



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 109694395 B

(45)授权公告日 2020.08.28

(21)申请号 201710993484.8

(22)申请日 2017.10.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109694395 A

(43)申请公布日 2019.04.30

(73)专利权人 武汉惠康达科技有限公司

地址 430000 湖北省武汉市东湖新技术开发区花城大道8号软件新城三期02栋16层

(72)发明人 李红良 张晓晶

(74)专利代理机构 沈阳利泰专利商标代理有限公司 21209

代理人 吴维敬

(51)Int.Cl.

C07H 15/26(2006.01)

C07H 1/00(2006.01)

A61K 31/7056(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

(56)对比文件

WO 2015054662 A1,2015.04.16,

CN 103087066 A,2013.05.08,

CN 101486744 A,2009.07.22,

Diane K. Luci.Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of 4-((2-Hydroxy-3-methoxybenzyl)amino)

benzenesulfonamide Derivatives as Potent and Selective Inhibitors of 12-

Lipoxygenase.《J. Med. Chem》.2014,第57卷

朱延梅.12/15-LOX抑制剂黄芹素对脑缺血/再灌注损伤的保护作用.《哈尔滨医科大学学报》.2014,第51卷(第2期),

审查员 陈敬浪

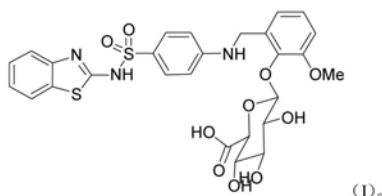
权利要求书4页 说明书15页 附图6页

(54)发明名称

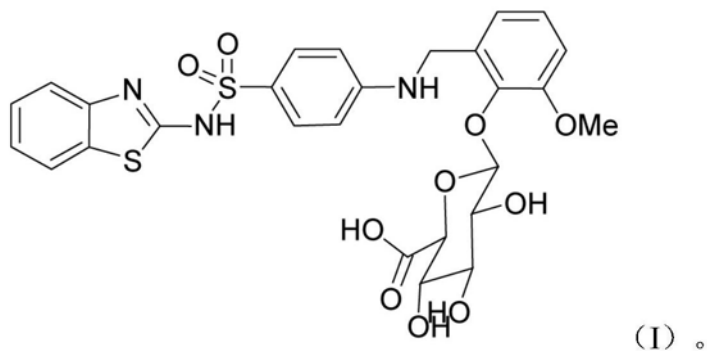
一种用于缺血再灌注损伤的化合物及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或代谢产物,能够用于治疗 and/或预防缺血再灌注损伤及相关疾病、急性呼吸窘迫综合征及相关疾病、急性肺损伤及相关疾病、病理性心肌肥厚及相关疾病、和/或脂肪性肝病及相关疾病。

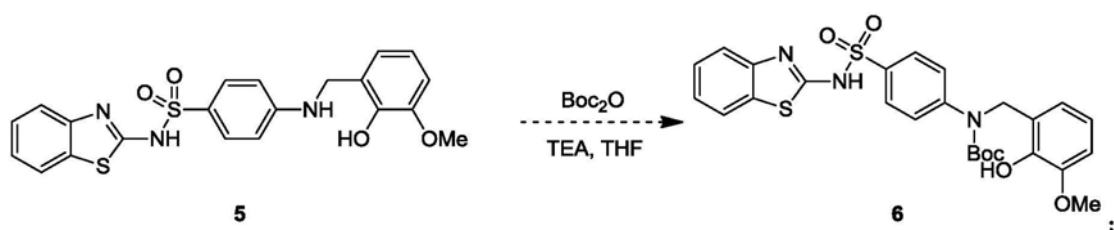


1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:

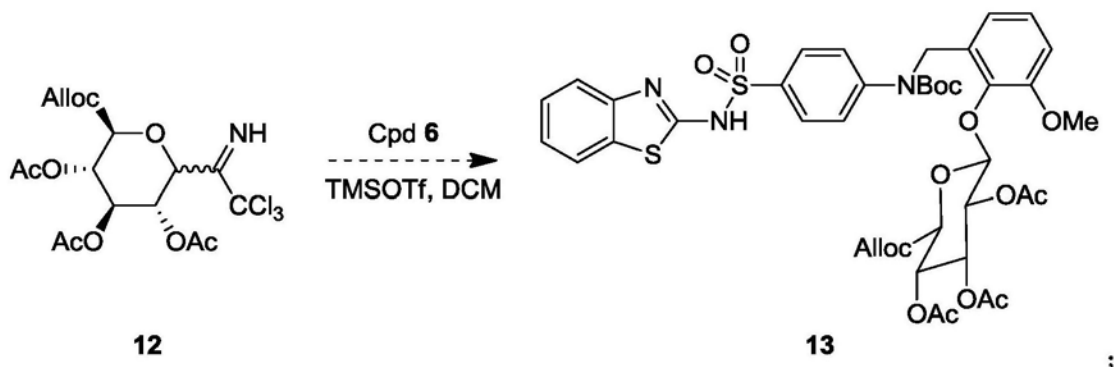


2. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐的制备方法, 其特征在于, 所述方法包括:

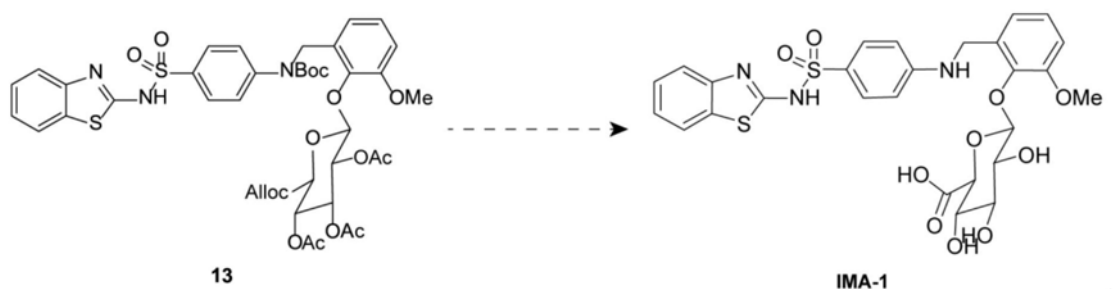
(1) 将化合物5与 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 反应制备得到化合物6



(2) 将化合物12与步骤 (1) 制备得到的化合物6反应制备获得化合物13



(3) 将化合物13进行脱保护、脱羧反应后获得IMA-1



3. 根据权利要求2所述的方法, 其特征在于, 步骤 (1) 中, 在三乙胺存在下, 四氢呋喃溶剂中进行反应。

4. 根据权利要求2所述的方法, 其特征在于, 步骤 (2) 中, 化合物12在4A分子筛作用下, 二氯甲烷溶剂中, 进行反应。

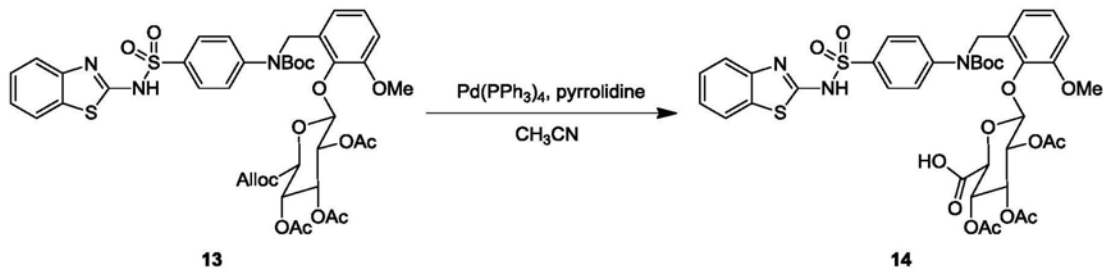
5. 根据权利要求4所述的方法, 其特征在于, 在惰性气体保护下进行反应。

6. 根据权利要求5所述的方法, 其特征在于, 在氮气保护下进行反应。

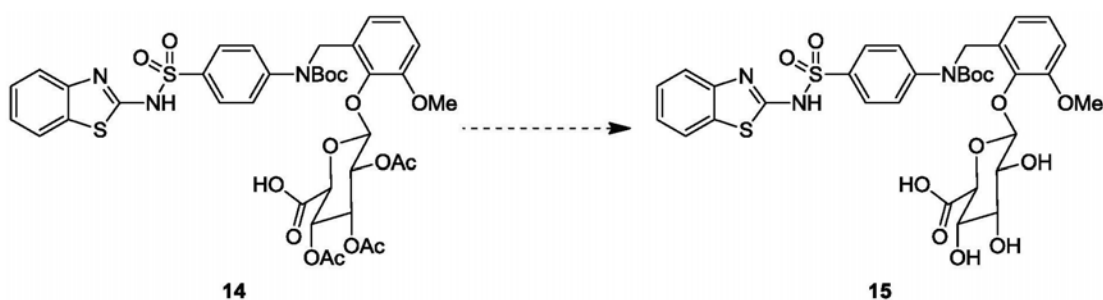
7. 根据权利要求4所述的方法, 其特征在于, 在反应中加入TMSOTf和固体碳酸氢钠, 获得化合物13。

8. 根据权利要求2所述的方法, 其特征在于, 所述步骤(3)包括如下具体步骤:

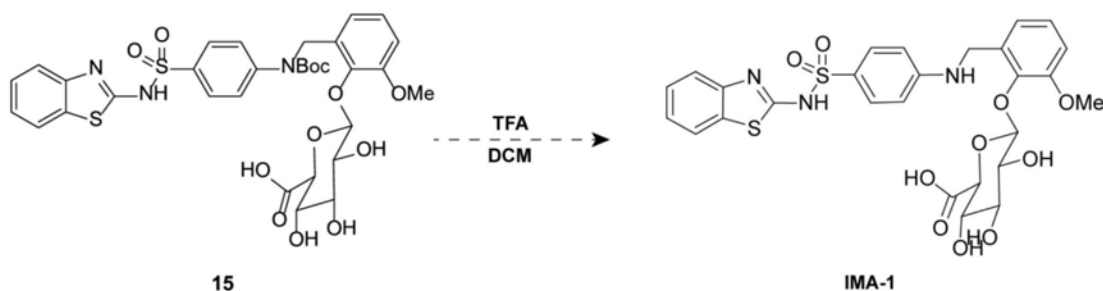
(3.1) 将化合物13在催化剂存在下脱保护反应获得化合物14



(3.2) 将化合物14脱羧反应得到化合物15



(3.3) 将化合物15脱氨基保护基获得IMA-1



9. 根据权利要求8所述的方法, 其特征在于, 步骤(3.1)中, 催化剂为四苯基膦。

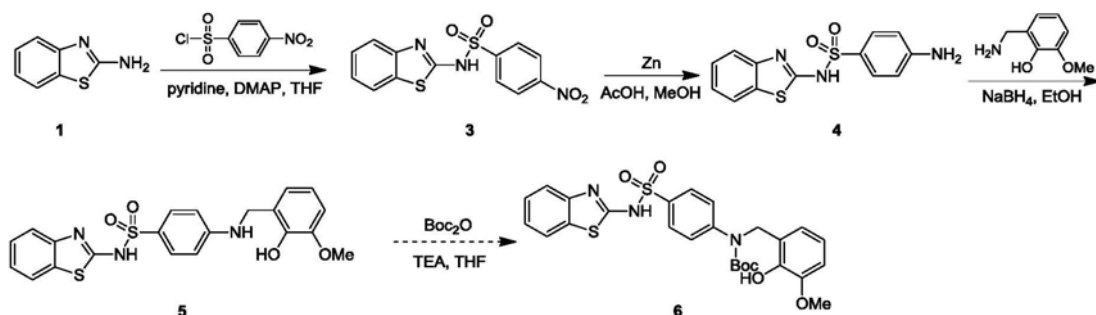
10. 根据权利要求8所述的方法, 其特征在于, 步骤(3.1)中, 反应条件为溶剂为乙腈。

11. 根据权利要求10所述的方法, 其特征在于, 溶剂为无水乙腈。

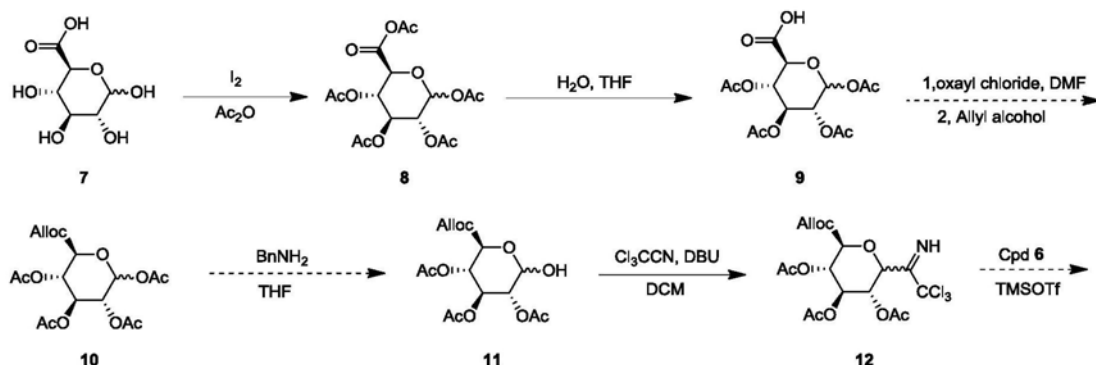
12. 根据权利要求8所述的方法, 其特征在于, 步骤(3.1)中, 在体系中加入吡咯烷。

13. 根据权利要求8所述的方法, 其特征在于, 步骤(3.2)中, 脱羧反应在碳酸钠和甲醇的存在下进行, 并用醋酸进行酸化。

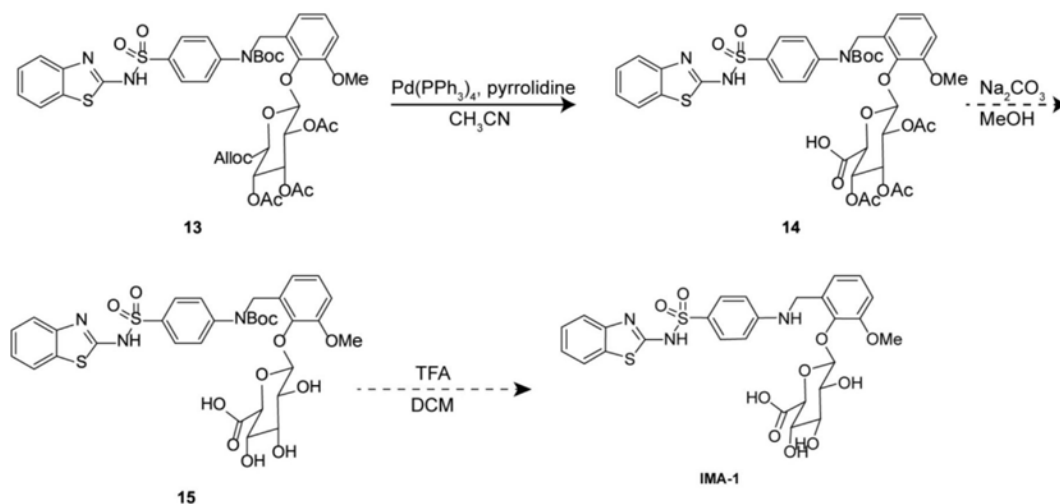
14. 根据权利要求2所述的方法, 其特征在于, 所述化合物6通过如下流程制备:



15. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,所述化合物12通过如下流程制备:



16. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,所述化合物IMA-1具体通过如下步骤获得:



17. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,所述药学上可接受的盐通过从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。

18. 根据权利要求17所述的方法,其特征在于,所述药学上可接受的盐通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适当的碱或酸在水或有机溶剂或二者的混合物中反应制备。

19. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求19所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物中进一步包含药学上可接受的辅料。

21. 根据权利要求19所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物是口服剂或注射

给药的剂型。

22. 根据权利要求21所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物是片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、悬浮剂、糖浆剂、注射液或粉针剂。

23. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗和/或预防缺血再灌注损伤及相关疾病、急性呼吸窘迫综合征及相关疾病、急性肺损伤及相关疾病、病理性心肌肥厚及相关疾病和/或脂肪性肝病及相关疾病的药物中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途,其特征在于,所述药物是口服剂或注射给药的剂型。

25. 根据权利要求24所述的用途,其特征在于,所述药物是片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、悬浮剂、糖浆剂、注射液或粉针剂。

26. 根据权利要求23所述的用途,其特征在于,所述缺血再灌注损伤及相关疾病为肝脏缺血再灌注损伤及相关疾病、心脏缺血再灌注损伤及相关疾病、肾脏缺血再灌注损伤及相关疾病和/或脑缺血再灌注损伤及相关疾病。

27. 根据权利要求26所述的用途,其特征在于,所述肝脏缺血再灌注损伤及相关疾病的引发因素选自:肝脏囊肿、肝脏移植、溶栓治疗、肝门阻断术、肝昏迷、肝衰竭、肝脏炎性疾病。

28. 根据权利要求26所述的用途,其特征在于,所述心脏缺血再灌注损伤及相关疾病的引发因素选自:心肌梗塞、心梗再通损伤、心脏移植、冠状动脉溶栓术、经皮冠状动脉成形术、冠状动脉内扩张术、冠状动脉旁路术。

29. 根据权利要求26所述的用途,其特征在于,所述肾脏缺血再灌注损伤及相关疾病的引发因素选自:肾脏移植、肾脏囊肿、肾脏血管手术。

30. 根据权利要求26所述的用途,其特征在于,所述脑缺血再灌注损伤及相关疾病的引发因素选自:脑卒中、脑血管手术。

31. 根据权利要求23所述的用途,其特征在于,所述急性呼吸窘迫综合征及相关疾病,或所述急性肺损伤及相关疾病的引发因素选自:直接肺损伤因素、间接肺损伤因素。

32. 根据权利要求31所述的用途,其特征在于,直接肺损伤因素选自:严重肺部感染、吸入性肺炎、肺部或者胸部挫伤、吸入有毒气体。

33. 根据权利要求31所述的用途,其特征在于,间接肺损伤因素选自:脓毒血症、重症胰腺炎、羊水栓塞、大量输血。

34. 根据权利要求23所述的用途,其特征在于,所述病理性心肌肥厚及相关疾病的引发因素选自:心脏重构、心肌梗塞、心力衰竭、心律失常、高血压、冠心病、动脉栓塞、心绞痛、心脏传导阻滞。

35. 根据权利要求34所述的用途,其特征在于,所述心脏重构为心室重构。

36. 根据权利要求23所述的用途,其特征在于,所述脂肪性肝病及相关疾病的引发因素选自:单纯性脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝病、肝纤维化、肝硬化、肝癌、肥胖、高脂血症、高血糖、胰岛素抵抗、糖尿病。

一种用于缺血再灌注损伤的化合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药化学技术领域,尤其是涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或代谢产物,其制备方法及其用途。

背景技术

[0002] 缺血再灌注损伤(Ischemia-Reperfusion Injury, IRI)是1960年Jennings首先提出的概念,是指组织器官缺血后血液再灌注,不仅不能使组织器官功能恢复,反而加重组织器官的功能障碍和结构损伤。缺血再灌注损伤在许多重要器官包括心、肝、肺、肾、胃肠道等均可发生。研究表明,炎症爆发和细胞死亡是导致缺血再灌注所导致的脏器损伤的主要病理机制。如何减轻和消除缺血再灌注损伤以及阐明这种损伤的机制,有重要的临床实用价值。目前认为有多个机制参与了器官的缺血再灌注损伤:如致炎性细胞因子、氧自由基、钙超载、微循环障碍、能量代谢紊乱等,还受缺血的时间、组织对氧的需求、侧枝循环的建立及电解质浓度等因素影响。

[0003] 肝脏缺血再灌注损伤(Hepatic Ischemia Reperfusion Injury, HIRI)是肝脏外科手术中常见的病理过程,多见于休克、需要阻断肝脏血流的肝外科手术以及肝移植术等病理生理过程中。近年来,随着临床治疗技术的发展,肝移植、溶栓治疗以及肝门阻断术等手术的开展越来越多,尽管肝脏保护、外科技巧及术中监护不断改进,但缺血再灌注所致肝损伤依然是引起术后脏器无功能,移植失败甚至患者死亡的主要原因。肝脏经历缺血再灌注后,肝脏组织细胞发生一系列代谢、结构和功能的损伤,易诱发肝功能衰竭,是影响疾病预后、手术成功率和病人存活率的主要原因之一。因此寻找能有效抑制肝脏缺血再灌注损伤的药物具有重要的临床意义。

[0004] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肺损伤(ALI)都是导致急性呼吸衰竭的重要原因。到目前为止,除了使用呼吸机辅助呼吸和限制液体入量等治疗方法之外,尚无针对ARDS和ALI的有效药物治疗。

[0005] 心肌肥厚是心脏为适应各种刺激而产生的心肌细胞体积增大、重量增加。其病理变化包括心肌细胞肥大、心肌间质细胞增殖以及心脏细胞外基质改建等多方面的改变,即心肌重构。临床上造成心肌肥厚的疾病有许多,如原发性或继发性高血压、心肌梗死、瓣膜病、先天性心脏病等。虽然早期心肌肥厚有利于维持正常的心功能,但由于心肌肥厚本身也可增加心肌耗氧量,降低心肌顺应性,故长时间会导致心力衰竭,增加猝死发生率。近年来,全世界众多学者对心肌肥厚的发生发展机制开展了大量研究,发现了一些参与心肌肥厚病理生理过程的关键基因及重要信号传导通路,并且对其中的可干预因素进行了深入研究。然而,心肌肥厚的发生发展机制至今仍未完全明确,现有的研究及发现在临床实践中仍具有一定的局限性,尚不能形成真正有效的针对心肌肥厚的防治措施。

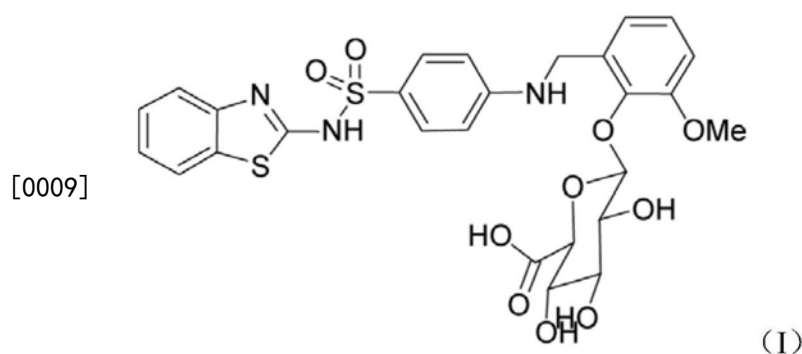
[0006] 肝脏在机体脂肪代谢中占有重要地位,其参与脂质代谢过程中的多个重要环节,包括脂肪酸的摄取与合成,脂质的加工、贮存、氧化分解及输出。当肝脏获得脂肪酸的量超过其处理能力,造成脂质以甘油三酯的形式沉积于肝细胞内,导致肝细胞脂肪变性,成为单

纯性肝脏脂肪变性、进而发展成为非酒精性脂肪性肝炎,部分患者可进展为肝纤维化、肝硬化、甚至肝癌(路然等,脂质代谢紊乱导致非酒精性脂肪性肝病的发病机制,临床肝胆病杂志,2015年第31卷第7期,1050-1054)。同时,非酒精性脂肪性肝病也与心血管疾病、2型糖尿病、代谢综合征的发生存在密切联系,严重威胁着人们的健康。因此,非酒精性脂肪性肝病的治疗越来越受到重视。

发明内容

[0007] 本发明提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或代谢产物,能够用于治疗 and/或预防缺血再灌注损伤及相关疾病、急性呼吸窘迫综合征及相关疾病、急性肺损伤及相关疾病、病理性心肌肥厚及相关疾病、和/或脂肪性肝病及相关疾病。

[0008] 根据本发明的一个方面,本发明提供一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或代谢产物:

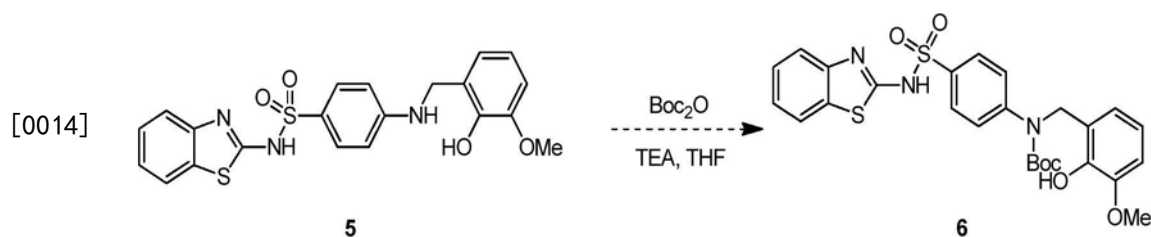


[0010] 该化合物名称为N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-4-[(2-葡萄糖醛酸基-3-甲氧基)苄胺]苯磺酰胺,或IMA-1。

[0011] 本文所用术语“药学上可接受的盐”是指药物活性化合物的衍生物,其中通过制备其酸式盐或碱式盐来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于,碱性残基(如胺类)的无机酸盐或有机酸盐,酸性残基(如羧酸)的碱性盐或有机盐等。药学上可接受的盐包括由诸如无毒性的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒性的盐或季铵盐。例如,这些常规的无毒性盐包括那些源自无机酸的盐,如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;以及由有机酸制备的盐,如,乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、延胡索酸、甲磺酸、甲苯磺酸、水杨酸、对氨基苯磺酸等。

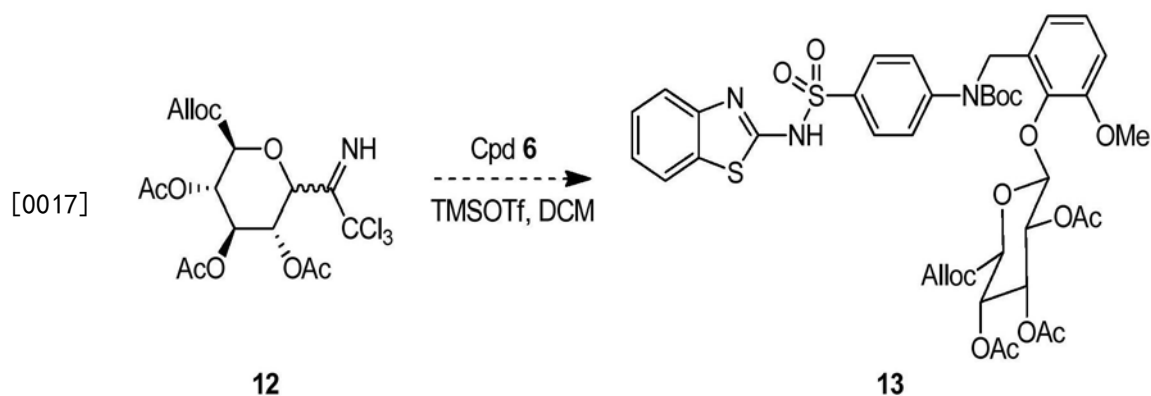
[0012] 根据本发明的另一个方面,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐的制备方法,其特征在于,所述方法包括:

[0013] (1) 将化合物5与(Boc)₂O反应制备得到化合物6;



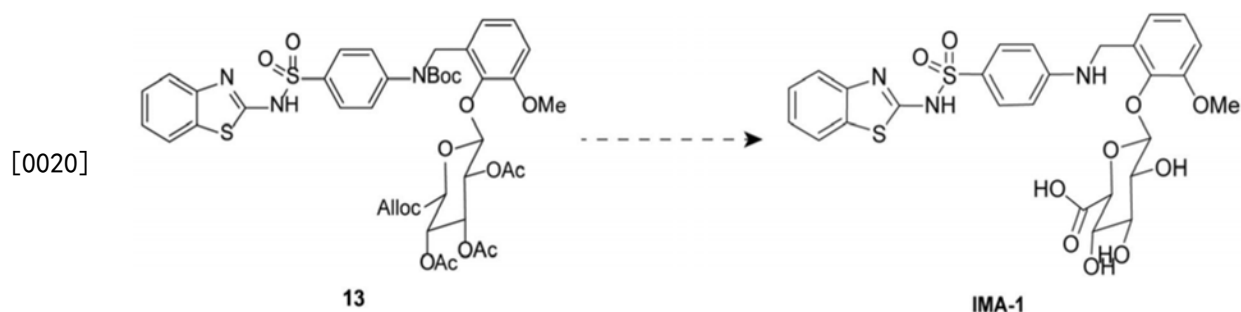
[0015] 优选的反应条件是,在三乙胺存在下,四氢呋喃溶剂中进行反应。

[0016] (2) 将化合物12与步骤(1)制备得到的化合物6反应制备获得化合物13;



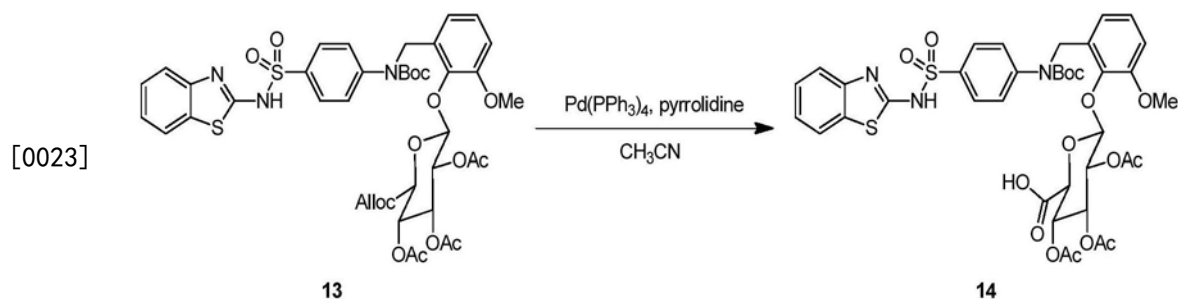
[0018] 优选地,所述化合物12在4A分子筛作用下,二氯甲烷溶剂中,进行反应。更优选地,在惰性气体(例如氮气)保护下进行反应。还优选地,在反应中加入TMSOTf和固体碳酸氢钠,获得化合物13。

[0019] (3) 将化合物13进行脱保护、脱羧反应后获得IMA-1。



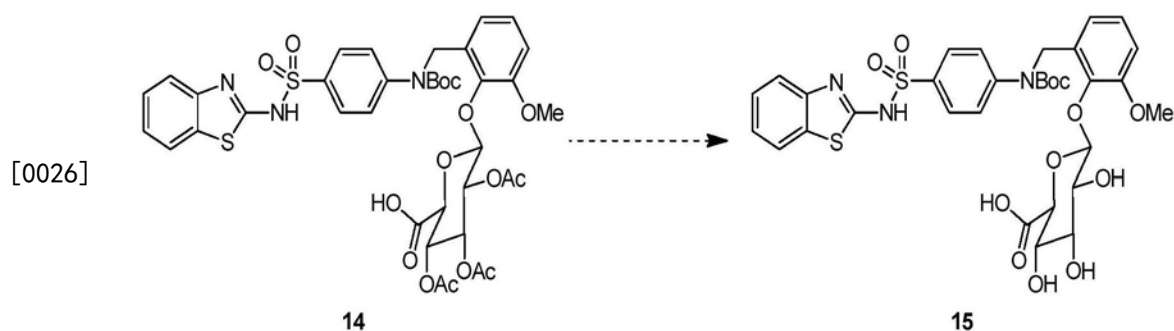
[0021] 优选地,所述步骤(3)包括如下具体步骤:

[0022] (3.1) 将化合物13在催化剂存在下脱保护反应获得化合物14。



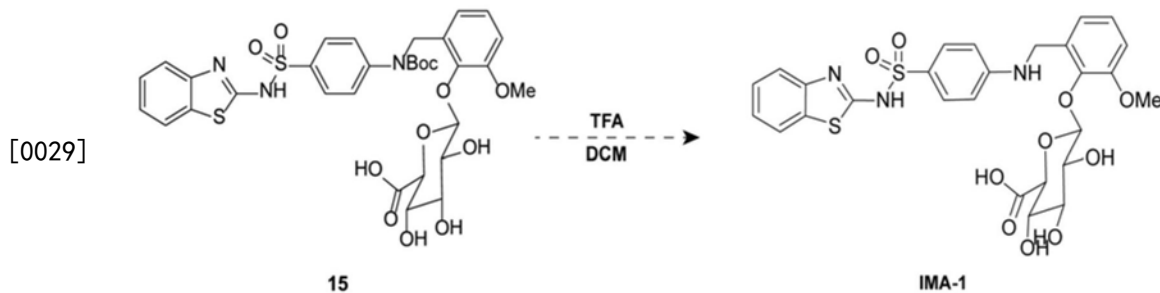
[0024] 优选地,所述催化剂为四苯基膦;所述反应条件为溶剂为乙腈(优选无水乙腈),还在体系中加入吡咯烷。

[0025] (3.2) 将化合物14脱羧反应得到化合物15;

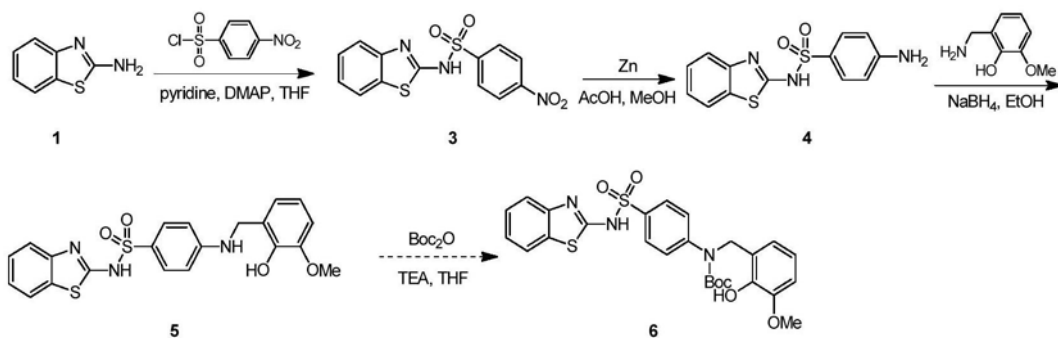


[0027] 优选地,所述脱羧反应可以在碳酸钠和甲醇的存在下进行,并用醋酸进行酸化。

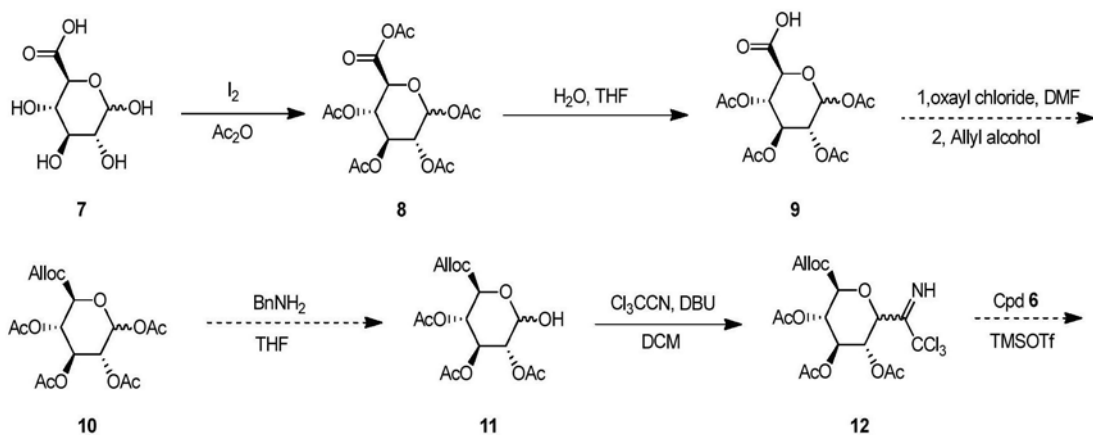
[0028] (3.3) 将化合物15脱氨基保护基获得IMA-1。



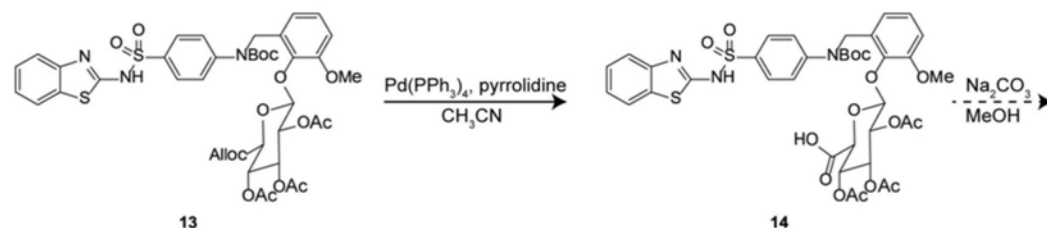
[0030] 根据本发明,所述化合物6可以通过如下流程制备:



[0032] 根据本发明,所述化合物12通过如下流程制备:



[0034] 根据本发明,所述化合物IMA-1具体通过如下步骤获得:



[0035]



[0036] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法从含有碱性或酸性部分的

母体化合物合成。通常,这种盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适当的碱或酸在水或有机溶剂或二者的混合物中反应制备。

[0037] 根据本发明的另一个方面,本发明提供一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或代谢产物。

[0038] 根据本发明,优选所述药物组合物进一步包含药学上可接受的辅料。

[0039] 所述药学上可接受的辅料是制药领域中常用或已知的各种辅料,包括但不限于:稀释剂、粘合剂、抗氧化剂、pH调节剂、防腐剂、润滑剂、崩解剂等。

[0040] 所述稀释剂例如:乳糖、淀粉、纤维素衍生物、无机钙盐、山梨醇等。所述粘合剂例如:淀粉、明胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮等。所述抗氧化剂例如:维生素E、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、丁羟基茴香醚等。所述pH调节剂例如:盐酸、氢氧化钠、柠檬酸、酒石酸、Tris、乙酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠等。所述防腐剂例如:对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、间甲酚、苯扎氯铵等。所述润滑剂例如:硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉等。所述崩解剂例如:淀粉、甲基纤维素、黄原胶、交联羧甲基纤维素钠等。

[0041] 本发明药物的剂型可以是口服剂的形式,例如片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、悬浮剂、糖浆剂等;也可以是注射给药的剂型,例如注射液、粉针剂等,通过静脉内、腹膜内、皮下或肌肉内的途径;也可以是口腔给药的形式,例如口崩片、含片、口颊片;还可以是局部给药的剂型,例如阴道、直肠、皮肤、鼻内等。所有使用的剂型形式都是药学领域普通技术人员所熟知的。

[0042] 根据本发明的另一个方面,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或代谢产物在制备治疗和/或预防缺血再灌注损伤及相关疾病,急性呼吸窘迫综合征及相关疾病、急性肺损伤及相关疾病、病理性心肌肥厚及相关疾病、和/或脂肪性肝病及相关疾病的药物中的用途。

[0043] 根据本发明,所述缺血再灌注损伤及相关疾病优选为肝脏缺血再灌注损伤及相关疾病、心脏缺血再灌注损伤及相关疾病、肾脏缺血再灌注损伤及相关疾病、和/或脑缺血再灌注损伤及相关疾病;更优选为肝脏缺血再灌注损伤及相关疾病。所述缺血再灌注损伤可以是由器官移植、组织部分或全部切除、血管栓塞导致组织缺血等多种原因引发的。

[0044] 肝脏缺血再灌注损伤及相关疾病的引发因素包括但不限于:肝脏囊肿、肝脏移植、溶栓治疗、肝门阻断术、肝昏迷、肝衰竭、肝脏炎性疾病等。

[0045] 心脏缺血再灌注损伤及相关疾病的引发因素包括但不限于:心肌梗塞、心梗再通损伤、心脏移植、冠状动脉溶栓术、经皮冠状动脉成形术,冠状动脉内扩张术,冠状动脉旁路术。

[0046] 肾脏缺血再灌注损伤及相关疾病的引发因素包括但不限于:肾脏移植、肾脏囊肿、肾脏血管手术。

[0047] 脑缺血再灌注损伤及相关疾病的引发因素包括但不限于:脑卒中、脑血管手术等。

[0048] 根据本发明,所述急性呼吸窘迫综合征及相关疾病,或所述急性肺损伤及相关疾病的引发因素包括但不限于:直接肺损伤因素如严重肺部感染、吸入性肺炎、肺部或者胸部挫伤、吸入有毒气体等;间接肺损伤因素如脓毒血症、重症胰腺炎、羊水栓塞、大量输血等。

[0049] 根据本发明,所述病理性心肌肥厚及相关疾病的引发因素包括但不限于:心脏重构例如心室重构、心肌梗塞、心力衰竭、心律失常、高血压、冠心病、动脉栓塞、心绞痛、心脏

传导阻滞等。

[0050] 根据本发明,所述脂肪性肝病及相关疾病的引发因素包括但不限于:单纯性脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝病、肝纤维化、肝硬化、肝癌、肥胖、高脂血症、高血糖、胰岛素抵抗、糖尿病等。

[0051] 本发明的药物可施用于会患有或已经患有上述疾病的任何动物。这些动物包括人类和非人类的动物,例如宠物或牲畜等。

[0052] 本发明的药物可以本领域已知的途径施用于受试者,包括但不限于口服,胃肠外,皮下,肌内,静脉内,腹腔内,肝内,心肌内,肾内,阴道,直肠,颊,舌下,鼻内,透皮方式等。

[0053] 施用的剂量将取决于接受者的年龄、健康和体重,联用药物的种类,治疗频率,给药途径等。药物可以单一日剂量施用,或者总日剂量以每天两次,三次或四次的分开剂量施用。药物可以手术前、手术中、手术后施用。剂量可以施用一次或多次,施药时间可以单日至几个月或更长时间。药物的单次剂量可以在每个患者每天约0.0001至约10000mg的宽范围内变化。该范围可以更特别地为成人(约60kg)每天约0.001mg/kg至100mg/kg体重/天。

[0054] 根据本发明,所述药物还可以与其他的治疗上述疾病的药物联用给药。

附图说明

[0055] 图1A和图1B:肝脏缺血再灌注损伤中,不同处理后,小鼠血清中ALT、AST的检测结果(*代表 $p<0.05$)。

[0056] 图2:肝脏缺血再灌注损伤中,不同处理后,小鼠肝脏HE染色镜检图。

[0057] 图3:肝脏缺血再灌注损伤中,不同处理后,小鼠肝脏组织中炎症相关因子mRNA含量检测结果(*代表 $p<0.05$)。

[0058] 图4:急性肺损伤中,不同处理后,小鼠肺HE染色镜检图。

[0059] 图5:急性肺损伤中,不同处理后,小鼠肺组织中炎症相关因子mRNA含量检测结果(*代表 $p<0.05$)。

[0060] 图6:心肌肥厚中,不同处理后,小鼠心重体重比(HW/BW)检测结果(*代表 $p<0.05$)。

[0061] 图7A、7B和7C:心肌肥厚中,不同处理后,小鼠心脏HE及PSR染色镜检图及心肌细胞横截面积统计、左室胶原面积统计结果(*代表 $p<0.05$)。

[0062] 图8A、8B和8C:心肌肥厚中,不同处理后,小鼠心脏组织中心肌肥厚标志基因Anp、Myh7及纤维化相关基因Col1mRNA含量检测结果(*代表 $p<0.05$)。

[0063] 图9:给予IMA-1的L02细胞经PA+OA刺激后,油红O染色检测图。

[0064] 图10:给予IMA-1的L02细胞经PA+OA刺激后,细胞中炎症相关因子mRNA含量检测结果(*代表 $p<0.05$)。

[0065] 图11A和11B为IMA-1的一级全扫描质谱图和产物离子扫描质谱图。

具体实施方式

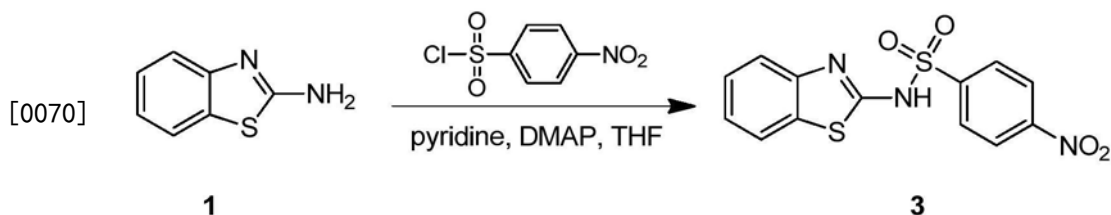
[0066] 以下结合实施例对本发明做进一步描述。需要说明的是,实施例不能作为对本发明保护范围的限制,本领域的技术人员理解,任何在本发明基础上所作的改进和变化都在本发明的保护范围之内。

[0067] 以下实施例所用化学试剂都是常规试剂,均可商购获得。未做特殊说明的实验方

法都是采用本领域已知的常规方法。

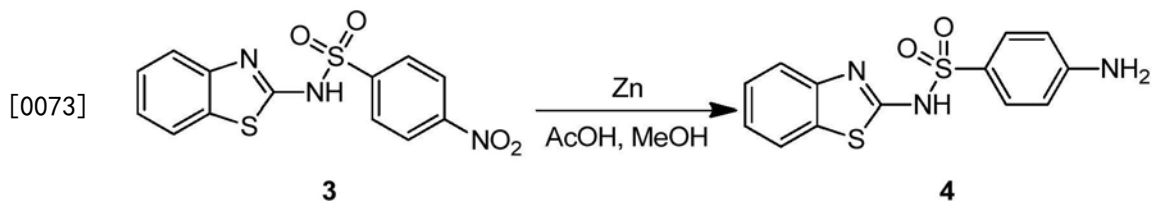
[0068] 合成实施例

[0069] 实施例1. 化合物3的制备



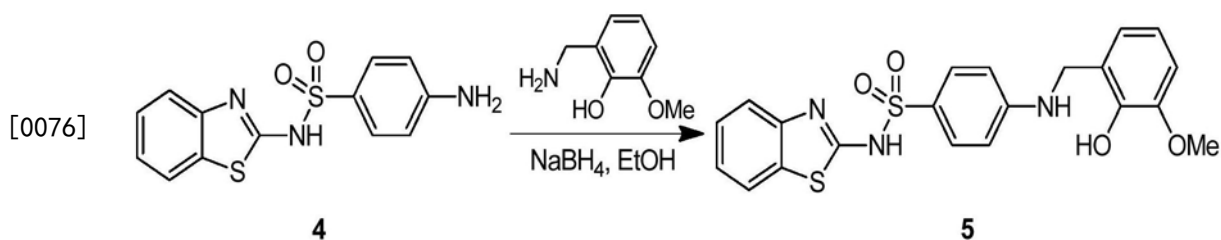
[0071] 将化合物1 (50g, 332.89mmol, 1eq) 溶于500mL无水四氢呋喃, 然后加入吡啶 (52.92g, 669.03mmol, 54mL, 2.01eq) 和4-二甲氨基吡啶 (814mg, 6.66mmol, 0.02eq), 再于0摄氏度下缓慢加入4-硝基苯磺酰氯 (89g, 401.59mmol, 1.21eq), 所得混合物于25摄氏度下搅拌6个小时后, LC-MS (EW9132-1-P1A) 显示主峰为目标信号峰, 将反应液过滤, 滤饼在300mL的乙酸乙酯中打浆, 所得固体干燥即可得到黄色固体的化合物3 (100g, 255.25mmol, 76.68%yield, 85.6%purity), 经LC-MS (EW9132-1-P1B) 和核磁 (EW9132-1-PA) 表征。

[0072] 实施例2. 化合物4的制备



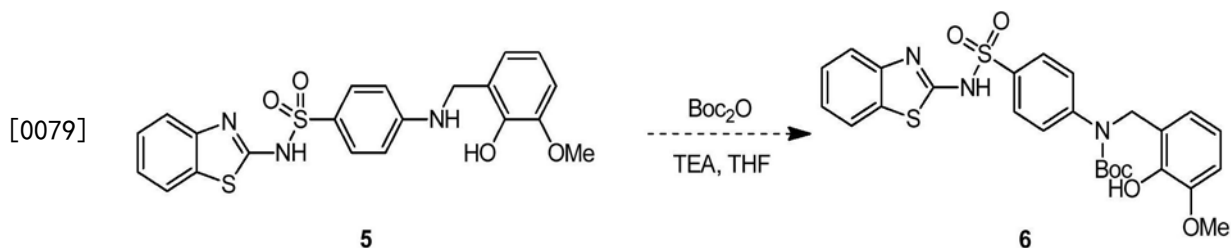
[0074] 将化合物3 (5.00g, 14.91mmol, 1.00eq), 锌粉 (4.00g, 61.17mmol, 4.10eq) 和冰醋酸 (3.68g, 61.20mmol, 4.10eq) 加入到75mL的甲醇中, 于60摄氏度下搅拌2个小时, 薄层层析 (体积比: 石油醚/乙酸乙酯=1:1, 主点R_f值为0.4) 显示原料已消耗完, 将反应液过滤, 滤饼用100毫升热甲醇洗涤, 滤液浓缩再通过硅胶柱层析 (石油醚乙酸乙酯体系, 10:1到2:1) 纯化得到黄色固体的化合物4 (3.00g, 9.82mmol, 65.86%yield)。

[0075] 实施例3. 化合物5的制备



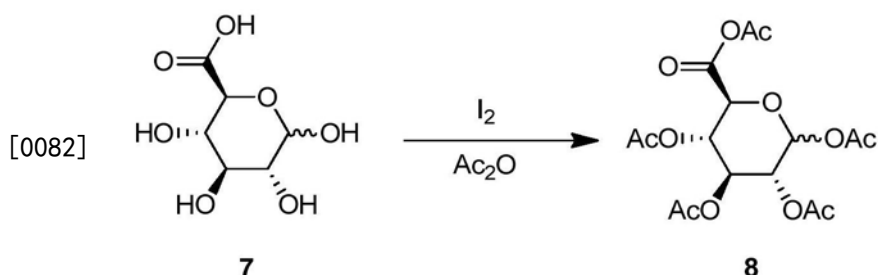
[0077] 将化合物4 (0.10g, 0.33mmol) 和2-羟基-3-甲氧基苯甲醛 (0.075g, 0.491mmol) 于1.5毫升乙醇中加热回流18个小时, 冷却至室温后加入硼氢化钠 (0.04g, 0.98mmol) 并继续搅拌6个小时, 然后用1毫升的甲醇和1毫升的水淬灭并继续搅拌20分钟, 将混合物用硅藻土过滤, 滤液浓缩干再通过制备HPLC纯化即可得到化合物5。

[0078] 实施例4. 化合物6的制备



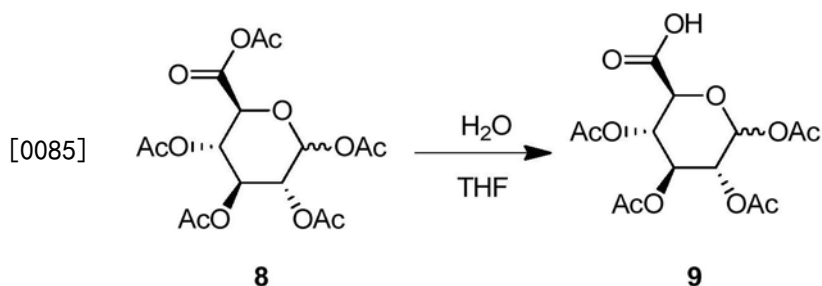
[0080] 将化合物5 (20g, 45.3mmol) 和三乙胺 (9.17g, 90.66mmol) 溶于100毫升四氢呋喃, 再于0℃下缓慢加入 (Boc)₂O (12.85g, 58.89mmol), 所得混合物于25℃下搅拌6小时, 浓缩之后将所得粗品通过硅胶柱层析 (石油醚乙酸乙酯体系, 纯石油醚至1:1体积比) 纯化即可得到化合物6。

[0081] 实施例5. 化合物8的制备



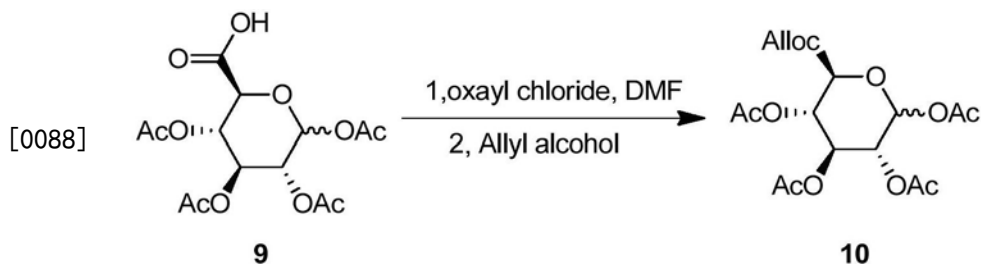
[0083] 将化合物7 (80g, 412.08mmol, 1eq) 溶于醋酸酐 (763.00g, 7.47mol, 700.00mL, 18.14eq) 并在0度下加入单质碘 (5.60g, 22.06mmol, 4.44mL, 5.35e-2eq), 所得混合物于25摄氏度下搅拌12个小时, 然后浓缩反应液以除去大部分的醋酸酐, 将所得浓缩物用30毫升二氯甲烷和120毫升石油醚打浆即可得到白色粉末的化合物8 (70g, 173.13mmol, 42.01% yield)。

[0084] 实施例6. 化合物9的制备



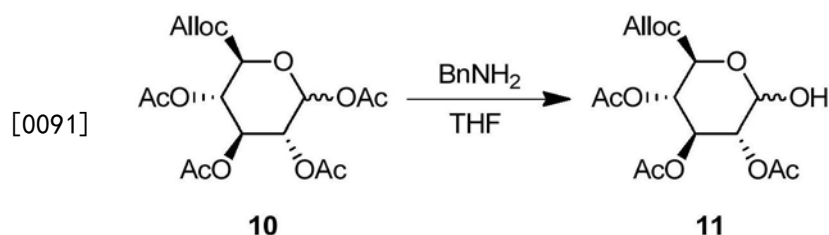
[0086] 化合物8 (70g, 173.13mmol, 1eq) 溶解到四氢呋喃 (180mL) 和水 (60mL) 中, 25℃下搅拌12小时。浓缩溶剂得到粗品, 加入二氯甲烷 (50mL) 和石油醚 (300mL) 打浆得到白色固体的化合物9 (45g, 124.21mmol, 71.74%yield)。

[0087] 实施例7. 化合物10的制备



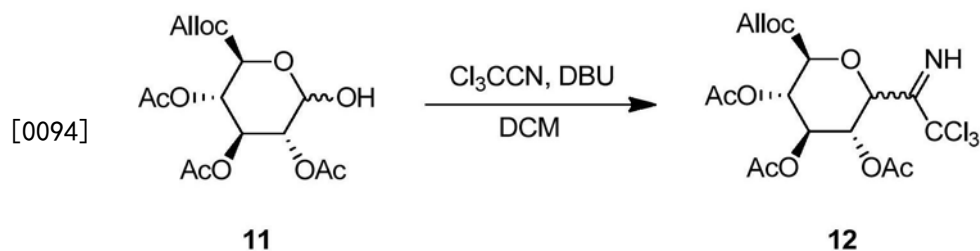
[0089] 化合物9 (1.8g, 4.97mmol, 1eq) 和DMF (36.32mg, 496.85 μ mol, 38.23 μ L, 0.1eq) 溶解到二氯甲烷 (10mL) 中, 0℃氮气保护下加入草酰氯 (693.69mg, 5.47mmol, 478.41 μ L, 1.1eq), 并在该温度下搅拌30分钟。接着滴加丙烯醇 (317.42mg, 5.47mmol, 371.68 μ L, 1.1eq) 和吡啶 (786.01mg, 9.94mmol, 802.05 μ L, 2eq) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液。升温至25℃并在该温度下搅拌12小时。LCMS检查反应完毕, 加入饱和碳酸氢钠 (30mL) 溶液终止反应, 分离有机相, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。直接用于下一步反应。化合物10 (0.6g, 1.49mmol, 30.01% yield) 为亮黄色固体。

[0090] 实施例8. 化合物11的制备



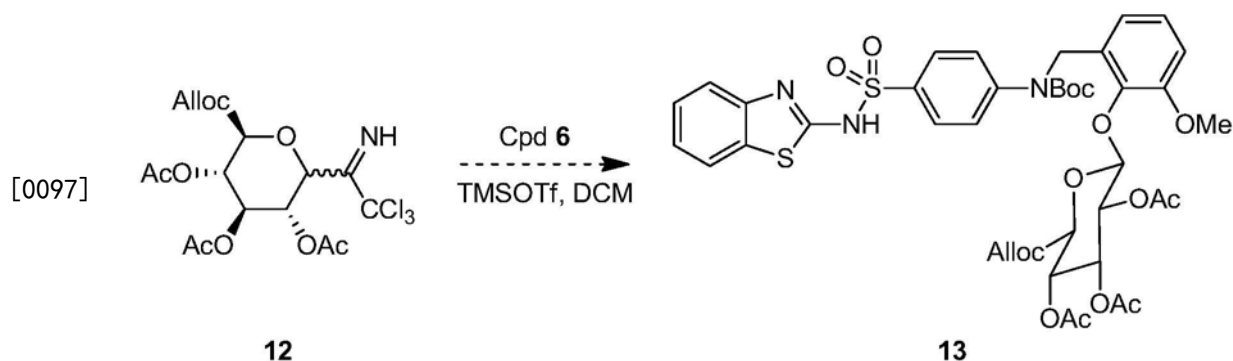
[0092] 化合物10 (5g, 12.4mmol) 溶解到四氢呋喃 (35mL) 中, 加入苄胺 (2.71mL, 24.8mmol)。所得混合物在25℃下搅拌12小时。溶剂浓缩, 柱层析得到化合物11。

[0093] 实施例9. 化合物12的制备



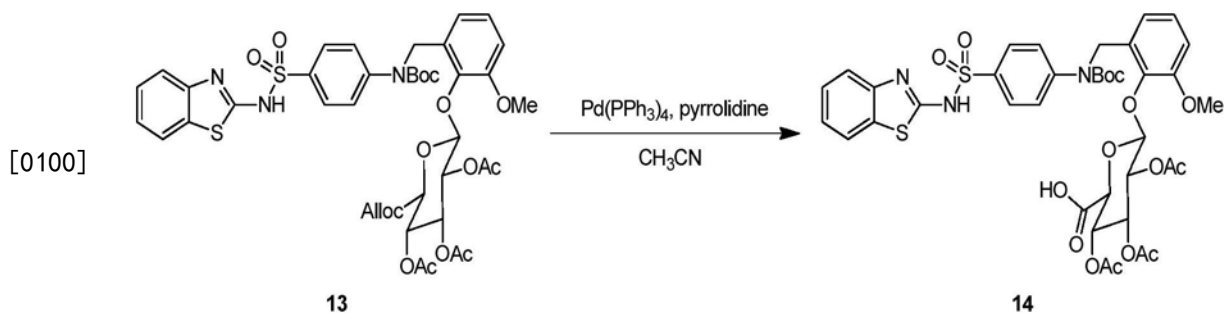
[0095] 化合物11 (1g, 2.78mmol) 溶解到干燥的二氯甲烷 (20mL) 中, 氮气保护下0℃加入三氯乙腈 (1.4mL, 13.9mmol), 然后继续在0℃下搅拌15分钟。接着加入碱DBU (~0.2mL), 然后继续搅拌4小时。浓缩溶剂, 粗品柱层析纯化得化合物12。

[0096] 实施例10. 化合物13的制备



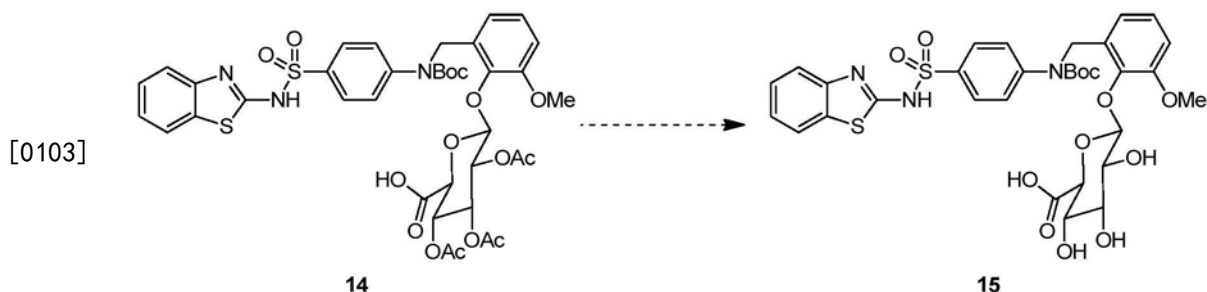
[0098] 化合物12 (1.0g, 1.99mmol) 和事先干燥的4A分子筛加入到无水二氯甲烷 (30mL) 中, 氮气保护下搅拌1小时, 加入化合物6 (1.33g, 2.46mmol), 然后继续搅拌1小时。接着加入TMSOTf (36mL, 0.199mmol), 在25℃搅拌40分钟。加入固体碳酸氢钠 (400mg), 搅拌20分钟, 过滤。滤液浓缩, 柱层析纯化得到化合物13。

[0099] 实施例11. 化合物14的制备



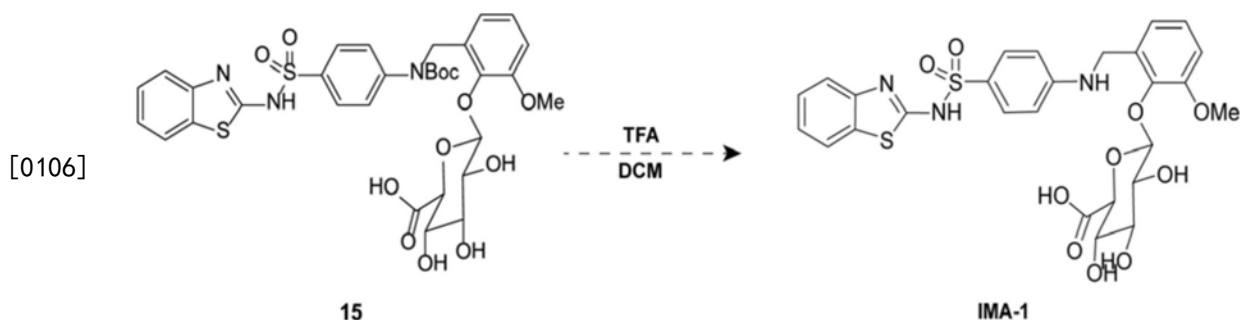
[0101] 化合物13 (0.510g, 1.33mmol) 溶解到无水乙腈 (7mL) 中, 降温到0℃, 然后加入催化剂四三苯基膦钯 (0.155g, 0.132mmol), 氮气置换后缓慢加入吡咯烷 (0.12mL, 1.34mmol)。反应物升温到室温, 一小时后过滤, 滤液浓缩干得粗品, 然后溶解到乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中。分液, 水相用酸性树脂调酸至pH值为2, 然后加乙酸乙酯 (20mL) 萃取。有机相浓缩得化合物14。

[0102] 实施例12. 化合物15的制备



[0104] 往反应瓶中加入化合物14 (1.4g, 1.84mmol) 和碳酸钠 (0.59g, 5.52mmol) 以及甲醇 (40mL), 所得悬浊液在25℃搅拌8小时。反应混合物降温到0℃~5℃, 用醋酸 (0.53mL) 酸化。加热到25℃, 浓缩。粗品制备分离, 冻干即可得到化合物15。

[0105] 实施例13. IMA-1的制备



[0107] 化合物15 (5g, 6.97mmol) 溶解到二氯甲烷 (30mL) 中, 在0℃下滴加三氟甲磺酸 (5mL)。升温到25℃然后搅拌5小时。浓缩得粗品, 制备纯化得到化合物IMA-1。分子式组成为C₂₇H₂₇N₃O₁₀S₂。经检测: 分子量为617.65。

[0108] 一级全扫描质谱图中获得m/z 618.1184的准分子离子([M+H]⁺), 获得主要碎片离子为m/z 468.0953、442.0876 (中性丢失葡萄糖醛酸)、420.1284、306.0368、292.0641、244.0977、228.1027、156.0124和137.0605。

[0109] 活性实施例

[0110] 在以下实施例中所采用的动物模型及各研究指标的检测方法:

[0111] 实验动物: 选用8-10周龄、体重在24g-27g、背景为雄性C57BL/6品系的野生型小鼠

(购自北京华阜康生物科技股份有限公司)。

[0112] 动物饲养:所有实验小鼠均饲养在武汉大学SPF级实验动物中心。SRF级小鼠饲料购自北京华阜康生物科技股份有限公司。饲养条件:室温在22-24℃之间,湿度在40-70%之间,明暗交替照明时间为12h,自由饮水摄食。

[0113] L02,人肝细胞系,购自中国科学院细胞库,目录号GNHu6。细胞培养于DMEM高糖培养基(含10%FBS,1%青霉素-链霉素)中。培养环境:37℃,5%CO₂。

[0114] 1、小鼠肝缺血再灌注(ischemia/reperfusion,I/R)损伤模型构建及取材检测:

[0115] 手术前12h给小鼠禁食,可自由饮水。术前用3%戊巴比妥钠麻醉小鼠后,将其平卧固定肢体,用剃毛器将小鼠腹部术区毛刮净,用10%碘酒和75%乙醇对术区消毒。

[0116] 取腹正中切口进腹,暴露肝脏左、中叶之肝蒂。用无创血管夹夹闭中叶和左叶的门静脉和肝动脉,使约70%的肝脏缺血,以防止发生严重肠系膜静脉淤血。0.5min后,与非阻断的右叶相比,可见阻断叶变白,说明阻断成功。记录缺血开始时间,维持缺血60分钟,假手术组(Sham组)的小鼠不进行肝脏血流阻断。

[0117] 缺血60min后去除血管夹,恢复缺血的肝脏血流,然后关闭腹腔缝合后,将手术后的小鼠置于干净的笼子中单独饲养,观察。

[0118] 取材:于术后6h取假手术组(Sham组)以及缺血再灌注组小鼠,3%戊巴比妥钠麻醉,眼眶静脉丛取血1mL,分离血清。同时统一取缺血区肝左叶组织置于液氮中进行速冻或于10%中性福尔马林中固定24h后脱水,包埋,制作石蜡切片。

[0119] 分离血清:收集血液的EP管于室温下静置1-2h使血液自然凝固。4℃、4000rpm/min离心30min,充分分离血清,保存于-80℃冰箱备用。

[0120] 肝脏缺血再灌注损伤严重程度的评估指标主要包括肝脏坏死面积、肝功能指标(AST、ALT)、炎症反应、细胞死亡等,均与肝脏缺血再灌注损伤严重程度正相关。

[0121] (1)采用全自动生化分析仪(Sysmex,Chemix 180i)测定小鼠血清的ALT、AST含量,步骤如下:

[0122] 1)从-80℃冰箱中取出血清样本,迅速置于冰上,在室温下待样品融化;

[0123] 2)在室温下,4000转/分钟离心1分钟,让EP管壁的血清聚集至管底。

[0124] 3)按照操作流程,打开全自动生化分析仪(Sysmex,Chemix 180i),清洗加样器。

[0125] 4)按照全自动生化分析仪样品盘的标记顺序,逐一放入待测的EP管。

[0126] 5)准确安装试剂检测盘,开始使用全自动生化分析仪检测ALT、AST水平。

[0127] (2)石蜡切片的制作及HE染色

[0128] 制备石蜡标本切片:主要操作程序包括:包埋框处理→流水冲洗→脱水→透明→浸蜡→包埋→切片→摊片→晾干或烘烤后备用。用石蜡切片机的标准程序切5μm的石蜡切片。

[0129] HE染色主要步骤为:55℃烘烤30min→二甲苯5min,3次→100%酒精1min→95%酒精1min→70%酒精1min→双蒸水1min→苏木素溶液5min→水洗1min→1%盐酸酒精1-3s→水洗1min→Scott液(碳酸氢钠0.35g,硫酸镁2g,蒸馏水100mL)1min→水洗1min→伊红溶液3-5min→蒸馏水洗去浮色→70%酒精1s→95%酒精1s→100%酒精30s,3次→二甲苯2min,3次→趁二甲苯未干立即封片→通风橱内吹干,显微镜拍照。

[0130] (3)RT-PCR检测炎症相关因子mRNA含量

[0131] 组织中RNA的提取

[0132] ①取100mg组织,放入1ml玻璃匀浆器中,加入1ml TRizol,在冰浴中研磨,悬液转入1.5ml离心管中,室温静置5min,使核蛋白完全从核酸上解离;

[0133] ②4℃12000r/min离心5min,取上清液,加氯仿200μl,漩涡混匀器震荡30s,冰盒上静置10min;

[0134] ③4℃12000r/min离心15min,取上清液,加入0.5ml异丙醇,充分混匀,冰盒上静置10min,使RNA充分沉淀;

[0135] ④4℃12000r/min离心15min,弃去上清,加入1ml预冷的75%乙醇,漩涡混匀器震荡30s洗涤RNA沉淀;

[0136] ⑤4℃12000r/min离心5min,弃去上清液,沉淀快速风干。提取RNA加适量的DEPC去离子水溶解。

[0137] 细胞中RNA的提取

[0138] 收集细胞并用PBS缓冲液洗涤2次,完成后加入1ml TRizol,用加样器吹打均匀,吸入1.5ml离心管中,漩涡混匀器震荡30s,室温静置5min,使核蛋白完全从核酸上解离。其余操作步骤同组织中RNA提取②-⑤。

[0139] 反转录

[0140] 使用Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (04896866001, Roche, Basel, Switzerland) 反转录试剂盒根据试剂盒说明书进行反转录实验。

[0141] 2、小鼠急性肺损伤(Actue Lung Injury, ALI) 模型构建及取材检测:

[0142] 经麻醉机用异氟烷麻醉小鼠,当小鼠呼吸均匀后,使用气雾微量注射器 (Penn-Century) 经肺注射200μL的LPS (大肠杆菌055:B5, 10mg/kg), 给药后保持小鼠体位5分钟,防止液体返流,仔细观察是否有溢出,做好相应的记录,如果溢出明显,追加相应的药量。然后将小鼠仰卧放入28℃温箱,直至小鼠从麻醉状态中恢复。Sham组小鼠给予同等体积生理盐水。

[0143] 刺激6h后,戊巴比妥钠 (50mg/kg) 腹腔注射麻醉小鼠,取左肺进行HE染色,右肺用于炎症相关因子mRNA含量检测。

[0144] 3、小鼠心肌肥厚模型构建及取材检测:

[0145] 采用主动脉弓缩窄(AB)手术构建心肌肥厚模型,术前用3%戊巴比妥钠麻醉小鼠,气管插管并连接呼吸机成功后,进行下步手术,整个手术过程用加热垫维持小鼠体温在37℃左右。

[0146] 取右侧卧位,用剃毛器将小鼠术区毛刮净,依次用碘酒及体积分数为75%酒精对手术区域皮肤消毒。于第2-3肋水平打开胸腔,用棉签稍拨开左肺,游离主动脉弓降支,将7-0手术缝线穿过血管,并在血管上方平行放置一段26G (25.0-27.5g小鼠) 或者27G (23.5-25.0g) 注射器针头,将血管及针头一起结扎好,再抽出针头即可达到相应程度的血管缩窄。结扎完毕后依次缝合,关闭胸腔,用注射器从缝口处插入胸腔并抽出1cc气体以恢复胸腔内负压。假手术组 (Sham) 在游离出主动脉降支后只穿线不结扎,其余步骤同心肌肥厚AB模型组。

[0147] 术后4周,取小鼠心脏进行称重、病理染色及小鼠心肌肥厚标志物Anp及Myh7、纤维化相关基因Col1I的mRNA含量检测。

[0148] 天狼星红 (PSR) 染色:

[0149] 主要步骤为:55℃烘烤30min→二甲苯2min,3次→100%酒精1min→95%酒精1min→70%酒精1min→流水冲洗10min→双蒸水1min→质量分数0.2%磷钼酸2min→0.1%天狼猩红苦味酸溶液滴于组织上,湿盒中染色90min→去除残液→0.01N盐酸4s→70%酒精1次→90%酒精1次→100%酒精30s,3次→二甲苯2min,3次→趁二甲苯未干立即盖玻片封片,显微镜拍照。

[0150] 4、细胞油红O染色:

[0151] 1) 贴壁L02细胞用1×PBS洗涤2次,加入300μl 3%多聚甲醛固定20min;

[0152] 2) 加入1×PBS洗涤2次后,加入60%异丙醇漂洗10s;

[0153] 3) 加入1×PBS洗涤2次,通风橱吹干;

[0154] 4) 每孔500μl加入油红O染色1h;

[0155] 5) 加入1×PBS洗涤2次,60%异丙醇进行分选,再加入1×PBS洗2次;镜检,拍照。

[0156] 活性实施例1 IMA-1有效减轻缺血再灌注引起的肝功能损伤

[0157] 为研究 IMA-1 对肝脏缺血再灌注后的保护作用, C57 小鼠随机分为 4 组 (Vehicle Sham 组、IMA-1 Sham 组、Vehicle I/R 组、IMA-1 I/R 组), 每组 8 只。IMA-1 Sham 组和 IMA-1 I/R 组小鼠通过尾静脉注射给予 3mg/kg 的溶于 Vehicle (DMSO: Solutol: PEG400: 水 = 5: 10: 20: 65 (v: v: v: v), 下同) 中的 IMA-1, Vehicle Sham 组和 Vehicle I/R 组给予同等体积的 Vehicle 溶剂, 给药完成后分别进行假手术或 I/R 手术。6h 后取各组小鼠血清, 进行 ALT、AST 检测, 并取肝脏组织, 进行 HE 染色以及炎症相关因子 mRNA 含量检测, 以评价肝脏损伤情况以及肝脏组织中炎症情况。

[0158] 所用 RT-PCR 引物如下:

[0159]	基因	正向引物	反向引物
	<i>Il6</i>	AGGATACCACTCCCAACAGACCT	CAAGTGCATCATCGTTGTTCATAC
	<i>Tnf</i>	AGCCGATGGGTTGTACCTTG	ATAGCAAATCGGCTGACGGT
	<i>Ccl2</i>	TTGGCTCAGCCAGATGCA	CCTACTCATTGGGATCATCTTGC
	<i>Cxcl10</i>	CCCAAGTGCTGCCGTCATT	GATAGGCTCGCAGGGATGAT

[0160] ALT、AST 检测结果如图 1A 和 1B 所示, 两个 Sham 组 ALT、AST 含量均较低, 且两组之间无显著性差异。IMA-1 I/R 组与 Vehicle I/R 组在 I/R 术后, ALT、AST 含量显著升高, 但 IMA-1 I/R 组的升高程度显著低于 Vehicle I/R 组。

[0161] HE 染色结果见图 2, 显微镜下可见两个 Sham 组肝组织基本正常, 肝组织结构整齐, 无明显的纤维组织增生。两个 I/R 组肝组织结构模糊, 排列紊乱, 其内有大小不等、形状不规则的坏死灶, 坏死灶内肝细胞结构模糊, 排列紊乱, 肝细胞核发生典型的坏死改变, 可见核固缩。而相比于 Vehicle I/R 组, IMA-1 I/R 组坏死灶面积显著减少, 肝细胞结构的完整性以及肝细胞核的固缩现象得到有效缓解。

[0162] 肝脏组织中炎症相关因子mRNA含量检测结果如图3所示,相比于Vehicle I/R组,给予IMA-1后能有效抑制I/R诱导的炎症因子以及趋化因子的表达。

[0163] 上述结果说明IMA-1可显著抑制缺血再灌注导致的肝脏损伤,减轻肝细胞凋亡,抑制炎症细胞浸润,保护肝功能。

[0164] 活性实施例2 IMA-1抑制LPS诱导的急性肺损伤

[0165] C57小鼠随机分为4组 (Vehicle Sham组、IMA-1Sham组、Vehicle LPS组、IMA-1LPS组),每组8只。IMA-1Sham组和IMA-1LPS组小鼠通过尾静脉注射给予3mg/kg的溶于Vehicle中的IMA-1,Vehicle Sham组和Vehicle LPS组给予同等体积的Vehicle溶剂。给药完成后分别给予生理盐水或进行LPS刺激。6h后取小鼠肺组织,分别进行HE染色及炎症相关因子mRNA含量检测。

[0166] 所用RT-PCR引物如下:

[0167]	基因	正向引物	反向引物
	<i>Il6</i>	AGGATACCACTCCCAACAGAC CT	CAAGTGCATCATCGTTGTTCAT AC
	<i>Tnf</i>	AGCCGATGGGTTGTACCTTG	ATAGCAAATCGGCTGACGGT
	<i>Il1b</i>	CCGTGGACCTTCCAGGATGA	GGGAACGTCACACACCAGCA
	<i>Icam1</i>	CTGGGCTTGGAGACTCAGTG	CCCACTCTCCGGAAACGAA

[0168] HE染色结果见图4,生理盐水刺激的两个Sham组肺泡组织结构完整,肺泡腔内无渗出物,而经LPS刺激后,大量中性粒细胞及红细胞渗出至肺泡中,肺泡壁形成透明膜,同时可见明显出血点,说明LPS刺激可诱导显著的肺损伤。与Vehicle LPS组相比,IMA-1LPS组炎症细胞的渗出量以及出血点的面积均显著降低。

[0169] 肺组织中炎症相关因子mRNA检测结果如图5所示,LPS刺激后肺组织中炎症相关因子mRNA含量显著升高,但IMA-1LPS组的升高程度显著低于Vehicle LPS组。

[0170] 上述结果说明IMA-1可显著抑制LPS诱导的急性肺损伤。

[0171] 活性实施例3 IMA-1抑制心肌肥厚的发生发展

[0172] C57小鼠随机分为4组 (Vehicle Sham组、IMA-1Sham组、Vehicle AB组、IMA-1 AB组),每组8只。IMA-1Sham组和IMA-1AB组小鼠通过尾静脉注射给予3mg/kg的溶于Vehicle中的IMA-1,Vehicle Sham组和IMA-1Sham组给予同等体积的Vehicle溶剂。给药完成后分别进行假手术或AB手术。术后4W,称取各组小鼠体重。完成后取各组小鼠心脏组织,称重,计算心重体重比(HW/BW);心脏组织包埋后进行HE及PSR染色,同时检测心脏组织中心肌肥厚标志物Anp及Myh7、纤维化相关基因Col1I的mRNA含量,以评价小鼠心肌肥厚及纤维化的严重程度。

[0173] 所用RT-PCR引物如下:

	基因	正向引物	反向引物
[0174]	<i>Anp</i>	ACCTGCTAGACCACCTGGAG	CCTTGGCTGTTATCTTCGGTAC CGG
	<i>Myh7</i>	CCGAGTCCCAGGTCAACAA	CTTCACGGGCACCCTTGGA
[0175]	<i>Col I</i>	AGGCTTCAGTGGTTTGGATG	CACCAACAGCACCATCGTTA

[0176] HW/BW检测结果如图6所示,Vehicle Sham组以及IMA-1Sham组小鼠HW/BW无显著差异,当进行AB手术后,HW/BW显著增大,且IMA-1AB组小鼠的增大程度显著低于Vehicle AB组,表明IMA-1可显著抑制AB手术引起的心脏重量的增加。

[0177] 进一步HE染色及PSR染色结果表明,给予IMA-1后,AB手术引起的心肌细胞肥大以及心脏纤维化均被抑制,心肌细胞横截面积和左室胶原面积均显著减小(图7A、7B和7C)。

[0178] mRNA含量检测结果见图8A、8B和8C,IMA-1AB组小鼠心肌肥厚标志物Anp及Myh7、纤维化相关基因ColI的mRNA含量均显著低于Vehicle AB组。

[0179] 上述结果表明,IMA-1可显著抑制心肌肥厚以及纤维化的发生发展。

[0180] 活性实施例4 IMA-1抑制肝细胞脂质沉积

[0181] 贴壁L02细胞分为2组:Vehicle刺激组、IMA-1刺激组。IMA-1刺激组中加入IMA-1 (10 μ m),Vehicle刺激组加入同等体积的Vehicle溶剂,24h后向两组中加入棕榈酸酯(PA)及油酸(OA) (PA 0.5mM+OA 1mM),12h后进行油红O染色及炎症相关因子mRNA含量检测。

[0182] 所用RT-PCR引物如下:

[0183]	基因	正向引物	反向引物
	I16	TCTGGATTCAATGAGGAGACTTG	GTTGGGTCAGGGGTGGTTAT
	Tnf	TACTCCCAGGTCCTCTTCAAGG	TTGATGGCAGAGAGGAGGTTG
	Ccl2	GTCTCTGCCGCCCTTCTG	ACTTGCTGCTGGTGATTCTTCT
	Cxcl10	GTGGCATTCAAGGAGTACCTC	TGATGGCCTTCGATTCTGGATT

[0184] 油红O染色结果如图9所示,加入PA+OA刺激后,IMA-1刺激组被油红O染红的细胞及着色面积较Vehicle刺激组小。

[0185] 炎症相关因子mRNA含量检测结果如图10所示,相比于Vehicle刺激组,IMA-1刺激组炎症相关因子基因I16、Tnf、Ccl2、Cxcl10的mRNA表达量均显著降低。

[0186] 上述结果说明,IMA-1可抑制PA+OA刺激的L02细胞脂质沉积及炎症反应,从而可用于非酒精性脂肪肝病及脂肪性肝炎的治疗。

[0187] 以上,对本发明的实施方式进行了说明。但是,本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

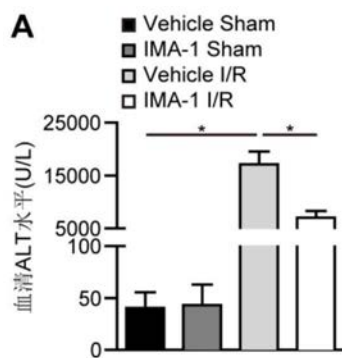


图1A

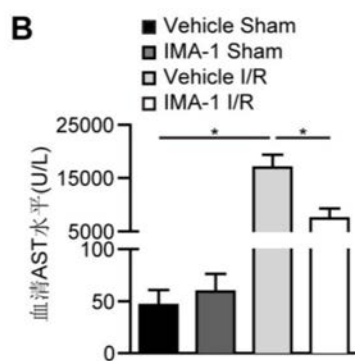


图1B

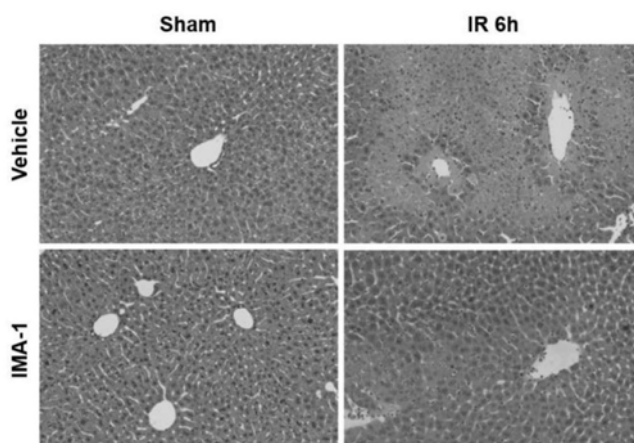


图2

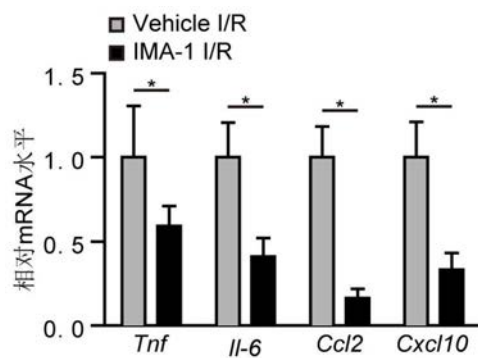


图3

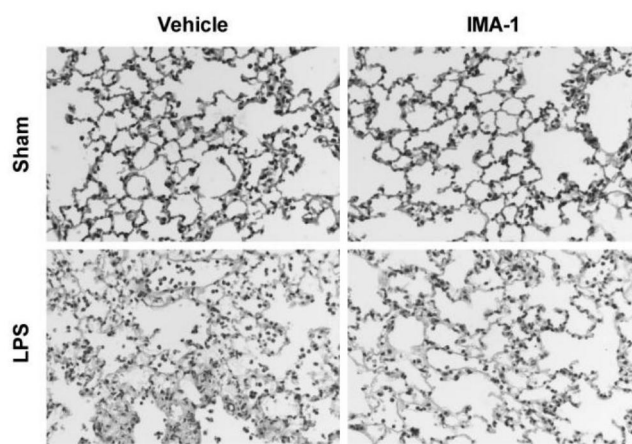


图4

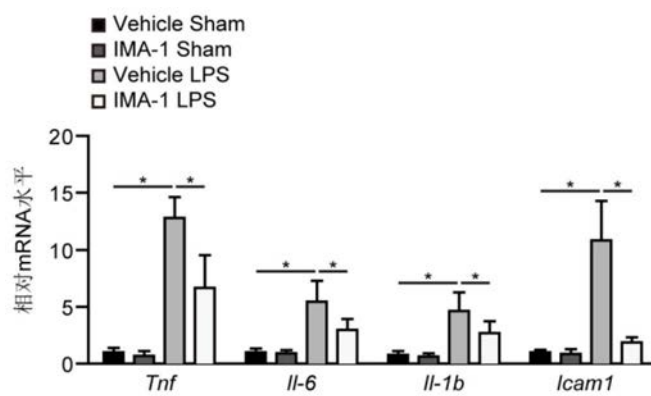


图5

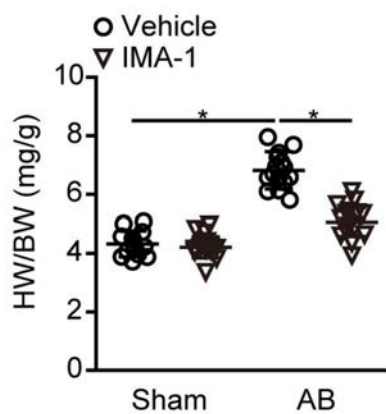


图6

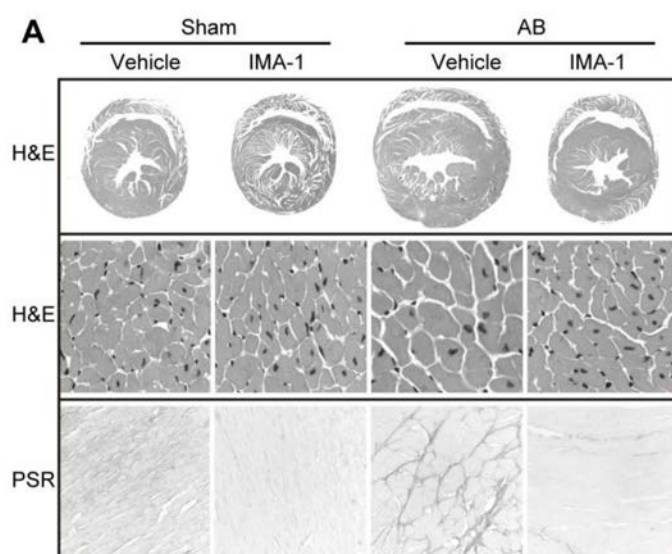


图7A

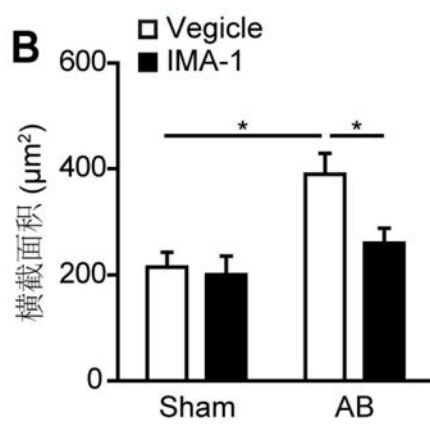


图7B

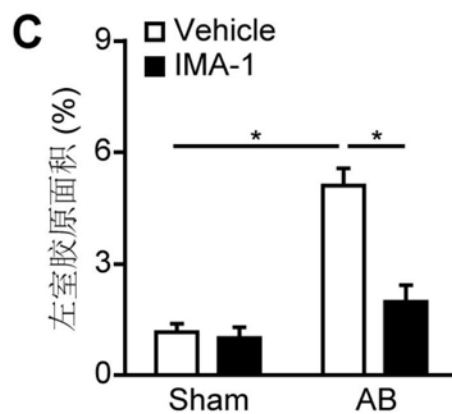


图7C

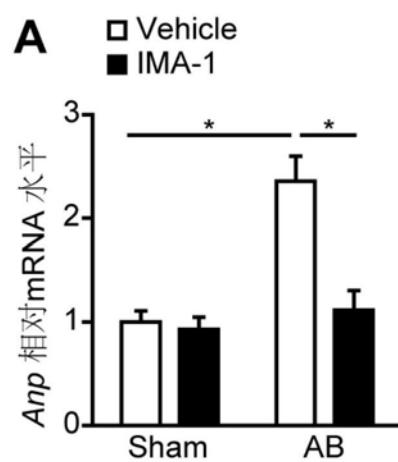


图8A

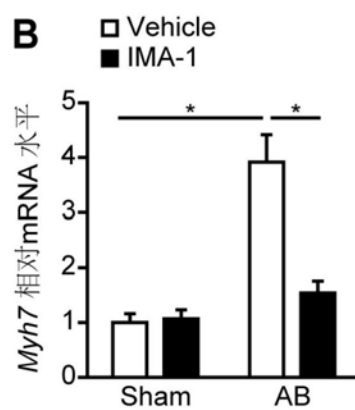


图8B

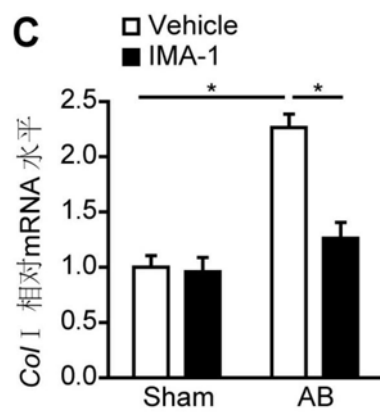


图8C

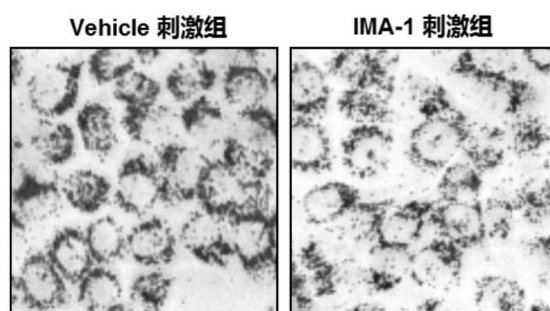


图9

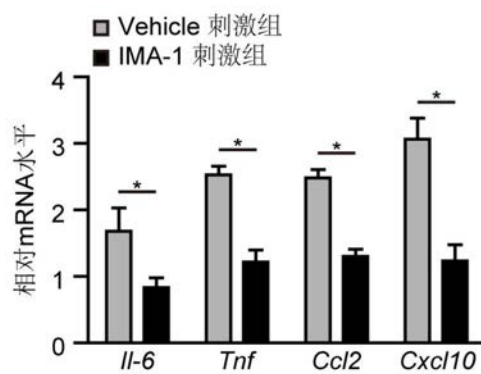


图10

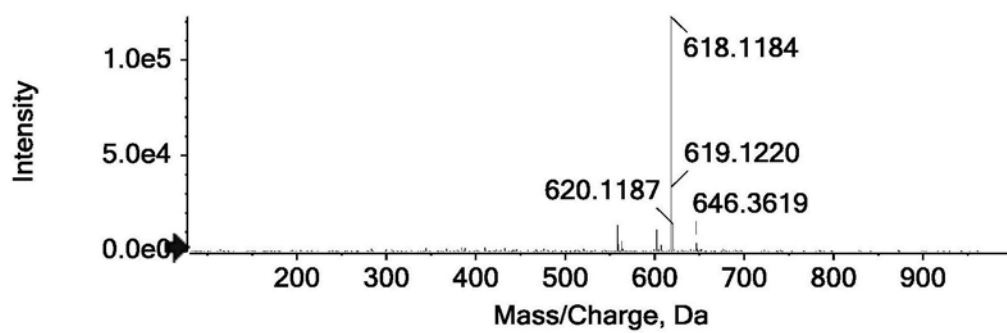


图11A

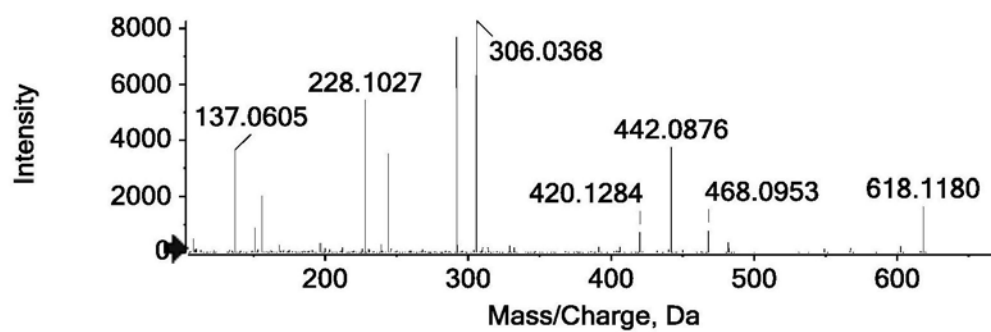


图11B