



(21)申請案號：111134055

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07K1/14 (2006.01)

C07K1/30 (2006.01)

C07K5/037 (2006.01)

C07D341/00 (2006.01)

A61K31/38 (2006.01)

A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/09/09 日本

2021-146753

(71)申請人：國立大學法人九州大學 (日本) KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION (JP)

日本

日商協和發酵生化股份有限公司 (日本) KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：辰巳隆一 TATSUMI, RYUICHI (JP)；中村真子 NAKAMURA, MAKO (JP)；大島悅男 OHSHIMA, ETSUO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：2 共 31 頁

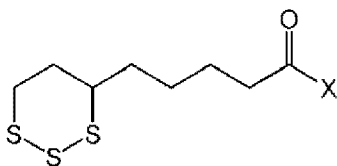
(54)名稱

使用三硫化合物之防止肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化的方法

(57)摘要

本發明係一種硝基化抑制劑，其係含有三硫化合物之肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化抑制劑，且上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽或者式(1)

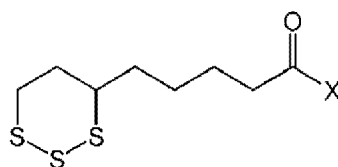
[化1]



(1)

所表示之化合物[式中，X 表示-OR¹ 或-NR²R³，R¹ 表示氫原子或碳數為 1～6 之烷基，R² 及 R³ 分別獨立地表示氫原子或碳數為 1～6 之烷基，上述烷基可具有選自由胺基及羧基所組成之群中之 1 個以上之取代基]、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體。

特徵化學式：



(1)

【發明摘要】

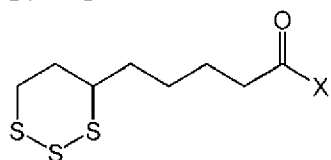
【中文發明名稱】

使用三硫化合物之防止肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化的方法

【中文】

本發明係一種硝基化抑制劑，其係含有三硫化合物之肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化抑制劑，且上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽或者式(1)

[化1]



(1)

所表示之化合物[式中，X表示-OR¹或-NR²R³，R¹表示氫原子或碳數為1~6之烷基，R²及R³分別獨立地表示氫原子或碳數為1~6之烷基，上述烷基可具有選自由胺基及羧基所組成之群中之1個以上之取代基]、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體。

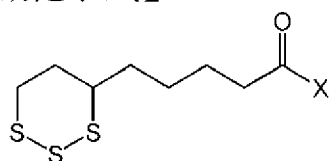
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(1)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用三硫化合物之防止肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化的方法

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種使用三硫化合物之防止肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化的方法。

【先前技術】

【0002】 發現肝細胞增殖因子(Hepatocyte Growth Factor；以下亦稱為「HGF」)為促進成熟肝細胞增殖之生物體內蛋白質，根據後續研究可知，HGF除細胞增殖以外，還具有促進細胞運動、抑制細胞死亡、誘導形態發生、抗纖維化、血管新生等多種生理活性，不僅負責肝臟之再生及保護，還負責消化道黏膜、神經、肺、腎臟、心臟、皮膚等各種組織及器官之再生及保護(非專利文獻5~7)。

【0003】 進而有報告稱，HGF係肌肉幹細胞(衛星細胞)之活化因子，已知衛星細胞有助於肌纖維之再生等(非專利文獻1)。

【0004】 近年來，有報告稱，當HGF之蛋白質中之酪胺酸殘基被硝基化時，HGF之生理活性消失(非專利文獻2、8)(辰巳隆一，「肌肉幹細胞之基礎科學及其健康、醫療應用」，『九州大學』產學官交流促進成果發佈會，東京2019，2019年3月14日)(A. Elgaabari等，「Insight linking between nitration and myogenic dysfunction of HGF/NK1 domain」日本畜產學會第128次大會)。於該報告中，提示了HGF之功能障礙會導致衛星細胞活化受到抑制或增殖減少。因此，認為HGF之蛋白質中之酪胺酸殘基

之硝基化會抑制肌肉生長、肥大、再生或維持，結果導致肌肉萎縮、肌肉再生障礙、肌肉生長抑制等。

【0005】 三硫化麩胱甘肽之類的三硫化合物於生物體內轉化為過硫化麩胱甘肽之類的活性硫分子種類。有報告稱，活性硫分子種類可具有強效抗氧化作用，具有抗老化等生理功能(例如非專利文獻3、4)。又，作為三硫化合物之製造方法，已知有專利文獻1中記載之方法等。

先前技術文獻

專利文獻

【0006】 專利文獻1：國際公開第2018/117186號

非專利文獻

【0007】 非專利文獻1：R. Tatsumi, 「Mechano-biology of skeletal muscle hypertrophy and regeneration: possible mechanism of stretch-induced activation of resident myogenic stem cells」, Animal Science Journal 81(1), 11-20(2010).

非專利文獻2：今富菜菜等，「由肌肉幹細胞活化因子HGF之硝基化所引起之不活化之生理意義：老年性肌肉萎縮、再生障礙之主要原因之突破」，日本畜產學會第128次大會主旨

非專利文獻3：T. Ida, et al., 「Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling」, PNAS, May27, 2014, 111(21)7606-7611

非專利文獻4：T. Akaike, et al., 「Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics」, Nature Communications, 2017, Oct27; 8(1): 1177

非專利文獻5：坪內博仁，「HGF之發現及臨床應用之展開」，日本消化系統疾病學會雜誌，第110卷第12號2033-2041頁(2013年)

非專利文獻6：水野信哉及中村敏一，「再生因子HGF之臨床應用」，Drug Delivery System，16-6(2001年)

非專利文獻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).

非專利文獻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)

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0008】本發明之目的在於提供一種HGF中之酪胺酸殘基之硝基化抑制劑。

[解決問題之技術手段]

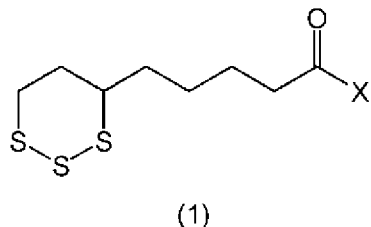
【0009】本發明人等發現於細胞增殖因子中只有HGF發生酪胺酸殘基之硝基化，認為該HGF中之酪胺酸殘基之硝基化於生理學上具有重要意義。並且，本發明人等發現，三硫化麩胱甘肽及三硫化硫辛酸(下述式(4)所表示之化合物)呈濃度依賴性地抑制被認為如此重要之HGF之酪胺酸殘基之硝基化，從而完成了本發明。

【0010】即，本發明提供以下之[1]~[30]。

[1]一種硝基化抑制劑，其係含有三硫化合物之肝細胞增殖因子中之

酪胺酸殘基之硝基化抑制劑，且上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽或者式(1)

[化1]



所表示之化合物[式中，X表示-OR¹或-NR²R³，R¹表示氫原子或碳數為1~6之烷基，R²及R³分別獨立地表示氫原子或碳數為1~6之烷基，上述烷基可具有選自由胺基及羧基所組成之群中之1個以上之取代基](以下亦稱為「化合物(1)」)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體。

[2]如[1]所記載之硝基化抑制劑，其中上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽。

[3]如[2]所記載之硝基化抑制劑，其中上述三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽包含選自由三硫化麩胱甘肽、三硫化麩胱甘肽之胺基酸鹽及三硫化麩胱甘肽之鹼金屬鹽所組成之群中之至少1種。

[4]如[2]所記載之硝基化抑制劑，其中上述三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽包含選自由三硫化麩胱甘肽、三硫化麩胱甘肽之精胺酸鹽及三硫化麩胱甘肽之鈉鹽所組成之群中之至少1種。

[5]如[1]所記載之硝基化抑制劑，其中上述三硫化合物為三硫化硫辛酸或其製藥學上容許之鹽。

[6]一種肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之預防或治療劑，其含有如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑。

[7]一種肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之預防或治療方法，其係將如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑投予至需要其之對象。

[8]一種預防或治療寵物之肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之方法，其包括向寵物投予如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑。

[9]如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑，其用於預防或治療肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙。

[10]一種如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑之用途，其用於製造肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之預防或治療劑。

[11]一種家畜或家禽之因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之抑制或改善劑，其含有如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑。

[12]一種因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之抑制或改善方法，其係將如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑投予至需要其之家畜或家禽。

[13]一種抑制或改善家畜或家禽之因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之方法，其包括向家畜或家禽投予如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑。

[14]如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑，其用於抑制或改善家畜或家禽之因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)。

[15]一種如[1]至[5]中任一項所記載之硝基化抑制劑之用途，其用於製造家畜或家禽之因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之抑制或改善劑。

[16]一種肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化抑制方法，其係將三硫化合物投予至需要其之對象，且上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環

糊精包接體、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體。

[17]如[16]所記載之方法，其中上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽。

[18]如[17]所記載之方法，其中上述三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽包含選自由三硫化麩胱甘肽、三硫化麩胱甘肽之胺基酸鹽及三硫化麩胱甘肽之鹼金屬鹽所組成之群中之至少1種。

[19]如[17]所記載之方法，其中上述三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽包含選自由三硫化麩胱甘肽、三硫化麩胱甘肽之精胺酸鹽及三硫化麩胱甘肽之鈉鹽所組成之群中之至少1種。

[20]如[16]所記載之方法，其中上述三硫化合物為三硫化硫辛酸或其製藥學上容許之鹽。

[21]一種三硫化合物，其係用於抑制肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化者，且上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體。

[22]如[21]所記載之用途之三硫化合物，其中上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽。

[23]如[22]所記載之用途之三硫化合物，其中上述三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽包含選自由三硫化麩胱甘肽、三硫化麩胱甘肽之胺基酸鹽及三硫化麩胱甘肽之鹼金屬鹽所組成之群中之至少1種。

[24]如[22]所記載之用途之三硫化合物，其中上述三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽包含選自由三硫化麩胱甘肽、三硫化麩胱甘肽之精胺酸鹽及三硫化麩胱甘肽之鈉鹽所組成之群中之至少1種。

[25]如[21]所記載之用途之三硫化合物，其中上述三硫化合物為三硫化硫辛酸或其製藥學上容許之鹽。

[26]一種三硫化合物之用途，其用於製造肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化抑制劑，且上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體。

[27]如[26]所記載之用途，其中上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽。

[28]如[27]所記載之用途，其中上述三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽包含選自由三硫化麩胱甘肽、三硫化麩胱甘肽之胺基酸鹽及三硫化麩胱甘肽之鹼金屬鹽所組成之群中之至少1種。

[29]如[27]所記載之用途，其中上述三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽包含選自由三硫化麩胱甘肽、三硫化麩胱甘肽之精胺酸鹽及三硫化麩胱甘肽之鈉鹽所組成之群中之至少1種。

[30]如[26]所記載之用途，其中上述三硫化合物為三硫化硫辛酸或其製藥學上容許之鹽。

[發明之效果]

【0011】 根據本發明，可提供一種HGF中之酪胺酸殘基之硝基化抑制劑。

【圖式簡單說明】

【0012】 圖1係用西方墨點法對三硫化麩胱甘肽抑制重組HGF之硝基化之效果進行解析所得者。

圖2係用西方墨點法對三硫化硫辛酸抑制重組HGF之硝基化之效果進

行解析所得者。

【實施方式】

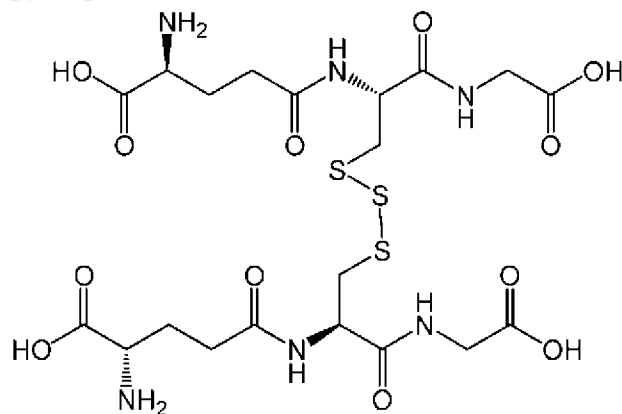
【0013】 以下對本發明之內容進行詳細說明，但本發明並不限定於以下實施方式。再者，於本說明書中，有時將「肌肉生長抑制及/或食用肉生產性下降」表述為「肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)」。

【0014】 本發明之硝基化抑制劑、肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之預防或治療劑、以及肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之預防或治療方法可對人或寵物投予或應用。又，本發明之硝基化抑制劑、因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之抑制或改善劑、及因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之抑制或改善方法可對家畜或家禽投予或應用。

【0015】 於人HGF中，第198個及第250個酪胺酸殘基可被硝基化。於下述寵物及家畜中，於哺乳類之HGF中，與人HGF之第198個及第250個酪胺酸殘基對應之酪胺酸殘基可被硝基化。於下述寵物及家畜或家禽中，於鳥類之HGF中，與人HGF之第250個酪胺酸殘基對應之酪胺酸殘基可被硝基化。人HGF中之第198個及/或第250個酪胺酸殘基、以及與其對應之位置之非人類源HGF中之酪胺酸殘基之硝基化會使HGF之活性消失。認為HGF之功能障礙會導致肌肉生長、肥大、再生或維持受到抑制，從而發生肌肉萎縮或肌肉再生障礙等。本發明之硝基化抑制劑能夠抑制上述特定位置之酪胺酸殘基之硝基化。

【0016】 本發明之硝基化抑制劑中所使用之三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體。三硫化麩胱甘肽係由式(2)表示。

[化2]



(2)

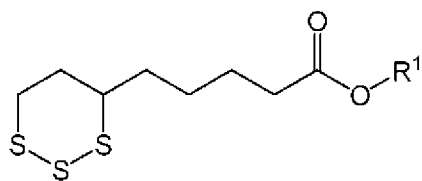
【0017】於本發明中，作為製藥學上容許之鹽，例如可例舉：與鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸之鹽；與乙酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸等有機酸之鹽；與鈉、鉀等鹼金屬之鹽；與鈣、鎂等鹼土類金屬之鹽；銨鹽；與精胺酸等胺基酸之鹽等。

【0018】作為三硫化麩胱甘肽之製藥學上容許之鹽，較佳為胺基酸鹽或鹼金屬鹽，更佳為精胺酸鹽或鈉鹽。作為化合物(1)之製藥學上容許之鹽，較佳為與鹼金屬之鹽，更佳為鈉鹽。

【0019】三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)或其製藥學上容許之鹽中亦有時存在多晶型，但並不限於任何晶形，可為任一晶形之單一物質，亦可為混合物。又，三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)或其製藥學上容許之鹽中亦包含非晶質體。三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)或其製藥學上容許之鹽中包含酞及溶劑合物(尤其是水合物)。

【0020】於一實施方式中，化合物(1)為式(3)

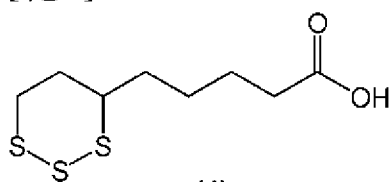
[化3]



(3)

所表示之化合物[式中， R^1 表示氫原子或碳數為1~6之烷基]， R^1 例如可為氫原子、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基。較佳為 R^1 為氫原子，於該情形時，式(3)所表示之化合物為式(4)所表示之三硫化硫辛酸。

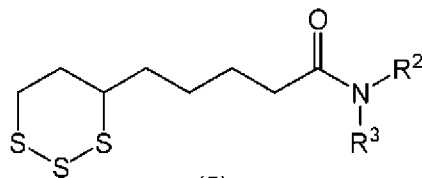
[化4]



(4)

【0021】於另一實施方式中，化合物(1)為式(5)

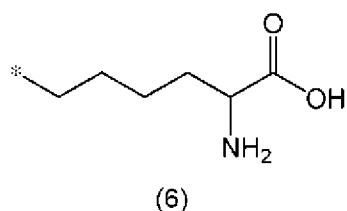
[化5]



(5)

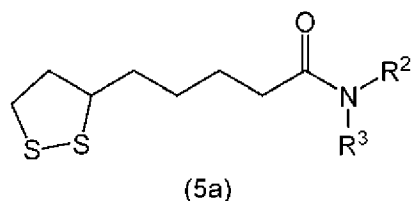
所表示之化合物[式中， R^2 及 R^3 分別獨立地表示氫原子或碳數為1~6之烷基，上述烷基可具有選自由胺基及羧基所組成之群中之1個以上之取代基]。 R^2 及 R^3 可為氫原子、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等烷基。該等烷基可具有胺基及羧基中之一個或兩個取代基。 R^2 及 R^3 例如可為式(6)所表示之基(式中，*表示鍵結鍵)。作為式(5)所表示之化合物之具體例，例如可例舉 R^2 及 R^3 均為氫原子之化合物、 R^2 為氫原子且 R^3 為式(6)所表示之基之化合物。

[化6]



【0022】式(5)所表示之化合物可藉由以下步驟製造：利用氧化劑使式(5a)所表示之化合物氧化而獲得亞砷化合物之步驟(步驟1)；及使所獲得之亞砷化合物與硫源反應之步驟(步驟2)。

[化7]



[式中， R^2 及 R^3 分別獨立地為氫原子或碳數為1~6之烷基，上述烷基可具有選自由胺基及羧基所組成之群中之1個以上之取代基]

【0023】上述製造方法可不單離亞砷化合物，利用單槽法進行步驟1及步驟2之反應。

【0024】步驟1中所使用之溶劑並無特別限定，只要為使式(5a)所表示之化合物及氧化劑溶解，且不抑制氧化反應者即可。作為此種溶劑，例如可例舉：水、硫酸水溶液、乙醇水溶液及乙腈水溶液，較佳為水。相對於式(5a)所表示之化合物1 g，步驟1中所使用之溶劑之量可為1 mL~500 mL，較佳為10 mL~20 mL。

【0025】作為步驟1中所使用之氧化劑，可例舉：過一硫酸氫鉀(以Oxone(註冊商標)等商品名銷售)、過乙酸、過氧化氫及過碘酸鈉。過氧化氫可與觸媒量之甲基三氧化銻一起使用。就安全性及成本之觀點而言，過一硫酸氫鉀為較佳之氧化劑。相對於式(5a)所表示之化合物1當量，所使用之氧化劑之量可為0.8當量~2.0當量，較佳為1.0當量~1.3當量。

【0026】 步驟1之反應溫度可為 $-20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $-5^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ 。

【0027】 步驟1之反應時間可為5分鐘 \sim 24小時，較佳為0.5小時 \sim 2小時。

【0028】 步驟2中所使用之溶劑並無特別限定，只要為使亞碲化合物及硫源溶解，且不抑制後續反應者即可。作為此種溶劑，例如可例舉：水、硫酸水溶液、乙醇水溶液及乙腈水溶液，較佳為水。相對於亞碲化合物1 g，步驟2中所使用之溶劑之量可為1 mL \sim 500 mL，較佳為10 mL \sim 20 mL。

【0029】 作為步驟2中所使用之硫源，可例舉：硫化鈉、硫化鉀、硫氫化鈉、硫氫化鉀及硫化氫。相對於亞碲化合物1當量，所使用之硫源之量可為0.5當量 \sim 4.0當量，較佳為0.9當量 \sim 1.2當量。

【0030】 步驟2之反應溫度可為 $-20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $-5^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 。

【0031】 步驟2之反應時間可為10分鐘 \sim 2天，較佳為0.5小時 \sim 2小時。

【0032】 於用單槽法進行步驟1及步驟2之情形時，作為反應溶劑，例如可例舉：水、硫酸水溶液、乙醇水溶液及乙腈水溶液，較佳為水，相對於式(5a)所表示之化合物1 g，溶劑之量可為1 mL \sim 500 mL，較佳為10 mL \sim 20 mL。作為所使用之氧化劑，可例舉：過一硫酸氫鉀、過乙酸、過氧化氫(可與觸媒量之甲基三氧化銻一起使用)及過碘酸鈉，較佳為過一硫酸氫鉀，相對於式(5a)所表示之化合物1當量，所使用之氧化劑之量可為0.8當量 \sim 2.0當量，較佳為1.0當量 \sim 1.3當量。作為所使用之硫源，可例舉：硫化鈉、硫化鉀、硫氫化鈉、硫氫化鉀及硫化氫，相對於式(5a)所表示之化合物1當量，所使用之硫源之量可為0.5當量 \sim 4.0當量，較佳為

0.9當量~1.2當量。反應溫度可為 -20°C ~ 30°C ，較佳為 -5°C ~ 25°C 。反應時間可為15分鐘~2天，較佳為1小時~4小時。

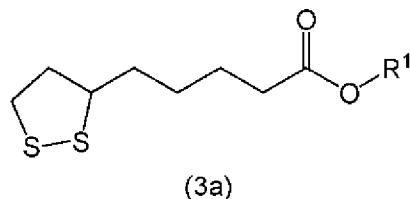
【0033】除步驟1及步驟2以外，還可視需要包括對羥基、羰基、胺基、羧基等官能基進行保護之步驟、及對經保護之官能基進行去保護之步驟。該等官能基之保護基、保護/去保護反應係業者所周知，可參照「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」等，選擇適當之保護基、保護/去保護反應。

【0034】式(5a)所表示之化合物可藉由使硫辛酸與 NHR^2R^3 縮合來製造。作為縮合反應之溶劑，例如可例舉：二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃，較佳為四氫呋喃。相對於式(5a)所表示之化合物1 g，溶劑之量可為1 mL~200 mL，較佳為3 mL~35 mL。作為所使用之縮合劑，例如可例舉：1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺(EDC)及其鹽、N,N'-二環己基碳二醯亞胺(DCC)、二異丙基碳二醯亞胺(DIC)(可使用N-羥基丁二醯亞胺(NHS)、1-羥基苯并三唑(HOBt)作為添加劑)。相對於式(5a)所表示之化合物1當量，所使用之縮合劑之量可為0.8當量~2.0當量，較佳為1.0當量~1.5當量。反應溫度可為 -10°C ~ 40°C ，較佳為 15°C ~ 25°C 。反應時間可為1小時~3天，較佳為1小時~24小時。

【0035】式(5)所表示之化合物亦可藉由使三硫化硫辛酸與 NHR^2R^3 縮合來製造。縮合條件與上述相同。

【0036】 R^1 為碳數為1~6之烷基的式(3)所表示之化合物可藉由以下步驟製造：利用氧化劑使式(3a)所表示之化合物氧化而獲得亞砷化合物之步驟(步驟1)；及使所得之亞砷化合物與硫源反應之步驟(步驟2)。反應條件與上述相同。

[化8]



[式中， R^1 表示氫原子或碳數為1~6之烷基]

【0037】 式(3a)所表示之化合物可藉由使硫辛酸與 R^1OH 縮合來製造。與上述相同。

【0038】 R^1 為碳數為1~6之烷基的式(3)所表示之化合物亦可藉由使三硫化硫辛酸與 R^1OH 縮合來製造。縮合條件與上述相同。

【0039】 環糊精可為 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精或該等之衍生物。此處，「衍生物」意指各環糊精所具有之至少1個羥基之氫原子被可具有取代基之烷基或糖取代。環糊精衍生物例如可使用甲基- α -環糊精、甲基- β -環糊精、甲基- γ -環糊精、二甲基- α -環糊精、二甲基- β -環糊精、二甲基- γ -環糊精、羥乙基- α -環糊精、羥乙基- β -環糊精、羥乙基- γ -環糊精、2-羥丙基- α -環糊精、2-羥丙基- β -環糊精、2-羥丙基- γ -環糊精、葡萄糖基- α -環糊精、葡萄糖基- β -環糊精、葡萄糖基- γ -環糊精、麥芽糖基- α -環糊精、麥芽糖基- β -環糊精、麥芽糖基- γ -環糊精、磺丁醚- β -環糊精等。

【0040】 環糊精包接體可藉由以下步驟製造：使環糊精溶解於溶劑中之步驟(步驟a)；向所得之溶解液中添加化合物(1)或其製藥學上容許之鹽並進行攪拌之步驟(步驟b)；及對攪拌後之溶液進行過濾，用與步驟a中使用之溶劑相同之溶劑洗淨，冷凍濾液，進行冷凍乾燥之步驟(步驟c)。再者，步驟c之過濾及洗淨操作可省略。

【0041】 作為步驟a中所使用之溶劑，較佳為水。

【0042】 相對於環糊精1 g，步驟a中所使用之溶劑之量可為1~350

ml，較佳為1~80 ml。

【0043】於步驟b中，環糊精相對於化合物(1)或其製藥學上容許之鹽之質量比可為2~20，較佳為5~16.5。

【0044】步驟b之攪拌溫度可為20~50℃，可為室溫。

【0045】步驟b之攪拌時間可為0.25~40小時，較佳為2~35小時。

【0046】於步驟b中，在添加化合物(1)或其製藥學上容許之鹽後且進行攪拌之前，可添加與步驟a中使用之溶劑相同之溶劑。此時，相對於環糊精1 g，溶劑之量可為0~30 ml，較佳為0~20 ml。

【0047】相對於環糊精1 g，步驟c中所使用之溶劑之量可為0~150 ml，較佳為0~20 ml。

【0048】步驟c之冷凍溫度可為-30~-20℃，較佳為-20℃。

【0049】步驟c之冷凍時間可為10~50小時。

【0050】步驟c之冷凍乾燥可於絕對壓力為20~100 Pa，外部溫度為10~40℃、較佳為20℃之條件下進行。

【0051】步驟c之冷凍乾燥時間可為1~5天。

【0052】本發明之肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之預防或治療劑含有上述硝基化抑制劑。

【0053】作為本發明中之肌肉萎縮，可例舉由以下狀態而引起者：由於高齡、長期臥床不起、外傷、術後固定、無重力、罹患某種疾病等而長期未使用肌肉之狀態；或者使用頻度或強度下降之狀態。本發明中之肌肉萎縮或肌肉再生障礙係與由肌肉幹細胞(衛星細胞)之活化受到抑制或增殖下降所引起之肌肉生長、肥大、再生或維持不良有關，可例示老年性肌肉減少症、肌萎縮性側索硬化症、脊髓性肌肉萎縮症、脊髓延髓性肌肉萎

縮症、肌肉失養症作為其代表。

【0054】 作為寵物，例如可例舉：狗、貓、倉鼠、兔子、雪貂、長尾鸚鵡、文鳥、鸚鵡等。

【0055】 本發明之硝基化抑制劑、肌肉萎縮及肌肉再生障礙之預防或治療劑之投予量為治療上有效之量，因症狀、年齡、投予方法、劑型等而異。於通常之情形時，對於成人，三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體可每天投予0.5~2000 mg，較佳為每天1次或分數次連日投予1~800 mg。認為若上述化合物之投予量處於該範圍內，則可表現出對肌肉萎縮及肌肉再生障礙之預防效果或治療效果。

【0056】 本發明之硝基化抑制劑、肌肉萎縮及肌肉再生障礙之預防或治療劑之投予量為治療上有效之量，因症狀、年齡、投予方法、劑型等而異。於通常之情形時，對於寵物，三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體可每天投予0.1~400 mg/kg，較佳為每天1次或分數次連日投予0.1~400 mg/kg。認為若上述化合物之投予量處於該範圍內，則可表現出對肌肉萎縮及肌肉再生障礙之預防效果或治療效果。

【0057】 本發明之另一實施方式之家畜或家禽之因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)的抑制或改善劑含有上述硝基化抑制劑。

【0058】 作為本發明中之家畜或家禽之因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)的原因，可例舉：因夏季暑熱所引起之家畜或家禽之飼養環境之外部氣溫上升；家畜或家禽之飼養管理區域之溫度管理

異常、脫離等。認為該等原因會引起家畜或家禽體內之呼吸性鹼中毒、甲狀腺激素下降、皮質酮增加、免疫應答變化、及線粒體活性氧(reactive oxygen species, ROS)過度產生。結果，肌肉幹細胞(衛星細胞)之活化受到抑制或增殖下降，引起肌肉生長、肥大、再生或維持不良，從而食用肉生產性下降。

【0059】 作為家畜或家禽，例如可例舉：牛、馬、豬、驢、綿羊、山羊、雞、鴨、鵝、鴛鳥、火雞、野鴨、鶇鶇等。

【0060】 本發明之硝基化抑制劑、對家畜或家禽之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之抑制或改善劑之投予量為治療上有效之量，因症狀、投予方法等而異。於通常之情形時，對於家畜或家禽，三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體可每天投予0.1~400 mg/kg，較佳為每天1次或分數次連日投予0.1~400 mg/kg。認為若上述化合物之投予量處於該範圍內，則可表現出對家畜或家禽之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之抑制或改善效果。

【0061】 本發明之硝基化抑制劑、肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之預防或治療劑、以及肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之抑制或改善劑例如可製成錠劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、液劑或糖漿劑而經口投予，或者製成注射劑、輸液或栓劑而非經口投予。可利用公知之製劑技術來製劑化為該等劑型。於固體劑之情形時，可調配製劑化時製藥學上可允許之賦形劑，例如澱粉、乳糖、精製白糖、葡萄糖、結晶纖維素、羧基纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、磷酸鈣、硬脂酸鎂、阿拉伯膠等，若需要則可調配潤滑劑、結合劑、崩解劑、被覆劑、著色劑等。又，於液劑之情形時，可調配穩定劑、溶解助劑、懸浮劑、乳化劑、緩衝劑、保存劑等。

[實施例]

【0062】 以下舉出實施例來詳細地說明本發明，但本發明並不受該等實施例限定。再者，GSSSG(Glutathione Trisulfide)意指三硫化麩胱甘肽。

【0063】 實驗例1

<GSSSG對由過氧亞硝基(ONOO⁻)所引起之重組HGF蛋白質之硝基化的抑制效果>

向溶解於PBS(Phosphate Buffered Saline，磷酸鹽緩衝鹽水)中之重組小鼠HGF純化樣品(2207-HG-025/CF，R & D Systems公司製造，不含載體蛋白質)中，以HGF：GSSSG之莫耳比為1：10、1：50或1：400之方式添加及混合用專利文獻1中記載之方法製造之GSSSG二水合物，製作樣本。亦製作不添加GSSSG二水合物，將HGF：GSSSG之莫耳比設為1：0之樣本。立即將過氧亞硝基(ONOO⁻)以HGF：ONOO⁻之莫耳比為1：500之方式添加於各樣本中。於pH值7.2~7.4、25~37°C之條件下保持30分鐘(硝基化處理)，獲得硝基化樣本。

【0064】 使用所獲得之硝基化樣本，按照常規方法進行西方墨點法。用含有SDS(Sodium Dodecyl Sulfate，十二烷基硫酸鈉)及β-巰基乙醇之溶液處理硝基化樣本，製成還原型SDS-PAGE(Polyacrylamide Gel Electrophoresis，聚丙烯醯胺凝膠電泳)用試樣。電泳使用10%聚丙烯醯胺凝膠。所使用之轉印膜之材質為硝化纖維素。使用HRP(Horseradish Peroxidase，辣根過氧化酶)標記抗硝基酪胺酸單株抗體(目錄編號：sc-32757 HRP，Santa Cruz Biotechnology公司製造)及HRP標記抗HGF單株抗體(目錄編號：sc-374422 HRP，Santa Cruz Biotechnology公司製造)。

使用ECL(Enhanced Chemiluminescence，增強型化學發光)試劑將免疫反應記錄於影像拍攝裝置中。使用硝基化牛血清白蛋白($\text{BSA}^{\text{nitro}}$)作為陽性對照試樣。再者，圖1中之PL(Protein Ladder，蛋白梯)及MW-STD(Molecular Weight-Standard，分子量標準)為分子量標記。又，圖1中之材料A係指GSSSG。

【0065】 確認抗HGF抗體中之反應強度於各區帶大致相同後(圖1之下框)，確認與抗硝基酪胺酸抗體之反應強度隨著GSSSG之添加莫耳比增加而減少(圖1之上框)。即，使GSSSG抑制HGF中之酪胺酸殘基之硝基化的效果可視化。

【0066】 實驗例2

<三硫化硫辛酸對由過氧亞硝基(ONOO^-)所引起之重組HGF蛋白質之硝基化的抑制效果>

使用三硫化硫辛酸代替GSSSG，將HGF： ONOO^- 之莫耳比設為1：4000，除此以外以與實驗例1同樣之方式進行硝基化處理及西方墨點法。再者，圖1中之材料B意指三硫化硫辛酸。

【0067】 與實驗例1同樣地，確認抗HGF抗體中之反應強度於各區帶大致相同後(圖2之下框)，確認與抗硝基酪胺酸抗體之反應強度隨著三硫化硫辛酸之添加莫耳比增加而減少(圖2之上框)。即，使三硫化硫辛酸抑制HGF中之酪胺酸殘基之硝基化的效果可視化。

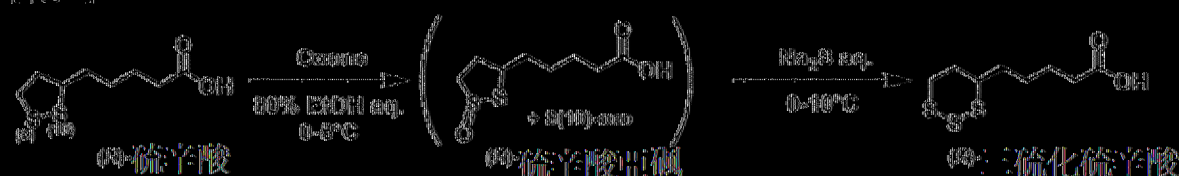
【0068】 認為GSSSG或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體可抑制由過氧亞硝基(ONOO^-)所引起之HGF之酪胺酸殘基之硝基化，故而可期待亦抑制由生物體內產生之各種氧化壓力所導致之HGF功能障礙。認為GSSSG或其製藥學上容許之

鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體對HGF中之酪胺酸殘基之硝基化所引起之肌肉萎縮及肌肉再生障礙發揮預防或治療效果。又，認為GSSSG或其製藥學上容許之鹽、或者化合物(1)、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體可抑制或改善因暑熱壓力所引起之HGF之酪胺酸殘基之硝基化所導致的肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)。

[0069] 參考例1

<(R)-α-三硫化硫辛酸之製造>

[化9]

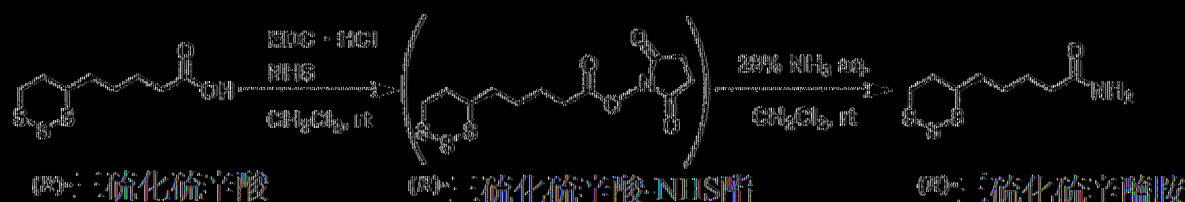


向200 mL四頸燒瓶中加入(R)-α-硫辛酸24.38 g(118.17 mmol)、75%乙醇水溶液488 mL(20.0 v/w)。確認燒瓶之內容物溶解後，冷卻至內部溫度為0°C。將Oxone(註冊商標)(41.40 g, 124.20 mmol, 1.05當量)分為兩份加入後，反應約50分鐘。過濾去除反應液中之不溶物後，用乙醇65 mL(2.67 v/w)洗淨。於內部溫度2~6°C下，歷時約2.5小時將Na₂S水溶液(使70.70 g之Na₂S·9H₂O溶解於水569 mL中)400 mL(206.93 mmol, 1.75當量)滴加至濾洗液中(滴加及反應過程中使用3 mol/L硫酸水溶液，將pH值控制在6~7，總使用量為14 mL)。於內部溫度為3°C，pH值為7之條件下，反應約50分鐘後，滴加3 mol/L硫酸水溶液41 mL(1.7 v/w)，使pH值為1.3。繼而，添加水320 mL(13.1 v/w)及乙酸乙酯320 mL(13.1 v/w)，用乙酸乙酯進行萃取。用乙酸乙酯160 mL(6.6 v/w)將水層萃取4次，合併有機層，於30°C之外部溫度下進行減壓濃縮。向濃縮物中加入乙醇並使其溶解後，用ODS(Octadecylsilane, 十八烷基矽烷)進行管柱純化。於30°C之

外部溫度下對組分進行減壓濃縮後，用油泵進行乾燥，獲得(R)-三硫化硫辛酸10.69 g(44.84 mmol，產率38%，HPLC(High Performance Liquid Chromatography，高效液相層析法)純度99.7%，白色固體)。

[(0070)] <(R)-三硫化硫辛醯胺之製造>

[化10]



向200 mL四頸燒瓶中加入(R)-三硫化硫辛酸2.00 g(8.39 mmol)、二氯甲烷65 mL(32.5 v/w)。確認燒瓶之內容物溶解後，添加1-(3-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)2.07 g(10.77 mmol，1.28當量)及N-羥基丁二醯亞胺(NHS)1.42 g(12.33 mmol，1.47當量)。用氮氣置換燒瓶內之空氣後，於室溫下反應約8小時。繼而，於室溫下歷時5分鐘滴加28%氨水2.28 mL(33.74 mmol，4.02當量)，反應一夜。其後，於室溫下添加水60 mL(30.0 v/w)並進行分液後，用2.5%碳酸氫鈉水溶液60 mL(30.0 v/w)將有機層洗淨3次，進而用水60 mL(30.0 v/w)洗淨4次。其後，將洗淨後之有機層於25°C之外部溫度下進行減壓濃縮後，用油泵進行乾燥，獲得(R)-三硫化硫辛醯胺1.93 g(8.13 mmol，產率97%，HPLC純度99.6%，白色固體)。

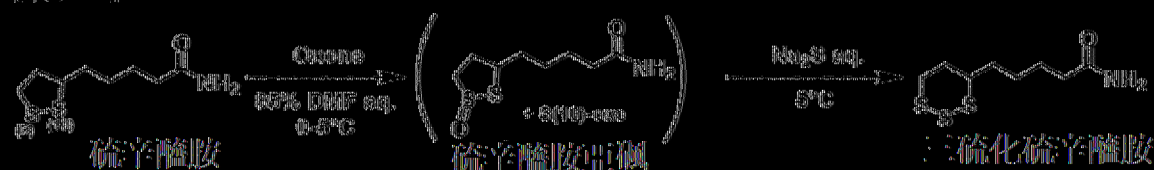
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 ，400 MHz) δ (ppm) 5.36(bs, 2H), 3.33(m, 1H), 3.13(m, 2H), 2.22(m, 3H), 1.89(m, 1H), 1.74-1.42(m, 6H).

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

[(0071)] 參考例2

<三硫化硫辛醯胺(外消旋體)之製造>

[化11]



向500 mL四頸燒瓶中加入硫辛醯胺(外消旋體)1.00 g(4.87 mmol)、85%二甲基甲醯胺水溶液182 mL(182.0 v/w)。確認燒瓶之內容物溶解後，冷卻至內部溫度為4°C。將Oxone(註冊商標)1.63 g(4.89 mmol，1.00當量)分為3份，每10分鐘添加一份至該燒瓶中，反應約1小時。一面使用3 mol/L硫酸水溶液將反應液之pH值控制在5~11，一面於5°C之內部溫度下分批加入硫化鈉九水合物1.24 g(5.16 mmol，1.06當量)，反應約1.5小時。添加水180 mL(180.0 v/w)及二氯甲烷50 mL(50.0 v/w)，用二氯甲烷進行萃取後，用二氯甲烷50 mL(50.0 v/w)將水層萃取2次，合併有機層，於30°C以下之外部溫度下進行減壓濃縮。於室溫下歷時30分鐘將水80 mL(80.0 v/w)滴加至濃縮殘渣中，使其晶化，過濾漿料液後，用水50 mL(50.0 v/w)洗淨。將濕晶於25°C下進行減壓乾燥，獲得三硫化硫辛醯胺(外消旋體)510 mg(2.15 mmol，產率44%，HPLC純度92%，白色固體)。

[0072] <三硫化硫辛醯胺之純度試驗(HPLC)>

檢測器：紫外線分光光度計(測定波長：220 nm)

管柱：LiChrosorb RP-18(關東化學，4.0 mm i.d.×250 mm，5 μm)

管柱溫度：40°C左右之固定溫度

流動相A：磷酸水溶液(pH值為3)

流動相B：甲醇

流動相之輸液：按如下方式改變流動相A與流動相B之混合比來控制

濃度梯度。

【0073】 [表1]

注入後之時間(分鐘)	流動相A(vol%)	流動相B(vol%)
0~5	100	0
5~15	100→25	0→75
15~20	25	75
20~21	25→100	75→0
21~35	100	0

流量：1 mL/min

注入量：10 μ L

面積測定範圍：試樣溶液注入後35分鐘

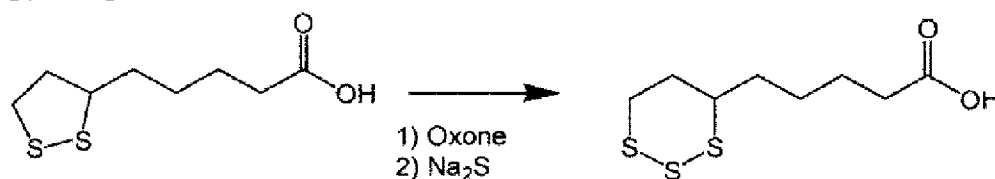
保持時間：硫辛醯胺亞砷(12~13分鐘)、硫辛醯胺(約17分鐘)、三硫化硫辛醯胺(約19分鐘)

【0074】 參考例3~9

以下，「HP」為「羥丙基」之簡稱，「Me」為「甲基」之簡稱，「Mal」為「麥芽糖基」之簡稱。

【0075】 <三硫化硫辛酸之製造>

[化12]



【0076】 將硫辛酸2.0 g(9.02 mmol)、75%乙醇水溶液40 mL加入至反應容器中，冷卻至內部溫度為0℃。向其中加入Oxone(註冊商標)3.4 g(10.20 mmol)，反應約2小時。將反應液中之無機鹽過濾後，用乙醇7 mL洗淨。向濾液中添加硫化鈉九水合物5.8 g(24.1 mmol)，反應約1小時。向該反應液中滴加3 mol/L硫酸水溶液7 mL後，繼續添加水20 mL、乙酸乙

酯(AcOEt)45 mL，用AcOEt進行萃取。用20 mL之AcOEt將水層萃取2次，合併有機層並進行減壓濃縮。向濃縮物中加入乙醇3 mL並使其溶解後，利用ODS管柱(YMC Dispo PackAT，流動相：乙腈水溶液)對溶解液進行純化，獲得三硫化硫辛酸0.7 g(2.39 mmol，HPLC純度：100%)。

【0077】 <三硫化硫辛酸之CD(Cyclodextrin，環糊精)包接體之製造>

參考例3：三硫化硫辛酸(外消旋體)之 β -CD包接體

向100 mL茄形燒瓶中加入1020.0 mg(0.899 mmol)之 β -CD、水80 mL。確認燒瓶之內容物溶解後，添加三硫化硫辛酸99.8 mg(0.419 mmol)，用水20 mL沖洗燒瓶內。於45°C下攪拌15分鐘後過濾，用水10 mL洗淨燒瓶內及結晶。將所獲得之濾液於-20°C之冷凍庫內冷凍23小時。於20°C之外部溫度下冷凍乾燥約4.5天，獲得包接體980.0 mg(白色固體)。

【0078】 參考例4：三硫化硫辛酸(外消旋體)之HP- β -CD包接體

於50 mL茄形燒瓶中加入1291.0 mg之HP- β -CD、水16 mL。確認燒瓶之內容物溶解後，添加三硫化硫辛酸100.0 mg(0.419 mmol)。於室溫下攪拌約28小時後過濾，用水10 mL洗淨燒瓶內及結晶。將所得之濾液於-20°C之冷凍庫內冷凍約2天。於20°C之外部溫度下冷凍乾燥約2天，獲得包接體1330.0 mg(白色固體)。

【0079】 參考例5：(R)-三硫化硫辛酸之HP- β -CD包接體

向50 mL茄形燒瓶中加入969.9 mg之HP- β -CD、水10 mL。確認燒瓶之內容物溶解後，添加(R)-三硫化硫辛酸100.3 mg(0.421 mmol)，用水4 mL沖洗燒瓶內。於室溫下攪拌約25小時後過濾，用水12 mL洗淨燒瓶內及結晶。將所獲得之濾液於-20°C之冷凍庫內冷凍15小時。於20°C之外部

溫度下冷凍乾燥約2天，獲得包接體1040.0 mg(白色固體)。

【0080】 參考例6：三硫化硫辛酸(外消旋體)之Me- β -CD包接體

向50 mL茄形燒瓶中加入Me- β -CD(多種甲基化混合物)1616.0 mg、水12 mL。確認燒瓶之內容物溶解後，添加三硫化硫辛酸101.0 mg(0.424 mmol)，用水4 mL沖洗燒瓶內。攪拌21小時後過濾，用水12 mL洗淨燒瓶內及結晶。將所獲得之濾液於-20°C之冷凍庫內冷凍20小時。於20°C之外部溫度下冷凍乾燥約4天，獲得包接體1665.2 mg(白色固體)。

【0081】 參考例7：(R)-三硫化硫辛酸之Me- β -CD包接體

向50 mL茄形燒瓶中加入Me- β -CD(多種甲基化混合物)1616.0 mg、水16 mL。確認燒瓶之內容物溶解後，添加(R)-三硫化硫辛酸99.9 mg(0.420 mmol)，用水4 mL沖洗燒瓶內。於室溫下攪拌6小時後過濾，用水13 mL洗淨燒瓶內及結晶。將所獲得之濾液於-20°C之冷凍庫內冷凍28小時。於20°C之外部溫度下冷凍乾燥約3天，獲得包接體1610.9 mg(白色固體)。

【0082】 參考例8：三硫化硫辛酸(外消旋體)之Mal- β -CD包接體

向50 mL茄形燒瓶中加入1224.2 mg(0.839 mmol)之Mal- β -CD、水14 mL。確認燒瓶之內容物溶解後，添加三硫化硫辛酸100.4 mg(0.421 mmol)，用水2 mL沖洗燒瓶內。於室溫下攪拌31小時後過濾，用水10 mL洗淨燒瓶內及結晶。將所獲得之濾液於-20°C之冷凍庫內冷凍22小時。於20°C之外部溫度下冷凍乾燥約46小時，獲得包接體1180.0 mg(白色固體)。

【0083】 參考例9：(R)-三硫化硫辛酸之Mal- β -CD包接體

向50 mL茄形燒瓶中加入1224.2 mg(0.839 mmol)之Mal- β -CD、水10

mL。確認燒瓶之內容物溶解後，添加(R)-三硫化硫辛酸100.1 mg(0.420 mmol)，用水5 mL沖洗燒瓶內。於室溫下攪拌4.5小時後過濾，用水11 mL洗淨燒瓶內及結晶。將所獲得之濾液於-20°C之冷凍庫內冷凍24小時。於20°C之外部溫度下冷凍乾燥約41小時，獲得包接體1319.6 mg(白色固體)。

【0084】將參考例3~9中獲得之包接體之產率及溶解度示於表2中。

【0085】

[表2]

實施例	三硫化硫辛酸		β-CD		包接體(冷凍乾燥品)			
	種類	溶解度(g/L ¹⁾)	修飾	添加量(w/w)	產率(%) ²⁾	含量(%)		溶解度(g/L ³⁾)
						實測	理論值	
3	外消旋體	0.1	無	10.2	84	8.6	8.9	0.77
4	外消旋體	0.1	HP	12.9	94	7.1	7.2	≥49
5	R體	0.3		9.7	99	9.6	9.4	≥65
6	外消旋體	0.1	Me	16.0	96	5.8	5.9	≥50
7	R體	0.3		16.2	99	6.1	5.8	≥41
8	外消旋體	0.1	Mal	12.2	88	7.5	7.6	≥45
9	R體	0.3			105	8.0	7.6	≥52

¹⁾表示於20°C下在水中之溶解度。

²⁾產率(%)=(產量×含量)/理論產量×100

³⁾表示於20°C下包接體中之三硫化硫辛酸在水中之溶解度。於以「≥49 g/L」之方式記載之情形時，表示以49 g/L溶解。

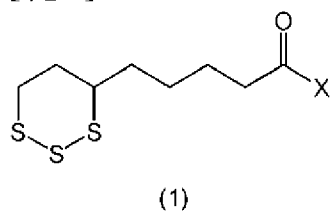
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種硝基化抑制劑，其係含有三硫化合物之肝細胞增殖因子中之酪胺酸殘基之硝基化抑制劑，且

上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽或者式(1)

[化1]



所表示之化合物[式中，X表示-OR¹或-NR²R³，R¹表示氫原子或碳數為1~6之烷基，R²及R³分別獨立地表示氫原子或碳數為1~6之烷基，上述烷基可具有選自由胺基及羧基所組成之群中之1個以上之取代基]、其製藥學上容許之鹽或該等之環糊精包接體。

【請求項2】

如請求項1之硝基化抑制劑，其中上述三硫化合物為三硫化麩胱甘肽或其製藥學上容許之鹽。

【請求項3】

如請求項1之硝基化抑制劑，其中上述三硫化合物為三硫化硫辛酸或其製藥學上容許之鹽。

【請求項4】

一種肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之預防或治療劑，其含有如請求項1至3中任一項之硝基化抑制劑。

【請求項5】

一種預防或治療寵物之肌肉萎縮及/或肌肉再生障礙之方法，其包括

向寵物投予如請求項1至3中任一項之硝基化抑制劑。

【請求項6】

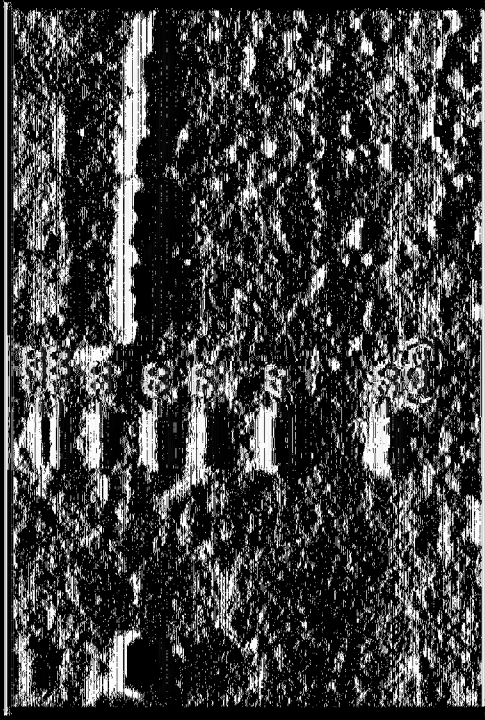
一種家畜或家禽之因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之抑制或改善劑，其含有如請求項1至3中任一項之硝基化抑制劑。

【請求項7】

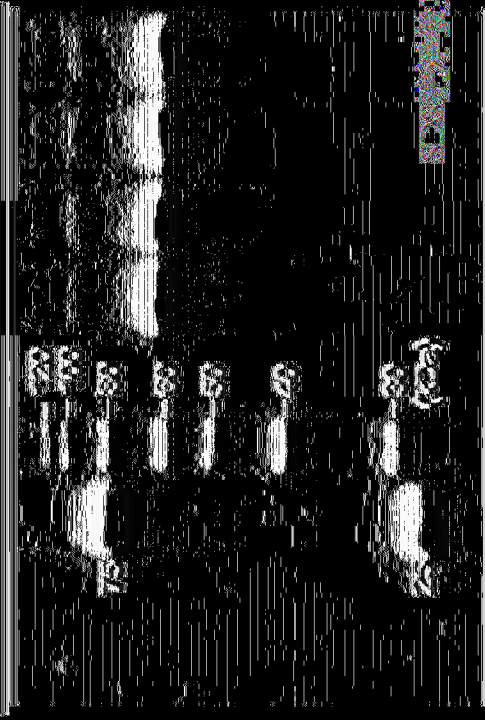
一種抑制或改善家畜或家禽之因暑熱壓力所引起之肌肉生長抑制(食用肉生產性下降)之方法，其包括向家畜或家禽投予如請求項1至3中任一項之硝基化抑制劑。

正方晶點法

旋轉聲波發射器



三C晶點法



旋轉聲波發射器



[112]

濃度依賴性

OXD-處理

1400 (莫三晶, C.C.: OXO0)

於溫度 7.4、25°C 之條件下進行 30 min

m-g

一C晶點法