氯甲烷65mL(32.5v/w)。确认烧瓶的内容物溶解后,添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)2.07g(10.77mmol、1.28当量)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)1.42g(12.33mmol、1.47当量)。将烧瓶内的空气用氮气置换后,在室温下反应约8小时。然后,在室温下用5分钟滴加28%氨水2.28mL(33.74mmol、4.02当量),反应一整夜。之后,在室温下添加水60mL(30.0v/w)并进行分液后,将有机层用2.5%碳酸氢钠水溶液60mL(30.0v/w)清洗3次,进而用水60mL(30.0v/w)清洗4次。之后,将清洗后的有机层在外温 $25^\circ\text{C}$ 下减压浓缩后,用油泵干燥,得到(R)-硫辛酰胺三硫化物1.93g(8.13mmol、收率97%、HPLC纯度99.6%、白色固体)。

[0138]  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) = 5.36 (bs, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.74-1.42 (m, 6H) .

[0139] HR-ESI-TOF-MS:m/z 236.0238 ( $[\text{M-H}]^-$ ), calcd for  $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOS}_3]^-$ -236.0243.

[0140] 参考例2

[0141] <硫辛酰胺三硫化物(外消旋体)的制造>



[0143] 向500mL四颈烧瓶中投入硫辛酰胺(外消旋体) 1.00g (4.87mmol)、85%二甲基酰胺水溶液182mL (182.0v/w)。确认烧瓶的内容物溶解后,冷却到内温4°C。向该烧瓶中,每隔10分钟地分3次添加Oxone(注册商标) 1.63g (4.89mmol、1.00当量),反应约1小时。一边使用3mol/L硫酸水溶液将反应液的pH控制在5-11,一边在内温5°C下分批投入硫化钠九水合物 1.24g (5.16mmol、1.06当量),反应约1.5小时。添加水180mL (180.0v/w)和二氯甲烷50mL (50.0v/w),用二氯甲烷萃取后,将水层用二氯甲烷50mL (50.0v/w) 萃取2次,将有机层合并,在外温30°C以下减压浓缩。在室温下,用30分钟向浓缩残渣中滴加水80mL (80.0v/w) 而使其结晶,将浆料液过滤后,用水50mL (50.0v/w) 进行清洗。将湿晶体在25°C下减压干燥,得到硫辛酰胺三硫化物(外消旋体) 510mg (2.15mmol、收率44%、HPLC纯度92%、白色固体)。

[0144] <硫辛酰胺三硫化物的纯度试验(HPLC)>

[0145] 检测器:紫外吸光光度计(测定波长:220nm)

[0146] 柱:LiChrosorb RP-18(关东化学、4.0mmI.D.×250mm、5μm)

[0147] 柱温:40°C附近的恒定温度

[0148] 流动相A:磷酸水溶液(pH3)

[0149] 流动相B:甲醇

[0150] 流动相的输送:如下述那样改变流动相A和流动相B的混合比而进行浓度梯度控制。

[0151] [表1]

注入后的时间 (分钟)	流动相 A (体积%)	流动相 B (体积%)
0~5	100	0
5~15	100→25	0→75
15~20	25	75
20~21	25→100	75→0
21~35	100	0

[0152] 流量:1mL/分钟

[0153] 注入量:10μL

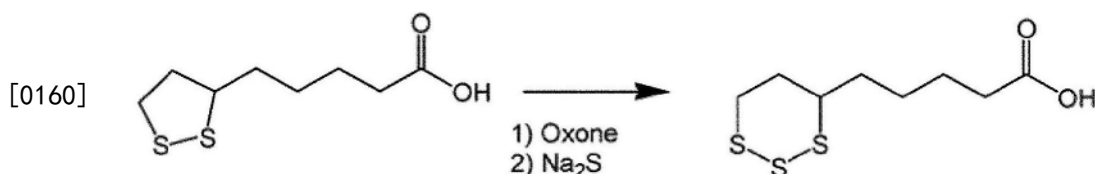
[0154] 面积测定范围:试样溶液注入后35分钟

[0155] 保留时间:硫辛酰胺亚砷(12~13分钟)、硫辛酰胺(约17分钟)、硫辛酰胺三硫化物(约19分钟)

[0156] 参考例3~9

[0157] 以下,“HP”为“羟基丙基”的简称,“Me”为“甲基”的简称,“Ma1”为“麦芽糖基”的简称。

[0158] <硫辛酸三硫化物的制造>



[0161] 将硫辛酸2.0g (9.02mmol)、75%乙醇水溶液40mL投入到反应容器中,冷却到内温0℃。向其中添加Oxone(注册商标)3.4g (10.20mmol),反应约2小时。将反应液中的无机盐滤除后,用乙醇7mL进行清洗。向滤液中添加硫化钠九水合物5.8g (24.1mmol),反应约1小时。向该反应液中滴加3mol/L硫酸水溶液7mL后,接着添加水20mL、乙酸乙酯(AcOEt)45mL,用AcOEt萃取。将水层用AcOEt20mL萃取2次,将有机层合并,进行减压浓缩。向浓缩物中加入乙醇3mL而溶解后,将溶解液用ODS柱(YMC Dispo PackAT、流动相:乙腈水溶液)纯化,得到硫辛酸三硫化物0.7g (2.39mmol、HPLC纯度:100%)。

[0162] <硫辛酸三硫化物的CD包合物的制造>

[0163] 参考例3:硫辛酸三硫化物(外消旋体)的β-CD包合物

[0164] 向100mL茄形烧瓶中投入β-CD1020.0mg (0.899mmol)、水80mL。确认烧瓶的内容物溶解后,添加硫辛酸三硫化物99.8mg (0.419mmol),用水20mL冲洗烧瓶内。在45℃下搅拌15分钟后进行过滤,用水10mL清洗烧瓶内和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻23小时。在外温20℃下冷冻干燥约4.5天,得到包合物980.0mg(白色固体)。

[0165] 参考例4:硫辛酸三硫化物(外消旋体)的HP-β-CD包合物

[0166] 向50mL茄形烧瓶中投入HP-β-CD1291.0mg、水16mL。确认烧瓶的内容物溶解后,添加硫辛酸三硫化物100.0mg (0.419mmol)。在室温下搅拌约28小时后进行过滤,用水10mL清洗烧瓶内和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻约2天。在外温20℃下冷冻干燥约2天,得到包合物1330.0mg(白色固体)。

[0167] 参考例5:(R)-硫辛酸三硫化物的HP-β-CD包合物

[0168] 向50mL茄形烧瓶中投入HP-β-CD969.9mg、水10mL。确认烧瓶的内容物溶解后,添加(R)-硫辛酸三硫化物100.3mg (0.421mmol),用水4mL冲洗烧瓶内。在室温下搅拌约25小时后进行过滤,用水12mL清洗烧瓶内和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻15小时。在外温20℃下冷冻干燥约2天,得到包合物1040.0mg(白色固体)。

[0169] 参考例6:硫辛酸三硫化物(外消旋体)的Me-β-CD包合物

[0170] 向50mL茄形烧瓶中投入Me-β-CD(多种甲基化混合物)1616.0mg、水12mL。确认烧瓶的内容物溶解后,添加硫辛酸三硫化物101.0mg (0.424mmol),用水4mL冲洗烧瓶内。搅拌21小时后进行过滤,用水12mL清洗烧瓶内和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻20小时。在外温20℃下冷冻干燥约4天,得到包合物1665.2mg(白色固体)。

[0171] 参考例7:(R)-硫辛酸三硫化物的Me-β-CD包合物

[0172] 向50mL茄形烧瓶中投入Me-β-CD(多种甲基化混合物)1616.0mg、水16mL。确认烧瓶的内容物溶解后,添加(R)-硫辛酸三硫化物99.9mg (0.420mmol),用水4mL冲洗烧瓶内。在室温下搅拌6小时后进行过滤,用水13mL清洗烧瓶内和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻28小时。在外温20℃下冷冻干燥约3天,得到包合物1610.9mg(白色固体)。

[0173] 参考例8:硫辛酸三硫化物(外消旋体)的Ma1-β-CD包合物

[0174] 向50mL茄形烧瓶中投入Ma1-β-CD1224.2mg (0.839mmol)、水14mL。确认烧瓶的内容

物溶解后,添加硫辛酸三硫化物100.4mg (0.421mmol),用水2mL冲洗烧瓶内。在室温下搅拌31小时后进行过滤,用水10mL清洗烧瓶内和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻22小时。在外温20℃下冷冻干燥约46小时,得到包合物1180.0mg (白色固体)。

[0175] 参考例9: (R)-硫辛酸三硫化物的Ma1-β-CD包合物

[0176] 向50mL茄形烧瓶中投入Ma1-β-CD1224.2mg (0.839mmol)、水10mL。确认烧瓶的内容物溶解后,添加(R)-硫辛酸三硫化物100.1mg (0.420mmol),用水5mL冲洗烧瓶内。在室温下搅拌4.5小时后进行过滤,用水11mL清洗烧瓶内和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻24小时。在外温20℃下冷冻干燥约41小时,得到包合物1319.6mg (白色固体)。

[0177] 将参考例3~9中得到的包合物的收率和溶解度示于表2。

[0178] [表2]

实施例	硫辛酸三硫化物		β-CD		包合物(冷冻干燥品)			
	种类	溶解度 (g/L <sup>1)</sup> )	修饰	投入量 (w/w)	收率 (%) <sup>2)</sup>	含量 (%)		溶解度 (g/L <sup>3)</sup> )
						实测	理论值	
3	外消旋体	0.1	无	10.2	84	8.6	8.9	0.77
4	外消旋体	0.1	HP	12.9	94	7.1	7.2	≥ 49
5	R 体	0.3		9.7	99	9.6	9.4	≥ 65
6	外消旋体	0.1	Me	16.0	96	5.8	5.9	≥ 50
7	R 体	0.3		16.2	99	6.1	5.8	≥ 41
8	外消旋体	0.1	Mal	12.2	88	7.5	7.6	≥ 45
9	R 体	0.3			105	8.0	7.6	≥ 52

[0180] <sup>1)</sup>表示20℃下在水中的溶解度。

[0181] <sup>2)</sup>收率(%) = (收量 × 含量) / 理论收量 × 100

[0182] <sup>3)</sup>表示20℃下包合物中的硫辛酸三硫化物在水中的溶解度。以“≥49g/L”之类的方式记载时,表示以49g/L溶解。

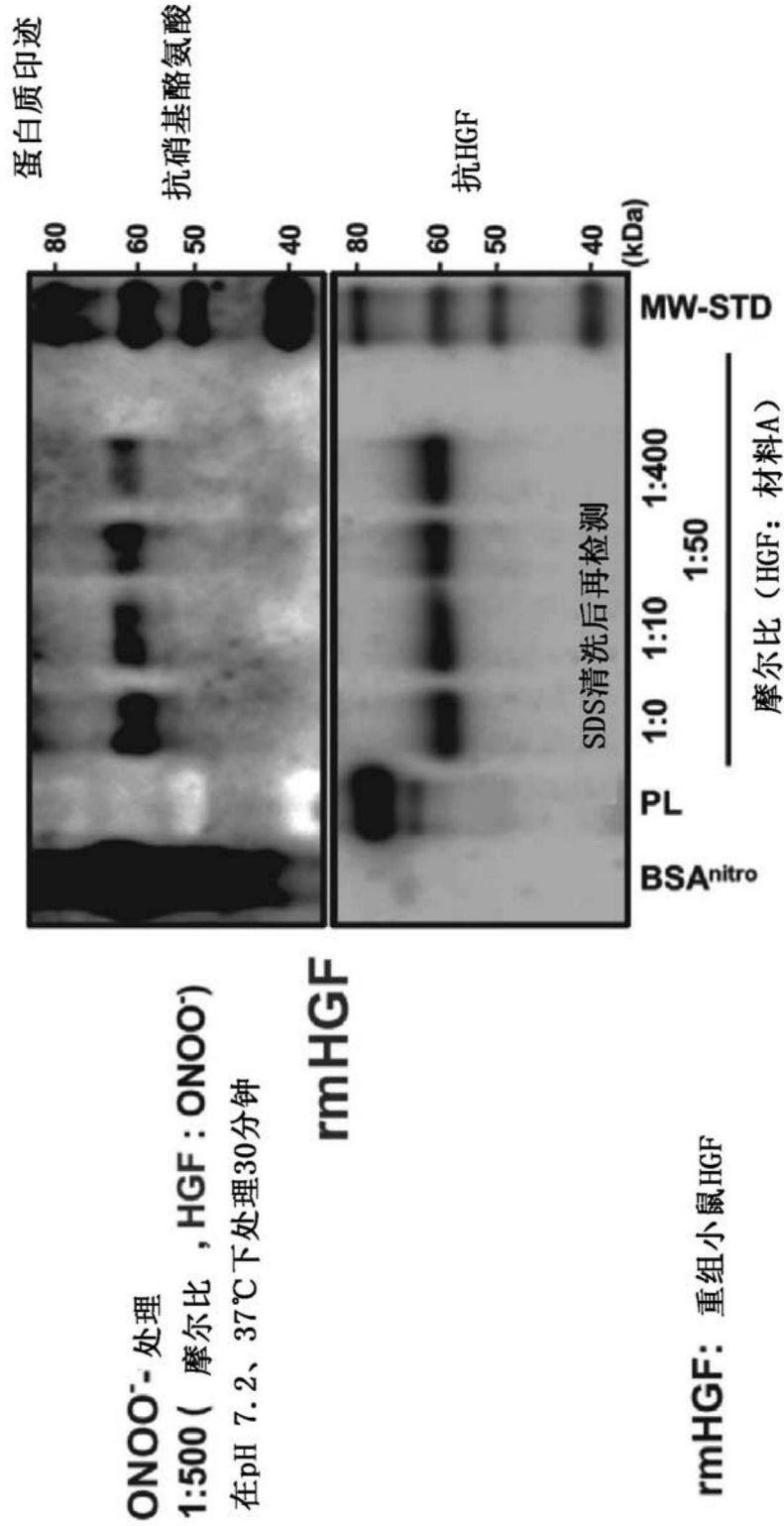


图1

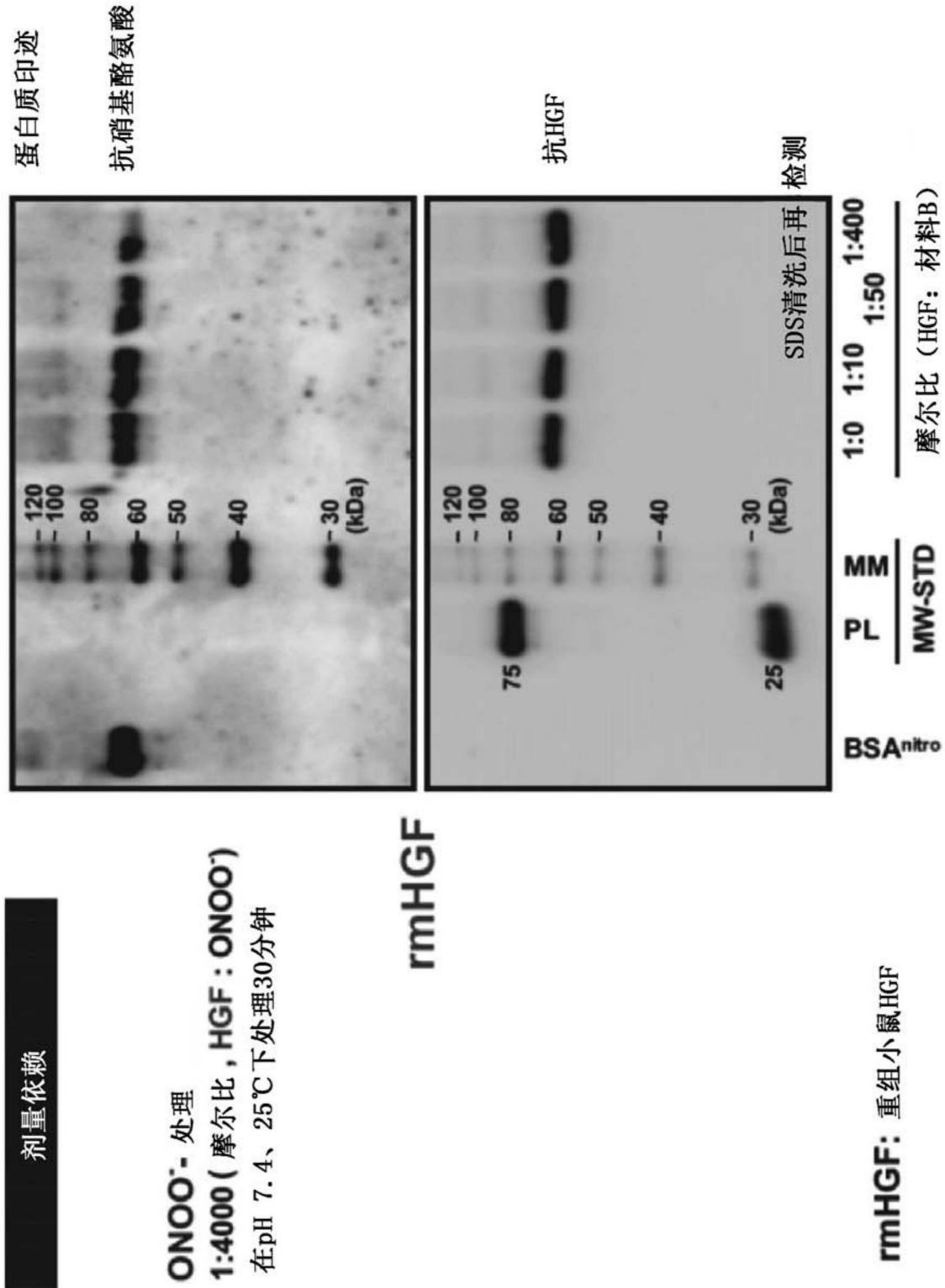


图2