



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108601751 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(21)申请号 201680076127.9

(22)申请日 2016.10.21

(30)优先权数据

62/245,356 2015.10.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.06.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/058313 2016.10.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/070615 EN 2017.04.27

(71)申请人 ERX制药股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 R·马济兹克 Y·丁 K·沈

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟 李兵霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/015(2006.01)

A61K 31/56(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

C07J 63/00(2006.01)

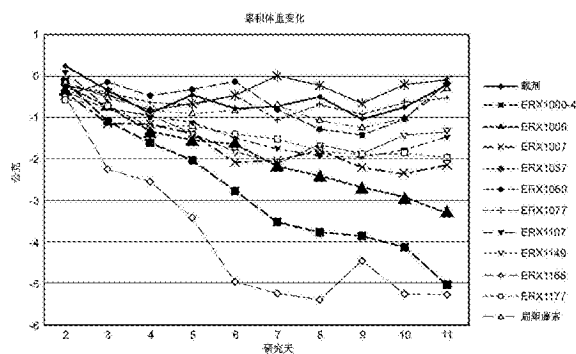
权利要求书10页 说明书233页 附图30页

(54)发明名称

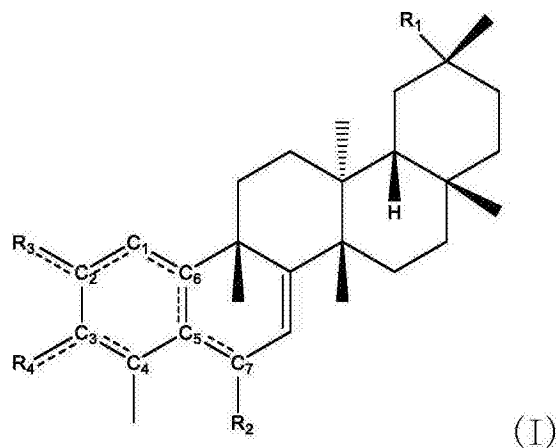
雷公藤红素的类似物

(57)摘要

本文尤其描述的是用于治疗或预防肥胖症的组合物及使用所述组合物的方法。



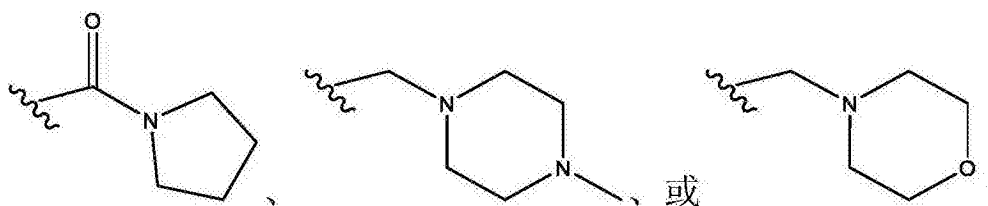
1. 一种式 (I) 的化合物:



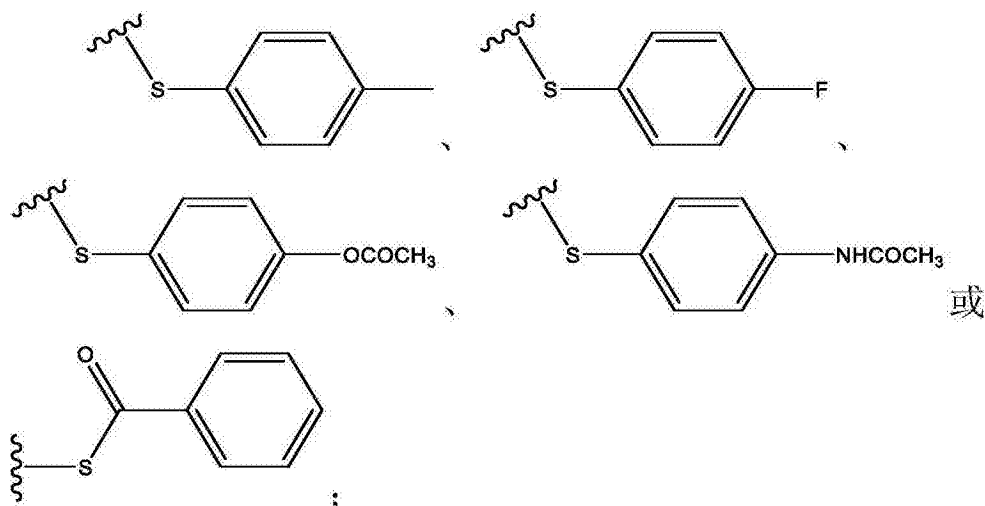
其中

若化合价允许, C₁和C₂、C₂和R₃、C₃和R₄、C₅和C₆、C₅和C₇、C₁及C₆和C₃和C₄之间的虚线表示可存在单或双链;

R₁为-CN、-COOH、-COOCH₂CH₃、-CONHR₅、-CONR₅R₅、-COOR₅、-COOCH₃、-CH₂NR₅R₅、-CH₂OCONR₅R₅、-CH₂NR₅COOR₅、-CH₂R₅、-CH₂NR₅CONR₅R₅、-CH₂OH、-CH₂OR₅、烷基硫酸酯、烷基磺酸酯、烷基磷酸酯、-CH₂OSO₃R₅、-CH₂OSO₂R₅、-CH₂OPO₃R₅R₅、-CH₂OPO₃HR₅、-CH₂OPO₃H₂-C(=NR₅)NR₅R₅、-NR₅C(=NR₅)NR₅R₅、-CONH₂、-CH₂CONR₅R₅、-SR₅、-SO₃R₅、-SO₂R₅、-CH₂NHCOR₅、-CH₂NHCNR₅NR₅R₅、-CH₂COSR₅、CH₂NR₅COR₅、-CH₂NR₅CNR₅NR₅R₅、-CH₂NR₅COSR₅、-CH₂NHSO₂R₅、-CH₂NR₅SO₂R₅、-CHNR₅、-CHNOR₅、-H、-NH₂、-NHR₅、-NR₅R₅、-OH、-OR₅、磷酸酯、-OPO₃R₅R₅、-OPO₃HR₅、-OPO₃H₂、-NCO、-NCS、-N₃、-R₅、-C≡CR₅、-(CH=CH)R₅、-SH、-SR₅、-SO₂H、-SO₃H、-SO₂NR₅R₅、-SO₃R₅、-NHCOR₅、-NHCNR₅NR₅R₅、-NHCOSR₅、仲酰胺、叔酰胺、-NR₅COR₅、-NR₅C(=NH)NR₅R₅、-NR₅COSR₅、-NHC(=NR₅)R₅、-NR₅C(=NR₅)R₅、-NHSO₂(NH₂)、-NHSO₂R₅、-NR₅SO₂R₅、-NR₅SO₂NR₅R₅、-OCOR₅、-OCONR₅R₅、-O(C=O)OR₅、-SCOR₅、-O(C=NH)NR₅R₅、-OCSNHR₅、-OS(=O)₂R₅、-OS(=O)₂NR₅R₅、-SCONR₅R₅、-CH₂-芳基、-CH₂-杂芳基、



R₂为-H、-CH₃、-SCH(CH₃)₂、-SC(=O)CH₃、-SC(=O)R₅、-SCH₂CH₂OCOCH₃、-SR₅、-SOR₅、-SOOR₅、-SCONR₅R₅、



当 C_1 和 C_2 、 C_3 和 C_4 及 C_5 和 C_6 之间存在双键时, R_3 为 $-OCOCH_3$ 、 $-OCOOCH_2CH_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-R_7$ 或 $-NR_5R_5$;

当 C_1 和 C_2 、 C_3 和 C_4 及 C_5 和 C_6 之间存在双键时, R_4 为 $-OCOCH_3$ 、 $-OCOOCH_2CH_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-R_7$ 或 $-NR_5R_5$;

当 R_4 为 O 且 C_2 和 R_3 及 C_3 及 R_4 之间存在双键时, R_3 为 O ;

当 R_3 为 O 且 C_2 和 R_3 之间存在双键时, R_4 为 $-OCH_3$ 、 $-OP(=O)(OCH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCOOCH_2CH_3$ 、 $-OCONHCH_2CH_3$ 、 $-OCOOCH(CH_3)_2$ 、 $-OR_7$ 、 $-R_7$ 或 $-NR_5R_5$; R_3 和 R_4 亦可合并以形成杂环或碳环;

R_5 于每次出现时,独立选自氢、烷基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基、氨基或杂芳基,其任选经各自选自以下各者的取代基取代:烷基、烷氧基、环烷基、醚、任选经一个或多个烷基取代的氨基、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、环烷基酰胺、糖、任选经烷基及/或烷氧基取代的杂芳基酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚、硫酸酯、磺酰基、磺酸羧基以及芳基,或两个 R_5 基团一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其任选经各自选自以下各者的取代基取代:烷基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基、卤素、羟基、醚、腈、氰基、硝基、 CF_3 、酯酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚或羧基;以及

R_7 为氢、烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基,其任选经各自选自以下各者的取代基取代:烷基、环烷基、醚、氨基、卤素、羟基、醚、腈、氰基、腈、 CF_3 、酯、酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚或羧基,

或其药物可接受的盐或其前药。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R_1 为 $-NR_5C(=NR_5)NR_5R_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_3R_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-OH$ 、 $-OR_5$ 、 $-NCO$ 、 $-NCS$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NR_5R_5$ 、 $-SO_3R_5$ 、 $-NHCOR_5$ 、 $-NHCNR_5NR_5R_5$ 、 $-NHCOSR_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5C(=NH)NR_5R_5$ 、 $-NR_5COSR_5$ 、 $-NHC(=NR_5)R_5$ 、 $-NR_5C(=NR_5)R_5$ 、 $-NHSO_2(NH_2)$ 、 $-NHSO_2R_5$ 、 $-NR_5SO_2R_5$ 、 $-NR_5SO_2NR_5R_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-OCONR_5R_5$ 、 $-O(C=O)OR_5$ 、 $-SCOR_5$ 、 $-O(C=NH)NR_5R_5$ 、 $-OCSNHR_5$ 、 $-OS(=O)_2R_5$ 、 $-OS(=O)_2NR_5R_5$ 、 $-SCONR_5R_5$ 。

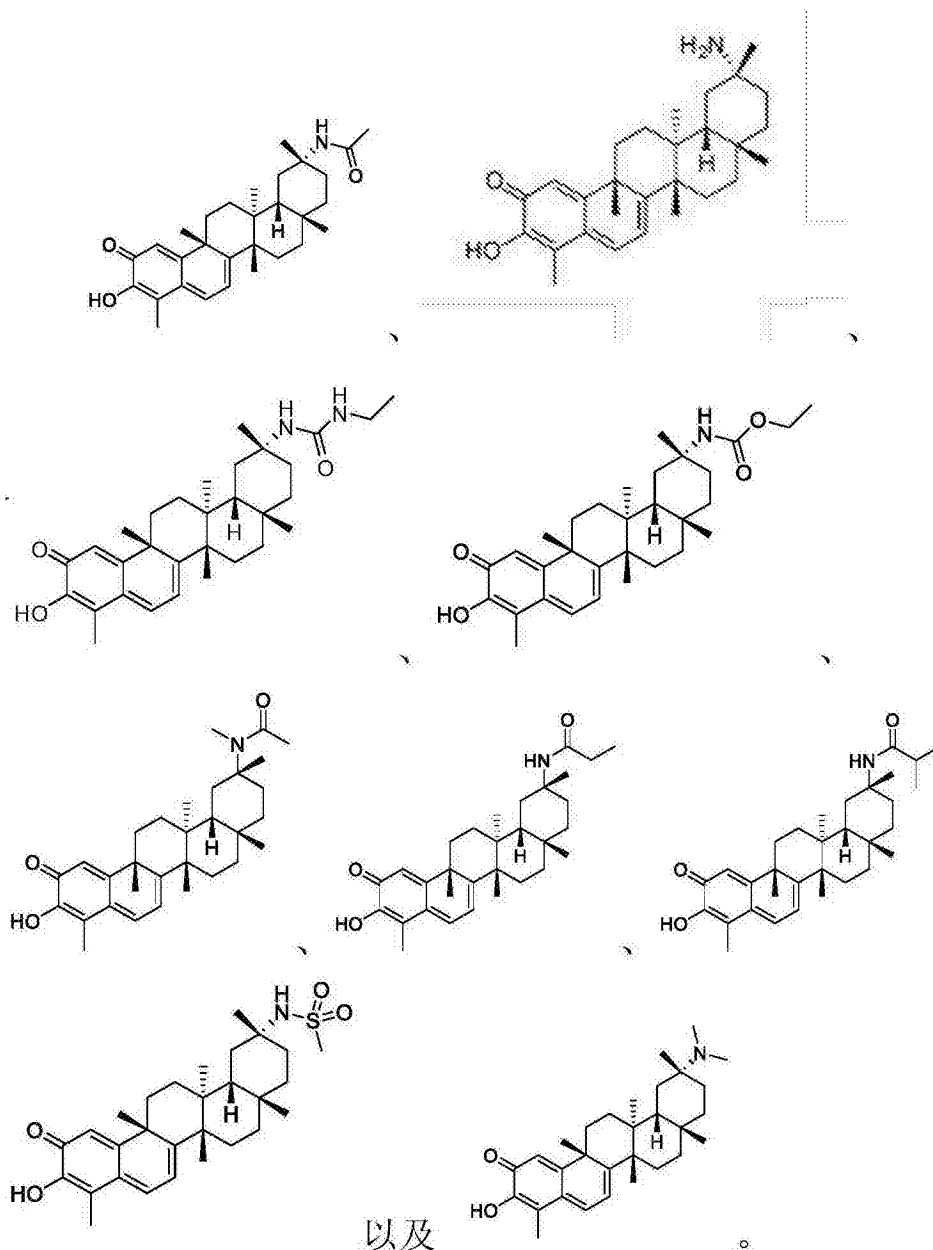
3. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R_1 为 $NH(CO)R_5$ 。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中 R_5 为烷基、环烷基或芳基。

5. 根据权利要求3所述的化合物,其中 R_5 为 CH_3 。

6. 根据权利要求3所述的化合物,其中当 R_3 为 O 且 C_2 和 R_3 之间存在双键时, R_2 为 H ;及 R_4 为 $-OH$ 、 $-OR_7$ 或 $-R_7$ 。

7. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物是选自由以下各者所组成的群组:



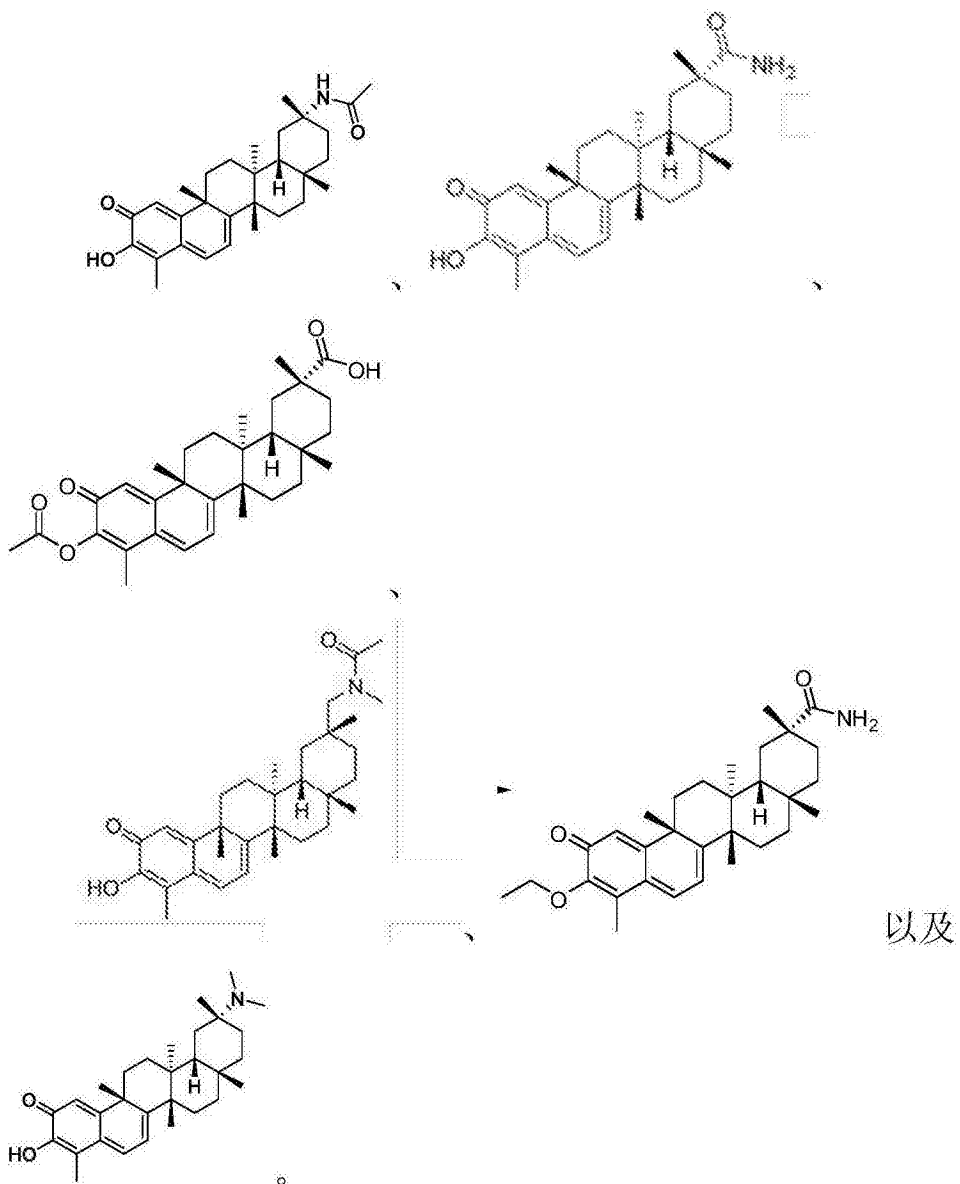
8. 一种药物组合物,包括权利要求1所述的化合物及药物可接受的赋形剂。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中 R_1 为 $NHCO R_5$ 。

10. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中 R_5 为烷基、环烷基或芳基。

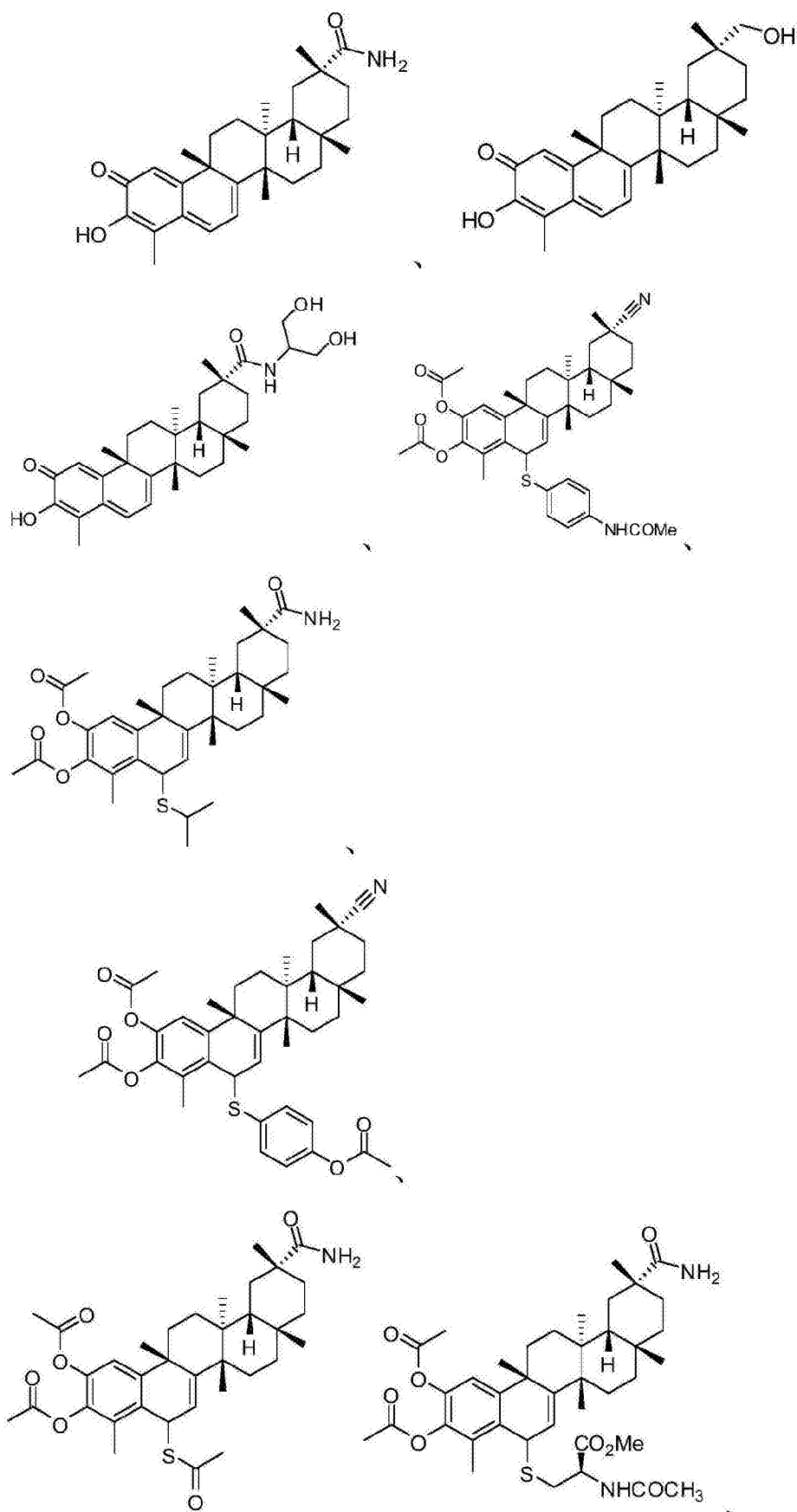
11. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述组合物为口服给药。

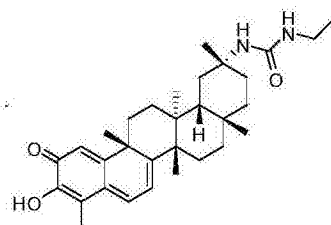
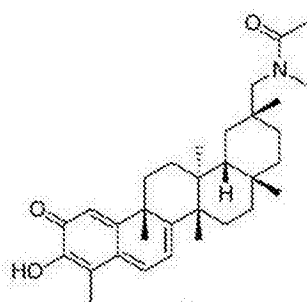
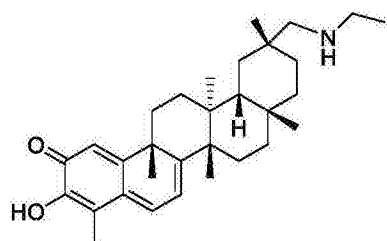
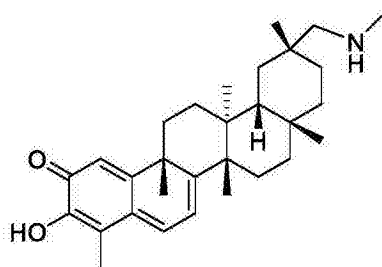
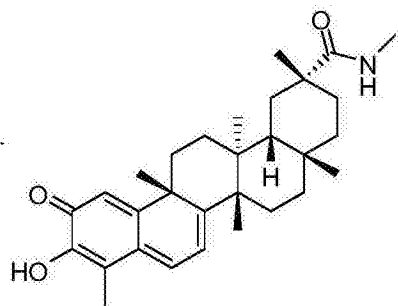
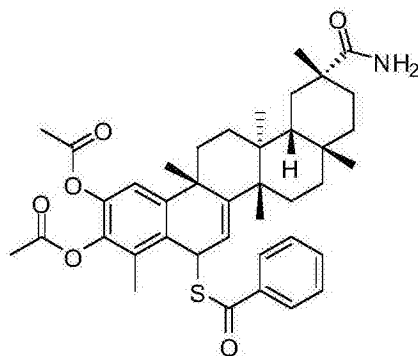
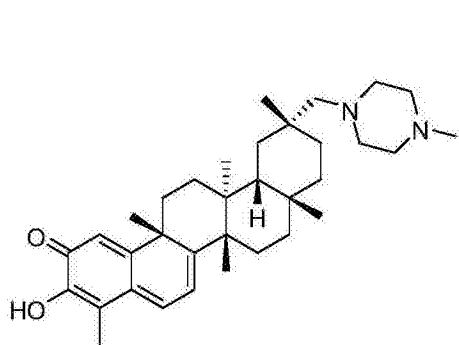
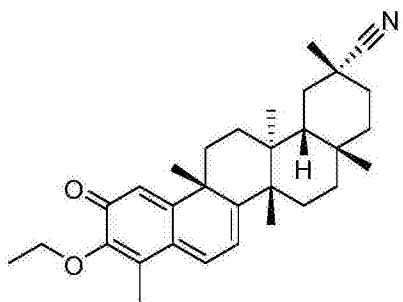
12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中所述组合物包括选自由以下各者所组成的群组的至少一种化合物:

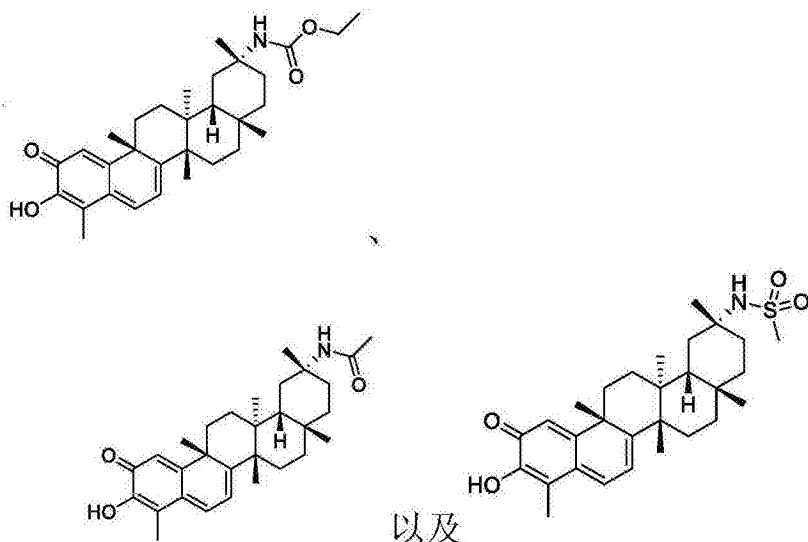


13. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述组合物为腹腔内给药。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中所述组合物包括选自由以下各者所组成的群组的至少一些化合物:







15. 根据权利要求8所述的药物组合物, 其中所述组合物相较于雷公藤红素, 具有更高的口服生物可利用性。

16. 一种用于治疗有需要的受试者的肥胖症的方法, 包括给药所述受试者有效量的权利要求1所述的化合物。

17. 一种用于治疗肥胖相关疾病或病症的方法, 包括给药患有肥胖相关疾病或病症或有患肥胖相关疾病或病症的风险的受试者权利要求8至15所述的组合物。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述肥胖相关疾病或病症是选自肥胖症、肥胖症前期、病态肥胖症、普拉德-威利综合征、下丘脑损伤相关肥胖症、非酒精性脂肪性肝炎、高脂血症、高血压、糖尿病、脂肪代谢障碍、脂肪肝、巴德-毕氏综合征、科恩综合征、心血管疾病、关节炎、脑卒中、代谢综合征和MOMO综合征。

19. 根据权利要求16至17所述的方法, 其中所述化合物或所述组合物与另一疗法组合给药。

20. 根据权利要求16至17所述的方法, 其中所述给药包括口服给药、静脉给药、局部给药、肠外给药、腹膜内给药、肌内给药、鞘内给药、疾病部位内给药、颅内给药、鼻内给药、眼内给药、心内给药、玻璃体内给药、骨内给药、脑内给药、动脉内给药、关节内给药、皮内给药、透皮给药、透粘膜给药、舌下给药、肠内给药、下眼睑给药、吹入给药、栓剂给药、吸入给药或皮下给药。

21. 根据权利要求16至17所述的方法, 其中所述组合物是以选自以下各者所组成群组的形式给药, 包括药片、胶囊、片剂、粒剂、粉剂、盐、晶体、液体、血清、糖浆剂、悬浮液、凝胶剂、乳膏、糊剂、膜剂、贴剂和蒸气。

22. 根据权利要求16至17所述的方法, 其中所述受试者为哺乳动物。

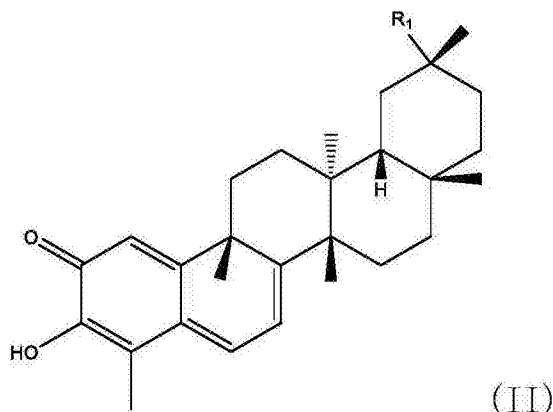
23. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述受试者为人类。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中所述受试者为身体质量指数 (BMI) 大于 30kg/m^2 的人类。

25. 根据权利要求16至17所述的方法, 其中所述化合物或所述组合物为口服给药。

26. 根据权利要求16至17所述的方法, 其中所述化合物或所述组合物是以约0.1至约0.5mg/kg、约0.1至约1mg/kg、约0.1至约5mg/kg、约0.1至约10mg/kg的剂量口服给药。

27. 一种组合物, 包括式 (II) 的化合物:



其中 R_1 为 OR_a 或 NR_aR_b , 其中各 R_a 和 R_b 独立为氢、 R_5 、 $C(=NR_5)NR_5R_5$ 、 $-CO$ 、 $-CS$ 、 $-COR_5$ 、 $-CNR_5NR_5R_5$ 、 $-COSR_5$ 、 $-C(=NH)NR_5R_5$ 、 $-C(=NR_5)R_5$ 、 $-SO_2(NH_2)$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-SO_2NR_5R_5$ 、 $-COR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-(C=O)OR_5$ 、 $-(C=NH)NR_5R_5$ 、 $-CSNHR_5$ 、 $-S(=O_2)R_5$ 或 $-S(=O_2)NR_5R_5$; 以及

R_5 于每次出现时, 独立选自氢、烷基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基、氨或杂芳基, 其任选经各自选自以下各者的取代基取代: 烷基、烷氧基、环烷基、醚、任选经一个或多个烷基取代的氨、卤素、羟基、醚、氰基、腈、 CF_3 、酯、酰胺、环烷基酰胺、糖、任选经烷基及/或烷氧基取代的杂芳基酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚、硫酸酯、磺酰基、磺酸羧酸以及芳基, 或两个 R_5 基团一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其任选经各自选自以下各者的取代基取代: 烷基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨、卤素、羟基、醚、腈、氰基、硝基、 CF_3 、酯酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚或羧酸基; 以及

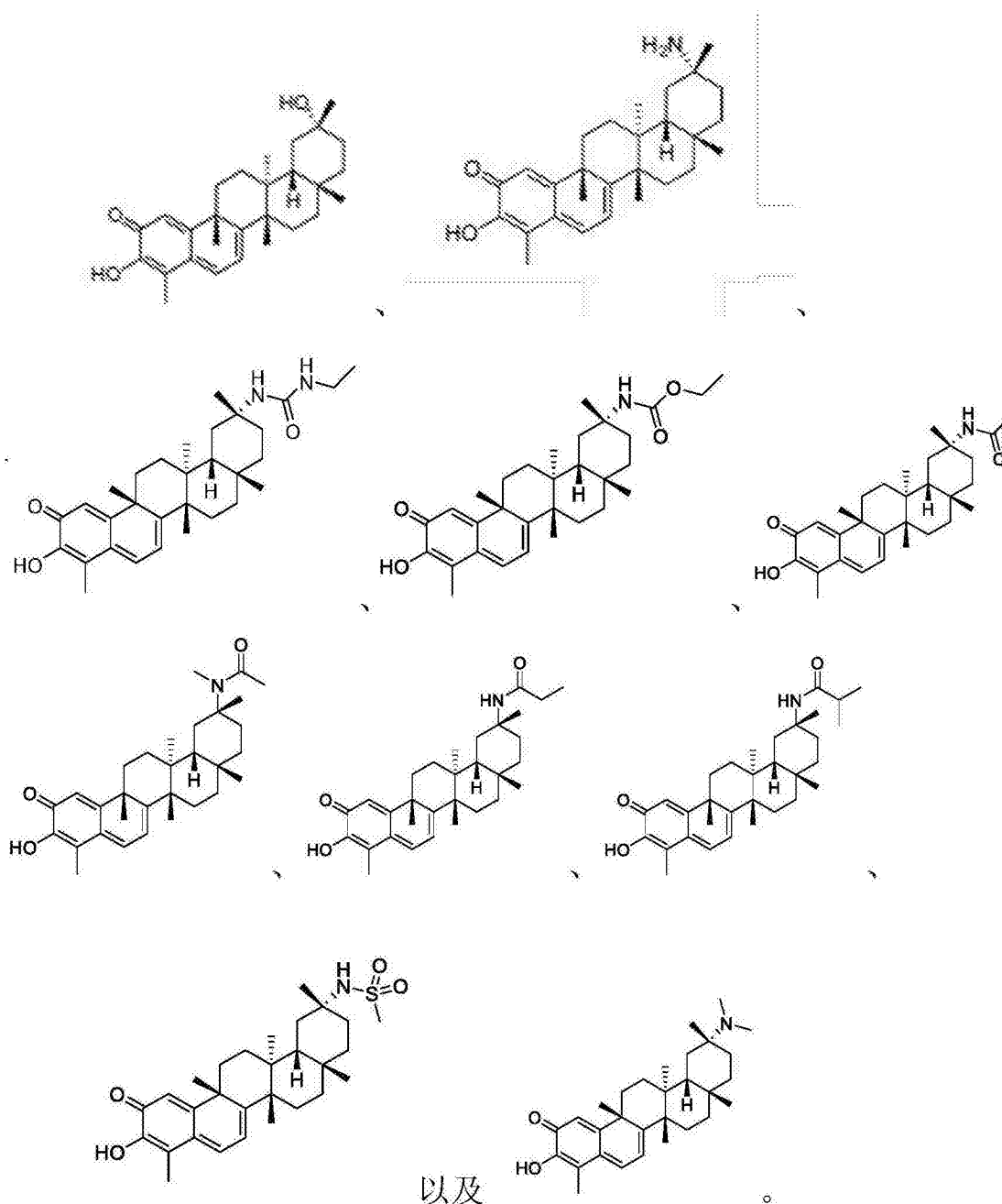
其药物可接受的盐或其前药。

28. 根据权利要求27所述的组合物, 其中 R_1 为 NR_aR_b 。

29. 根据权利要求27所述的组合物, 其中 R_1 为 $NHCOR_5$ 。

30. 根据权利要求29所述的组合物, R_5 为烷基、环烷基或芳基。

31. 根据权利要求27所述的组合物, 包括至少一种选自由以下各者所组成的群组的化合物:



32. 一种用于治疗肥胖相关疾病或病症的方法, 包括给药于患有肥胖相关疾病或病症或有患有肥胖相关疾病或病症的风险的受试者权利要求27至31所述的组合物。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述肥胖相关疾病或病症选自肥胖症, 肥胖症前期、病态肥胖症、普拉德-威利综合征、下丘脑损伤相关肥胖症、非酒精性脂肪性肝炎、高脂血症、高血压、糖尿病、脂肪代谢障碍、脂肪肝、巴德-毕氏综合征、科恩综合征、心血管疾病、关节炎、脑卒中、代谢综合征和MOMO综合征。

34. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述组合物与另一疗法组合给药。

35. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述给药包括口服给药、静脉给药、局部给药、肠外给药、腹膜内给药、肌肉给药、鞘内给药、疾病部位内给药、颅内给药、鼻内给药、眼内给药、心内给药、玻璃体内给药、骨内给药、脑内给药、动脉内给药、关节内给药、皮内给药、透皮给药、透粘膜给药、舌下给药、肠内给药、下眼睑给药、吹入给药、栓剂给药、吸入给药或皮

下给药。

36. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述组合物是以选自以下各者所组成群组的形式给药, 包括药片、胶囊、片剂、粒剂、粉剂、盐、晶体、液体、血清、糖浆剂、悬浮液、凝胶剂、乳膏、糊剂、膜剂、贴剂和蒸气。

37. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述受试者为哺乳动物。

38. 根据权利要求37所述的方法, 其中所述受试者为人类。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述受试者为具有身体质量指数 (BMI) 大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的人类。

40. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述组合物为口服给药。

41. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述组合物是以约0.1至约0.5mg/kg、约0.1至约1mg/kg、约0.1至约5mg/kg或约0.1至约10mg/kg的剂量口服给药。

42. 一种试剂盒, 包括权利要求1至7所述的化合物。

43. 根据权利要求42所述的试剂盒, 进一步包括口部施用器。

44. 根据权利要求42所述的试剂盒, 进一步包括腹膜内施用器。

45. 一种试剂盒, 包括权利要求27至31所述的组合物。

46. 根据权利要求45所述的试剂盒, 进一步包括口部施用器。

47. 根据权利要求45所述的试剂盒, 进一步包括腹膜内施用器。

雷公藤红素的类似物

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请的权利要求主张于2015年10月23日提交的美国临时申请号62/245,356的优先权和权益,其全部内容通过引用整体并入本文。

[0003] 先前技术

[0004] 于2008年,世界卫生组织(WHO)估计全球有14亿成年人超重;其中,2亿男性和3亿女性肥胖。据预测,到2030年,世界上将有超过 10亿人肥胖。肥胖是发展使人虚弱的疾病的主要原因,如第2型糖尿病、心血管疾病、骨关节炎(导致在一个或多个关节中有疼痛、肿胀和僵硬的健康问题)、脑卒中、高血压、癌症(乳房、结肠、子宫内膜(与子宫内膜相关)和肾脏)以及非酒精性脂肪性肝炎,所有这些都会降低生活质量和寿命。

[0005] 在全世界的医疗保健专家当中,现在一致认为全球肥胖症流行将是当前和未来世代的发病率和死亡率的主要原因之一,除非逆转这种失调的患病率的不可逆升高。曾经被认为主要是在西方文化中的问题,发展中国家现在已经加入了肥胖国家的行列。联合国1999年的一项研究发现,肥胖症存在于所有发展中地区,并且迅速增长,即使在饥饿也存在的国家也是如此。世界卫生组织(WHO)将肥胖症定义为具有身体质量指数($BMI = \text{体重kg} / \text{身高m}^2$)值 $>30\text{kg m}^{-2}$ (正常 $BMI = 20$ 至 25kg m^{-2})的受试者)。

[0006] 超重和肥胖症是由能量不平衡引起的。身体需要一定量的食物能量(卡路里)来维持基本的生命功能。当人体摄入的卡路里量等于人体使用或“燃烧”的卡路里量时,体重趋于保持不变。随着时间的推移,当人们吃入和喝入的卡路里比燃烧更多时,能量平衡朝向体重增加、超重和肥胖。

[0007] 肥胖症迅速增加的可能解释是它由遗传、社会和环境因素的组合驱动。虽然很大一部分人通过严格的饮食和合理的体育锻炼非常成功保持健康的体重,但对许多人来说,这个计划并没有带来理想的健康结果。对于某些肥胖人群,将要求药物治疗来为饮食,运动和生活方式改变提供必要的辅助支持,从而使临床有益的体重减少 $>5\%$ 。

[0008] 所有超重和肥胖症没有单一原因。没有一种方法可以帮助预防或治疗超重和肥胖症。治疗可能包括行为治疗、饮食、运动,有时甚至是体重减轻药物的混合。在一些极端肥胖的情况下,减肥手术可能是一种选择。在过去的15年中,只有四种新药,即右芬氟拉嗪(dexfenfluramine)(Redux®)、西布酸(sibutramine)(Meridia®, Reductil®)、奥利司他(orlistat)(Xenical®)和利莫那班(rimonabant)(Acomplia®)已经注册用于治疗肥胖症。在这些药物中,只有三种,即右芬氟拉嗪,西布酸和奥利司他,已经达到全球(除日本之外)注册。非常需要开发其他安全有效的抗肥胖药物。

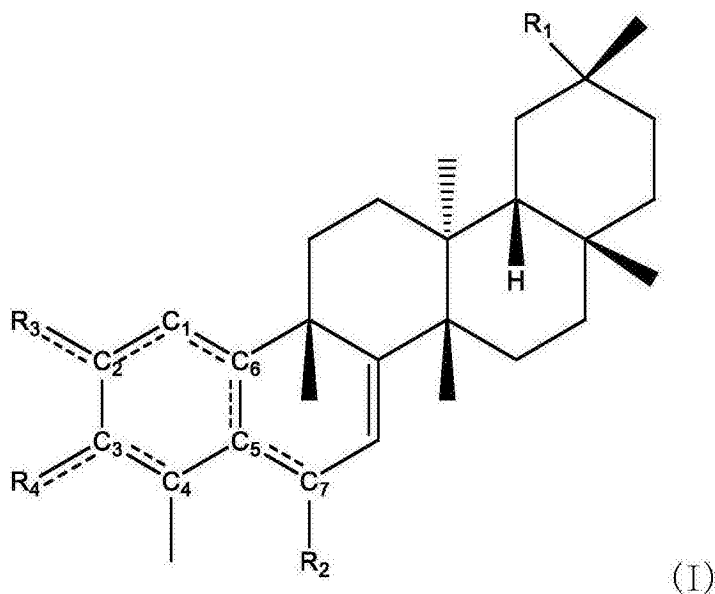
发明内容

[0009] 本文中特别提供了包含本文中揭露的化合物的组合物和使用其的方法。

[0010] 在多个具体实施例中,与雷公藤红素相比,本发明提供的化合物具有结构改性。

[0011] 在一个方面,组合物可促进体重减轻、减少体脂肪、减少食物摄入、改善体内平衡或其组合。该化合物具有式(I)的结构:

[0012]

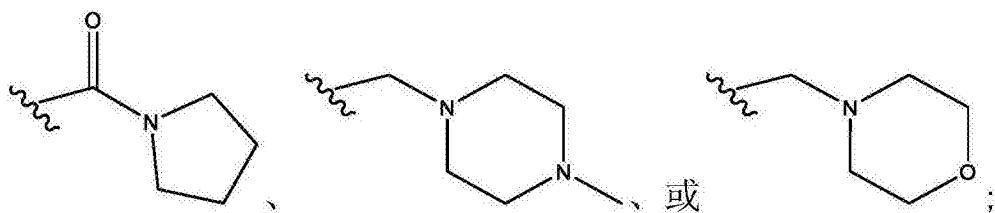


[0013] 其中

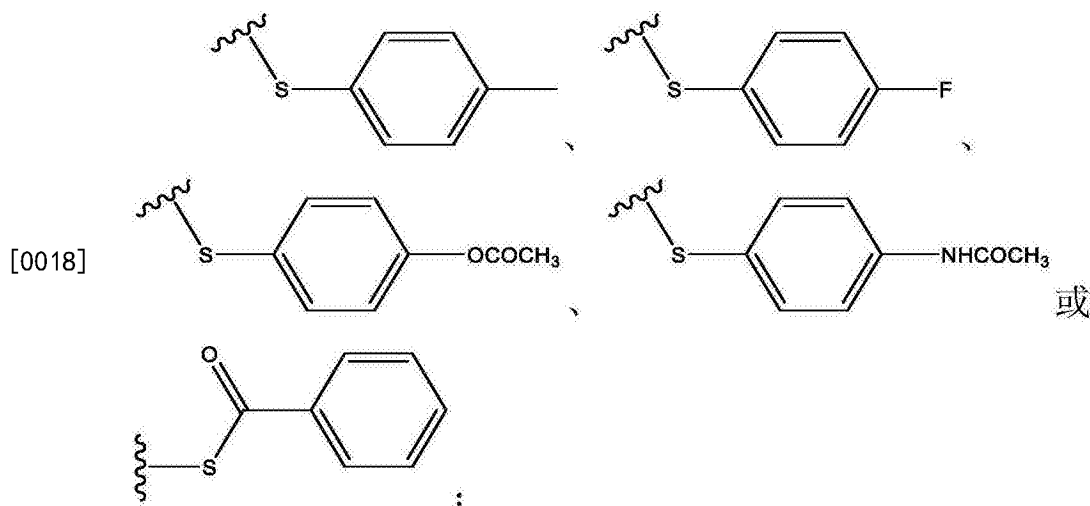
[0014] 若化合价允许, C₁和C₂、C₂和R₃、C₃和R₄、C₅和C₆、C₅和C₇、C₁和 C₆以及C₃和C₄之间的虚线表示可存在单或双链;

[0015] R₁为-CN、-COOH、-COOCH₂CH₃、-CONHR₅、-CONR₅R₅、-COOR₅、-COOCH₃、-CH₂NR₅R₅、-CH₂OCONR₅R₅、-CH₂NR₅COOR₅、-CH₂R₅、-CH₂NR₅CONR₅R₅、-CH₂OH、-CH₂OR₅、烷基硫酸酯、烷基磺酸酯、烷基磷酸酯、-CH₂OSO₃R₅、-CH₂OSO₂R₅、-CH₂OPO₃R₅R₅、-CH₂OPO₃HR₅、-CH₂OPO₃H₂、-C(=NR₅)NR₅R₅、-NR₅C(=NR₅)NR₅R₅、-CONH₂、-CH₂CONR₅R₅、-SR₅、-SO₃R₅、-SO₂R₅、-CH₂NHCOR₅、-CH₂NHCNR₅NR₅R₅、-CH₂COSR₅、CH₂NR₅COR₅、-CH₂NR₅CNR₅NR₅R₅、-CH₂NR₅COSR₅、-CH₂NHSO₂R₅、-CH₂N R₅SO₂R₅、-CHNR₅、-CHNOR₅、-H、-NH₂、-NHR₅、-NR₅R₅、-OH、-OR₅、磷酸酯、-OPO₃R₅R₅、-OPO₃HR₅、-OPO₃H₂、-NCO、-NCS、-N₃、-R₅、-C≡CR₅、-(CH=CH)R₅、-SH、-SR₅、-SO₂H、-SO₃H、-SO₂NR₅R₅、-SO₃R₅、-NHCOR₅、-NHCNR₅NR₅R₅、-NHCOSR₅、仲酰胺、叔酰胺、-NR₅COR₅、-NR₅C(=NH)NR₅R₅、-NR₅COSR₅、-NHC(=NR₅)R₅、-NR₅C(=NR₅)R₅、-NHSO₂(NH₂)、-NHSO₂R₅、-NR₅SO₂R₅、-NR₅SO₂NR₅R₅、-OCOR₅、-OCONR₅R₅、-O(C=O)OR₅、-SCOR₅、-O(C=NH)NR₅R₅、-OCSNHR₅、-OS(=O)₂R₅、-OS(=O)₂NR₅R₅、-SCONR₅R₅、-CH₂-芳基、-CH₂-杂芳基,

[0016]



[0017] R₂为-H、-CH₃、-SCH(CH₃)₂、-SC(=O)CH₃、-SC(=O)R₅、-SCH₂CH₂OCOCH₃、-SR₅、-SOR₅、-SOOR₅、-SCONR₅R₅、



[0019] 当C₁和C₂、C₃和C₄以及C₅和C₆之间存在双键时,R₃为-OCOCH₃、-OCOOCH₂CH₃、-OR₇、-R₇或-NR₅R₅;

[0020] 当C₁和C₂、C₃和C₄以及C₅和C₆之间存在双键时,R₄为-OCOCH₃、-OCOOCH₂CH₃、-OR₇、-R₇或-NR₅R₅;

[0021] 当R₄为O且C₂和R₃以及C₃和R₄之间存在双键时,R₃为O;

[0022] 当R₃为O且C₂和R₃之间存在双键时,R₄为-OCH₃、-OP(=O)(OCH₃)₂、-OH、-OCOOCH₂CH₃、-OCONHCH₂CH₃、-OCOOCH(CH₃)₂、-OR₇、-R₇或-NR₅R₅; R₃和R₄亦可合并以形成杂环或碳环;

[0023] R₅于每次出现时,独立选自氢、烷基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基、氨基或杂芳基,其任选经各自选自以下各者的取代基取代:烷基、烷氧基、环烷基、醚、任选经一个或多个烷基取代的氨基、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、环烷基酰胺、糖、任选经烷基及/或烷氧基取代的杂芳基酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚、硫酸酯、磺酰基、磺酸羧酸以及芳基,或两个R₅基团一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其任选经各自选自以下各者的取代基取代:烷基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基、卤素、羟基、醚、腈、氰基、硝基、CF₃、酯酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚或羧酸基;以及

[0024] R₇为氢、烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基,其任选经各自选自以下各者的取代基取代:烷基、环烷基、醚、氨基、卤素、羟基、醚、腈、氰基、腈、CF₃、酯、酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚或羧酸,

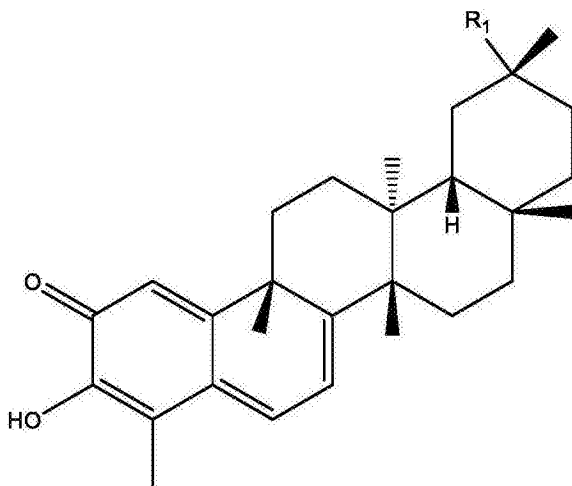
[0025] 或其药物可接受的盐或其前药。于一些具体实施例中,R₁为-NR₅C(=NR₅)NR₅R₅、-SR₅、-SO₃R₅、-SO₂R₅、-NH₂、-NHR₅、-NR₅R₅、-OH、-OR₅、-NCO、-NCS、-N₃、-SH、-SR₅、-SO₂H、-SO₃H、-SO₂NR₅R₅、-SO₃R₅、-NHCOR₅、-NHCNR₅NR₅R₅、-NHCOSR₅、-NR₅COR₅、-NR₅C(=NH)NR₅R₅、-NR₅COSR₅、-NHC(=NR₅)R₅、-NR₅C(=NR₅)R₅、-NHSO₂(NH₂)、-NHSO₂R₅、-NR₅SO₂R₅、-NR₅SO₂NR₅R₅、-OCOR₅、-OCONR₅R₅、-O(C=O)OR₅、-SCOR₅、-O(C=NH)NR₅R₅、-OCSNHR₅、-OS(=O)₂R₅、-OS(=O)₂NR₅R₅或-SCONR₅R₅。

[0026] 于一些具体实施例中,R₂为H。

[0027] 于一些具体实施例中,当R₃为O且C₂和R₃之间存在双键时,R₄为-OH、-OR₇或-R₇。

[0028] 在一个方面,组合物包含式(II)的结构的化合物:

[0029]



(II)

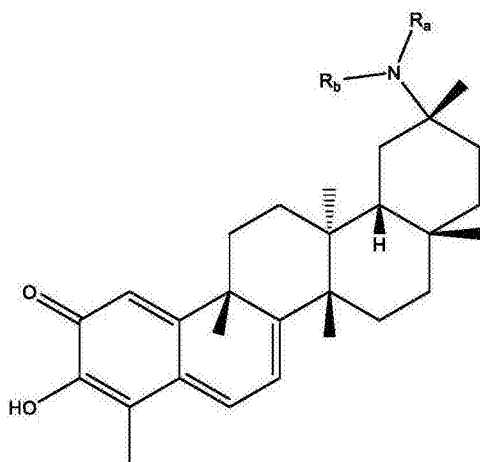
[0030] 其中, R_1 为 OR_a 或 NR_aR_b , 其中各 R_a 和 R_b 独立为氢、 R_5 、 $C(=NR_5)NR_5R_5$ 、 $-CO$ 、 $-CS$ 、 $-COR_5$ 、 $-CNR_5NR_5R_5$ 、 $-COSR_5$ 、 $-C(=NH)NR_5R_5$ 、 $-C(=NR_5)R_5$ 、 $-SO_2(NH_2)$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-SO_2NR_5R_5$ 、 $-COR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-(C=O)OR_5$ 、 $-(C=NH)NR_5R_5$ 、 $-CSNHR_5$ 、 $-S(=O_2)R_5$ 或 $-S(=O_2)NR_5R_5$, 以及

[0031] R_5 各为式 (I) 中所述, 或

[0032] 药用可接受的盐或其前药。

[0033] 在一些具体实施例中, R_1 为 NR_aR_b , 其可由式 (II)-a 表示:

[0034]

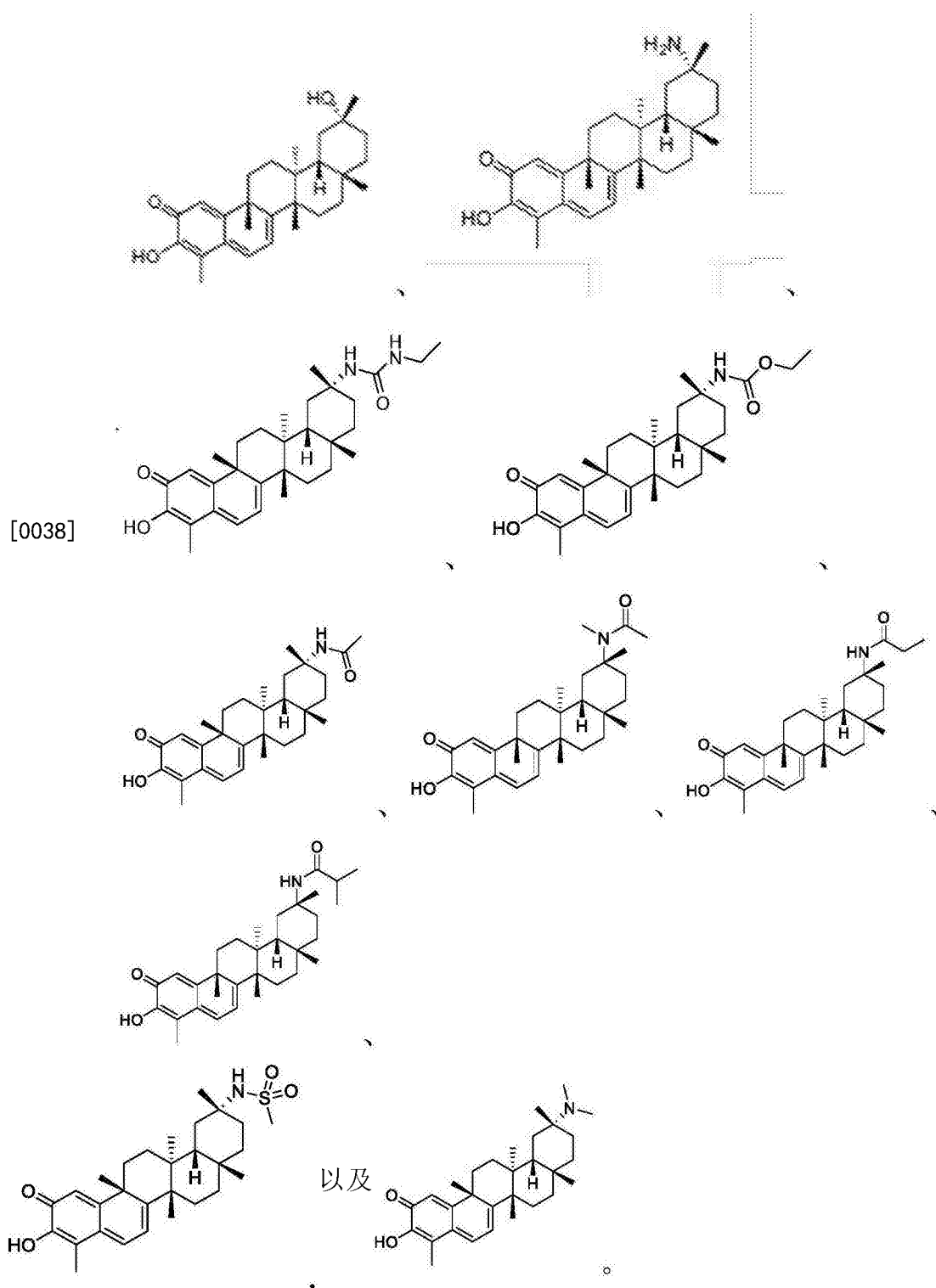


(II)-a。

[0035] 于特定具体实施例中, R_1 为 $NH(CO)R_5$, 其中 R_5 优选为烷基、环烷基或芳基。

[0036] 于特定具体实施例中, R_1 为 $NHAc$ 。

[0037] 例示性化合物包含, 但不限于, 下列化合物:



[0039] 于一方面,提供了包含本文中揭露的化合物的药物组合物,例如,式(I)和式(II)的化合物,包括其具体实施例,以及药物可接受赋形剂。

[0040] 于一方面,提供了用于治疗有需要的受试者中的肥胖症的方法。所述方法包括对受试者给予包含有效量的式(I)的化合物的组合物,包括其具体实施例。或者,用于治疗有需要的受试者的肥胖症的方法包括给药包含有效量的式(II)的化合物的组合物,包括其具体实施例。此外,用于治疗有需要的受试者的肥胖症的方法包括给药包含有效量的式(I)、式(II)化合物或其组合的组合物,包括其具体实施例。

[0041] 在一些具体实施例中,受试者包括瘦素抗性。在某些具体实施例中,受试者于例如血液中的瘦素水平增加。在某些具体实施例中,受试者没有很好的应答(例如,经历了食欲下降、BMI改善及/或体重减少至少约5%、4%、3%、2%或1%)瘦素给药和/或瘦素给药的效力随时间减少(例如,如由体重减轻的逆转或受试者更频繁饥饿感所测定)。在一些具体实施例中,受试者包括约10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100ng/mL或更高的血液或血清瘦素浓度。在某些具体实施例中,所述受试者是男性,且具有约10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50ng/mL或更高的血液或血清瘦素浓度。在一些具体实施例中,受试者是女性,且具有约30、35、40、45、50、75、100ng/mL或更高的血液或血清瘦素浓度。

[0042] 于一方面,给药组合物包括口服给药、静脉给药、局部给药、肠外给药、腹膜内给药、肌肉内给药、鞘内给药、疾病部位内给药、脑内给药、鼻内给药、眼内给药、心内给药、玻璃体内给药、骨内给药、脑内给药、动脉内给药、关节内给药、皮内给药、透皮给药、透粘膜给药、舌下给药、肠内给药、下眼睑给药、吹入给药、栓剂给药、吸入给药或皮下给药。

[0043] 在一些具体实施例中,用于治疗有需要的受试者的肥胖症的方法包括口服给药包括有效量的一种或多种本文中揭露的化合物的组合物。

[0044] 在一些具体实施例中,用于治疗有需要的受试者的肥胖症的方法包括腹膜内给药包括有效量的一种或多种本文中揭露的化合物的组合物。

[0045] 在一些具体实施例中,用于治疗有需要的受试者的肥胖症的方法包括腹膜内给药包括有效量的一种或多种本文中揭露的化合物的组合物。

[0046] 于一方面,本文中提供的是组合物,其中所述组合物是用于治疗肥胖相关疾病或病症。肥胖相关疾病或病症选自包括肥胖、肥胖症前期、病态肥胖、普拉德-威利(Prader-Willi)综合征、下丘脑损伤相关肥胖、非酒精性脂肪性肝炎、高脂血症、高血压、糖尿病、脂肪代谢障碍、脂肪肝、巴德-毕氏(Bardet-Biedl)综合征、科恩(Cohen)综合征、心血管疾病、关节炎、脑卒中、代谢综合征及MOMO(巨大儿肥胖症、大头症眼部异常)综合征的群组。

[0047] 于一方面,本文中提供了一种用于治疗肥胖相关疾病或病症的方法,包括给药患有肥胖相关疾病或病症或有患有肥胖相关疾病或病症的风险的受试者一种或多种式(I)、式(II)或其组合的组合物。所述肥胖相关疾病或病症是选自肥胖症、肥胖症前期、病态肥胖症、普拉德-威利综合征、下丘脑损伤相关肥胖症、非酒精性脂肪性肝炎、高脂血症、高血压、糖尿病、脂肪代谢障碍、脂肪肝、巴德-毕氏综合征、科恩综合征、心血管疾病、关节炎、脑卒中、代谢综合征和MOMO综合征。

[0048] 于一方面,组合物是与另一疗法组合给药。

[0049] 在一些方面,给药进一步包括口服给药、静脉给药、局部给药、肠外给药、腹膜内给药、肌肉内给药、鞘内给药、疾病部位内给药、颅内给药、鼻内给药、眼内给药、心内给药、玻璃体内给药、骨内给药、脑内给药、动脉内给药、关节内给药、皮内给药、透皮给药、透粘膜给药、舌下给药、肠内给药、下眼睑给药、吹入给药、栓剂给药、吸入给药或皮下给药。

[0050] 于一方面,组合物是以选自包括药片、胶囊、片剂、粒剂、粉剂、盐、晶体、液体、血清、糖浆剂、悬浮液、凝胶剂、乳膏、糊剂、膜剂、贴剂和蒸气的形式给药。

[0051] 于一方面,受试者是哺乳动物。此外,受试者是一个人类。在又一方面,受试者是具有身体质量指数(BMI)大于30kg/m²的人类。

[0052] 于一方面,提供用于治疗有需要的受试者的恶性肿瘤的方法。所述方法包括给药受试者有效量的本文中揭露的一种或多种化合物。

[0053] 于一方面,提供了一种组合物,其中所述组合物是用于治疗恶性肿瘤相关疾病或病症。恶性肿瘤相关疾病或病症是选自包括胃癌、多发性骨髓瘤、黑素瘤、白血病、淋巴瘤、肾细胞癌、肝细胞癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌、脑癌和多形性成胶质细胞瘤 (GBM) 的群组。

[0054] 于一方面,本文中提供用于治疗恶性肿瘤相关疾病或病症的方法,包括给予患有恶性肿瘤相关疾病或病症或有患有恶性肿瘤相关疾病或病症的风险的受试者的一种或多种式 (I)。恶性肿瘤相关疾病或病症选自包括胃癌、多发性骨髓瘤、黑素瘤、白血病、淋巴瘤、肾细胞癌、肝细胞癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌、脑癌和多形性成胶质细胞瘤 (GBM) 的群组。

[0055] 于一方面,本文中提供试剂盒,所述试剂盒包括用于治疗肥胖症的组合物,以及用于治疗肥胖症的说明书。在某些具体实施例中,试剂盒可用于治疗肥胖症的组合物的口服给药或腹膜内给药。

[0056] 本文揭露的每个具体实施例都被认为可应用于每个其他揭露的具体实施例。因此,本文所述的各种组件的所有组合皆落入本发明的范畴内。其他方面在下文中揭露。

附图说明

[0057] 图1是通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的每日体重的图。

[0058] 图2是通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的每日体重变化的曲线下面积 (AUC) 的图。

[0059] 图3是通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的的累积体重变化的图。

[0060] 图4是通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的的累积体重变化的曲线下面积 (AUC) 的图。

[0061] 图5是通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的的累积体重变化的图。

[0062] 图6是通过口部给药治疗期间饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠在如表 13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的情况下持续11天的累积食物摄入量的图。

[0063] 图7是通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的累积食物摄入量的曲线下面积 (AUC) 的图。

[0064] 图8是通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的在第1天至第 11天之间的全血葡萄糖百分比变化的图。

[0065] 图9是通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的第1至11天之间的葡萄糖值之间的图。

[0066] 图10显示是通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的每日体重的数据。

[0067] 图11显示通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过

程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的每日体重变化的数据。

[0068] 图12显示通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的累积体重变化的数据。

[0069] 图13显示通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的每日食物摄入量的数据。

[0070] 图14显示通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的累积日摄食量的数据。

[0071] 图15显示通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的第1天的葡萄糖数据。

[0072] 图16显示通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的葡萄糖数据。

[0073] 图17显示通过口服给药表13中列出的剂量为2,000 μ g/kg的化合物11天的治疗过程期间的饮食诱导的肥胖 (DIO) 小鼠的葡萄糖变化的数据。

具体实施方式

[0074] I. 定义

[0075] 本文中使用的缩写在化学和生物学领域中具有其常规含义。本文中所述化学结构和化学式是根据化学领域已知的化学配价的标准规则构建的。

[0076] 如本文中所使用的,术语“约”在数值或范围的上下文中是指所述或请求保护的数值或范围的 $\pm 10\%$,除非上下文需要更为限缩的范围。

[0077] 应该理解,在提供参数范围的情况下,本发明还提供了所述范围内的所有整数以及其十分位。例如,“0.2至5mg”是0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg等至并包括5.0mg的揭露内容。

[0078] 取代基基团是由其从左至右书写的常规化学式指定时,它们同样涵盖从右向左书写结构所产生的化学上相同的取代基,例如, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0079] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。通常,溶剂化形式相当于非溶剂化形式,并且包含在本发明的范畴内。本发明的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明所设想的用途是等同的,并且意图在发明的范畴内。

[0080] 如本文中所用,术语“盐”是指由酸和碱的中和反应产生的离子化合物。它们由相关数量的阳离子(带正电的离子)和阴离子(负离子)组成,因此产品是电中性的(没有净电荷)。这些组分离子可以是无机的,例如氯根(Cl^-)或有机的,例如乙酸根($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^-$);并且可以是单原子的,如氟根(F^-)或多原子的,如硫酸根(SO_4^{2-})。

[0081] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;可以根据绝对立体化学定义的对映体、外消旋体、非对映体、互变异构体、几何异构体、立体异构体形式,如氨基酸的(R)-或(S)-或作为(D)-或(L)-并且各个异构体都包含在本发明的范畴内。本发明的化合物不包括彼等本领域已知的对于合成和/或分离来说太不稳定的化合物。本发明意在包括外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。当本文中描述的化合物含有烯键

或其他几何不对称中心时,除非另有说明,所述化合物旨在包括E和Z 几何异体。

[0082] 如本文所用,术语“异构体”是指具有相同数量和种类的原子,并因此具有相同分子量,但在原子的结构排列或构型方面不同的化合物。

[0083] 本文中使用的术语“互变异构体”是指两种或更多种结构异构体中的一种存在于平衡中,并且容易从一种异构形式转化为另一种。

[0084] 对于本领域技术人员显而易见的是,本发明的某些化合物可以以互变异构形式存在,所有这些化合物的互变异构形式都在本发明的范畴内。

[0085] 除非另有说明,否则本文中所描绘的结构也意欲包括所有结构的立体化学形式;即每个不对称中心的R和S构型。因此,本化合物的单一立体化学异构体以及对映体和非对映体混合物在本发明的范畴内。

[0086] 除非另有说明,否则本文中描述的结构还意味着包括仅在存在一个或多个同位素富集的原子方面不同的化合物。例如,除了用氘或氚取代氢或用¹³C-或¹⁴C-富集的碳取代氢之外,具有本结构的化合物也在本发明的范畴内。

[0087] 存在本发明的化合物也可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素例如氚(³H)、碘-125 (¹²⁵I) 或碳-14 (¹⁴C) 放射性标记的化合物。本发明的化合物的所有同位素变体,无论是否放射性,都包含在本发明的范畴内。

[0088] 应该注意的是,在整个申请中,替代实验指南被写入马库什群组中,例如,包含多于一种可能的氨基酸的每个氨基酸位置。特别考虑到马库什群组的每个成员都应单独考虑,因此包括另一具体实施例,而马库什群组不应被视为单一单位。

[0089] 本文中使用的术语“一(a)”或“一(an)”表示一个或多个。另外,本文中使用的短语“被…取代”意指指定的基团可以经一个或多个任意或全部的所述取代基所取代。例如,当诸如烷基或杂芳基的基团经“未经取代的C₁-C₂₀烷基或未取代的2至20元杂烷基取代”时,所述基团可以含有一个或多个未经取代的C₁-C₂₀烷基和/或一个或多个未经取代的2至20元杂烷基。此外,当部分(moiety)经R取代基取代时,所述基团可以被称为“经R-取代的”。当部分经R取代时,所述部分经至少一个R取代基取代,并且每个R取代基可任选不同。

[0090] 除非另有说明,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指直链(即非直链)或支链非环状碳链(或碳)或其组合,其可以是完全饱和的,单-或多不饱和的并且可以包括二价和多价基团,其具有指定的碳原子数(即,C₁-C₁₀表示一至十个碳)。饱和烃基的实例包括,但不限于,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(环己基)甲基、其同系物和异构体例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的基团。不饱和烷基的实例包括,但不限于,乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基),2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高级的同系物和异构体。烷氧基是通过氧连接基(O)与分子其余部分连接的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烷基部分可以完全饱和。

[0091] 除非另有说明,术语“烷基硫酸酯”本身或作为另一个取代基的一部分意指经硫酸酯O(SO₂)O⁻或其盐取代的烷基。

[0092] 除非另有说明,否则术语“烷基磺酸酯”本身或作为另一个取代基的一部分意指经磺酸酯(SO₂)O⁻或其盐取代的烷基。

[0093] 除非另有说明,术语“烷基磷酸酯”本身或作为另一个取代基的一部分意指经磷酸酯 PO_4^- 或其盐取代的烷基。

[0094] 除非另有说明,术语“环烷基”本身或作为另一取代基的一部分,是指由氢和碳原子组成的单环或多环(例如二环或三环)的饱和烃,其排列成含有单环或多环的结构,其中所有碳-碳键都是单键。单环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等,并且多环烷基的实例包括降冰片基、金刚烷基等。

[0095] 除非另有说明,否则术语“碳环”本身或作为另一取代基的一部分指的是可以是完全饱和的单环或多环的不饱和环状碳链(或碳),并且可以包括具有指定碳原子数的二或多价基团(即,C1-C10表示1至10个碳)。碳环可以具有包含单环或多环的结构而没有限制。饱和和环状烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等,并且不饱和碳环基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。

[0096] 除非另有说明,术语“杂烷基”本身或与组合另一术语是指稳定的直链或支链非环状链或其组合,包括至少一个碳原子和至少一个杂原子选自O、N、P、Si和S,其中硝基和硫原子可以任选地经氧化,并且氮杂原子可以任选经季铵化。杂原子O、N、P、S和Si(但不限于此)可以位于杂烷基的任意内部位置处或烷基与分子剩余部分连接的位置。实例包括,但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 以及 $-\text{CN}$ 。最多两个或三个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。杂烷基部分可以包括一个杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括两个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括三个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括四个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括五个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包含至多8个任选不同的杂原子(例如O、N、S、Si或P)。

[0097] 除非另有说明,术语“杂环”本身或与另一术语的组合是指包括至少一个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si和S的杂原子的环状链,并且其中氮和硫原子可以任选地经氧化,并且氮杂原子可以任选经季铵化。杂原子O、N、P、S和Si可以位于环杂烷基的任何内部位置或杂环基与分子其余部分连接的位置。实例包括,但不限于: $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OCOO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CN}$ 。最多两个或三个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。杂烷基部分可以包括一个杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括两个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括三个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括四个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括五个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包含至多8个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。

[0098] 除非另有说明,否则术语“仲酰胺”本身或作为另一个取代基的一部分意指其中氮原子直接键结两个碳原子的酰胺。

[0099] 除非另有说明,否则术语“叔酰胺”本身或作为另一个取代基的一部分意指其中氮原子直接键结三个碳原子的酰胺。

[0100] 本发明化合物的描述受到本领域技术人员已知的化学键结原理的限制。因此,在一个基团可以经一些取代基中的一个或多个取代的情况下,选择这种取代是为了符合化学键结的原理并且提供非固有或不稳定的化合物和/或对于一个本领域普通技术人员可能在环境条件下,例如水性、中性和几种已知的生理条件下呈不稳定。例如,根据本领域技术人员已知的化学键结原理,杂环烷基或杂芳基通过环杂原子与分子的其余部分连接,从而避免固有或不稳定的化合物。

[0101] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指治疗或改善损伤、疾病、病理或病症(包括任何客观或主观参数,例如减轻)的任何成功标记;缓解;减少症状或使患者更容忍受伤、病理或病症;放缓或退化的速度放慢;使退化的最后一点变得更加虚弱;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或缓解可以基于客观或主观参数;包括体检结果、神经精神检查和/或精神病评估。例如,本文某些方法治疗与体重增加有关的疾病,如肥胖。

[0102] “有效量”是足以使化合物相对于不存在化合物而言达到所述目的的量(例如,实现其给药的效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性、减少信号传导途径、减少疾病或病症的一个或多个症状。“有效量”的实例是足以有助于治疗、预防或减轻疾病的一种症状或多种症状,其可以也被称为“治疗有效量”。一种或多种症状(和该短语的语法等同物)的“减少”是指减轻症状的严重程度或频率或消除症状。药物的“预防有效量”是当给药受试者药物时,将具有预期的预防效果,例如预防或延迟损伤、疾病、病理或病症的发作(或复发)的药物的量,或降低损伤、疾病、病理或病症或其症状的发作(或复发)的可能性。一剂量的给药不一定会发生完全的预防效果,并且只有在一系列剂量的给药后才可能发生。因此,预防有效量可以在一次或多次给药中的给药。本文中使用的“活性降低量”是指相对于不存在拮抗剂而言,降低酶活性所需的拮抗剂的量。确切的量将取决于治疗的目的,并且可以由本领域技术人员使用已知技术来确定(参见,例如Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (第1-3卷,1992);Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999); Pickar, Dosage Calculations(1999);和Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版,2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins)。

[0103] 在与疾病(例如,肥胖症)相关的物质或物质活性或功能的上下文中,术语“相关”或“与...相关”是指所述疾病是(全部或部分)由或所述疾病之症状是(全部或部分)由物质或物质活性或功能引起的。正如本文中所使用的,如果描述病原体与疾病有关,则其可能成为治疗疾病的目标。例如,与体重增加相关的疾病如肥胖症可以用对降低体重增加有效的药剂(例如,本文中所述化合物)进行治疗。

[0104] “对照”或“对照实验”或“标准对照”是根据其普通的普通含义使用的,并且是指将其中实验的受试者或试剂按平行实验进行处理的实验,除了遗漏实验的程序、试剂或变量。在某些情况下,将对照用作评估实验效果的比较标准。

[0105] 如本文所定义的,关于蛋白质-抑制剂(例如拮抗剂)相互作用的术语“抑制(inhibition)”、“抑制(inhibit)”、“抑制(inhibiting)”等意味着相对于不存在抑制剂时蛋白质的活性或功能水平,不利地影响(例如降低)所述蛋白质活性或功能的水平。在某些具体实施中,抑制是指减少疾病或疾病症状。因此,抑制可以至少部分地包括部分或完全阻断刺激、降低、预防或延迟活化、或失活、脱敏或下调信号转导或酶活性或蛋白质的量。

[0106] 如本文所定义的,关于蛋白质-活化剂(例如激动剂)相互作用的术语“活化(activation)”、“活化(activate)”、“活化(activating)”等意指相对于不存在活化剂(例如,本文所述化合物)时蛋白质的活性或功能,正面影响(例如增加)蛋白质的活性或功能。因此,活化可以至少部分地包括部分或完全增加刺激、增加或启动活化、或活化、敏化或上调信号转导或酶活性或减少疾病中有害介质/物质的量。活化可以至少部分地包括部分或全部增加刺激,增加或启动激活或敏化,敏化或上调信号转导或酶促活性或有害介质/物质的量。

[0107] 术语“调节剂”是指增加或减少目标分子水平或目标分子功能的组合物。在具体实施例中,调节剂是抗炎剂。在具体实施例中,调节剂是瘦素的抑制剂。在具体实施例中,调节剂是瘦素配体。

[0108] “抗肥胖剂”是指减少体重增加并促进体重减轻的物质或治疗的性质。抗肥胖药的实例是西布劳氨(sibutramine)、芬特明(phentermine)、马吲唑(mazindol)、安非拉酮(diethylpropion)、瘦素、奥利司他(orlistat)、 β -3激动剂和利莫那班(rimonabant)。

[0109] 其中使用的术语“肥胖”是指具有大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的身体质量指数的患者。本文中使用的“超重”和“肥胖症前期”是指具有身体质量指数大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的患者。本文中使用的“病态肥胖”是指具有BMI 大于 $40\text{kg}/\text{m}^2$,BMI大于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 与一种或多种共病的组合组合患者,具有BMI大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 与不可控糖尿病的组合或其组合。

[0110] 术语“前药”是指药理学物质,例如以无活性(或显着较低活性)形式给药受试者的药物。一旦给药,前药在身体内(体内)代谢成具有所需药理学活性的化合物。

[0111] 术语“患者”、“受试者”、“个体”等是指患有或易患可通过如本文所述化合物或药物组合物的给药而治疗的疾病或病症的活生物体。非限制性例子包括人类、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猫、猿、猴、山羊、绵羊、牛、鹿和其他非哺乳动物。在某些具体实施例中,受试者是伴侣动物,如狗或猫。在一些具体实施例中,病人是人类。在一些具体的实施例中,病人为肥胖症前期,肥胖或病态肥胖。在某些具体实施例中,患者并非肥胖症前期、肥胖症或病态肥胖症者,而是之前为肥胖症前期、肥胖症或病态肥胖症。在一些具体的实施例中,患者希望减肥或减少食欲。或者或另外,患者患有与肥胖有关的疾病或病症。这些例子不是限制性的。本文中使用的术语“受试者”、“患者”、“个体”等不是限制性的,并且通常可以互换。亦即,描述为“患者”的个体不一定具有给定的疾病或者受到医学专业人员的照顾,但可能仅仅寻求或希望在没有医学建议的情况下进行治疗(例如自我治疗)。“疾病”或“病症”是指能够用化合物、药物组合物或方法治疗的患者或受试者的身体状况或健康状况。在一些具体实施例中,所述疾病是体重增加的疾病。在一些具体实施例中,所述病是肥胖症。肥胖可能是由于原发疾病和/或疾病的结果而被治疗或可以治疗的疾病和/或疾病的主要原因。

[0112] “药物可接受的赋形剂”和“药物可接受的载体”是指帮助活性剂给药并由受试者吸收的物质,并且可以包含在本发明的组合物中,而不会对患者造成显着的不利毒理学作用。药物可接受的赋形剂的非限制性例子包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液(Ringer's solution)、天然蔗糖、天然葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、香料、盐溶液(例如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷和颜料等。这样的制剂可以灭菌,并且如果期望,与不会与本发明有害地反应的辅助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压

的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香物质等混合。本领域技术人员将认识到其他药物赋形剂在本发明中是有用的。

[0113] 术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为载体的封装材料的制剂，其提供胶囊，其中具有或不具有其它载体的活性成分由载体包围，因此活性成分与载体联结 (association)。同样地，包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合于口部给药的固体剂型。

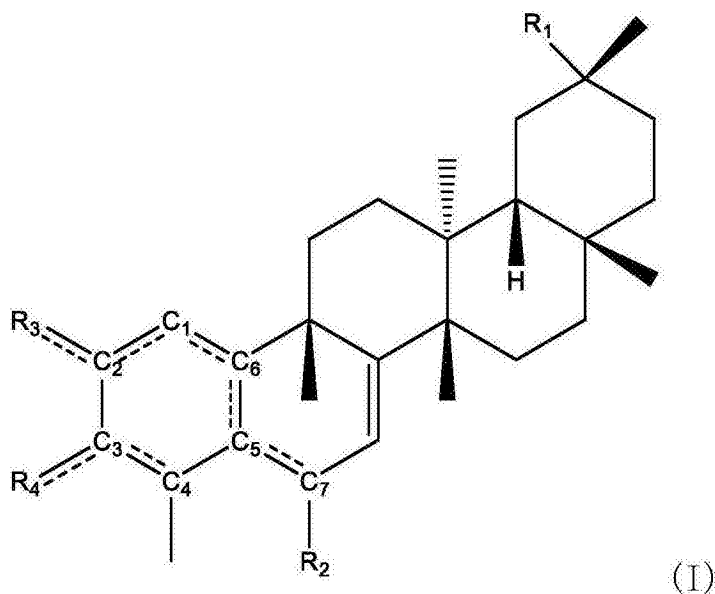
[0114] 如本文中所用，术语“给药”意指口部给药，以栓剂给药、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌肉内、疾病部位内、鞘内、颅内、鼻内或皮下给药，或向受试者植入缓释装置，例如微型渗透泵。给药是通过任何途径，包括肠胃外和透粘膜 (例如，口腔、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或透皮)。胃肠外给药包括例如静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他给药方式包括，但不限于，使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴剂等。“共给药”是指本文中所述组合物就在一种或多种额外疗法 (例如抗肥胖剂) 的给药之前或之后同时给药。化合物可以单独给药，也可以共给予患者。共给药意指包括单独的化合物或其组合 (超过一种化合物或试剂) 的同时或连续给药。因此，当期望时，制剂也可以与其它活性物质 (例如降低代谢降解、增加前药的降解和释放药物、可检测药剂) 组合。组合物可通过透皮、通过局部途径递送、配制成施用器棒、溶液、悬浮液、乳剂、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、凝胶剂、涂料、粉剂和气雾剂。口服制剂包括适合患者摄取的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶剂、糖浆剂、浆剂、悬浮液等。固体形成制剂包括粉剂，片剂，丸剂，胶囊，扁囊剂，栓剂和可分散颗粒。液体形成制剂包括溶液、悬浮液和乳剂，例如水或水/丙二醇溶液。所述组合物可另外包含提供缓释和/或舒适性的组分。这些组分包括高分子量、阴离子粘液类似物聚合物、胶凝多醣和细分的药物载体基质。这些组分在美国专利第4,911,920号;5,403,841;5,212,162和4,861,760号中更详细描述。为了所有目的，这些专利的全部内容是以参考方式引入本文作为参考。所述组合物也可以作为微球体递送，用于在体内缓慢释放。例如，微球体可以通过皮内注射含药微球体给药，其缓慢皮下释放 (参见 Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995: 作为生物可降解的和可注射的凝胶制剂 (参见，例如 Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995); 或作为口服给药的微球体 (参见例如 Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997)。于另一具体实施例，组合物的制剂可以通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体递送，即通过使用附着于脂质体的受体配体，所述脂质体结合细胞的表面膜蛋白受体，造成内吞。通过使用脂质体，特别是在脂质体表面携带对目标细胞有特异性的受体配体或者优先针对特定器官的情况下，可着重于将组合物的递送到体内的目标细胞中 (参见例如，Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989)。所述组合物也可以作为纳米颗粒递送。

[0115] II. 化合物

[0116] 本文中尤其提供了促进体重减轻、减少体脂肪、减少食物摄入、改善体内平衡或其组合的组合物。

[0117] 在一个优选的方面，组合物可以包括具有式 (I) 的结构化合物：

[0118]

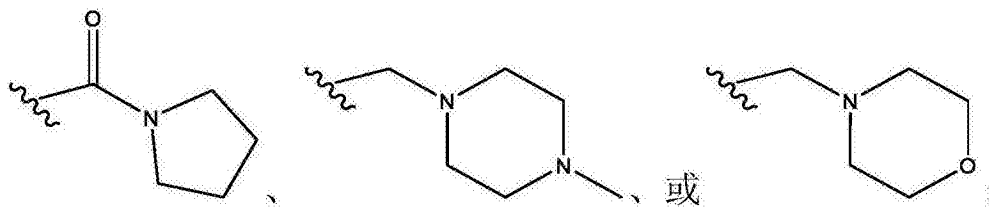


[0119] 其中

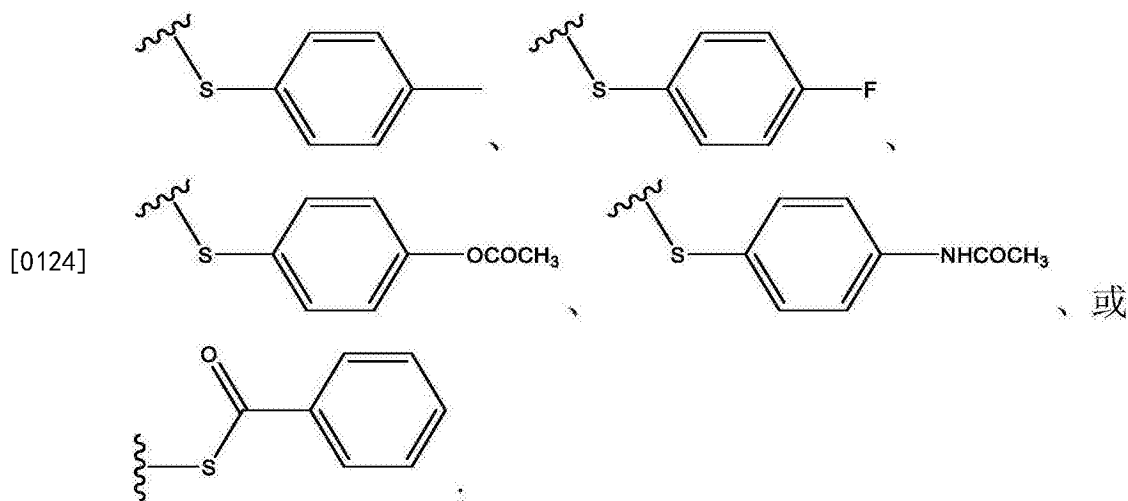
[0120] 若化合价允许, C_1 和 C_2 、 C_2 和 R_3 、 C_3 和 R_4 、 C_5 和 C_6 、 C_5 和 C_7 、 C_1 和 C_6 ,以及 C_3 和 C_4 之间的虚线表示可存在单或双链;

[0121] R_1 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONHR}_5$ 、 $-\text{CONR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCONR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{CONR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}_5$ 、烷基硫酸酯、烷基磺酸酯、烷基磷酸酯、 $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{R}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{HR}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2-\text{C}(=\text{NR}_5)\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(=\text{NR}_5)\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCOR}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCNR}_5\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{COSR}_5$ 、 $\text{CH}_2\text{NR}_5\text{COR}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{CNR}_5\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{COSR}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}-\text{R}_5\text{SO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{CHNR}_5$ 、 $-\text{CHNOR}_5$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_5$ 、磷酸酯、 $-\text{OPO}_3\text{R}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{OPO}_3\text{HR}_5$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{NCO}$ 、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{R}_5$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CR}_5$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})\text{R}_5$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_5$ 、 $-\text{NHCOR}_5$ 、 $-\text{NHCNR}_5\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{NHCOSR}_5$ 、仲酰胺、叔酰胺、 $-\text{NR}_5\text{COR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{COSR}_5$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}_5)\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(=\text{NR}_5)\text{R}_5$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{OCOR}_5$ 、 $-\text{OCONR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{SCOR}_5$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{NH})\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{OCSNHR}_5$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{SCONR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2$ -芳基、 $-\text{CH}_2$ -杂芳基、

[0122]



[0123] R_2 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{SOR}_5$ 、 $-\text{SOOR}_5$ 、 $-\text{SCONR}_2$ 、



[0125] R_3 为当 C_1 和 C_2 、 C_3 和 C_4 以及 C_5 和 C_6 之间存在双键时, $-OCOCH_3$ 、 $-OCOOCH_2CH_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-R_7$ 、或 $-NR_5R_5$;

[0126] R_4 为当 C_1 和 C_2 、 C_3 和 C_4 以及 C_5 和 C_6 之间存在双键时, $-OCOCH_3$ 、 $-OCOOCH_2CH_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-R_7$ 或 $-NR_5R_5$;

[0127] 当 R_4 为0且 C_2 和 R_3 及 C_3 和 R_4 之间存在之双键时, R_3 为0;

[0128] 当 R_3 为0且 C_2 和 R_3R_4 之间存在双键时, R_4 为 $-OCH_3$ 、 $-OP(=O)(OCH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCOOCH_2CH_3$ 、 $-OCONHCH_2CH_3$ 、 $-OCOOCH(CH_3)_2$ 、 $-OR_7$ 、 $-R_7$ 、或 $-NR_5R_5$; R_3 和 R_4 亦可合并以形成杂环或碳环;

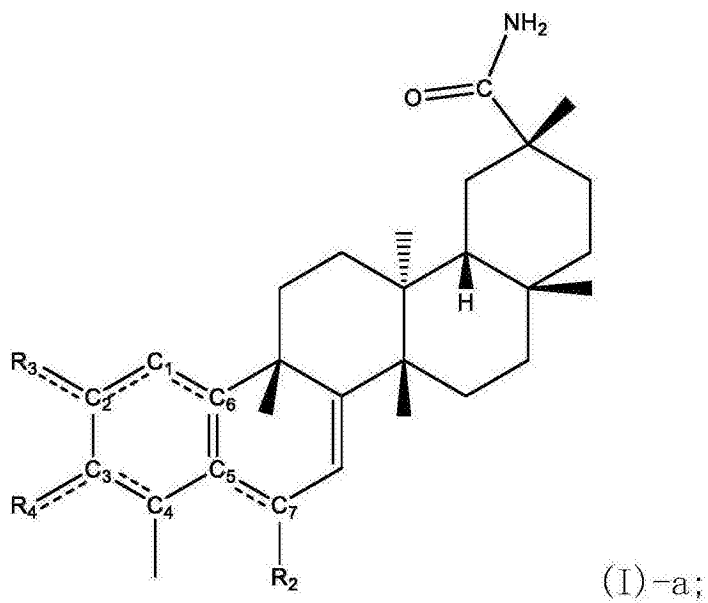
[0129] R_5 于每次出现时, 独立选自氢、烷基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基、氨基或杂芳基, 其任选经各自选自以下各者的取代基取代: 烷基、烷氧基、环烷基、醚、任选经一个或多个烷基取代的氨基、卤素、羟基、醚、腈基、腈、 CF_3 、酯、酰胺、环烷基酰胺、糖、任选经烷基及/或烷氧基取代的杂芳基酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚、硫酸酯、磺酰基、磺酸羧酸以及芳基, 或两个 R_5 基团一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其任选经各自选自以下各者的取代基取代: 烷基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基、卤素、羟基、醚、腈、腈基、硝基、 CF_3 、酯酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚或羧酸基; 以及

[0130] R_7 为氢、烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基, 其任选经各自选自以下各者的取代基取代: 烷基、环烷基、醚、氨基、卤素、羟基、醚、腈、腈基、腈、 CF_3 、酯、酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚或羧酸,

[0131] 或其药物可接受的盐或其前药。

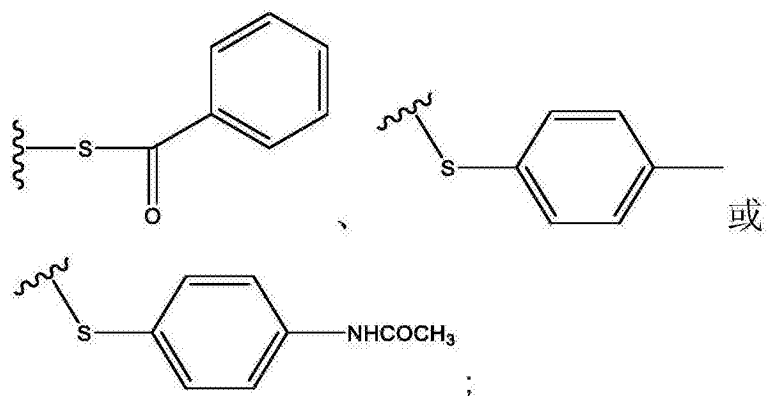
[0132] 于一些具体实施例中, 式(I)的化合物包含彼等为前药者。

[0133] 于一些具体实施例中, 式(I)的化合物包含彼等其中 R_1 为 $-CONH_2$ 者, 其可由式(I)-a表示:



[0135] 其中各R₂、R₃以及R₄于式(I)中定义。

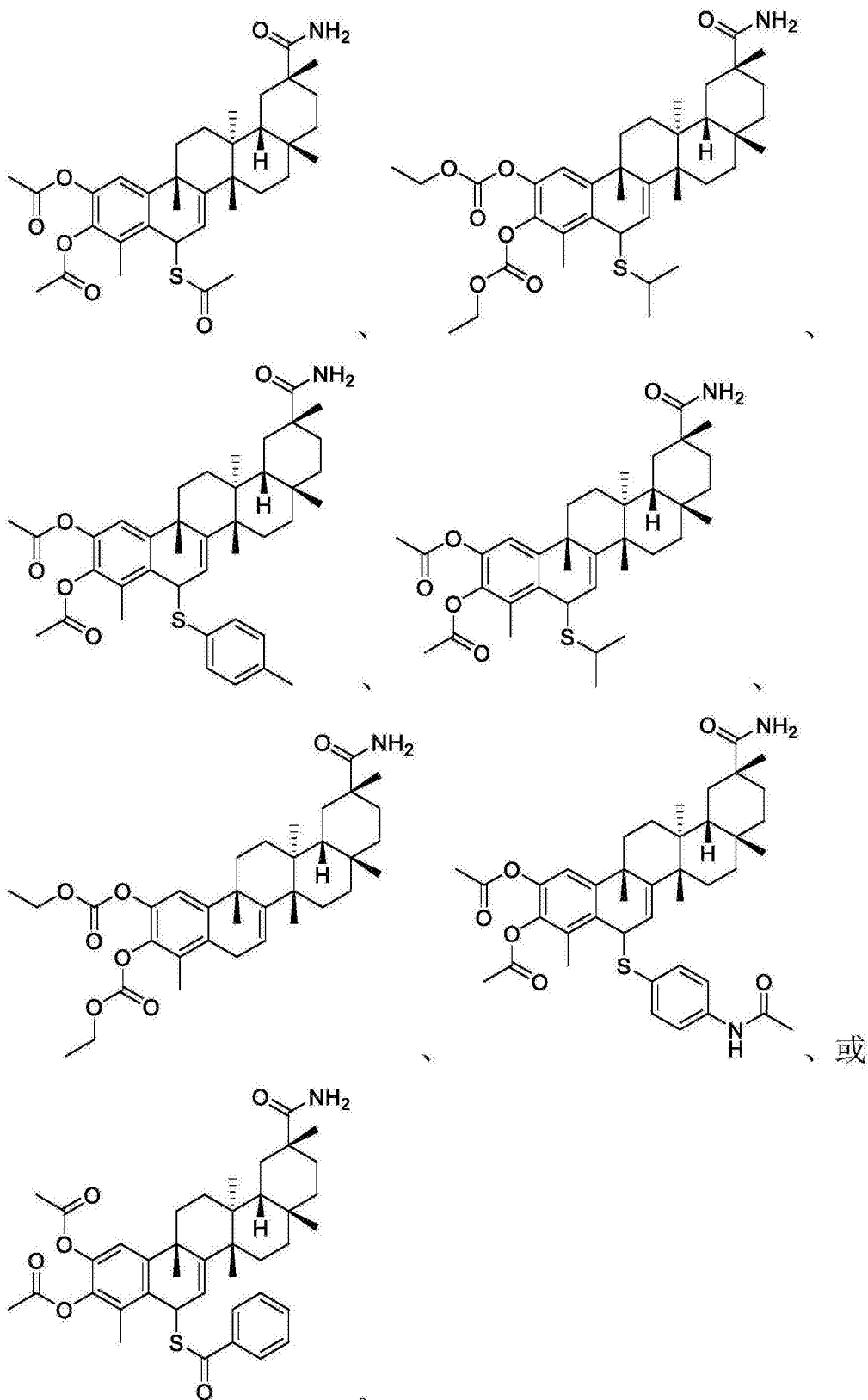
[0136] 于具体实施例中, R₂为-H、-SCH(CH₃)₂、-SC(=O)CH₃、



[0138] 于一些具体实施例中, R₃为-OC(=O)CH₃或-OC(=O)OCH₂CH₃。

[0139] 于一些具体实施例中, R₄为-OC(=O)CH₃或-OC(=O)OCH₂CH₃。

[0140] 式(I)的化合物的一个子集包括如下所示的化合物:



[0141]

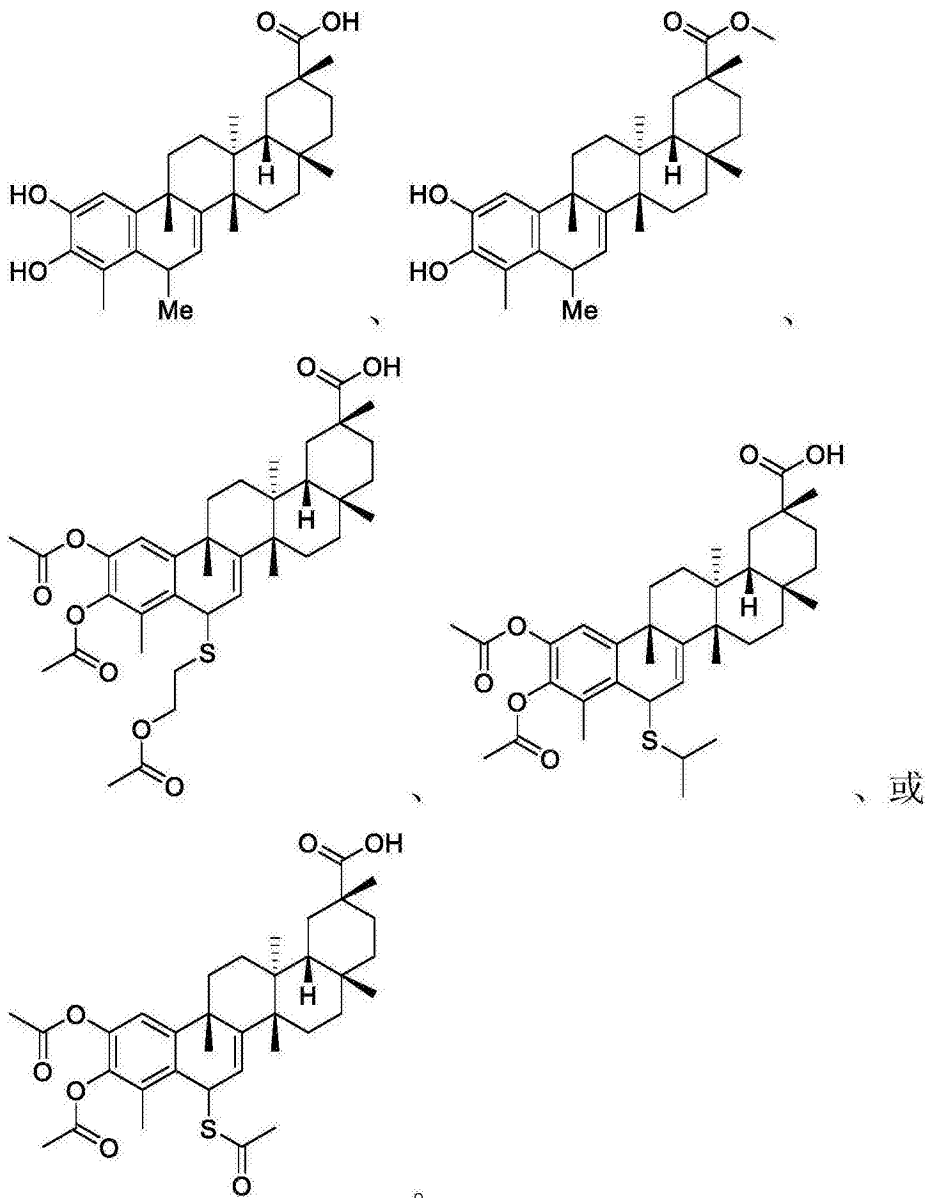
[0142] 在又一具体实施例中,式(I)的化合物包含彼等 R_1 为 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{COOCH}_3$ 者。

[0143] 于一些具体实施例中, R_2 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$ 。

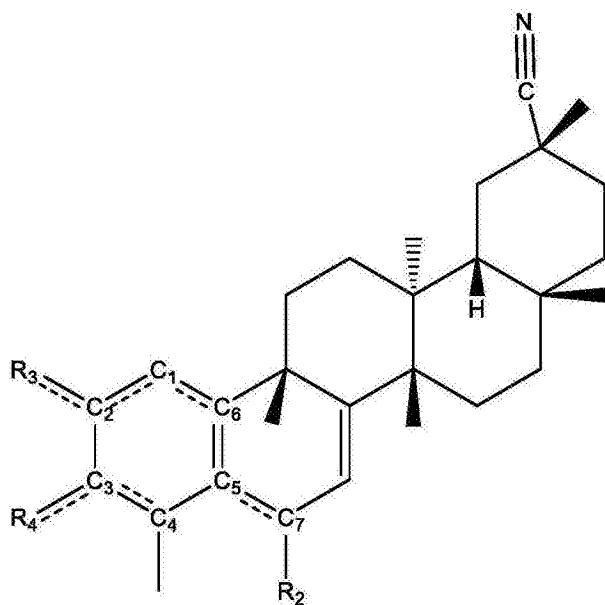
[0144] 于一些具体实施例中, R_3 为 $-\text{OCOCH}_3$ 或 $-\text{OH}$ 。

[0145] 于一些具体实施例中, R_4 为 $-\text{OCOCH}_3$ 或 $-\text{OH}$ 。

[0146] 式(I)的化合物的一个子集包括如下所示的化合物:

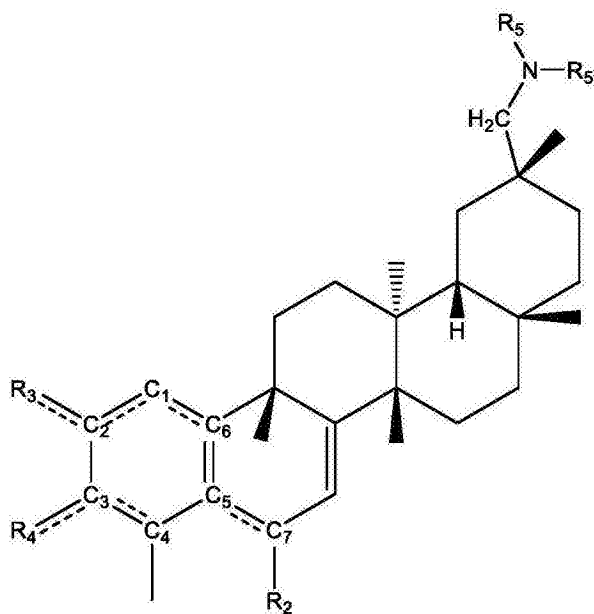


[0148] 于一些具体实施例中,式(I)的化合物包含彼等其中 R_1 为-CN或 $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_5$,诸如 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,其可分别由式(I)-b或式(I)-c表示:

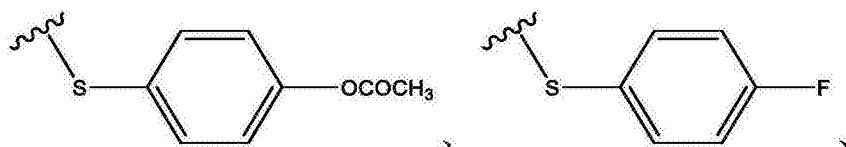


(I)-b 或

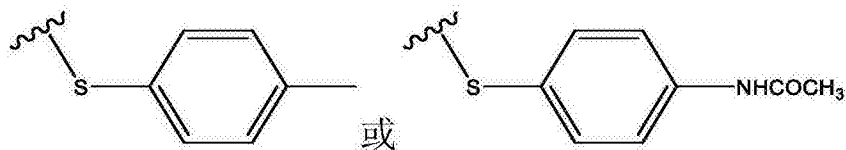
[0149]



(I)-c;

[0150] 其中各 R_2 、 R_3 、 R_4 以及 R_5 于式(I)中定义。[0151] 于一些具体实施例中, R_2 为 $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{H}$ 、

[0152]



或

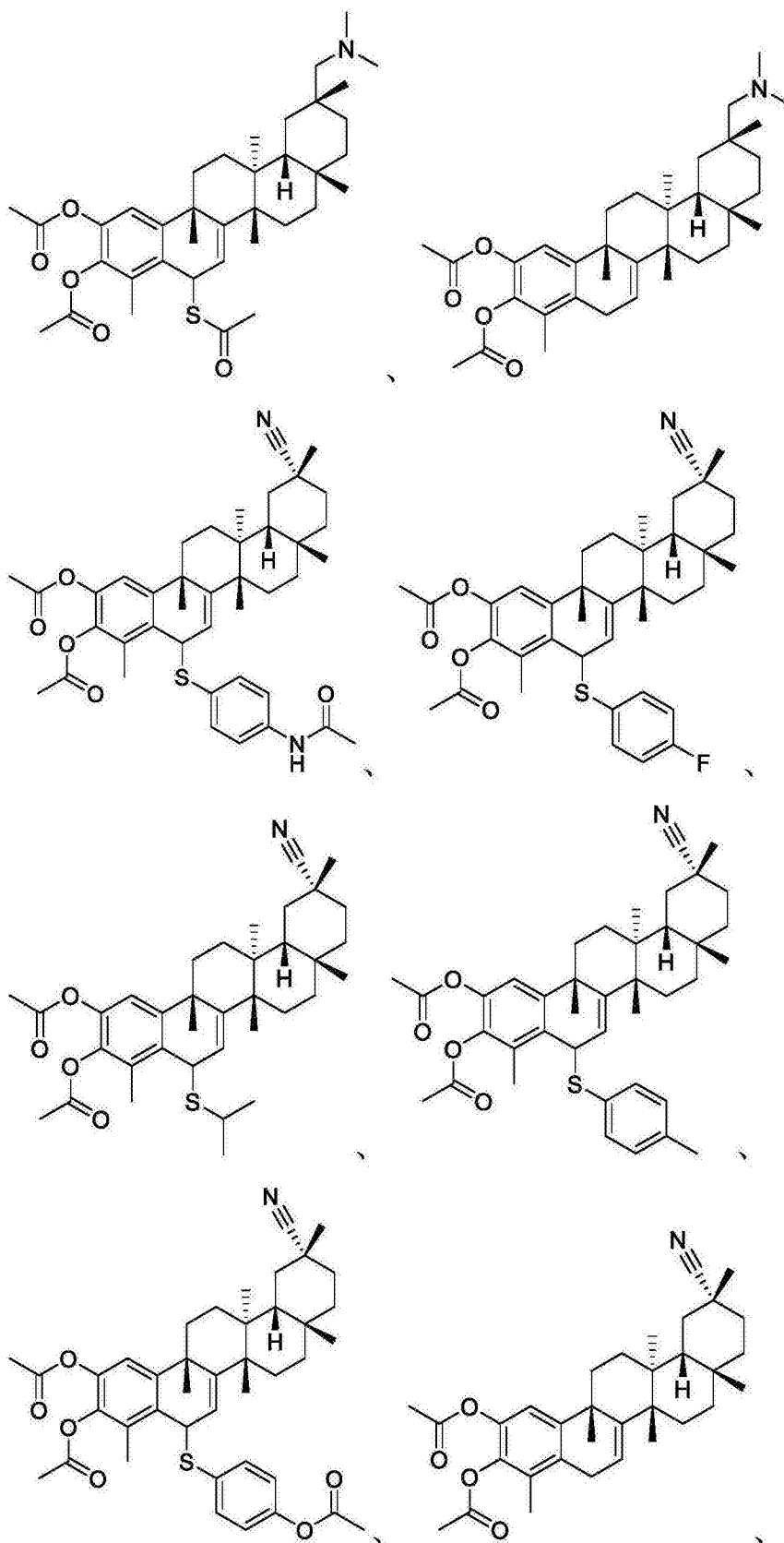
[0153] 于一些具体实施例中, R_3 为 $-\text{OCOCH}_3$ 。[0154] 于一些具体实施例中, R_4 为 $-\text{OCOCH}_3$ 。

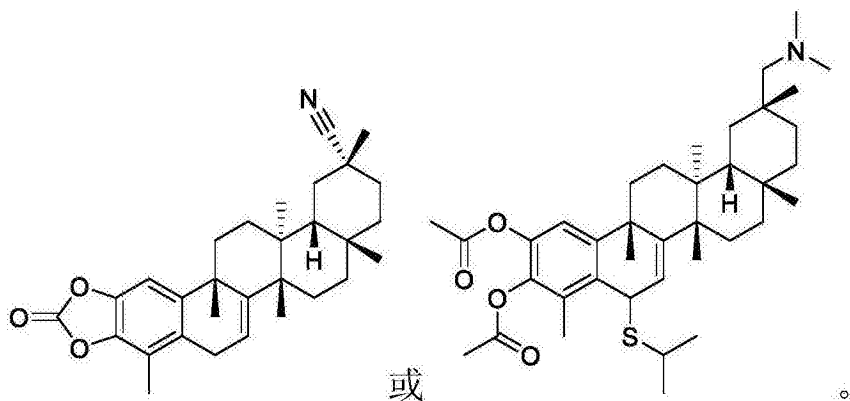
[0155] 于一些具体实施例中, R₃以及R₄形成包括-OCOO-的五元杂环。

[0156] 于一些具体实施例中, R₅为烷基, 优选为CH₃。

[0157] 式(I)的化合物的一个子集包括如下所示的化合物:

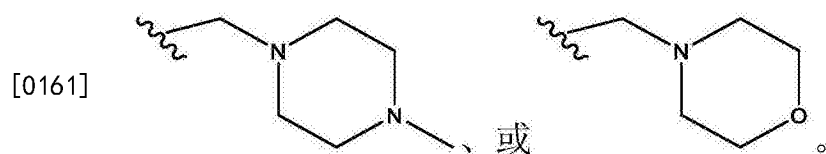
[0158]





[0159] 于一些具体实施例中,式(I)的化合物包含彼等其中 R_3 为0且 C_2 和 R_3 及 C_3 和 C_4 之间存在双键者。

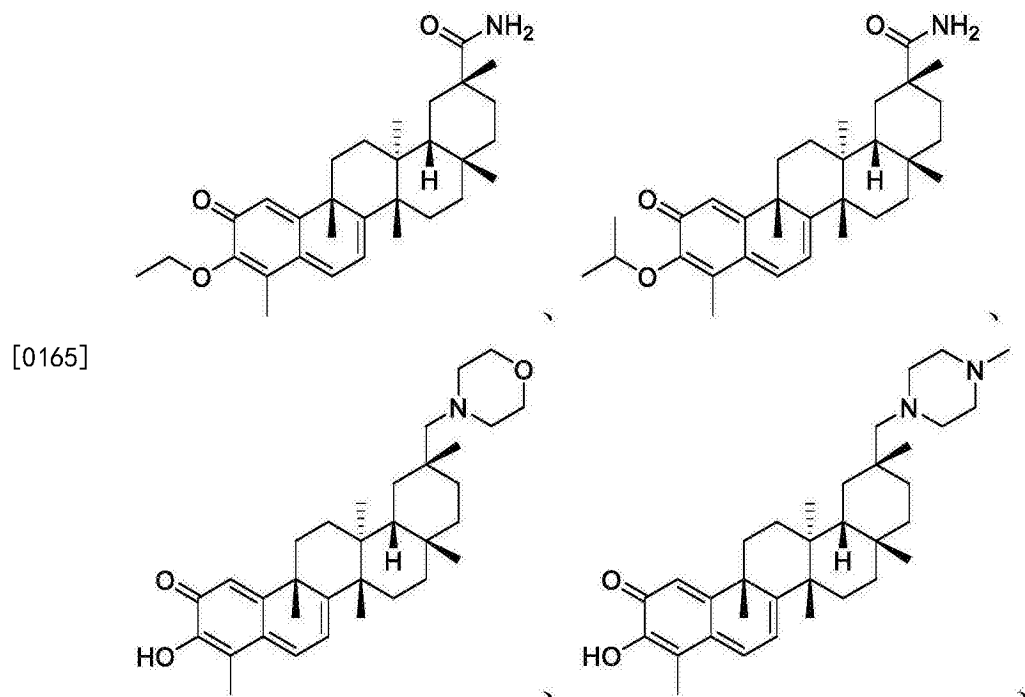
[0160] 于一些具体实施例中, R_1 为 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、



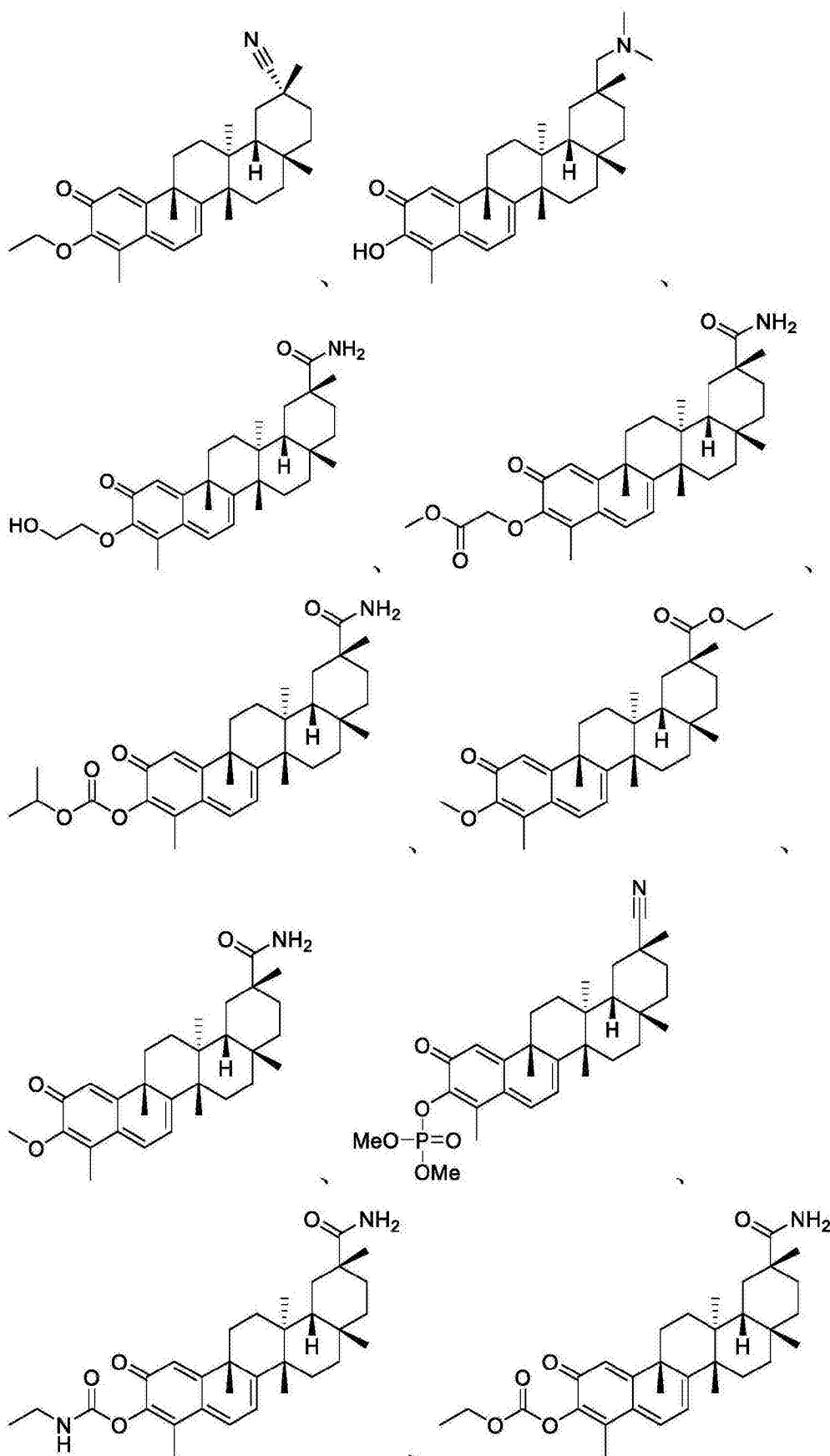
[0162] 于一些具体实施例中, R_2 为 $-H$ 。

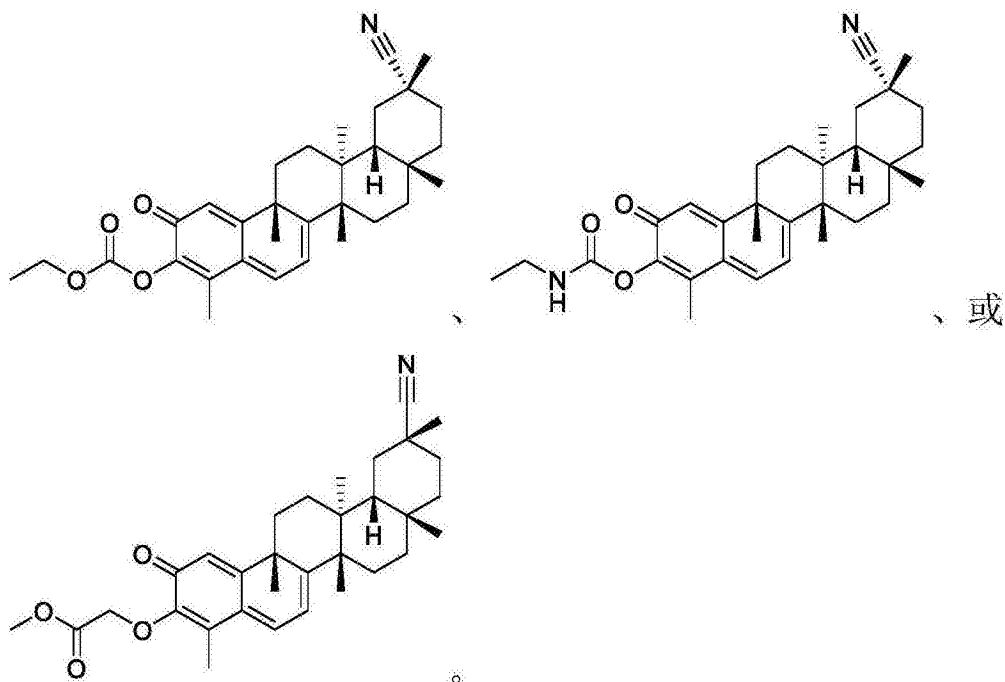
[0163] 于一些具体实施例中, R_4 为 $-OCH_3$ 、 $-OP(=O)(OCH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC(=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2COOCH_3$ 、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OC(=O)CH(CH_3)_2$ 、或 $-OCH(CH_3)_2$ 。

[0164] 式(I)的化合物的一个子集包括如下所示的化合物:



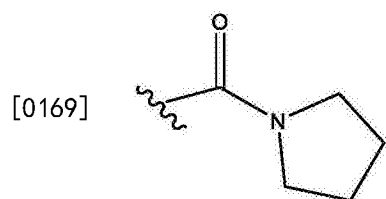
[0166]





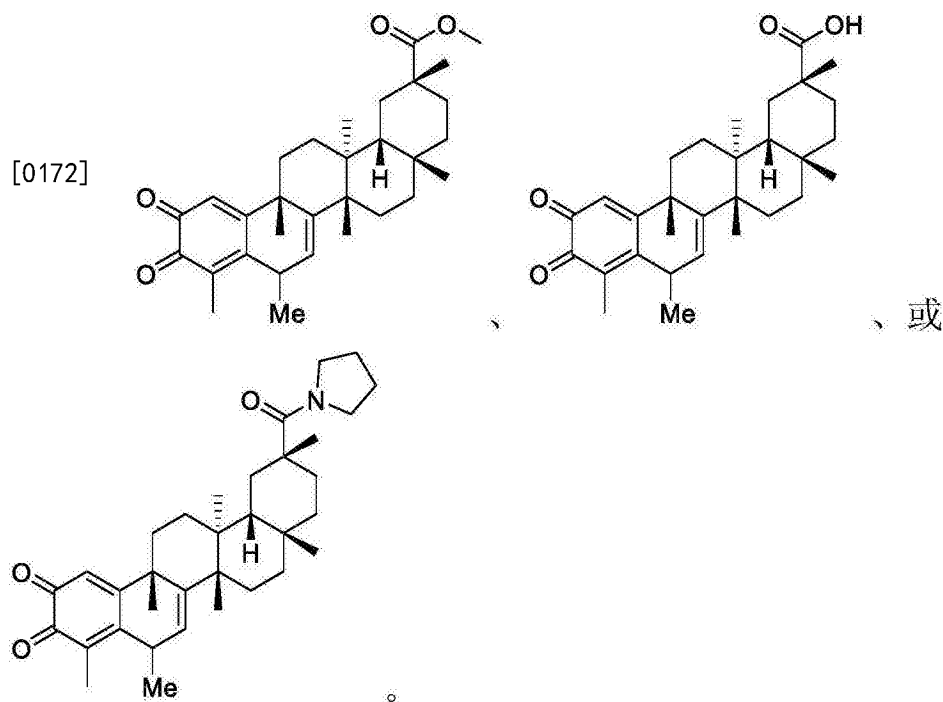
[0167] 于一些具体实施例中,式(I)的化合物包含彼等其中 R_3 和 R_4 为O 和 C_2 和 R_3 及 C_3 和 R_4 之间存在双键者。

[0168] 于一些具体实施例中, R_1 为 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、或



[0170] 于一些具体实施例中, R_2 为 CH_3 。

[0171] 式(I)的化合物的一个子集包括如下所示的化合物:



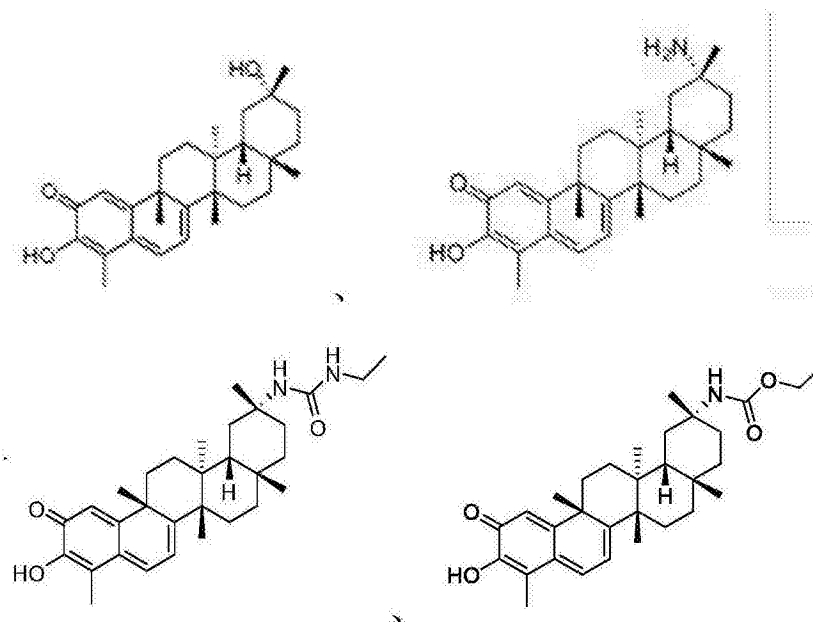
[0173] 于一些具体实施例中, R_1 为 $-NR_5C(=NR_5)NR_5R_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_3R_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-OH$ 、 $-OR_5$ 、 $-NCO$ 、 $-NCS$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NR_5R_5$ 、 $-SO_3R_5$ 、 $-NHCOR_5$ 、 $-NHCNR_5NR_5R_5$ 、 $-NHCOSR_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5C(=NH)NR_5R_5$ 、 $-NR_5COSR_5$ 、 $-NHC(=NR_5)R_5$ 、 $-NR_5C(=NR_5)R_5$ 、 $-NHSO_2(NH_2)$ 、 $-NHSO_2R_5$ 、 $-NR_5SO_2R_5$ 、 $-NR_5SO_2NR_5R_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-OCONR_5R_5$ 、 $-O(C=O)OR_5$ 、 $-SCOR_5$ 、 $-O(C=NH)NR_5R_5$ 、 $-OCSNHR_5$ 、 $-OS(=O)_2R_5$ 、 $-OS(=O)_2NR_5R_5$ 、 $-SCONR_5R_5$ 。

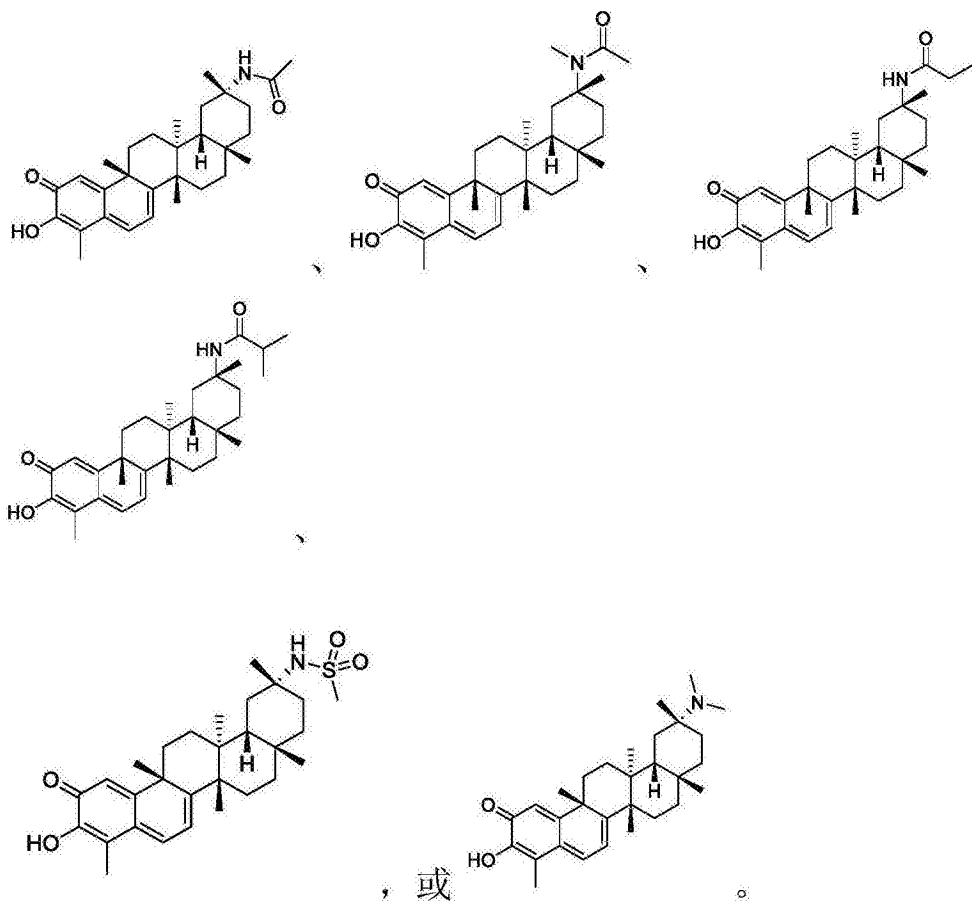
[0174] 于一些具体实施例中, R_2 为 H。

[0175] 于一些具体实施例中, R_4 为 OH、 $-OR_7$ 、或当 R_3 为 0 且 C_2 和 R_3 之间存在双键时为 $-R_7$ 。

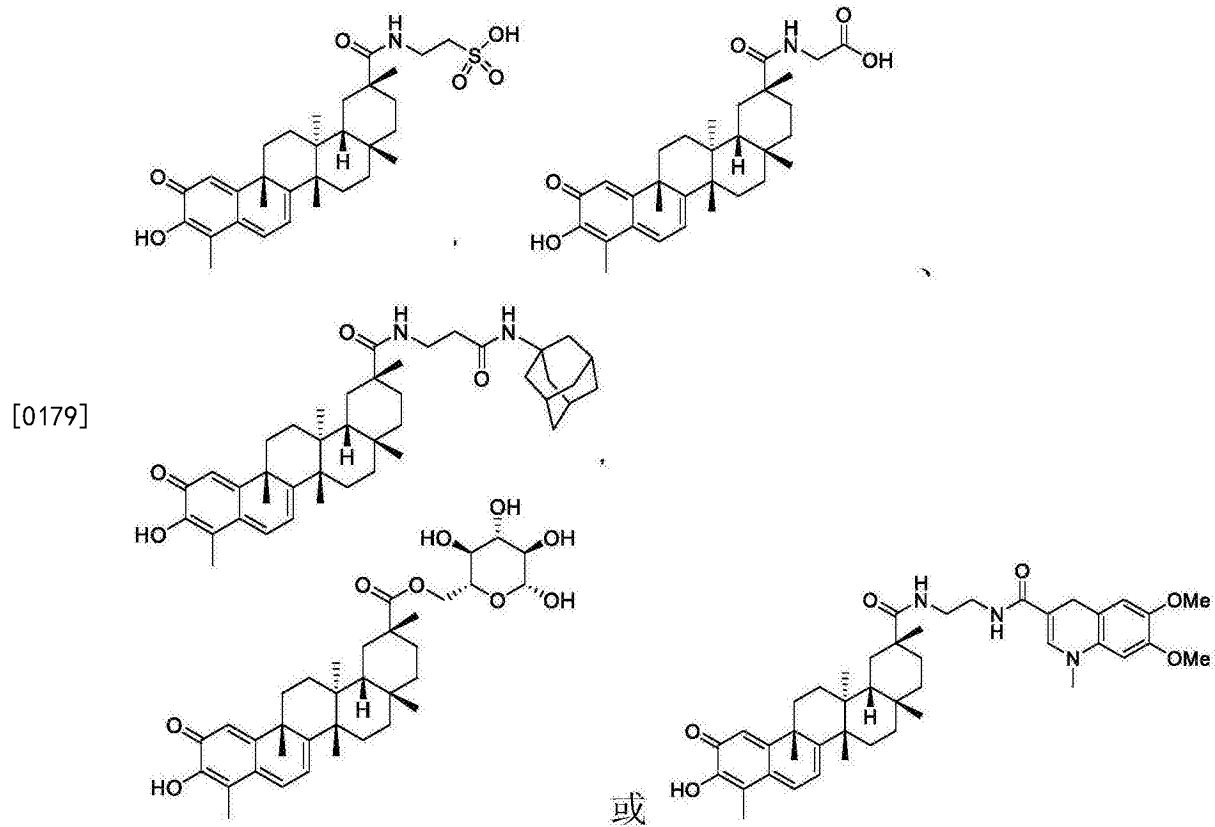
[0176] 式 (I) 的化合物的一个子集包括如下所示的化合物:

[0177]



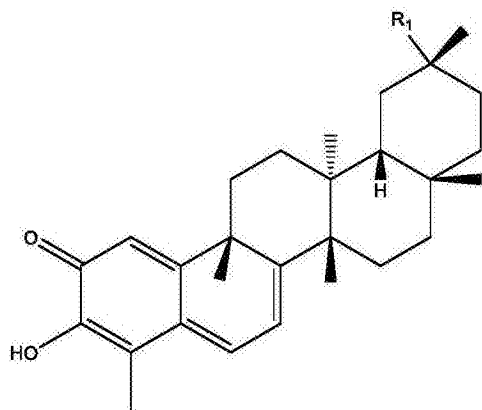


[0178] 于一些具体实施例中,化合物可包含:



[0180] 于另一优选方面,组合物可包含具有式(II)的化合物:

[0181]



(II)

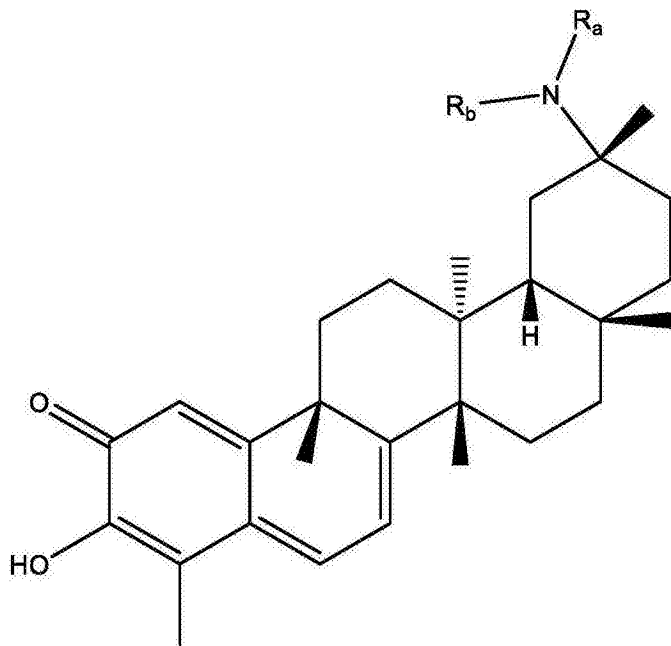
[0182] 其中R₁为OR_a或NR_aR_b,其中各R_a和R_b独立为氢、R₅、C(=NR₅)NR₅R₅、-CO、-CS、-COR₅、-CNR₅NR₅R₅、-COSR₅、-C(=NH)NR₅R₅、-C(=NR₅)R₅、-SO₂(NH₂)、-SO₂R₅、-SO₂R₅、-SO₂NR₅R₅、-COR₅、-CONR₅R₅、-(C=O)OR₅、-(C=NH)NR₅R₅、-CSNHR₅、-S(=O)₂R₅或-S(=O)₂NR₅R₅,

[0183] R₅于式(I)中定义,或

[0184] 其药物可接受的盐或其前药。

[0185] 于一些具体实施例中,R₁为NR_aR_b,其可由式(II)-a表示:

[0186]

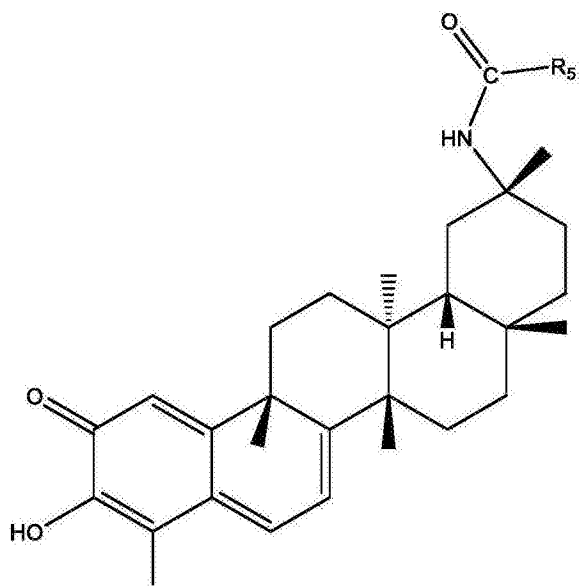


(II)-a;

[0187] 其中各R_a或R_b于式(II)中定义。

[0188] 于特定具体实施例中,R₁为NH(CO)R₅,其中R₅优选为烷基、环烷基或芳基,其可于式(II)-b中表示:

[0189]

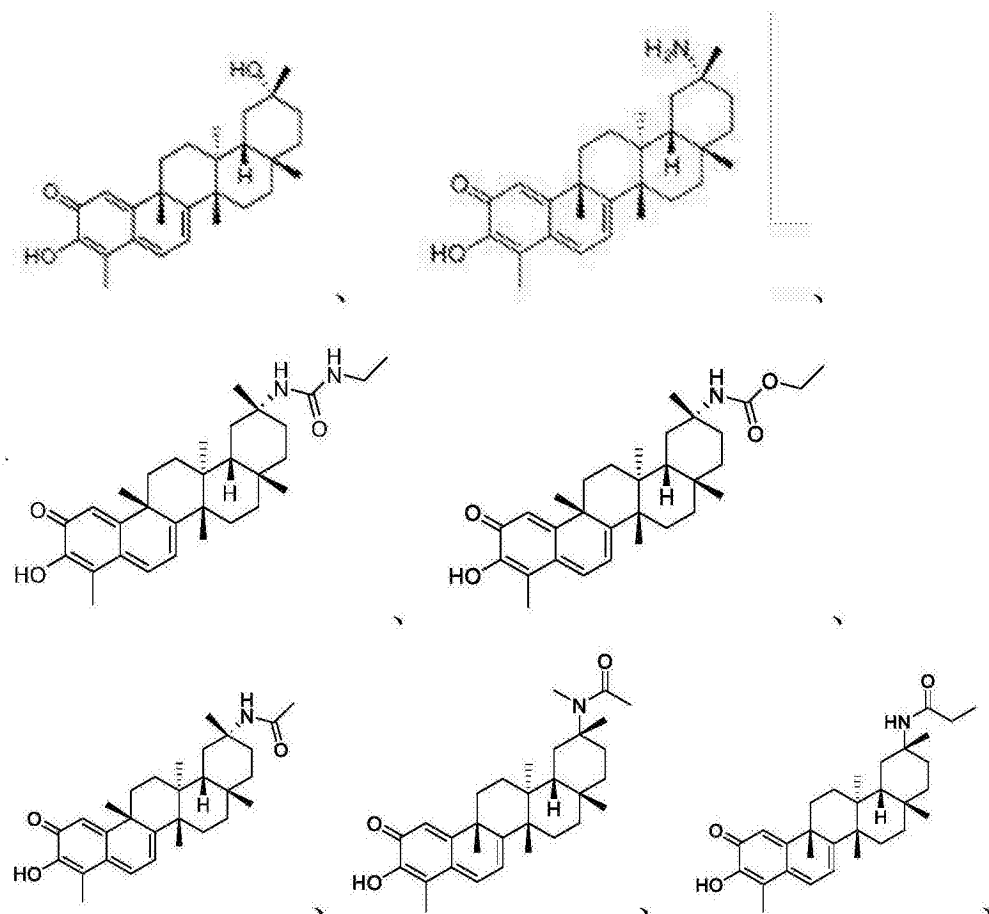


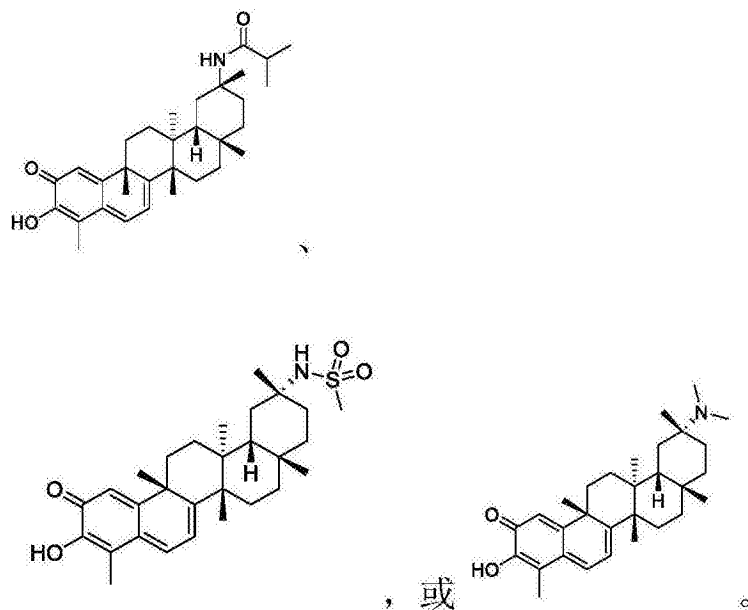
(II)-b,

[0190] 其中各R_a或R_b于式(II)中定义。

[0191] 式(II)的化合物的例示包括以下所示的化合物：

[0192]





[0193] 式(I)和式(II)所述的化合物可以使用本领域已知的方法制备,并描述于本文中。例如,雷公藤红素可以从商业来源获得,或从植物单离,例如,通过本领域已知的方法(Kutney等人,Can.J.Chem.59: 2677,1981)和Zhang等人,Acta Pharm.Sin.212:592,1986)。雷公藤红素可经改性以提供式(I)或式(II)的化合物。使用常规方法纯化制备的化合物以获得不含杂质的化合物。制备的化合物纯度为>75、>80、>85、>90、>95、>96、>97、>98、>99、>99.5%。任选地,优选的化合物纯度为>99%。

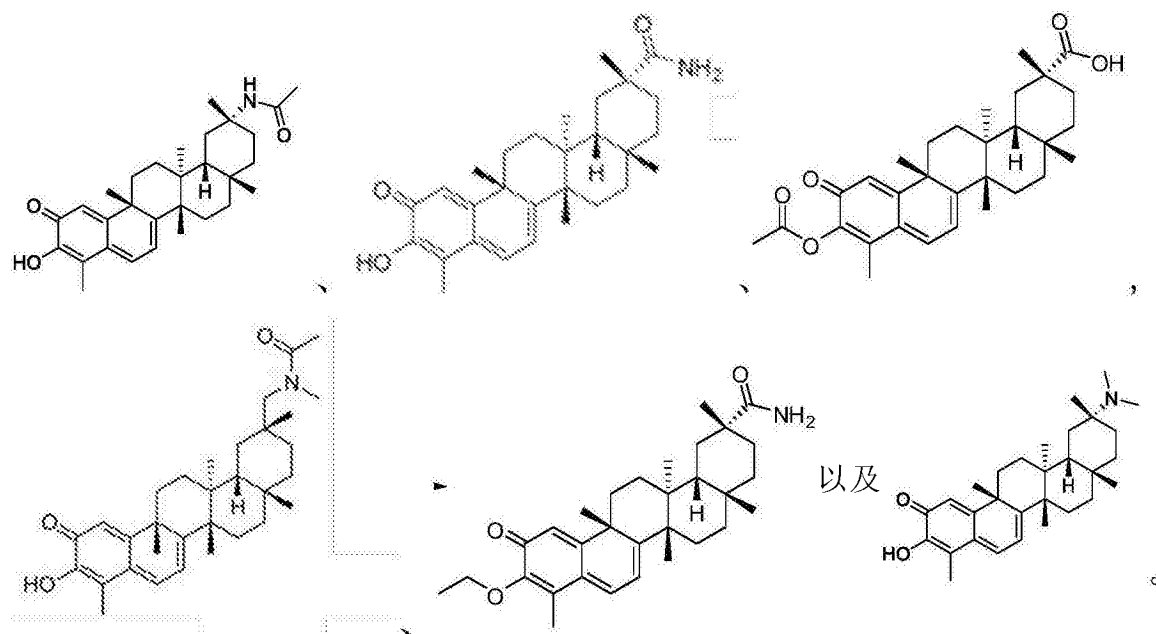
[0194] 进一步提供的是式(I)和式(II)的化合物,其赋予增加或实质增加口服生物利用性的性质。

[0195] 在一些具体实施例中,式(I)和式(II)的化合物可以具有比商业来源可获得或从植物中单离的雷公藤红素,在水、水溶液和/或生理溶液中更大或更小的溶解度。例如,所述化合物可在水溶液中具有约0.001 μM 至约150 μM 、0.01 μM 至约100 μM 、0.1 μM 至约100 μM 、1 μM 至约100 μM 、10 μM 至约100 μM 、1 μM 至约50 μM 、10 μM 至约50 μM 、从10 μM 至约80 μM 、10 μM 至约25 μM 、25 μM 至约50 μM 、50 μM 至约100 μM 、50 μM 至约75 μM 、25 μM 至约75 μM ,或者溶解度在至少约0.1、1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100 μM ,或小于约至少约0.1、1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100 μM 的溶解度(例如磷酸酯缓冲盐水(PBS))中,例如在约7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5或7至8的pH)。

[0196] 在一些具体实施例中,式(I)和式(II)的化合物在水、水溶液或生理溶液中的稳定性或半衰期增加或实质增加。例如,所述化合物在上或中胃肠(GI)或消化道中,在2至8范围内的各种pH条件下,可具有实质增加的稳定性或抗性。

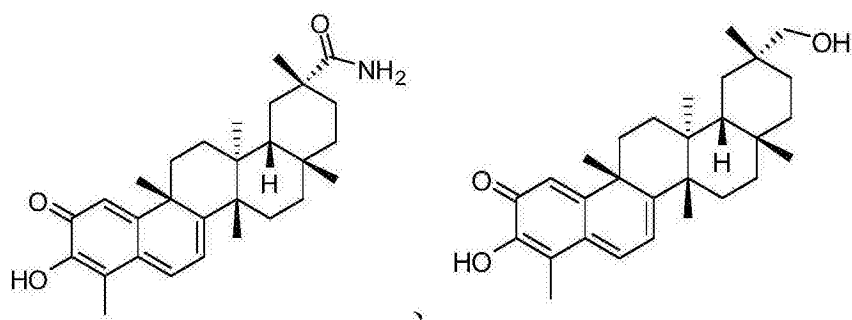
[0197] 在一些具体实施例中,当给药受试者时,式(I)和式(II)的化合物产生增加或实质增加的摄取。例如,化合物可以具有实质改善的穿过生物膜的渗透性。这些化合物可以通过局部离子电荷表现出疏水性(亲油性)和亲水性之间适当的平衡。

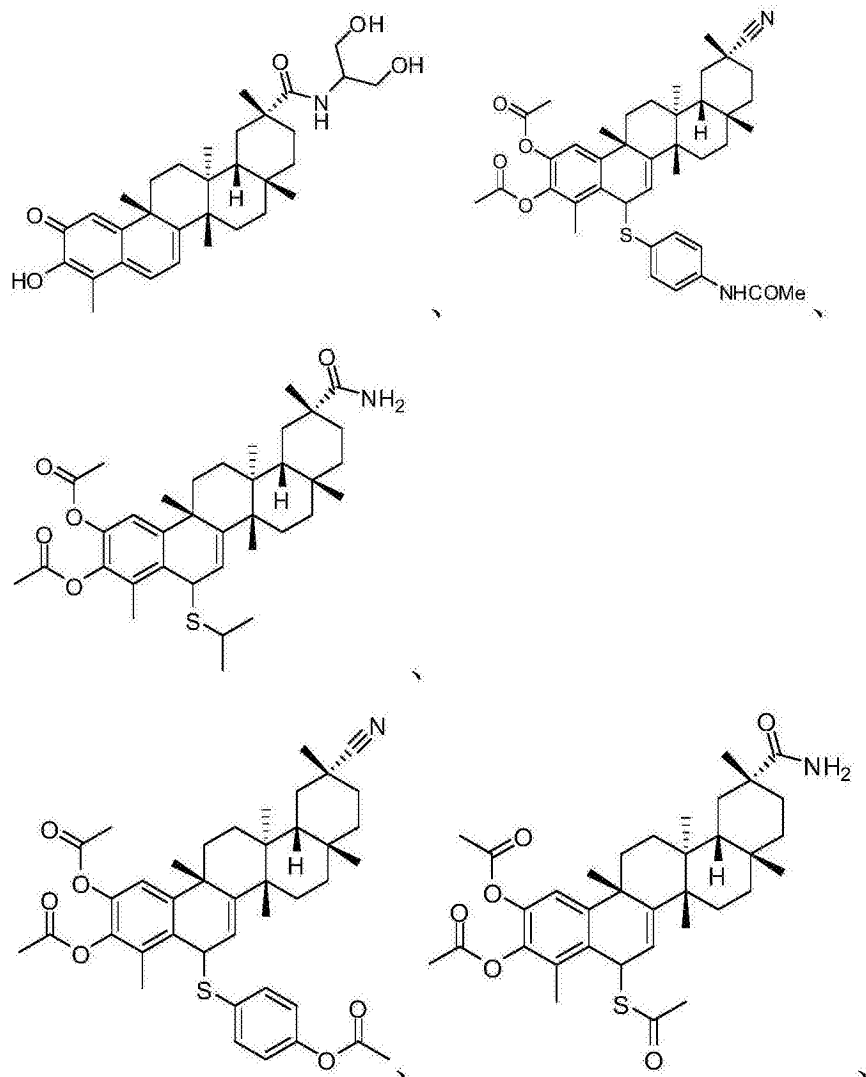
[0198] 一方面,本发明的组合物包括至少一种具有用于治疗肥胖症的口服功效的化合物。具有用于治疗肥胖症的口服功效的例示性化合物可以包括以下化合物:



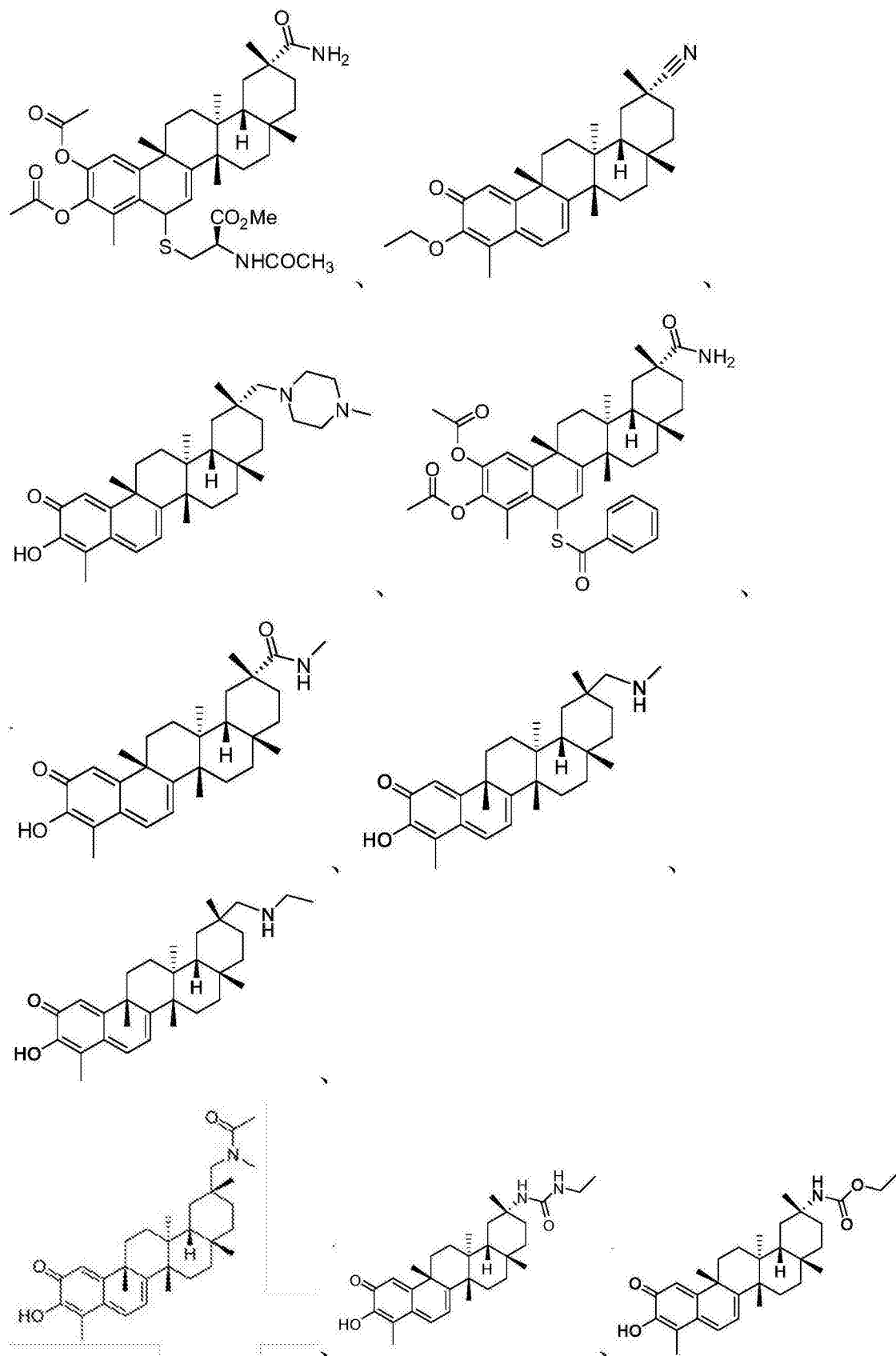
[0199] 在另一个方面,组合物包括具有用于治疗肥胖症的腹膜内功效的化合物。

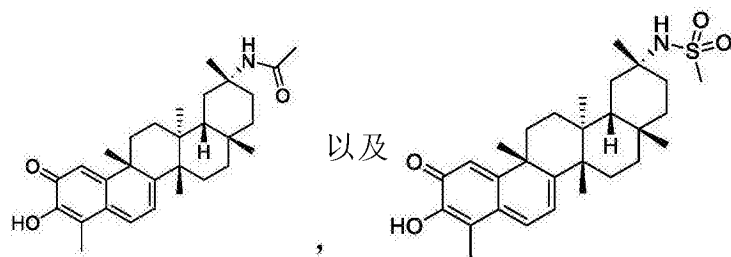
[0200] 具有用于治疗肥胖症的腹膜内功效的这些化合物的实例可以包括以下化合物:





[0201]





[0202] III. 治疗和诊断的方法

[0203] 上述化合物可用于治疗有需要的受试者的肥胖症,包括给药受试者有效量的式(I)的化合物。肥胖症可能是疾病和/或病症的主要原因,或者可能是由疾病和/或病症引起的。

[0204] 在一些情况下,式(I)的化合物的有效量可以作为治疗肥胖症前期、肥胖症或病态肥胖症患者体重增加的方法给药。

[0205] 在一些情况下,减少肥胖症前期、肥胖症或病态肥胖患者的体脂的方法包括给药有效量的式(I)的化合物。身体质量或体脂可以降低约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%,约5至10%、5至25%、10至25%、10至50%、25至50%或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

[0206] 在一些情况下,通过给药有效量的式(I)的化合物来实现减少肥胖症前期、肥胖症或病态肥胖患者的食物摄入的方法。每日平均食物摄入量(以卡路里计)可降低至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更高,或约5至10%、5至25%、10至25%、10至50%、25至50%。

[0207] 在一些情况下,可以给药有效量的式(I)的化合物以减少肥胖患者的身体质量指数(BMI)。患者的BMI可减至 $<30\text{kg m}^{-2}$ (正常BMI=20至 25kg m^{-2})。

[0208] 最后,改善肥胖症前期、肥胖症或病态肥胖症患者的葡萄糖动态平衡的方法可以通过给药式(I)的化合物来完成。平均空腹血浆血糖水平可以减少至少10%、12%、15%、18%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%或更高或约5至10%、5至25%、10至25%、10至50%、25至50%。

[0209] 肥胖症

[0210] 肥胖症是一种医学病症,其中过量的体脂累积至可能对健康具有负面影响的程度,导致预期寿命降低和/或健康问题增加(Haslam等人, Lancet (Review) 366 (9492): 1197-209, 2005)。在西方国家,当人们的身体质量指数(BMI)通过将人的体重除以人的高度的平方得到的测量值超过 30kg/m^2 时,他们被认为是肥胖的,而范围25至 30kg/m^2 定义为超重。肥胖症增加各种疾病,特别是心脏病、第2型糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停、某些类型的癌症和骨关节炎的可能性(Haslam 等人, Lancet (Review) 366 (9492): 1197-209, 2005)。尽管少数病例主要由基因、内分泌失调、药物治疗或精神疾病引起,肥胖症最常见的原因是过度摄入能量、缺乏体力活动和遗传易感性。有证据支持这样的观点,即一些肥胖人群由于新陈代谢缓慢,而很少进食但体重增加。平均而言,由于维持身体质量增加所需的能量,肥胖的人的能量消耗比减肥人群要高(Kushner, Obese Patient Treatment, 2007)。

[0211] 肥胖症是一种医学病症,其中过量的体脂累积到可能对健康有不利影响的程度。它由BMI定义,进一步通过腰臀比和总心血管危险因素评估脂肪分布(Sweeting等人,

Nutr.J.6(1):32,2007)。BMI与体脂百分比和总体脂密切相关(Gray等人,J.Clin.Epidemiol.44(6):545-50,1991)。

[0212] BMI定义为受试者的体重除以他们身高的平方。BMI通常以千克/平方米表示,因此测量时体重以千克为单位,身高以米为单位。在外科手术文献将肥胖症分解为精确值仍存在争议的进一步类别时,对定义进行了一些修改(Sturm等人,Public Health 121(7):492-6,2007)。任何BMI ≥ 35 或40kg/m²都是重度肥胖。BMI ≥ 35 kg/m²且经历与肥胖有关的健康状况或 ≥ 40 至44.9kg/m²是病态肥胖。BMI ≥ 45 或50kg/m²是超级肥胖。世界卫生组织(WHO)认为BMI小于18.5为体重过轻,可表示营养不良、饮食失调、或其他健康问题,而BMI等于或大于25为超重,超过30为肥胖(世界卫生组织,Global Database on Body Mass Index(2006))。下表1列出了WHO BMI分类实验指南的概要。

[0213] 表1:身体质量指数分类

[0214]	类别	BMI 范围 - kg/m ²
	非常严重体重过轻	少于 15
[0215]	严重体重过轻	15.0 至 16.0
	体重过轻	16.0 至 18.5
	正常 (健康重量)	18.5 至 25
	过重	25 至 30
	肥胖第 I 类 (中度肥胖)	30 至 35
	肥胖第 II 类 (重度肥胖)	35 至 40
	肥胖第 III 类 (非常重度肥胖)	超过 40

[0216] 下丘脑损伤相关肥胖

[0217] 下丘脑性肥胖症是可能由罕见脑肿瘤的生长和其他类型的下丘脑损伤发生的复杂医学病况。颅咽管瘤是可导致下丘脑损伤相关肥胖的肿瘤之一。对下丘脑的损害破坏了肠道和大脑之间的沟通,造成持续的饥饿感。

[0218] 下丘脑和垂体紧密结合。对下丘脑的损伤将影响垂体的反应和正常功能。下丘脑疾病可能导致垂体信号传导不足或受到抑制,导致一种或多种下列激素缺乏:促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素、 β -内啡肽、黄体生成素、促卵泡激素和促黑素细胞激素。垂体功能减退症的治疗涉及激素替代疗法(Pinkney,Pituitary News 17,2000)。

[0219] 甲状腺激素负责代谢活动。甲状腺激素的产生不足会导致代谢活动和体重增加受到抑制。因此,下丘脑疾病可能会对肥胖产生影响(Pinkney,Pituitary News 17,2000);(Ling,肥胖研究趋势,2004)。

[0220] 脂肪肝/NASH

[0221] 非酒精性脂肪性肝病(NAFD)是脂肪肝的原因之一,当脂肪沉积(脂肪变性)在肝脏中时,由于过量酒精使用以外的原因而发生。NAFLD与胰岛素抵抗和代谢综合征有关,并且可能对最初为其他胰岛素抗性状态(例如第2型糖尿病)开发的治疗如体重减轻、二甲双

胍和噻唑烷二酮类(Adams等人,Postgrad.Med.J.82(967):315-22,2006)。非酒精性脂肪性肝炎(NAH)是NAFLD最极端的形成,并且被认为是未知原因的肝硬化的主要原因(Clark等人,JAMA 289(22):3000-4,2003)。

[0222] 大多数患有NAFLD的人只有些许症状或没有症状。患者可能会抱怨疲劳、不适和右上腹无力的腹部不适。轻微的黄疸可能会被注意到,尽管这很少见。更常见的NAFLD是在常规血液检测过程中发生异常肝功能检查后诊断的。NAFLD与胰岛素抗性和代谢综合征(肥胖、合并高脂血症、糖尿病(II型)和高血压)相关(Adams等人,Postgrad.Med.J. 82(967):315-22,2006)。

[0223] 常见的发现是肝酶升高和肝脏超声显示脂肪变性。超声也可用于排除胆结石问题(胆石症)。肝活组织检查(组织检查)是广泛接受为唯一可以将NASH与其他形式的肝脏疾病明确区分开来的测试,并且可用于评估炎症和所导致的纤维化的严重程度(Adams等人,Postgrad.Med. J.82(967):315-22,2006)。

[0224] 其他诊断测试是可用的。相关的血液检查包括红细胞沉降率、葡萄糖、白蛋白和肾功能。由于肝脏对于制造用于凝血的蛋白质很重要,因此通常进行一些与凝血有关的研究,特别是INR(国际标准化比率)。血液检查(血清学)通常用于排除病毒性肝炎(甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎和疱疹病毒如EBV或CMV)、风疹和自身免疫相关疾病。甲状腺功能减退症在NASH患者中更普遍,其可通过确定TSH来检测(Liangpunsakul等人,J.Clin.Gastroenterol.37(4):340-3,2003)。

[0225] 代谢综合征

[0226] 代谢综合征是能量利用和储存失调,通过五种以下医学病症中的三种共同出现来诊断:腹部(中央)肥胖、高血压、高空腹血糖、高血清甘油三酯、和低密度脂蛋白(HDL)水平。代谢综合征会增加患心血管疾病和糖尿病的风险(Kaur,Cardiology Research and Practice, 2014)(Felizola,“Ursolic acid in experimental models and human subjects:potential as an antiobesity/overweight treatment?” ResearchGate, 2015)。

[0227] 代谢综合征的主要征兆是中心性肥胖症(也称为内脏型、雄性型或苹果型肥胖症),特别是在腰部和躯干周围的脂肪组织堆积过重。代谢综合征的其他征兆包括高血压、空腹血清HDL胆固醇降低、空腹血清甘油三酯水平(VLDL甘油三酯)升高、空腹血糖异常、胰岛素抗性或糖尿病前期。相关病症包括高尿酸血症、脂肪肝(特别是并发性肥胖)、非酒精性脂肪肝病、多囊卵巢综合征(女性)、勃起功能障碍(男性)以及黑棘皮病。

[0228] 国际糖尿病联合会流行病学和预防工作组的联合临时声明;全国心脏、肺和血液研究所;美国心脏协会;世界心脏联合会;国际动脉粥样硬化学会;和国际肥胖研究协会发布了一个协调代谢综合征定义的指导方针(Alberti等人,Circulation 120(16):1640-5, 2009)。这个定义认知到与特定腰围测量相关的风险在不同人群中会有所不同。

[0229] 脑卒中

[0230] 脑卒中,也称为脑血管意外(CVA)、脑血管损伤(CVI)或脑部发作(brain attack),是当流向脑的血流不良导致细胞死亡。有两种主要类型的脑卒中:由于缺血流导致缺血和由于出血引起的出血。它们导致部分大脑无法正常工作。脑卒中的征兆和症状可能包括无法在身体的一侧移动或感觉、理解或说话的问题、感觉像世界正在旋转、或者对其

中一方缺乏视力(Donnan等人,Lancet 371(9624):1612-23,2008)。脑卒中发生后不久就会出现征兆和症状。如果症状持续少于1或2小时,则称为短暂性缺血发作(TIA)。出血性脑卒中也可能与严重头痛有关。

[0231] 脑卒中的主要危险因素是高血压。其他危险因素包括吸烟、肥胖、高血胆固醇、糖尿病、先前的TIA和心房纤维性颤动等(Donnan等人,Lancet 371(9624):1612-23,2008)。缺血性脑卒中通常是由血管阻塞造成的。出血性脑卒中是由于直接出血进入大脑或进入大脑周围的空间而引起的。(Feigin等人,Stroke 36(12):2773-80,2005)。由于脑动脉瘤可能会出血。诊断通常与医学成像相关,例如CT扫描或MRI 扫描以及体检。其他测试例如心电图(ECG)和血液测试是用来确定风险因素,并排除其他可能的原因。

[0232] 通过几种技术诊断脑卒中:神经系统检查(例如NIHSS)、CT扫描(最常见的是没有对比增强)或MRI扫描、多普勒(Doppler)超声和动脉造影。在成像技术的帮助下,脑卒中本身的诊断是临床上的。成像技术也有助于确定脑卒中的亚型和病因。尽管血液检查可能有助于发现脑卒中的可能原因(Hill等人,Clin.Chem.51(11):2001-2,2005),但目前还没有对脑卒中诊断本身进行常用的血液检测。

[0233] 心血管疾病

[0234] 心血管疾病(CVD)是涉及心脏或血管的一类疾病。心血管疾病包括冠状动脉疾病(CAD),例如心绞痛和心肌梗塞(通常称为心脏病发作)(Shanthi等人,Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and control 3-18,2011)。其他心血管疾病包括脑卒中、高血压性心脏病、风湿性心脏病、心肌病、心房纤颤、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤和外周动脉疾病。

[0235] 潜在的机制是根据所讨论的疾病而变化。冠状动脉疾病、脑卒中和外周动脉疾病涉及动脉粥样硬化。这可能是由高血压、吸烟、糖尿病、缺乏运动、肥胖、高胆固醇、不良饮食和过度饮酒等引起的。高血压导致13%,而烟草导致9%,糖尿病导致6%,缺乏运动导致6%和肥胖导致5%的CVD死亡。风湿性心脏病可能与未治疗的链球菌性咽喉炎相关(Shanthi等人,Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and control 3-18,2011)。

[0236] 用于治疗心血管疾病的标准测试包括:冠状动脉钙化、颈动脉总斑块面积、升高的低密度脂蛋白-p和脑利钠肽(也被称为B型)(BNP)的血液水平升高(Bertazzo等人,Nat.Mat.12,576-583,2013)(Inaba 等人,Atherosclerosis 220(1):128-33,2012)(J.Lipidol.Dec; 1(6)583-92,2007)(Wang等人,N.Engl.J.Med.350(7):655-63,2004)。

[0237] 糖尿病

[0238] 糖尿病(diabetes mellitus,DM)通常称为糖尿病,是代谢性疾病的群组,其中长时间存在高血糖水平。高血糖的症状包括尿频、口渴增加和饥饿增加。如果不治疗,糖尿病可能造成许多并发症(Diabetes Fact sheet N321".WHO,2013)急性并发症包括糖尿病酮症酸中毒和非酮症高渗性昏迷(Kitabchi等人,Diabetes Care 32(7):1335-43,2009)。严重的长期并发症包括心血管疾病、脑卒中、慢性肾衰竭、足部溃疡和眼睛损伤。

[0239] 糖尿病是由于胰腺不能产生足够的胰岛素或身体细胞不能适应所产生的胰岛素(Shoback,Greenspan's Basic&Clinical Endocrinology(第9版)(2011))。

[0240] 糖尿病以复发性或持续性高血糖为特征,并通过证实以下任何一项来诊断:空腹血浆葡萄糖水平 $\geq 7.0\text{mmol/l}$ (126mg/dl;在葡萄糖耐量试验中,口腔葡萄糖负荷75g后两小

时,血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/l (200mg/dl);高血糖和任意血糖 ≥ 11.1 mmol/l (200mg/dl)的症状;和糖化血红蛋白(HbA1C) ≥ 48 mmol/mol(≥ 6.5 DCCT%) (National Diabeteshouse (NDIC):National Diabetes Statistics 2011”U.S.Department of Health and Human Services, 2011) (“Diabetes Care”American Diabetes Association,2010)。

[0241] 在不存在明确的高血糖的情况下的阳性结果应当通过在不同的日子重复上述任何方法来确认。优选测量空腹血糖水平,因为测量的容易性和正式葡萄糖耐量测试的相当大的时间承诺(其需要两个小时才能完成),并且与空腹测试相比不具有预后优势(Saydah等人,Diabetes Care 24 (8):1397-402,2001)。根据目前的定义,高于126mg/dl (7.0 mmol/l)的两次空腹血糖测量被认为可诊断糖尿病。

[0242] 根据世界卫生组织,空腹血糖水平为6.1至6.9mmol/l (110至 125mg/dl)的人被认为空腹血糖受损;75g口服葡萄糖负荷后2小时,血浆葡萄糖浓度等于或高于7.8mmol/l (140mg/dl),但不超过11.1 mmol/l (200mg/dl)的人被认为有葡萄糖耐量受损(糖尿病和中度高血糖的定义和诊断:WHO/IDF咨询报告。世界卫生组织,2006年,第21 页)。在这两种糖尿病前期状态中,后者尤其是进展为全面糖尿病以及心血管疾病的主要危险因素。自2003年以来,美国糖尿病协会对5.6 至6.9mmol/l (100至125mg/dl)的空腹血糖受损使用略微不同的范围 (Bartoli等人,Eur.J.Int.Med.22 (1):8-12,2011)。糖化血红蛋白在确定任何原因引起的心血管疾病和死亡风险方面,优于空腹血糖 (Selvin等人,N.Engl.J.Med.362 (9):800-11,2010)。

[0243] 罕见疾病尿崩症具有与糖尿病类似的症状,但没有糖代谢紊乱(尿崩症意味着拉丁文中的“无味”),并且不涉及相同的疾病机制。糖尿病是被称为代谢综合征的更广泛疾病的一部分。

[0244] 高血压

[0245] 基于持续高血压来诊断高血压。传统上,国家临床卓越研究院建议每隔一个月进行三次独立的血压计测量。美国心脏协会建议至少两次对至少两次单独的健康护理拜访时进行至少3次测量 (Aronow等人,J.Am.Soc.Hypertension:JASH 5 (4):259-352,2011)。这个的一个例外为彼等血压读数非常高者,尤其是在器官功能不佳时。对高血压患者的初步评估应包括完整的病史和体格检查。随着24小时动态血压监测仪和家用血压机的推出,不错误诊断白大衣高血压患者的重要性已经导致了实验指南(protocol)的变化。在英国,目前最好的做法是以动态血压测量追踪一次高龄诊所读取,或者在7天的过程中不太理想地进行家庭血压监测。也需要考虑老年人中的假性高血压或非压缩性动脉综合征。这种情况被认为是由于动脉钙化导致血压袖带异常高的血压读数,而同时血压的动脉内测量正常 (Franklin等人, Hypertension 59 (2):173-8,2012)。体位性高血压是指站立时血压升高。

[0246] 高脂血症

[0247] 高脂血症涉及异常升高的血液任何或全部脂质和/或脂蛋白的水平 (Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers,2007)。它是血脂异常最常见的形式(包括任何异常的血脂水平)。脂质(脂溶性分子)以蛋白质胶囊运输。所述胶囊的大小或脂蛋白决定了它的密度。它包含的脂蛋白密度和载脂蛋白类型决定了颗粒的命运及其对代谢的影响。

[0248] 高脂血症分为初级和次级亚型。原发性高脂血症通常是由于遗传原因(如受体蛋白中的突变)引起的,而继发性高脂血症是由于其他潜在原因(如糖尿病)引起的。脂质和脂

蛋白异常在普通人群中很常见,并且由于其对动脉粥样硬化的影响而被认为是心血管疾病的可改变的危险因素。另外,某些形式可能易患急性胰腺炎。

[0249] 高脂血症是以过量的血清胆固醇,特别是过量的LDL-C和/或过量的甘油三酯为特征的病症。高胆固醇血症通常无症状。在甘油三酯水平维持在超过1000mg/dL之前,高甘油三酯血症通常是无症状的-症状包括皮肤病表现、如喷发性黄色瘤和胃肠表现,如胰腺炎。高脂血症通常是由基因决定的,但可能由异常饮食、药物和某些疾病病况引起或放大。与高脂血症有关的药物包括:免疫抑制疗法、噻嗪类利尿剂、孕激素、类视黄醇、合成代谢类固醇、糖皮质激素、HIV蛋白酶抑制剂、酒精、视黄酸和 β -阻滞剂。与继发性高脂血症相关的疾病包括:糖尿病(I型和II型)、甲状腺功能减退症、库欣综合征、慢性肾病、肾病综合征和胆汁淤积性疾病。高脂血症是动脉粥样硬化和心血管疾病(包括冠心病)的主要可改变的危险因素(Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers,2007)。

[0250] 普拉德-威利综合征

[0251] 普拉德-威利综合征的影响大约为在10,000名新生儿中有1名至在25,000名新生儿有1名(Killeen,Principles of Molecular Pathology 2004)。全世界有超过40万人患有普拉德-威利综合征(Tweed,AOL Health,2009年9月)。它传统特征是肌张力低下、身材矮小、饮食过多、肥胖、行为的问题(特别是强迫症般的行为)、小手和脚、性腺机能减退,轻度智力残疾(Killeen,Principles of Molecular Pathology 2004)。像自闭症一样,普拉德-威利综合征是一种谱系失调,症状范围从轻到重,并可能在整个人的一生中发生改变。

[0252] 传统上,普拉德-威利综合征通过临床表现来诊断。目前,所述综合征是通过基因检测确诊的;建议出现明显的肌张力低下的新生儿进行测试。普拉德-威利综合征的早期诊断可以早期干预。诊断的主要依据是基因检测,尤其是基于DNA的甲基化测试,以检测15q11-q13染色体上没有父亲贡献的普拉德-威利综合征/Angelman综合征(PWS/AS)区域。这种测试检测出97%以上的病例。甲基化特异性测试对于确认所有个体中PWS的诊断都很重要,尤其是彼等年龄太小无法表现出足够特征以根据临床理由进行诊断者或彼等具有非典型发现者(Buiting 等人,Nat,Genet.9(4):395-400,1995)。

[0253] 巴德-毕氏综合征

[0254] 巴德-毕氏综合征(BBS)是一种纤毛病人类遗传疾病,其产生许多效应并影响许多身体系统。主要特征为肥胖、色素性视网膜炎、多指、性腺机能减退和肾功能衰竭(Beales等人,J.Med.Genet.36(6):437-46,1999)。

[0255] 巴德-毕氏综合征是具有可变表达性和在家庭内和家庭之间观察到的大范围临床变异性的多效性病症。主要的临床特征是棒状视网膜营养不良,儿童期发病之前的视力丧失以及夜盲症;轴后性多指症;躯干肥胖症,其在婴儿期表现出来,并且在整个成年期仍然存在问题;在一些但不是所有个人中,都有特定的学习困难;男性低生殖道症和复杂的女性泌尿生殖器畸形;和肾功能障碍,其是发病率和死亡率的主要原因。BBS有很多次要特征,包括:言语障碍/延迟、斜视/白内障/散光、双手和双脚两者的短指/合指、部分并指畸形(最常见的是第二和第三指之间)、发育迟缓、多尿/多饮(肾性尿崩症)、共济失调/不协调/不平衡、轻度高血压(特别是下肢)、糖尿病、牙齿拥挤/牙齿缺失/小牙根;高拱形腭裂、心血管异常、肝静脉受累、嗅觉丧失、听力缺陷和先天性巨结肠疾病(Ross等人,The Clinical, Molecular, and Functional Genetics of Bardet-Biedl Syndrome, in Genetics of

Obesity Syndromes,2008)。

[0256] 科恩综合症

[0257] 认为所述综合征是基因座8q22基因COH1处染色体8上的基因突变(Kolehmainen等人,Am.J.Hum.Genet.72(6):1359-69,2003)。科恩综合征有几个特征,如肥胖、智力低下和颅面畸形。它具有可变表达的常染色体隐性传播(Kivitie-Kallio等人,Am.J.Med.Genet.102(2):125-35,2001)。

[0258] 科恩综合征通过临床检查来诊断,但由于表达的变化常常是困难的。眼部并发症虽然罕见,但所列者为视神经萎缩、小眼球症、色素性脉络膜视网膜炎、瞳孔盲症(在明亮光线下视力下降)、近视、斜视、眼球震颤和虹膜/视网膜结节瘤。一般外观是肥胖与细长/伸长的手臂和腿。常见为小颌畸形、人中短、高拱顶的。可变性精神发育迟滞伴偶发癫痫和耳聋也是柯恩综合征的特征。

[0259] MOMO综合症

[0260] MOMO综合征是一种非常罕见的遗传疾病,属于过度生长综合征,仅在世界各地的6个病例中被诊断出现,并且在1亿个新生儿中出现1例。该名称是所述疾病的四个主要方面的首字母缩略词:巨大儿(过度出生体重)、肥胖症、大头畸形(过大的头部大小)和眼部异常(Moretti-Ferreira等人,Am.J.Med.Genet.46(5):555-8,1993)。还有其他常见症状:前额向下倾斜、骨延迟成熟、智力低下。眼部异常一般为视网膜色素瘤和眼球震颤。

[0261] 癌症

[0262] 癌症也称为恶性肿瘤(malignancy)、恶性息肉(malignant neoplasm)或恶性肿瘤(malignant tumor),是涉及异常细胞生长并具有侵入或蔓延至身体其他部位的可能性的疾病群组(Cancer Fact sheet N°297. 世界卫生组织,2014年2月;Defining Cancer,国家癌症研究所,2014年)。并非所有肿瘤都是癌性的,因为良性肿瘤不会扩散(Defining Cancer.National Cancer Institute,2014)。可能的征兆和症状包括:新的肿块、异常出血、长时间咳嗽、不明原因的体重减轻和排便改变等(Cancer-Signs and symptoms,NHS Choices,2014)。虽然这些症状可能表示癌症,但也可能由于其他问题(Cancer-Signs and symptoms,NHS Choices,2014)而发生。有超过100种不同的已知癌症影响人类(Defining Cancer,国家癌症研究所,2014)。癌症是一大类疾病,涉及不正常的细胞生长并有侵入或蔓延到身体的其他部位的可能性(Cancer Fact sheet N°297.World Health Organization. February 2014;Defining Cancer.National Cancer Institute.2014)。息肉或肿瘤是经历不受调节的生长的细胞群组,并且通常会形成肿块或大肿块,但可以弥散性分布(Cancer Glossary.Cancer.org.American Cancer Society.2013;What is cancer? cancer.gov.National Cancer Institute.2013)。提出的癌症特征包括:1)对抗生长信号不敏感;2)生长信号的自给自足;3)诱导和维持血管生成;4)逃避凋亡;5)实现无限复制潜力;和6)激活组织的转移和侵袭(Hanahan,Douglas; Weinberg,Robert A. (2000年1月7日)。“The hallmarks of cancer”. Cell 100(1):57-70)。恶性进展是多步骤过程,将正常细胞变成到能够形成可辨别大肿块至肿瘤细胞(Hanahan,Douglas;Weinberg, Robert A. (2000年1月7日)。“Hallmakrs of cancer.”Cell 100(1): 57-70;Hanahan,Douglas; Weinberg,Robert A. (2011)。“Hallmarks of Cancer:The Next Generation”Cell 144(5):646-74)。

[0263] 癌症是组织生长调节失败的疾病。调节细胞生长和分化的基因必须改变以使正常细胞变成癌性 (Croce CM (2008年, 一月). "Oncogenes and cancer". N. Engl. J. Med. 358 (5):502-11)。受影响的基因分为两大类-肿瘤抑制基因和致癌基因。肿瘤抑制基因抑制细胞分裂和存活。致癌基因促进细胞生长和繁殖。肿瘤抑制基因是抑制细胞分裂和存活的基因。恶性转化可以通过以下途径发生:肿瘤抑制基因的低表达或失活,正常致癌基因的不适当过表达或新癌基因的形成 (Knudson AG (2001年11月)). "Two genetic hits (more or less) to cancer". Nature Reviews Cancer 1 (2):157-62)。癌症是由包括致癌基因中的突变、肿瘤抑制基因染色体异常和表观遗传改变在内的进行性遗传异常所驱动的 (Baylin SB, Ohm JE (2006年2月). "Epigenetic gene silencing in cancer-a mechanism for early oncogenic pathway addiction?"). Nature Reviews Cancer 6 (2):107-16)。

[0264] 大多数癌症最初由于特征或症状的出现或通过筛选而被识别。明确的诊断要求由病理学家检查组织样本。怀疑患有癌症的患者被单独进行诊断测试,包括CT扫描、血液检查、内窥镜检查 and X光检查。

[0265] 通过本文中所述方法和组合物治疗的恶性肿瘤包括胃癌、多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、肝细胞癌、肾细胞癌、前列腺癌、脑癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、乳腺癌、头颈癌、和非小细胞肺癌。

[0266] 成胶质细胞瘤也称为多形性成胶质细胞瘤 (GBM) 和IV级星形细胞瘤,是最常见且最具侵袭性的恶性原发性脑肿瘤。它涉及神经胶质细胞,占有脑组织肿瘤病例的52%和头骨内所有肿瘤的20% ("美国脑肿瘤协会 (ABTA) 2014")。约有50%被诊断患有GBM的人在一年内死亡,而三年内约有90%死亡。治疗可以涉及化疗法、放疗法和手术。医护标准放疗法和以替莫唑胺进行的化疗法的中位生存期为15个月 (Johnson, Derek R.; O'Neill, Brian Patrick (2011). "Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era". Neuro-Oncology 107 (2):359-64)。未经治疗的中位生存期为4 个半月。尽管没有进行过随机对照试验,手术仍然是医护标准 (Van Meir, EG; Hadjipanayis, CG; Norden, AD; Shu, HK; Wen, PY; Olson, J. J. (2010). "Exciting New Advances in Neuro-Oncology: The Avenue to a Cure for Malignant Glioma." CA: A Cancer Journal for Clinicians 60 (3):166-93)。

[0267] 尽管所述疾病的常见症状包括发作、恶心和呕吐、头痛、记忆丧失和轻偏瘫,但单一最普遍的症状是由涉及颞叶和额叶的进行性记忆、人格或神经缺陷。产生的症状的类型高度依赖于肿瘤的位置,而不是其病理性质。肿瘤可以迅速开始产生症状,但偶尔在没有症状的情况下才会形成巨大的容量。

[0268] 当用MRI观察时,成胶质细胞瘤通常表现为环增强损伤。然而,外观不是特异性的,然而诸如脓肿、转移瘤、肿瘤多发性硬化症和其他实体的其他病变可能具有相似的外观 (Smirniotopoulos, JG; Murphy, FM; Rushing, EJ; Rees, JH; Schroeder, JW "From the Archives of the AFIP: Patterns of Contrast Enhancement in the Brain and Meninges." Radiographics 27 (2):525-51)。CT或MRI 上疑似GBM的明确诊断需要立体定向活检或肿瘤切除及病理证实的开颅手术。由于肿瘤分级是基于肿瘤最恶性的部分,活检或肿瘤次切除可能导致病变的级数下降。使用灌注MRI对肿瘤血流进行成像并通过 MR光谱测量肿瘤代谢物浓度将通过分别显示相对脑血容量增加和胆碱峰增加来增加标准MRI在诊断

胶质母细胞瘤中的价值,但病理仍然是金标准 (Weerakkody,Yuranga;Gaillard, Frank, “Glioblastoma”, Radiopaedia.org,2014)。

[0269] 胶质母细胞瘤的诊断依赖于区分原发性胶质母细胞瘤与继发性胶质母细胞瘤。(Bleeker,FE;Molenaar,RJ;Leenstra,S(2012年 5月),“Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma”,Journal of neuro-oncology 108(1):11-27)。原发性胶质母细胞瘤的预后较差,不同的肿瘤生物学可能对疗法有不同的反应,使得这是决定患者预后和疗法的关键评估 (Weerakkody,Yuranga; Gaillard, Frank. “Glioblastoma”.Radiopaedia.org 2014)。超过 80%的继发性胶质母细胞瘤携带IDH1突变,而这种突变在原发性胶质母细胞瘤中很少见(5至10%)。因此,IDH1突变可能成为未来区分原发性和继发性胶质母细胞瘤的有用工具,因为组织病理学上它们非常相似,并且没有分子生物标志物的区别是不可靠的(The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation”,Biochim Biophys Acta 1846(2):326-41.Dec 2014)。

[0270] IV. 药用组合物

[0271] 上述减肥剂可以配制成适用于本方法的药物组合物。这样的组合物包括活性剂(式(I)的化合物)与药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0272] 在一些情况下,药物组合物包括式(I)的化合物,药物可接受的盐或其前药以及一个或多个药物可接受赋形剂的组合。

[0273] 在一些情况下,含有式(I)化合物的药物组合物是口服给药,并且与雷公藤红素相比表现出更高的生物可利用性。口服生物可利用性可以为至少1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、80%、90%或95%或更高的雷公藤红素。此外,相较于(I)的化合物的静脉内生物可利用性,口服生物可利用性可以是至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%或95%,和/或当静脉内给药化合物时,为至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%或95%的水平生物可利用性。

[0274] 本文中提供的药物组合物包括组合物,其中活性成分含有治疗有效量,即以有效实现其预期目的的量。对特定应用有效的实际数量将取决于被治疗的病症等。当在治疗疾病的方法中给药时,这样的组合物将含有有效获得期望结果的量的活性成分,例如诱导体重减轻。确定治疗有效量的化合物完全在本领域技术人员的能力范围内,特别是根据本文中的详细揭露内容。

[0275] 药物可接受的盐可以通过上述化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适当的碱或酸于水、有机溶剂或两者的混合物中反应来制备。Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2000,第704页;和Handbook of Pharmaceutical salts;Properties,Selection and Use,P.Heinrich Stahl and Camille G.Wermuth编辑,Wiley-VCH,Weinheim,2002。

[0276] 减重剂也可以是上述任何化合物的药物可接受的前药。前药是在体内代谢时经历转化成具有期望药理学活性的化合物的化合物。前药可以通过用上述化合物中存在的合适官能基团替代,例如在H.Bundgaard,Design of Prodrugs(1985)中描述的“前体部分 (promoiities)”来制备。前药的实例包括上述化合物的酯、醚或酰胺衍生物。对于前药的进一步

讨论,请参阅Rautio,J.et al.Nat.Rev. Drug Disc.7:255-270,2008。

[0277] 为了从本文中揭露的包括化合物制备药物组合物,药物可接受的载体可以是固体或液体。固体形成制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。固体载体可以是一种或多种物质,所述物质也可以用作稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。

[0278] 在粉末中,载体是细碎的固体,与细碎的活性组分的混合物(例如,本文中提供的化合物)。在片剂中,活性组分与具有必要粘合性质的载体以合适的比例混合,并压制成所需的形状和大小。粉末和片剂优选含有5%至70%的活性化合物。

[0279] 合适的固体赋形剂包括,但不限于,碳酸镁;硬脂酸镁;滑石;果胶;糊精;淀粉;黄耆胶;低熔点蜡;可可脂;碳水化合物;糖,其包括,但不限于,乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨醇,来自玉米、小麦、大米、马铃薯或其他植物的淀粉;纤维素如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠;和胶体,包括阿拉伯胶和黄耆胶;以及蛋白质,其包括,但不限于,明胶和胶原蛋白。如果期望,可以加入崩解剂或增溶剂,例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、海藻酸或其盐如海藻酸钠。

[0280] 给糖衣丸芯提供合适的包衣,例如浓缩糖溶液,其也可以包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加入片剂或糖衣丸包衣中,以用于产品鉴定或特征化活性化合物的量(即,剂量)。药物制剂也可以在口腔中使用,例如,由明胶制成的推入式胶囊以及由明胶和甘油或山梨糖醇等包衣制成的软密封胶囊。

[0281] 为了制备栓剂,首先熔化低熔点蜡,例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物,然后通过搅拌将活性组分均匀分散于其中。然后,将熔融的均匀混合物倒入适宜尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[0282] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳剂,例如水或水/丙二醇溶液。对于肠胃外注射,液体制剂可以在聚乙二醇水溶液中配制成溶液。

[0283] 当需要或期望肠胃外施用时,本文揭露的盐的特别合适的混合物是可注射的无菌溶液,优选的油性或水性溶液以及悬浮液、乳剂或植入剂,包括栓剂。特别地,用于肠胃外给药的载体包括右旋糖、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯-嵌段聚合物等的水溶液。安瓿是方便的单位剂量。也可以通过透皮泵或贴剂将盐加入脂质体或给药中。适用于各种具体实施例的药物外加剂是本领域技术人员所熟知的,并且描述于例如Pharmaceutical Sciences(Pharmaceutical Sciences(17th Ed.,Mack Pub.Co., Easton,PA)和WO 96/05309,两者的教导内容在此通过引用方式并入。

[0284] 适用于口服使用的水溶液可通过将活性盐(例如本文中所述的化合物,包括具体实施例和实施例)溶于水中,并根据需要加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。适用于口服使用的水悬浮液可以通过将细碎的活性组分分散在具有粘性物质例如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、环糊精、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶,以及分散剂或润湿剂,例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、烷基烯氧化物与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七烷基乙氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的缩

合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。含水悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂,如蔗糖、阿斯巴甜或糖精。调配物可以调整其渗透压。

[0285] 还包括旨在使用前立即转化为口服给药的液体形成制剂的固体形式制剂。这种液体形式包括溶液、悬浮液和乳剂。除了活性组分外,这些制剂还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0286] 油悬浮液可以含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或十六烷醇。可加入甜味剂以提供可口的口服制剂,如甘油、山梨糖醇或蔗糖。这些制剂可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。作为可注射油载剂的例子,参见Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997。药物制剂也可以形成水包油乳剂。油相可以是上述的植物油或矿物油或它们的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的胶(例如阿拉伯胶和黄蓍胶)、天然存在的磷脂(例如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如脱水山梨糖醇单油酸酯)、和这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯)。如糖浆剂和酏剂的调配物中,乳剂也可含有甜味剂和调味剂。这样的制剂还可以含有镇痛剂、防腐剂或着色剂。

[0287] 本文中揭露的化合物可以单独给药或可以共同给药患者。共给药意指包括单独或化合物(多于一种化合物)的组合的同时或依序给药。因此,当期望时,制剂也可以与其它活性物质组合(例如,以诱导体重减轻)。

[0288] 这些化合物可以通多种途径和方法给药,其包括,但不限于:口服给药、静脉给药、局部给药、肠外给药、腹膜内给药、肌内给药、鞘内给药、疾病部位内给药、颅内给药、鼻内给药、眼内给药、心内给药、玻璃体内给药、骨内给药、脑内给药、动脉内给药、关节内给药、皮内给药、透皮给药、透粘膜给药、舌下给药、肠内给药、下眼睑给药、吹入给药、栓剂给药、吸入给药或皮下给药。

[0289] 可以制备广泛多种口服、肠外和局部剂型的化合物,并给药。口服制剂包括适合患者摄取的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶剂、糖浆、浆剂、悬浮液等。本文中揭露的化合物的盐也可以通过注射,即静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内给药。而且,本文中描述的盐可以通过吸入给药,例如鼻内给药。另外,盐可以透皮给药。也可以设想给药的多种途径(例如肌肉内、口服、透皮)可以用于给药本文揭露的化合物的盐。因此,还提供了药物组合物,其包括药物可接受的赋形剂或本文中揭露的一种或多种化合物的一种或多种盐。

[0290] 药物制剂优选是单位剂型。在这种形式中,制剂被细分成含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装制剂,所述包装含有不连续量的制剂,例如包装的片剂、胶囊和小瓶或安瓿中的粉剂。此外,单位剂型可以是胶囊、片剂,扁囊剂或锭剂本身,或者它可以是适当数量的任何这些包装的形式。

[0291] 根据活性组分的具体应用和效力,单位剂量制剂中的活性组分的量可以基于每kg体重,以约0.1 μ g/kg至约100,000 μ g/kg, 1.0 μ g/kg至10,000 μ g/kg进行改变或调整,或1 μ g/kg至5,000 μ g/kg。单位剂量的实例可以是1、10、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000或5000 μ g/kg。如果期望,组合物也可以含有其他兼容的治疗剂。多单位剂量可以在24小时内给药。剂量可以是口服给药,但也可以根据患者的疾病/病症的严重程度,使用其他途径的给药。

[0292] 在一些具体实施例中,式(I)或式(II)的化合物的量可以是约1.0 μg 变化或调节至10,000 μg ,例如50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000或5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重,以通过口服给药治疗肥胖症。在一些具体实施例中,式(I)或式(II)的化合物的量可以是约1.0 μg 至10,000 μg ,例如,500、600、700、800、900、1000、2000或5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重,以通过腹膜内给药治疗肥胖症。

[0293] 各种实施方式包括本文中揭露的化合物的口服给药。在一些具体实施例中,化合物的给药剂量为约0.05至约100mg/kg、约0.1至约0.5mg/kg、约0.1至约1mg/kg、约0.1至约5mg/kg、约0.1至约10mg/kg、约0.1至约25mg/kg、约1至约5mg/kg、约1至约25mg/kg、约5至约25mg/kg、约10mg至约25mg/kg、约25mg/kg至约50mg/kg、约25mg/kg至约75mg/kg,或约50mg/kg至约100mg/kg。在某些具体实施例中,化合物的给药剂量约为0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90或100mg/kg。剂量可以是给药,例如每天或每周1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15次或更多次。例如,化合物可以每天给药一次、两次或三次。在一些具体实施例中,化合物在之前给药(例如,约1、2、3、4、5或6小时之前)或用餐时给药。用于将来自动物例如小鼠的剂量转化成人类等效剂量的方法的非限制性实例是本领域已知的。参见例如美国食品和药物管理中心(U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research)的药物评估和研究(CDER)(2005)产业指南:Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers(可从www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf获得)。例如,以mg/kg为单位的小鼠剂量可以通过将小鼠剂量乘以0.08而基于体表面积换算为人类等效剂量(假设为60kg的人类)。

[0294] 一些化合物在水中的溶解度可能有限,因此可能需要组合物中的表面活性剂或其他合适的助溶剂。这种共溶剂包括:聚山梨酯20、60和80;普兰尼克(Pluronic)F-68、F-84和P-103;环糊精;聚氧乙烯35蓖麻油;或本领域技术人员已知的其他药剂。这样的助溶剂通常是以约0.01重量%和约2重量%的水平使用。

[0295] 大于简单水溶液的粘度可能是期望的,以降低分配制剂的可变性、减少制剂的悬浮液或乳剂的组分的物理分离和/或以其他方式改善制剂。这种粘度增强剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素酯及其盐、透明质酸及其盐、以上物质的组合、和本领域技术人员已知的其他药剂。这些试剂通常以约0.01重量%和约2重量%的水平使用。本领域技术人员很容易确定任何上述助剂的可接受量的确定。

[0296] 组合物可另外包含提供缓释和/或舒适性的组分。这些组分包括高分子量、阴离子粘模拟细菌聚合物、胶凝多糖和细分的药物载体基质。这些组分在美国专利第4,911,920号;5,403,841;5,212,162;和4,861,760号中有更详细的讨论。为了所有目的,这些专利的全部内容以引入本文作为参考。

[0297] 给药哺乳动物的剂量和频率(单剂量或多剂量)可根据多种因素而变化,例如,哺乳动物是否患有另一种疾病及其给药途径;容量、年龄、性别、健康、体重、身体质量指数和接受者的饮食;症状(例如,肺气肿、哮喘、包括氧中毒在内的ARDS、肺炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿、囊性纤维化、支气管肺发育不良、慢性鼻窦炎、肺纤维化)的种类、性质和程

度治疗、正在治疗的疾病的并发症或其他与健康有关的问题。所述疾病可能是体重增加疾病和/或障碍的主要原因。所述疾病可能是由原发性体重增加和/或病症引起的。其他治疗实验指南或药剂可以与本文揭露的方法和化合物联合使用。已建立的剂量(例如频率和持续时间)的调整和操作完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0298] 对于本文中描述的任何化合物,治疗有效量可以首先由细胞培养测定确定。目标浓度将是彼等能够实现本文中所述方法的活性化合物浓度,如使用本文所述的方法或本领域已知的方法测量的。

[0299] 如本领域所熟知的,用于人类的治疗有效量也可以从动物模型确定。例如,可以制定人类的剂量来达到在动物中已经发现有效的浓度。如上所述,可以通过监测化合物的有效性和向上或向下调整剂量来调整人类中的剂量。基于上述方法和其他方法调节剂量以在人类中实现最大功效完全在普通技术人员的能力范围内。

[0300] 剂量可以取决患者和所使用的化合物的需要而变化。在本揭示内容的情况下,给药患者的剂量应足以随时间对患者产生有益的治疗反应。剂量的大小还取决于任何不良反应的存在、性质和程度。确定特定情况下的适当剂量在医师的技能范围内。通常,治疗以小于化合物最佳剂量的较小剂量开始。此后,剂量以小的增量增加,直到达到最佳效果。在具体实施例中,剂量范围为0.001%至10%重量/容量。在另一具体实施例中,剂量范围为0.1%至5%重量/容量。

[0301] 可以单独调整剂量和间隔以提供对于正在治疗的特定临床表现有效的给药化合物的水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相称的治疗实验指南。

[0302] 利用本文中提供的教导,可以计划有效的预防性或治疗性治疗实验指南,其不会引起实质毒性,并且对于治疗特定患者所表现的临床症状是有效的。通过考虑诸如化合物效力、相对生物利用性、患者体重、不良反应的存在和严重程度、给药的优选模式和所选药物的毒性剖面(profile)等因素,所述计划应包括活性化合物的谨慎选择。

[0303] 对特定化合物的毒性和治疗效果之间的比例是其治疗指数,并且可以表示为LD50(50%群体中的化合物致死量)和ED50(在50%的人口中的化合物有效量)之间的比值。表现出高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养试验和/或动物研究获得的治疗指数数据可用于配制用于人类的一系列剂量。这些化合物的剂量优选在包括ED50的血浆浓度范围内,几乎没有或没有毒性。剂量可以在此范围内变化,这取决于所使用的剂量和使用的给药途径。参见例如Fingl等人,In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch.1, p.175。准确的制剂、给药途径和剂量可由个别医师根据患者的状况和特定方法来选择使用化合物。

[0304] V. 试剂盒

[0305] 在一个方面中,本文中提供本文中所述的试剂盒,其包含用于治疗肥胖症的组合物,以及用于治疗肥胖症的说明书。在一些具体实施例中,试剂盒可以用于治疗肥胖症的组合物的口服给药,例如,使试剂盒可以进一步包括用于口服给药的施用器。在一些具体实施例中,试剂盒可用于治疗肥胖症的组合物的腹膜内给药。

[0306] 实施例

[0307] 以下实施例说明了本发明的某些具体实施例,且并不意味着限制本发明的范畴。

[0308] 本文中具体实施例进一步由以下实施例和详细实验指南阐释。然而,这些实施例

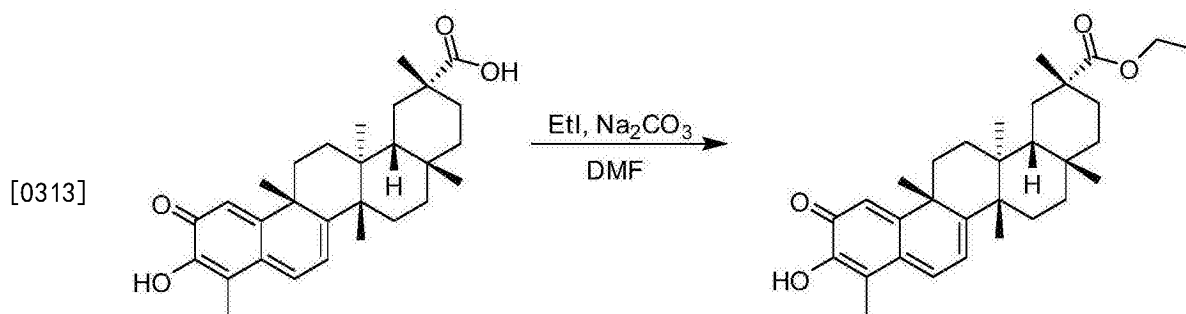
仅仅是为了阐释具体实施例,并不能被解释为限制本文中的范畴。本申请通篇引用的所有参考文献和揭露的专利和专利申请的内容通过参考方式于此引用。

[0309] 化学

[0310] 以下实施例说明了本发明的某些具体实施例,并不意味着限制本发明的范畴。

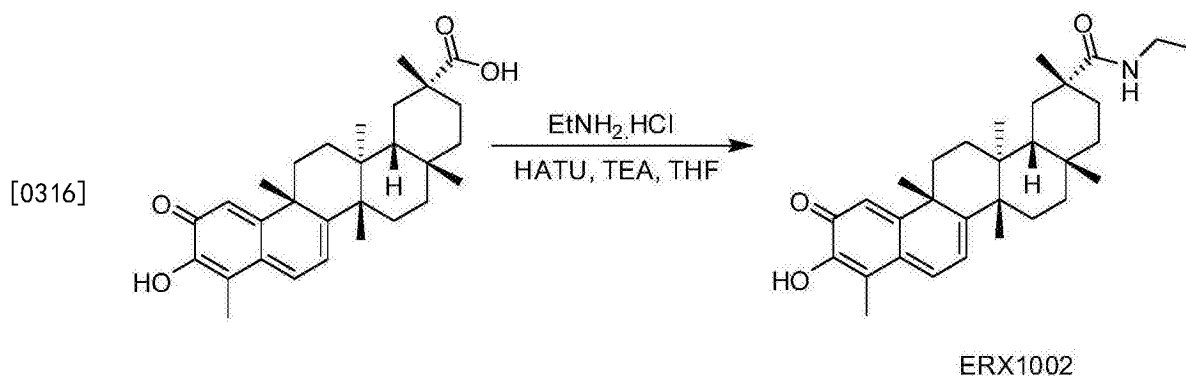
[0311] 具体实施例本文中进行步由以下实施例和详细实验指南说明。然而,这些实例仅仅是为了说明具体实施,并不能被解释为限制本文中的范围。本申请通篇引用的所有参考文献和揭露的专利和专利申请的内容通过引用结合于此。

[0312] 实施例1.



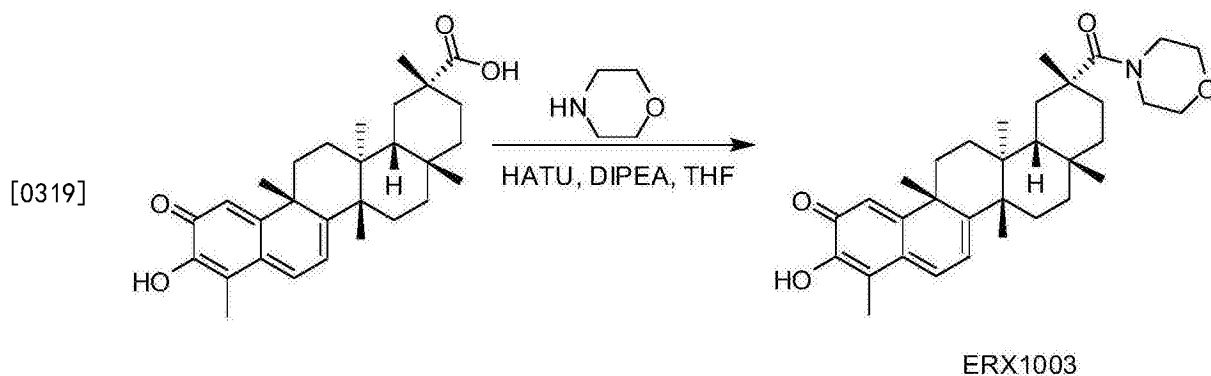
[0314] 在雷公藤红素 (150mg, 0.33mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入EtI, 104mg, 0.054mL, 0.67mmol) 和Na₂CO₃ (70.6mg, 0.67mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到呈红色固体的产物 (70mg, 0.146mmol, 产率=44%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.02 (1H, d, J=7.2Hz), 6.96 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.35 (1H, d, J=7.2Hz), 3.90-4.05 (2H, m), 2.44 (1H, d, J=15.5Hz), 2.21 (3H, s), 2.13-2.25 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 1.77-1.93 (3H, m), 1.62-1.73 (3H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.32-1.42 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 1.17 (3H, s), 1.10 (3H, s), 0.93-1.01 (1H, m), 0.56 (3H, s); ¹³CNMR δ (100MHz、CDCl₃): 178.34, 178.19, 170.09, 164.71, 146.01, 134.12, 127.37, 119.55, 118.12, 117.12, 60.26, 45.04, 44.26, 42.93, 40.24, 39.40, 38.22, 36.35, 34.76, 33.51, 32.76, 31.59, 30.69, 30.55, 29.78, 29.60, 28.66, 21.63, 18.44, 14.02, 10.26; LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA) B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7um): rt=2.20 分钟, m/z= 479.3 [M+H]⁺, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0315] 实施例2.



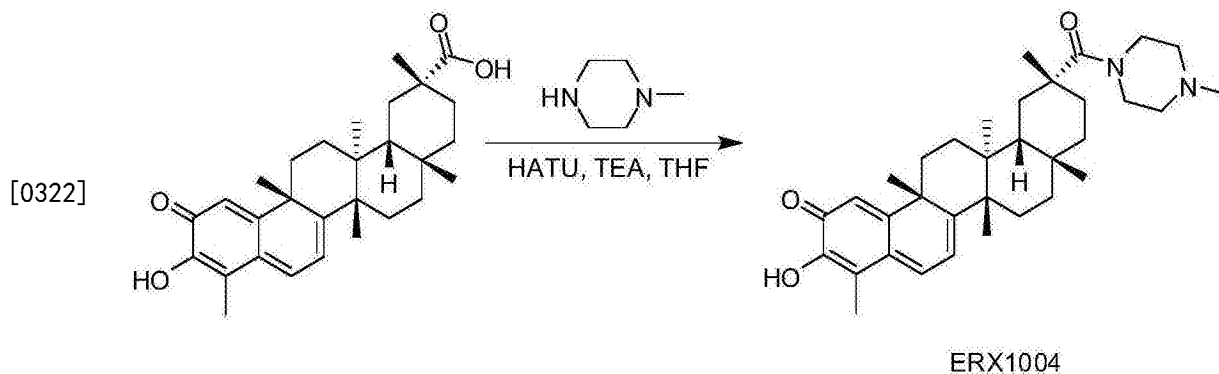
[0317] 在雷公藤红素 (150mg, 0.333mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入 $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (40mg, 0.50mmol)、HATU (190mg, 0.5mmol), 然后加入 NEt_3 (101 mg, 0.14ml, 1mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 纯化, 得到呈红色固体的产物 (23.5mg, 0.0492mmol, 产率 = 15%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 7.01 (1H, dd, $J=7.2, 0.9\text{Hz}$), 6.98 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.62 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.13–3.20 (2H, m), 2.46 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 2.21 (3H, s), 2.10–2.17 (1H, m), 1.98–2.09 (1H, m), 1.82–1.97 (4H, m), 1.47–1.74 (7H, m), 1.44 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.06 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.98–1.05 (1H, m), 0.65 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.7 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): $r_t=2.33$ 分钟, $m/z=478.3[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度 = 100% (214, 254nm)。

[0318] 实施例3.



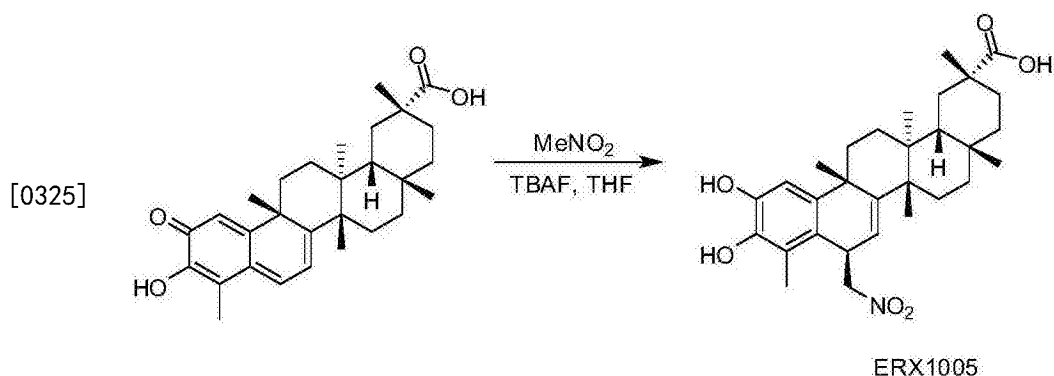
[0320] 在雷公藤红素 (200mg, 0.44mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入吗啉 (78mg, 0.88mmol)、HATU (254mg, 0.66mmol), 然后加入 DIPEA (114mg, 0.16ml, 0.88mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (74mg, 0.142mmol, 产率 = 32%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 7.02 (1H, dd, $J=7.2, 1.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.50–3.80 (8H, m), 2.28–2.36 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.16–2.23 (1H, m), 2.03–2.13 (1H, m), 1.49–1.93 (8H, m), 1.46 (3H, s), 1.34–1.40 (1H, m), 1.25–1.33 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.15 (3H, s), 0.96–1.02 (1H, m), 0.61 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.4 分钟; 流量: 2.3ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): $r_t=2.36$ 分钟, $m/z=520.3[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度 = 100% (214, 254nm)。

[0321] 实施例4.



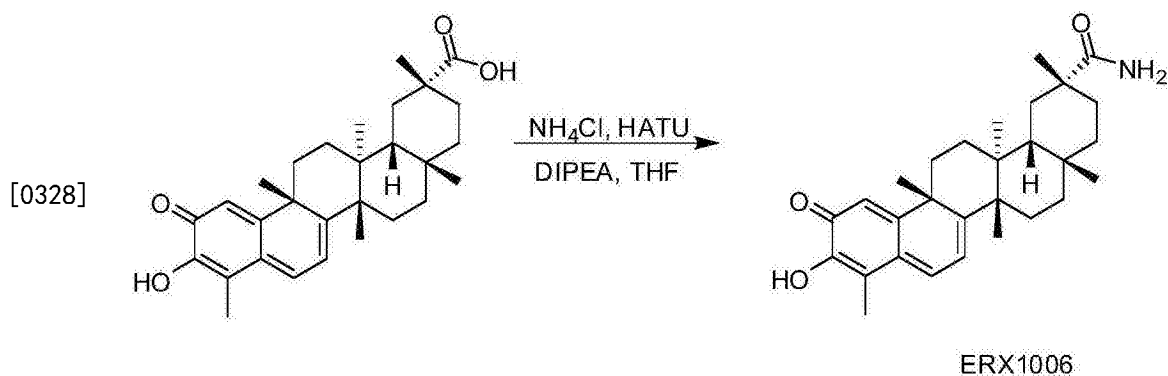
[0323] 在雷公藤红素 (150mg, 0.333mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入 1-甲基哌嗪 (50mg, 0.055mL, 0.50mmol)、HATU (190mg, 0.5mmol), 然后加入 NEt₃ (67.4mg, 0.093mmol, 0.666mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (25.2mg, 0.0473mmol, 产率=14.2%)。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃): 7.02 (1H, dd, J=7.2、1.0Hz), 6.98 (1H, br), 6.51 (1H, d, J=1.0Hz), 6.35 (1H, d, J=7.2Hz), 3.60-3.80 (2H, m), 2.31-2.45 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.04-2.19 (2H, m), 1.65-1.92 (8H, m), 1.49-1.62 (3H, m), 1.45 (3H, s), 1.33-1.39 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.24-1.30 (1H, m), 1.14 (3H, s), 0.95-1.01 (1H, m), 0.61 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.7 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=1.88 分钟, m/z=533.3 [M+H]⁺, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0324] 实施例5。



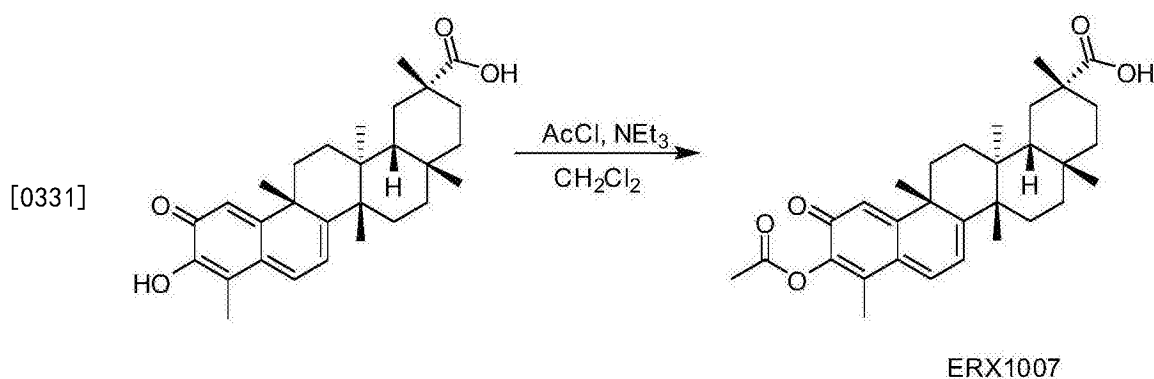
[0326] 在雷公藤红素 (200mg, 0.44mmol) 和 MeNO₂ (54mg, 0.88mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入 1M TBAF 的 THF 溶液 (0.22mL, 0.22mmol)。将反应在室温搅拌过夜。加入 H₂O (50mL) 淬灭反应。然后将溶液用 Et₂O (2 × 50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 纯化残余物, 得到呈浅黄色固体的产物 (139.6mg, 0.273mmol, 产率=62%)。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃): 6.77 (1H, s), 5.69 (1H, d, J=5.9Hz), 4.54 (1H, dd, J=11.3、4.0Hz), 4.24-4.31 (1H, m), 4.11 (1H, t, J=11.3 Hz), 2.38 (1H, d, J=15.5Hz), 2.28 (3H, s), 1.48-2.14 (9H, m), 1.45 (3H, s), 1.29-1.39 (4H, m), 1.20 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.84-0.92 (1H, m), 0.57 (3H, s); LC-MS (梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7um): rt=1.86 分钟, m/z=451.2 [M-CH₂NO₂]⁺, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0327] 实施例6。



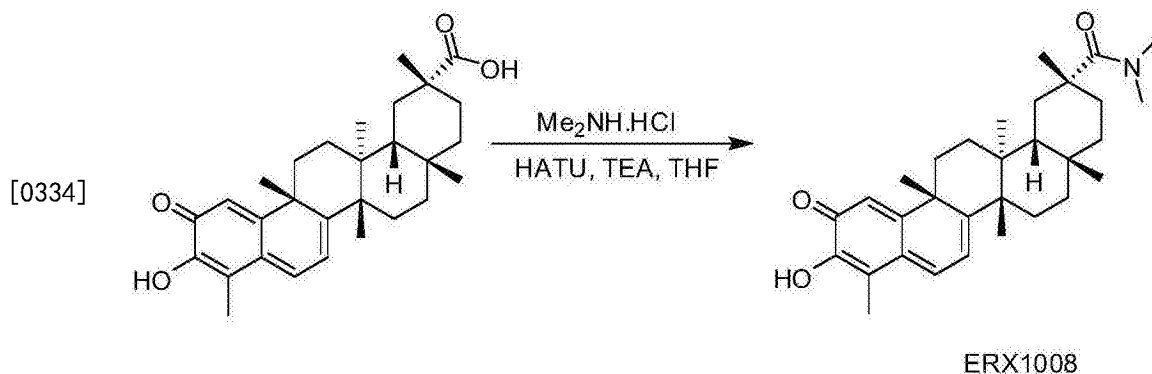
[0329] 在雷公藤红素 (225mg, 0.5mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入 NH_4Cl (80mg, 1.5mmol)、HATU (209mg, 0.55mmol), 然后加入 DIPEA (129mg, 0.18mL, 1.0mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/EtOAc = 1:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (200mg, 0.445mmol, 产率 = 89%)。 $^1\text{H NMR}$: δ (400 MHz, CDCl_3): 7.01 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 7.0, 2.4\text{Hz}$), 5.34–5.74 (2H, br), 2.42 (1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$), 2.22 (3H, s), 2.00–2.16 (2H, m), 1.82–1.98 (4H, m), 1.46–1.72 (7H, m), 1.44 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.98–1.05 (1H, m), 0.72–0.73 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2mL 分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7 μm): $r_t = 1.81$ 分钟, $m/z = 450.4 [\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度 = 100% (214, 254nm)。

[0330] 实施例7.



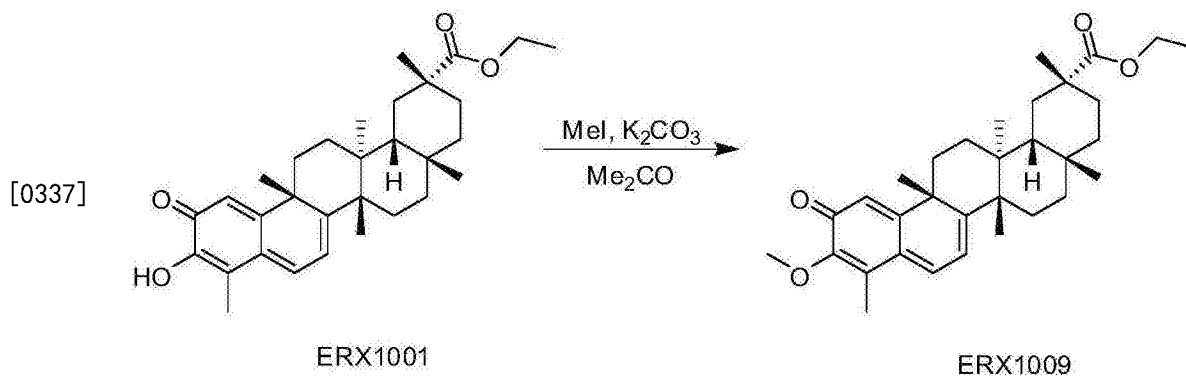
[0332] 在雷公藤红素 (100mg, 0.222mmol) 的 CH_2Cl_2 (4mL) 溶液中加入 NEt_3 (45mg, 0.062mL, 0.444mmol), 然后加入 AcCl (20.9mg, 0.019mmol, 0.266mmol)。反应在 0℃ 下搅拌 1 小时。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1, 然后 CH_2Cl_2 /乙酸乙酯 = 1:1) 纯化, 得到呈黄色固体的产物 (17.3mg, 0.0351mmol, 产率 = 15.8%)。 $^1\text{H NMR}$: δ (400MHz, CDCl_3): 7.07 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.60 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.24 (1H, d, $J = 15.5\text{Hz}$), 2.35 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.10–2.18 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 1.78–1.90 (3H, m), 1.46–1.72 (4H, m), 1.45 (3H, s), 1.28–1.40 (2H, m), 1.25 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.08 (3H, s), 0.91–0.97 (1H, m), 0.66 (3H, s); LC-MS (流动相: A: H_2O (0.01% TFA); B: MeCN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2mL 分钟; 管柱: SunFire C18 50*4.6mm, 3.5 μm): $r_t = 2.19$ 分钟, $m/z = 493.2 [\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度 = 100% (214, 254nm)。

[0333] 实施例8.



[0335] 在雷公藤红素 (200mg, 0.444mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入 $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (72.4mg, 0.888mmol)、HATU (338mg, 0.888mmol), 然后加入 NEt_3 (134.8mg, 0.186mmol, 1.332mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/ EtOAc = 1:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (101.4mg, 0.212mmol, 产率 = 48%)。 $^1\text{H NMR}$: δ (400MHz、 CDCl_3): 7.02 (1H, dd, J = 7.2、1.2Hz), 6.96 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 1.2Hz), 6.36 (1H, d, J = 7.2Hz), 3.00–3.25 (3H, br), 2.70–3.00 (3H, br), 2.32–2.46 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.06–2.20 (2H, m), 1.48–1.93 (9H, m), 1.46 (3H, s), 1.30–1.36 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.14 (3H, s), 0.95–1.01 (1H, m), 0.54 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2ml/分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7 μm): rt = 1.96 分钟, m/z = 478.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度 = 100% (214, 254nm)。

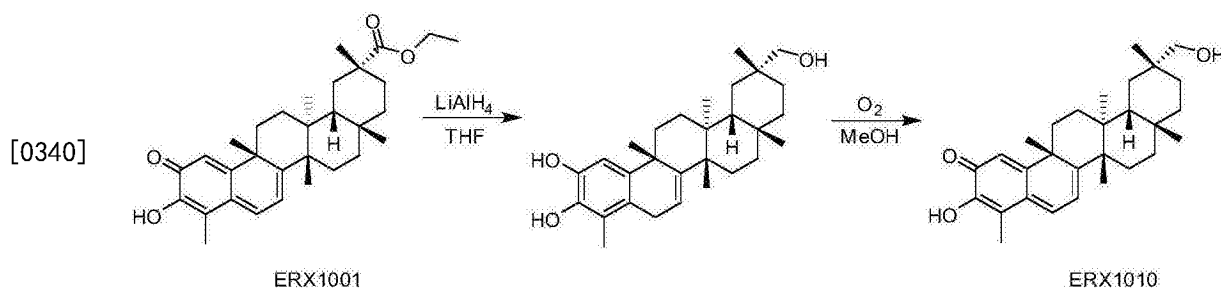
[0336] 实施例9.



[0338] 在雷公藤红素乙酯 ERX1001 (200mg, 0.418mmol) 的丙酮 (4mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (115mg, 0.836mmol), 然后加入 MeI (1mL)。反应在 40℃ 加热过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/ EtOAc = 2:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (120mg, 0.244mmol, 产率 = 58%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 6.98 (1H, d, J = 7.2、1.2Hz), 6.43 (1H, d, J = 1.2Hz), 6.30 (1H, d, J = 7.2Hz), 3.90–4.06 (2H, m), 3.85 (3H, s), 2.44 (1H, d, J = 15.8Hz), 2.22 (3H, s), 2.00–2.22 (3H, m), 1.77–1.92 (3H, m), 1.48–1.72 (6H, m), 1.45 (3H, s), 1.32–1.42 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.17 (3H, s), 1.10 (3H, s), 0.93–1.00 (1H, m), 0.58 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.4 分钟; 流量: 2.3ml/分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5 μm): rt = 2.78 分钟, m/z = 493.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯

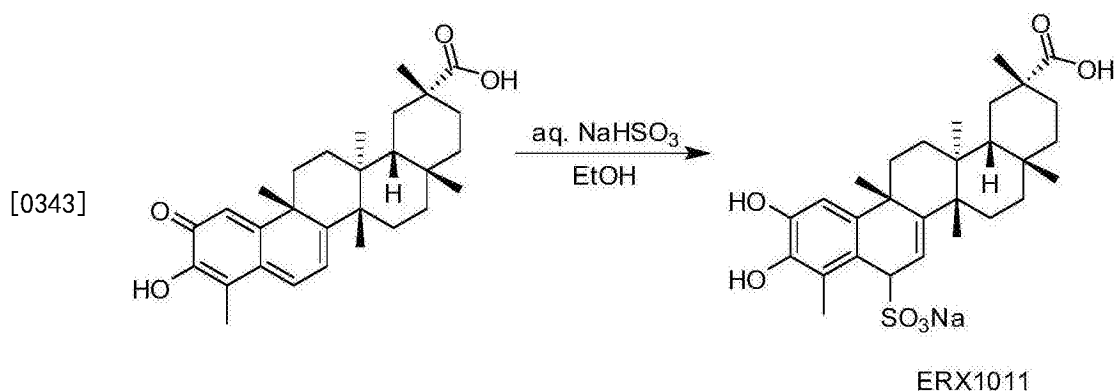
度=100% (214、254nm)。

[0339] 实施例10.



[0341] 在雷公藤红素乙酯ERX1001 (160mg, 0.33mmol) 的THF (20mL) 溶液中分批加入LiAlH₄ (50.8mg, 1.33mmol)。将反应在室温搅拌过夜。通过加入H₂O (5mL) 淬灭反应并用0.1M HCl酸化至pH 6-7。然后将溶液用EtOAc (200mL) 稀释, 过滤除去固体。滤液用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩, 得到粗品中间体。将粗制中间体溶于MeOH (10mL) 中并用O₂气球氧化并在40℃加热过夜。将溶液真空浓缩并将残余物通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=2:1) 纯化, 得到呈红色固体的产物 (58.5mg, 0.134mmol, 产率=41% (2个步骤))。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃): 7.03 (1H, dd, J=7.1、1.2Hz), 6.97 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=1.2Hz), 6.38 (1H, d, J=7.1Hz), 3.43 (1H, dd, J=10.5、5.5Hz), 3.22 (1H, dd, J=10.5、4.3Hz), 2.21 (3H, s), 2.09-2.16 (1H, m), 2.01 (1H, s), 1.54-1.94 (9H, m), 1.45 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.24-1.50 (4H, m), 1.19 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.94-1.00 (1H, m), 0.80 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA)、B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5%至95% B于1.7分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=2.48分钟, m/z=437.3 [M+H]⁺, 纯度=100% (214、254nm)。

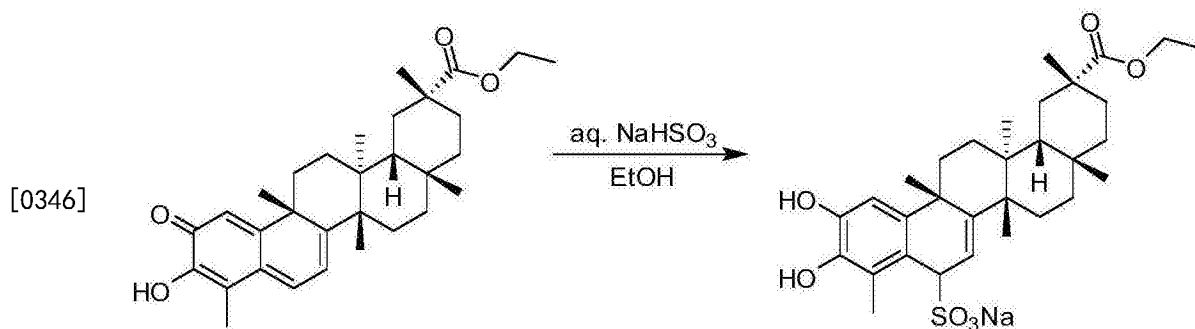
[0342] 实施例11.



[0344] 在雷公藤红素 (500mg, 1.11mmol) 的EtOH (10mL) 溶液中加入5mL H₂O 溶液中的NaHSO₃ (127mg, 1.22mmol)。反应在室温搅拌3小时。该溶液变成近乎无色透明。将溶液在40℃下真空浓缩至干, 得到白色粉末。加入足够的EtOH以溶解粗产物。将溶液过滤并将滤液真空浓缩 (<40℃) 至约10mL。该溶液在冰箱中保存过夜。将固体过滤并溶于水中。冷冻干燥后, 得到呈白色固体的纯产物 (114.7mg, 0.207mmol, 产率=18.6%)。¹HNMR: δ (400MHz、d₆-DMSO): 12.10 (1H, br), 8.84 (1H, br), 7.69 (1H, br), 6.56 (1H, br), 5.78 (1H, d, J=6.3Hz), 4.44 (1H, d, J=6.3Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.75-2.07 (4H, m), 1.61 (3H, s), 1.20-1.60 (9H, m), 1.17 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.80-0.88 (1H, m), 0.60 (3H, s);

LC-MS (流动相:A:水 (10mM碳酸氢铵);B:CAN;梯度:5%至95%B于1.5分钟;流量:2.0ml分钟;管柱:XBridge C18,4.6*50mm,3.5um):rt=1.48 分钟,m/z=530.8[M-Na]⁻(负离子),纯度=95.47% (214nm)。

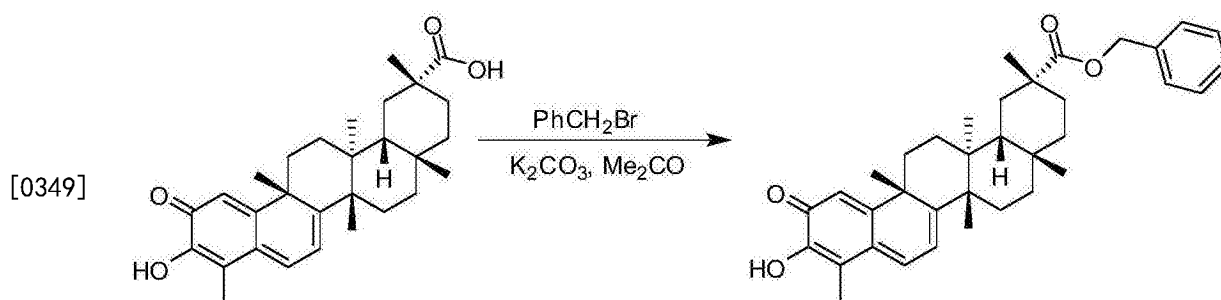
[0345] 实施例12.



ERX1012

[0347] 在雷公藤红素乙酯 (500mg,1.045mmol) 的EtOH (10mL) 溶液中加入 5mL H₂O溶液中的NaHSO₃ (119.6mg,1.149mmol)。将反应在室温搅拌过夜。溶液变成浅黄色。将溶液在40℃下真空浓缩至干燥。将残余物用CH₂Cl₂ (4×10mL) 洗涤,溶于足量水中,冻干过夜,得到呈淡黄色的固体产物 (487.6mg,0.837mmol,产率=80%)。产品可能会在空气中逐渐氧化。¹HNMR:δ (400MHz、d₆-DMSO):8.78 (1H,s),7.62 (1H,s),6.57 (1H,s),5.80 (1H,d,J=5.9Hz),4.46 (1H,d,J=5.9Hz),3.80-3.94 (2H,m),2.34 (1H,d,J=15.5Hz),2.20 (3H,s),1.76-2.10 (4H,m),1.62 (3H,s),1.27-1.65 (9H,m),1.18 (3H,s),1.10 (3H,s),1.08 (3H,t,J=7.2Hz),1.06 (3H,s),0.84-0.92 (1H,m),0.45 (3H,s);LC-MS (流动相:A:水 (10mM碳酸氢铵);B:ACN;梯度:5%至95%B于1.5分钟;流量:2.0ml分钟;管柱:XBridge;C18,4.6*50mm,3.5um):rt=1.83分钟,m/z=558.8[M-Na]⁻(负离子),纯度=95.93% (214nm)。

[0348] 实施例13.

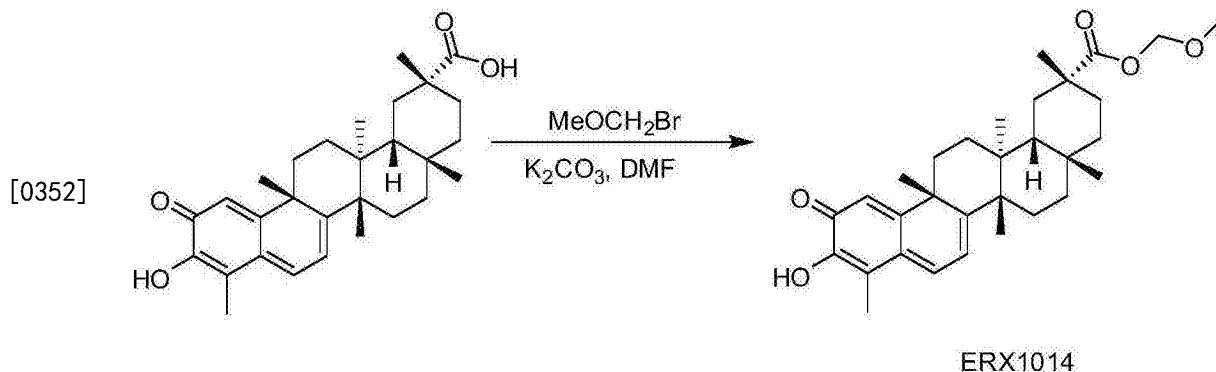


ERX1013

[0350] 在雷公藤红素 (200mg,0.444mmol) 的丙酮 (5mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (184mg,1.332mmol),然后加入PhCH₂Br (83.5mg,0.058mL,0.488mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释,用盐水 (100mL) 洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物,得到粗产物。但它不够纯粹。然后将粗产物用石油醚在60℃加热两次进行洗涤,得到呈黄色固体的产物 (40.6mg,0.0751mmol,产率=17%)。¹HNMR:δ (400MHz、CDCl₃):7.27-7.36 (5H,m),7.01 (1H,d,J=6.9Hz),6.98 (1H,s),6.48 (1H,s),6.33 (1H,d,J=6.9Hz),5.01 (1H,AB,J=12.3Hz),4.94 (1H,AB,J=12.3Hz),2.44 (1H,d,J=15.7Hz),2.20-2.28 (1H,m),2.22 (3H,s),1.82-2.12 (3H,m),1.46-1.74

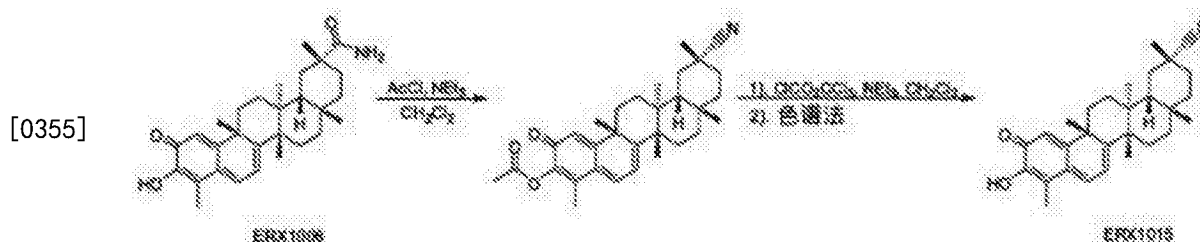
(8H,m), 1.42 (3H, s), 1.35-1.44 (1H,m), 1.24 (3H,s), 1.21 (3H,s), 1.09 (3H,s), 0.95-1.01 (1H,m), 0.51 (3H,s); LC-MS: (流动相:A:水 (0.01% TFA); B:ACN (0.01% TFA); 梯度: 5%至95%B于1.4分钟; 流量:2.3ml/分钟; 管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=2.91分钟, m/z=541.3 $[M+H]^+$, 纯度=97.41% (214nm), 100% (254nm)。

[0351] 实施例14.



[0353] 在雷公藤红素 (200mg, 0.444mmol) 的DMF (2mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (123mg, 0.888mmol), 然后加入MeOCH₂Br (61mg, 0.04mL, 0.488mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:2) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (10.0mg, 0.0202mmol, 产率=4.6%)。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃): 7.02 (1H, d, J=7.0Hz), 6.97 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.35 (1H, d, J=7.0Hz), 5.20 (1H, AB, J=5.9Hz), 5.07 (1H, AB, J=5.9Hz), 3.44 (3H, s), 2.45 (1H, d, J=15.6Hz), 2.21 (3H, s), 1.30-2.26 (13H, m), 1.45 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.96-1.02 (1H, m), 0.60 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (10mM 碳酸氢铵); B:ACN; 梯度:5%至95%B于1.5分钟; 流量:2.0ml/分钟; 管柱:XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5um; rt=2.75分钟, m/z=463.3 $[M-OMe]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0354] 实施例15.



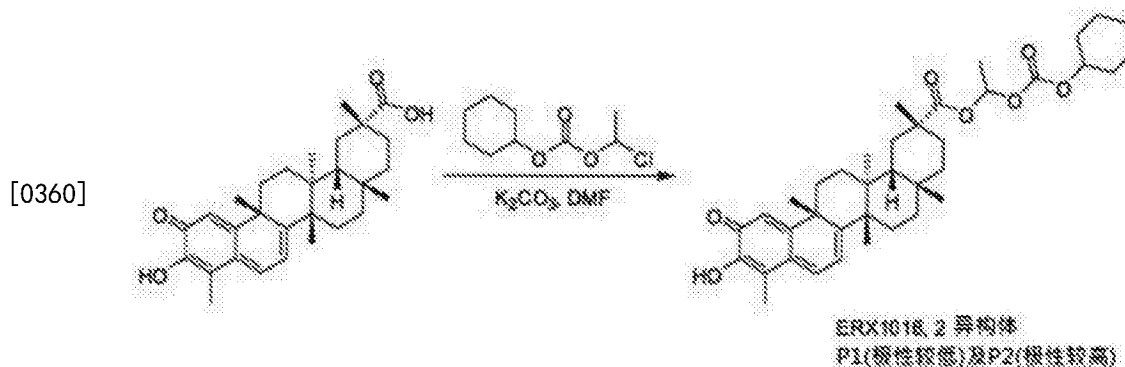
[0356] 在ERX1006 (1.0g, 2.22mmol) 的CH₂Cl₂ (10mL) 溶液中加入 NEt₃ (449mg, 0.62mL, 4.44mmol), 然后加入AcCl (261mg, 0.24mL, 3.33mmol)。将反应在室温搅拌1小时。通过加入H₂O (5mL) 淬灭反应。然后将溶液用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的中间体 (910mg, 1.92mmol, 产率=90%)。

[0357] 在中间体 (590mg, 1.2mmol) 的CH₂Cl₂ (20mL) 溶液中滴加 ClCO₂CCl₃ (475mg, 2.4mmol), 然后滴加NEt₃ (242mg, 0.33mL, 2.4mmol)。将反应在室温搅拌过夜。通过加入H₂O (5mL) 淬灭反应。然后将溶液用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 然后反相制备型-HPLC, 得到

红色固体形式的中间体(120mg, 0.278mmol, 产率=23%)。

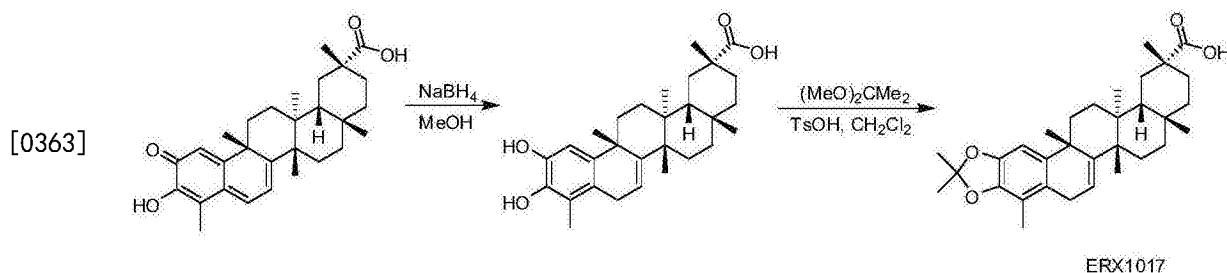
[0358] 在ERX1006 (650mg, 1.446mmol) 的CH₂Cl₂ (20mL) 溶液中加入 (MeO)₂P(O)Cl (1044mg, 0.78mL, 7.23mmol), 然后加入NEt₃ (732mg, 0.726mL, 7.23mmol)。将反应在室温搅拌过夜。通过加入H₂O (5mL) 淬灭反应。然后将溶液用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (CH₂Cl₂/MeOH=30:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (321mg, 0.744mmol, 产率=51%)。¹HNMR: δ (400MHz, CDCl₃): 7.02 (1H, dd, J=7.1, 1.4Hz), 6.97 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=1.3Hz), 6.37 (1H, d, J=7.5Hz), 2.22 (3H, s), 1.55-2.20 (14H, m), 1.47 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.09-1.15 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.03 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01% TFA); B:ACN (0.01% TFA); 梯度:5%至95%B于1.4分钟; 流量:2.3ml/分钟; 管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=2.38分钟, m/z=432.3 [M+H]⁺, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0359] 实施例16.



[0361] 在雷公藤红素 (300mg, 0.666mmol) 的DMF (4mL) 溶液中加入K₂CO₃ (184mg, 1.332mmol), 然后加入碳酸1-氯乙基环己酯 (151mg, 0.134mL, 0.732mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:2) 纯化两次以提供呈黄色固体的异构体1 (极性较低, 29.7mg, 0.0478mmol, 产率=7.2%) 和异构体2 (极性较高, 20.0mg, 0.0322mmol, 产率=4.8%)。异构体1:¹HNMR: δ (400MHz, CDCl₃): 7.02 (1H, dd, J=7.3, 1.1Hz), 6.98 (1H, s), 6.74 (1H, q, J=5.5Hz), 6.55 (1H, d, J=1.1Hz), 6.35 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 2.41 (1H, d, J=16.1Hz), 2.20 (3H, s), 1.00-2.20 (23H, m), 1.46 (3H, s), 1.45 (3H, d, J=5.5Hz), 1.27 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.93-1.00 (1H, m), 0.61 (3H, s); LC-MS: SP-0012508-089-1-01262-LCMSA043流动相:A:水 (10mM碳酸氢铵); B:ACN; 梯度:5%至95%B于1.5分钟; 流量:2.0ml/分钟; 管柱:XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=3.11分钟, m/z=477.4 [M-C₆H₁₁OCO₂]⁺, 纯度=100% (214, 254nm)。异构体2:¹HNMR: δ (400MHz, CDCl₃): 7.02 (1H, dd, J=7.1, 1.1Hz), 6.97 (1H, s), 6.67 (1H, q, J=5.4Hz), 6.52 (1H, d, J=1.1Hz), 6.35 (1H, d, J=7.1 Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 2.41 (1H, d, J=15.9Hz), 2.21 (3H, s), 1.05-2.25 (23H, m), 1.46 (3H, d, J=5.4Hz), 1.45 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.10 (3H, s), 0.94-1.01 (1H, m), 0.60 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (10mM碳酸氢铵); B:ACN; 梯度:5%至95%B于1.5分钟; 流量:2.0ml/分钟; 管柱:XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=3.12分钟, m/z=477.3 [M-C₆H₁₁OCO₂]⁺, 纯度=94.91% (254nm)。

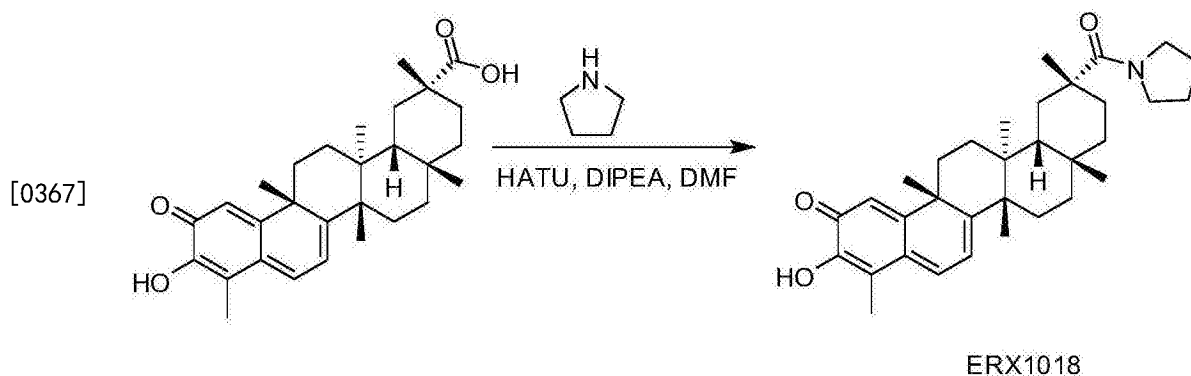
[0362] 实施例17.



[0364] 在0℃,在雷公藤红素(1.8g,4.0mmol)的MeOH(20mL)溶液中分批加入NaBH₄(1.52g,40mmol)。反应在室温搅拌30分钟。溶液变成红色变成无色。反应用0.1M HCl中止并中和至pH=7。然后将混合物用CH₂Cl₂(2×100mL)萃取,并将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩,得到呈白色固体的粗品中间体(500mg,1.104mmol,Yd=28%)。

[0365] 在粗品中间体(300mg,0.66mmol)的CH₂Cl₂(20mL)溶液中加入(MeO)₂CMe₂(690mg,6.6mmol),然后加入TsOH(12mg,0.066mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将该溶液用CH₂Cl₂(200mL)稀释,用盐水(100mL)洗涤,经Mg₂SO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的产物(230mg,0.467mmol,产率=71%)。¹HNMR:δ(400MHz、CDCl₃):6.64(1H,s),5.73(1H,dd,J=6.0、1.5Hz),3.27(1H,dd,J=20.8、6.3Hz),2.98(1H,d,J=20.8Hz),2.41(1H,d,J=15.7Hz),2.10(3H,s),1.95-2.15(4H,m),1.69(3H,s),1.64(3H,s),1.24-1.85(9H,m),1.30(3H,s),1.20(3H,s),1.17(3H,s),1.05(3H,s),0.84-0.91(1H,m),0.68(3H,s);LC-MS(流动相:A:水(0.01%TFA);B:ACN(0.01%TFA);梯度:5%至95%B于1.2分钟;流量:2.2ml/分钟;管柱:Poroshell 120 EC-C18,4.6*30mm,2.7um):rt=2.34分钟,m/z=493[M+H]⁺,纯度=100%(214、254nm)。

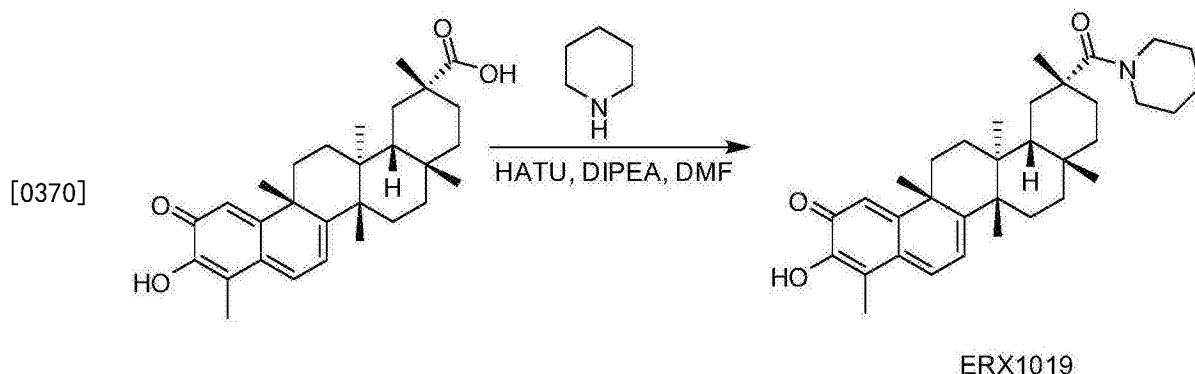
[0366] 实施例18.



[0368] 在雷公藤红素(200mg,0.444mmol)的DMF(10mL)溶液中加入吡咯烷(63mg,0.074mL,0.888mmol)、HATU(185mg,0.48mmol),然后加入DIPEA(115mg,0.16mL,0.88mmol)。将反应在室温搅拌1小时。然后将溶液用CH₂Cl₂(200mL)稀释,用H₂O(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,得到呈红色固体的产物(140mg,0.278mmol,产率=63%)。¹HNMRδ(400MHz、CDCl₃):7.03(1H,dd,J=7.2、1.0Hz),6.96(1H,s),6.53(1H,d,J=1.0Hz),6.35(1H,d,J=7.2Hz),3.56-3.70(2H,m),3.39-3.50(1H,m),3.19-3.29(1H,m),2.34-2.44(2H,m),2.22(3H,s),2.09-2.20(2H,m),1.47-1.97(12H,m),1.46(3H,s),1.23-1.33(2H,m),1.27(3H,s),1.22(3H,s),1.13(3H,s),0.94-1.10(1H,m),0.55(3H,s);LC-MS:流动相:A:水

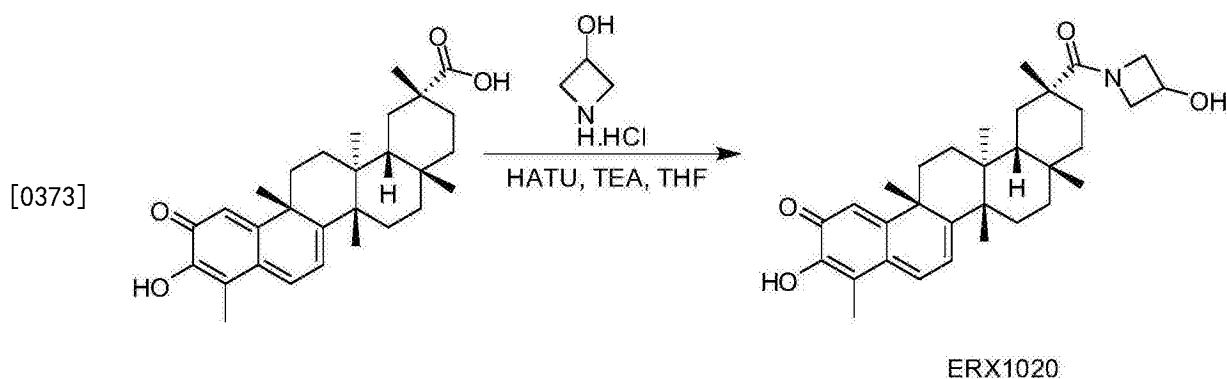
(0.01% TFA) : B: ACN (0.01% TFA) ; 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2 ml 分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7um : rt = 2.01 分钟, $m/z = 504.4 [M+H]^+$, 纯度 = 100% (214、254nm)。

[0369] 实施例19.



[0371] 在雷公藤红素 (200mg, 0.444mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入哌啶 (76mg, 0.888mmol)、HATU (185mg, 0.48mmol), 然后加入 DIPEA (115mg, 0.16mL, 0.88mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用水 ($2 \times 100mL$), 然后用盐水 (100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (95mg, 0.188mmol, 产率 = 42%)。 1H NMR: δ (400MHz, $CDCl_3$) : 7.04 (1H, d, $J = 7.2Hz$), 6.97 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J = 7.2Hz$), 2.90–4.10 (4H, br), 2.28–2.42 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.05–2.21 (2H, m), 1.24–1.92 (16H, m), 1.46 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.14 (3H, s), 0.94–1.01 (1H, m), 0.60 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA) ; B: ACN (0.01% TFA) ; 梯度: 5% 至 95% B 于 1.4 分钟; 流量: 2.3ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um) : rt = 2.63 分钟, $m/z = 518.5 [M+H]^+$, 纯度 = 100% (214、254nm)。

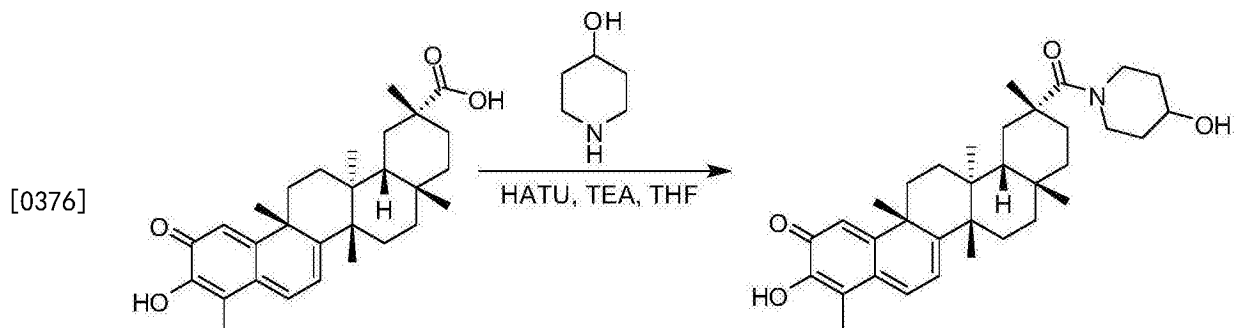
[0372] 实施例20.



[0374] 在雷公藤红素 (200mg, 0.444mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入 3-羟基吡咯啉盐酸盐 (97mg, 0.888mmol)、HATU (338mg, 0.888mmol), 然后加入 NEt_3 (180mg, 0.25mL, 1.776mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 1:4) 和反相制备型 HPLC 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (80.5mg, 0.159mmol, 产率 = 36%)。 1H NMR: δ (400MHz, $CDCl_3$) : 7.05 (1H, d, $J = 7.2Hz$), 6.93 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J = 7.2Hz$), 4.50–4.60 (2H, m), 3.55–4.30 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.82–2.28 (6H, m), 1.46–1.74 (6H, m), 1.43 (3H, s), 1.20–

1.34 (2H,m) , 1.25 (3H,s) , 1.14 (3H, s) , 1.11 (3H,s) , 0.94-1.01 (1H,m) , 0.64&0.60 (3H,s) ; LC-MS (流动相:A:水 (10mM碳酸氢铵);B:ACN;梯度:5%至95%B于1.5 分钟;流量:2.0ml 分钟;管柱:XBridge C18,4.6*50mm,3.5um):rt= 2.34分钟,m/z=556.4[M+H]⁺,纯度=100% (214、254nm)。

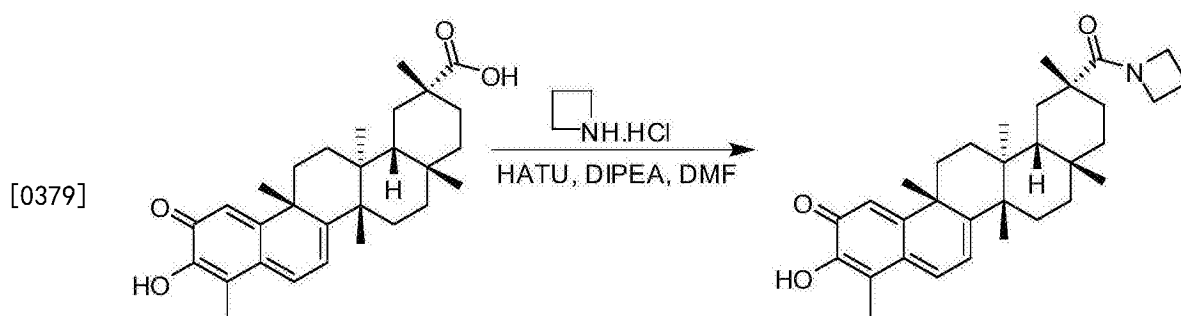
[0375] 实施例21.



ERX1021

[0377] 在雷公藤红素 (300mg,0.666mmol) 的 THF (7.5mL) 溶液中加入 4-羟基哌啶 (135mg, 1.33mmol)、HATU (507mg,1.33mmol), 然后加入 NEt₃ (202 mg,0.28mL,2.0mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH₂Cl₂ (300mL) 稀释,用盐水 (100mL) 洗涤,用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:3) 和反相制备型-HPLC 纯化残余物,得到呈黄色固体的产物 (34.8mg,0.0652mmol,产率=9.8%)。¹HNMR:δ (400MHz、CDCl₃):7.03 (1H,d,J=7.1Hz),6.96 (1H,s),6.53 (1H,s),6.36 (1H,d,J=7.1Hz),4.0-4.4 (1H,br),3.94 (1H,s),3.0-3.9 (2H,br),2.00-2.40 (3H,m),2.22 (3H,s),1.20-1.95 (17H,m),1.46 (3H,s),1.29 (3H,s),1.28 (3H,s),1.15 (3H, s),0.95-1.02 (2H,m),0.58 (3H,s);LC-MS (流动相:A:水 (10mM 碳酸氢铵);B:ACN;梯度:5%至95%B于1.5分钟;流量:2.0ml 分钟;管柱:XBridge C18,4.6*50mm,3.5um):rt=2.41分钟,m/z=534.3 [M+H]⁺,纯度=96.7% (214nm),100% (254nm)。

[0378] 实施例22.

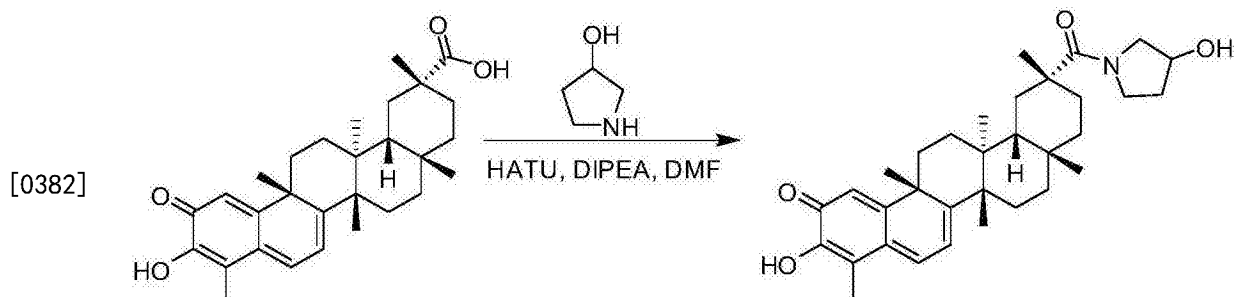


ERX1022

[0380] 在雷公藤红素 (150mg,0.33mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入 吡丁啶盐酸盐 (62mg, 0.67mmol)、HATU (139mg,0.36mmol), 然后加入 DIPEA (86mg,0.12mL,0.67mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH₂Cl₂ (200mL) 稀释,用盐水 (100mL) 洗涤,用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:4) 和反相制备型-HPLC 纯化残余物,得到呈黄色固体的产物 (96mg,0.196mmol,产率=52%)。¹HNMR:δ (400MHz、CDCl₃):7.04 (1H,d,J=7.1Hz),6.97 (1H,s),6.56 (1H,s),6.36 (1H,d,J=7.1Hz),4.35-4.45 (2H,m),3.75-3.95

(2H,m), 2.22 (3H,s), 1.50-2.30 (14H,m), 1.47 (3H,s), 1.28 (3H,s), 1.24-1.34 (2H,m), 1.15 (3H,s), 1.10 (3H,s), 0.93-1.00 (1H,m), 0.66 (3H,s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度:5%至95%B于1.4分钟;流量:2.3ml/分钟;管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5 μ m): rt=2.38分钟, m/z=490.4 $[M+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

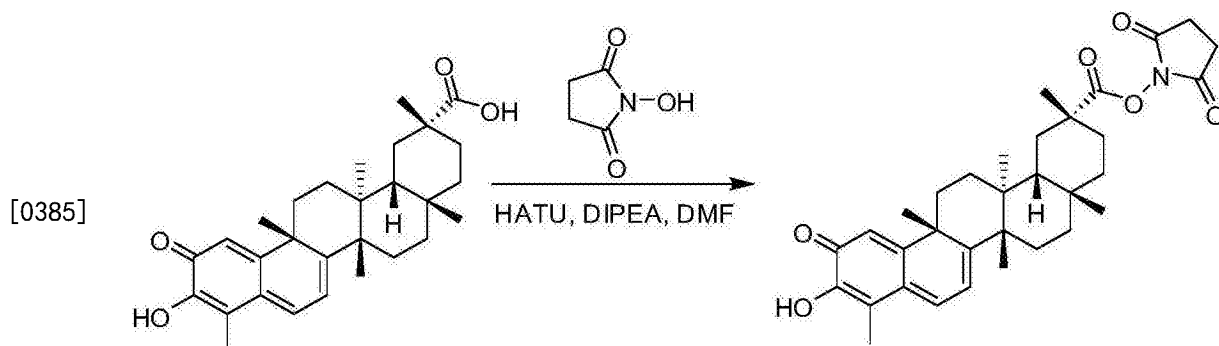
[0381] 实施例23.



ERX1023

[0383] 在雷公藤红素 (300mg, 0.666mmol) 的DMF (10mL) 的溶液中加入3-羟基吡咯烷 (116mg, 1.33mmol)、HATU (279mg, 0.73mmol), 然后加入DIPEA (172mg, 0.24mL, 1.33mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用CH₂Cl₂ (300mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:5) 纯化, 得到呈黄色固体的产物 (110mg, 0.212mmol, 产率=32%)。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃): 7.04 (1H, d, J=7.0Hz), 6.95 (1H, s), 6.51&6.46 (1H, s), 6.35 (1H, d, J=7.0Hz), 4.33-4.55 (1H, m), 3.15-3.95 (1H, m), 2.50-3.05 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.20-2.50 (16H, m), 1.27 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.13 (3H, s), 0.93-1.01 (1H, m), 0.61&0.59&0.53 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度:5%至95%B于1.4分钟;流量:2.3ml/分钟;管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5 μ m): rt=2.23分钟, m/z=520.3 $[M+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0384] 实施例24.

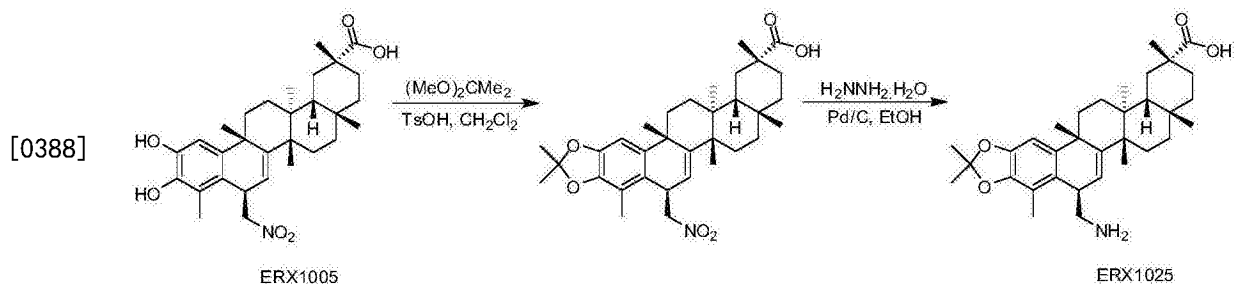


ERX1024

[0386] 在雷公藤红素 (200mg, 0.444mmol) 的DMF (15mL) 溶液中加入N-羟基琥珀酰亚胺 (153mg, 1.33mmol)、HATU (185mg, 0.48mmol), 然后加入DIPEA (115mg, 0.16mL, 0.89mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用CH₂Cl₂ (300mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (CH₂Cl₂/MeOH=40:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (80mg, 0.146mmol, 产率=33%)。¹HNMR: δ (400 MHz、CDCl₃): 7.01 (1H, dd, J=7.2, 1.0Hz), 6.98 (1H, s), 6.57 (1H, d, J=1.0Hz), 6.35 (1H, d, J=7.2Hz), 2.70-2.90 (4H, m), 2.57 (1H,

d, $J=15.9\text{Hz}$), 2.28-2.35 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.48-2.20 (11H, m), 1.46 (6H, s), 1.25-1.30 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.99-1.06 (1H, m), 0.71 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7um): $r_t=1.97$ 分钟, $m/z=548.3 [M+H]^+$, 纯度 = 100% (214nm), 97.26% (254nm)。

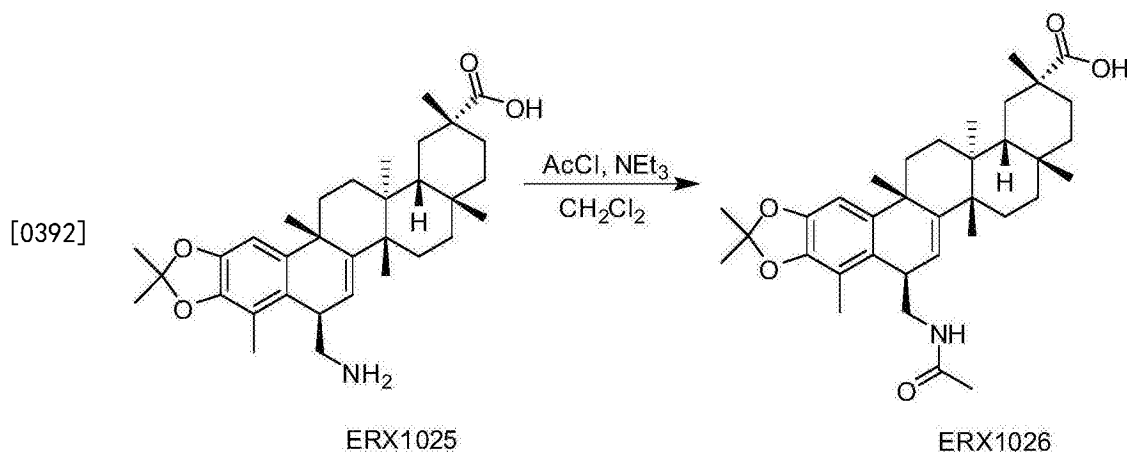
[0387] 实施例25.



[0389] 在ERX1005 (500mg, 0.97mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液中加入 $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$ (1.01g, 9.7mmol), 随后加入p-TsOH.H₂O (18mg, 0.1mmol)。将反应在室温搅拌过夜。该溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (100mL) 溶液洗涤, 接着盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/EtOAc = 10:1) 纯化残余物, 得到呈白色固体的中间体 (350mg, 0.635mmol, 产率=65%)。

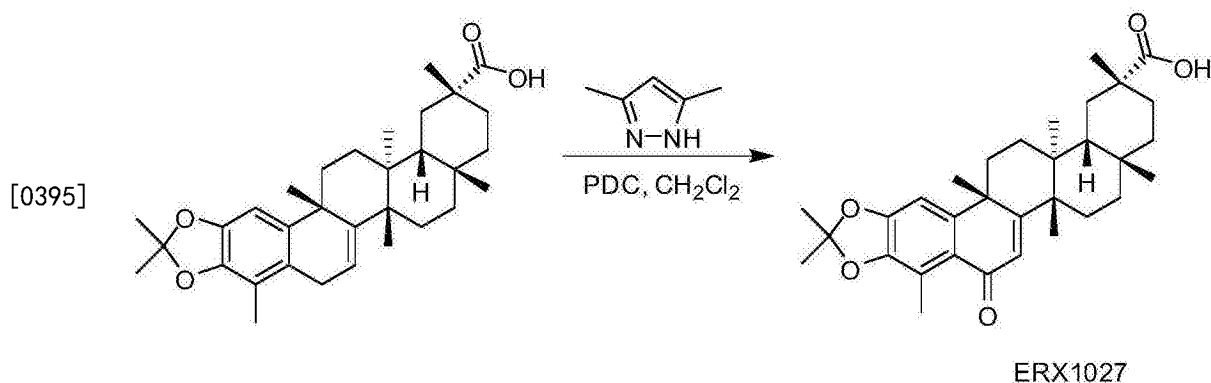
[0390] 在中间体 (300mg, 0.54mmol) 的EtOH (20mL) 溶液中加入Pd/C (50mg), 接着加入 $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (270mg, 5.4mmol)。反应在75℃搅拌过夜。将反应溶液过滤并真空浓缩。将残余物用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 依次用水 (2×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=30:1$) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物 (160mg, 0.29mmol, 产率=57%)。¹HNMR δ (400MHz、d₄-MeOD): 6.63 (1H, s), 5.90 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.53-3.60 (1H, m), 3.01 (1H, dd, $J=12.0, 3.4\text{Hz}$), 2.43-2.55 (2H, m), 2.02-2.26 (3H, m), 2.06 (3H, s), 1.79-1.95 (3H, m), 1.54-1.76 (6H, m), 1.67 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.43-1.51 (1H, m), 1.30-1.40 (2H, m), 1.29 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.10 (3H, s), 0.85-0.92 (1H, m), 0.82 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.7 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): $r_t=1.98$ 分钟, $m/z=522.3 [M+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0391] 实施例26.



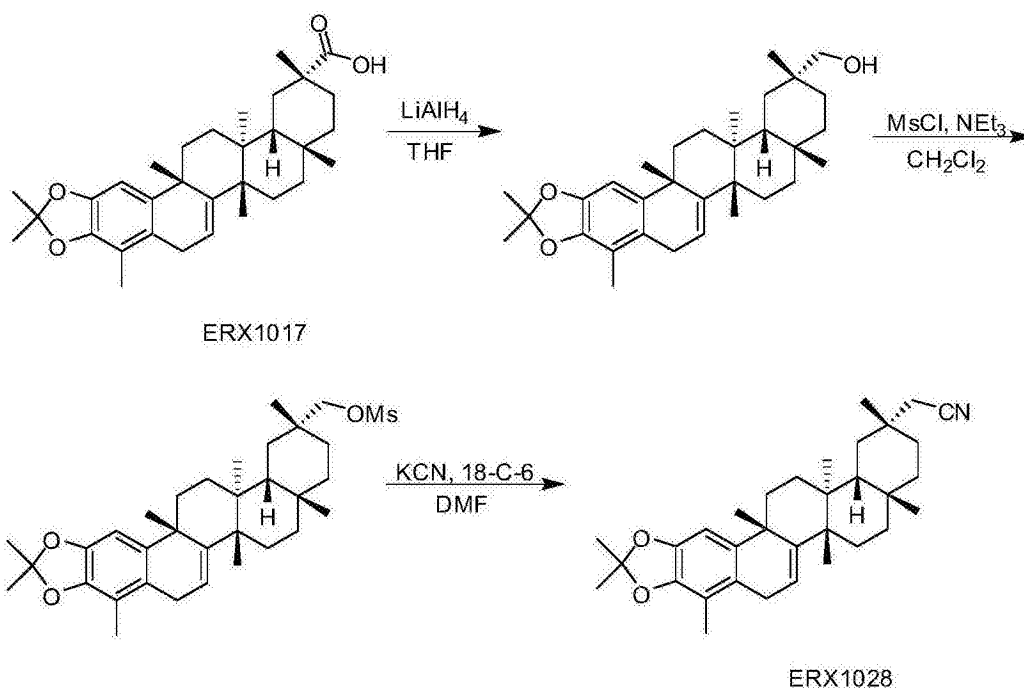
[0393] 在ERX1025 (90mg, 0.17mmol) 的CH₂Cl₂ (10mL) 溶液中加入NEt₃ (34mg, 0.34mmol), 然后加入AcCl (20mg, 0.26mmol)。反应在室温搅拌30分钟。溶液用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃溶 (50mL) 液洗涤, 然后用盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=10:1) 纯化, 得到呈白色固体的产物 (60mg, 0.106mmol, 产率=63%)。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃): 6.64 (1H, s), 6.24 (1H, t, J=5.6Hz), 5.67 (1H, d, J=6.5Hz), 3.68-3.75 (1H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 2.39 (1H, d, J=16.0 Hz), 2.27 (3H, s), 1.98-2.12 (2H, m), 2.05 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.04-1.82 (12H, m), 1.16 (6H, s), 1.01 (3H, s), 0.72-0.80 (1H, m), 0.45 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (10mM 碳酸氢铵); B: ACN; 梯度: 5% 至 95% B 于 1.5 分钟; 流量: 2.0ml 分钟; 管柱: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt= 2.17 分钟, m/z=564.4 [M+H]⁺, 纯度=100% (214、254nm)。

[0394] 实施例27.



[0396] 在SM (860mg, 1.746mmol) 的CH₂Cl₂ (20mL) 溶液中加入3,5-二甲基吡唑 (336mg, 3.492mmol), 然后加入PDC (647mg, 1.746mmol)。将反应在室温搅拌过夜。溶液经硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯=4:1) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物 (410mg, 0.809mmol, 产率=46%)。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃): 6.72 (1H, s), 6.24 (1H, s), 2.55 (3H, s), 2.41 (1H, d, J=15.6Hz), 1.25-2.20 (13H, m), 1.70 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.91-0.99 (1H, m), 0.66 (3H, s); LC-MS (流动相: A: H₂O (0.01% TFA); B: MeCN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2ml 分钟; 管柱: SunFire C18 50*4.6mm, 3.5um): rt=2.39 分钟, m/z=507.3 [M+H]⁺, 纯度=99.28% (214nm), 100% (254nm)。

[0397] 实施例28.



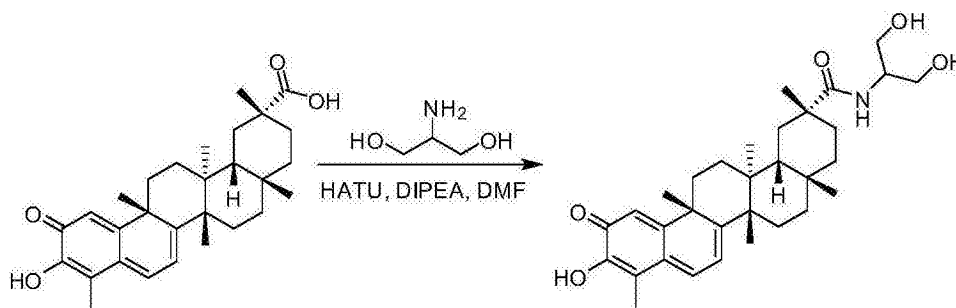
[0399] 在ERX1017 (300mg, 0.61mmol) 的THF (10mL) 溶液中分批加入 LiAlH_4 (70mg, 1.83mmol)。将反应在室温搅拌1小时。加入水 (5mL) 淬灭反应。该溶液用EtOAc (200mL) 稀释, 过滤。分离滤液, 有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/ EtOAc=10:1) 纯化残余物, 得到呈白色固体的中间体 (180mg, 0.376mmol, 产率=62%)。

[0400] 在中间体 (150mg, 0.31mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液中加入 NEt_3 (63mg, 0.62mmol), 然后加入MsCl (71mg, 0.62mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将该溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/EtOAc=10:1) 纯化残余物, 得到呈白色固体的中间体 (160mg, 0.287mmol, 产率=93%)。

[0401] 在中间体 (170mg, 0.305mmol) 的DMF (5mL) 的溶液中加入KCN (99mg, 1.528mmol) 和18-冠醚-6 (403mg, 1.528)。反应在微波反应器中于 120°C 加热6小时。将溶液用EtOAc (200mL) 稀释, 依次用水 ($2 \times 100\text{mL}$) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 HPLC纯化, 得到呈白色固体的产物 (110mg, 0.226mmol, 产率=74%)。 ^1H NMR: δ (400MHz, CDCl_3): 6.65 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J=20.8, 6.3\text{Hz}$), 3.01 (1H, d, $J=20.1\text{Hz}$), 2.46 (1H, AB, $J=16.5\text{Hz}$), 2.19 (1H, AB, $J=16.5\text{Hz}$), 2.11 (3H, s), 2.00–2.07 (2H, m), 1.50–1.85 (9H, m), 1.68 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.25–1.38 (3H, m), 1.31 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.14 (3H, s), 0.97–1.03 (1H, m), 0.87 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01%TFA); B:ACN (0.01%TFA); 梯度:5%至95%B于1.2分钟; 流量:2.2ml/分钟; 管柱:Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7 μm): $\text{rt}=2.35$ 分钟、无MS峰整合, 纯度=100% (214、254nm)。

[0402] 实施例29.

[0403]

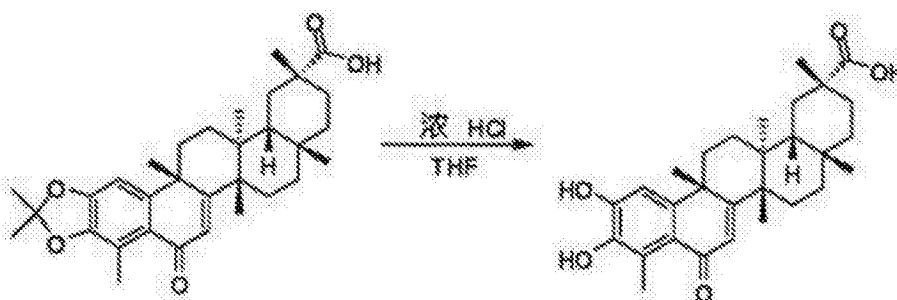


ERX1023

[0404] 在雷公藤红素 (150mg, 0.33mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入 2-氨基-1,3-丙二醇 (91mg, 1.0mmol), HATU (139mg, 0.36mmol), 接着 DIPEA (129mg, 0.17mL, 1.0mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用水 ($2 \times 100\text{mL}$), 盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=8:1$) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (60mg, 0.115mmol, 产率=35%)。 ^1H NMR δ (400MHz, CDCl_3): 7.03 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.00 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, s), 6.35 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.45-3.90 (5H, m), 3.00-3.45 (2H, m), 2.43 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 2.21 (3H, s), 1.47-2.18 (12H, m), 1.43 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.24-1.28 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.95-1.05 (1H, m), 0.66 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA) B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.4 分钟; 流量: 2.3ml/分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): $\text{rt}=2.08$ 分钟, $\text{m/z}=524.3 [\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度=95.73% (214nm)。

[0405] 实施例30.

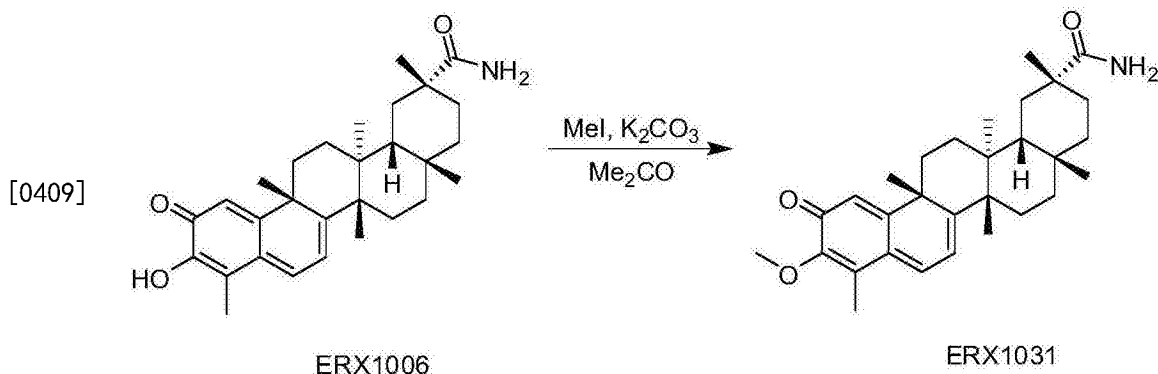
[0406]



ERX1030

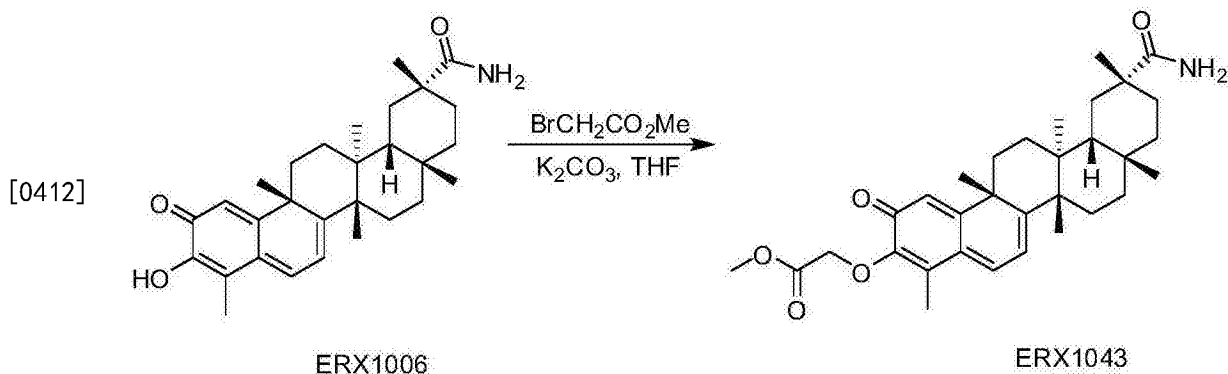
[0407] 在 SM (90mg, 0.178mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入浓盐酸 HCl (1mL)。反应在 70°C 下搅拌 2 天。然后真空除去大部分 THF 溶剂。将残余物用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 分离水层, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:1$) 纯化残余物, 得到呈淡黄色固体的产物 (4.4mg, 0.00943mmol, 产率=5.3%)。 ^1H NMR δ (400MHz, CD_3OD): 6.86 (1H, s), 6.18 (1H, s), 4.62 (2H, br), 2.55 (3H, s), 1.40-2.50 (14H, m), 1.54 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.13 (3H, s), 0.93-1.00 (1H, m), 0.76 (3H, s); LC-MS (流动相: A: H_2O (0.01% TFA) B: MeCN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2ml/分钟; 管柱: SunFire C18 50*4.6mm, 3.5um): $\text{rt}=2.05$ 分钟, $\text{m/z}=467 [\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度=97.30% (214nm), 97.25% (254nm)。

[0408] 实施例31.



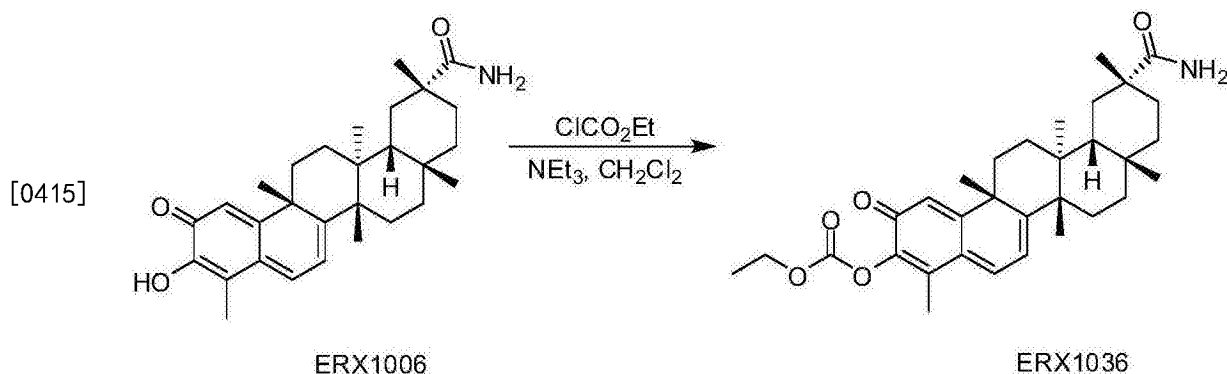
[0410] 在ERX1006 (60mg, 0.133mmol) 的丙酮(2mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (37mg, 0.267mmol), 然后加入MeI (1mL)。将反应在40℃搅拌过夜。用 CH_2Cl_2 (300mL) 稀释混合物, 用盐水(100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:2) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (38.4mg, 0.0826mmol, 产率=62%)。 1H NMR δ (400MHz、 $CDCl_3$): 6.96 (1H, dd, $J=7.0, 1.0$ Hz), 6.40 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 6.27 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 5.72 (1H, br), 5.55 (1H, br), 3.84 (3H, s), 2.40 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 2.22 (3H, s), 1.45–2.13 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.97–1.04 (1H, m), 0.73 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度:5%至95%B于1.4分钟; 流量:2.3ml 分钟; 管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): $rt=2.16$ 分钟, $m/z=464.3$ $[M+H]^+$, 纯度=100% (214、254nm)。

[0411] 实施例32.



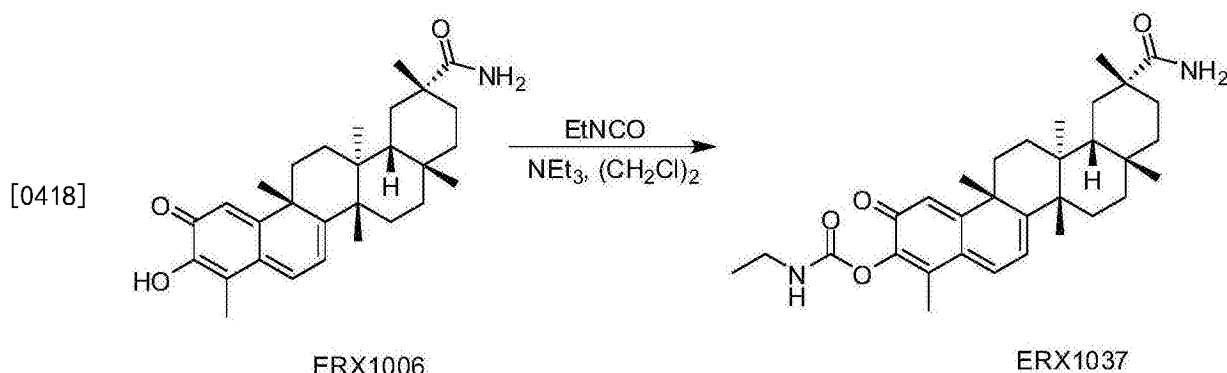
[0413] 在ERX1006 (100mg, 0.22mmol) 的THF (15mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (46mg, 0.33mmol), 然后加入 $BrCH_2CO_2Me$ (51mg, 0.032mL, 0.33mmol)。将反应在50℃搅拌过夜。用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释混合物, 用盐水(100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (40mg, 0.077mmol, 产率=35%)。 1H NMR δ (400MHz、 $CDCl_3$): 7.01 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 6.36 (1H, s), 6.29 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 5.70 (1H, br), 5.39 (1H, br), 4.85 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.40 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 2.31 (3H, s), 1.80–2.12 (7H, m), 1.46–1.72 (6H, m), 1.43 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.88–1.05 (1H, m), 0.74 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度:5%至95%B于1.4分钟; 流量:2.3ml 分钟; 管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): $rt=2.16$ 分钟, $m/z=522.3$ $[M+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0414] 实施例33.



[0416] 在0℃,在ERX1006 (300mg,0.667mmol)的CH₂Cl₂ (5mL) 溶液中滴加 Et₃N (135mg, 0.19mL,1.334mmol),然后逐滴加入ClCO₂Et (145mg, 0.13mL,1.334mmol)℃。将反应在室温搅拌过夜。用CH₂Cl₂ (300mL) 稀释混合物,用盐水 (200mL) 洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 纯化残余物,得到呈黄色固体的产物 (150.6mg, 0.289mmol,产率=43%)。¹HNMR δ (500MHz、CDCl₃):7.06 (1H,dd、J=7.0、1.0Hz),6.47 (1H, d,J=1.0Hz),6.33 (1H,d, J=7.0Hz),5.67 (1H,br),5.26 (1H,br),4.32 (2H,q、J=7.2Hz),2.39 (1H,d,J=15.6Hz),2.21 (3H,s),1.49-2.04 (13H,m),1.46 (3H,s),1.39 (1H,t、J=7.2Hz),1.27 (3H,s),1.21 (3H,s),1.12 (3H,s),0.99-1.05 (1H,m),0.76 (3H,s);LC-MS (流动相:A:水 (0.01%TFA);B:ACN (0.01%TFA);梯度:5%至95%B于1.4分钟;流量:2.3ml分钟;管柱:SunFire C18,4.6*50mm,3.5um):rt=2.15 分钟,m/z=522.3[M+H]⁺,纯度=100% (214、254nm)。

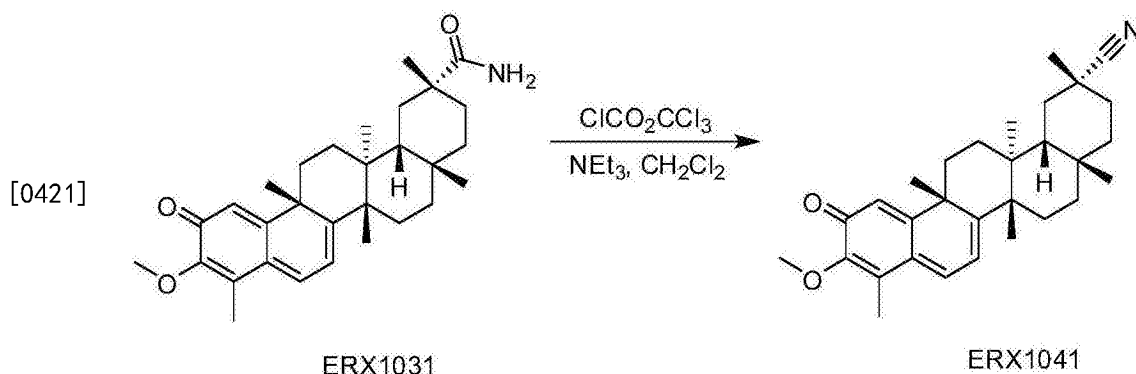
[0417] 实施例34.



[0419] 在ERX1006 (300mg,0.667mmol)的(CH₂Cl)₂ (10mL) 溶液中加入 Et₃N (202mg, 0.28mL,2.0mmol),然后加入EtNCO (142mg,0.158mL, 2.0mmol)。反应在55℃搅拌过夜。用CH₂Cl₂ (300mL) 稀释混合物,用盐水 (200mL) 洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (CH₂Cl₂ /MeOH=20:1) 纯化残余物以除去未反应的SM。然后将粗产物用20mL 乙酸乙酯在80℃加热。将固体过滤并且通过制备型TLC (乙酸乙酯/ CH₂Cl₂=3:1) 进行一步纯化,得到呈黄色固体的产物 (74.7mg, 0.143mmol,产率=22%)。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃):7.03 (1H, d,J=7.2Hz),6.45 (1H,s),6.31 (1H,d,J=7.2Hz),5.70 (1H、br),5.38 (1H,br),5.26 (1H,t、J=5.0Hz),3.26-3.45 (2H,m),2.38 (1H,d,J=15.7Hz),2.18 (3H,s),1.47-2.15 (13H,m),1.45 (3H,s),1.26 (3H,s),1.22 (3H,t、J=7.2Hz),1.20 (3H,s),1.12 (3H,s),0.98-1.05 (1H,m),0.75 (3H,s);LC-MS (流动相:A:水 (0.01%TFA);B:ACN (0.01%TFA);梯度:5%至95%B于1.4分钟;流量:2.3ml分钟;管柱:SunFire C18,4.6*50mm,3.5um;rt=2.06 分钟,

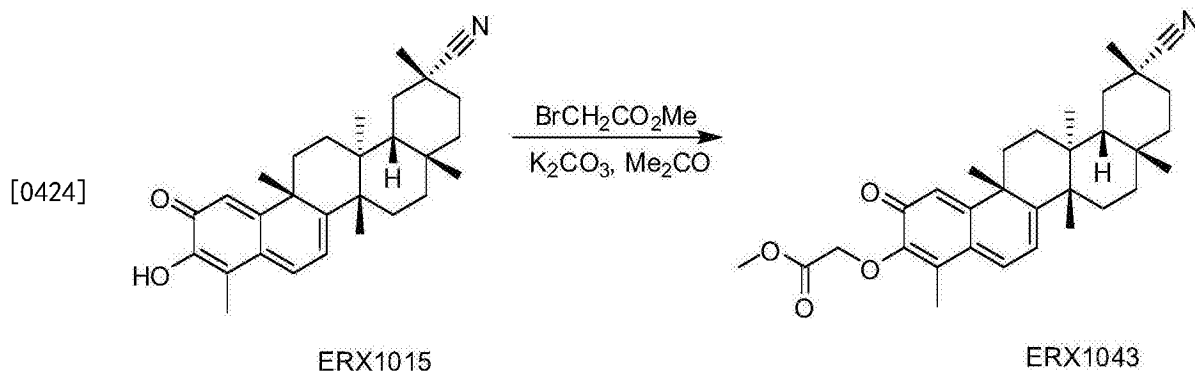
$m/z=521.4[M+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0420] 实施例35.



[0422] 在0℃, 在SM (160mg, 0.345mmol) 的CH₂Cl₂ (5mL) 溶液中逐滴添加 ClCO₂CCl₃ (341mg, 0.21mL, 1.725mmol), 接着滴加NEt₃ (175mg, 0.24mL, 1.725mmol)。将反应在室温搅拌过夜。用CH₂Cl₂ (300mL) 稀释混合物, 用盐水 (200mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (CH₂Cl₂/MeOH=30:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (71mg, 0.159mmol, 产率=46%)。¹HNMRδ (400MHz、CDCl₃): 6.97 (1H, d, J=6.9Hz), 6.42 (1H, s), 6.32 (1H, d, J=6.9Hz), 3.85 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.09-2.18 (3H, m), 1.89-2.01 (3H, m), 1.53-1.81 (8H, m), 1.47 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.08-1.15 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.05 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01% TFA); B:ACN (0.01% TFA); 梯度:5%至95% B于1.4分钟; 流量:2.3ml/分钟; 管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=2.33分钟, $m/z=446.3 [M+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

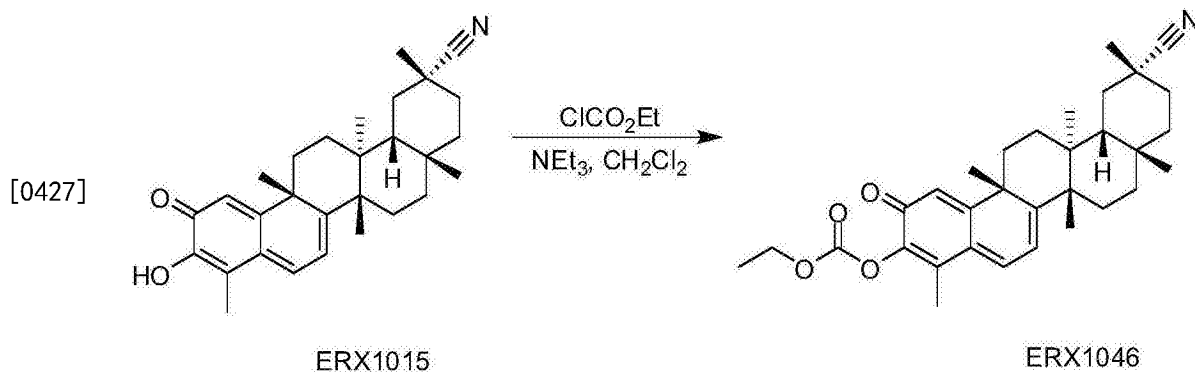
[0423] 实施例36.



[0425] 在SM (100mg, 0.232mmol) 的丙酮 (2mL) 溶液中加入K₂CO₃ (64mg, 0.463mmol), 然后加入BrCH₂CO₂Me (71mg, 0.044mL, 0.463mmol)。反应在55℃搅拌过夜。用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释混合物, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (CH₂Cl₂/EtOAc=10:1) 纯化残余物, 得到粗产物。将粗产物进一步用Et₂O (2×2mL) 洗涤, 得到呈黄色固体的纯产物 (55mg, 0.109mmol, 产率=47%)。¹HNMRδ (400MHz、CDCl₃): 7.03 (1H, dd, J=7.0、1.0Hz), 6.38 (1H, d, J=1.0Hz), 6.33 (1H, d, J=7.0Hz), 4.85 (1H, AB, J=16.5Hz), 4.84 (1H, AB, J=16.5Hz), 3.77 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.08-2.18 (3H, m), 1.89-2.00 (3H, m), 1.52-1.81 (8H, m), 1.46 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.08-1.15 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.04 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (0.1% TFA); B:ACN (0.1% TFA); 梯度:5%至95% B于1.2分钟; 流量:2.2ml/分钟; 管柱:Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7um): rt=1.94分钟, $m/z=$

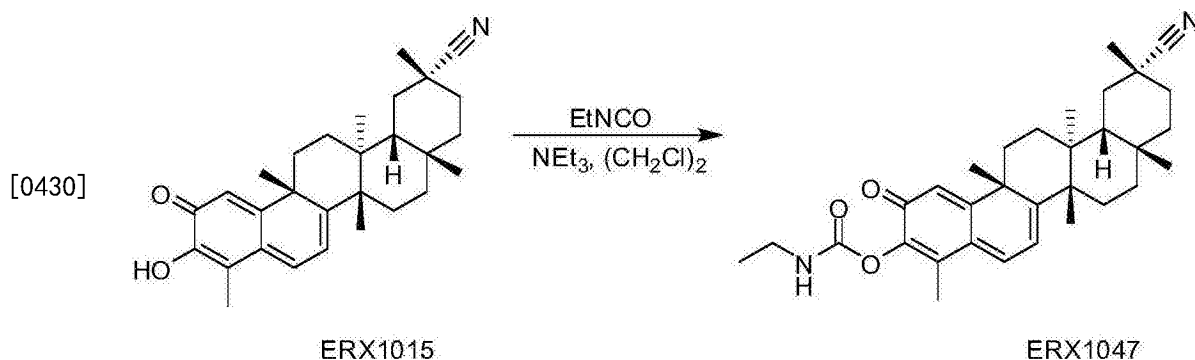
504.3[M+H]⁺, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0426] 实施例37.



[0428] 在0℃, 在ERX1015 (120mg, 0.278mmol) 的CH₂Cl₂ (5mL) 溶液中滴加 Et₃N (84mg, 0.12mL, 0.834mmol), 然后逐滴加入ClCO₂Et (91mg, 0.834mL, 0.834mmol)。将反应在室温搅拌过夜。用CH₂Cl₂ (300mL) 稀释混合物, 用盐水 (200mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (CH₂Cl₂/MeOH=50:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (97.3mg, 0.193mmol, 产率=69%)。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃): 7.08 (1H, d, J=7.2Hz), 6.49 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=7.2Hz), 4.32 (2H, q, J=7.2Hz), 2.22 (3H, s), 2.09-2.20 (3H, m), 1.89-2.03 (3H, m), 1.51-1.81 (8H, m), 1.49 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30 (3H, s), 1.07-1.15 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.05 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7um): rt=1.92 分钟, m/z=504.4[M+H]⁺, 纯度=98.02% (214nm), 97.42% (254nm)。

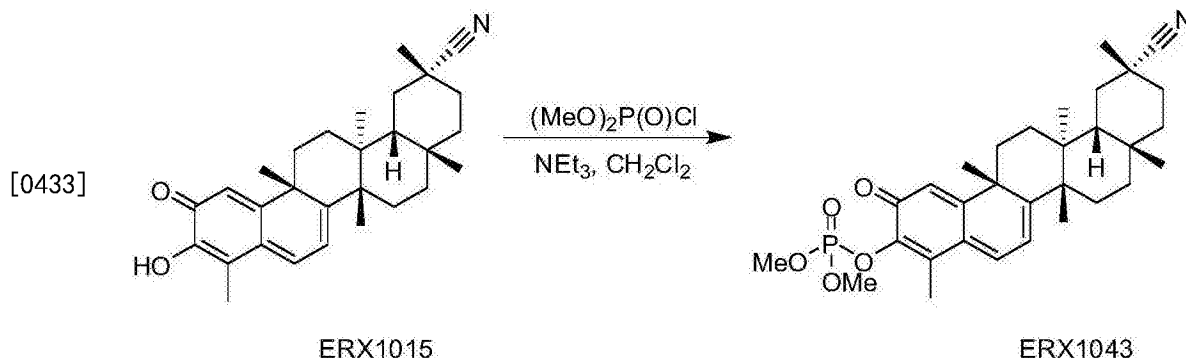
[0429] 实施例38.



[0431] 在ERX1015 (100mg, 0.232mmol) 的(CH₂Cl)₂ (5mL) 溶液中加入 Et₃N (117mg, 0.16mL, 1.158mmol), 然后加入EtNCO (82mg, 0.0917mL, 1.158mmol)。将反应在50℃搅拌过夜。用CH₂Cl₂ (300mL) 稀释混合物, 用盐水 (200mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (CH₂Cl₂ /MeOH=20:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (59.6mg, 0.119mmol, 产率=51%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.04 (1H, d, J=7.0Hz), 6.47 (1H, s), 6.34 (1H, d, J=7.0Hz), 5.17&4.71 (1H, br), 3.19-3.36 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.09-2.17 (3H, m), 1.89-2.02 (4H, m), 1.54-1.81 (8H, m), 1.48 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.20-1.27 (3H, m), 1.23&1.14 (3H, t, J=7.2Hz), 1.09 (3H, s), 1.05 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: Poroshell 120

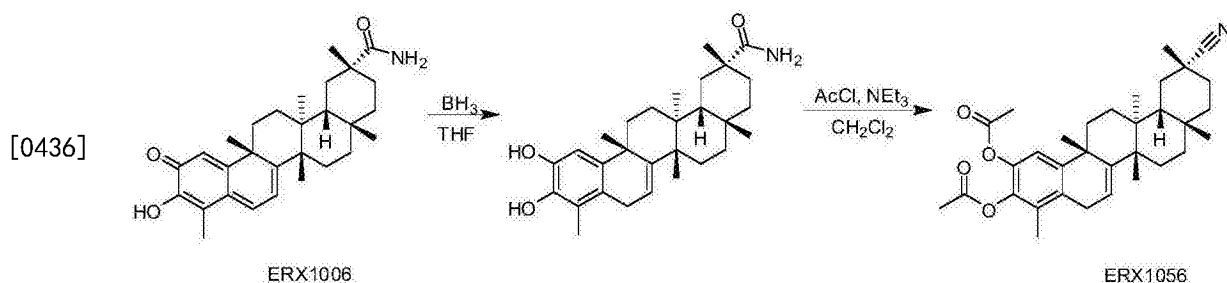
EC-C18, 4.6*30mm, 2.7um) :rt=1.83分钟, m/z= 503.4 [M+H]⁺, 纯度=95.00% (214nm), 98.55% (254nm)。

[0432] 实施例39.



[0434] 向ERX1015 (100mg, 0.23mmol) 的CH₂Cl₂ (10mL) 溶液中加入 NEt₃ (47mg, 0.065mL, 0.46mmol), 然后加入 (MeO)₂P(O)Cl (70mg, 0.052mL, 0.46mmol)。将反应在室温搅拌过夜。用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释混合物, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=2:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (28mg, 0.0519mmol, 产率=23%)。¹HNMRδ (500MHz、CDCl₃): 7.06 (1H, d, J=7.0Hz), 6.47 (1H, s), 6.35 (1H, d, J=7.0Hz), 4.00 (3H, d, J=11.4Hz), 3.96 (3H, d, J=11.2Hz), 2.30 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.10-2.18 (3H, m), 1.90-2.00 (3H, m), 1.54-1.80 (8H, m), 1.47 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.09-1.14 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.05 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.1% TFA); B: ACN (0.1% TFA); 梯度: 5%至95%B于1.2分钟; 流量: 2.2ml/分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7um) :rt=1.82分钟, m/z= 540.3 [M+H]⁺, 纯度=94.11% (254nm)。

[0435] 实施例40.

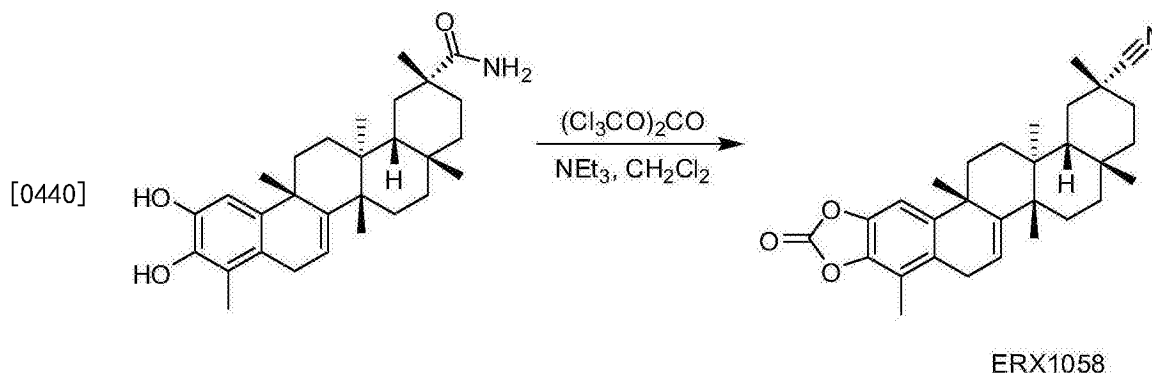


[0437] 在ERX1006 (250mg, 0.56mmol) 的THF (15mL) 溶液中加入1M BH₃·THF (1.67mL, 1.67mmol)。将反应在室温搅拌1小时。加入水 (5mL) 淬灭反应。真空除去大部分溶剂, 并用0.1M HCl将溶液酸化至pH5至6。混合物用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 过滤。将滤液用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩, 得到白色固体状的粗产物 (250mg, 0.554mmol, Yd=100%)。原料用于下一步而无需进一步纯化。

[0438] 在中间体 (250mg, 0.56mmol) 的CH₂Cl₂ (15mL) 溶液中加入 NEt₃ (224mg, 0.31mL, 2.21mmol), 然后加入AcCl (174mg, 2.21mmol)。将反应在室温搅拌过夜。加入水 (5mL) 淬灭反应。将混合物用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用饱和Na₂CO₃ (2×100mL) 随后用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=10:1) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物 (40mg, 0.0773mmol, Yd=14%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.00 (1H, s), 5.78 (1H, d, J=6.0Hz), 3.35 (1H, dd, J=21.0、6.0Hz), 3.07 (1H, d, J=21.0Hz), 2.31 (3H, s), 2.27

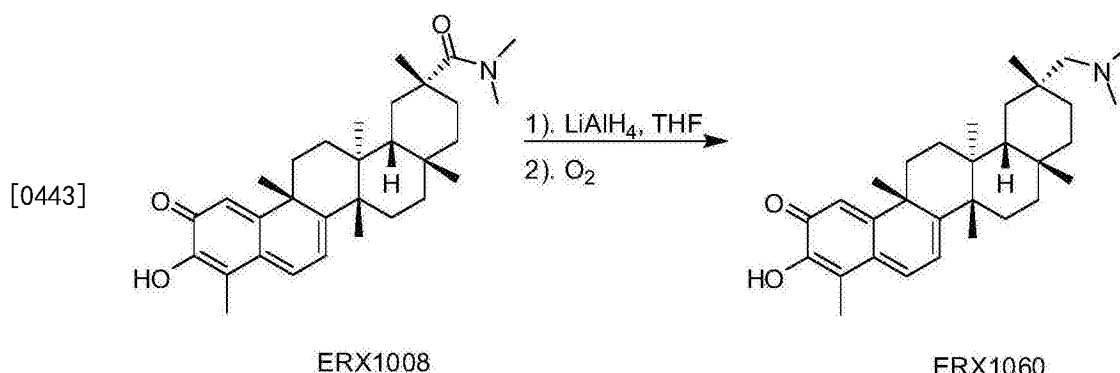
(3H, s), 2.03–2.20 (4H, m), 2.07 (3H, s), 1.85–1.97 (2H, m), 1.48–1.72 (8H, m), 1.43 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.02–1.10 (1H, m), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA); B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2 ml 分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7μm): $r_t = 2.06$ 分钟, $m/z = 518.3 [M+H]^+$, 纯度 = 97.21% (214nm)。

[0439] 实施例41.



[0441] 在中间体 (300mg, 0.66mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液中加入 NEt_3 (134mg, 0.18mL, 1.32mmol), 然后加入 $(Cl_3CO)_2CO$ (395mg, 1.32mmol)。将反应在室温搅拌过夜。加入水 (5mL) 淬灭反应。将混合物用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用饱和 Na_2CO_3 (2×100mL) 随后用盐水 (100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/ $EtOAc = 10:1$) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物 (70mg, 0.152mmol, $Y_d = 18\%$)。 $^1H NMR \delta$ (500MHz, $CDCl_3$): 7.11 (1H, s), 5.83 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 21.0, 6.4$ Hz), 3.09 (1H, d, $J = 21.0$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.09–2.18 (4H, m), 1.87–1.96 (2H, m), 1.49–1.72 (8H, m), 1.44 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.06–1.11 (1H, m), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.1% TFA); B: ACN (0.1% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2 ml 分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7μm): $r_t = 2.23$ 分钟, $m/z = 460.3 [M+H]^+$, 纯度 = 97.77% (214nm)。

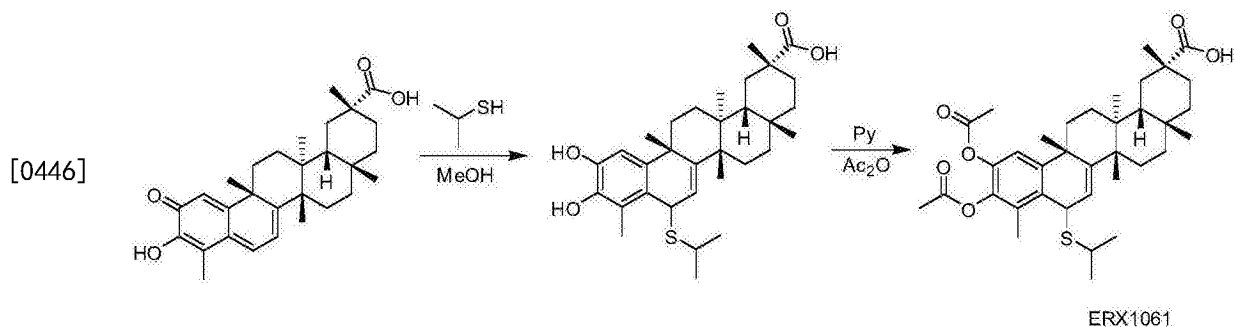
[0442] 实施例42.



[0444] 在 ERX1008 (477mg, 1.0mmol) 的无水 THF (40mL) 溶液中加入 $LiAlH_4$ (2.38g, 75mmol)。混合物回流过夜。该反应通过饱和溶液淬灭。 NH_4Cl 溶液。混合物在 50℃ 加热 2 小时, 并通过硅胶薄层过滤。用 THF (3×50mL) 洗涤固体。将合并的滤液真空浓缩。通过制备型 TLC ($CH_2Cl_2:MeOH = 10:1$) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (23.9mg, 0.0515mmol, $Y_d = 5\%$)。 $^1H NMR \delta$ (500MHz, $CDCl_3$): 7.03 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 6.96 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.39 (1H,

d, $J=7.1$ Hz), 2.34 (6H, br), 2.22 (3H, s), 1.95–2.25 (4H, m), 1.35–1.88 (12H, m), 1.44 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.97–1.03 (1H, m), 0.79 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA) B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.4 分钟; 流量: 2.3 ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): $rt=1.83$ 分钟, $m/z=480.4$ $[M+H]^+$, 纯度 = 98.20% (214nm), 99.51% (254nm)。

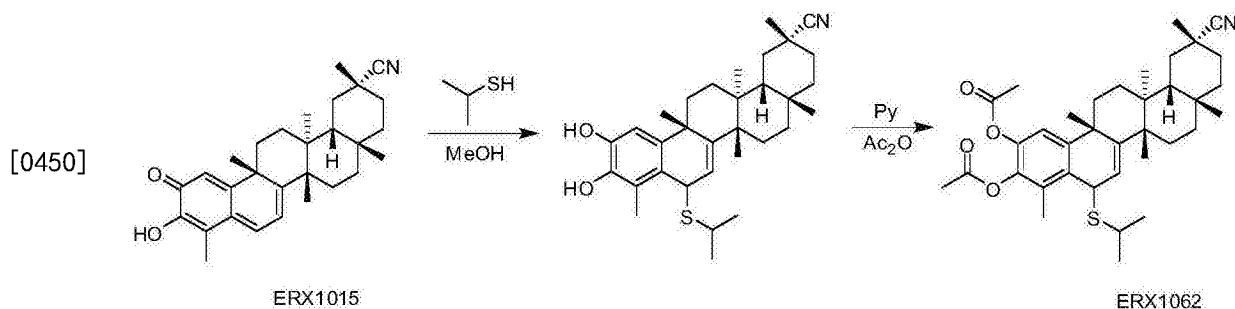
[0445] 实施例43.



[0447] 在雷公藤红素 (100mg, 0.222mmol) 的 MeOH (3mL) 溶液中加入 $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{SH}$ (84.5mg, 0.10mL, 1.11mmol)。反应在室温搅拌3小时。溶液由红色变成浅红黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0448] 向在 Ac_2O (4mL) 中的粗品混合物 (117mg, 0.222mmol, 理论量) 中加入吡啶 (0.5mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用 EtOAc (200mL) 稀释, 用水 ($2 \times 100\text{mL}$)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/EtOAc = 5:2) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物 (85.2mg, 0.139mmol, 总产率 = 63%)。 ^1H NMR δ (400MHz, CDCl_3): 7.01 (1H, s), 5.97 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.11–3.22 (1H, m), 2.39 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 2.30 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.25–2.15 (13H, m), 1.58 (3H, s), 1.39 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.27 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.25 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.89–0.96 (1H, m), 0.67 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA) B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.7 分钟; 流量: 2.2ml 分钟、管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): $rt=2.68$ 分钟, $m/z=535.2$ $[M-\text{C}_3\text{H}_7\text{S}]^+$, 纯度 = 100% (214, 254nm)。

[0449] 实施例44.



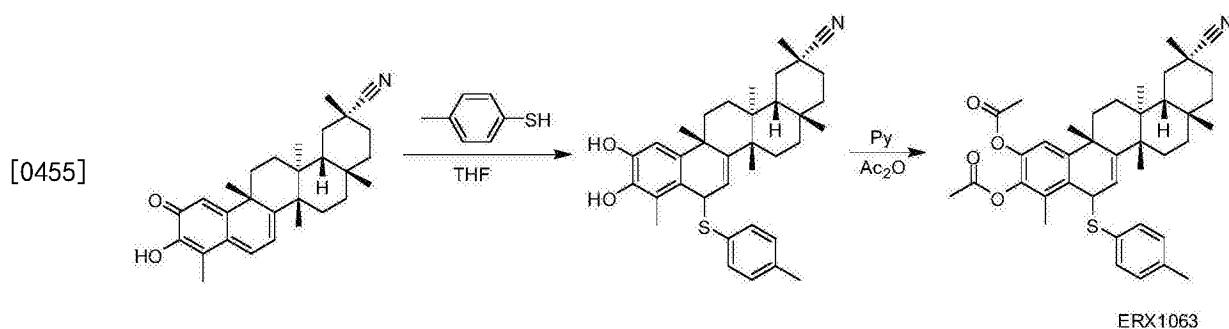
[0451] 在雷公藤红素 (50mg, 0.111mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液中加入 $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{SH}$ (44mg, 0.58mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液从红色变成几乎无色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0452] 在 Ac_2O (3mL) 的粗品混合物 (56.3mg, 0.111mmol, 理论量) 中加入吡啶 (91mg, 1.2mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用 EtOAc (200mL) 稀释, 用水 ($2 \times 100\text{mL}$)、

盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)纯化残余物,得到呈白色固体的产物(35mg,0.059mmol,总产率=49%)。¹HNMR δ (500MHz、CDCl₃): 7.02 (1H,s), 6.01 (1H,d,J=6.2Hz), 4.59 (1H,d,J=6.2Hz), 3.13-3.22 (1H,m), 2.30 (3H,s), 2.28 (3H,s), 2.26 (3H,s), 1.88-2.18 (6H,m), 1.50-1.74 (8H,m), 1.64 (3H,s), 1.43 (3H,s), 1.40 (3H,d,J=6.7Hz), 1.29 (3H,d,J=6.7Hz), 1.27 (3H,s), 1.06-1.11 (1H,m), 1.07 (3H,s), 1.04 (3H,s); LC-MS (流动相:A:水(0.1%TFA) B:ACN(0.1%TFA);梯度:5%至95%B于1.2分钟;流量:2.2ml/分钟)

[0453] 管柱:Poroshell 120 EC-C18、4.6*30mm,2.7 μ m):rt=2.11分钟,m/z=516.3[M-C₃H₇S]⁺,纯度=100%(214,254nm)。

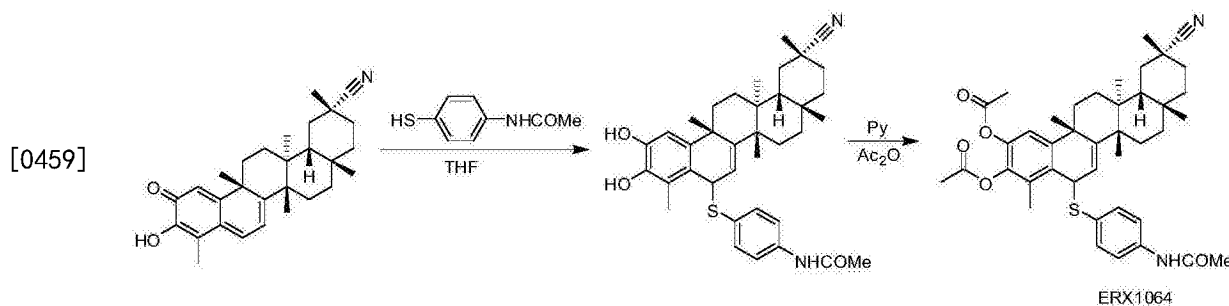
[0454] 实施例45.



[0456] 在SM(50mg,0.116mmol)的THF(3mL)溶液中加入4-甲基苯硫(144mg,1.16mmol)。反应在室温搅拌3小时。溶液从深红色变为淡红色。然后将溶液真空浓缩,得到粗品混合物,将其不经进一步纯化用于下一步。

[0457] 在Ac₂O(2mL)中的粗品混合物(64.5mg,0.116mmol,理论量)中加入吡啶(0.25mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水(2×100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:2)纯化,得到呈白色固体的产物(62.4mg,0.0975mmol,总产率=84%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.36 (1H,d,J=8.0Hz), 7.12 (1H,d,J=8.0 Hz), 7.03 (1H,s), 5.77 (1H,d,J=6.1Hz), 4.79 (1H,d,J=6.1 Hz), 2.35 (3H,s), 2.32 (3H,s), 2.28 (3H,s), 1.84-2.15 (6H,m), 1.35-1.68 (8H,m), 1.51 (3H,s), 1.42 (3H,s), 1.26 (3H,s), 1.02-1.08 (1H,m), 1.06 (3H,s), 1.00 (3H,s); LC-MS(流动相: A:水(0.1%TFA) B:ACN(0.1%TFA);梯度:5%至95%B于1.2分钟;流量:2.2ml/分钟;管柱:Poroshell 120 EC-C18,4.6*30mm,2.7 μ m):rt =2.17分钟,m/z=516.3[M-C₇H₇S]⁺,纯度=98.54%(214nm),96.35%(254nm)。

[0458] 实施例46.

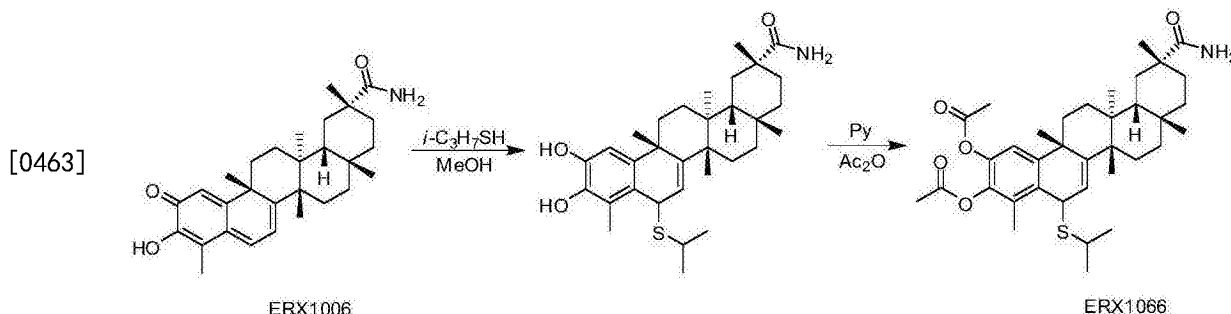


[0460] 在SM(50mg,0.116mmol)的THF(2mL)溶液中加入4-乙酰氨基硫酚(58mg,

0.348mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液从深红色变为淡红色。然后将溶液真空浓缩,得到粗品混合物,将其不经进一步纯化用于下一步。

[0461] 向在Ac₂O (2mL) 中的粗品混合物 (69.4mg, 0.116mmol, 理论量) 中加入吡啶 (0.5mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用 EtOAc (200mL) 稀释, 用水 (2×100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 纯化, 得到呈白色固体的产物 (45.1mg, 0.066mmol, 总产率=57%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.47 (1H, d, J=8.6Hz), 7.40 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.03 (1H, s), 5.76 (1H, d, J=6.2Hz), 4.80 (1H, d, J=6.2Hz), 2.33 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.82-2.14 (7H, m), 1.30-1.66 (7H, m), 1.49 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.02-1.09 (1H, m), 1.06 (3H, s), 1.00 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01% TFA) B:ACN (0.01% TFA); 梯度:5%至95%B于1.4分钟; 流量:2.3ml/分钟; 管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=2.26分钟, m/z=684.4 [M+H]⁺, 纯度=100% (214、254nm)。

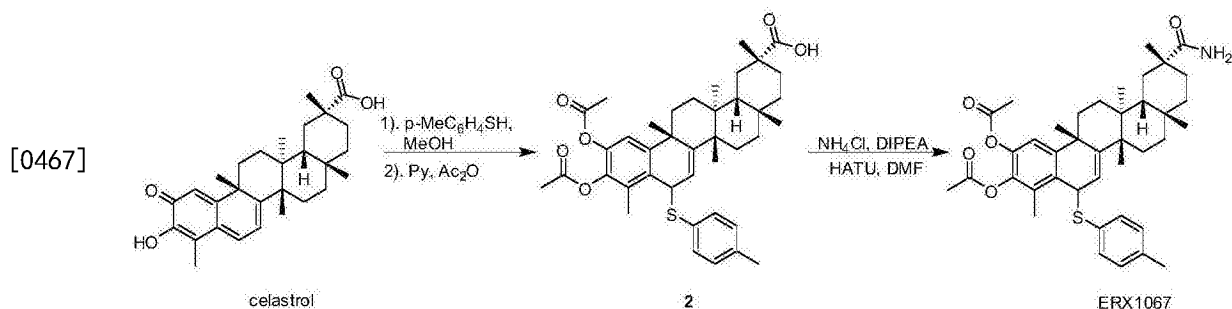
[0462] 实施例47.



[0464] 向ERX1006 (90mg, 0.2mmol) 的MeOH (3mL) 溶液中加入 i-C₃H₇SH (23mg, 0.3mmol)。反应在室温搅拌2小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物。

[0465] 向上面在Ac₂O (4mL) 中制备的粗品混合物中加入吡啶 (0.5mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用EtOAc (200mL) 稀释, 用水 (2 × 100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC (石油醚/丙酮=1:1) 纯化, 得到呈白色固体的产物 (46.6mg, 0.0764mmol, 总产率=38%)。¹HNMRδ (400MHz、CDCl₃): 7.00 (1H, s), 5.97 (1H, d, J=6.3Hz), 5.63 (1H, br), 5.24 (1H, br), 4.57 (1H, d, J=6.3Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 2.40 (1H, d, J=15.3Hz), 2.30 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.42-2.10 (13H, m), 1.57 (3H, s), 1.40 (3H, d, J=6.7Hz), 1.28 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.26 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.95-1.02 (1H, m), 0.74 (3H, s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01% TFA) B:ACN (0.01% TFA); 梯度:5%至95%B于1.7分钟; 流量:2.2ml/分钟; 管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=2.50分钟, m/z=610.3 [M+H]⁺, 纯度=96.87% (214nm)。

[0466] 实施例48.

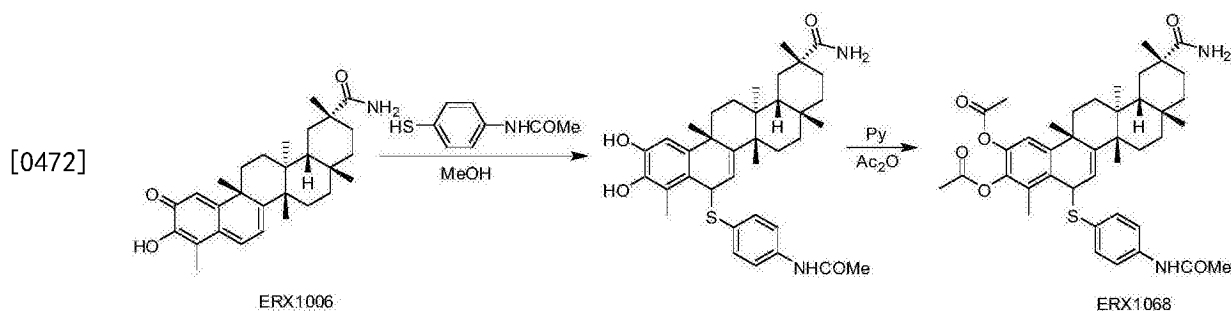


[0468] 在雷公藤红素 (200mg, 0.44mmol) 的 MeOH (6mL) 溶液中加入 p-MeC₆H₄SH (82mg, 0.66mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物。

[0469] 在以上制备的粗品混合物在 Ac₂O (8mL) 中加入吡啶 (1mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用 EtOAc (200mL) 稀释, 用水 (2× 100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物 (30mg, 0.0457mmol, 产率=10%)。

[0470] 在化合物 2 (100mg, 0.15mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入 NH₄Cl (18mg, 0.34mmol), HATU (65mg, 0.17mmol), 然后加入 DIPEA (39mg, 0.3mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 EtOAc (200mL) 稀释, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 TLC (EtOAc) 纯化, 得到呈白色固体的产物 (30mg, 0.0456mmol, 产率= 30%)。¹HNMR δ (500MHz、CDC13): 7.35 (1H, d, J=7.7Hz), 7.12 (1H, d, J=7.7Hz), 7.02 (1H, s), 5.73 (1H, d, J=6.1Hz), 5.61 (1H, br), 5.15 (1H, br), 4.76 (1H, d, J=6.1Hz), 2.38 (1H, d, J=15.2Hz), 2.35 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.30-2.06 (13H, m), 1.48 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.94-0.99 (1H, m), 0.70 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA) B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.4 分钟; 流量: 2.3ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt = 2.47 分钟, 纯度=98.43% (214nm), 100% (254nm)。

[0471] 实施例49.

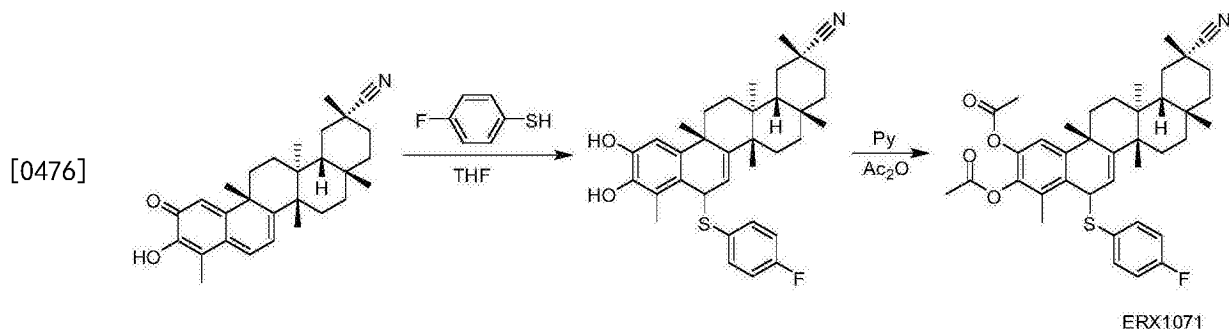


[0473] 在 ERX1006 (500mg, 11.0mmol) 的 MeOH (15mL) 溶液中加入 4-乙酰氨基硫酚 (250mg, 16.0mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液从深红色变为淡红色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物。

[0474] 在以上制备的粗品混合物在 Ac₂O (20mL) 中加入吡啶 (2.5mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用 EtOAc (200mL) 稀释, 用水 (2× 100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (EtOAc) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物 (250mg, 0.357mmol, 产率=51%)。¹HNMR δ (500MHz、CDC13): 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.30 (1H, s), 7.01 (1H, s), 5.71 (1H, d, J=6.3Hz), 5.63 (1H, br), 5.21 (1H, br),

4.76 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 2.39 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.30-2.06 (13H, m), 1.48 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.92-0.99 (1H, m), 0.69 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA) B: ACN (0.01% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.4 分钟; 流量: 2.3ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): $r_t=2.13$ 分钟, $m/z=701.3$ $[M+H]^+$, 纯度=99.36% (214nm), 97.26% (254nm)。

[0475] 实施例50.

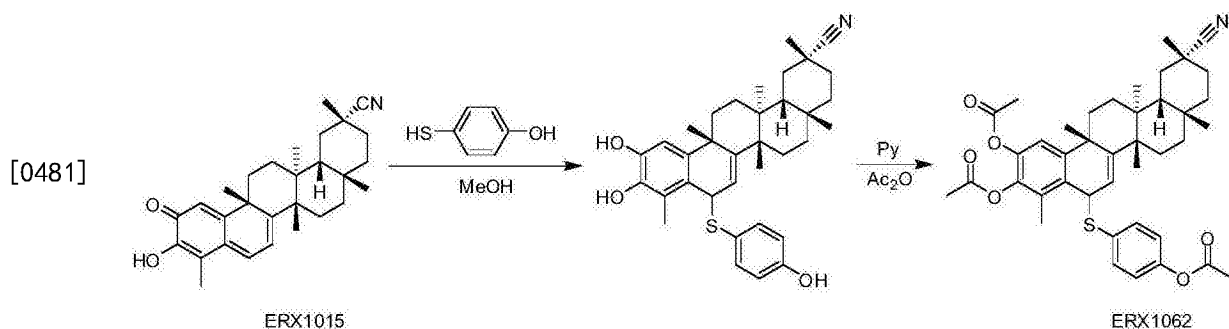


[0477] 在SM (50mg, 0.116mmol) 的THF (3mL) 溶液中加入4-氟苯硫 (74mg, 0.579mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液从深红色变为淡红色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物, 其不经进一步纯化而用于下一步。

[0478] 在粗品混合物 (74.7mg, 0.116mmol, 理论量) 的Ac₂O (2mL) 中加入吡啶 (0.5mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用EtOAc (200mL) 稀释, 用水 (2×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=3:1) 纯化, 得到呈白色固体的产物 (18.2mg, 0.0283mmol, 产率=24%)。

[0479] ¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.38-7.43 (2H, m), 6.98-7.04 (3H, m), 5.72 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 4.81 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.84-2.14 (6H, m), 1.32-1.66 (8H, m), 1.44 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.02-1.10 (1H, m), 1.06 (3H, s), 1.00 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.1% TFA) B: ACN (0.1% TFA); 梯度: 5% 至 95% B 于 1.2 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: Poroshell 120 EC-C18, 4.6*30mm, 2.7um): $r_t=2.10$ 分钟, $m/z=516.3$ $[M-FC_6H_4S]^+$, 纯度=97.87% (214nm), 99.10% (254nm)。

[0480] 实施例51.

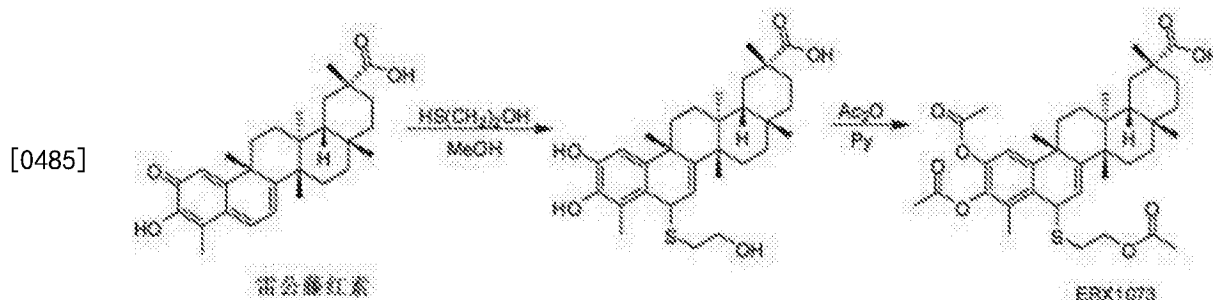


[0482] 在雷公藤红素 (50mg, 0.116mmol) 的MeOH (5mL) 溶液中加入4-羟基苯硫 (44mg, 0.348mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液从红色变成几乎无色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0483] 在粗品混合物 (61.9mg, 0.116mmol, 理论量) 在Ac₂O (3mL) 中加入吡啶 (0.3mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用EtOAc (200mL) 稀释, 用水 (2×100mL), 盐水 (100mL)

洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化残余物,得到呈白色固体的产物(20mg,0.0292mmol,产率=18%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.43(2H,d,J=8.4Hz),7.04(2H,d,J=8.4Hz),7.03(1H,s),5.79(1H,d,J=6.3Hz),4.85(1H,d,J=6.3Hz),2.32(3H,s),2.30(6H,s),2.28(3H,s),1.82-2.14(6H,m),1.32-1.66(9H,m),1.47(3H,s),1.42(3H,s),1.25(3H,s),1.02-1.10(1H,m),1.06(3H,s),1.00(3H,s);LC-MS(流动相:A:水(0.1%TFA)B:ACN(0.1%TFA);梯度:5%至95%B于1.2分钟;流量:2.2ml/分钟;管柱:Poroshell 120 EC-C18,4.6*30mm,2.7 μ m):rt=2.01分钟,m/z=516.3[M-MeCO₂C₆H₄S]⁺,纯度=100%(214nm),99.7%(254nm)。

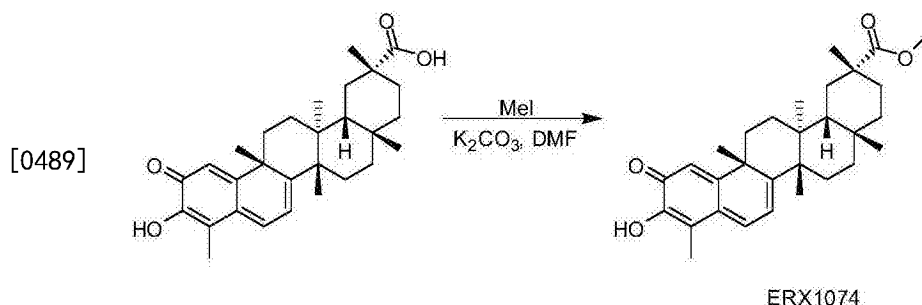
[0484] 实施例52.



[0486] 在雷公藤红素(200mg,0.44mmol)的MeOH(6mL)溶液中加入 HSCH₂CH₂OH(53mg,0.67mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将溶液真空浓缩,得到粗品混合物。

[0487] 在以上制备的粗品混合物在Ac₂O(8mL)中加入吡啶(1mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水(2×100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(EtOAc)纯化,得到呈白色固体的产物(20mg,0.0305mmol,产率=7%)。¹HNMR δ (500MHz、CDCl₃):7.02(1H,s),5.98(1H,d,J=6.0Hz),4.63(1H,d,J=6.0Hz),4.20-4.34(2H,m),2.96-3.01(1H,m),2.74-2.83(1H,m),2.38(1H,d,J=15.5Hz),2.30(3H,s),2.27(3H,s),2.07(3H,s),1.30-2.14(11H,m),1.58(3H,s),1.25(3H,s),1.12(3H,s),1.07(3H,s),0.82-0.94(3H,m),0.65(3H,s);LC-MS:rt=2.33分钟,m/z=535.3[M-MeCO₂CH₂CH₂S]⁺,纯度=95.75%(214nm)。

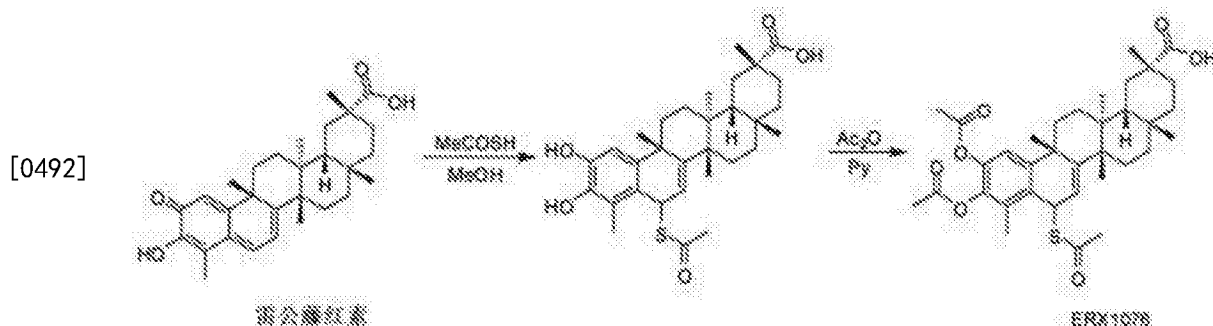
[0488] 实施例53.



[0490] 在雷公藤红素(300mg,0.666mmol)在DMF(3mL)的溶液中加入 K₂CO₃(184mg,1.332mmol),然后加入CH₃I(141mg,0.061ml,0.732mmol)。反应在室温搅拌2小时。出现了很多固体。将混合物用H₂O(30mL)稀释,过滤。将固体用CH₂Cl₂(300mL)溶解,用H₂O(2×100mL)然后用盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化,得到产物(87.6mg,0.189mmol,产率=28%),为红黄色固体。¹HNMR δ

(400MHz、CDCl₃): 7.02 (1H, dd, J=7.0、1.2Hz), 6.96 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=1.2Hz), 6.35 (1H, d, J=7.0Hz), 3.55 (3H, s), 2.42 (1H, d, J=15.6Hz), 2.18 (3H, s), 2.00-2.20 (3H, m), 1.30-1.93 (10H, m), 1.45 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.10 (3H, s), 0.94-1.01 (1H, m), 0.53 (3H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (10mM 碳酸氢铵) B: ACN; 梯度: 5% 至 95% B 于 1.5 分钟; 流量: 2.0ml 分钟; 管柱: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=2.77 分钟, m/z=465.4 [M+H]⁺, 纯度=97.25% (214nm), 99.77% (254nm)。

[0491] 实施例54.

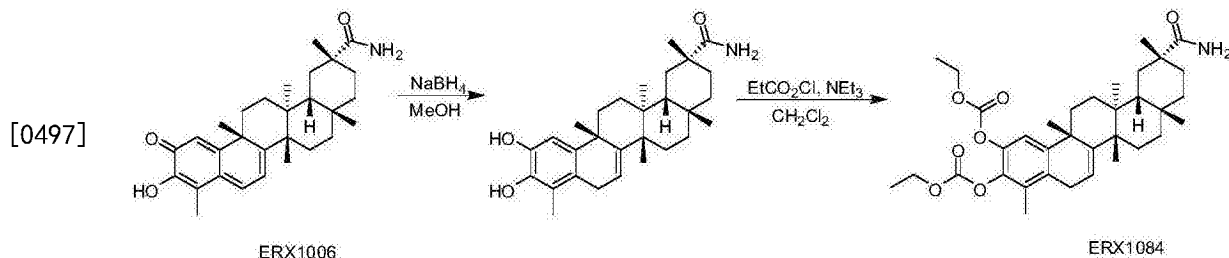


[0493] 在雷公藤红素 (200mg, 0.44mmol) 的 MeOH (20mL) 溶液中加入 MeCOSH (51mg, 0.67mmol)。反应在室温搅拌 0.5 小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物。

[0494] 在以上制备的粗品混合物在 Ac₂O (8mL) 中加入吡啶 (1mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用 EtOAc (200mL) 稀释, 用水 (2× 100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 TLC (EtOAc) 纯化, 得到呈白色固体的产物 (131mg, 0.214mmol, 产率=49%) ¹H NMR δ (500MHz、CDCl₃): 7.02 (1H, s), 5.94&5.95 (1H, d, J=6.4Hz), 5.36&5.37 (1H, d, J=6.4Hz), 2.39 (1H, d, J=15.4 Hz), 2.34 (3H, s), 2.303&2.307 (3H, s), 2.269&2.273 (3H, s), 2.074&2.077 (3H, s), 1.30-2.20 (13H, m), 1.438&1.451 (3H, s), 1.215&1.253 (3H, s), 1.169&1.201 (3H, s), 1.062&1.083 (3H, s), 0.90-1.00 (1H, m), 0.666&0.702 (1H, s); LC-MS (流动相: A: 水 (0.01% TFA) B: ACN (0.01% TFA)

[0495] 梯度: 5% 至 95% B 于 1.7 分钟; 流量: 2.2ml 分钟; 管柱: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=2.49&2.52 分钟、两个峰。

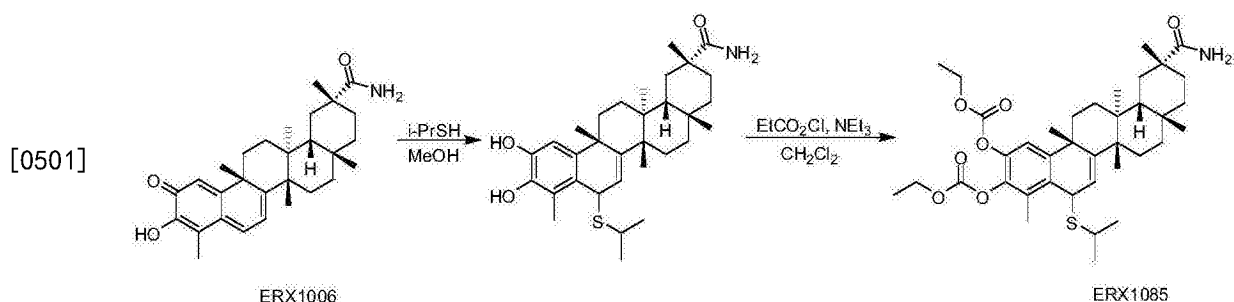
[0496] 实施例55.



[0498] 在 ERX1006 (200mg, 0.445mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液中分批加入 NaBH₄ (168mg, 4.445mmol)。溶液变成红色变成无色。将反应在室温搅拌 1 小时。然后用 0.1M HCl 淬灭反应, 用 0.1M HCl 酸化至 pH 5 至 6。用 CH₂Cl₂ (300mL) 稀释混合物, 过滤, 分离。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩, 得到粗品中间体, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0499] 在粗品混合物(201mg, 0.445mmol, 理论量)在CH₂Cl₂(10mL)中加入 NEt₃(180mg, 0.25mL, 1.78mmol), 然后加入EtCO₂Cl(193mg, 0.17mmol, 1.78mmol)。将反应在室温搅拌1小时。然后将混合物用EtOAc(200mL) 稀释, 用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:3)纯化残余物, 得到呈白色固体的产物(89.3mg, 0.150mmol, 产率=34%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.09(1H, s), 5.75(1H, d, J=6.1Hz), 5.65(1H, br), 5.21(1H, br), 4.31(2H, q, J=7.1Hz), 4.31(2H, q, J=7.1Hz), 3.33(1H, dd, J=20.9、6.1Hz), 3.06(1H, d, J=20.9Hz), 2.41(1H, d, J=15.6 Hz), 2.12(3H, s), 1.40-2.12(13H, m), 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 1.33(3H, s), 1.22(3H, s), 1.19(3H, s), 1.10(3H, s), 0.94-1.10(1H, m), 0.77(3H, s); LC-MS(流动相:A:水(0.01% TFA) B:ACN(0.01% TFA); 梯度:5%至95%B于1.4 分钟; 流量:2.3ml/分钟; 管柱:SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt= 2.39分钟, m/z=596.3[M+H]⁺, 纯度=97.29%(214nm)。

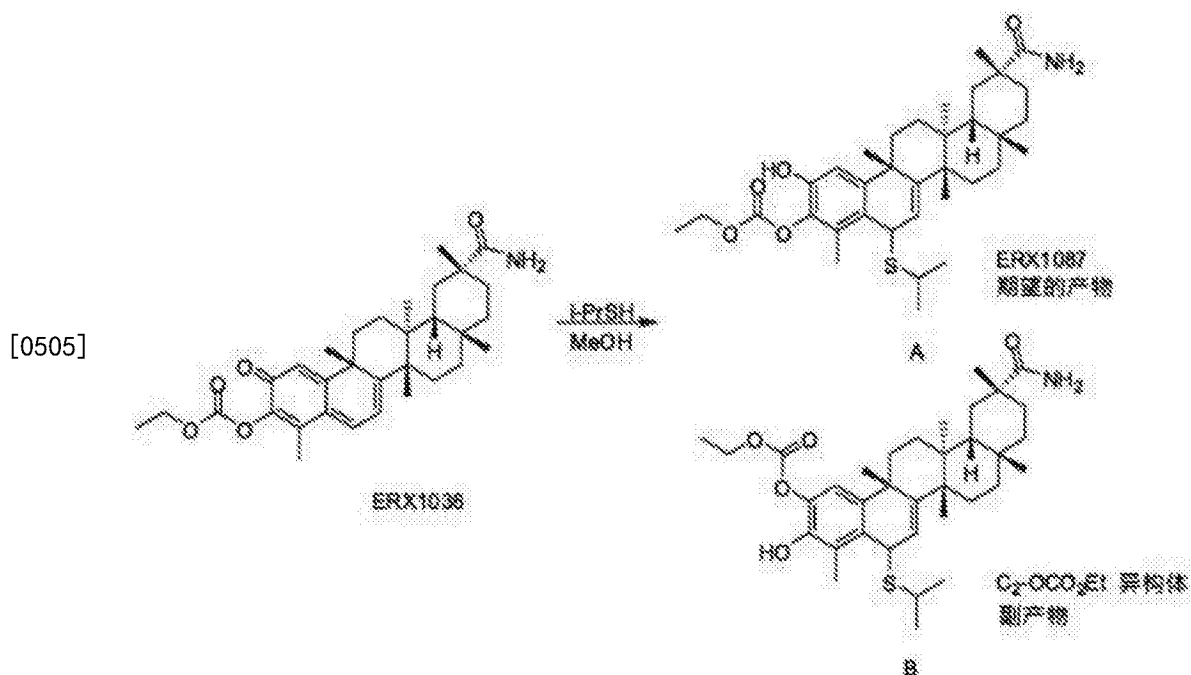
[0500] 实施例56.



[0502] 在ERX1006(200mg, 0.445mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入 i-PrSH(101.7mg, 0.124mL, 1.335mmol)。溶液变成红色变成淡黄色。反应在室温搅拌0.5小时。用CH₂Cl₂(200mL)稀释该溶液, 用 H₂O(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩, 得到粗品中间体, 将其用于下一步而不进行一步纯化。

[0503] 在粗品混合物(234mg, 0.445mmol, 理论量)在CH₂Cl₂(10mL)中加入 NEt₃(225mg, 0.31mL, 2.225mmol), 然后加入EtCO₂Cl(241mg, 0.21mmol, 2.225mmol)。将反应在室温搅拌1小时。然后将混合物用EtOAc(200mL) 稀释, 用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:3)纯化残余物, 得到呈白色固体的产物(145.6mg, 0.217mmol, 产率=49%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.11(1H, s), 5.97(1H, d, J=6.3Hz), 5.64(1H, br), 5.18(1H, br), 4.58(1H, d, J=6.3Hz), 3.32(2H, q, J=7.2Hz), 3.31(2H, q, J=7.2Hz), 3.14-3.23(1H, m), 2.40(1H, d, J=15.0Hz), 2.34(3H, s), 1.42-2.12(13H, m), 1.56(3H, s), 1.38(6H, t, J=7.2 Hz), 1.37(3H, d, J=6.9Hz), 1.28(3H, d, J=6.9Hz), 1.26(3H, s), 1.19(3H, s), 1.11(3H, s), 0.96-1.03(1H, m), 0.74(3H, s); LC-MS(流动相:A:水(10mM碳酸氢铵) B:ACN; 梯度:5%至95%B于 1.5分钟; 流量:2.0ml/分钟; 管柱:XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5um): rt=2.69分钟, m/z=594.2[M-C₃H₇S]⁺, 纯度=100%(214, 254nm)。

[0504] 实施例57.



[0506] 在ERX1036 (329mg, 0.631mmol) 的MeOH (6mL) 溶液中加入 i-PrSH (144mg, 0.176mL, 1.892mmol)。将反应在室温搅拌1小时。然后将混合物用EtOAc (300mL) 稀释, 用水 (2 × 100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备-TLC纯化两次 (石油醚/ EtOAc = 1:3), 得到呈黄色固体的A和B的未分离的3:1混合物 (181.8mg, 0.304mmol, 产率 = 48%)。

[0507] ¹HNMR: C3-OCO₂Et 异构体:

[0508] δ (400MHz、CDCl₃): 6.87 (1H, s), 5.97 (1H, d, J = 6.2Hz), 5.70 (1H, br), 5.70 (1H, s), 5.26 (1H, br), 4.56 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.11-3.22 (1H, m), 2.43 (1H, d, J = 15.1 Hz), 2.30 (3H, s), 1.42-2.10 (13H, m), 1.57 (3H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.39 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.27 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.26 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.95-1.03 (1H, m), 0.74 (3H, s)。

[0509] C2-OCO₂Et 异构体:

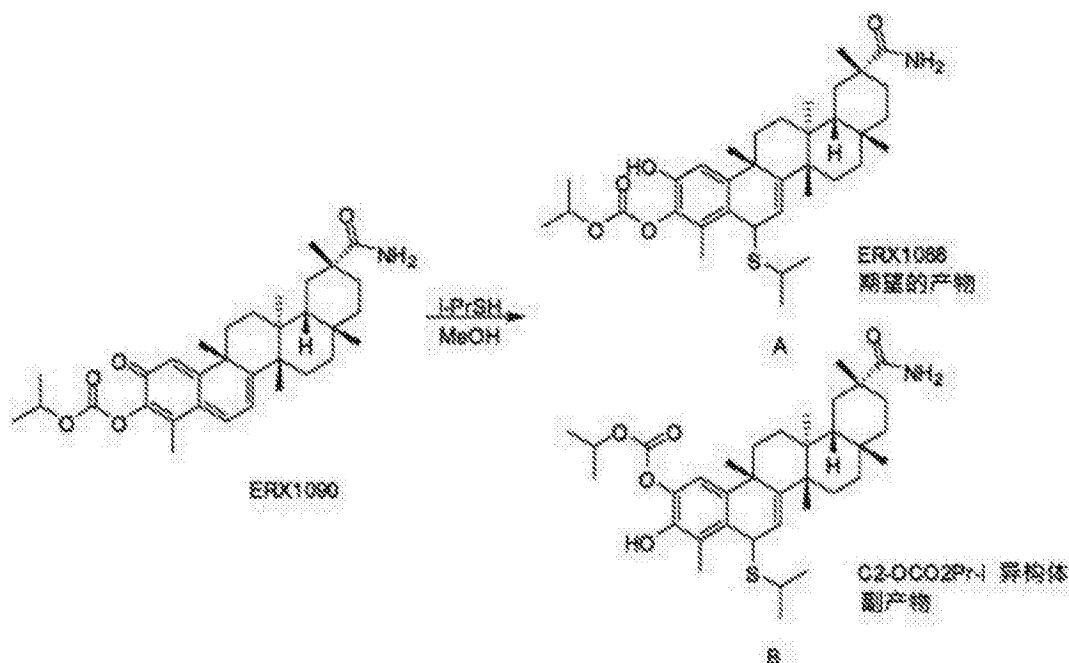
[0510] δ (400MHz、CDCl₃): 7.04 (1H, s), 5.97 (1H, d, J = 6.2Hz), 5.70 (1H, br), 5.38 (1H, s), 5.26 (1H, br), 4.60 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.11-3.22 (1H, m), 2.43 (1H, d, J = 15.1 Hz), 2.41 (3H, s), 1.42-2.10 (13H, m), 1.57 (3H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.39 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.27 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.26 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.95-1.03 (1H, m), 0.73 (3H, s)。

[0511] LC-MS (流动相: A: 水 (10mM 碳酸氢铵) B: ACN

[0512] ; 梯度: 5% 至 95% B 于 1.5 分钟; 流量: 2.0ml 分钟; 管柱: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5um: rt = 2.58 分钟, m/z = 522.3 [M-C₃H₇S]⁺, 纯度 = 97.47% (214nm)。

[0513] 实施例58.

[0514]



[0515] 在ERX1090 (277mg, 0.517mmol) 的MeOH (6mL) 溶液中加入 i-PrSH (118mg, 0.144mL, 1.551mmol)。将反应在室温搅拌1小时。然后将混合物用EtOAc (300mL) 稀释, 用水 (2 × 100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化两次 (石油醚/EtOAc = 1:3), 得到黄色固体A和B的未分离的3:1混合物 (180.4mg, 0.295mmol, 产率 = 57%)。

[0516] ¹HNMR: C3-OCO₂Pr-i 异构体:

[0517] δ (400MHz、CDCl₃): 6.87 (1H, s), 5.97 (1H, d, J = 6.4Hz), 5.73 (1H, s), 5.69 (1H, br), 5.29 (1H, br), 4.94-5.02 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 6.4Hz), 3.10-3.22 (1H, m), 2.42 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.30 (3H, s), 1.42-2.10 (13H, m), 1.56 (3H, s), 1.39 (3H, d, J = 6.8Hz), 1.37 (6H, d, J = 6.8Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.8Hz), 1.25 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.94-1.02 (1H, m), 0.74 (3H, s)。

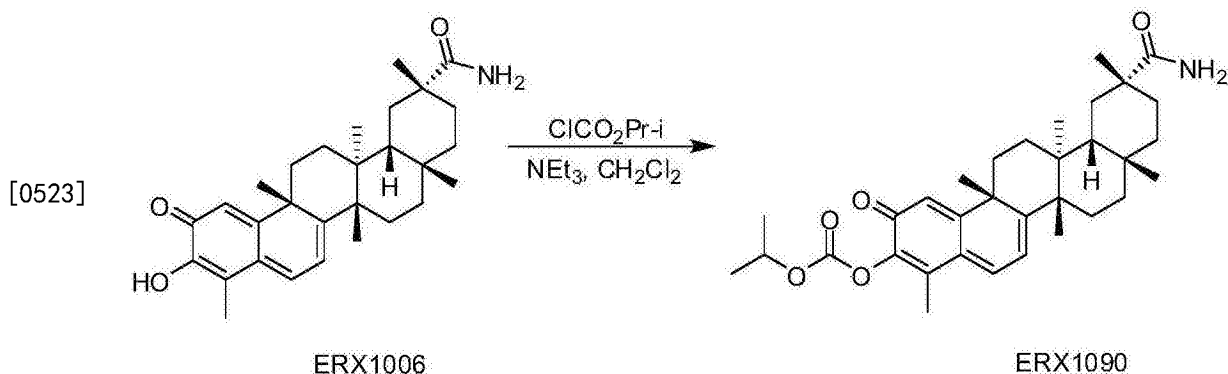
[0518] C2-OCO₂Pr-i 异构体:

[0519] δ (400MHz、CDCl₃): 7.04 (1H, s), 5.97 (1H, d, J = 6.4Hz), 5.69 (1H, br), 5.42 (1H, s), 5.29 (1H, br), 4.94-5.02 (1H, m), 4.60 (1H, d, J = 6.4Hz), 3.10-3.22 (1H, m), 2.42 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.37 (3H, s), 1.42-2.10 (13H, m), 1.56 (3H, s), 1.39 (3H, d, J = 6.8Hz), 1.37 (6H, d, J = 6.8Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.8Hz), 1.25 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.94-1.02 (1H, m), 0.74 (3H, s)。

[0520] LC-MS (阶段:A: 水 (10mM碳酸氢铵) B: ACN

[0521] ; 梯度: 5%至95%B于1.5分钟; 流量: 2.0ml/分钟; 管柱: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5um; rt = 2.62分钟, m/z = 536.4 [M-C₃H₇S]⁺, 纯度 = 95.39% (214nm)。

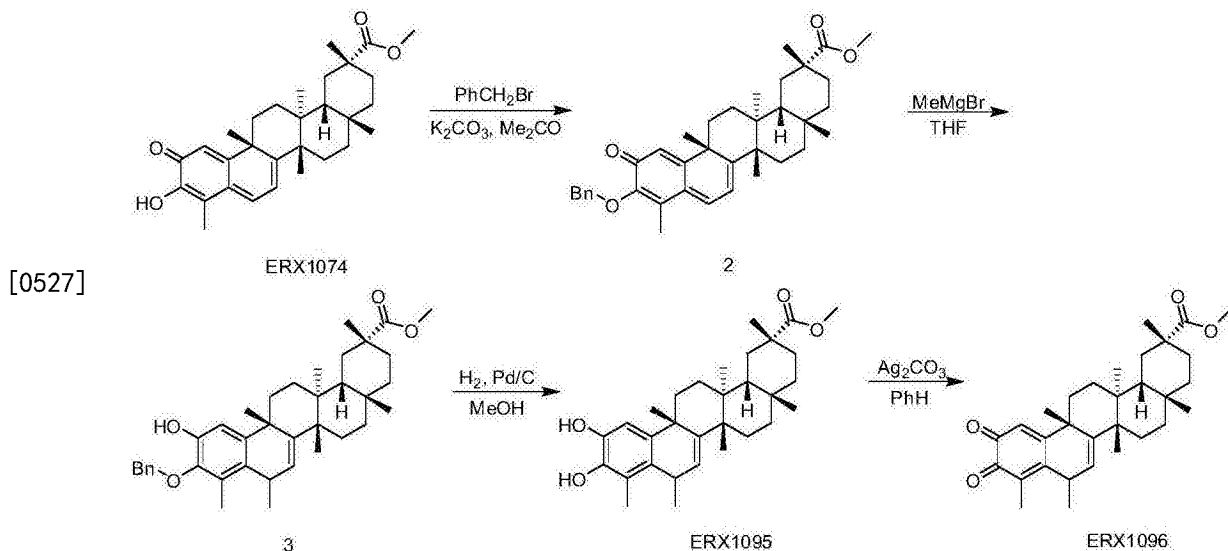
[0522] 实施例59。



[0524] 在0℃,在ERX1006 (300mg,0.667mmol)的CH₂Cl₂ (6mL)溶液中加入 Et₃N (135mg, 0.19mL,1.334mmol),然后滴加1M ClCO₂Pr-i (163mg,1.33mL,1.334mmol)的PhMe溶液。将反应在室温搅拌过夜。用CH₂Cl₂ (300mL)稀释混合物,用盐水 (200mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:3)纯化残余物,得到呈黄色固体的产物 (302.6mg,0.565mmol,产率=85%)。¹HNMRδ (500 MHz、CDCl₃): 7.06 (1H、dd、J=7.4、1.3Hz), 6.47 (1H,d,J=1.3 Hz), 6.32 (1H,d,J=7.4Hz), 5.67 (1H、br), 5.23 (1H、br), 4.93-5.01 (1H,m), 2.39 (1H,d,J=15.4Hz), 2.21 (3H,s), 1.82-2.14 (7H,m), 1.48-1.73 (6H,m), 1.46 (3H,s), 1.39 (3H, d,J=6.0Hz), 1.39 (3H,d,J=6.4Hz), 1.27 (3H,s), 1.21 (3H, s), 0.99-1.05 (1H,m), 0.76 (3H,s); LC-MS (流动相:A:水 (0.01%TFA) B:ACN (0.01%TFA);梯度:5%至95%B于1.4分钟;流量: 2.3ml分钟

[0525] 管柱:Hypersil GOLD,4.6*50mm,3um):rt=2.11分钟,m/z= 536.3 [M+H]⁺,纯度=97.63% (214nm),100% (254nm)。

[0526] 实施例60.



[0528] 在ERX1074 (2.05g,4.412mmol)的Me₂CO (30mL)溶液中加入 K₂CO₃ (3.05g, 22.06mmol),然后加入PhCH₂Br (3.77g,2.62mL, 22.06mmol)。反应在50℃加热过夜。大部分丙酮在真空中除去。将残余物溶于EtOAc (300mL)中,用H₂O (200mL)、盐水 (200mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的产物2 (2.45g,4.416mmol,Yd=100%)。

[0529] 在0℃,在2 (2.5g,4.51mmol)的无水THF (100mL)溶液中加入3M MeMgBr的THF溶液

(7.5mL, 22.5mmol)。反应在0℃搅拌1小时。通过加入H₂O (50mL) 淬灭反应并用CH₂Cl₂ (3×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化残余物, 得到呈白色固体的粗产物(2.0g, 3.53mmol, Yd=78%)。

[0530] 溶液用氢气球氢化。用硅藻土过滤溶液。过滤后真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=2:1)纯化, 得到呈白色固体的产物ERX1095(1.5g, 3.26mmol, Yd=89%)。

[0531] 在ERX1095(130mg, 0.27mmol)的苯(5mL)溶液中加入Ag₂CO₃(148mg, 0.54mmol)。将反应在室温下加热过夜。将溶液过滤并真空浓缩。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=2:1)纯化残余物, 得到呈红色固体的最终产物(80mg, 0.167mmol, Yd=62%), 为。

[0532] ERX1095数据:

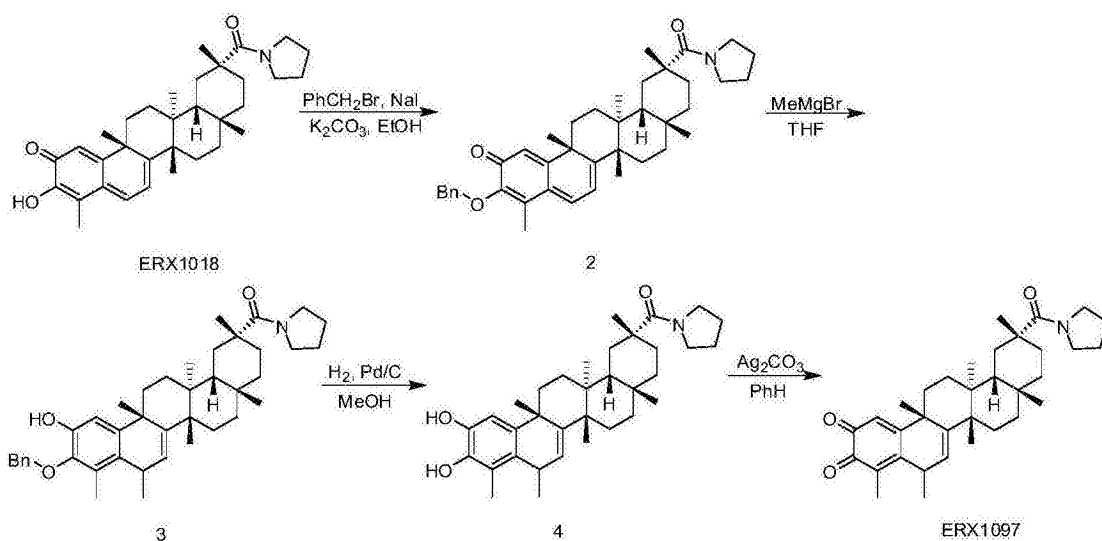
[0533] ¹HNMRδ (500MHz、CDCl₃): 6.78 (1H, s), 5.77 (1H, d, J=6.2 Hz), 5.15 (1H, s), 5.07 (1H, s), 3.52 (3H, s), 3.44-3.50 (1H, m), 2.42 (1H, d, J=15.7Hz), 2.22 (3H, s), 2.14-2.20 (1H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 1.30-1.70 (8H, m), 1.47 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.16 (3H, d, J=6.8Hz), 1.08 (3H, s), 0.91-0.97 (1H, m), 0.55 (3H, s); LC-MS: rt=2.19分钟, m/z=481 [M+H]⁺, 纯度=97.35% (214nm)。

[0534] ERX1096数据:

[0535] ¹HNMRδ (500MHz、CDCl₃): 6.28 (1H, s), 5.70 (1H, d, J=6.0 Hz), 3.58 (3H, s), 3.39-3.46 (1H, m), 2.39 (1H, d, J=15.7Hz), 2.15-2.24 (1H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.78-1.92 (3H, m), 1.59 (3H, s), 1.24-1.74 (8H, m), 1.28 (3H, d, J=7.3Hz), 1.18 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.08 (3H, s), 0.93-0.98 (1H, m), 0.60 (3H, s); ¹³CNMRδ (125MHz、CDCl₃): 181.32、180.57、178.83、167.19、149.49、146.44、132.47、122.64、122.32、51.58、44.25、43.88、40.39、38.68、37.18、36.59、36.00、34.77、34.71、32.75、32.54、31.57、30.61、30.48、29.90、28.77、22.77、20.50、18.13、11.35。

[0536] LC-MS: rt=2.21分钟, m/z=479 [M+H]⁺, 纯度=100% (214nm)。

[0537] 实施例61.



[0539] 在ERX1018(503mg, 1.0mmol)的EtOH(50mL)溶液中加入 K₂CO₃(276mg, 2.0mmol)、

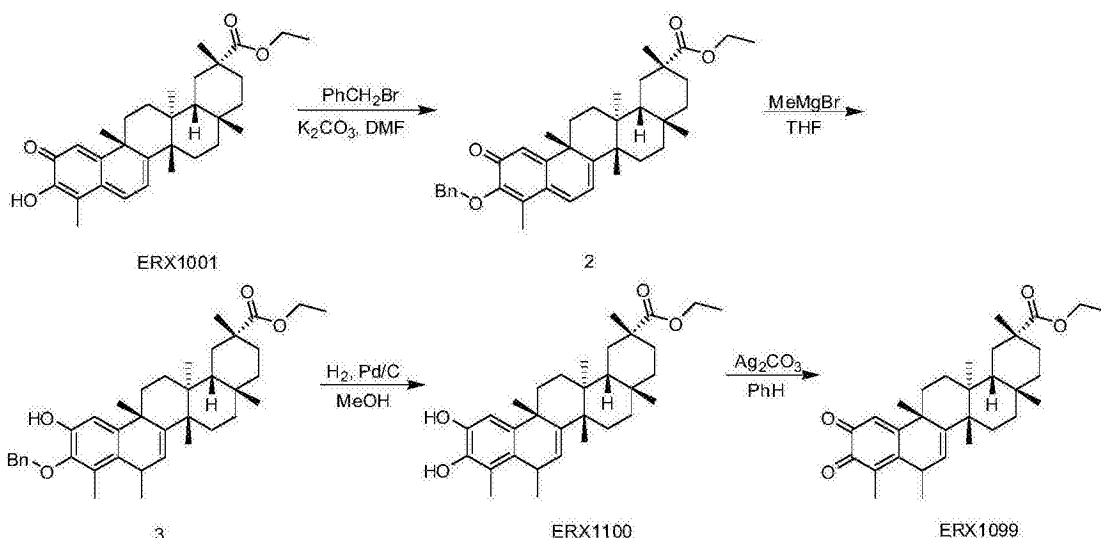
NaI (6mg, 0.04mmol), 然后加入PhCH₂Br (187mg, 1.1mmol)。反应在80℃加热过夜。大部分EtOH在真空中除去。将残余物溶于CH₂Cl₂ (200mL) 中, 用H₂O (2×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物2 (255mg, 0.43mmol, Yd=43%)。

[0540] 在0℃下, 在2 (100mg, 0.17mmol) 的无水THF (10mL) 溶液中加入 3M MeMgBr的THF溶液 (0.57mL, 1.7mmol)。反应在0℃搅拌1小时。通过加入H₂O (50mL) 淬灭反应并用CH₂Cl₂ (3×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩, 得到白色固体状的粗产物 (50mg, 0.0824mmol, Yd=48%)。

[0541] 在粗品3 (50mg, 0.0824mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中加入10% Pd/C (5mg)。溶液用氢气球氢化。用硅藻土过滤溶液。将过滤的溶液真空浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到呈白色固体的产物4 (20mg, 0.0385mmol, Yd=47%)。

[0542] 在4 (40mg, 0.0771mmol) 的苯 (10mL) 溶液中加入Ag₂CO₃ (43mg, 0.154mmol)。反应在60℃加热1小时。通过H₂O (50mL) 淬灭反应并用CH₂Cl₂ (3×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的最终产物 (33mg, 0.0637mmol, Yd=83%)。¹HNMRδ (500MHz, CDCl₃): 6.27 (1H, s), 5.70 (1H, d, J=6.4Hz), 3.58-3.68 (2H, m), 3.40-3.51 (2H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.42-1.96 (15H, m), 1.59 (3H, s), 1.26 (3H, d, J=7.1Hz), 1.22 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.93-0.99 (1H, m), 0.62 (3H, s); LC-MS: rt=2.57分钟, m/z=518[M+H]⁺, 纯度=97.84% (214nm)。

[0543] 实施例62.



[0545] 在ERX1001 (478mg, 1.0mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入K₂CO₃ (276g, 2.0mmol), 然后加入PhCH₂Br (187mg, 1.1mmol)。反应在80℃加热2 小时。反应用冰H₂O (50mL) 淬灭并过滤。将固体溶于CH₂Cl₂ (200mL) 中, 用H₂O (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物2 (300mg, 0.528mmol, Yd=53%)。

[0546] 在0℃, 在2 (568g, 1.0mmol) 的无水THF (20mL) 溶液中逐滴加入 3M MeMgBr的THF溶液 (2.33mL, 7.0mmol)。反应在0℃下搅拌1小时。通过加入H₂O (50mL) 淬灭反应并用CH₂Cl₂ (3

×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 得到呈白色固体的粗产物 (400mg, 0.685mmol, Yd=69%)。

[0547] 在粗品3 (584mg, 1.0mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中加入10% Pd/C (58mg)。溶液用氢气球氢化。用硅藻土过滤溶液。过滤后真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=3:1) 纯化, 得到呈白色固体的产物ERX1100 (450mg, 0.911mmol, Yd=91%)。

[0548] 在ERX1100 (494mg, 1.0mmol) 的苯 (20mL) 溶液中加入Ag₂CO₃ (548mg, 2.0mmol)。反应在60℃加热过夜。将溶液过滤并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=3:1) 纯化残余物以提供呈红色固体的终产物 (200mg, 0.813mmol, Yd=81%)。

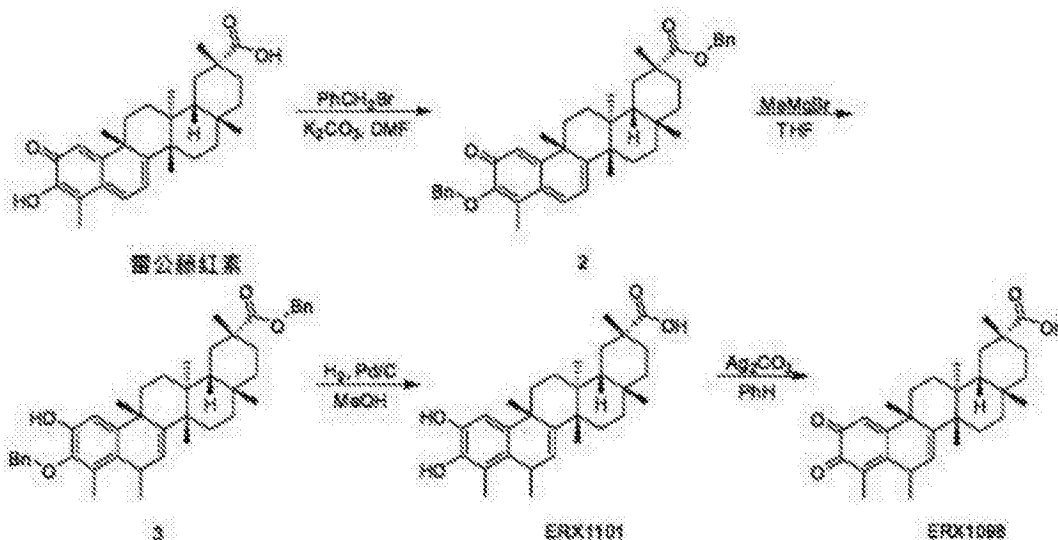
[0549] ERX1100数据:

[0550] ¹HNMR: δ (500MHz、d₆-DMSO) : 8.85 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.60 (1H, s), 5.73 (1H, d, J=6.2Hz), 3.82-3.94 (2H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 2.34 (1H, d, J=15.2Hz), 2.06 (3H, s), 1.91-2.09 (3H, m), 1.20-1.85 (10H, m), 1.39 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.11 (3H, t, J=7.2Hz), 1.11 (3H, s), 1.06 (3H, d, J=6.7Hz), 1.06 (3H, s), 0.85-0.91 (1H, m), 0.49 (3H, s); LC-MS: rt=2.85分钟, m/z=495 [M+H]⁺, 纯度=100% (214nm)。

[0551] ERX1099数据:

[0552] ¹HNMR δ (500MHz、CDCl₃) : 6.28 (1H, s), 5.70 (1H, d, J=5.6 Hz), 3.93-4.08 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 2.41 (1H, d, J=15.6 Hz), 2.18-2.23 (1H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.15-1.92 (11H, m), 1.59 (3H, s), 1.27 (3H, d, J=7.2Hz), 1.22 (3H, t, J=7.3Hz), 1.18 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.08 (3H, s), 0.92-0.98 (1H, m), 0.63 (3H, s); LC-MS: rt=2.81分钟, m/z=493 [M+H]⁺, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0553] 实施例63.



[0555] 在雷公藤红素 (450mg, 1.0mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (276mg, 2.0mmol), 然后加入PhCH₂Br (374mg, 2.2mmol)。反应在 80℃加热2小时。用冰水 (50mL) 淬灭反应。过滤混合物。将固体溶于 CH₂Cl₂ (200mL) 中, 用H₂O (100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化, 得到黄色固体产物2 (400mg, 0.635mmol, Yd=64%)。

[0556] 在0℃,在2 (630mg, 1.0mmol) 的无水THF (20mL) 溶液中加入3M MeMgBr的THF溶液 (3.3mL, 10mmol)。反应在0℃搅拌1小时。通过加入H₂O (50mL) 淬灭反应并用CH₂Cl₂ (2×100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (100mL) 洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物,得到作为白色固体的粗产物 (500mg, 0.774mmol, Yd=77%)。

[0557] 在化合物3 (64.6mg, 0.1mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中加入10%Pd/C (6mg)。溶液用氢气球氢化。用硅藻土过滤溶液。过滤后真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 纯化残余物,得到呈白色固体的产物ERX1101 (30mg, 0.0644mmol, Yd=64%)。

[0558] 在ERX1101 (47mg, 0.1mmol) 的苯 (10mL) 溶液中加入Ag₂CO₃ (55mg, 0.2mmol)。反应在60℃加热过夜。将溶液过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 纯化,得到红色固体状的终产物ERX1098 (40mg, 0.0862mmol, Yd=86%)。

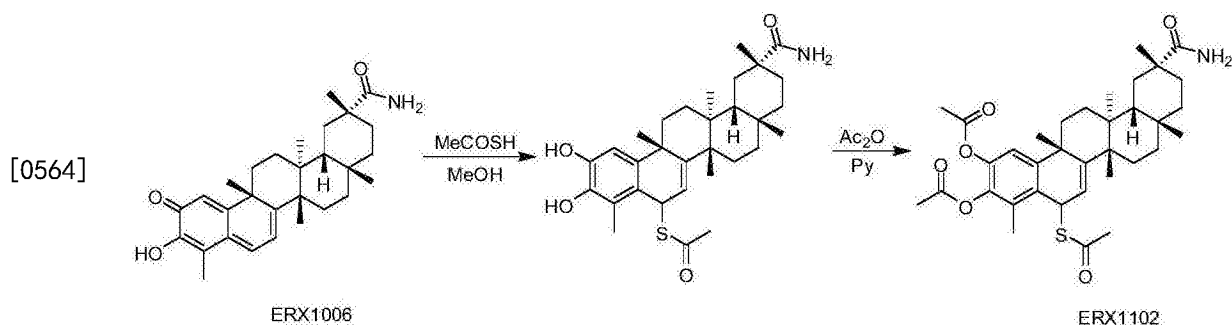
[0559] ERX1101数据:

[0560] ¹HNMRδ (500MHz、d₆-DMSO): 11.9-12.2 (1H, br), 8.80-9.10 (1H, br), 7.80-8.10 (1H, br), 6.60 (1H, s), 5.72 (1H, d, J=5.6Hz), 2.35 (1H, d, J=15.3Hz), 2.05 (3H, s), 1.94-2.05 (3H, m), 1.20-1.85 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.80-0.88 (1H, m), 0.65 (3H, s); LC-MS: rt=2.03分钟, m/z=467.3 [M+H]⁺, 纯度=100% (214nm)。

[0561] ERX1098数据:

[0562] ¹HNMRδ (400MHz、CDCl₃): 6.27 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=6.5 Hz), 3.36-3.45 (1H, m), 2.38 (1H, d, J=13.9Hz), 2.07-2.16 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.93-2.03 (1H, m), 1.32-1.90 (13H, m), 1.58 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=7.3Hz), 1.17 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.86-0.94 (1H, m), 0.69 (3H, s); LC-MS: rt=2.04分钟, m/z=467 [M+H]⁺, 纯度=100% (214nm)。

[0563] 实施例64.

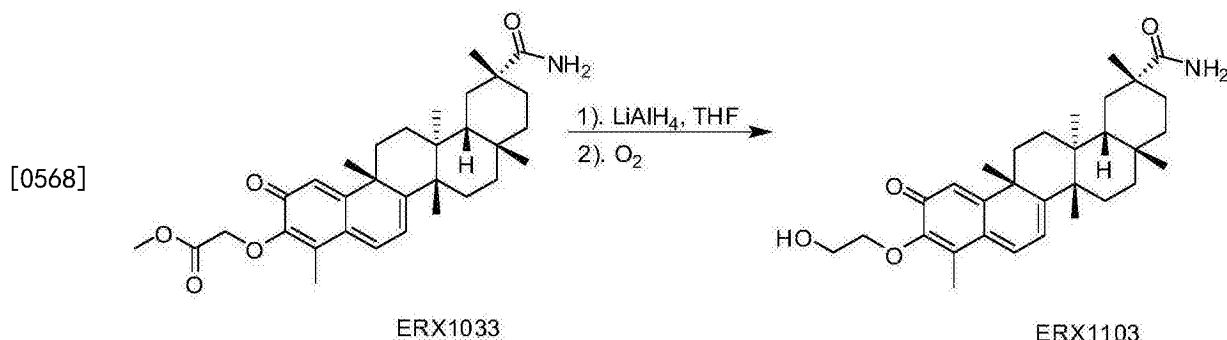


[0565] 在ERX1006 (200mg, 0.44mmol) 的MeOH (6mL) 溶液中加入 MeCOSH (51mg, 0.67mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将溶液真空浓缩,得到粗品混合物。

[0566] 在以上制备的粗品混合物的Ac₂O (8mL) 中加入吡啶 (1mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用EtOAc (200mL) 稀释,用水 (2×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (EtOAc) 纯化残余物,得到呈白色固体的产物 (100mg, 0.164mmol, 产率=37%)。 ¹HNMRδ (500MHz、CDCl₃): 7.02 (1H, s), 5.94 (1H, d, J=6.4Hz), 5.68 (1H, br), 5.45 (1H, br), 5.36 (1H, d, J=6.4 Hz), 2.43 (1H, d, J=15.9Hz), 2.34 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.45-2.06 (13H, m), 1.43 (3H, s), 1.21 (3H, s),

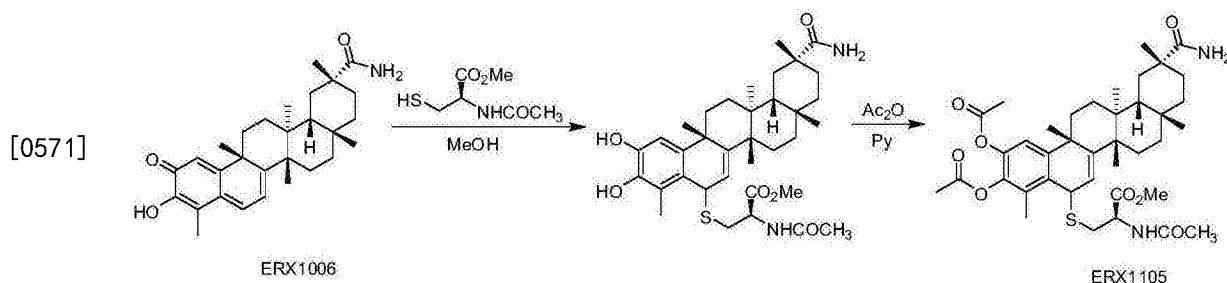
1.19 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.96-1.02 (1H, m), 0.73 (3H, s); LC-MS: rt=1.90 分钟, $m/z=610$ $[M+H]^+$, 纯度=97.73% (214nm)。

[0567] 实施例65.



[0569] 在ERX1033 (200mg, 0.58mmol) 的THF (5.0mL) 溶液中加入 $LiAlH_4$ (28mg, 0.76mmol)。反应在0℃搅拌0.5小时。反应通过饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。将溶液在空气中于50℃加热2小时。用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释混合物, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC ($CH_2Cl_2/MeOH=10:1$) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (6mg, 0.0122mmol, 产率=3%)。 1H NMR δ (400MHz、 $CDCl_3$): 7.06 (1H, dd, $J=7.1, 0.9$ Hz), 6.47 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 6.34 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 5.68 (1H, br), 5.24 (1H, br), 5.09 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 3.98-4.10 (2H, m), 3.78-3.86 (2H, m), 2.39 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.47-2.20 (13H, m), 1.45 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.99-1.06 (1H, m), 0.76 (3H, s); LC-MS: rt=2.05 分钟, $m/z=494.3$ $[M+H]^+$, 纯度=93.7% (214nm), 100% (254 nm)。

[0570] 实施例66.

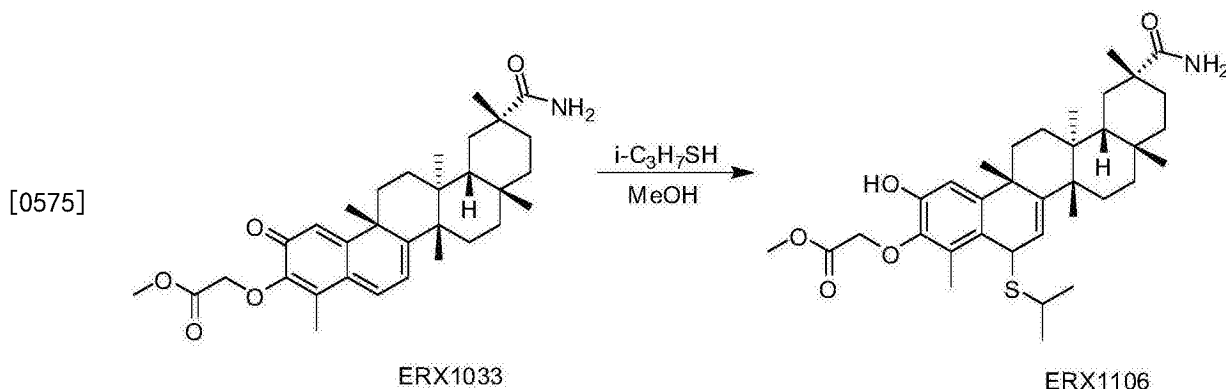


[0572] 在ERX1006 (200mg, 0.444mmol) 的MeOH (20mL) 溶液中加入N-乙酰基-L-半胱氨酸乙酯 (157mg, 0.888mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物。

[0573] 在以上述制备的粗品混合物于吡啶 (2mL) 中加入 Ac_2O (1mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物倒入 H_2O (100mL) 中, 过滤。将固体溶于 $EtOAc$ (200mL) 中, 用水 (100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC ($EtOAc$) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物 (184.2mg, 0.259mmol, 总产率=58%)。 1H NMR δ (400MHz、 $CDCl_3$): 7.01 (1H, s), 6.26 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 5.94 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 5.65 (1H, br), 5.19 (1H, br), 4.88 (1H, q, $J=6.0$ Hz), 4.63 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.31 (1H, dd, $J=13.5, 4.8$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J=13.5, 5.9$ Hz), 2.42 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.45-2.10 (13H, m), 1.56 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.97-1.04 (1H, m), 0.73 (3H, s); LC-MS: rt=2.00 分钟, $m/z=534.4$ $[M-SCH_2CH(CO_2Me)NHC(=O)Me]^+$,

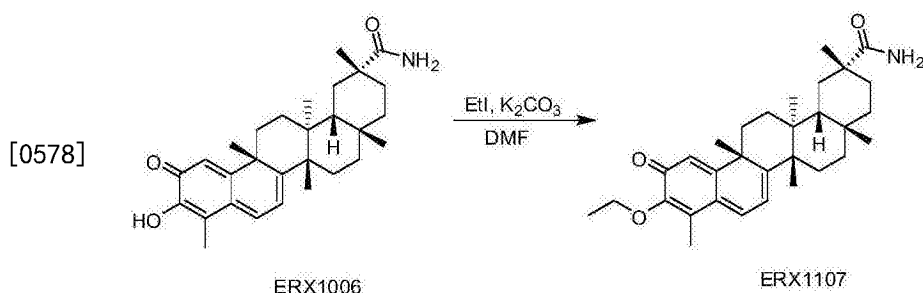
纯度=100% (214、254nm)。

[0574] 实施例67.



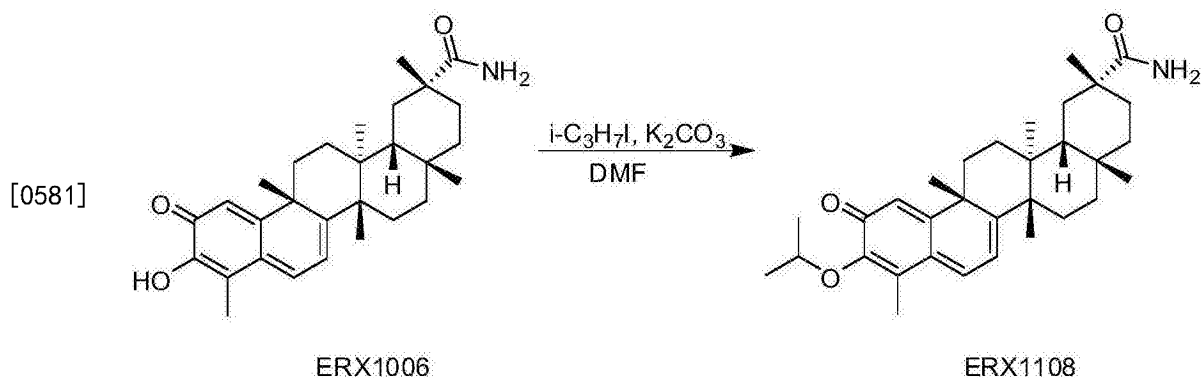
[0576] 在ERX1033 (52mg, 0.1mmol) 的MeOH (5.0mL) 溶液中加入 $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{SH}$ (11.4mg, 0.15mmol)。反应在室温搅拌,持续2.0小时。将溶液真空浓缩。通过制备型TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$) 纯化残余物,得到呈黄色固体的产物 (16mg, 0.0268mmol, 产率=27%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (500MHz、 $\text{d}_4\text{-MeOD}$): 6.73 (1H, s), 6.06 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 3.14-3.22 (1H, m), 2.47 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.04-2.15 (3H, m), 1.79-1.95 (3H, m), 1.45-1.71 (8H, m), 1.54 (3H, s), 1.40 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.27 (3H, s), 1.25 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.16 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.92-0.98 (1H, m), 0.77 (3H, s); LC-MS: $\text{rt}=2.02$ 分钟, $m/z=522.2$ [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{S}$] $^+$, 纯度=94.01% (214nm), 86.66% (254nm)。

[0577] 实施例68.



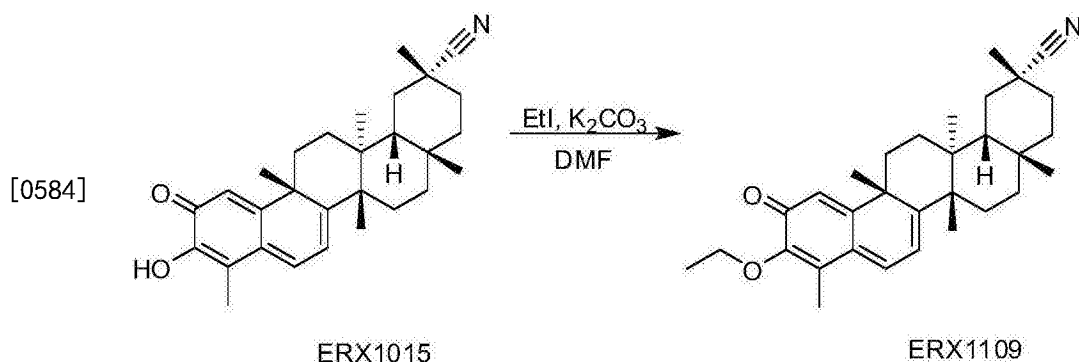
[0579] 在ERX1006 (45mg, 0.1mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (28mg, 0.2mmol), 然后加入EtI (156mg, 1.0mmol)。反应在40℃搅拌4小时。反应用冰水 (50mL) 淬灭并过滤。将固体用 CH_2Cl_2 (200mL) 溶解,用盐水 (100mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (乙酸乙酯) 纯化残余物,得到呈黄色固体的产物 (25mg, 0.0523mmol, 产率=52%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (500MHz、 CDCl_3): 6.94 (1H, dd, $J=7.1, 1.2\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 5.66 (1H, br), 5.20 (1H, br), 4.10 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.39 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 2.22 (3H, s), 1.45-2.15 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.99-1.05 (1H, m), 0.76 (3H, s); LC-MS: $\text{rt}=1.83$ 分钟, $m/z=478.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 纯度=100% (214、254nm)。

[0580] 实施例69.



[0582] 在ERX1006 (45mg, 0.1mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入K₂CO₃ (28mg, 0.2mmol), 然后加入i-C₃H₇I (170mg, 1.0mmol)。反应在40℃搅拌4小时。反应用冰水 (50mL) 淬灭并过滤。将固体用CH₂Cl₂ (200mL) 溶解, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (20mg, 0.0407mmol, 产率 = 41%)。¹HNMR δ (500MHz、CDCl₃): 6.92 (1H, dd, J=7.1、1.2Hz), 6.36 (1H, d, J=1.3Hz), 6.27 (1H, d, J=7.1Hz), 5.68 (1H, br), 5.25 (1H, br), 4.69-4.75 (1H, m), 2.39 (1H, d, J=15.9Hz), 2.20 (3H, s), 1.47-2.13 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.28 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.26 (3H, d, J=6.0Hz), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.99-1.04 (1H, m), 0.77 (3H, s); LC-MS: rt=1.90分钟, m/z=492.4 [M+H]⁺, 纯度=100% (214、254nm)。

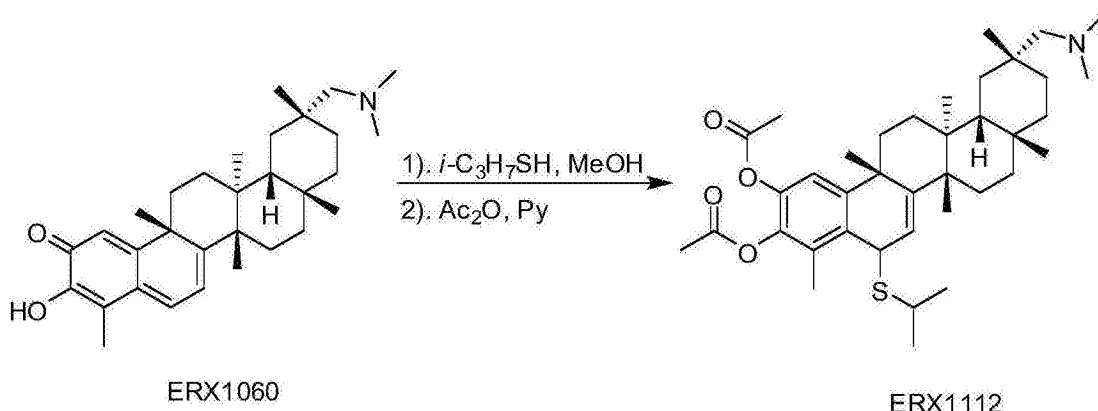
[0583] 实施例70.



[0585] 在ERX1015 (80mg, 0.174mmol) 的EtI (1mL) 和DMF (2mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (72mg, 0.522mmol)。将反应在50℃搅拌过夜。溶液用 CH₂Cl₂ (300mL) 稀释, 用饱和LiCl·H₂O (2×100mL), H₂O (100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (33.5mg, 0.0729mmol, 产率=42%)。¹HNMR: δ (400MHz、CDCl₃): 6.96 (1H, dd, J=7.1、1.1Hz), 6.41 (1H, d, J=1.2Hz), 6.31 (1H, d, J=7.2 Hz), 4.06-4.16 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.54-2.18 (14, m), 1.47 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 1.29 (3H, s), 1.08-1.15 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.05 (3H, s); LC-MS: rt=1.98 分钟, m/z=460.2 [M+H]⁺, 纯度=100% (214、254nm)。

[0586] 实施例71.

[0587]

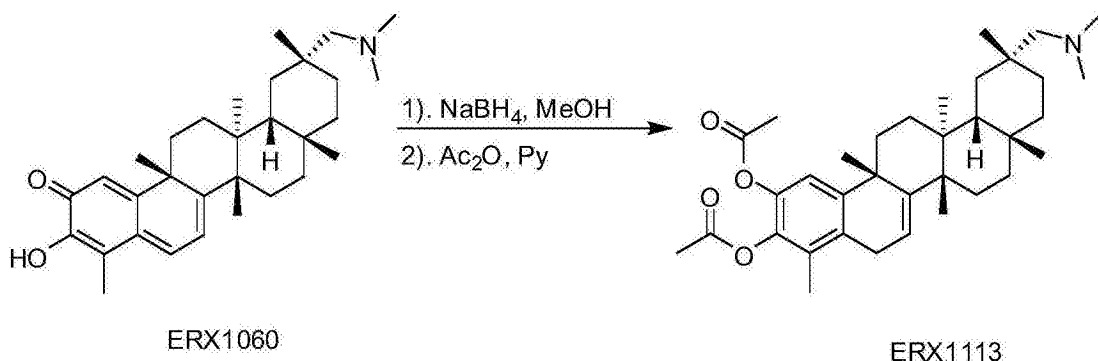


[0588] 在ERX1060 (30mg, 0.0647mmol) 的MeOH (1mL) 溶液中加入 $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{SH}$ (7.6mg, 0.1mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液由红色变成浅红黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0589] 在以上制备的粗品混合物的Ac₂O (4mL) 中加入吡啶 (0.5mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 用水 (2× 50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 纯化残余物, 得到呈淡黄色固体的产物 (5mg, 0.00801mmol, 总产率=12%)。¹HNMR: δ (500MHz、CDCl₃): 7.02 (1H, s), 6.01 (1H, d, J=6.0Hz), 4.59 (1H, d, J=6.1Hz), 3.16-3.23 (1H, m), 2.20-2.50 (6H, br), 2.31 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.20-2.05 (16H, m), 1.57 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.41 (3H, d, J=7.0Hz), 1.31 (3H, d, J=7.0Hz), 1.22 (3H, s), 1.10 (3H, br), 0.95-1.01 (1H, m), 0.77 (3H, s); LC-MS: rt=1.76 分钟, m/z=624.3 [M+H]⁺, 纯度=95.93% (214nm), 95.26% (254nm)。

[0590] 实施例72.

[0591]

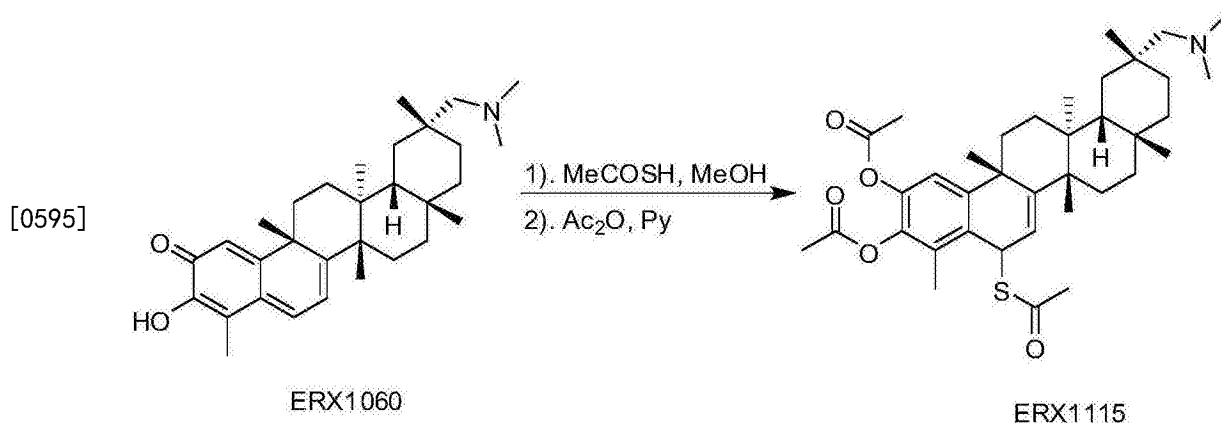


[0592] 在ERX1060 (70mg, 0.15mmol) 的MeOH (1mL) 溶液中加入 NaBH₄ (5.7mg, 0.15mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液由红色变成淡黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0593] 在以上制备的粗品混合物的Ac₂O (0.5mL) 中加入吡啶 (0.5mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 用水 (2 × 50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 纯化残余物, 得到呈淡黄色固体的产物 (10mg, 0.0182mmol, 产率=12%)。¹HNMR: δ (500MHz、CDCl₃): 7.00 (1H, s), 5.80 (1H, dd, J=6.4、1.9Hz), 3.36 (1H, dd, J=20.5、6.4Hz), 3.09 (1H, d, J=20.5Hz), 2.30-2.50 (6H, br), 2.32 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.33-2.07 (16H, m), 1.39 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.11 (3H, br), 0.95-1.01 (1H, m), 0.80 (3H, s); LC-MS: rt=1.66分钟, m/z

$=550.4[M+H]^+$, 纯度 $=94.27\%$ (214nm)。

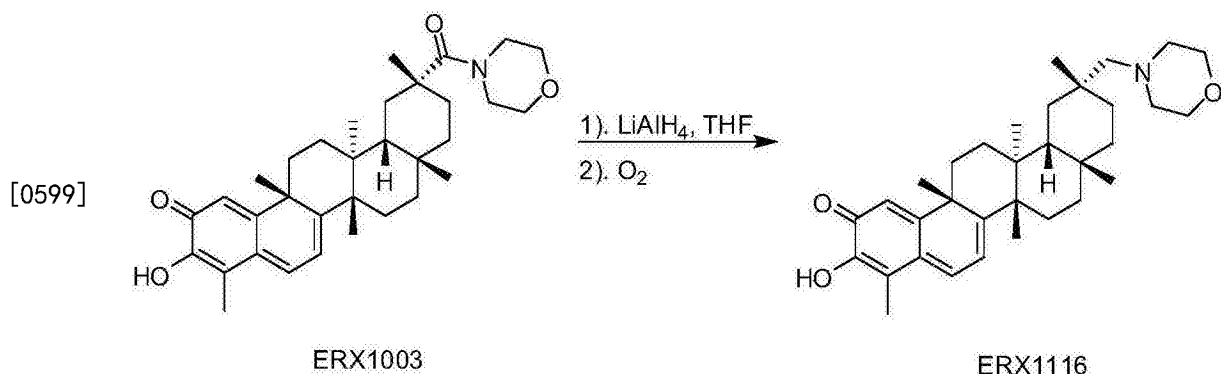
[0594] 实施例73.



[0596] 在ERX1060 (20mg, 0.0431mmol) 的MeOH (1mL) 溶液中加入 iC_3H_7SH (5mg, 0.0647mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液由红色变成浅红黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0597] 在以上制备的粗品混合物的Ac₂O (0.5mL) 中加入吡啶 (0.5mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 用水 (2 × 50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 纯化残余物, 得到呈淡黄色固体的产物 (10mg, 0.016mmol, 总产率=37%)。¹HNMR: δ (500MHz、CDCl₃): 7.03 (1H, s), 5.95 (1H, d, J=6.4Hz), 5.39 (1H, d, J=6.4Hz), 2.26–2.50 (6H, br), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.25–2.06 (16H, m), 1.42 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.11 (3H, br), 0.94–1.00 (1H, m), 0.77 (3H, s); LC-MS: rt = 1.65分钟, m/z = 624.3 [M+H]⁺, 纯度 = 92.90% (214nm), 97.84% (254 nm)。

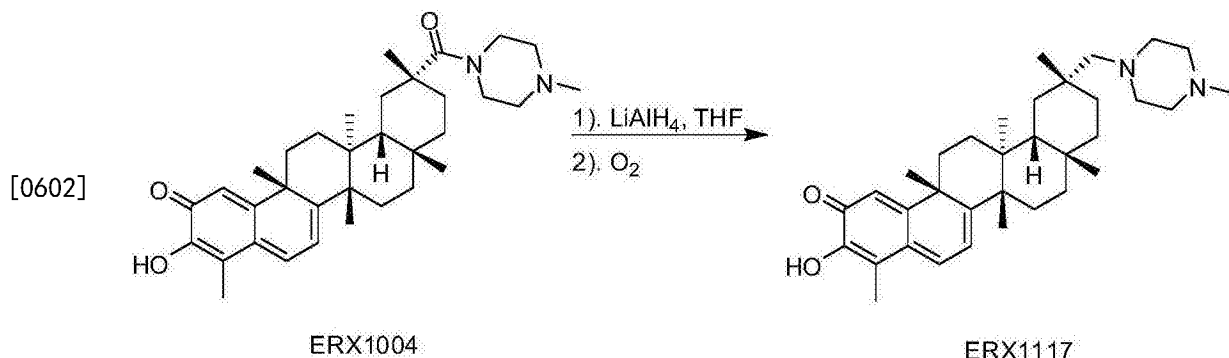
[0598] 实施例74.



[0600] 在ERX1003 (90mg, 0.174mmol) 的无水THF (15mL) 溶液中加入 LiAlH₄ (494mg, 13mmol)。混合物回流过夜。反应通过饱和NH₄Cl溶液淬灭。混合物在50℃加热2小时, 并通过硅胶薄层过滤。用THF (3 × 50mL) 洗涤固体。将合并的滤液真空浓缩。通过制备型TLC (CH₂Cl₂: MeOH=10:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (10mg, 0.0198mmol, Yd = 11%)。¹HNMR: δ (500MHz、CDCl₃): 7.03 (1H, dd, J=7.3、1.2Hz), 6.97 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=1.0Hz), 6.39 (1H, d, J=6.9 Hz), 3.66 (1H, t, J=4.4Hz), 2.46–2.53 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.06–2.20 (2H, m), 2.00–2.04 (1H, m), 1.30–1.91 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.94–0.99 (1H, m), 0.79 (3H, s); LC-MS: rt = 1.60分钟, m/z = 506.3 [M

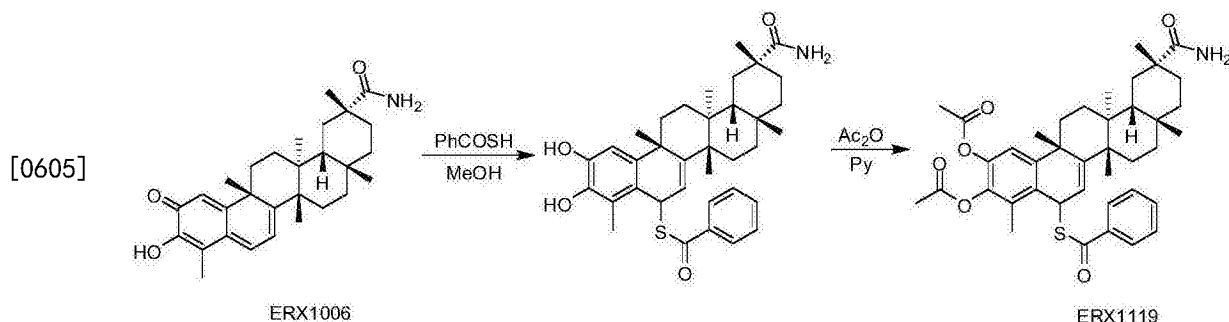
$+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0601] 实施例75.



[0603] 在ERX1004 (150mg, 0.282mmol) 的无水THF (10mL) 溶液中加入 $LiAlH_4$ (54mg, 1.5mmol)。混合物回流过夜。反应通过饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。混合物在50℃加热2小时, 并通过硅胶薄层过滤。用THF ($3 \times 50mL$) 洗涤固体。将合并的滤液真空浓缩。通过制备型TLC (CH_2Cl_2 : MeOH=10:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (10mg, 0.0193mmol, Yd=7%)。 1H NMR: δ (500MHz、 $CDCl_3$): 7.03 (1H、dd、 $J=7.4, 1.4$ Hz), 6.96 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 2.42–2.70 (8H, m), 2.37 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.23–2.23 (16H, m), 1.44 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.93–0.99 (1H, m), 0.78 (3H, s); LC-MS: rt=1.69分钟, $m/z=519.3 [M+H]^+$, 纯度=100% (214nm), 97.88% (254nm)。

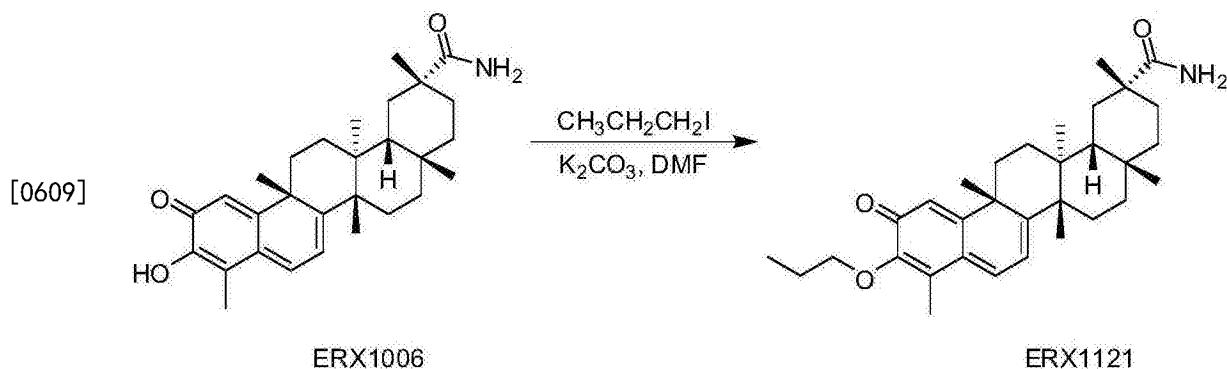
[0604] 实施例76.



[0606] 在ERX1006 (100mg, 0.222mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中加入 PhCOSH (46mg, 0.333mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物。

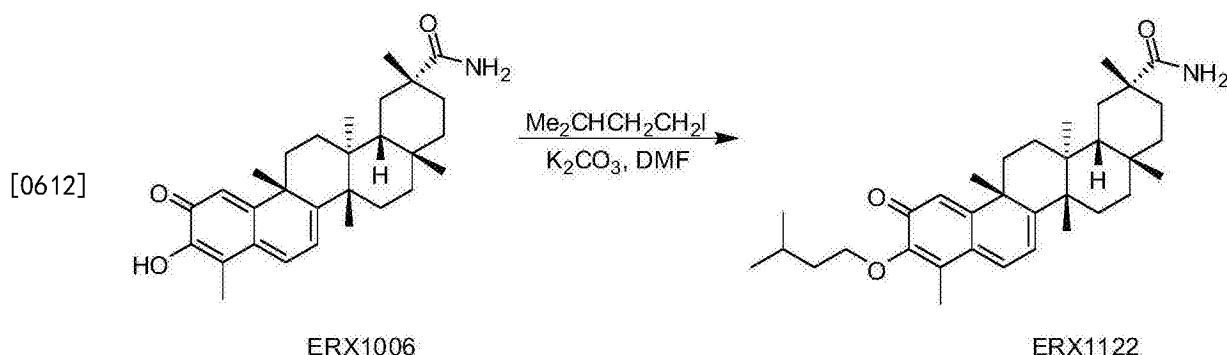
[0607] 在以上制备的粗品混合物的 Ac_2O (4mL) 中加入吡啶 (0.5mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释混合物, 用水 ($2 \times 100mL$)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (CH_2Cl_2 /MeOH=10:1) 纯化, 得到呈白色固体的产物 (50mg, 0.0744mmol, 产率=34%)。 1H NMR: δ (500MHz、 $CDCl_3$): 7.95 (2H、t、 $J=7.4$ Hz), 7.56 (1H、t、 $J=7.4$ Hz), 7.44 (2H、t、 $J=7.4$ Hz), 7.06 (1H, s), 6.06 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 5.68 (1H、br), 5.60 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 5.24 (1H、br), 2.44 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.40–2.10 (13H, m), 1.51 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.96–1.02 (1H, m), 0.76 (3H, s); LC-MS: rt=2.01分钟、质量峰没有整合, 纯度=99.59% (254nm)。

[0608] 实施例77.



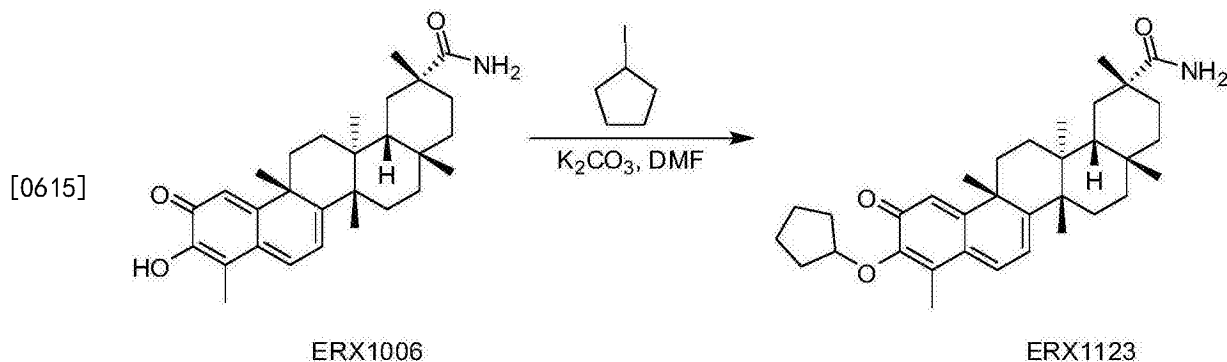
[0610] 在ERX1006 (200mg, 0.445mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (123mg, 0.890mmol), 接着加入 $CH_3CH_2CH_2I$ (756mg, 0.43mL, 4.45mmol)。将反应在50℃搅拌过夜。用EtOAc (200mL) 稀释混合物, 用饱和 $LiCl \cdot H_2O$ 溶液 (3×100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:3, 两次) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (101mg, 0.205mmol, 产率=46%)。 1H NMR δ (400MHz、 $CDCl_3$): 6.94 (1H, dd, $J=7.0, 1.4$ Hz), 6.38 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 6.28 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 5.70 (1H, br), 5.35 (1H, br), 4.00 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 2.39 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 2.22 (3H, s), 1.45–2.15 (15H, m), 1.44 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.98–1.05 (1H, m), 0.75 (3H, s); LC-MS: rt=1.89分钟, $m/z=492.4 [M+H]^+$, 纯度=100% (214 nm), 97.59% (254nm)。

[0611] 实施例78.



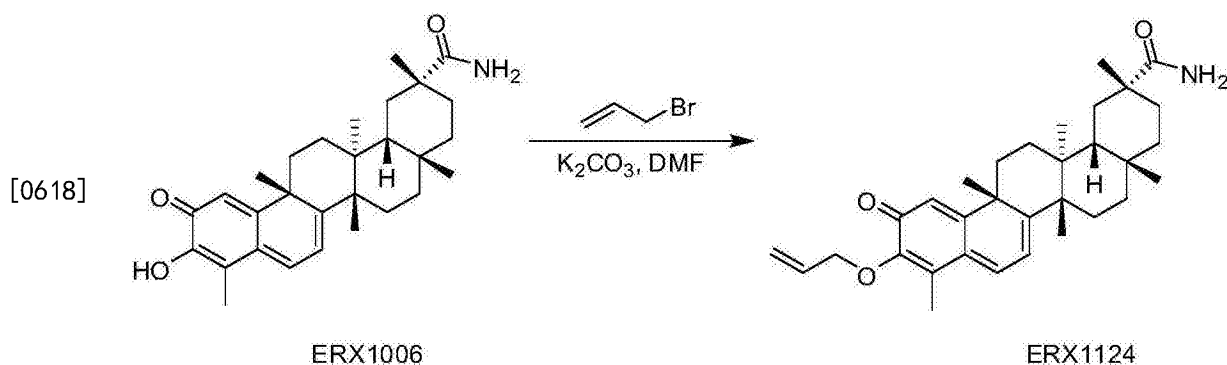
[0613] 在ERX1006 (200mg, 0.445mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (123mg, 0.890mmol), 然后加入 $Me_2CHCH_2CH_2I$ (881mg, 0.59mL, 4.45mmol)。将反应在50℃搅拌过夜。混合物用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用饱和 $LiCl \cdot H_2O$ 溶液 (2×100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:3) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (88.8mg, 0.171mmol, 产率=38%)。 1H NMR δ (400 MHz、 $CDCl_3$): 6.94 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 6.38 (1H, s), 6.28 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 5.69 (1H, br), 5.30 (1H, br), 4.06 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 2.39 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 2.21 (3H, s), 1.45–2.14 (16H, m), 1.44 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.98–1.05 (1H, m), 0.94 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 0.76 (3H, s); LC-MS: rt=2.00分钟, $m/z=520.4 [M+H]^+$, 纯度=98.46% (214nm), 98.77% (254nm)。

[0614] 实施例79.



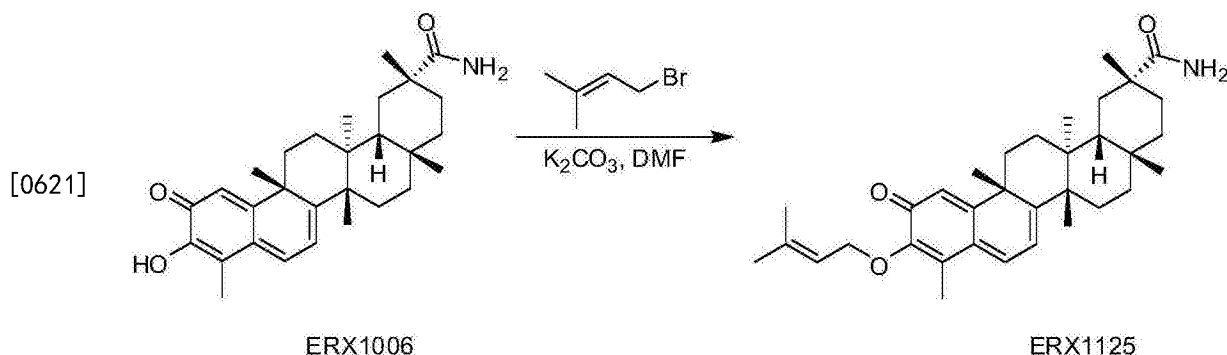
[0616] 在ERX1006 (100mg, 0.222mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (61mg, 0.44mmol), 然后加入碘环戊烷 (217mg, 1.11mmol)。反应在40℃搅拌过夜。混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释, 用饱和 $LiCl \cdot H_2O$ 溶液 ($2 \times 50mL$), 盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备性TLC (乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (56mg, 0.108mmol, 产率=50%)。 1H NMR δ (500MHz、 $CDCl_3$): 6.91 (1H, dd, $J=7.0, 1.1Hz$), 6.36 (1H, d, $J=1.1Hz$), 6.27 (1H, d, $J=7.0 Hz$), 5.70 (1H, br), 5.36 (1H, br), 5.15–5.19 (1H, m), 2.39 (1H, d, $J=15.6Hz$), 2.18 (3H, s), 1.46–2.12 (21H, m), 1.44 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.98–1.04 (1H, m), 0.76 (3H, s); LC-MS: $rt=1.44$ 分钟, $m/z=518.4 [M+H]^+$, 纯度=97.22% (214nm), 99.30% (254nm)。

[0617] 实施例80.



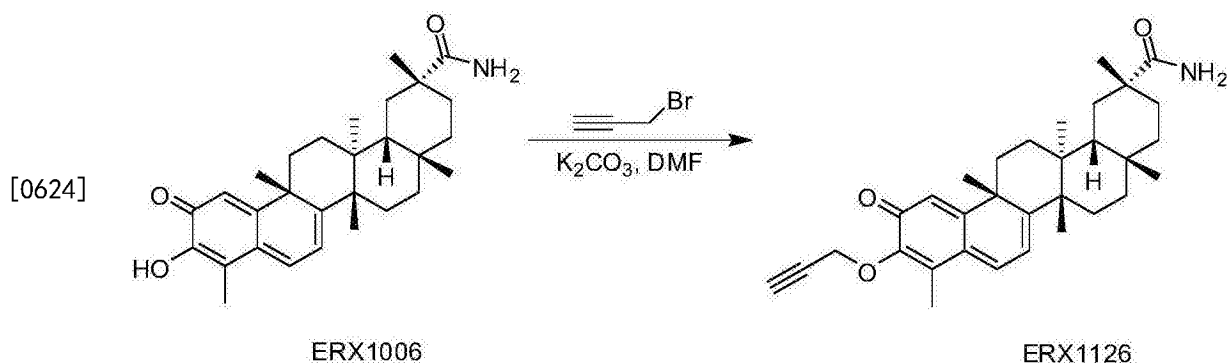
[0619] 在ERX1006 (180mg, 0.4mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (110mg, 0.8mmol), 然后加入烯丙基溴 (242mg, 2.0mmol)。反应在40℃搅拌过夜。混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释, 用饱和 $LiCl \cdot H_2O$ 溶液 ($2 \times 50mL$), 盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (98mg, 0.2mmol, 产率=50%)。 1H NMR δ (500MHz、 $CDCl_3$): 6.95 (1H, dd, $J=7.0, 1.0Hz$), 6.39 (1H, d, $J=1.0Hz$), 6.28 (1H, d, $J=7.0Hz$), 6.02–6.12 (1H, m), 5.68 (1H, br), 5.34 (1H, dd, $J=17.2, 1.4Hz$), 5.20 (1H, d, $J=10.4Hz$), 4.60 (1H, d, $J=5.1Hz$), 2.39 (1H, d, $J=16.1Hz$), 2.21 (3H, s), 1.45–2.12 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.98–1.05 (1H, m), 0.76 (3H, s); LC-MS: $rt=1.84$ 分钟, $m/z=490.2 [M+H]^+$, 纯度=100% (214、254nm)。

[0620] 实施例81.



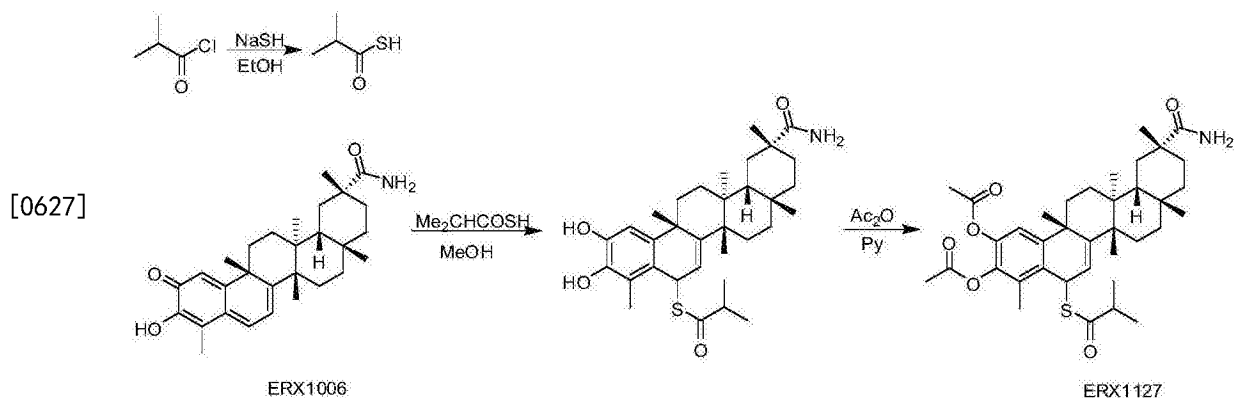
[0622] 向ERX1006 (100mg, 0.22mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (61mg, 0.44mmol), 然后加入3,3-二甲基烯丙基溴 (217mg, 1.11mmol)。反应在40℃搅拌过夜。混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释, 用饱和 $LiCl \cdot H_2O$ 溶液 (2×50mL), 盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (56mg, 0.11mmol, 产率=50%)。 $^1H NMR \delta$ (500MHz、 $CDCl_3$): 6.94 (1H, dd, $J=7.0, 1.1$ Hz), 6.38 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 6.27 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 5.72 (1H, br), 5.52 (1H, tt, $J=7.2, 1.3$ Hz), 5.46 (1H, br), 4.54-4.63 (2H, m), 2.40 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 2.20 (3H, s), 1.45-2.12 (13H, m), 1.75 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.98-1.04 (1H, m), 0.75 (3H, s); LC-MS: $rt=2.43$ 分钟, $m/z=518.3 [M+H]^+$, 纯度=100% (214、254nm)。

[0623] 实施例82.



[0625] 在ERX1006 (200mg, 0.44mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (121mg, 0.88mmol), 然后加入炔丙基溴 (263mg, 2.23mmol)。反应在 40℃搅拌过夜。混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释, 用饱和 $LiCl \cdot H_2O$ 溶液 (2×50mL), 盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (乙酸乙酯) 纯化, 得到呈黄色固体的产物 (100mg, 0.205mmol, 产率=47%)。 $^1H NMR \delta$ (500MHz、 $CDCl_3$): 7.00 (1H, dd, $J=7.0, 1.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 6.30 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 5.68 (1H, br), 5.34 (1H, br), 4.88 (1H, AB×d, $J=15.9, 2.4$ Hz), 4.85 (1H, AB×d, $J=15.9, 2.4$ Hz), 2.42 (1H, t, $J=2.3$ Hz), 2.40 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 2.28 (3H, s), 1.46-2.13 (13H, m), 1.45 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.99-1.05 (1H, m), 0.76 (3H, s); LC-MS: $rt=1.78$ 分钟, $m/z=488.3 [M+H]^+$, 纯度=100% (214nm), 93.38% (254nm)。

[0626] 实施例83.

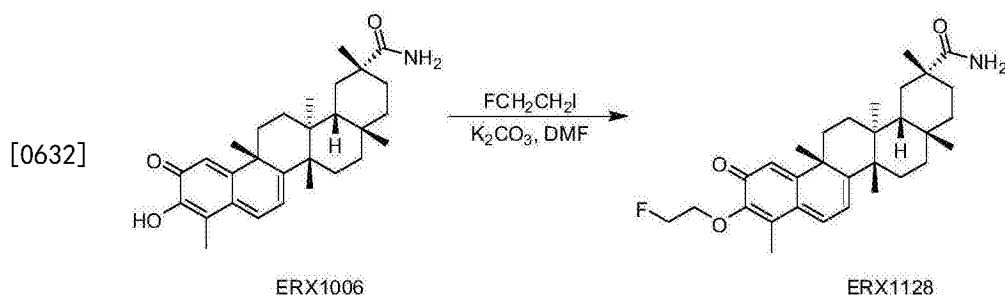


[0628] 在NaSH (2.0g, 35.7mmol) 的EtOH (20mL) 溶液中逐滴加入 Me_2CHCOCl (4.0g, 37.6mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。将溶液真空浓缩并用于下一步而无需进一步纯化。

[0629] 在ERX1006 (50mg, 0.11mmol) 的MeOH (5mL) 溶液中加入 $\text{Me}_2\text{CHCOSHS}$ (23mg, 0.22mmol) 的EtOH (2mL) 溶液。将反应在室温搅拌1 小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物 (45mg, 0.081mmol, Yd=74%)。

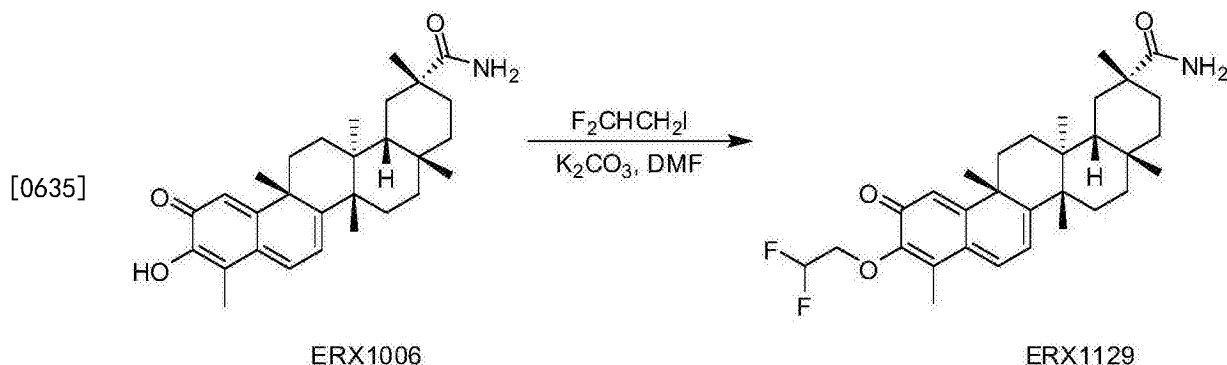
[0630] 在以上制备的粗品混合物 (45mg, 0.081mmol) 的 Ac_2O (1mL) 中加入吡啶 (1mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释混合物, 用水 ($2 \times 30\text{mL}$)、盐水 (30mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到呈白色固体的产物 (10mg, 0.0157mmol, 产率=20%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (500MHz、 CDCl_3): 7.01 (1H, s), 5.92 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.67 (1H, br), 5.34 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.24 (1H, br), 2.68–2.77 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.30–2.08 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.20 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.19 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 1.09 (3H, s), 0.95–1.01 (1H, m), 0.74 (3H, s); LC-MS: rt=1.99分钟, $m/z=638.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度=96.8% (214nm), 97.11% (254nm)。

[0631] 实施例84.



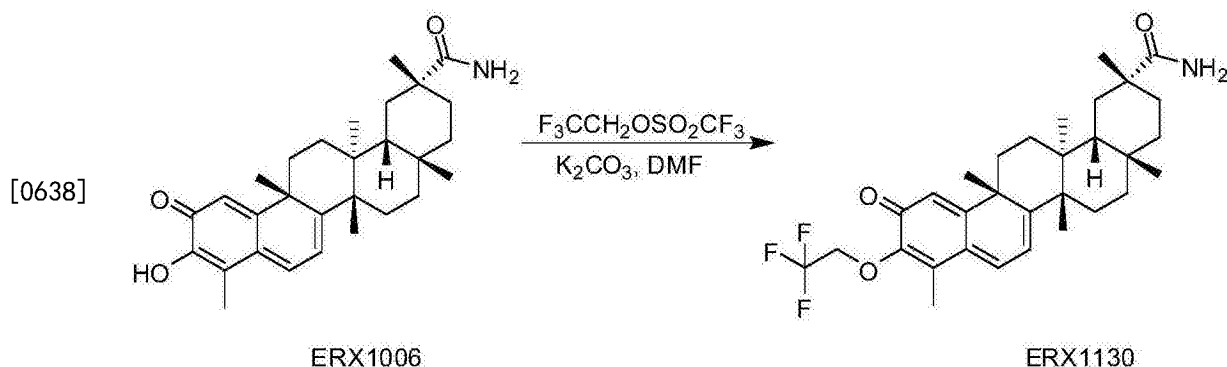
[0633] 在ERX1006 (200mg, 0.445mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (123mg, 0.890mmol), 然后加入 $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{I}$ (774mg, 0.36mL, 4.45mmol)。将反应在50℃搅拌1天。用EtOAc (200mL) 稀释混合物, 用饱和 $\text{LiCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 溶液 ($3 \times 100\text{mL}$)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (79.4mg, 0.160mmol, 产率=36%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 7.00 (1H, dd, $J=7.0, 1.2\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.30 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.69 (1H, br), 5.31 (1H, br), 4.66 (2H, d×t, $J=47.8, 4.0\text{Hz}$), 4.37 (2H, d×t, $J=31.0, 4.0\text{Hz}$), 2.40 (1H, t, $J=16.1\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 1.46–2.14 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.98–1.05 (1H, m), 0.75 (3H, s); LC-MS: rt=1.77分钟, $m/z=496.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度=98.76% (214 nm), 98.72% (254nm)。

[0634] 实施例85.



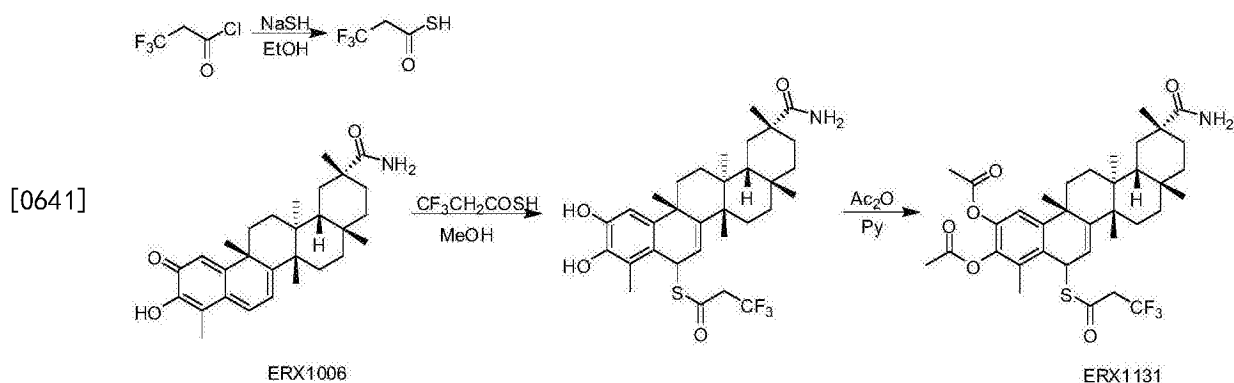
[0636] 在ERX1006 (200mg, 0.445mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (123mg, 0.890mmol), 然后加入 F_2CHCH_2I (854mg, 0.39mL, 4.45mmol)。将反应在50℃搅拌1天。用EtOAc (200mL) 稀释混合物, 用饱和 $LiCl \cdot H_2O$ 溶液 (3×100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (乙酸乙酯) 纯化, 得到呈黄色固体的产物 (72.2mg, 0.141mmol, 产率=32%)。 $^1H NMR \delta$ (400MHz, $CDCl_3$): 7.02 (1H, dd, $J=7.0, 1.3$ Hz), 6.40 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 6.32 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.10 (1H, tt, $J=55.5, 4.1$ Hz), 5.68 (1H, br), 5.28 (1H, br), 4.31 (1H, td, $J=14.0, 4.0$ Hz), 2.41 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 2.24 (3H, s), 1.46–2.15 (13H, m), 1.45 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.13 (3H, s), 0.99–1.06 (1H, m), 0.76 (3H, s); LC-MS: rt = 2.19分钟, $m/z=514.4 [M+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0637] 实施例86.



[0639] 在ERX1006 (50mg, 0.11mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (45mg, 0.33mmol), 然后加入 $F_3CCH_2OSO_2CF_3$ (30mg, 0.13mmol)。反应在室温搅拌。过夜。混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释, 用饱和 $LiCl \cdot H_2O$ 溶液 (3 × 50mL), 盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (30mg, 0.0564mmol, 产率=51%)。 $^1H NMR \delta$ (500MHz, $CDCl_3$): 7.04 (1H, dd, $J=7.5, 1.2$ Hz), 6.40 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 6.31 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 5.68 (1H, br), 5.32 (1H, br), 4.57 (1H, q, $J=8.8$ Hz), 2.40 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 2.24 (3H, s), 1.47–2.14 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.99–1.05 (1H, m), 0.75 (3H, s); LC-MS: rt = 1.27分钟, $m/z=532.4 [M+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0640] 实施例87.

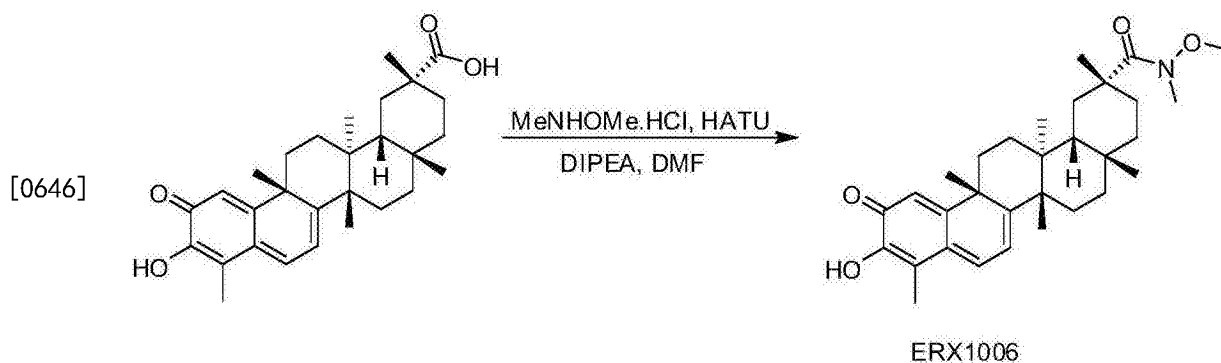


[0642] 在0℃,在NaSH(56mg,1.0mmol)的EtOH(5mL)溶液中逐滴加入 CF₃CH₂COC₂Cl(161mg,1.1mmol)。将该溶液在室温搅拌1小时。将溶液真空浓缩并用于下一步而无需进一步纯化。

[0643] 在ERX1006(50mg,0.11mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入Et₂O(2mL) 在Me₂CHCOSH(80mg,0.55mmol)。将反应在室温搅拌1小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将该溶液真空浓缩,得到粗品混合物(50mg,0.0842mmol,Yd=77%)。

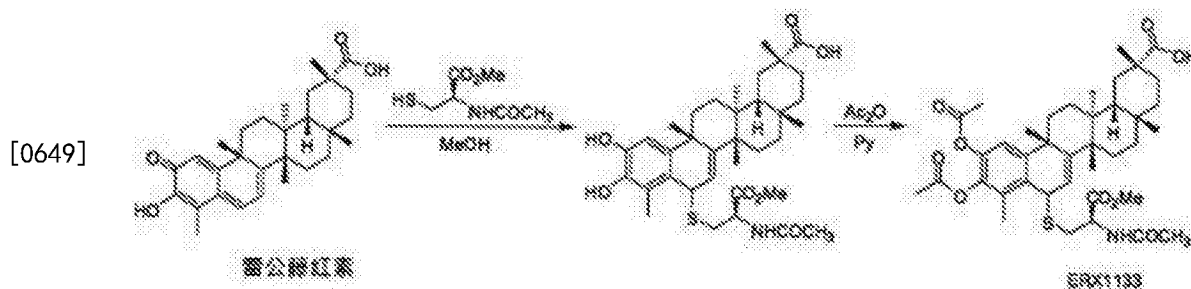
[0644] 在以上制备的粗品混合物(50mg,0.0842mmol)的Ac₂O(1mL)中加入吡啶(1mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后用CH₂Cl₂(50mL)稀释混合物,用水(2×30mL)、盐水(30mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC(PE:EA=1:1)纯化残余物,得到呈白色固体的产物(11mg,0.0162mmol,总产率=20%)。¹HNMRδ(500MHz、CDCl₃):7.04(1H,s),5.96(1H,d,J=6.4Hz),5.68(1H,br),5.49(1H,d,J=6.4Hz),5.31(1H,br),3.35(2H,q,J=10.0Hz),2.43(1H,d,J=15.3Hz),2.31(3H,s),2.28(3H,s),2.07(3H,s),1.44-2.05(13H,m),1.43(3H,s),1.20(3H,s),1.18(3H,s),1.09(3H,s),0.95-1.01(1H,m),0.73(3H,s);LC-MS:rt=1.88分钟,m/z=678.2 [M+H]⁺,纯度=100%(214,254nm)。

[0645] 实施例88.



[0647] 在雷公藤红素(200mg,0.44mmol)的DMF(5mL)溶液中加入 MeNHOMe.HCl(131mg,1.33mmol),HATU(186mg,0.49mmol),然后加入 DIPEA(115mg,0.89mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH₂Cl₂(200mL)稀释,用盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=1:1)纯化残余物,得到呈红色固体的产物(150mg,0.304mmol,产率=69%)。¹HNMRδ(500MHz、CDCl₃):7.03(1H,dd,J=7.2,1.1Hz),6.96(1H,s),6.54(1H,d,J=1.1Hz),6.35(1H,d,J=7.2Hz),3.71(3H,s),3.05(3H,s),2.81(1H,d,J=16.2Hz),2.22(3H,s),2.04-2.32(3H,m),1.24-1.90(10H,m),1.46(3H,s),1.26(3H,s),1.22(3H,s),1.12(3H,s),0.94-1.00(1H,m),0.50(3H,s);LC-MS:rt=2.56分钟,m/z=494.2 [M+H]⁺,纯度=96.78%(214nm),91.29%(254nm)。

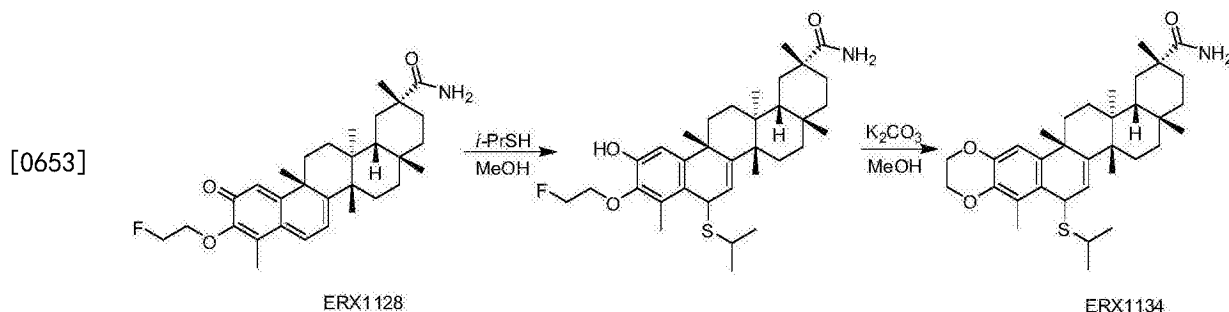
[0648] 实施例89.



[0650] 在雷公藤红素 (500mg, 1.11mmol) 的 MeOH (20mL) 溶液中加入 N-乙酰基-L-半胱氨酸乙酯 (393mg, 2.22mmol)。将反应在室温搅拌 1 小时。溶液由红色变成浅黄色。然后将溶液真空浓缩, 得到粗品混合物。

[0651] 在以上制备的粗品混合物的吡啶 (5mL) 溶液中加入 Ac_2O (3mL)。将反应在室温搅拌过夜。然后将混合物倒入 H_2O (100mL) 中, 过滤。将固体溶于 CH_2Cl_2 (200mL) 中, 用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型 TLC (EtOAc) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物 (408mg, 0.573mmol, 总产率=52%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 7.02 (1H, s), 6.29 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 5.93 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.89 (1H, q, $J=5.8\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=13.6, 4.9\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $J=13.6, 6.0\text{Hz}$), 2.39 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 2.31 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.30-2.16 (13H, m), 1.56 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.89-0.97 (1H, m), 0.66 (3H, s); LC-MS: $\text{rt}=1.78$ 分钟, $m/z=535.2 [\text{M}-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})\text{NHC(=O)Me}]^+$, 纯度=97.44% (214nm), 100% (254nm)。

[0652] 实施例90.

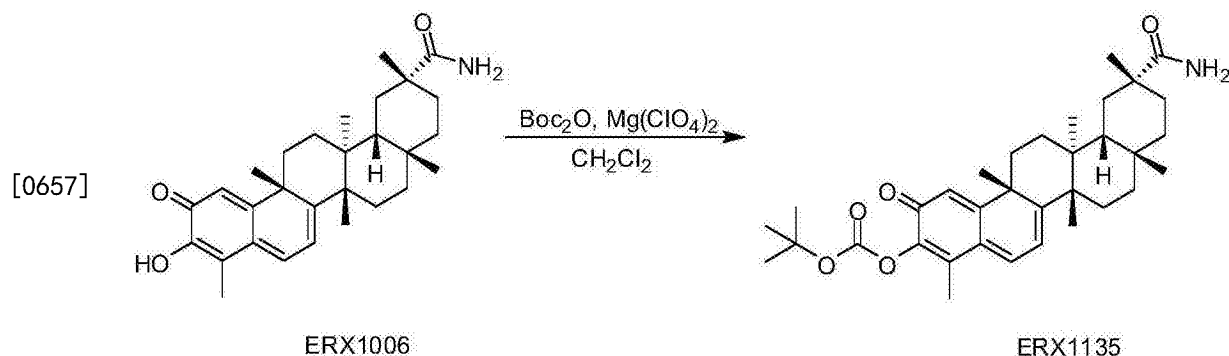


[0654] 在 ERX1128 (125mg, 0.252mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液中加入 $i\text{-PrSH}$ (77mg, 1.01mmol)。将反应在室温搅拌 1 小时。然后将溶液真空浓缩。通过制备型 TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:3) 纯化残余物, 得到产物。粗产物在空气中部分氧化成原料。

[0655] 在以上制备的粗品混合物的 MeOH (10mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (70mg, 0.504mmol)。将反应在室温搅拌过夜。大部分 MeOH 在真空中除去。然后将混合物溶于 CH_2Cl_2 (200mL) 中, 用水 (100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:2) 纯化, 得到呈白色固体的产物 (29.4mg, 0.0533mmol, 两步总产率=21%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 6.72 (1H, s), 5.98 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 5.63 (1H, br), 5.16 (1H, br), 4.60 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.19-4.28 (4H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 2.39 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 2.29 (3H, s), 1.43-2.10 (13H, m), 1.56 (3H, s), 1.40 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.25 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.96-1.02 (1H, m), 0.74 (3H, s); LC-MS: rt

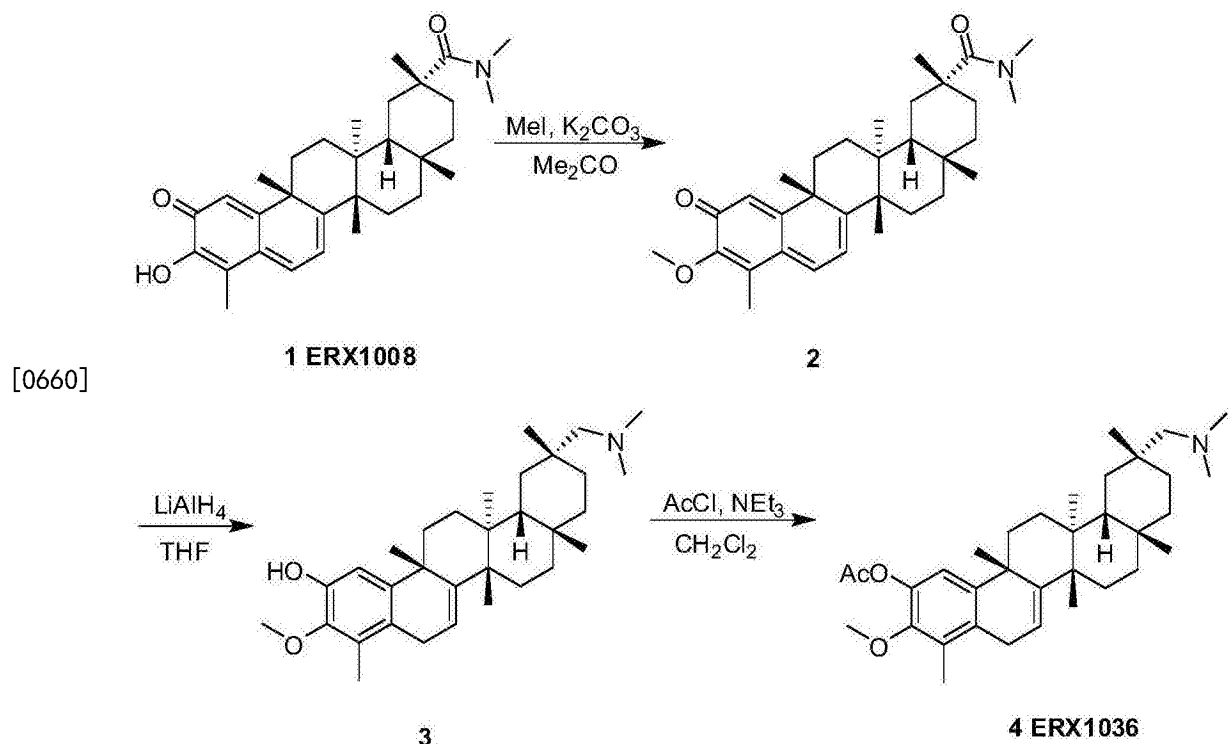
= 2.18分钟, $m/z=552.3 [M+H]^+$, 纯度=99.56% (214nm), 100% (254nm)。

[0656] 实施例91.



[0658] 在ERX1006 (50mg, 0.11mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液中加入 $Mg(ClO_4)_2$ (7.4mg, 0.03mmol), 然后加入 Boc_2O (84mg, 0.39mmol)。反应在40℃搅拌过夜。用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释混合物, 用水 (3×50mL), 盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (乙酸乙酯) 纯化, 得到呈黄色固体的产物 (20mg, 0.0364mmol, 产率=33%)。 1H NMR δ (500MHz、 $CDCl_3$): 7.04 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.46 (1H, s), 6.31 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 5.66 (1H, br), 5.22 (1H, br), 2.39 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 2.20 (3H, s), 1.47–2.15 (13H, m), 1.54 (9H, s), 1.45 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.12 (3H, s), 0.99–1.05 (1H, m), 0.76 (3H, s); LC-MS: $rt=2.30$ 分钟, $m/z=550.2 [M+H]^+$, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0659] 实施例92.

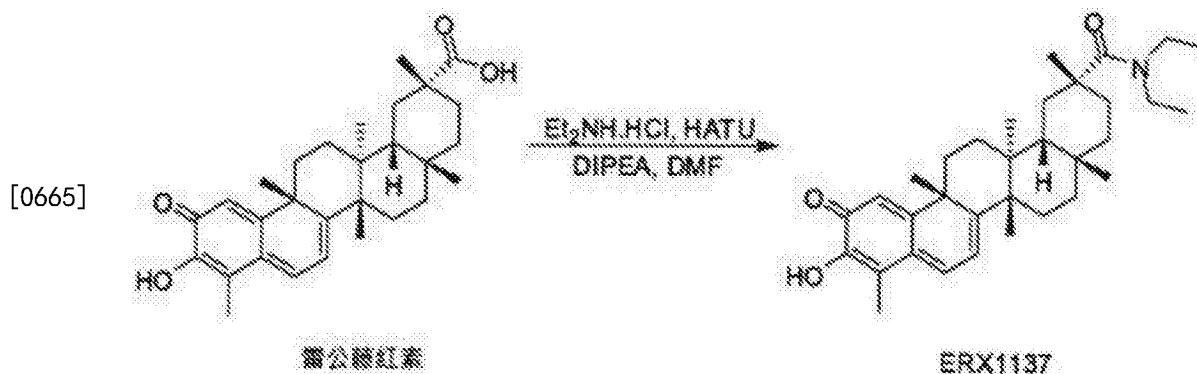


[0661] 在ERX1008 (800mg, 1.68mmol) 在丙酮 (5mL) 的溶液中加入 K_2CO_3 (462mg, 3.35mmol), 然后加入MeI (1.2g, 8.4mmol)。反应在40℃加热过夜。过滤混合物, 真空浓缩。通过硅胶色谱法 (洗脱液: 石油醚 / 乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物2 (530mg, 1.078mmol, 产率=64%)。

[0662] 在2 (530mg, 1.08mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入1.0M LiAlH₄的 THF溶液 (5.4mL, 5.4mmol)。将反应物回流过夜。该反应通过饱和溶液淬灭。NH₄Cl溶液, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物3 (400mg, 0.834mmol, 产率=77%)。

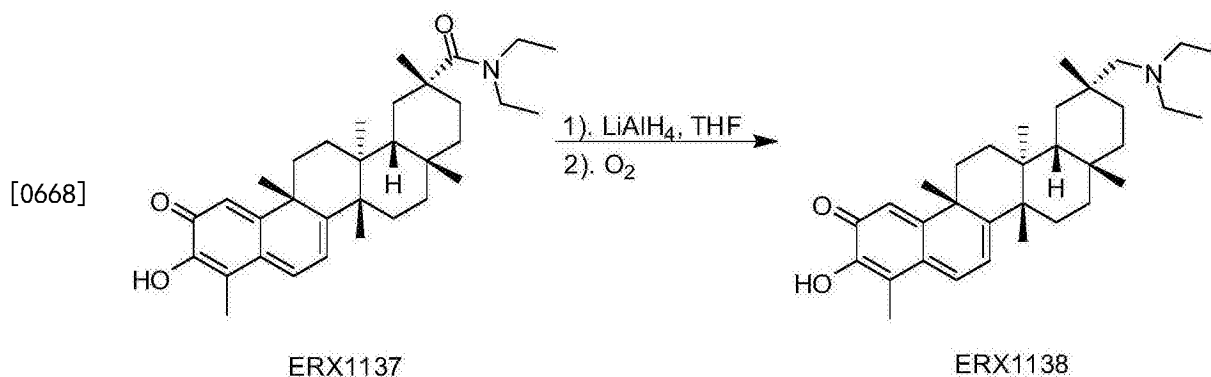
[0663] 在3 (400mg, 0.84mmol) 的CH₂Cl₂ (10mL) 溶液中加入AcCl (651mg, 8.4mmol) 和NEt₃ (840mg, 8.4mmol)。然后在室温搅拌混合物。持续2 个小时。加入水以中止反应。用CH₂Cl₂ (3 × 20mL) 萃取混合物。合并层用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到呈白色固体的产物4 (190mg, 0.364mmol, 产率=43%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 6.89 (1H, s), 5.81 (1H, dd, J=6.3、2.1Hz), 3.72 (3H, s), 3.35 (1H, dd, J=20.9、6.3Hz), 3.06 (1H, dd, J=20.9、2.1Hz), 2.87 (6H, br), 2.33 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.24–2.05 (19H, m), 1.39 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.02–1.08 (1H, m), 0.79 (3H, s); LCMS: rt= 1.73分钟, m/z=522.3 [M+H]⁺, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0664] 实施例93.



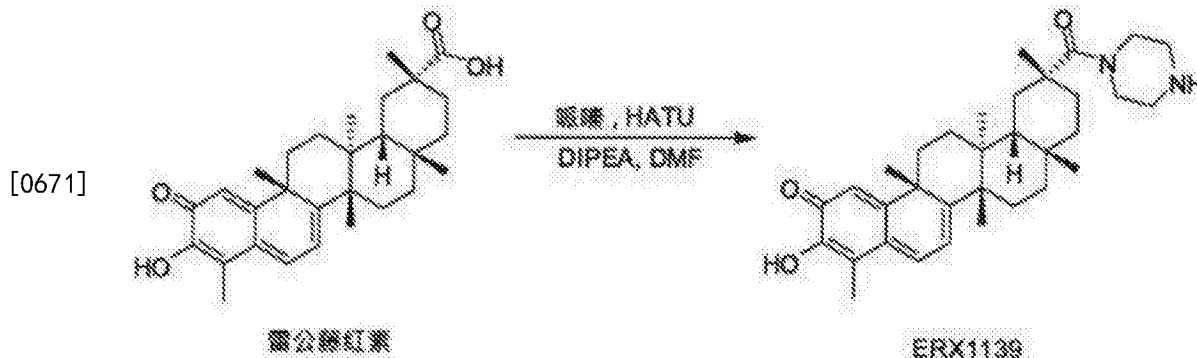
[0666] 在雷公藤红素 (450mg, 1.0mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入 Et₂NH.HCl (241mg, 2.2mmol)、HATU (418mg, 1.1mmol), 然后加入 DIPEA (645mg, 5.0mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将该溶液用 CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃溶液洗涤。LiCl.H₂O溶液 (2 × 200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚 / 乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (101mg, 0.20mmol, 产率=20%)。¹HNMR δ (400MHz、CDCl₃): 7.03 (1H, dd, J=7.0、1.1Hz), 6.95 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=1.1Hz), 6.36 (1H, d, J=7.1Hz), 3.62–3.80 (1H, m), 3.10–3.42 (3H, m), 2.22 (3H, s), 1.98–2.40 (5H, m), 0.95–1.90 (16H, m), 1.45 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.15 (3H, s), 0.63 (3H, s); LC-MS: rt= 1.98分钟, m/z=506.3 [M+H]⁺, 纯度=98.77% (214nm), 100% (254nm)。

[0667] 实施例94.



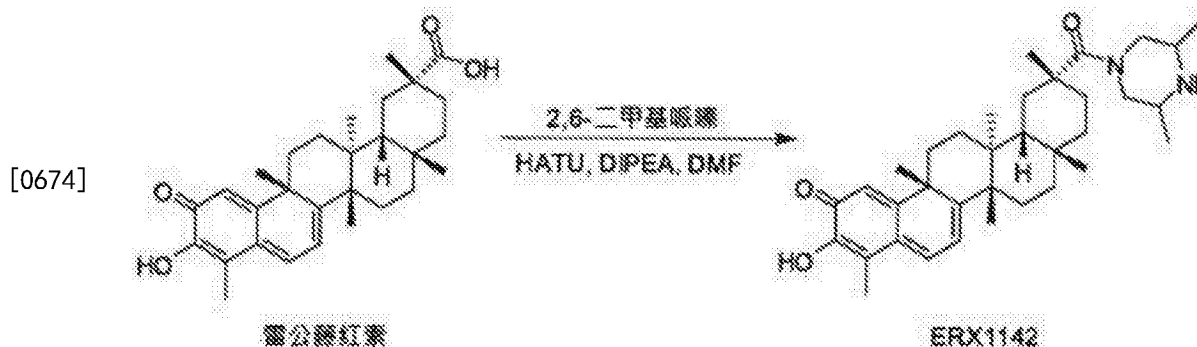
[0669] 在ERX1137 (100mg, 0.198mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入 LiAlH_4 (38mg, 1.0mmol)。将反应物回流过夜。反应通过饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。将混合物在60℃加热3小时。颜色变成棕色。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 过滤。将滤液真空浓缩。通过制备型TLC (CH_2Cl_2 / MeOH = 5:1) 纯化残余物, 得到呈黑色固体的产物 (30mg, 0.061mmol, 产率 = 31%)。 $^1\text{H NMR}$: δ (400MHz、 CDCl_3): 7.04 (1H, d, J = 7.0Hz), 6.98 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.41 (1H, d, J = 7.0Hz), 2.90–3.20 (2H, m), 2.48–2.62 (3H, m), 2.24 (3H, s), 1.30–2.20 (15H, m), 1.46 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.26 (3H, s), 0.92–1.04 (7H, m), 0.81 (3H, s); LC-MS: r_t = 1.34分钟, m/z = 492.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度 = 95.35% (214nm), 100% (254nm)。

[0670] 实施例95.



[0672] 在雷公藤红素 (100mg, 0.222mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入 HATU (101mg, 0.266mmol), 然后加入DIPEA (57mg, 0.076mL, 0.444mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。然后加入哌嗪 (23mg, 0.266mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用饱和 $\text{LiCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 溶液 (2×200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (CH_2Cl_2 / MeOH = 10:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (35mg, 0.0675mmol, 产率 = 30%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 7.02 (1H, d, J = 7.2Hz), 6.54 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 7.2Hz), 3.55–3.75 (2H, m), 2.80–2.90 (3H, m), 2.28–2.39 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.25–2.25 (17H, m), 1.46 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.14 (3H, s), 0.95–1.02 (1H, m), 0.62 (3H, s); LC-MS: r_t = 1.21分钟, m/z = 519.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度 = 95.17% (214nm), 96.74% (254nm)。

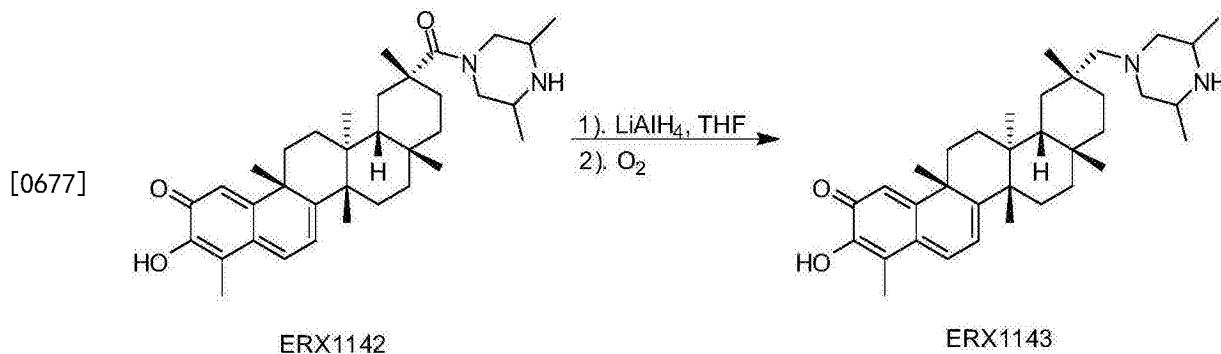
[0673] 实施例96.



[0675] 在雷公藤红素 (100mg, 0.22mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中加入2,6-二甲基哌嗪 (30mg, 0.26mmol)、HATU (91mg, 0.24mmol), 然后加入DIPEA (57mg, 0.44mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释, 用饱和 $\text{LiCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 溶液 (2×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (CH_2Cl_2 / MeOH = 10:1) 纯化残余物,

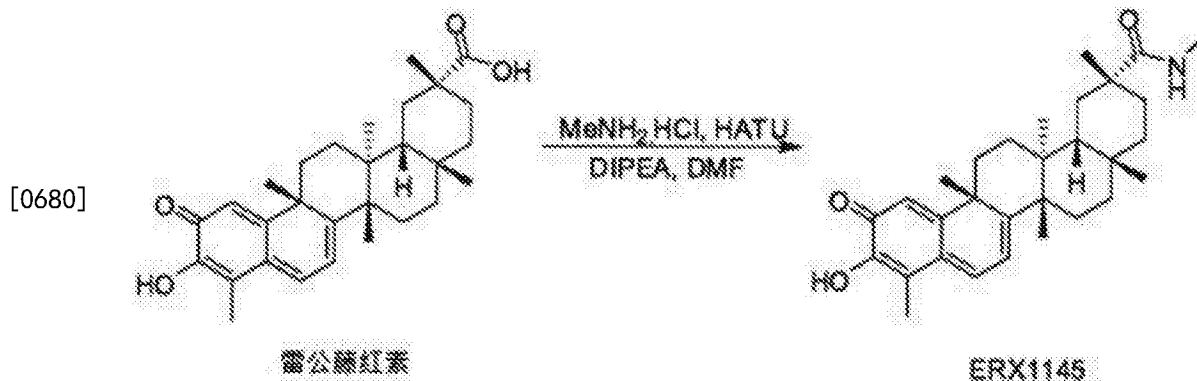
得到呈红色固体的产物 (60mg, 0.11mmol, 产率=50%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 7.03 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.97 (1H, br), 6.55 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 4.00–4.60 (2H, m), 2.60–2.90 (2H, m), 2.28–2.40 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.30–2.20 (15H, m), 1.46 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.12 (6H, br), 0.94–1.02 (1H, m), 0.59 (3H, br); LC-MS: $r_t=1.38$ 分钟, $m/z=547.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度=100% (214、254nm)。

[0676] 实施例97.



[0678] 在ERX1142 (88mg, 0.16mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入 LiAlH_4 (30mg, 0.8mmol)。将反应物回流过夜。反应通过饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。将混合物在60℃加热3小时。颜色变成棕色。然后将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 过滤。将滤液真空浓缩。通过制备型 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=5:1$) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (20mg, 0.0375mmol, 产率=23%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 7.03 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.53 (1H, s), 6.39 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.94–3.06 (2H, m), 2.65–2.74 (2H, m), 2.22 (3H, s), 0.92–2.20 (21H, m), 1.44 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.10 (6H, br), 1.00 (3H, s), 0.78 (3H, s); LC-MS: $r_t=1.25$ 分钟, $m/z=533.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度=97.84% (214nm), 96.36% (254nm)。

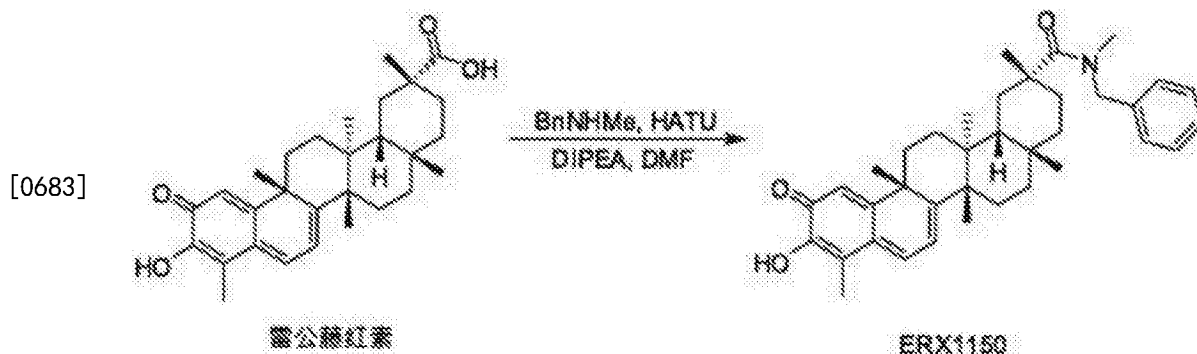
[0679] 实施例98.



[0681] 在雷公藤红素 (500mg, 1.11mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入 $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (220mg, 3.3mmol)、HATU (464mg, 1.2mmol), 然后加入DIPEA (287mg, 2.2mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。用 $\text{LiCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 溶液 (2×200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (420mg, 0.906mmol, 产率=82%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz、 CDCl_3): 7.00 (1H, dd, $J=7.2, 1.2\text{Hz}$), 6.97 (1H, br), 6.53 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, q, $J=4.7\text{Hz}$), 2.67 (3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 2.46 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 2.21 (3H, s), 1.47–2.17 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.12

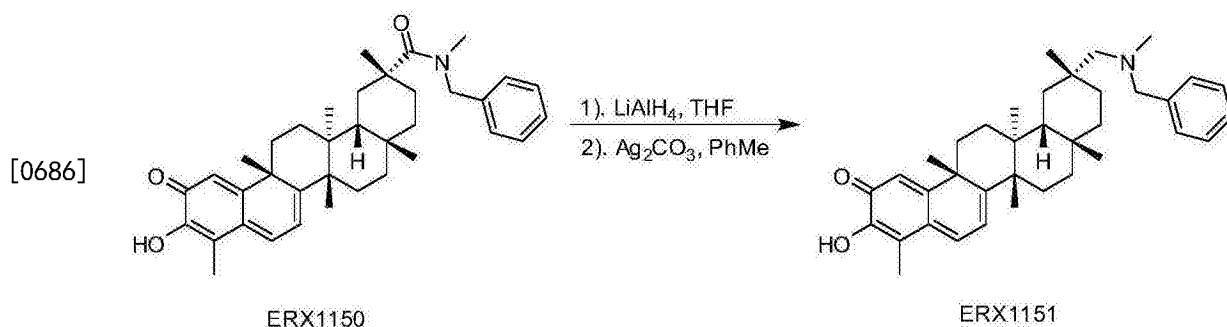
(3H,s), 0.99-1.06 (1H,m), 0.62 (3H,s); LC-MS: rt=1.66分钟, m/z=464.2 [M+H]⁺, 纯度=99.0% (214nm), 100% (254nm)。

[0682] 实施例99.



[0684] 在雷公藤红素 (450mg, 1.0mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入 BnNHMe (363mg, 3.0mmol)、HATU (420mg, 1.1mmol), 然后加入 DIPEA (260mg, 2.0mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将该溶液用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释, 用饱和LiCl·H₂O溶液 (2×200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (370mg, 0.669mmol, 产率=67%)。¹HNMRδ (400MHz, CDCl₃): 7.15-7.30 (5H,m), 7.03 (1H,dd, J=7.2, 1.1Hz), 6.98 (1H,s), 6.53 (1H,s), 6.36 (1H, d, J=7.2Hz), 4.85 (1H,br), 4.00 (1H,br), 3.08 (3H,br), 2.35-2.48 (2H,m), 2.23 (3H,s), 2.06-2.18 (2H,m), 1.32-1.89 (10H,m), 1.46 (3H,s), 1.31 (3H,s), 1.29 (3H,s), 1.15 (3H,s), 0.97-1.04 (1H,m), 0.55 (3H,s); LC-MS: rt=2.04分钟, m/z=554.2 [M+H]⁺, 纯度=100% (214、254nm)。

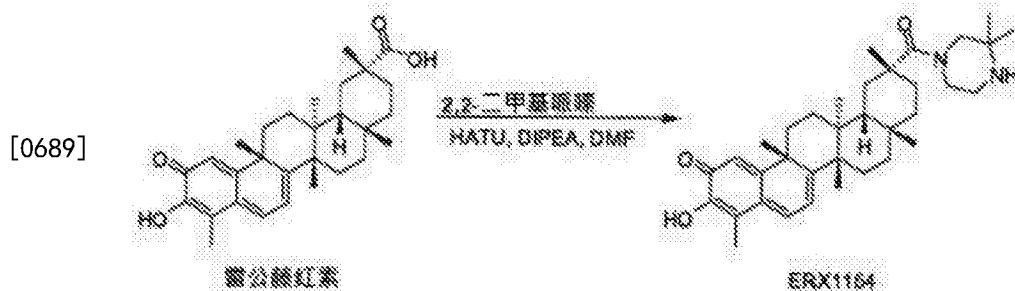
[0685] 实施例100.



[0687] 在ERX1150 (100mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 溶液中加入 LiAlH₄ (34mg, 0.9mmol)。将反应物回流过夜。反应通过饱和NH₄Cl溶液淬灭。然后将溶液用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 过滤。分离滤液, 有机层用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物溶于PhMe (5mL) 中并加入 Ag₂CO₃ (61mg, 0.22mmol)。在室温搅拌混合物过夜, 过滤并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (15mg, 0.0278mmol, 产率=25%)。¹HNMRδ (400MHz, CDCl₃): 7.19-7.36 (5H,m), 7.03 (1H,dd, J=7.1, 0.9Hz), 6.96 (1H,s), 6.53 (1H, d, J=0.9Hz), 6.38 (1H, d, J=7.1Hz), 3.56 (1H,AB, J=13.8Hz), 3.55 (1H,AB, J=13.8Hz), 2.37 (1H,AB, J=13.5Hz), 2.23 (3H,s), 2.22 (3H,s), 2.17 (1H,AB, J=13.5Hz), 2.07-2.13 (1H,m), 1.17-1.90 (15H,m), 1.44 (3H,s), 1.41 (3H,s), 1.23 (3H,s), 1.06 (3H,s), 0.91-0.97 (1H,m), 0.75 (3H,s); LC-MS: rt=1.48分钟, m/z=540.4 [M+H]⁺, 纯度=100% (214、

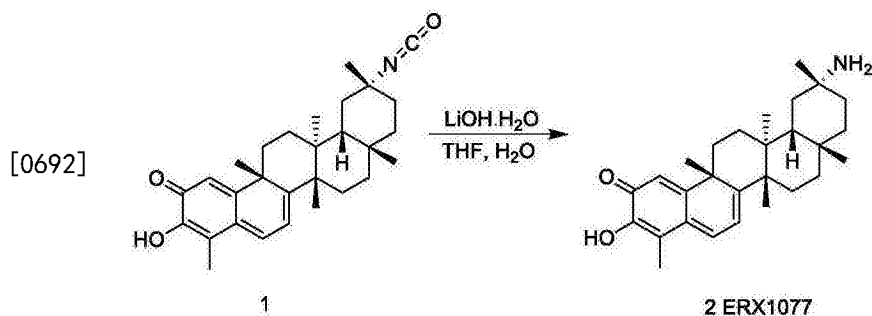
254nm)。

[0688] 实施例101.



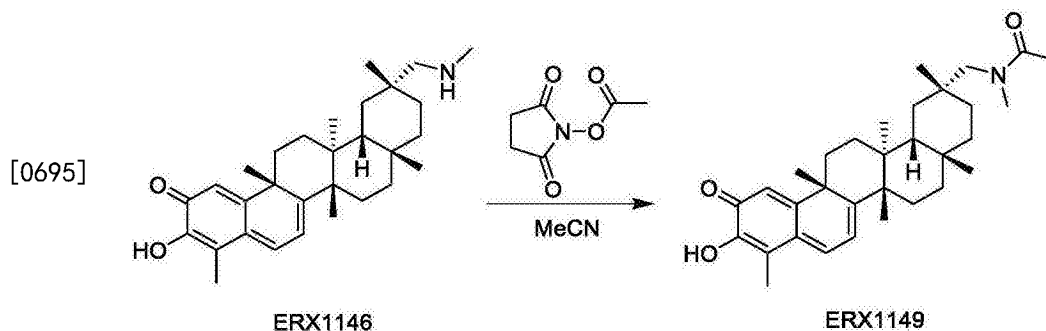
[0690] 在雷公藤红素 (200mg, 0.44mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入2,2-二甲基哌啶 (62mg, 0.54mmol), HATU (184mg, 0.48mmol), 然后加入DIPEA (114mg, 0.88mmol)。将反应在室温搅拌过夜。然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用饱和 $\text{LiCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 溶液 ($2 \times 100\text{mL}$)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:1$) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (100mg, 0.183mmol, 产率 = 42%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz, CDCl_3): 7.02 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.54 (1H, s), 6.35 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.35-4.20 (2H, br), 2.95-3.10 (2H, m), 2.27-2.38 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.35-2.20 (16H, m), 1.45 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.15 (3H, s), 0.95-1.02 (1H, m), 0.55 (3H, s); LC-MS: $\text{rt}=1.39$ 分钟, $m/z=547.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度 = 97.82% (214nm), 98.76%, (254 nm)。

[0691] 实施例102.



[0693] 在1 (240mg, 0.54mmol) 的THF (10mL) 和 H_2O (1mL) 的溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (113mg, 2.68mmol)。反应在 50°C 加热4小时。真空除去大部分THF。将残余物用 CH_2Cl_2 ($100 \times 3\text{mL}$) 萃取。将合并的提取物用盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=5:1$) 纯化, 得到棕色固体产物 (120mg, 0.284mmol, 产率 = 53%)。 $^1\text{H NMR}$ δ (400MHz, CDCl_3): 7.03 (1H, dd, $J=7.2, 1.3\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.22 (3H, s), 2.12-2.18 (1H, m), 1.50-2.05 (16H, m), 1.46 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.10 (3H, s), 0.94-1.01 (1H, m), 0.96 (3H, s); LC-MS: $\text{rt}=1.43$ 分钟, $m/z=422.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度 = 100% (214、254nm)。

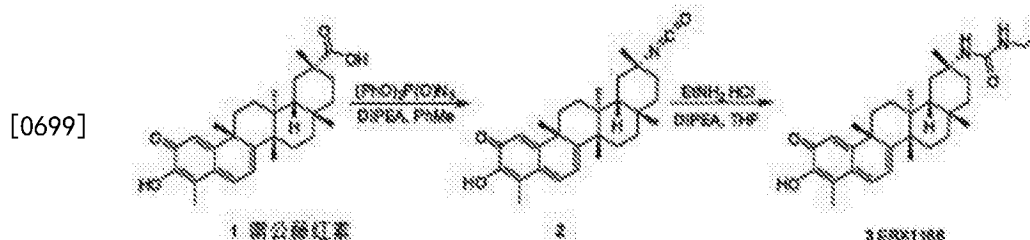
[0694] 实施例103.



[0696] 在ERX1146 (80mg, 0.18mmol) 的MeCN (5mL) 溶液中加入乙酸N- 羧基琥珀酰亚胺酯 (112mg, 0.72mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将溶液过滤并真空浓缩。通过制备型TLC (石油醚:EtOAc=1:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (32mg, 0.065mmol, 产率=36%)。

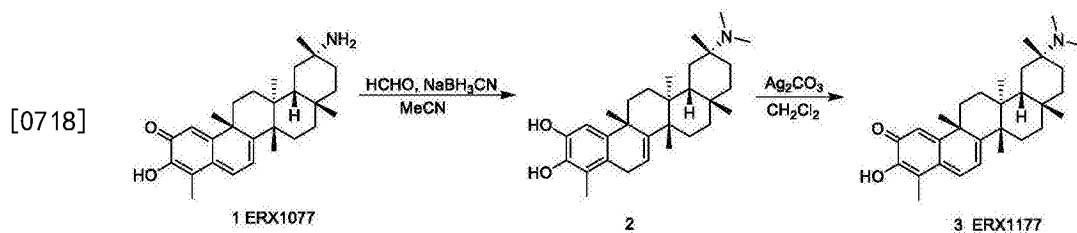
[0697] ^1H NMR (两个阻转异构体的混合物) i) 主要异构体 δ (400MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.71 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.37 (1H, s), 3.61 (1H, AB, $J=13.2\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.79 (1H, AB, $J=13.2\text{Hz}$), 2.11-2.17 (1H, s), 2.10 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.20-1.85 (13H, m), 1.38 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.17 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.84-0.92 (1H, m), 0.74 (3H, s); ii) 次要异构体 δ (400MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.71 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.37 (1H, s), 3.30 (1H, AB, $J=14.8\text{Hz}$), 3.08 (1H, AB, $J=14.8\text{Hz}$), 2.85 (3H, s), 2.11-2.17 (1H, s), 2.10 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.20-1.85 (13H, m), 1.38 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.84-0.92 (1H, m), 0.74 (3H, s)。LC-MS: $\text{rt}=1.88$ 分钟, $m/z=492.3 [\text{M}+\text{H}]^+$, 纯度=100% (214、254nm)。

[0698] 实施例104



[0700] 在雷公藤红素 (500mg, 1.11mmol) 的PhMe (25mL) 溶液中加入 DIPEA (430mg, 0.57mL, 3.33mmol), 然后加入 $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ (458mg, 0.36mL, 1.66mmol)。反应在100℃加热过夜。用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释溶液, 用 H_2O (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 纯化, 得到红色固体状的粗产物 (342mg, 0.764mmol, 产率=69%)。

[0701] 在粗品2 (342mg, 0.764mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入 $\text{EtNH}_2\cdot\text{HCl}$ (312mg, 3.82mmol) 和DIPEA (494mg, 0.65mL, 3.82mmol)。反应在50℃加热3小时。真空除去大部分THF。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (200mL) 中, 用 H_2O (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过制备型TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (233.6mg, 0.474mmol, 产率=62%) ^1H NMR δ (400 MHz、 CDCl_3): 7.02 (1H, dd, $J=7.1, 1.1\text{Hz}$), 6.98 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.96 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.85 (1H, s), 2.95-3.15 (2H, m), 2.89 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 2.21 (3H, s), 1.45-2.20 (13H, m), 1.44 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.03 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 0.94-1.01 (1H,



[0719] 在ERX1077 (880mg, 2.087mmol) 的MeCN (20mL) 溶液中分批加入 37% HCHO溶液 (7.0mL), 然后加入NaBH₃CN (656mg, 10.44mmol)。将反应在室温搅拌过夜。用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释溶液, 用0.1M HCl (320mL)、H₂O (3×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩, 得到呈白色固体的粗品中间体2 (653mg, 1.446mmol, 产率=69%)。

[0720] ¹HNMR: T242-T242-H1-20160216-SP-0012627-016-CDCl₃

[0721] δ (400MHz、CDCl₃): 6.83 (1H, s), 5.77 (1H, d, J=4.5Hz), 3.29 (1H, dd, J=20.7、6.2Hz), 3.01 (1H, dd, J=20.3Hz), 2.63 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.25-2.00 (17H, m), 1.38 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

[0722] 在粗品中间体2 (600mg, 1.328mmol) 的CH₂Cl₂ (50mL) 溶液中加入 Ag₂CO₃ (733mg, 2.657mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将溶液过滤并真空浓缩。通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1) 纯化残余物, 得到呈红色固体的产物 (86mg, 0.191mmol, 产率=14%)。¹HNMRδ (400MHz、CDCl₃): 7.02 (1H, dd, J=7.1, 1.3Hz), 6.95 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=7.2Hz), 6.40 (1H, d, J=1.2Hz), 2.67 (6H, s), 2.22 (3H, s), 1.47-2.13 (15H, m), 1.46 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.27 (6H, s), 0.85 (3H, s)。LC-MS: rt=1.27分钟, m/z=450.3 [M+H]⁺, 纯度=100% (214, 254nm)。

[0723] 生物研究: 腹腔内给药

[0724] 研究以下测试化合物以确定当给药啮齿动物时的任何抗肥胖作用。首先, 测试化合物以50、100、200、400、500、1000和2000μg/kg剂量和每日一次的2mL/kg剂量腹腔内给药多天。将测试化合物与给药载剂的小鼠比较。实验是由两个阶段组成: 预给药阶段和给药阶段。每个测试群组中动物的体重每天测量一次。也收集了流体样品。表2至5总结了研究参数。表6显示了测试的化合物的结果、其给药和抗肥胖作用。

[0725] 表2: 研究参数

[0726]

给药持续时间	适应剂量 - 给剂前阶段的第 11 至 14 天的所有 75 只动物(每只动物约 100 μ l) 测试化合物剂量: 每日 10 天 (~15:00)
准备的频率	日常
验证小瓶部分	第 2 至 12 组: 在给药阶段 (P14) 前一天预备 1 天, 以确认化合物将进入溶液, 该制备不会是给剂, 而是用于确认化合物将可用于给药第 1 天。
测试化合物储存条件	<-60° C, 避光
测试给剂混合说明	对于测试物品 (第 2 至 12 组): 储备液: 溶于 DMAC 中的溶液 1: 1 溶液 (v / v) 于测试化合物; 原液在 -60°C 冷冻保存, 使用前仅解冻一次。 给剂溶液: 在给剂当天将储备液稀释至适量的生理盐水 (最终载体: 10% solutol、10% DMAC、80% 盐水)。
载体	第 1 至 12 组和适应剂量: 储备: Solutol: DMAC 的 1: 1 溶液 (v / v) 给药溶液: 0.9% 盐水 最终载体: 10% Solutol、10% DMAC、80% 盐水
剂量制备和储存条件	冷藏并避光
剂量容量调整	根据最近的体重计算剂量
Covance ACUA 议定	04811-B
物种和株	小鼠 - C57BL/6 饮食诱导的肥胖症 (DIO)
性别	雄性
来源	Taconic 公司
供应商命名法	C57BL / 6NTac (DIO)
大概年龄	研究开始时为第 20 至 21 周
订购数量	75
在研究上登记的数量	60
供应商/食品类型	TD95217
喂养细节	随意进食, 参见存活阶段参数中的禁食细节。 在给剂阶段的第 1 天为整个研究提供足够的食物。
膳食强化	动物不会获得特殊的食物强化。
水	Greenfield-city 水 凝胶杯将不会与这些动物一起置入; 将观察动物, 且如果牠们不取用自动饮水机, 则牠们将被置于水瓶上。
饲养	个别饲养在有木屑床和小窝的鞋盒笼屋。
适应	在载体给剂之前至少 1 周, 在动物房中饲养。

[0727]

环境条件	光周期：05:00 至 17:00 光照 12 小时光照，12 小时黑暗(可能因与研究相关的活动而中断) 温度：68 至 79° F 相对湿度：30%至 70%
------	---

[0728] 表3:给剂前阶段

[0729]

适应剂量	给剂前阶段的第 11 至 14 天(大约在 15:00)。 注：以腹腔注射(约 100uL)离线给剂全部 75 只动物。 1 / 3cc 注射器将用于腹膜内给剂。
临床症状	每日两次(早上和下午)看死亡率
随机	在给剂前阶段的第 14 天；动物将根据体重随机分组。利用 BRAT 系统。
体重	在给剂前阶段的第 11 至 14 天，对所有动物每天收集给剂前体重。
食物消耗量	在给剂前阶段的第 11 天至第 14 天每天收集 如果每 24 小时的消耗值不是 0 至 6 克，则重新称重一次并记录。
血糖水平	给剂前阶段的第 14 天(所有动物) 大约 08:00：将禁食的老鼠放入干净的鞋盒。 大约 14:00：所有动物将在每个时间点尾夹放血。将每只动物的一滴血放到两个不同的 Accu Chek Aviva 血糖仪上以评估葡萄糖值。记录所有血糖仪读数。

[0730] 表4:给剂阶段

[0731]

临床征兆	每日两次(早上和下午)看死亡率 记录明显变化
化合物剂量	每天大约在每天的 15:00 (注意：1 / 3cc 注射器将用于腹膜内给剂) 以最近的体重计算的剂量容量。 动物将按号码顺序施用。
体重	每日
食物消耗量	每日(在黑暗光周期开始前大约 30 分钟) 如果每 24 小时的消耗值不是 0 至 6 克，则重新称重一次并记录。
血糖水平	第 11 天 大约 08:00：将禁食老鼠放入干净的鞋盒笼。 大约 14:00：动物会在每个时间点尾夹放血。 将每只动物的一滴血放到两个不同的 Accu Chek Aviva 血糖仪上以评估葡萄糖值。 记录所有血糖仪读数。

[0732] 表5:流体样本收集

[0733]

标本号	收集类型	阶段日期	时间点	管制备和处理	收集方法	样品容量	抗凝血剂和/或管类型	处理前储存	欲获得的离心物
1	全血	P14、11	禁食6小时后	NA	尾夹	5 µL	血糖仪(二重复)	NA	NA

[0734] 缩写:P=给剂前

[0735] 通过二氧化碳(或麻醉)使动物安乐死,然后断头,双侧开胸,放血或重要器官移除以确保最后一次采血后或在计划终止后死亡。对于不需要检验或灌胃检查的动物,颈椎脱臼是可以接受的。

[0736] 无需进行一次评估,即可丢弃没有进行至研究终止的任何动物。

[0737] 描述性统计(n、平均值、平均值的标准误差、标准偏差)已完成。此外,对体重(累积体重变化)、葡萄糖(葡萄糖百分比变化)和食物消耗量(累积食物消耗量)进行Dunnett’s事后检验之后的单向方差分析。计算处理组的曲线下面积(体重、累积体重变化、每日体重变化和食物消耗量)。在曲线计算下的区域的群组平均值上进行适当的比较测试,例如单向方差分析和Dunnett’s。

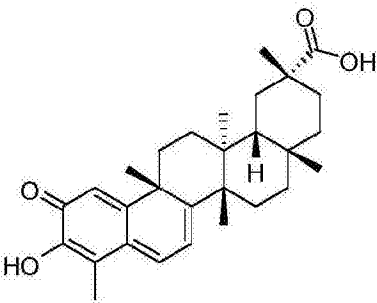
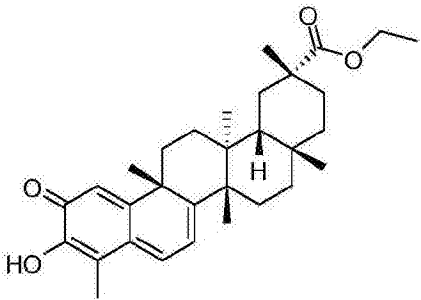
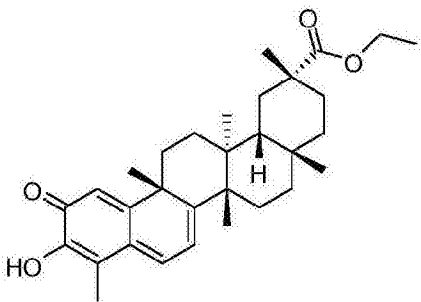
[0738] 本实验指南中的所有程序符合美国农业部(USDA)动物福利法(9CFR第1、2和3部分);“实验动物护理和使用指南”(实验动物研究所,美国国家科学院出版社,华盛顿特区);和国立卫生研究院实验动物福利办公室(为NIH资助的研究)。尽可能地,本研究中的程序旨在避免或减少动物的不适、痛苦和疼痛。

[0739] 这非临床实验室研究并非打算完全按照美国食品和药物管理局(FDA)良好实验室规范(GLP)规定21CFR第58部分进行,而是根据 Covance标准作业程序。

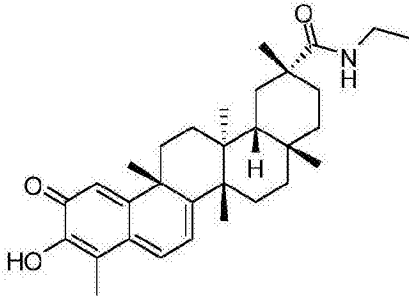
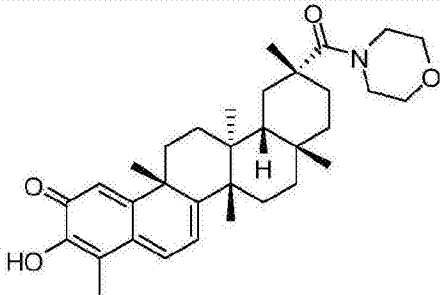
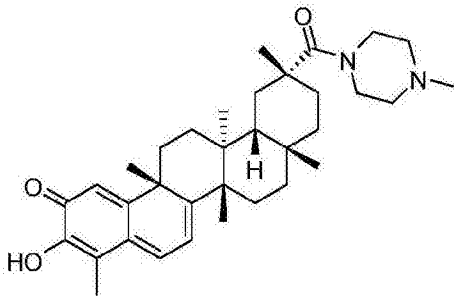
[0740] 本研究遵循“实验动物护理和使用指南”的所有适用部分。本研究所用的程序尽可能避免或减少动物的不适、痛苦和疼痛。所有程序都在本研究实验指南或书面实验室程序中描述。这些程序基于最新的有关正确实验室动物使用和管理的现有技术。

[0741] 表6-A:化合物的体内活性(腹腔内给药)

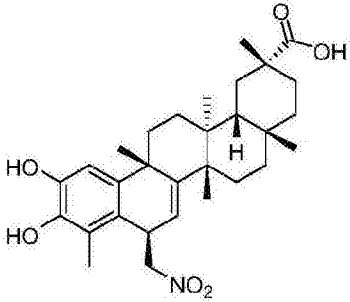
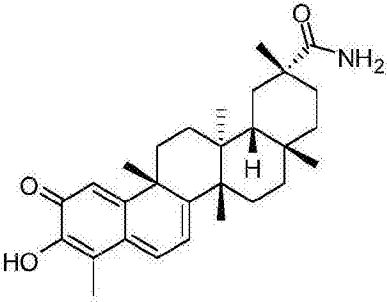
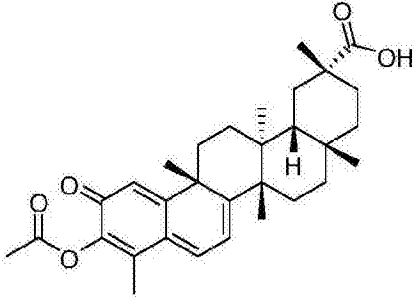
[0742]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1000		100	++	
ERX1001	 ERX1001	200	++	-
ERX1001	 ERX1001	100	++	

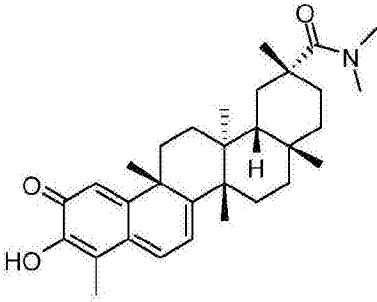
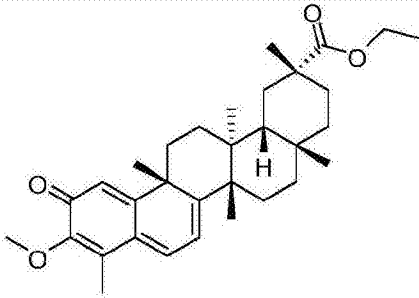
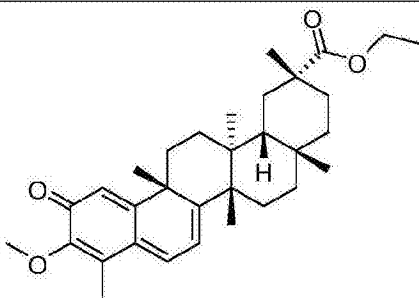
[0743]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1002	 ERX1002	100	++	
ERX1003	 ERX1003	100	++	+
ERX1004	 ERX1004	100	-	

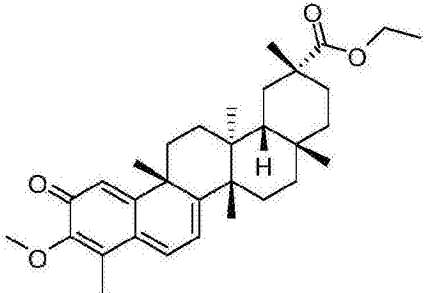
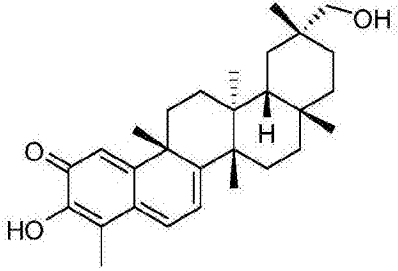
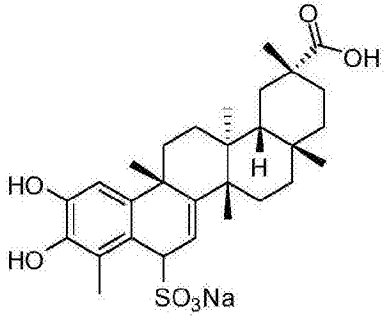
[0744]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1005	 ERX1005	100	-	
ERX1006	 ERX1006	100	+++	++
ERX1007	 ERX1007	100	++	

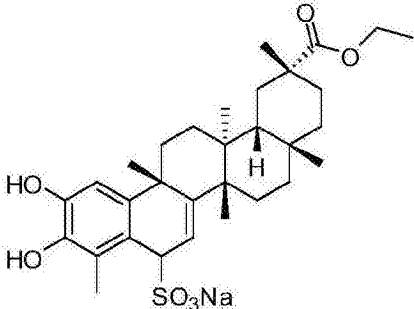
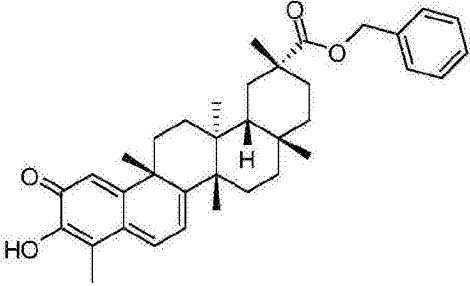
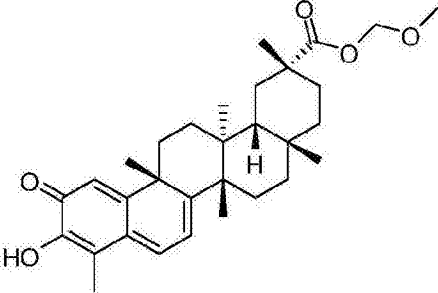
[0745]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 * 活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1008		100	++	
ERX1009		400	++	
ERX1009		1,000	*	

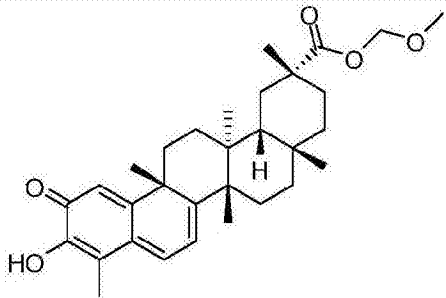
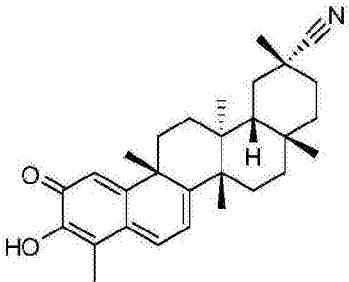
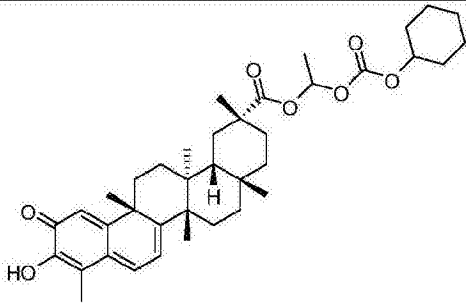
[0746]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1009	 ERX1009	100	-	
ERX1010	 ERX1010	100	+++	-
ERX1011	 ERX1011	100	-	

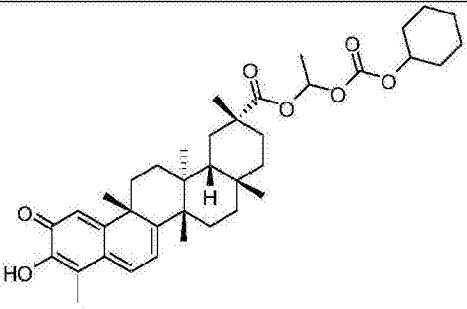
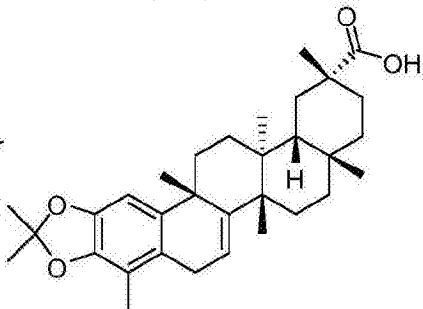
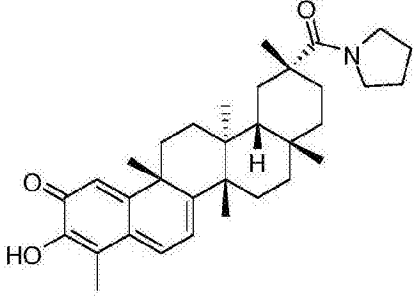
[0747]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1012	 ERX1012	100	-	
ERX1013	 ERX1013	100	-	
ERX1014	 ERX1014	200	++	

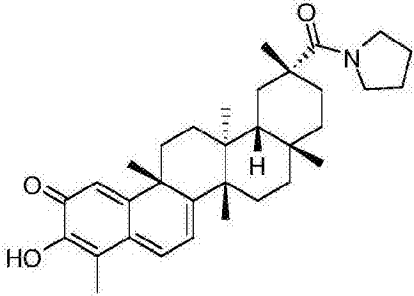
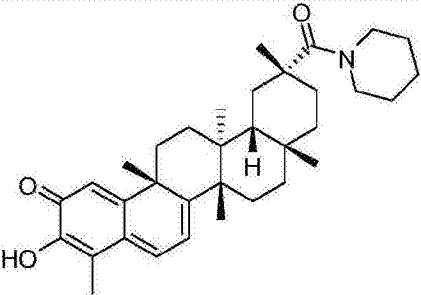
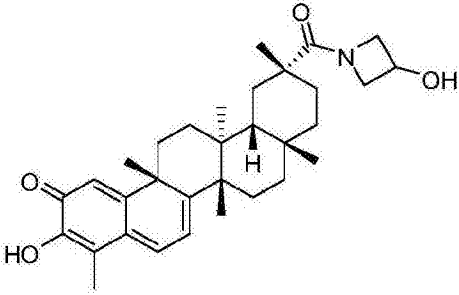
[0748]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1014	 ERX1014	100	-	
ERX1015	 ERX1015	100	++	--
ERX1016-P1		100	-	

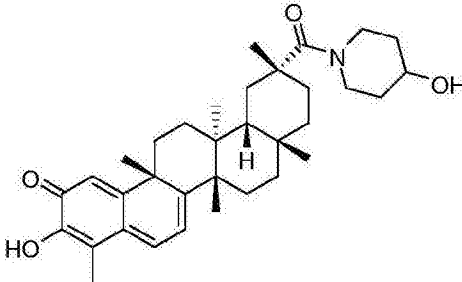
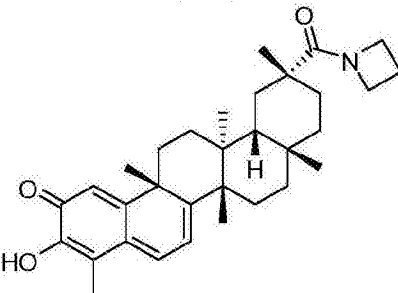
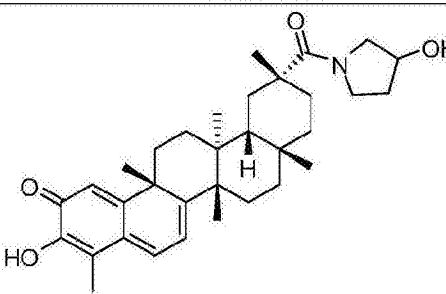
[0749]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1016-P2		100	-	
ERX1017	 ERX1017	100	-	
ERX1018	 ERX1018	400	++	

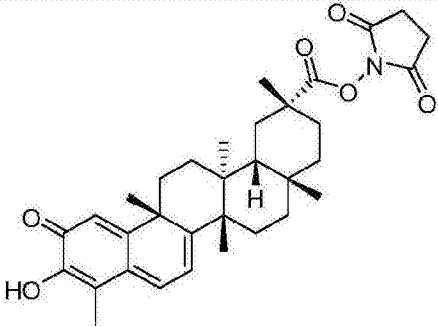
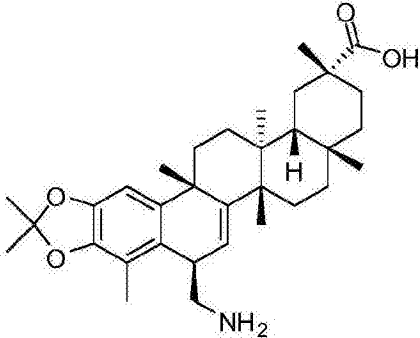
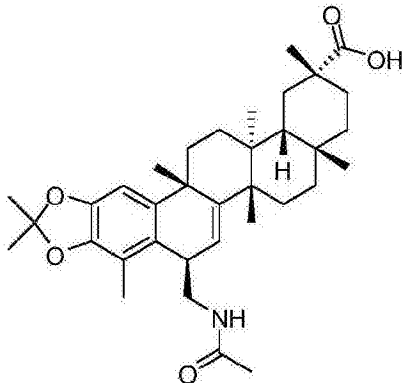
[0750]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1018	 ERX1018	100	+	
ERX1019	 ERX1019	100	+	
ERX1020	 ERX1020	100	++	+

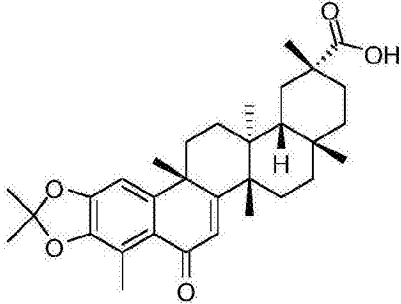
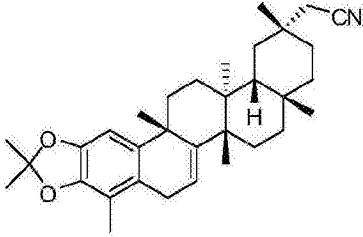
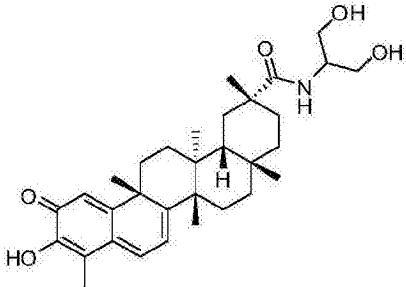
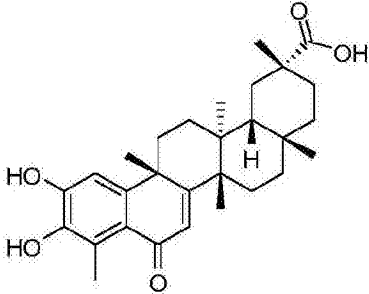
[0751]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1021	 ERX1021	100	++	
ERX1022	 ERX1022	100	++	
ERX1023	 ERX1023	100	++	

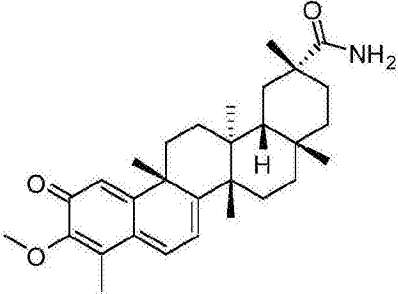
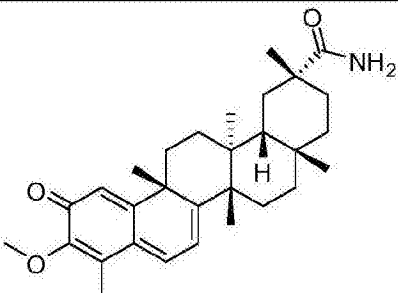
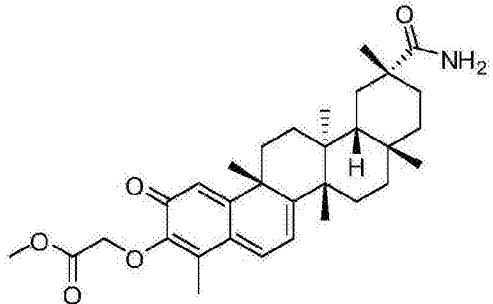
[0752]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1024	 ERX1024	100	-	
ERX1025	 ERX1025	100	-	
ERX1026	 ERX1026	100	-	

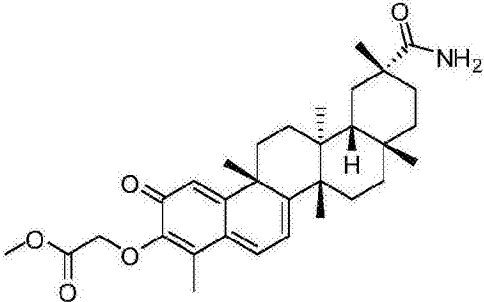
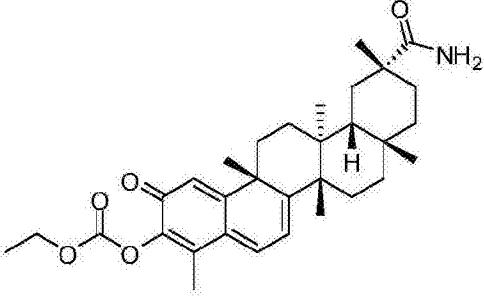
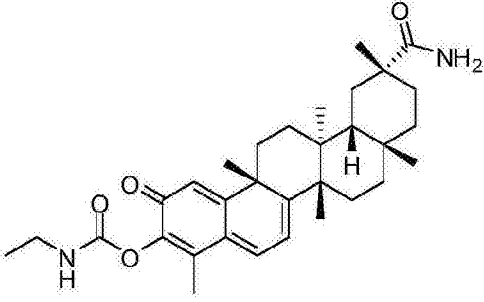
[0753]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @ $100 \mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @ $100 \mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @ $100 \mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1027	 ERX1027	100	-	
ERX1028	 ERX1028	100	-	
ERX1029	 ERX1029	100	+++	--
ERX1030	 ERX1030	100	-	-

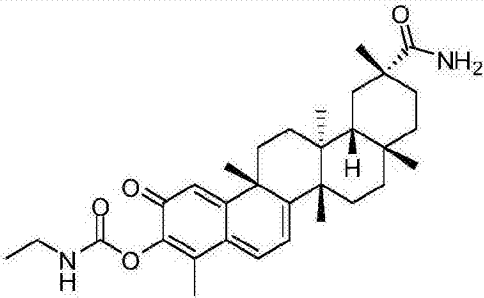
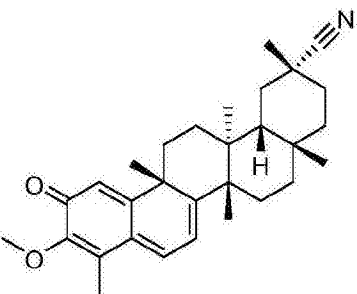
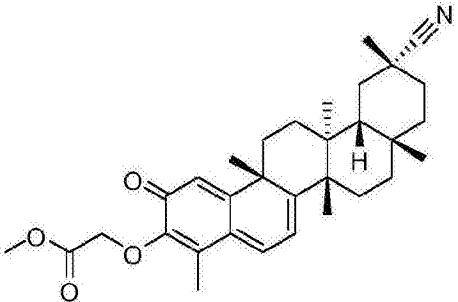
[0754]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @ 100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @ 100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @ 100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1031	 ERX1031	400	++	
ERX1031	 ERX1031	100	-	
ERX1033		500	-	

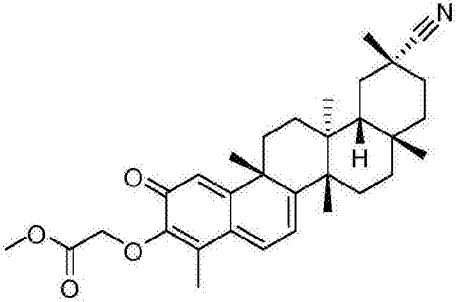
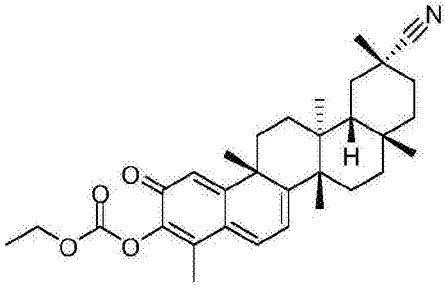
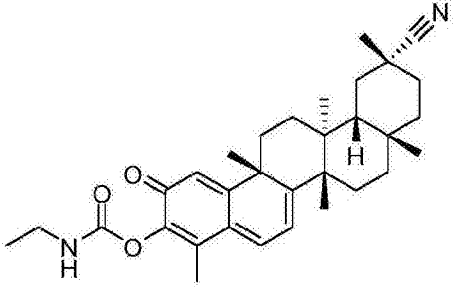
[0755]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1033		100	-	
ERX1036	 ERX1036	100	++	+
ERX1037	 ERX1037	200	++	-

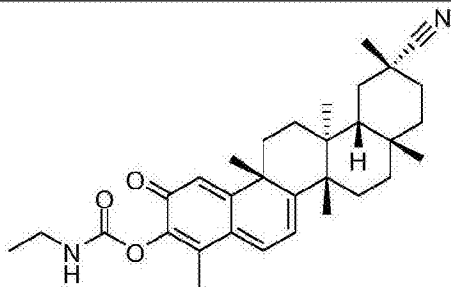
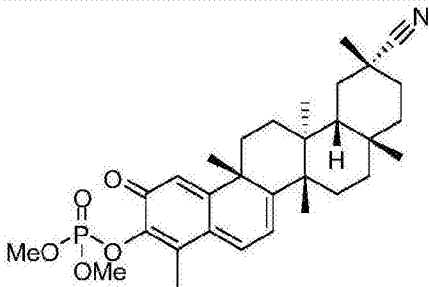
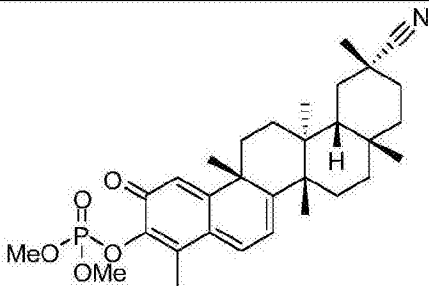
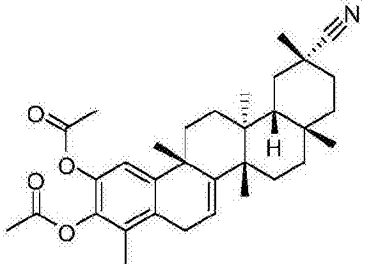
[0756]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1037	 ERX1037	100	+	
ERX1041	 ERX1041	100	-	
ERX1043	 ERX1043	500	-	

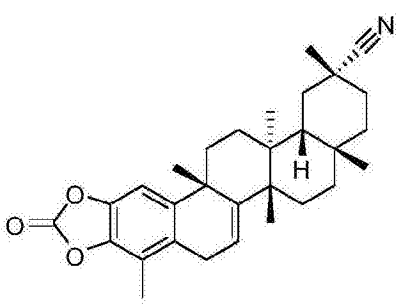
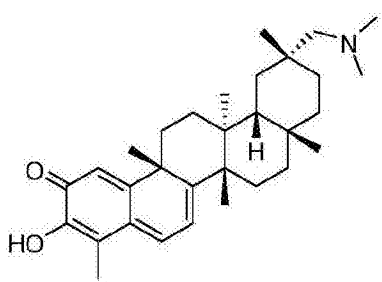
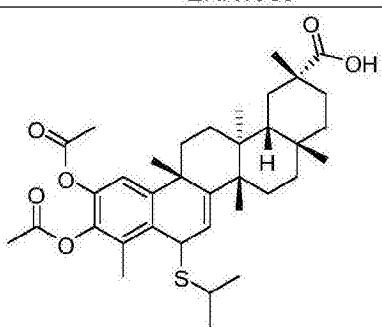
[0757]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1043	 ERX1043	100	-	
ERX1046	 ERX1046	100		
ERX1047	 ERX1047	400	++	

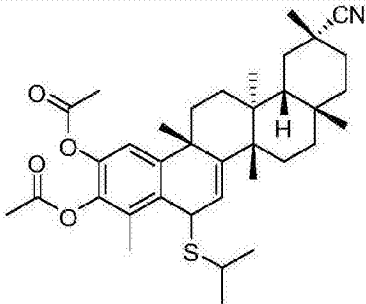
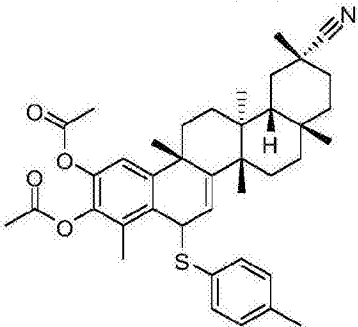
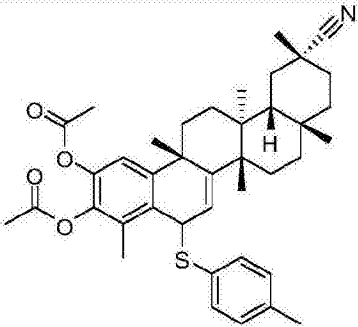
[0758]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1047		100	-	
ERX1050		400	-	
ERX1050		100	-	
ERX1056		100	-	

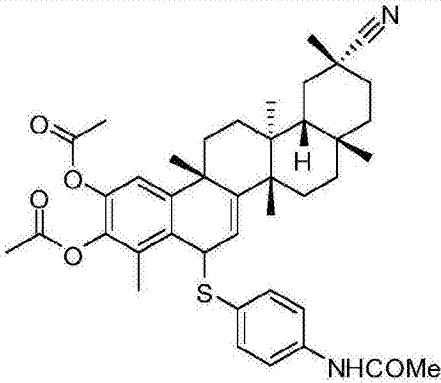
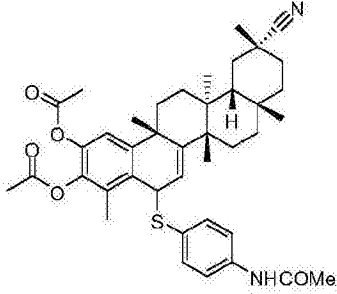
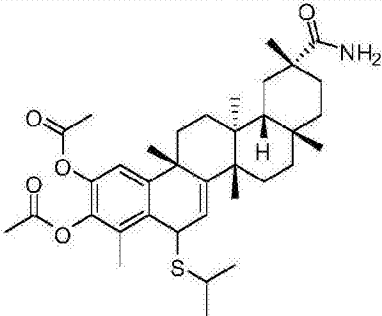
[0759]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1058	 ERX1058	100	-	
ERX1060	 ERX1060	100	++	++
ERX1061	 ERX1061	100	-	

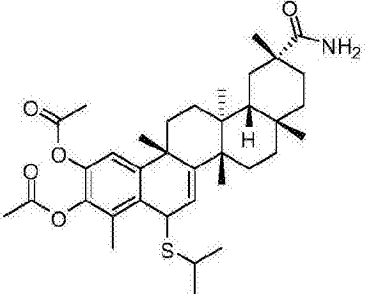
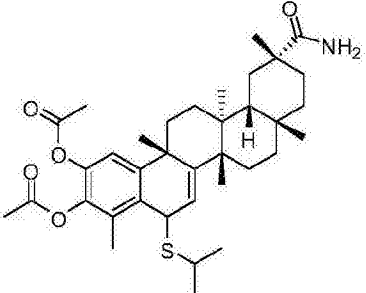
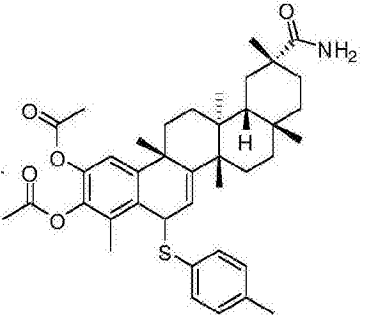
[0760]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1062	 ERX1062	100	-	
ERX1063	 ERX1063	400	++	
ERX1063	 ERX1063	100	-	

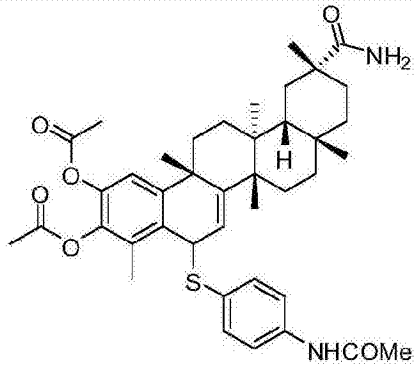
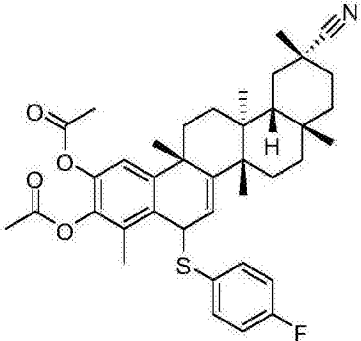
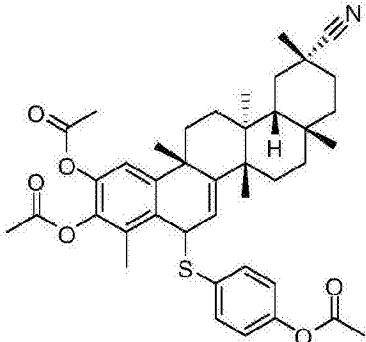
[0761]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1064	 ERX1064	400	+++	
ERX1064	 ERX1064	100	-	
ERX1066	 ERX1066	400	+++	++

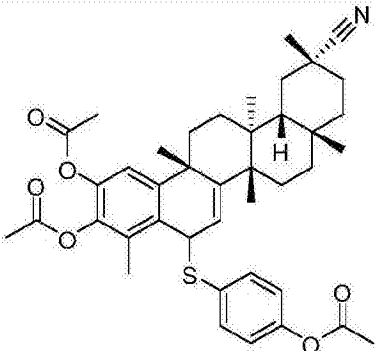
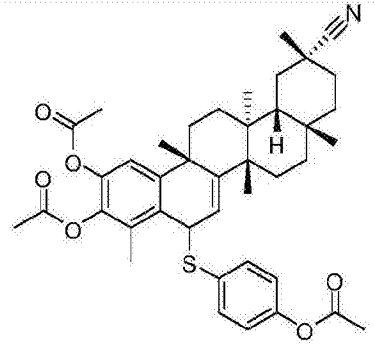
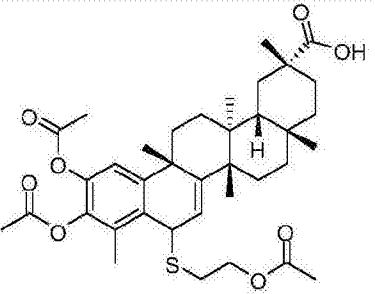
[0762]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1066	 ERX1066	200	++	++
ERX1066	 ERX1066	100	+	++
ERX1067	 ERX1067	100	++	

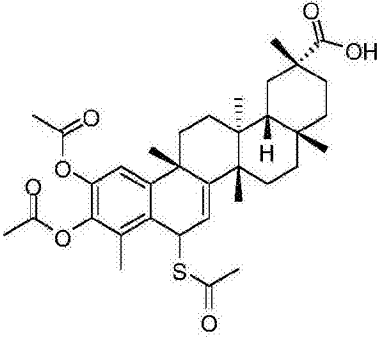
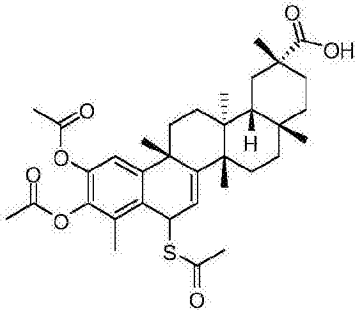
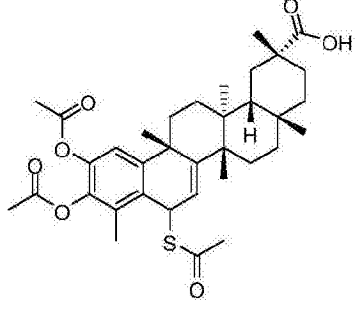
[0763]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1068	 ERX1068	100	++	
ERX1071	 ERX1071	100	-	
ERX1072		400	+++	

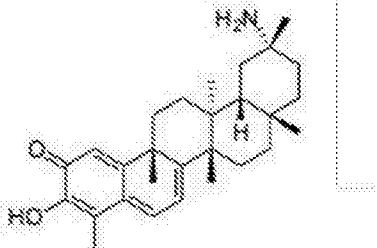
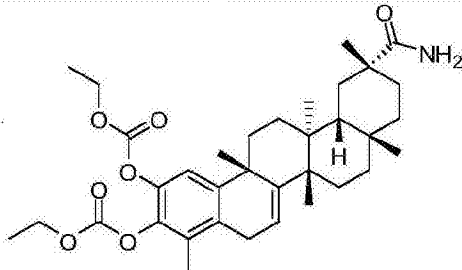
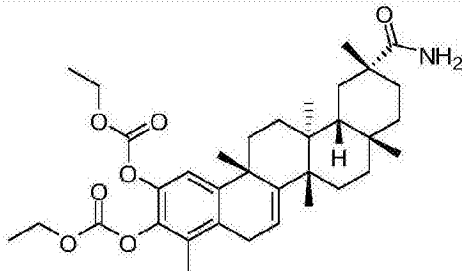
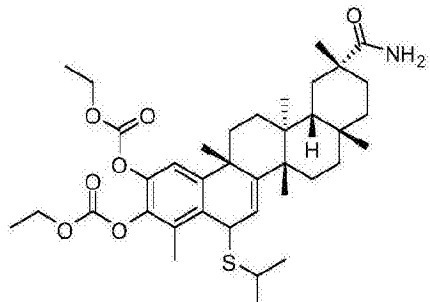
[0764]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1072		200	++	
ERX1072		100	+	
ERX1073	 ERX1073	100	-	

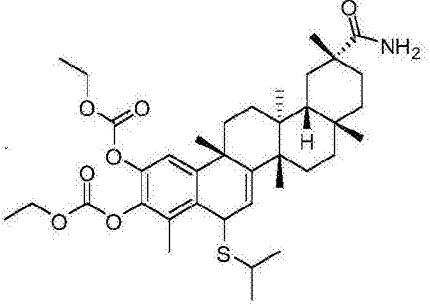
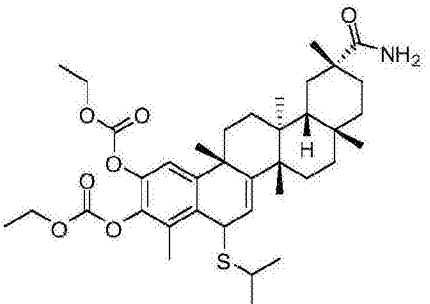
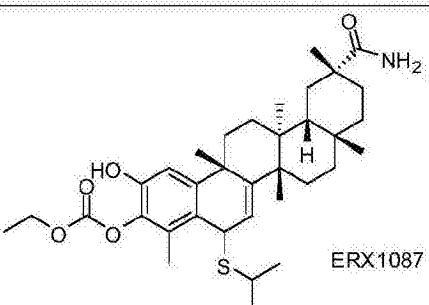
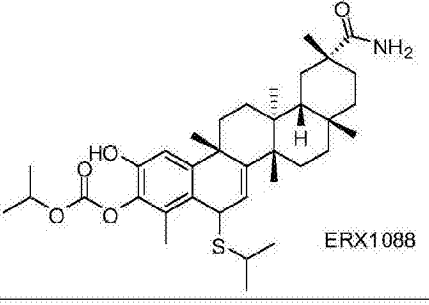
[0765]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1076	 ERX1076	1,000	++	+
ERX1076	 ERX1076	400	+	+
ERX1076	 ERX1076	100	-	+

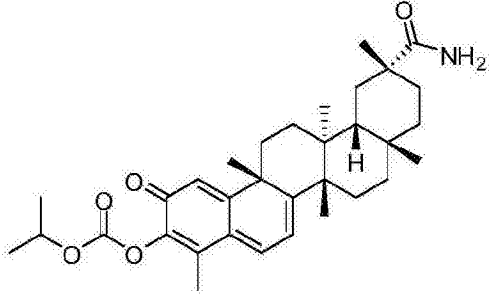
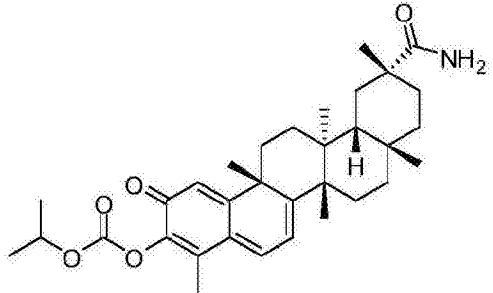
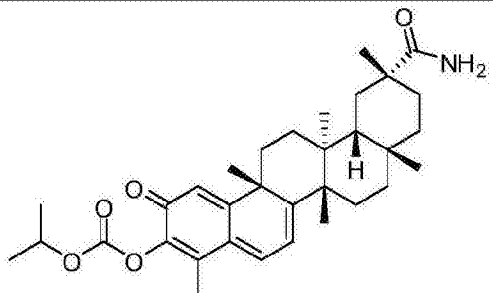
[0766]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1077		100	++	
ERX1084		400	-	
ERX1084		100	-	
ERX1085		200	-	++

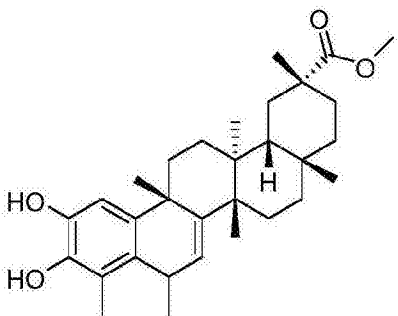
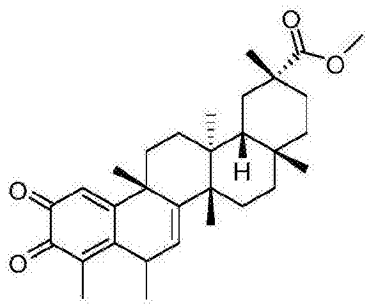
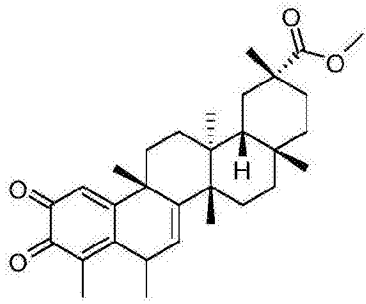
[0767]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1085		100	-	++
ERX1085		400	++	
ERX1087		400	++	
ERX1088		400	++	

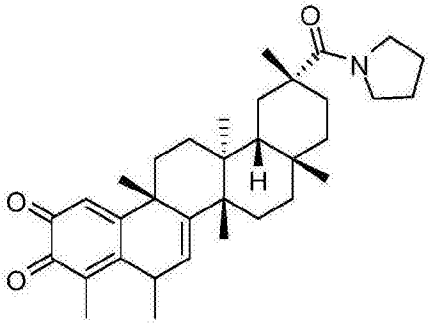
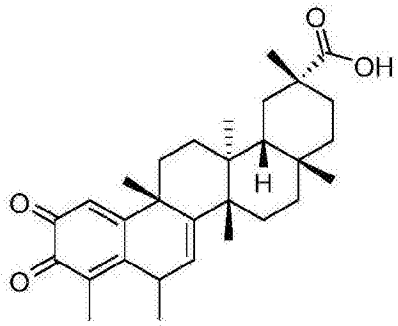
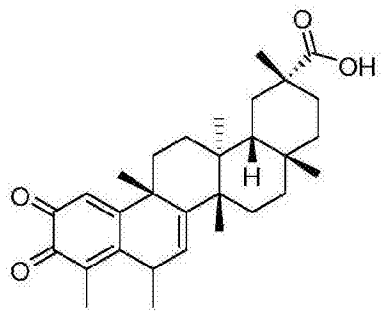
[0768]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1090	 ERX1090	200	-	
ERX1090	 ERX1090	100	-	
ERX1090	 ERX1090	400	++	
ERX1095		2,000	-	

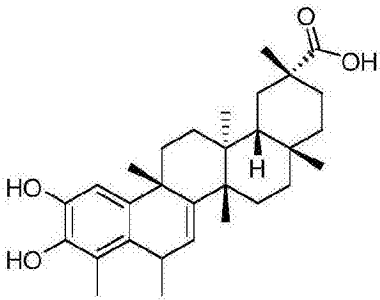
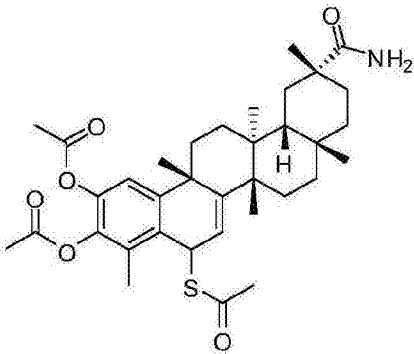
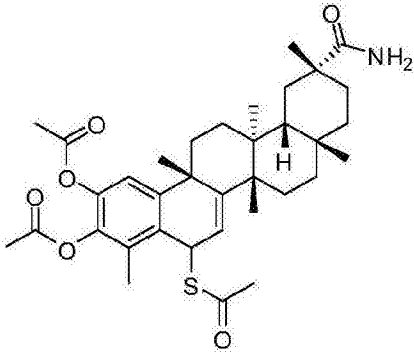
[0769]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
	 ERX1095			
ERX1096	 ERX1096	2,000	-	
ERX1096	 ERX1096	500	-	

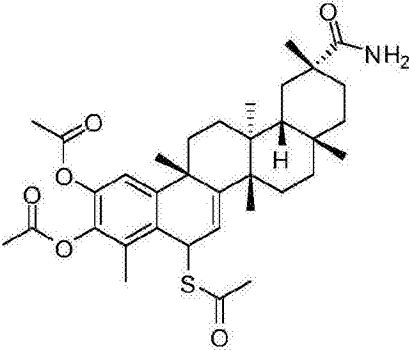
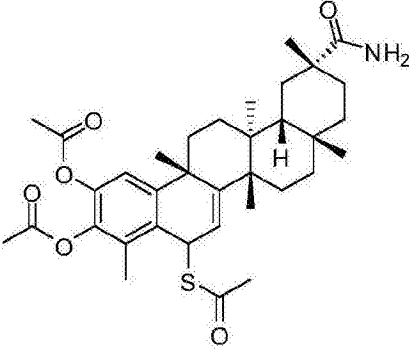
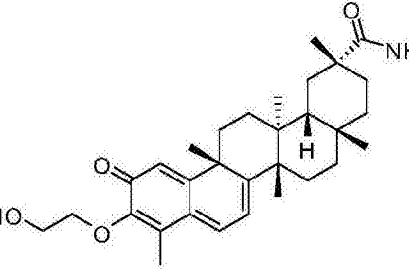
[0770]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1097	 ERX1097	1,500	-	
ERX1098	 ERX1098	2,000	-	
ERX1098	 ERX1098	500	-	
ERX1101		2,000	-	

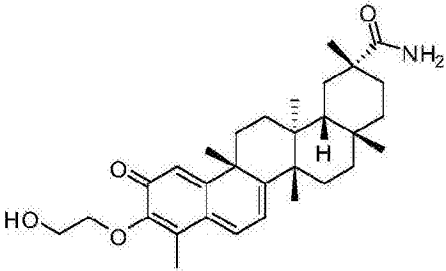
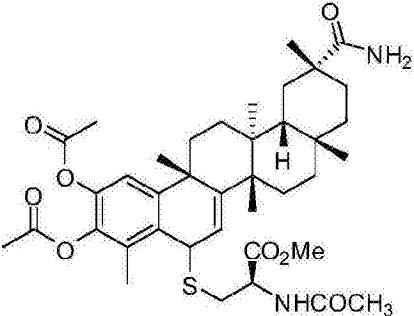
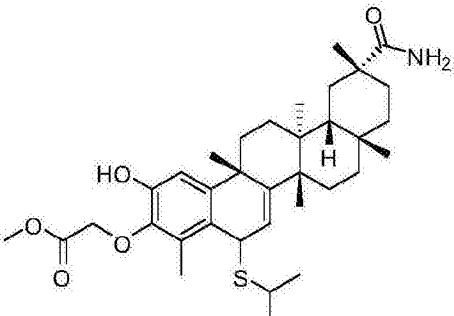
[0771]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
	 ERX1101			
ERX1102	 ERX1102	50	+	
ERX1102	 ERX1102	200	+++	

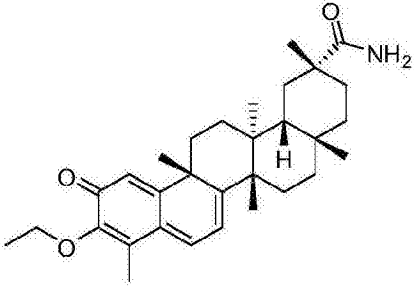
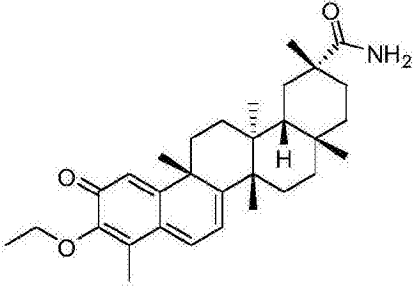
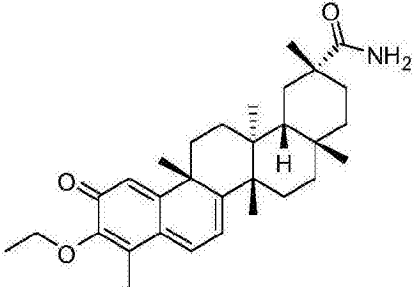
[0772]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1102	 ERX1102	100	++	
ERX1102	 ERX1102	400	++	
ERX1103	 ERX1103	1,000	++	

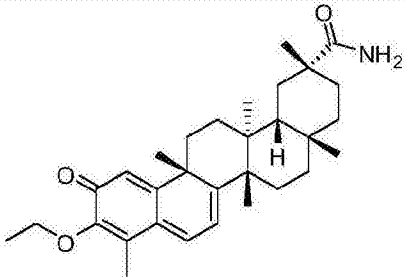
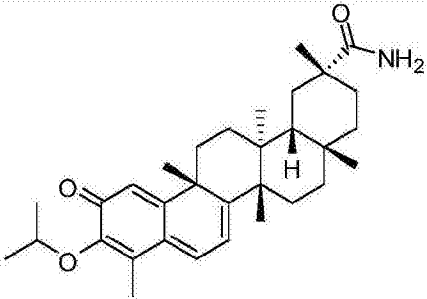
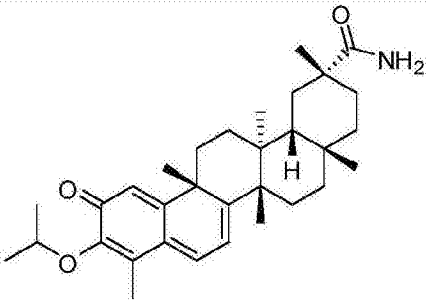
[0773]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1103	 ERX1103	400	-	
ERX1105	 ERX1105	400	+++	
ERX1106	 ERX1106	2,000	-	

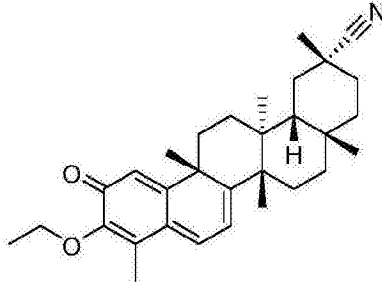
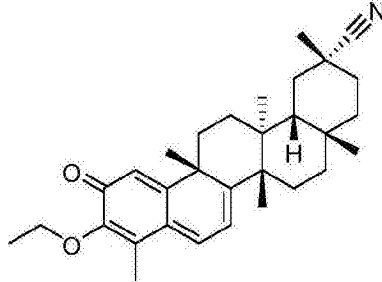
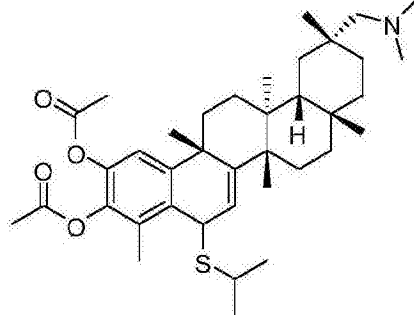
[0774]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1107	 ERX1107	50	-	
ERX1107	 ERX1107	100	+	
ERX1107	 ERX1107	1,000	*	

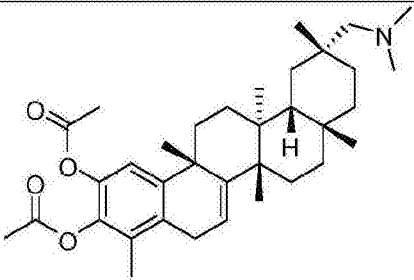
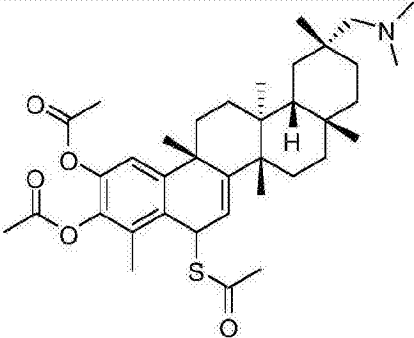
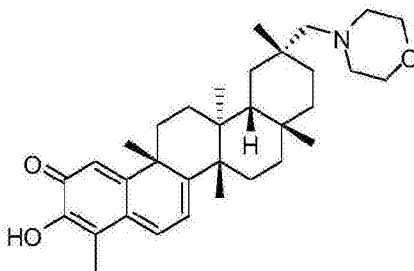
[0775]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @ 100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @ 100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @ 100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 * 活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1107	 ERX1107	400	*	
ERX1108	 ERX1108	100	-	
ERX1108	 ERX1108	1,000	*	

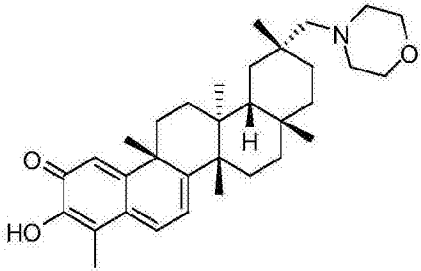
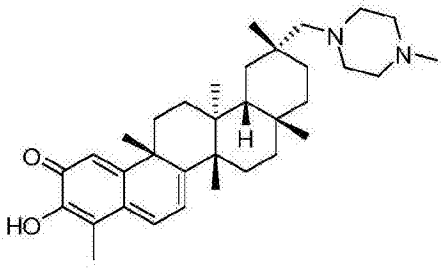
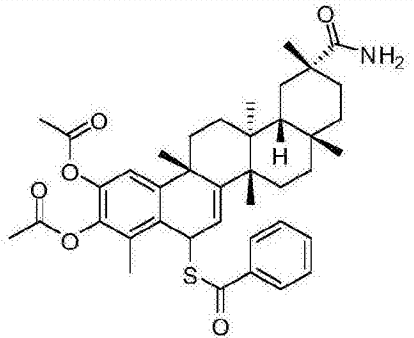
[0776]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1109	 ERX1109	100	-	
ERX1109	 ERX1109	1,000	+++	
ERX1112	 ERX1112	200	-	

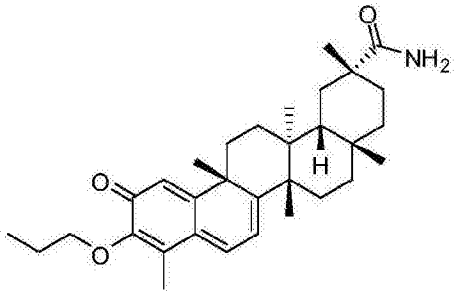
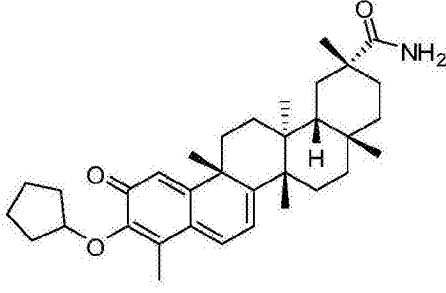
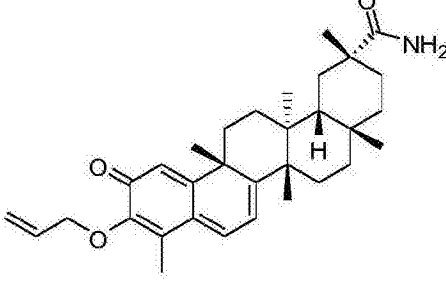
[0777]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1113	 ERX1113	400	-	
ERX1115	 ERX1115	200	+	
ERX1116	 ERX1116	400	++	

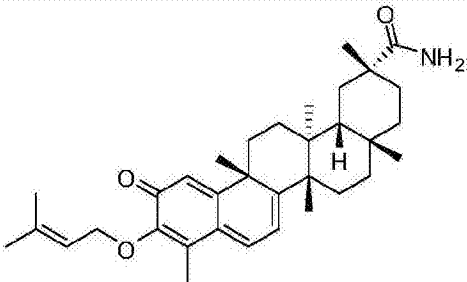
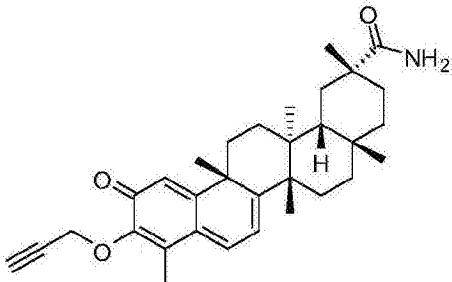
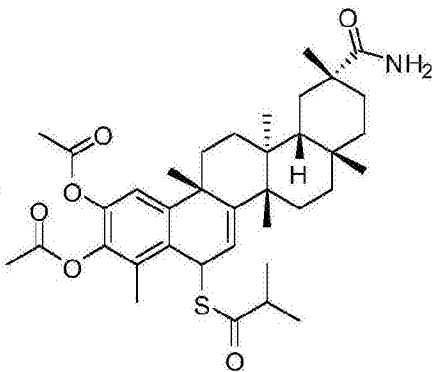
[0778]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1116	 ERX1116	100	-	
ERX1117	 ERX1117	400	+++	
ERX1119	 ERX1119	200	+++	

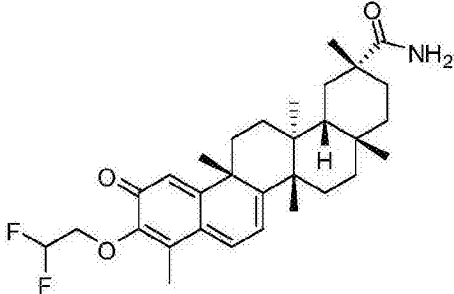
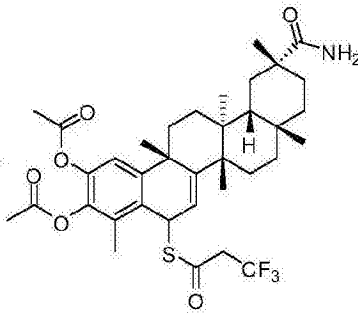
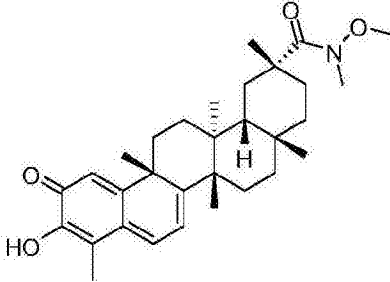
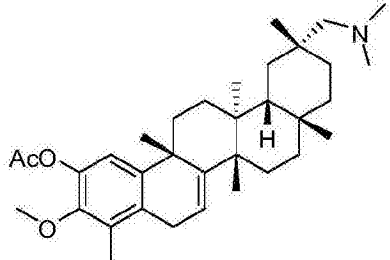
[0779]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1121	 ERX1121	200	++	
ERX1123	 ERX1123	200	++	
ERX1124	 ERX1124	200	++	

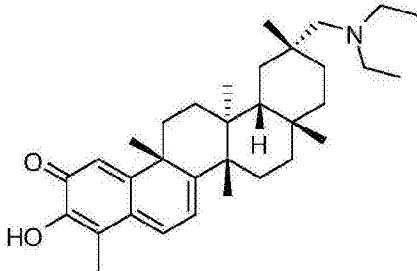
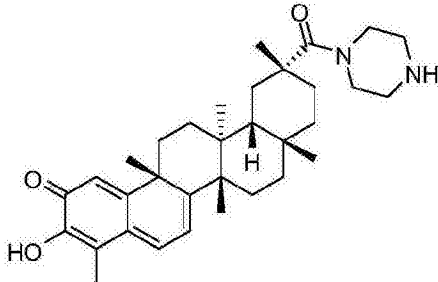
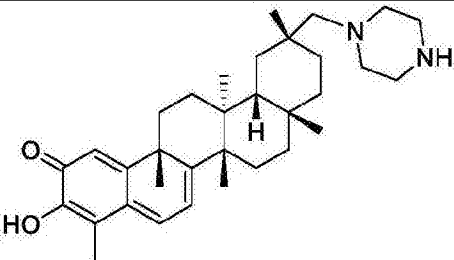
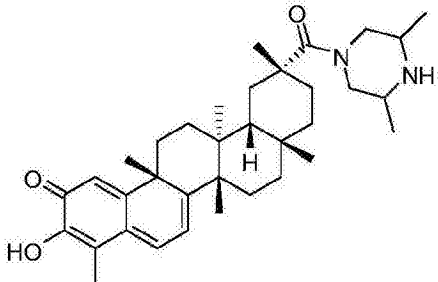
[0780]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @ 100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @ 100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @ 100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1125	 ERX1125	200	-	
ERX1126	 ERX1126	200	++	
ERX1127	 ERX1127	200	++	

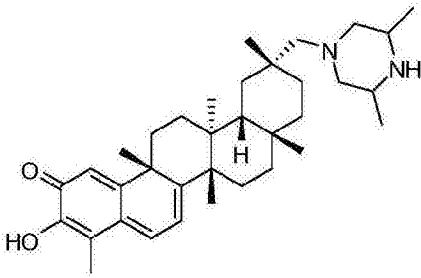
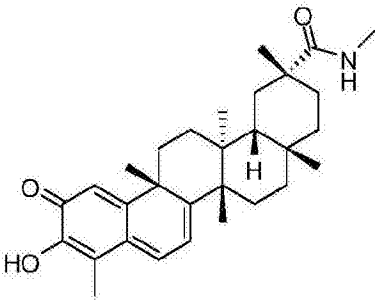
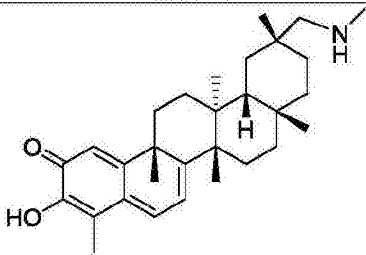
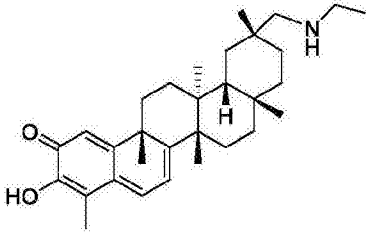
[0781]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1129		200	++	
ERX1131		200	++	
ERX1132		200	++	
ERX1136		400	-	

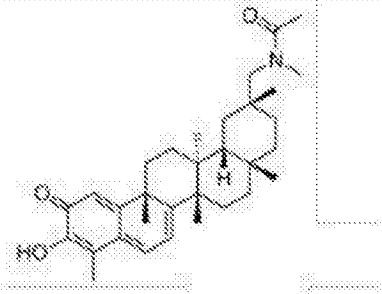
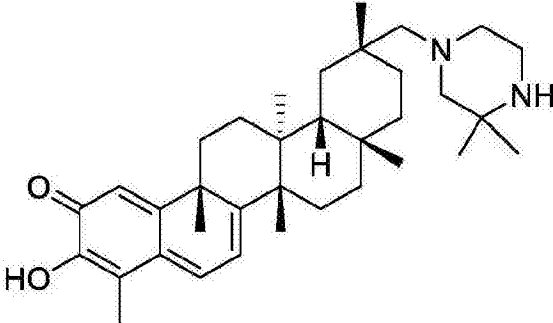
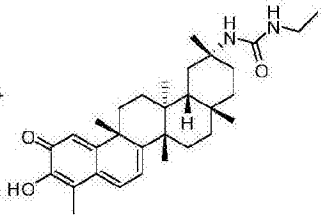
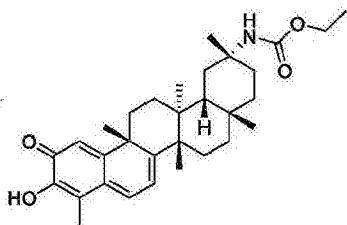
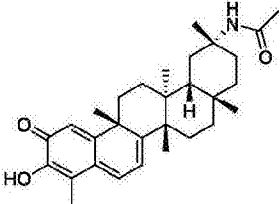
[0782]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1138	 ERX1138	400	++	
ERX1139	 ERX1139	400	++	
ERX1140		400	++	
ERX1142	 ERX1142	400	++	

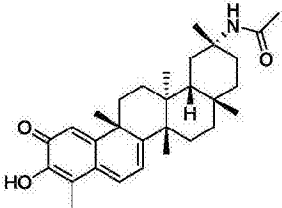
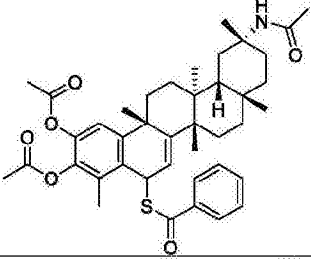
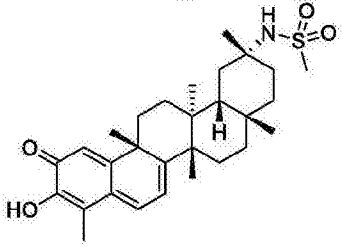
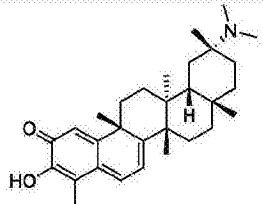
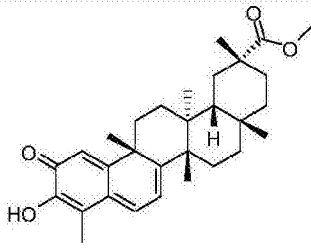
[0783]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1143	 ERX1143	400	-	
ERX1145	 ERX1145	400	+++	
ERX1146		400	+++	
ERX1147		400	+++	

[0784]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素@100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1149		100	+++	
ERX1155		400	++	
ERX1166		400	+++	
ERX1167		400	+++	
ERX1168		100	++	

[0785]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素 @100 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性 *活性太强 - 研究终止	口服生物利用性
ERX1168		400	+++	
ERX1173		100	++	
ERX1175		400	+++	
ERX1177		400	++	
扁塑藤素	 ERX1074	100	+++	

[0786] 表6-B: 化合物溶解度的概要

[0787]

测试物件	测试系统	溶解度 (μM)	
		平均值	RSD
普萘洛尔(Propanolol)	PBS (pH 7.4)	97.45	0.01
酮康唑(Ketoconazole)	PBS (pH 7.4)	35.70	0.01
他莫昔芬(Tamoxifen)	PBS (pH 7.4)	0.82	0.05
ERX1077	PBS (pH 7.4)	16.70	0.02
ERX1107	PBS (pH 7.4)	11.40	0.07
ERX1115	PBS (pH 7.4)	0.56	0.24
ERX1117	PBS (pH 7.4)	0.91	0.03
ERX1116	PBS (pH 7.4)	0.47	0.37
ERX1121	PBS (pH 7.4)	1.55	0.02
ERX1169	PBS (pH 7.4)	0.12	0.26
ERX1124	PBS (pH 7.4)	1.04	0.01
ERX1066	PBS (pH 7.4)	0.63	0.04
ERX1076	PBS (pH 7.4)	6.44	0.02
ERX1170	PBS (pH 7.4)	13.40	0.08
ERX1171	PBS (pH 7.4)	3.18	0.01
ERX1174	PBS (pH 7.4)	3.90	0.03
ERX1175	PBS (pH 7.4)	4.03	0.03
ERX1177	PBS (pH 7.4)	49.50	0.00
ERX1187	PBS (pH 7.4)	91.95	0.00
ERX1074(扁塑藤素)	PBS (pH 7.4)	4.19	0.07
ERX1188	PBS (pH 7.4)	3.30	0.05
ERX1037	PBS (pH 7.4)	23.50	0.02
ERX1047	PBS (pH 7.4)	1.13	0.09
ERX1060	PBS (pH 7.4)	1.11	0.03
ERX1006	PBS (pH 7.4)	1.15	0.02
ERX1015	PBS (pH 7.4)	0.79	0.06
ERX1020	PBS (pH 7.4)	0.54	0.45
ERX1029	PBS (pH 7.4)	1.61	0.11
ERX1031	PBS (pH 7.4)	8.56	0.03
ERX1000 (雷公藤红素)	PBS (pH 7.4)	3.89	0.01
ERX1008	PBS (pH 7.4)	0.08	0.04
ERX1010	PBS (pH 7.4)	0.64	0.05
ERX1007	PBS (pH 7.4)	48.75	0.02

[0788] N/A:不需要

[0789] 测试浓度 100μM(1% of DMSO)

[0790] 测试系统 PBS (pH 7.4)

[0791] 培养条件 在室温摇动(1000rpm) 1小时

[0792] 样本大小 二重复 (n=2)

[0793] 生物分析法LC-MS/MS

[0794] 评论:

[0795] 如表6-B中总结,溶解值小于10 μ M暗示这些化合物表现出低溶解度;溶解值在10 μ M和80 μ M之间暗示这些化合物显示中等溶解度;溶解值高于80 μ M暗示这些化合物表现出高溶解度。

[0796] 表6-C:化合物溶解度的概要

测试物件	测试系统	溶解度 (μ M)	
		平均值	RSD
普萘洛尔	PBS (pH 7.4)	>100 (107.50)	0.03
酮康唑	PBS (pH 7.4)	35.20	0.06
他莫昔芬	PBS (pH 7.4)	1.49	0.16
ERX1168	PBS (pH 7.4)	5.05	0.06
ERX1172	PBS (pH 7.4)	0.90	0.27
ERX1173	PBS (pH 7.4)	1.74	0.01

测试浓度: 100 μ M (1% of DMSO)

测试系统: PBS (pH 7.4)

[0798] 培养条件: 在室温摇动 (1000rpm) 1 小时

样本大小: 二重复 (n=2)

生物分析法: LC-MS/MS

[0799] 评论:

[0800] 如表6-C中总结的,溶解值小于10 μ M暗示这些化合物表现出低溶解度;

[0801] 在10 μ M和80 μ M之间的溶解值暗示这些化合物显示中等溶解度;

[0802] 高于80 μ M的溶解值表明这些化合物表现出高溶解度。

[0803] 表6-D:化合物溶解度的概要

[0804]

测试物件	测试系统	溶解度 (μ M)	RSD
普萘洛尔	PBS (pH 7.4)	97.45	0.009432928
酮康唑	PBS (pH 7.4)	35.7	0.007922765
他莫昔芬	PBS (pH 7.4)	0.8155	0.047689605
ERX1077	PBS (pH 7.4)	16.7	0.016936689
ERX1107	PBS (pH 7.4)	11.4	0.074432293
ERX1115	PBS (pH 7.4)	0.5575	0.244792123
ERX1117	PBS (pH 7.4)	0.914	0.030945592
ERX1116	PBS (pH 7.4)	0.4705	0.368206507
ERX1121	PBS (pH 7.4)	1.55	0.018247917
ERX1169	PBS (pH 7.4)	0.1235	0.257650244

ERX1124	PBS (pH 7.4)	1.035	0.00683195
ERX1066	PBS (pH 7.4)	0.6275	0.043947672
ERX1076	PBS (pH 7.4)	6.435	0.023075746
ERX1170	PBS (pH 7.4)	13.4	0.08443066
ERX1171	PBS (pH 7.4)	3.175	0.01113554
ERX1174	PBS (pH 7.4)	3.895	0.03086217
ERX1175	PBS (pH 7.4)	4.03	0.028073718
ERX1177	PBS (pH 7.4)	49.5	0.002856997
ERX1187	PBS (pH 7.4)	91.95	0.003845061
ERX1074 (扁塑藤素)	PBS (pH 7.4)	4.19	0.067504227
ERX1188	PBS (pH 7.4)	3.3	0.051425948
ERX1037	PBS (pH 7.4)	23.5	0.02407172
ERX1047	PBS (pH 7.4)	1.13	0.08760615
ERX1060	PBS (pH 7.4)	1.11	0.025481325
ERX1006	PBS (pH 7.4)	1.145	0.018526815
ERX1015	PBS (pH 7.4)	0.7915	0.058069413
ERX1020	PBS (pH 7.4)	0.5405	0.451344754
ERX1029	PBS (pH 7.4)	1.605	0.110141243
ERX1031	PBS (pH 7.4)	8.56	0.026433898
ERX1000 (雷公藤红素)	PBS (pH 7.4)	3.89	0.010906531
ERX1008	PBS (pH 7.4)	0.0841	0.040358056
ERX1010	PBS (pH 7.4)	0.644	0.052703611
ERX1007	PBS (pH 7.4)	48.75	0.01595523

[0805] 生物研究:口服(P.O.)给药

[0806] 1. 概要

[0807] 本研究的目的是评估饮食诱导的肥胖症(DIO)小鼠中的测试物件。

[0808] 将雄性C57BL/6DIO小鼠分为12组,并且以2mg/kg雷公藤红素(ERX1000-4)、ERX1006、ERX1007、ERX1037、ERX1060、ERX1077、ERX1107、ERX1149、ERX1168、ERX1177和扁塑藤素的剂量分别给药第2至12组。动物通过口部灌胃每日一次给剂10天,容量为2mL/kg。载剂对照品在柠檬酸和磷酸盐缓冲液中含有1%甲基纤维素(400cps)。

[0809] 评估的参数包括死亡率、临床观察结果,体重和食物消耗量以及血糖评估。

[0810] 所有的动物都存活到预定的终止时间。对于给药ERX1000-4和ERX1168的动物,注意到体重、食物消耗量和葡萄糖值变化的统计学显著变化。给药ERX1006的动物的体重的统计学显著变化。

[0811] 2. 方法

[0812] 2.1测试系统和研究设计

[0813] 2.1.1动物规格和适应

[0814] 从Taconic获得雄性C57BL/6饮食诱导的肥胖症(DIO)小鼠。在载剂适应给剂之前使动物适应住房条件至少1周。在给剂前阶段的第11至14天,使动物适应口部灌胃与载剂

每天一次的剂量。

[0815] 在开始给药时,动物为21至22周龄,其体重范围为29.8至40.1 g。

[0816] 2.1.2环境条件、饮食以及水

[0817] 2.1.2.1饲养

[0818] 将动物个别饲养在有木屑床和小窝的鞋盒笼屋。

[0819] 2.1.2.2水

[0820] 水是随意提供的。

[0821] 2.1.2.3饮食

[0822] 除非为了研究程序禁食,否则动物随意提供TD95217。

[0823] 2.1.2.4环境

[0824] 环境控制设置为保持以下动物房条件:温度范围68至79°F,相对湿度范围30至70%,以及12小时光照/12小时黑暗循环。原始数据中保持对这些条件的任何变化,并且对研究结果没有影响。

[0825] 2.1.2.5膳食强化

[0826] 动物没有得到特殊的食物强化。

[0827] 2.1.3动物识别和研究分配

[0828] 在尾部和笼卡上使用不可擦墨水识别动物。

[0829] 动物用设计为了实现体重平衡与群组分配的计算机化程序分配到研究。

[0830] 2.1.4研究设计:表7

[0831]

群组	测试物件	剂量 (mg/kg)	动物编号
1	载剂	0	1-5
2	ERX1000-4	2	6-10
3	ERX1006	2	11-15
4	ERX1007	2	16-20
5	ERX1037	2	21-25
6	ERX1060	2	26-30
7	ERX1077	2	31-35
8	ERX1107	2	36-40
9	ERX1149	2	41-45
10	ERX1168	2	46-50
11	ERX1177	2	51-55
12	扁塑藤素	2	56-60

[0832] 2.2测试物件和载剂

[0833] 2.2.1测试物件

[0834]	测试物件	储存
	ERX1000-4	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	ERX1006	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	ERX1007	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	ERX1037	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	ERX1060	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	ERX1077	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	ERX1107	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	ERX1149	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	ERX1168	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	ERX1177	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光
	扁塑藤素	于 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 储存, 避光

[0835] 2.2.2载剂

[0836] 载剂为柠檬酸和磷酸盐缓冲液中的1%甲基纤维素(400cps)。

[0837] 2.2.3测试条款调配物调配物

[0838] 根据混合程序制备测试物件调配物两次。剂量浓度基于提供的测试物品。

[0839] 剂量调配物被冷藏,保存并避光。

[0840] 2.3存活阶段程序

[0841] 2.3.1剂量给药

[0842] 剂量调配物通过口部灌胃给药,每天一次,持续10天,剂量容量为2mL/kg。剂量是基于最近记录的计划体重。

[0843] 2.3.2体重

[0844] 在给剂前阶段的第11至14天每天记录体重。给剂前在给剂阶段每天收集所有动物的体重。

[0845] 2.3.3食物消耗量

[0846] 在给剂前阶段的第11至14天且在给剂阶段期间在给剂之前,每天记录食物消耗量的定量评估。

[0847] 2.3.4血糖水平

[0848] 在给剂前阶段的第14天和禁食6小时后给药阶段的第11天,通过尾夹从所有动物收集血液以用于血糖。将来自每只动物的一滴血液置于两个不同的Accu-Chek®Aviva血糖仪上以评估葡萄糖值。如果有必要,还会取第三个值。

[0849] 2.4终端程序

[0850] 所有动物通过二氧化碳麻醉,处死并丢弃,在第11天不进行评估。

[0851] 2.5数据评估和统计分析

[0852] 描述性统计量(n、平均值、平均值的标准误差、标准偏差)已完成。此外,对体重(累积体重变化)、葡萄糖(葡萄糖百分比变化)和食物消耗量(累积食物消耗量)进行Dunnett's事后检验之后的单向方差分析。计算处理组的曲线下面积(体重、累积体重变化、每日体重变化和食物消耗量)。在曲线计算下的区域的群组平均值上进行适当的比较测试,例如单向方差分析和Dunnett's。对结果进行任何额外的统计分析和解释是赞助商的责任。

[0853] 结果

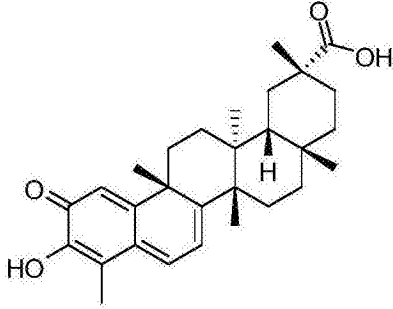
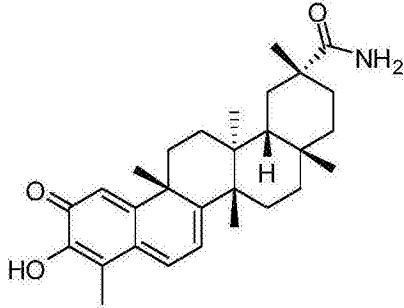
[0854] 3.1存活阶段评估

- [0855] 3.1.1动物命运
- [0856] 动物命运数据列于表11-1至11-12。
- [0857] 所有的动物都存活到计划的终止时间。
- [0858] 3.1.2临床观察
- [0859] 对于任何处理组没有注意到临床状况的变化。
- [0860] 3.1.3体重
- [0861] 体重数据总结于表9-1至9-12和图1-5中；个人数据列于表12-1 至12-36和图10-12 (每日体重、每日体重变化和累积体重变化) 中。
- [0862] 与对照组相比, ERX1000-4在每日和累积体重变化的曲线下面积 (AUC) 和累积体重变化具有统计学显着的下降。
- [0863] 与对照相比, ERX1168在每日和累积体重变化的曲线下面积 (AUC) 和累积体重变化具有统计学显着的下降。
- [0864] 与对照组相比, ERX1008在累积体重变化方面具有统计学显着的下降。
- [0865] 3.1.4食品消耗
- [0866] 食物消耗量数据总结于表10-1至10-6和图6至7中；个人数据在图13至14中呈现。
- [0867] 与对照组相比, ERX1000-4的累积食物摄入量有统计学显着的下降。
- [0868] 与对照组相比, ERX1168在累积食物摄入量的曲线下面积 (AUC) 和累积食物摄入量具有统计学显着的下降。
- [0869] 3.1.5血中葡萄糖浓度
- [0870] 血糖数据总结在图8至9中；个人数据在图15至17中呈现。
- [0871] 与对照组相比, ERX1000-4在葡萄糖值百分比变化方面具有统计学显着的下降。
- [0872] 与对照组相比, ERX1168在葡萄糖值百分比变化方面具有统计学显着的下降。
- [0873] 4. 相关研究信息
- [0874] 4.1研究偏差
- [0875] 4.1.1实验指南偏差
- [0876] 表8
- [0877]

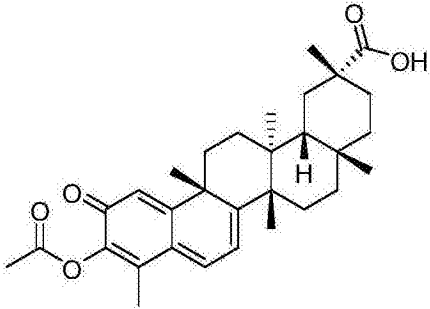
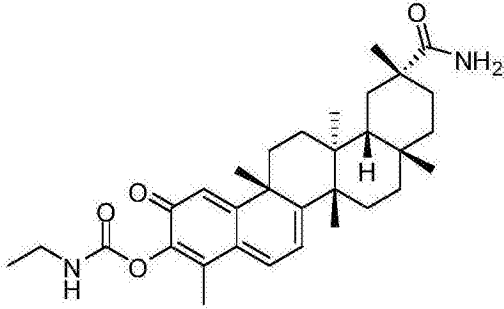
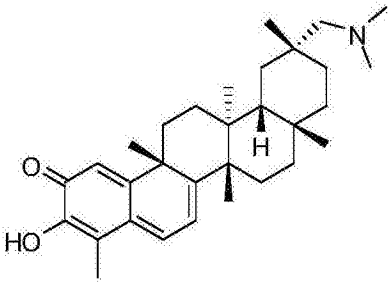
程序	实验指南偏差
测试系统和研究设计	
剂量给药	在第 6 天, 从 15: 53 到 16:24 发生剂量给药、食物消耗量、体重和给剂。

- [0878] 这些研究偏差既不影响研究结果的整体解释, 也不影响研究的完整性。
- [0879] 5. 结果概要
- [0880] 表9: 化合物的体内活性的概要 (P.O. 给药) 。

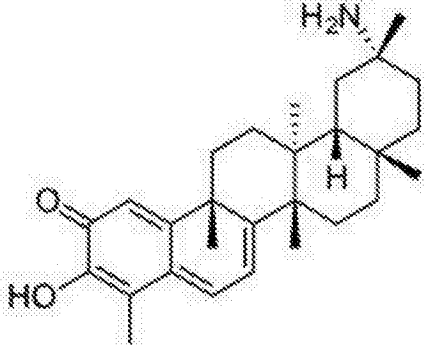
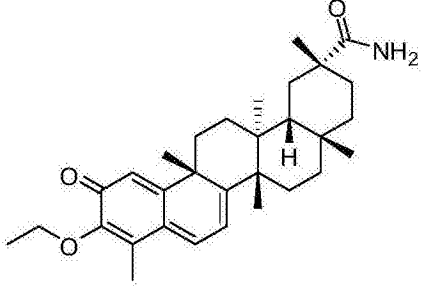
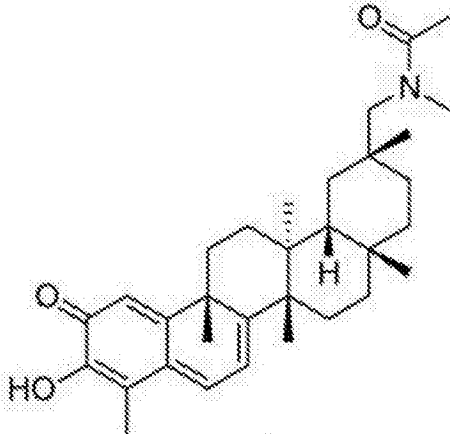
[0881]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素@2000 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素@2000 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素@2000 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性
ERX1000-4 (雷公藤红素)		2000	++
ERX1006	 ERX1006	2000	++

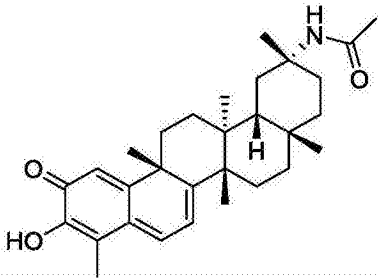
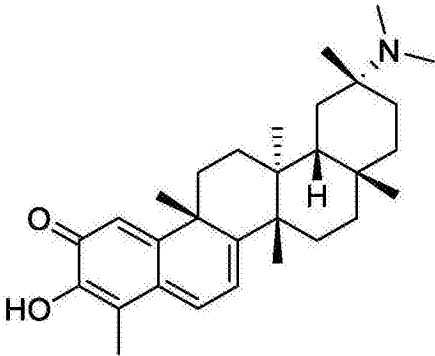
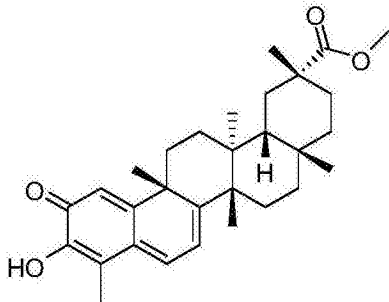
[0882]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤 红素@2000 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红 素@2000 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红 素@2000 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性
ERX1007	 ERX1007	2000	+
ERX1037	 ERX1037	2000	-
ERX1060	 ERX1060	2000	-

[0883]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++>雷公藤 红素@2000 $\mu\text{g/kg}$ ++ =雷公藤红 素@2000 $\mu\text{g/kg}$ + <雷公藤红 素@2000 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性
ERX1077		2000	-
ERX1107	 ERX1107	2000	+
ERX1149		2000	+

[0884]

化合物	结构	剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	活性 +++ > 雷公藤红素@2000 $\mu\text{g/kg}$ ++ = 雷公藤红素@2000 $\mu\text{g/kg}$ + < 雷公藤红素@2000 $\mu\text{g/kg}$ - 无活性
ERX1168		2000	+++
ERX1177		2000	+
扁塑藤素	 ERX1074	2000	-

[0885]

5.1 体重的概要

表 9-1

测试物件		(例第1)	1	2	3	4	5	6
数量		mg/kg	0	-	-	-	-	-
ERX1000		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
ERX1060		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
ERX1149		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
ERX1168		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
ERX1177		mg/kg	-2	-	-	-	-	-
飼料要素		mg/kg	-2	-	-	-	-	-2

以“公克”显示的数据

群組/ 性別	阶段	DSXG					
		1	2	3	4	5	6
1M	平均値	34.3	34.5	33.9	33.4	33.8	33.5
	SD	2.33	2.48	2.29	3.01	2.58	2.68
	N	5	5	5	5	5	5
2M	平均値	34.2	34.0	33.1	32.5	32.1	31.4
	SD	2.27	2.09	2.08	2.59	2.79	2.43
	N	5	5	5	5	5	5
	% Diff	0%	-1%	-2%	-3%	-5%	-6%

[0886]

表 9-2

测试物件	(规格)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
数据	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1090	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
测试数据	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2

以“公允”星期的数据

群组/性别	阶段	DENV											
		天	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3M	平均值		34.1	33.9	33.4	32.8	32.6	32.5					
	SD		1.49	1.91	1.83	2.25	2.11	1.90					
	N		5	5	5	5	5	5					
	% Diff		-1%	-2%	-1%	-2%	-4%	-3%					
4M	平均值		34.5	34.1	33.3	33.3	33.1	32.4					
	SD		2.02	2.50	2.25	2.03	2.13	2.39					
	N		5	5	5	5	5	5					
	% Diff		1%	-1%	-2%	0%	-2%	-3%					

[0887]

表 9-3

测试物件		[测试] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
材料		mg/kg											
ERX1000		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
测试数据		mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

以“公允”呈现的数据

除根		DMMG											
天		1	2	3	4	5	6						
5M	平均值	35.0	34.8	34.6	34.2	34.3	34.5						
	SD	2.73	2.56	2.77	2.92	2.83	2.81						
	N	5	5	5	5	5	5						
	% Diff	2%	1%	2%	2%	1%	3%						
6M	平均值	34.6	34.1	34.4	34.1	34.2	34.4						
	SD	2.81	3.05	2.54	2.63	2.48	2.75						
	N	5	5	5	5	5	5						
	% Diff	1%	-1%	1%	2%	1%	3%						

[0888]

表 9-4

测试物件	(mg)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
重量	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
测试结束	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

以“公尺”显示的数据

群组/性别	阶段	DSN03					
		天	1	2	3	4	5
7M	平均值	34.4	34.1	34.0	33.7	33.7	34.0
	SD	2.57	2.72	2.44	2.59	2.60	2.62
	N	5	5	5	5	5	5
	% Diff	0%	-1%	0%	1%	0%	1%
8M	平均值	34.2	34.3	33.4	33.2	33.1	32.7
	SD	2.02	2.31	1.97	2.05	2.29	2.25
	N	5	5	5	5	5	5
	% Diff	0%	-1%	-1%	-1%	-2%	-2%

[0889]

表 9-5

测试物件 (测试)		1	2	3	4	5	6
结果		0	-2	-2	-2	-2	-2
ERX1000		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
ERX1006		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
ERX1007		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
ERX1007		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
ERX1000		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
ERX1077		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
ERX1107		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
ERX1149		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
ERX1168		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
ERX1177		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg
测试数据		me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg	me/kg

以“公称”呈报的数据

数据		DSMO					
天		1	2	3	4	5	6
90M	平均值	34.9	34.5	34.1	34.0	33.5	33.1
	SD	3.10	3.26	3.44	3.63	3.63	3.74
	N	5	5	5	5	5	5
	% Diff	2%	0%	1%	2%	-1%	-1%
100M	平均值	34.5	34.0	32.2	31.9	31.1	29.5
	SD	3.57	4.26	3.58	3.78	3.46	3.13
	N	5	5	5	5	5	5
	% Diff	1%	-1%	-5%	-4%	-8%	-12%

[0890]

表 9-6

测试物件		C(例值)											
规格		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ERX1000		me/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
瑞恩酵素		me/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

以“公克”呈现的数据

除段		D(例值)											
天		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10M	平均值	34.9	34.4	34.2	33.7	33.8	33.5						
	SD	3.30	2.61	2.64	2.83	2.86	3.08						
	N	5	5	5	5	5	5						
	% Diff	2%	0%	1%	1%	0%	0%						
12M	平均值	34.2	34.0	33.7	33.3	33.3	33.4						
	SD	3.84	3.53	4.22	4.45	4.53	4.87						
	N	5	5	5	5	5	5						
	% Diff	0%	-1%	-1%	0%	-1%	0%						

[0891]

表 9-7

测试物件		(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
剂量		mg/kg											
ERX1000		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1040		-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077		-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1103		-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1149		-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1168		-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1177		-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
细胞修复		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-

以“公允”呈报的数据

阶段		DSNG										
天		7	8	9	10	11						
1M	平均值	33.5	33.8	33.2	33.5	34.1						
	SD	2.51	2.64	3.05	3.15	2.77						
	N	5	5	5	5	5						
2M	平均值	30.6	30.4	30.3	30.0	29.1						
	SD	2.50	2.36	2.41	2.57	2.41						
	N	5	5	5	5	5						
% Diff		-9%	-10%	-9%	-10%	-13%						

[0892]

表 9-8

测试物件 系列	剂量											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ERX1000	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1163	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1171	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
细胞毒性	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2

以“公开”呈现的数据

阶段		DSNO										
群组/性别	天	天										
		7	8	9	10	11	11	11	11	11	11	11
30M	平均值	32.0	31.7	31.4	31.2	30.9						
	SD	2.04	2.18	2.05	2.39	2.34						
	N	5	5	5	5	5						
	% Diff	-4%	-6%	-5%	-7%	-9%						
40M	平均值	32.4	32.7	32.3	32.1	32.3						
	SD	2.21	2.35	2.56	2.83	2.98						
	N	5	5	5	5	5						
	% Diff	-3%	-3%	-3%	-4%	-5%						

[0893]

表 9-9

测试物件		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
材料		mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
5M	ERX1000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1037	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1037	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1060	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1077	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1149	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1168	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1177	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
期望值		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公克”呈现的数据													
群组/性别	阶段	DSNO											
		7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
5M	平均值	35.0	34.8	34.3	34.8	34.9							
	SD	2.66	3.05	3.45	3.43	3.43							
	N	5	5	5	5	5							
	% Diff	4%	3%	3%	4%	2%							
6M	平均值	31.8	33.3	33.1	33.5	34.4							
	SD	2.90	2.73	3.29	3.25	3.28							
	N	5	5	5	5	5							
	% Diff	1%	-1%	0%	0%	1%							

[0894]

表 9-10

测试物件		(例) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
数量		mg/kg											
70M	ERX1000	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1006	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1007	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1037	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1060	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1077	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1107	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1149	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1168	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1177	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
期望值		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公差”呈现的数据													
群组/性别	阶段	天	USNG										
			7	8	9	10	11						
70M	平均值		31.3	31.7	33.5	33.8	33.9						
	SD		2.52	2.29	2.13	2.42	2.71						
	N		5	5	5	5	5						
80M	% Diff		-1%	0%	1%	1%	-1%						
	平均值		32.4	32.3	32.2	32.4	32.7						
	SD		2.53	2.36	2.35	2.85	2.40						
	N		5	5	5	5	5						
	% Diff		-3%	-4%	-3%	-3%	-4%						

[0895]

表 9-11

测试物件 数量	(例) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
ERX1000	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
细胞毒素	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

以“公开”呈现的数据

DENO											
除段											
群組/ 性別	天	7	8	9	10	11					
9M	平均值	32.8	33.3	33.1	33.5	33.6					
	SD	3.90	3.69	3.81	3.28	4.01					
	N	5	5	5	5	5					
	%-Diff	-2%	-1%	0%	0%	-1%					
10M	平均值	29.2	29.1	30.0	29.2	29.2					
	SD	2.26	2.24	2.50	3.56	3.34					
	N	5	5	5	5	5					
	%-Diff	-13%	-14%	-10%	-13%	-14%					

[0896]

表 9-12

测试物件	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
数量	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
ERX1000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1017	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1020	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
期望值	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

以“公尺”呈现的数据													
DSNG													
群组/ 样品	阶段	天	7	8	9	10	11						
11M	平均值		33.4	33.1	33.0	33.1	33.0	33.0	33.1	33.0	33.0	33.0	33.0
	SD		3.08	3.08	3.29	3.17	3.29	3.29	3.17	3.29	3.29	3.29	3.29
	N		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	%-Diff		0%	-2%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%
12M	平均值		33.5	33.1	32.9	33.2	32.9	32.9	33.2	32.9	32.9	32.9	32.9
	SD		4.77	4.91	5.05	4.81	5.05	5.05	4.81	5.05	5.05	5.05	5.05
	N		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	%-Diff		0%	-2%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%

[0898]

表 10-2

测试物件 剂量	(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
细胞色素	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

以“公开动物天”呈现的数据 X 至 X 的间隔

群组/ 剂量	阶段	天				天				天			
		11-12	12-13	13-14	13-14	11-12	12-13	13-14	13-14	11-12	12-13	13-14	13-14
3M	平均值	3.8	2.7	1.8	1.8	3.8	2.7	1.8	1.8	3.8	2.7	1.8	1.8
	SD	0.36	0.61	0.46	0.46	0.36	0.61	0.46	0.46	0.36	0.61	0.46	0.46
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4M	%-Diff	9%	45%	10%	10%	9%	45%	10%	10%	9%	45%	10%	10%
	平均值	2.8	2.4	1.9	1.9	2.8	2.4	1.9	1.9	2.8	2.4	1.9	1.9
	SD	0.92	0.80	0.50	0.50	0.92	0.80	0.50	0.50	0.92	0.80	0.50	0.50
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	%-Diff	-10%	30%	17%	17%	-10%	30%	17%	17%	-10%	30%	17%	17%

[0899]

表 10-3

测试物件		(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
系列		mg/kg											
ERX1000		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1049		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
细胞毒素		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

以“公众物件”为期望的数据 X 至 X 的间隔

数据/系列		阶段				PRE3			
		天							
5M	平均值	11 ~ 12				12 ~ 13			
	SD	41				29			
	N	219				681			
	%-Diff	5				5			
6M	平均值	11 ~ 12				13 ~ 14			
	SD	26				15			
	N	681				124			
	%-Diff	5				5			

[0900]

表10-4

测试物件		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
重量		mg/kg												
网织藤素	PERX1000	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERX1006	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERX1007	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERX1037	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERX1080	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERX1077	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERX1107	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERX1149	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERX1168	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERX1177	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	网织藤素	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公历动物天”呈现的数据 X 至 X 的间隔														
群组/性别	给药天	天												
		天												
7M	平均值	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9
	SD	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	%-Diff	-17%	-17%	-17%	-17%	-17%	-17%	-17%	-17%	-17%	-17%	-17%	-17%	-17%
8M	平均值	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
	SD	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99	1.99
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	%-Diff	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%

[0901]

表 10-5

测试物件	(剂量)	天											以“公克/动物天”呈现的数据 X至X的间隔
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
级数	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1000	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1006	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1007	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1037	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1090	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
细胞色素	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

群组/性别	阶段	天				天				天				以“公克/动物天”呈现的数据 X至X的间隔
		11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-21	21-22	22-23	
0M	平均值	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
	SD	0.62	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	%-DM	-5%	21%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	
10M	平均值	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	
	SD	1.88	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	%-DM	-30%	31%	47%	47%	47%	47%	47%	47%	47%	47%	47%	47%	

[0902]

表 10-6

测试物件 名称	(剂量)											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11,12
ERX1000	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1063	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
细胞毒素	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-

以“公克/动物天”呈现的数据 X 至 X 的间隔

PRED

群组/ 性别	阶段	天	11 - 12				12 - 13				13 - 14			
			平均值	SD	N	%-Diff	平均值	SD	N	%-Diff	平均值	SD	N	%-Diff
11M			3.9	0.82	5	10%	2.4	0.70	5	27%	1.8	0.43	5	11%
12M			2.6	0.67	5	-25%	2.5	0.11	5	32%	2.3	0.48	5	40%

[0904]

表11-2

不同动物命运										
测试物件		(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12								
剂量		mg/kg								
ERX1000-4		0	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1006		2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1007		2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1017		2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1060		2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1077		2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1107		2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1149		2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1168		2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1177		2	-	-	-	-	-	-	-	
期望剂量		2	-	-	-	-	-	-	-	
群组/性别	动物编号	命运阶段		阶段周		阶段天		命运状态		最终体重 (g)
		给药		2		11		预定的牺牲和丢弃		
		给药		2		11		预定的牺牲和丢弃		
		给药		2		11		预定的牺牲和丢弃		
		给药		2		11		预定的牺牲和丢弃		
		给药		2		11		预定的牺牲和丢弃		

[0905]

表11-3

群组/ 性别	动物编号	给药阶段	阶段 周	阶段 天	命运状态	最终体重 (g)
304	11	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x
304	12	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x
304	13	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x
304	14	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x
304	15	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x

个别动物的命运											
测试物件	(剂量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 11 12
剂量	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
细胞毒素	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2

[0907]

表11-5

群组/ 性别	动物编号	试验阶段	阶段		阶段 天	命运状态	最终体重 (g)
			周	月			
5M	21	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	
	22	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	
	23	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	
	24	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	
	25	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	
试验动物命运							
测试物件		(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12					
剂量		mg/kg					
EXX1000-4		2					
EXX1006		2					
EXX1007		2					
EXX1037		2					
EXX1060		2					
EXX1077		2					
EXX1107		2					
EXX1149		2					
EXX1168		2					
EXX1177		2					
期望剂量		2					

[0908]

表11-6

个别动物命运									
测试物件		1	2	3	4	5	6	7	8
剂量		0	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-
剂量累积		-	-	-	-	-	-	-	-
群组/性别	动物编号	命运阶段	阶段周	阶段天	命运状态	最终体重(g)			
6M	26	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x			
	27	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x			
	28	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x			
	29	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x			
	30	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x			

[0909]

表11-7

小鼠动物命运															
测试物件		(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12													
7M	性别	剂量	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	最终体重
		ERX100-4	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(g)
		ERX1006	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1007	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1037	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1060	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1077	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1107	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1149	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1166	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1177	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		磷酸腺素	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
命运阶段		阶段	阶段	阶段	阶段	阶段	阶段	阶段	阶段	阶段	阶段	阶段	阶段	阶段	阶段
动物编号		动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号	动物编号
31	给药	2	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
32	给药	2	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
33	给药	2	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
34	给药	2	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
35	给药	2	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II

[0910]

表11-8

个别动物命运											
测试物件		(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12									
剂量		0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1040	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
期望值	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
群组/性别	动物编号	命运阶段	阶段周	阶段天	命运状态	最终体重 (g)					
S/M	36	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	x	x	x	x	x
	37	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	x	x	x	x	x
	38	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	x	x	x	x	x
	39	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	x	x	x	x	x
	40	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃	x	x	x	x	x	x

[0912]

表11-10

测试物件		个别动物剂量 (剂量)												最终体重 (g)	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
剂量		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1000-4		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1006		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1007		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1037		mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1060		mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1077		mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1107		mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	
ERX1149		mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	
ERX1168		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	
ERX1177		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	
福美膦素		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	

群组/性别	动物编号	给药阶段	阶段周	阶段天	命运状态										
10M	46	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃										x
	47	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃										x
	48	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃										x
	49	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃										x
	50	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃										x

[0913]

表11-11

个动物物命运													
测试物件		(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
剂量													
ERX1000-4		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060		mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1149		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1168		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1177		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
期望因素		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
群组/性别	动物编号	命运阶段	阶段周	阶段天	命运状态								最终体重(g)
11/24	S1	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃								x
	S2	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃								x
	S3	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃								x
	S4	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃								x
	S5	给药	2	11	预定的牺牲和丢弃								x

[0914]

表11-12

个别动物命运 (剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12															
测试物件	剂量	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
载体	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1006	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1007	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1037	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1060	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	
细胞毒素	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	
命运阶段	阶段 天	命运状态													
给药	2	11	预定的牺牲和丢弃												
给药	2	11	预定的牺牲和丢弃												
给药	2	11	预定的牺牲和丢弃												
给药	2	11	预定的牺牲和丢弃												
2 给药	2	11	预定的牺牲和丢弃												
动物编号	群组/ 性别	最终体重 (g)													
56	12M	~													
57		~													
58		~													
59		~													
60		~													

[0915]

表 12-1: 个别体重

测试物件		(剂量)												
数量		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
LM	动物编号	ERX1000-4	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1007	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1037	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1060	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
		ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
		ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
		ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
		ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
		ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
细胞数		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
以“公克”呈现的数据														
群组/性别	动物编号	阶段天	以“公克”呈现的数据											
			PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DSNG 1	DSNG 2						
LM	1		34.9	34.1	33.5	34.4	33.0	32.1						
	2		35.3	36.2	35.2	35.5	35.2	34.8						
	3		38.7	37.6	37.0	37.1	34.4	35.7						
	4		40.1	38.1	37.9	38.0	37.5	37.9						
	5		34.3	34.1	33.2	33.0	31.3	32.1						

[0916]

表12-2

测试物件		个体剂量												
		(剂量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
载体	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
磷酸盐	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-

以“公克”呈现的数据								
群组/性别	动物编号	阶段天	PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DSNG 1	DSNG 2
10M	46		35.6	35.2	35.0	35.1	33.1	32.5
	47		39.3	40.3	40.4	41.2	39.5	40.4
	48		37.3	37.2	37.2	37.5	36.9	36.2
	49		35.3	34.1	32.5	33.3	31.9	31.2
	50		33.0	31.0	30.6	32.1	31.1	29.9

[0917]

表 12-3

群组/性别		动物编号	阶段天	以“公克”呈现的数据											
				PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DSNG 1	DSNG 2						
11/M	51	338	325	318	317	320	322								
	52	333	337	326	331	321	319								
	53	371	367	356	364	355	345								
	54	419	416	422	417	401	384								
	55	355	362	361	362	350	349								

[0918]

表12-4

测试物件	剂量	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
剂量	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1030-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1036	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1040	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
期望效果	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2

以“公克”显示的数据

群组/性别	动物编号	阶段	天	PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DSNG 1	DSNG 2
120M	56			42.4	41.2	41.3	41.9	40.0	39.4
	57			35.3	34.5	33.4	35.0	33.3	33.1
	58			31.7	31.0	31.4	31.6	29.8	30.2
	59			38.2	37.5	37.3	37.6	35.5	35.4
	60			31.9	32.5	32.9	33.1	32.3	32.1

[0919]

表 12-5

		个体剂量											
		测试物件 (剂量)											
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
		mg/kg											
群组/性别	动物编号	ERX1000-4	ERX1006	ERX1007	ERX1037	ERX1060	ERX1077	ERX1107	ERX1149	ERX1168	ERX1177	瑞德隆素	以“公克”计量的数据
		0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
		35.9	35.1	37.3	34.5	37.5	35.2	33.5	37.4	35.5	37.3	34.4	DSNG 1
		35.1	35.1	37.3	34.5	37.5	35.2	33.5	37.4	35.5	37.3	34.4	DSNG 2
		37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	
		34.5	34.5	34.5	34.5	34.5	34.5	34.5	34.5	34.5	34.5	34.5	
		37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	
		35.9	35.9	35.9	35.9	35.9	35.9	35.9	35.9	35.9	35.9	35.9	
		35.1	35.1	35.1	35.1	35.1	35.1	35.1	35.1	35.1	35.1	35.1	
		37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	37.3	

[0920]

表12-6

测试物件		个别体重 (重量)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
制剂		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1043		mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1149		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1168		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1177		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
属物毒素		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
以“公克”呈现的数据													
群组/性别	动物编号	阶段式	以“公克”呈现的数据										
			PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DENG 1	DENG 2					
304	11		37.6	38.0	37.4	38.5	35.7	35.0					
	12		34.5	35.2	35.4	35.4	35.0	35.6					
	13		32.2	32.7	32.5	32.7	32.7	31.8					
	14		35.2	34.8	34.1	34.3	32.4	31.8					
	15		36.7	36.8	36.3	36.9	34.9	35.2					

[0922]

表12-8

		灌试物件	个 体 数												以“公克”显示的数据						
			(剂量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DSNG 1	DSNG 2
SM	21	雌 雄	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36.0	36.7	35.4	35.7	35.1	36.4
	22	雌 雄	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38.7	38.8	38.8	39.2	39.1	38.4
	23	雌 雄	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31.8	31.1	31.4	32.7	32.0	32.4
	24	雌 雄	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37.3	36.2	36.9	36.7	35.7	34.1
	25	雌 雄	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36.1	33.6	33.4	34.0	33.1	32.7
		雌 雄	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
		雌 雄	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
		雌 雄	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						

[0923]

表 12-9

		个体剂量														
		测试物件 (剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12														
性别/ 类别	动物 编号	阶段 天	以“公克”呈现的数据													
			PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DSNG 1	DSNG 2								
			60M	26	36.2	34.5	33.2	33.7	32.9	33.2	33.2					
			27	38.2	36.6	34.7	35.1	34.3	34.1	34.1	34.1					
			28	35.9	34.9	33.5	32.7	31.3	29.8	29.8	29.8					
			29	40.9	41.2	39.8	40.6	38.7	38.2	38.2	38.2					
			30	38.9	39.0	37.1	37.4	35.6	35.2	35.2	35.2					

[0924]

表12-10

测试物件		个体剂量											
(剂量)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
酸剂		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1090		mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1149		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1168		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
ERX1177		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
磷酸脲素		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2

以“公允”呈现的数据

群别/性别	动物编号	阶段	天	PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DSNG 1	DSNG 2
TM	31			32.6	33.2	31.6	32.7	31.5	31.2
	32			34.8	34.0	33.1	33.6	32.8	32.5
	33			36.1	35.8	35.6	35.7	34.5	34.1
	34			40.2	40.4	39.7	40.6	38.3	38.4
	35			38.0	37.0	36.9	36.6	34.9	34.4

[0925]

表12-11

测试物件		个体数											
		(例重)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11 12
剂量		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
804	ERX1000-4	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1007	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1017	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1000	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
	ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
	ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
	ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
期望值		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
以“公克”显示的数据													
群组/性别	动物编号	阶段	天	PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DSNG 1	DSNG 2				
804	36			34.1	35.1	34.9	35.1	33.6	33.5				
	37			36.6	37.5	38.0	37.5	35.8	36.5				
	38			37.7	37.9	37.6	37.7	36.3	36.5				
	39			36.2	33.2	31.9	32.5	31.2	31.0				
	40			34.1	34.6	33.8	34.6	34.1	33.9				

[0926]

表12-12

个体剂量													
测试物件		(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
系列		mg/kg 0 - - - - - - - - - - - - - - - -											
904	ERX1000-4	mg/kg 2 - - - - - - - - - - - - - - - -											
	ERX1006	mg/kg 2 - - - - - - - - - - - - - - - -											
	ERX1007	mg/kg - - 2 - - - - - - - - - - - - - - - -											
	ERX1037	mg/kg - - - 2 - - - - - - - - - - - - - - - -											
	ERX1060	mg/kg - - - - 2 - - - - - - - - - - - - - - - -											
	ERX1077	mg/kg - - - - - 2 - - - - - - - - - - - - - - - -											
	ERX1107	mg/kg - - - - - - 2 - - - - - - - - - - - - - - - -											
	ERX1149	mg/kg - - - - - - - 2 - - - - - - - - - - - - - - -											
	ERX1168	mg/kg - - - - - - - - 2 - - - - - - - - - - - - - -											
	ERX1177	mg/kg - - - - - - - - - 2 - - - - - - - - - - - - -											
磷酸腺素		mg/kg - - - - - - - - - - 2 - - - - - - - - - - - -											
以“公克”记录的数据													
群组/性别	动物编号	阶段	天	PRED 11	PRED 12	PRED 13	PRED 14	DSNO 1	DSNO 2				
904	41			33.3	31.3	31.1	33.5	33.3	32.2				
	42			38.3	37.3	36.8	36.1	35.8	34.8				
	43			41.4	41.5	41.4	41.0	39.7	39.9				
	44			33.7	33.4	32.3	32.5	31.5	31.7				
	45			35.6	36.3	35.2	36.5	34.3	34.1				

[0927]

表12-13

个别体重

测试物件		(剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12										
组别		mg/kg										
L2M	ERX1000-4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1006	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1007	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1037	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1040	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1077	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1107	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1149	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1168	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ERX1177	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	葡萄糖素	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	葡萄糖素	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公斤”呈现的数据												
组别/性别	动物编号	阶段	DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8				
L2M	1	大	32.1	31.5	31.0	30.3	30.9	30.6				
	2	大	34.3	34.0	34.5	34.8	35.0	35.6				
	3	大	35.6	36.0	36.1	35.3	35.4	36.2				
	4	大	36.5	36.2	36.3	36.1	35.7	35.2				
	5	大	31.1	29.2	31.2	30.9	30.7	31.2				

[0928]

表12-14

测试物件		个体剂量												
		(剂量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
剂量		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
108M	动物编号	ERX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	阶段	天	ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
	DSNG 3	DSNG 4	ERX1007	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
	DSNG 3	DSNG 4	ERX1007	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	DSNG 3	DSNG 4	ERX1040	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
	DSNG 3	DSNG 4	ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	DSNG 3	DSNG 4	ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
	DSNG 3	DSNG 4	ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
	DSNG 3	DSNG 4	ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
	DSNG 3	DSNG 4	ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	DSNG 3	DSNG 4	缩醛酶素	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公开”呈现的数据														
群组/性别	动物编号	阶段	天	DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8					
108M	46			30.7	30.0	29.2	28.4	28.9	28.7					
	47			37.3	37.5	36.1	33.9	32.3	32.7					
	48			34.4	34.2	33.2	31.6	30.7	29.5					
	49			30.5	29.1	28.8	27.0	27.0	27.7					
	50			28.3	28.9	28.0	26.7	27.3	26.9					

[0929]

表12-15

测试物件		个别体数												
		(例)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
数据		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060		mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1149		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1168		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1177		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
桐油酸		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-

以“公尺”呈现的数据

群组/性别	动物编号	阶段	天	DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8
11M	51			31.8	31.2	31.3	31.4	31.4	31.9
	52			31.8	30.8	30.9	30.1	29.9	29.8
	53			34.6	34.8	34.2	33.7	33.7	33.4
	54			38.2	37.7	38.0	38.1	38.0	37.8
	55			34.6	34.2	34.4	34.4	34.1	33.7

[0930]

表12-16

测试物件	个别负重												
	(重量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
剂量	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1040	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
饲料配方	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

群组/性别	动物编号	阶段	天	以“公苑”呈现的数据							
				DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8	DSNG 9	DSNG 10
1204	56			40.1	40.3	40.3	40.9	40.7	40.3		
	57			32.6	32.4	32.3	32.2	31.6	31.2		
	58			29.2	29.0	28.6	28.7	29.1	28.2		
	59			35.3	34.7	35.1	35.1	35.8	35.8		
	60			31.2	30.3	30.1	29.9	30.2	30.0		

[0931]

表12-17

测试物件		个 别 体 重										
		(剂量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
剂量		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1060		mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1149		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1168		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
ERX1177		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
磷酸脲素		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公克”呈报的数据												
群组/性别	动物编号	年龄/天	DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8				
22d	10		33.3	32.7	31.1	30.6	29.8	30.2				
	6		30.3	29.2	30.1	29.6	28.4	27.8				
	7		36.0	36.3	37.0	35.4	34.6	34.2				
	8		32.2	31.4	30.7	29.5	28.9	29.4				
	9		33.5	33.1	31.7	31.8	31.4	30.3				

[0932]

表12-18

测试物件	个別体象											
	(重量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11 12
剂量	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1166	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
试验结束	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

群组/性别	动物编号	阶段	以“公克”呈现的数据							
			DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8		
3M	11		33.4	31.9	32.1	31.5	30.4	29.2		
	12		35.1	35.7	35.6	34.8	34.3	34.2		
	13		32.1	32.0	31.7	31.8	31.1	31.5		
	14		31.2	30.0	30.0	30.3	30.0	30.1		
	15		35.4	34.4	33.6	34.2	34.0	33.7		

[0933]

表12-19

测试物件		个别体重 (mkg)																		
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12						
数量	ERX1000-4	m/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
	ERX1006	m/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
	ERX1007	m/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
	ERX1037	m/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
	ERX1040	m/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-						
	ERX1077	m/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-						
	ERX1107	m/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-						
	ERX1149	m/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-						
	ERX1168	m/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-						
	ERX1177	m/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-						
饲养要素		m/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-						
以“公克”显示的数据																				
群组/ 性别	动物 编号	阶段 天	DSNG 3			DSNG 4			DSNG 5			DSNG 6			DSNG 7			DSNG 8		
			16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
4M	16		32.4	35.7	33.1	30.2	35.3	32.9	35.1	32.1	32.1	31.9	32.0	34.7	31.8	31.8	31.8	31.8	31.8	31.8
	17							35.1	32.8	35.4	32.4	34.9	34.7	34.8	34.8	34.8	34.8	34.8	34.8	34.8
	18							32.8	30.4	30.4	30.4	29.0	31.6	31.6	32.0	32.0	32.0	32.0	32.0	32.0
	19							30.4	35.4	35.4	35.1	34.6	34.5	29.4	29.6	29.6	29.6	29.6	29.6	29.6
	20							35.4	35.4	35.1	35.1	34.6	34.5	34.5	35.3	35.3	35.3	35.3	35.3	35.3

[0934]

表 12-20

测试物件	个别体重 (重量)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
剂量	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
期望值	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2

群组/性别	动物编号	剂量	以“公克”显示的数据							
			DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8	DSNG 9	DSNG 10
SNI	21	35.5	34.6	34.9	35.8	36.1	36.2	36.2	36.2	36.2
	22	39.0	38.9	38.6	38.6	38.8	39.0	39.0	39.0	39.0
	23	32.4	31.3	31.5	31.7	32.7	31.3	31.3	31.3	31.3
	24	31.3	33.5	34.7	34.4	35.1	34.9	34.9	34.9	34.9
	25	32.6	32.5	32.0	32.2	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3

[0935]

表12-21

		剂量组											
		测试物件	(剂量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		剂量	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6/M	动物编号	EXX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXX1007	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXX1037	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXX1060	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXX1077	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXX1107	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXX1149	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXX1168	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXX1177	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		测试数据	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公克”显示的数据													
群组/性别	动物编号	阶段	天	DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8				
6/M	26			32.7	33.4	33.3	33.6	32.2	32.0				
	27			34.6	33.1	33.5	32.5	32.2	31.9				
	28			31.3	30.9	31.2	31.5	30.7	30.2				
	29			37.8	38.0	37.8	38.1	37.3	36.5				
	30			35.7	35.0	35.4	36.4	36.4	35.8				

[0936]

表12-22

测试物件	(剂量)	个测试圈												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
材料	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1038	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
数据结束	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

群组/控制	动物编号	阶段天	以“公允”呈现的数据							
			DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8	DSNG 9	DSNG 10
704	31		31.3	31.3	31.1	31.9	31.1	32.0	32.0	32.0
	32		32.4	31.5	31.7	32.3	31.3	32.1	32.1	32.1
	33		34.3	33.6	33.4	33.1	33.0	33.1	33.1	33.1
	34		37.7	37.6	37.6	38.4	37.3	37.6	37.6	37.6
	35		34.4	34.7	34.7	34.1	34.0	33.7	33.7	33.7

[0937]

表12-23

测试物件 (剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
 剂量 0 - - - - - - - - - - - -
 单位 mg/kg

ERX1000 4
 ERX1006
 ERX1007
 ERX1037
 ERX1060
 ERX1077
 ERX1107
 ERX1149
 ERX1168
 ERX1177
 细胞毒素

以“公克”显示的数据

群组/ 性别	动物 编号	阶段 天	DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8
8M	36		31.9	32.0	32.0	31.4	31.2	30.8
	37		35.6	35.4	35.2	34.7	34.6	34.9
	38		35.0	34.5	34.7	34.7	34.7	33.9
	39		31.0	30.3	29.6	29.5	28.7	29.0
	40		33.7	33.9	33.9	33.3	33.0	32.8

[0938]

表 12-24

个别体数

测试物件	(重量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
规格	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
期望值	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-

以“公斤”呈现的数据

群组/性别	动物编号	除鼠天	DSNG 3	DSNG 4	DSNG 5	DSNG 6	DSNG 7	DSNG 8
93M	41		31.2	31.0	30.8	30.6	30.3	30.5
	42		35.0	35.5	35.1	34.3	34.4	34.5
	43		30.5	30.6	30.0	38.9	38.8	38.9
	44		31.1	31.1	30.1	29.4	29.0	29.6
	45		31.8	32.7	32.5	32.2	31.5	32.8

[0939]

表 12-25

个别体系														
		(例值) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12												
群组/ 代码	试样 编号	阶段	以“公尺”呈现的数据											
			DSNG 9				DSNG 10				DSNG 11			
1/M	1		29.8				29.7				30.7			
	2		35.4				35.8				35.5			
	3		35.6				35.8				36.7			
	4		35.4				35.9				36.0			
	5		30.0				30.5				31.5			
		测试物件	(例值) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
		数量	0 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2											
		单位	mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg mg/kg											
		试样 编号	ERX1000-4 ERX1006 ERX1007 ERX1037 ERX1090 ERX1077 ERX1107 ERX1149 ERX1168 ERX1177 扁形藤素											

[0940]

表12-26

测试物件	个影体重 (剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
	剂量	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1017	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
同型聚聚	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-

以“公克”呈现的数据				
群组/性别	动物编号	阶段 天	DSNG 9	DSNG 10 DSNG 11
10M	46		29.5	28.3 28.9
	47		34.1	34.6 34.0
	48		30.4	30.7 30.9
	49		27.8	27.2 26.0
	50		28.3	25.4 26.3

个羽饰器

[0941]

表12-27

测试物件		(规格) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
量测		mg/kg											
ERX1000-4		-2											
ERX1006		-2											
ERX1007		-2											
ERX1037		-2											
ERX1060		-2											
ERX1077		-2											
ERX1107		-2											
ERX1149		-2											
ERX1168		-2											
ERX1177		-2											
期望值		-2											
以“公斤”呈现的数据													
数据/序列	动物编号	数据	DSNG 9		DSNG 10		DSNG 11						
			DSNG 9	DSNG 10	DSNG 11	DSNG 11							
1108	51	31.0	31.0	31.2	31.3	31.3							
	52	29.4	29.4	29.5	28.8	28.8							
	53	33.3	33.3	33.8	34.0	34.0							
	54	38.1	38.1	37.9	38.2	38.2							
	55	33.4	33.4	33.0	32.6	32.6							

[0942]

表12-28

测试物件	个别体重												
	(剂量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
制剂	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1001-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
磷酸腺素	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2

以“公死”呈现的数据

群组/性别	动物编号	阶段	DSNG 9	DSNG 10	DSNG 11
12M	56	大	40.6	40.2	41.4
	57		31.4	31.3	32.3
	58		28.2	28.6	29.6
	59		35.2	35.9	36.4
	60		29.3	29.8	29.8

[0943]

表12-29

测试物件		个体体重 (剂量) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
		mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
铁剂		0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060		mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1168		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1168		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1177		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
磷酸酯素		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2

以“公克”呈现的数据

群组/性别	动物编号	除役天	DSNG 9			DSNG 10			DSNG 11		
			30.8	27.4	33.9	30.1	27.5	33.7	28.7	26.9	32.9
2M	10				29.0		27.7				27.3
	6				30.4		31.1				29.8
	7										
	8										
	9										

[0944]

表12.30

		个别体重													
		测试物件 (例数)													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
群组/性别	动物编号	键剂	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		ERX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1007	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1037	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1060	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1077	mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
		ERX1168	mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
		ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
		麻理藤素	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
以“公克”呈现的数据															
		阶段	DSNG												
		天	9	10	11										
3M	11		28.9	28.2	27.6										
	12		33.7	34.4	33.9										
	13		31.2	31.9	31.4										
	14		30.1	29.6	29.8										
	15		33.3	31.9	31.6										

[0945]

表12-31

		个体体象													
		测试物件	(例重)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
4M	雌	雌鼠	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1000-4	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1006	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1007	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1037	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1060	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1077	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1107	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1149	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1168	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		ERX1177	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		细胞毒素	mg/kg	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公克”呈现的数据															
群组/性别	动物编号	阶段	天	DSNG 9			DSNG 10			DSNG 11					
				1	2	3	1	2	3	1	2	3			
4M	16	未		31.2			30.9			30.8					
	17			34.6			34.7			35.3					
	18			31.3			30.7			31.3					
	19			29.1			28.9			28.7					
	20			35.2			35.5			35.5					

[0946]

表 12-32

测试物件		个别体重												
		(例重)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
制剂		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1003-4		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060		mg/kg	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ERX1149		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
ERX1168		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ERX1177		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
细胞毒素		mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
以“公允”呈现的数据														
群组/性别	动物编号	阶段	天	DSNG 9	DSNG 10	DSNG 11								
SYM	21			36.2	36.1	36.5								
	22			39.0	39.6	39.7								
	23			31.0	30.8	31.2								
	24			34.5	35.2	35.0								
	25			31.0	32.3	32.1								

[0947]

表 12.33

测试物件		个别体重												
		(剂量)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
剂量		mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
葡萄糖素		mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公允”呈现的数据														
群组/性别	动物编号	阶段	阶段											
			DSNG 9	DSNG 10	DSNG 11	DSNG 12	DSNG 13	DSNG 14	DSNG 15	DSNG 16	DSNG 17	DSNG 18	DSNG 19	DSNG 20
GM	26	31.1	30.6	31.5	31.3	31.1	30.6	31.5	31.3	31.1	30.6	31.5	31.3	31.1
	27	31.6	32.4	32.7	32.4	31.6	32.4	32.7	32.4	31.6	32.4	32.7	32.4	31.6
	28	29.8	30.8	32.0	29.8	29.8	30.8	32.0	29.8	29.8	30.8	32.0	29.8	29.8
	29	37.5	38.0	38.9	37.5	37.5	38.0	38.9	37.5	37.5	38.0	38.9	37.5	37.5
	30	35.7	35.8	36.8	35.7	35.7	35.8	36.8	35.7	35.7	35.8	36.8	35.7	35.7

[0948]

表12-34

测试物件	个别体重 (剂量)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
制剂	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
细胞色素	mg/kg	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
以“公克”呈现的数据												
群组/ 性别	动物 编号	阶段 天	DSNG 9	DSNG 10	DSNG 11							
7/M	31		32.1	31.9	31.9							
	32		31.5	31.7	31.3							
	33		33.4	33.4	33.3							
	34		37.0	37.7	38.1							
	35		33.4	34.1	34.7							

[0949]

表12-35

测试物件		个体数												
		(例数)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SM	组别/性别	阶段天	动物编号	DSNG 9	以“公配”呈现的数据									
				DSNG 10	DSNG 11									
			36	30.0	30.0	30.1								
			37	34.6	35.2	35.4								
			38	34.3	34.5	34.7								
			39	29.6	28.8	30.5								
			40	32.7	33.6	33.0								
测试物件		组别	mg/kg	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000-4		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1040		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1168		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
期望值		mg/kg	mg/kg	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0950]

表12-2%

测试物件	剂量	个别体重										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
载剂	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1000~4	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1006	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1007	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1037	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1060	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1077	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1107	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1149	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1169	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERX1177	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
调整系数	mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

以“公克”呈现的数据

阶段	天	DSNG 9	DSNG 10	DSNG 11
9/34	41	31.1	31.8	30.7
42	34.4	34.3	36.1	36.1
43	38.9	38.6	39.1	39.1
44	28.9	29.9	29.3	29.3
45	32.0	32.8	32.6	32.6

- [0951] 6.实验指南
- [0952] 6.1测试对象和研究设计
- [0953] 表13
- [0954] 研究设计
- [0955]

群组	测试对象	剂量 (mg/kg)	动物编号
1	载剂	0	1-5
2	ERX1000	2	6-10
3	ERX1006	2	11-15

4	ERX1007	2	16-20
5	ERX1037	2	21-25
6	ERX1060	2	26-30
7	ERX1077	2	31-35
8	ERX1107	2	36-40
9	ERX1149	2	41-45
10	ERX1168	2	46-50
11	ERX1177	2	51-55
12	扁塑藤素	2	56-60

[0956] 载剂在柠檬酸/磷酸盐缓冲液中含有1%甲基纤维素(400cps)。

[0957] 6.2. 剂量调配细节

[0958] 表14

[0959]

适应剂量	所有 75 只动物将以 0.9% 盐水 (约每只 0.1 mL) 从给剂前阶段第 11 至 14 天每日给剂。0.9% 盐水将整批分配。
剂量给药	每日 (第 1 至 10 天)
剂量体积	2 mL/kg
剂量途径	口服给药
制备的频率	研究期间将制造 2 次制剂 (各用 5 日) 及其分装成每日等分。制剂可于最早 24 小时前制造。
载剂混合指令	组分: 柠檬酸一水合物 (citric acid monohydrate, 4, 204 mg/ml), 磷酸氢二钠七水合物 (4, 124 mg/ml)、纯水、甲基纤维素 (400 cps) (1%) 将纯水加热至约 75°C, 将柠檬酸和磷酸氢二钠七水合物溶于纯水中。加入甲基纤维素。搅拌混合。允许冷却, 用冷纯水将 QS 加至最终容量, 混合。测量并记录 pH 值, pH 值应为 4±0.2。如果 pH 不在适当的范围内, 使用 HCl 或 NaOH 进行必要的调整。
载剂存放条件	存放冷藏不超过 7 天
测试物件存放条件	存放于 ≤ -60°C, 避光
验证小瓶部分	将不进行验证小瓶。
剂量制剂混合指令	第 2 至 12 组将适量的测试物件称重, 并加入调配物容器中。添加少量载剂, 并用刮刀混合以形成平滑的糊状物。添加任何剩余的载剂, 以达到最终容量。根据需求以均质机混合以形成均质的悬浮液或溶液。 将批量制剂分成每日等分。
剂量制剂存储条件	冷藏且避光

[0960]

剂量制剂的处理	完成存活阶段测试后，将处理任何剩余给剂材料。
测试物件退货	Covance 保留剩余的测试物件以备未来研究使用。

[0961] 6.3测试动物和畜养细节

[0962] 表15

[0963]

Covance ACUA 实验指南	04811-B
物种和株	小鼠，C57BL/6 饮食诱导的肥胖症(DIO)
性别	雄性
来源	Taconic
供应商命名法	C57BL/6NTac (DIO)
大概年龄	研究开始时为第 20 至 21 周
订购数量	75
在研究上登记的数量	60
供应商食品类型	TD95217
喂养细节	随意进食，参见存活阶段参数中的禁食细节。在给剂阶段的第 1 天为整个研究提供足够的食物。
膳食强化	动物不会获得特殊的食物强化。
水	Greenfield city 水 凝胶杯将不会与这些对物一起置入；将观察动物，且如果牠们不取用自动饮水机，则将牠们置于水瓶上。
饲养	个别饲养在有木屑床和小窝的鞋盒笼。
适应	将在给剂载剂前 1 周，允许动物适应屋中条件。

[0964]

环境条件	光周期：05:00 至 17:00 光照 12 小时光照，12 小时黑暗(可能因与研究相关的活动而中断) 温度：68 至 79°F 相对湿度：30%至 70%
------	--

[0965] 6.4存活阶段参数

[0966] 6.4.1剂量前阶段

[0967] 表16

[0968]

适应剂量	给剂前阶段的第 11 至 14 天(大约在 15:00)。注：离线给剂全部 75 只动物，以进行给剂。
临床症状	每日两次(早上和下午)看死亡率。记不正常的变化(abnormal change)。
随机	在第 14 天，动物将根据体重人工排除和随机分组。
体重	在第 11 至 14 天，对所有动物每天于大约 15:00 收集体重。
食物消耗量	在给剂前阶段的第 11 天至第 14 天每天于大约 15:00 收集食物消耗量。 如果每 24 小时的消耗值不是 0 至 6 克，则重新称重一次并记录。
血糖水平	第 14 天 大约 08:00：将禁食的老鼠放入干净的鞋盒笼。 大约 14:00：所有动物将在每个时间点尾夹放血而收集大约 5 μ L 的血，并使用 Accu Chek Aviva 血糖仪测量血糖值。血糖仪测量将以二重复进行。如果值差超过 20 mg/dL * (计算的血糖仪值)，则将纪录三重复。动物将在最后一次预定血糖仪采集后返回饲料。

[0969] 6.4.2.给药阶段

[0970] 表17。

[0971]

临床征兆	每日检查死亡或垂死动物。记不正常的变化。
测试物件给剂	每天大约在 15:00 (+/-30 分钟) 以最近的体重计算的剂量容量。 动物将按号码顺序施用。
体重	给剂前，每天大约在 15:00 (+/-30 分钟)

[0972]

食物消耗量	给剂前，每天大约在 15:00 (+/-30 分钟) 如果 24 小时期间的的消耗值不是 0 至 6 克，则重新 称重一次并记录。
血糖水平	给剂阶段的第 11 天 大约 08:00：将禁食老鼠放入干净的鞋盒。 大约 14:00：所有动物将在每个时间点尾夹放血而收 集大约 5 μ L 的血，并使用 Accu Chek Aviva 血糖仪测量血 糖值。血糖仪测量将以二重复进行。如果值差超过 20 mg/dL * (计算的血糖仪值)，则将纪录三重复。

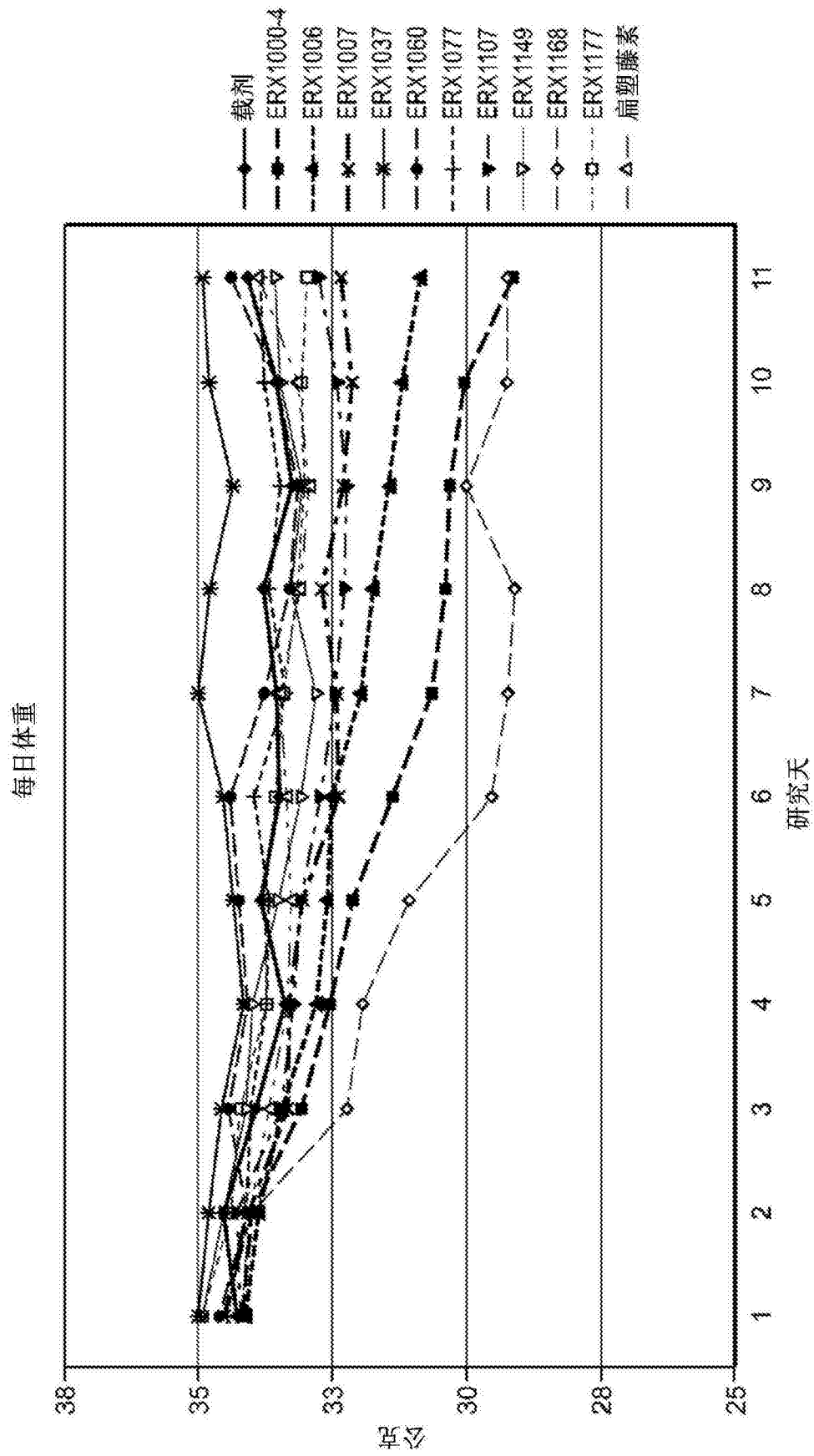
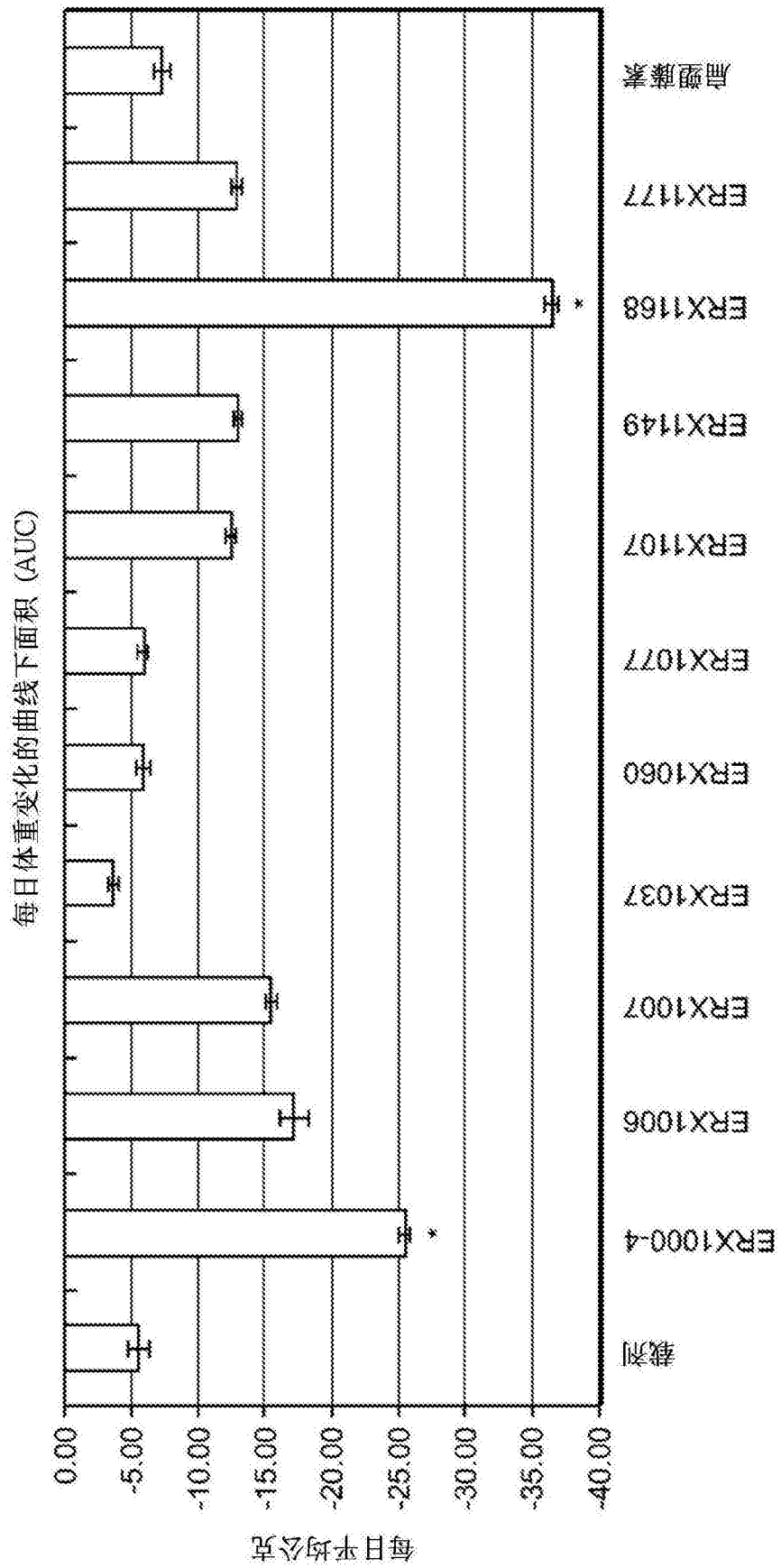


图1



* 相较于对照值有统计学显著的变化 ($p < 0.05$) (基于 Dunnett's 统计分析)

图2

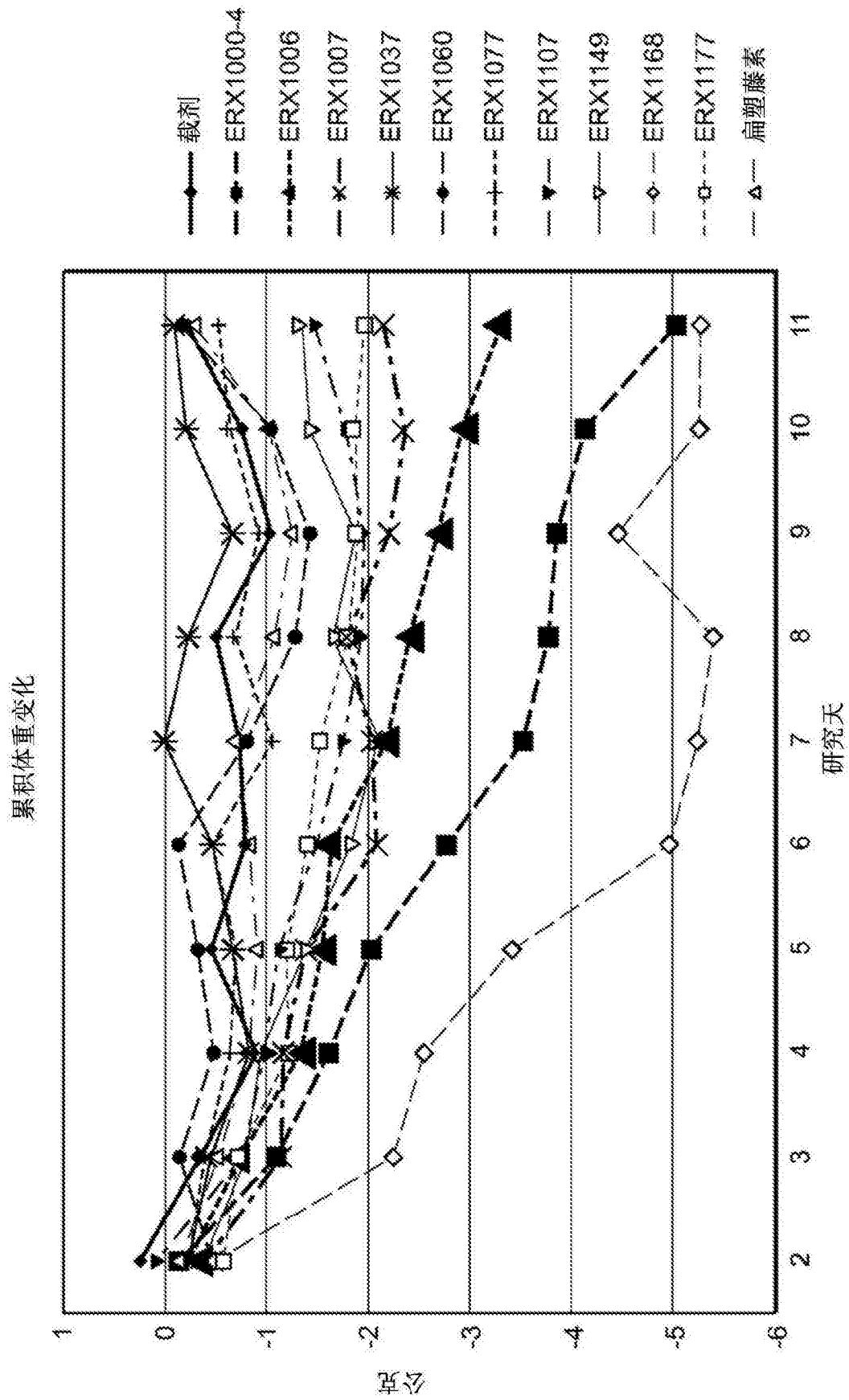
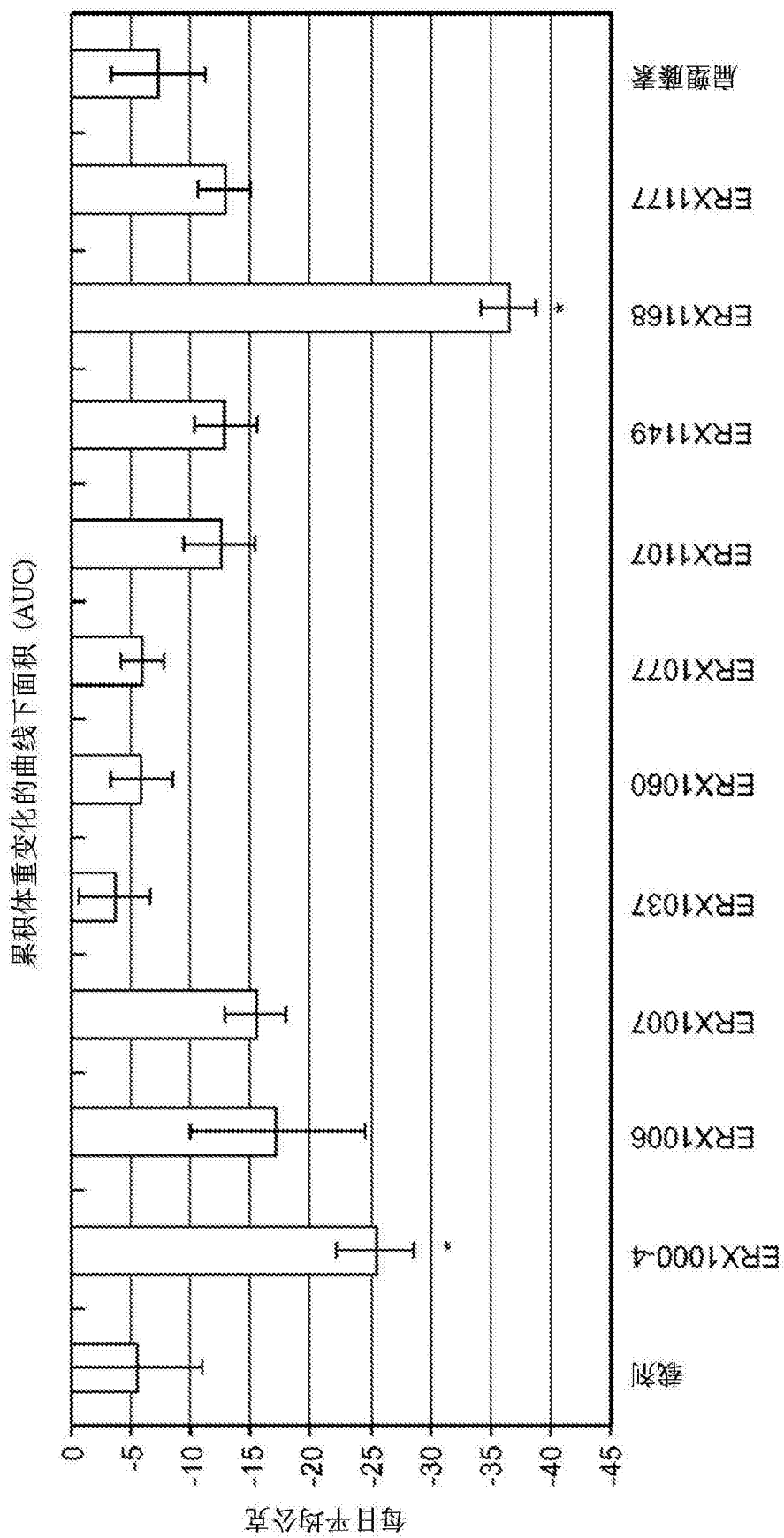


图3



* 相较于对照值有统计学显著的变化($p < 0.05$)(基于Dunnets统计分析)

图4

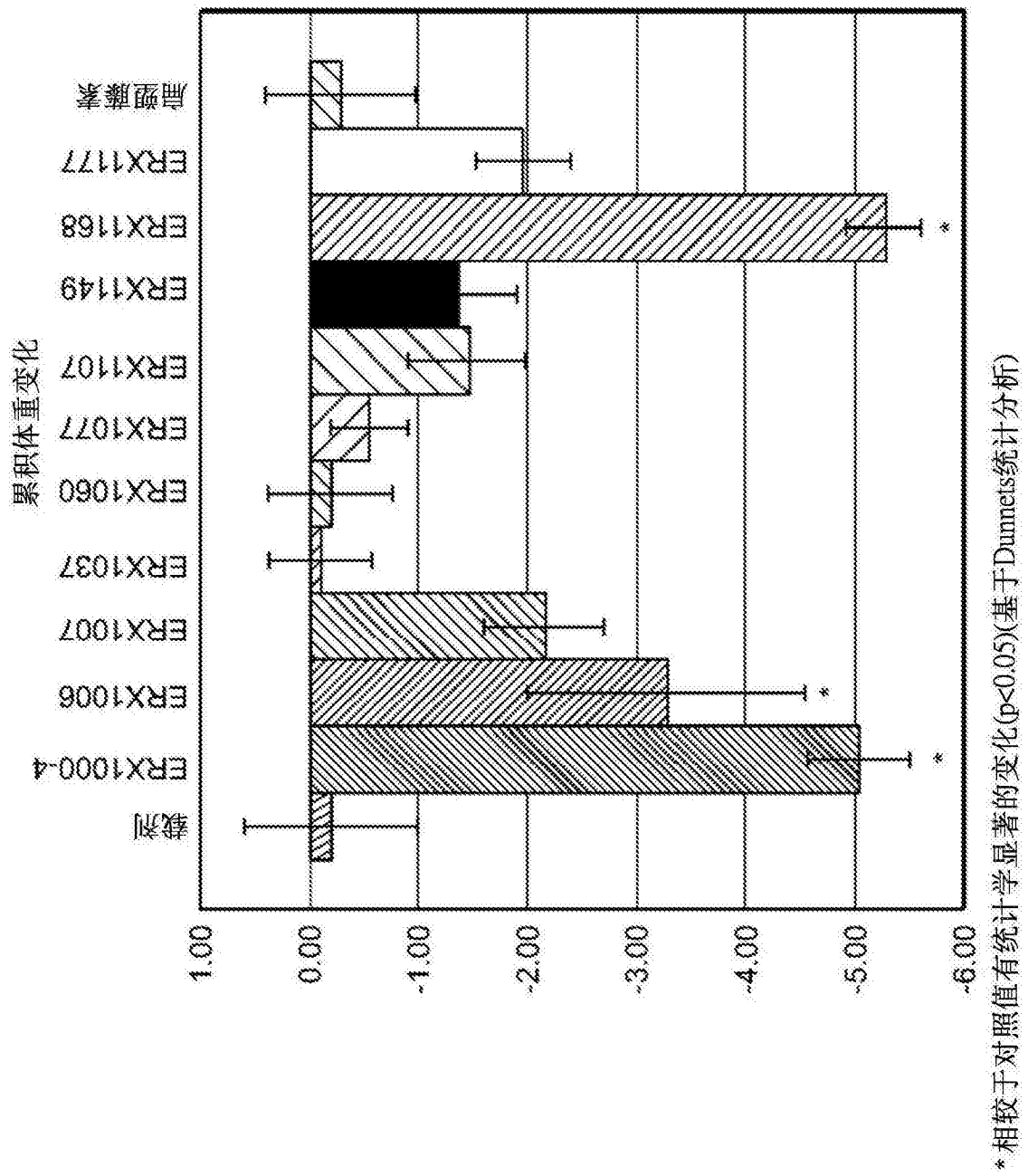


图5

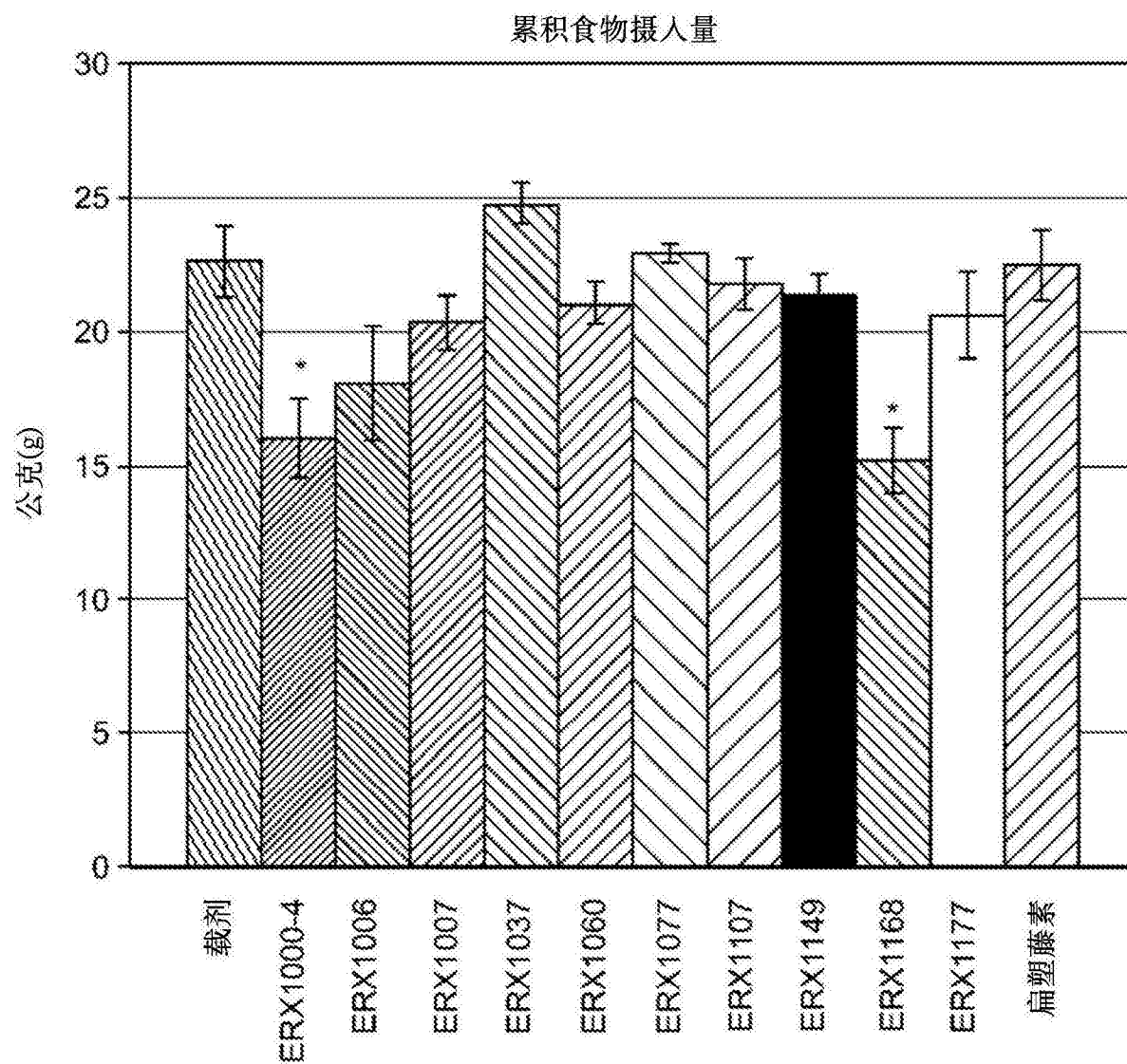
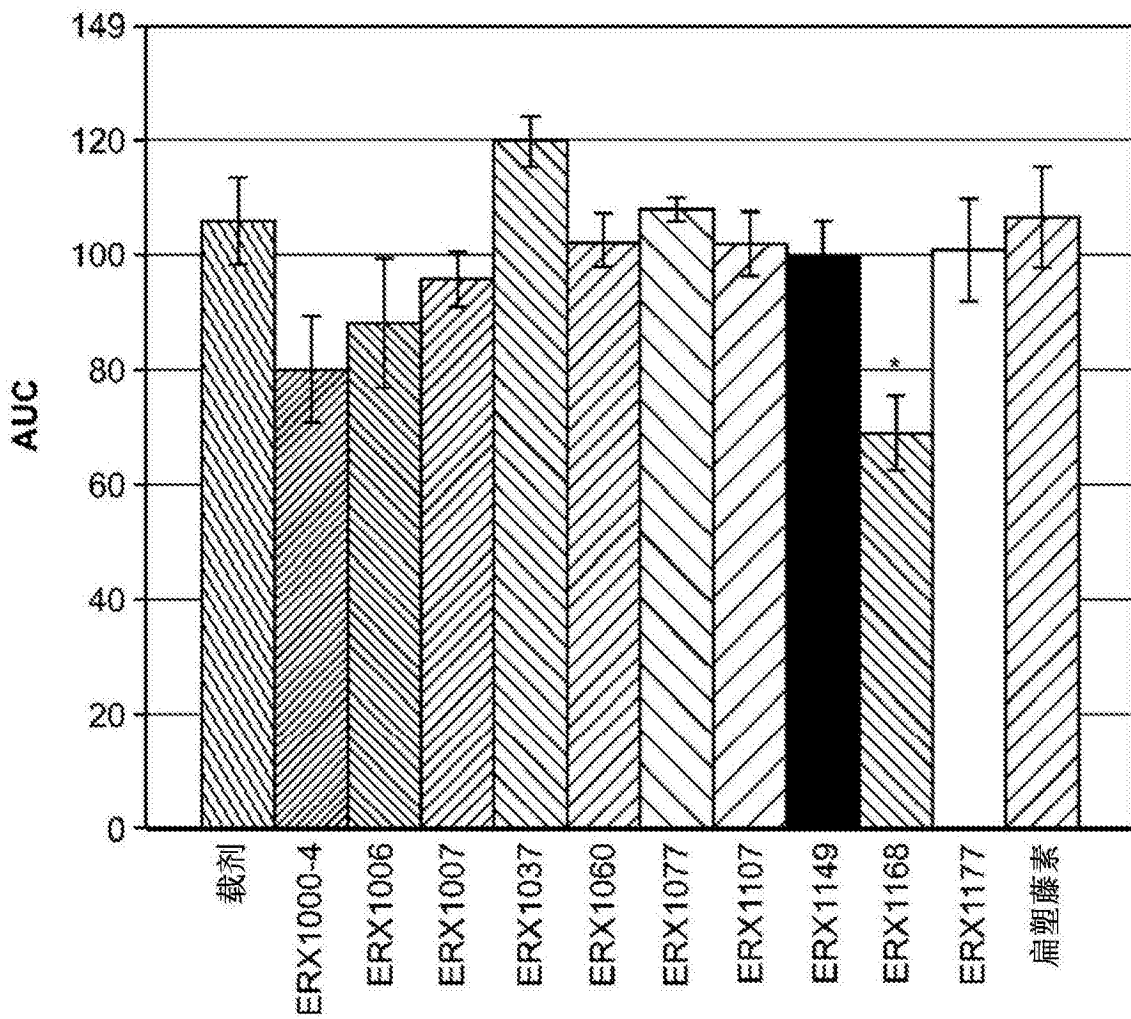


图6

累积食物摄入量的曲线下面积 (AUC)



*相较于对照值有统计学显著的变化($p < 0.05$)(基于Dunnets统计分析)

图7

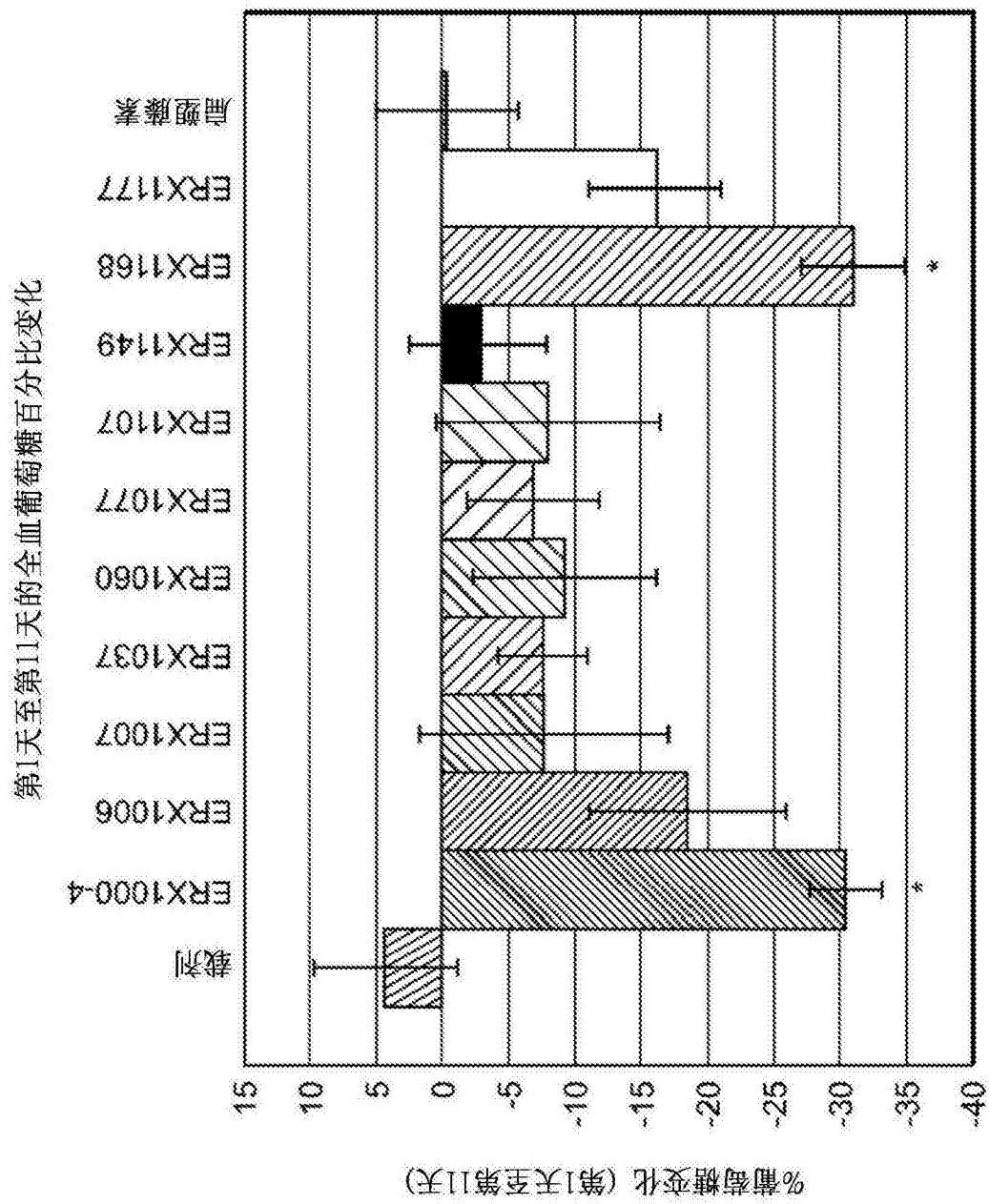


图8

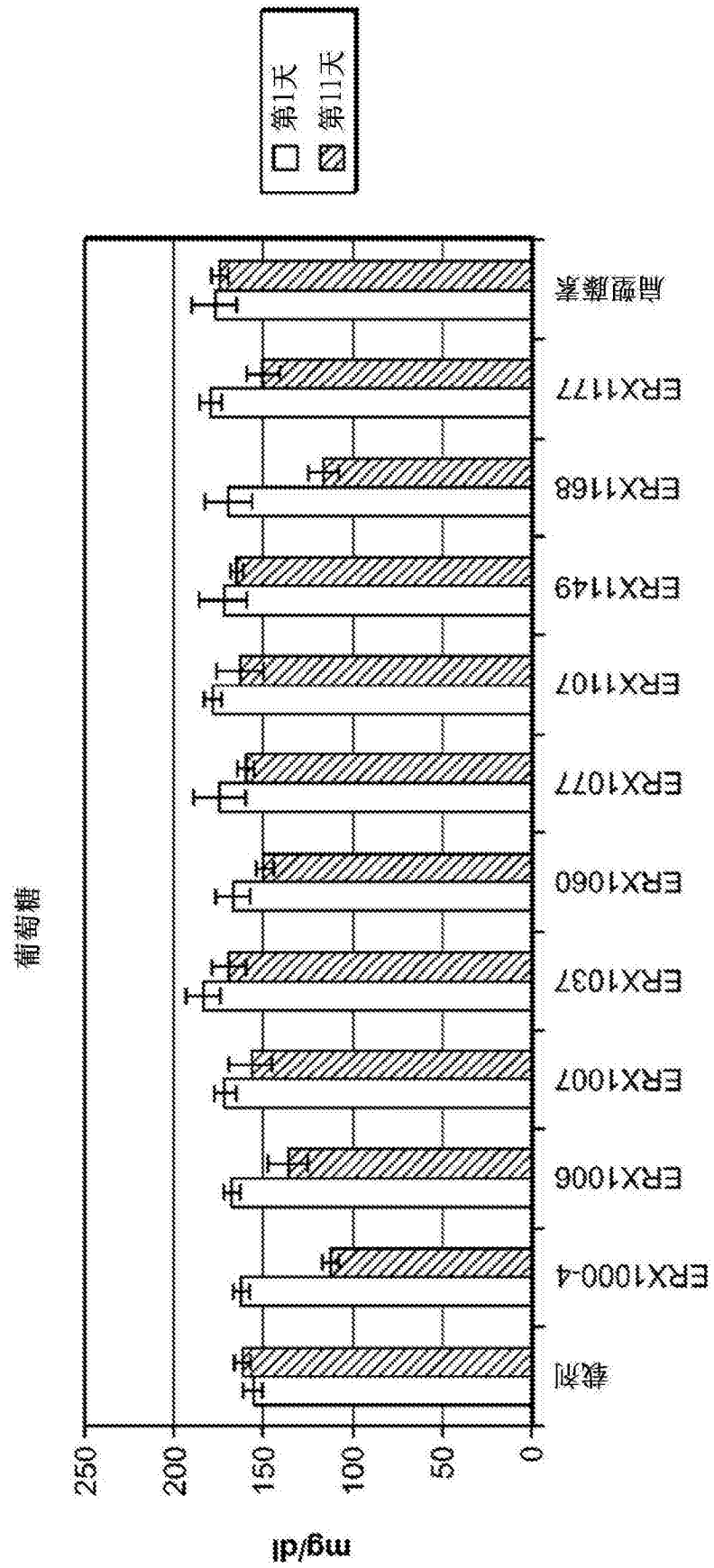


图6

每日体重		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
动物#	群组	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重
	1 载剂	33	32.1	32.1	31.5	31	30.3	30.9	30.6	29.8	29.7	30.7
	2 载剂	35.2	34.8	34.3	34	34.5	34.8	35	35.6	35.4	35.8	35.5
	3 载剂	34.4	35.7	35.6	36	36.1	35.3	35.4	36.2	35.6	35.8	36.7
	4 载剂	37.5	37.9	36.5	36.2	36.3	36.1	35.7	35.2	35.4	35.9	36
	5 载剂	31.3	32.1	31.1	29.2	31.2	30.9	30.7	31.2	30	30.5	31.5
AVG		34.28	34.52	33.92	33.38	33.62	33.48	33.54	33.76	33.24	33.54	34.08
SEM		1.04	1.11	1.02	1.35	1.16	1.20	1.12	1.18	1.36	1.41	1.24
	6 ERX1000-4	30.8	30.8	30.3	29.2	30.1	29.6	28.4	27.8	27.4	27.5	26.9
	7 ERX1000-4	37	36.4	36	36.3	37	35.4	34.6	34.2	33.9	33.7	32.9
	8 ERX1000-4	33.5	33.5	32.2	31.4	30.7	29.5	28.9	29.4	29	27.7	27.3
	9 ERX1000-4	34.9	35	33.5	33.1	31.7	31.8	31.4	30.3	30.4	31.1	29.8
	10 ERX1000-4	34.6	34.4	33.3	32.7	31.1	30.6	29.8	30.2	30.8	30.1	28.7
AVG		34.16	34.02	33.06	32.54	32.12	31.38	30.62	30.38	30.30	30.02	29.12
SEM		1.01	0.93	0.93	1.16	1.25	1.09	1.12	1.06	1.08	1.15	1.08
	11 ERX1006	35.7	35	33.4	31.9	32.1	31.5	30.4	29.2	28.9	28.2	27.6
	12 ERX1006	35	35.6	35.1	35.7	35.6	34.8	34.3	34.2	33.7	34.4	33.9
	13 ERX1006	32.7	31.8	32.1	32	31.7	31.8	31.1	31.5	31.2	31.9	31.4
	14 ERX1006	32.4	31.8	31.2	30	30	30.3	30	30.1	30.1	29.6	29.8
	15 ERX1006	34.9	35.2	35.4	34.4	33.6	34.2	34	33.7	33.3	31.9	31.6
AVG		34.14	33.88	33.44	32.80	32.60	32.52	31.95	31.74	31.44	31.20	30.86
SEM		0.67	0.85	0.82	1.01	0.94	0.85	0.91	0.98	0.92	1.07	1.04
	16 ERX1007	33.8	33.2	32.4	32.9	32.1	31.9	32	31.8	31.2	30.9	30.8
	17 ERX1007	36.3	36.4	35.7	35.1	35.4	34.8	34.7	34.8	34.6	34.7	35.3
	18 ERX1007	34.7	34.2	33.1	32.8	32.4	31.7	31.6	32	31.3	30.7	31.3
	19 ERX1007	31.4	30.3	30.2	30.4	30.4	29	29.4	29.6	29.1	28.9	28.7
	20 ERX1007	36.2	36.2	35.3	35.4	35.1	34.6	34.5	35.3	35.2	35.5	35.5
AVG		34.48	34.06	33.34	33.32	33.08	32.40	32.44	32.70	32.28	32.14	32.32
SEM		0.90	1.12	1.01	0.91	0.95	1.07	0.99	1.05	1.14	1.26	1.33
	21 ERX1037	35.1	36.4	35.5	34.6	34.9	35.8	36.1	36.2	36.2	36.1	36.5
	22 ERX1037	39.1	38.4	39	38.9	38.8	38.6	38.8	39	39	39.6	39.7
	23 ERX1037	32	32.4	32.4	31.3	31.5	31.7	32.7	31.3	31	30.8	31.2
	24 ERX1037	35.7	34.1	33.3	33.5	34.7	34.4	35.1	34.9	34.5	35.2	35
	25 ERX1037	33.1	32.7	32.6	32.5	32	32.2	32.3	32.5	31	32.3	32.1

图10

AVG SEM	35.00 1.22	34.80 1.14	34.66 1.24	34.16 1.30	34.34 1.27	34.64 1.26	35.00 1.19	34.78 1.36	34.34 1.54	34.80 1.54	34.90 1.54
26 ERX1060	32.9	33.2	32.7	33.4	33.3	33.6	32.2	32	31.1	30.6	31.5
27 ERX1060	34.3	34.1	34.6	33.1	33.5	32.5	32.2	31.9	31.6	32.4	32.7
28 ERX1060	31.3	29.8	31.3	30.9	31.2	31.5	30.7	30.2	29.8	30.8	32
29 ERX1060	38.7	38.2	37.8	38	37.8	38.1	37.3	36.5	37.5	38	38.9
30 ERX1060	35.6	35.2	35.7	35	35.4	36.4	36.4	35.8	35.7	35.8	36.8
AVG SEM	34.56 1.26	34.10 1.37	34.42 1.14	34.08 1.18	34.24 1.11	34.42 1.23	33.76 1.30	33.28 1.22	33.14 1.47	33.62 1.46	34.38 1.47
31 ERX1077	31.5	31.2	31.3	31.3	31.1	31.9	31.1	32	32.1	31.9	31.9
32 ERX1077	32.8	32.5	32.4	31.5	31.7	32.3	31.3	32.1	31.5	31.7	31.3
33 ERX1077	34.5	34.1	34.3	33.6	33.4	33.1	33	33.1	33.4	33.4	33.3
34 ERX1077	38.3	38.4	37.7	37.6	37.6	38.4	37.3	37.6	37	37.7	38.1
35 ERX1077	34.9	34.4	34.4	34.7	34.7	34.1	34	33.7	33.4	34.1	34.7
AVG SEM	34.40 1.15	34.12 1.22	34.02 1.09	33.74 1.16	33.70 1.16	33.96 1.17	33.34 1.13	33.70 1.03	33.48 0.95	33.76 1.08	33.86 1.21
36 ERX1107	33.6	33.5	31.9	32	32	31.4	31.2	30.8	30	30	30.1
37 ERX1107	35.8	36.5	35.6	35.4	35.2	34.7	34.6	34.9	34.6	35.2	35.4
38 ERX1107	36.3	36.5	35	34.5	34.7	34.7	34.7	33.9	34.3	34.5	34.7
39 ERX1107	31.2	31	31	30.3	29.6	29.5	28.7	29	29.6	28.8	30.5
40 ERX1107	34.1	33.9	33.7	33.9	33.9	33.3	33	32.8	32.7	33.6	33
AVG SEM	34.20 0.90	34.28 1.03	33.44 0.88	33.22 0.92	33.08 1.03	32.72 1.01	32.44 1.13	32.28 1.07	32.24 1.05	32.42 1.27	32.74 1.07
41 ERX1149	33.3	32.2	31.2	31	30.8	30.6	30.3	30.5	31.1	31.8	30.7
42 ERX1149	35.8	34.8	35	35.5	35.1	34.3	34.4	34.5	34.4	34.3	36.1
43 ERX1149	39.7	39.9	39.5	39.6	39	38.9	38.8	38.9	38.9	38.6	39.1
44 ERX1149	31.5	31.7	31.1	31.1	30.1	29.4	29	29.6	28.9	29.9	29.3
45 ERX1149	34.3	34.1	33.8	32.7	32.5	32.2	31.5	32.8	32	32.8	32.6
AVG SEM	34.92 1.38	34.54 1.46	34.12 1.54	33.98 1.62	33.60 1.62	33.08 1.67	32.80 1.75	33.26 1.65	33.06 1.71	33.48 1.47	33.56 1.79
46 ERX1168	33.1	32.5	30.7	30	29.2	28.4	28.9	28.7	29.5	28.3	28.9
47 ERX1168	39.5	40.4	37.3	37.5	36.1	33.9	32.3	32.7	34.1	34.6	34
48 ERX1168	36.9	36.2	34.4	34.2	33.2	31.6	30.7	29.5	30.4	30.7	30.9
49 ERX1168	31.9	31.2	30.5	29.1	28.8	27	27	27.7	27.8	27.2	26
50 ERX1168	31.1	29.9	28.3	28.9	28	26.7	27.3	26.9	28.3	25.4	26.3

图10(续)

AVG	34.50	34.04	32.24	31.94	31.06	29.52	29.24	29.10	30.02	29.24	29.22
SEM	1.60	1.91	1.60	1.69	1.55	1.40	1.01	1.00	1.12	1.59	1.49
51 ERX1177	32	32.2	31.8	31.2	31.3	31.4	31.4	31	31	31.2	31.3
52 ERX1177	32.1	31.9	31.8	30.8	30.9	30.1	29.9	29.8	29.4	29.5	28.8
53 ERX1177	35.5	34.5	34.8	34.8	34.2	33.7	33.7	33.4	33.3	33.8	34
54 ERX1177	40.1	38.4	38.2	37.7	38	38.1	38	37.8	38.1	37.9	38.2
55 ERX1177	35	34.9	34.6	34.2	34.4	34.4	34.1	33.7	33.4	33	32.6
AVG	34.94	34.38	34.20	33.74	33.76	33.54	33.42	33.14	33.04	33.08	32.98
SEM	1.48	1.17	1.18	1.27	1.28	1.38	1.38	1.38	1.47	1.42	1.56
56 屈藤素	40	39.4	40.1	40.3	40.3	40.9	40.7	40.3	40.6	40.2	41.4
57 屈藤素	33.3	33.1	32.6	32.4	32.3	32.2	31.6	31.2	31.4	31.3	32.3
58 屈藤素	29.8	30.2	29.2	29	28.6	28.7	29.1	28.2	28.2	28.6	29.6
59 屈藤素	35.5	35.4	35.3	34.7	35.1	35.1	35.8	35.8	35.2	35.9	36.4
60 屈藤素	32.3	32.4	31.2	30.3	30.1	29.9	30.2	30	29.3	29.8	29.8
AVG	34.18	34.04	33.68	33.34	33.28	33.36	33.48	33.10	32.94	33.16	33.90
SEM	1.72	1.58	1.89	1.99	2.07	2.18	2.13	2.19	2.26	2.15	2.24

图10 (续)

每日体重变化																
动物#	群组	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	AUC (每日体重Δ)
	1 载剂	-0.9	0	-0.6	-0.5	-0.7	0.6	-0.3	-0.8	-0.1	-0.8	-0.1	0.54	1	-2.8	
	2 载剂	-0.4	-0.5	-0.3	0.5	0.3	0.2	0.6	-0.2	0.4	-0.2	0.4	-0.3	0.6	0.6	
	3 载剂	1.3	-0.1	0.4	0.1	-0.8	0.1	0.8	-0.6	0.2	0.8	0.2	0.9	0.9	0.65	
	4 载剂	0.8	-1.4	-0.3	0.1	-0.2	-0.4	-0.5	0.2	0.5	-0.5	0.5	0.1	0.1	-2.05	
	5 载剂	0.4	-1	-1.9	2	-0.3	-0.2	0.5	-1.2	0.5	-0.2	0.5	1	1	-1.45	
		0.24	-0.60	-0.54	0.44	-0.34	0.06	0.22	-0.52	0.30	-0.52	0.30	0.54		-1.01	
AVG		0.40	0.27	0.38	0.42	0.20	0.17	0.26	0.24	0.11	0.24	0.11	0.27		0.70	
	6 ERX1000-4	0	-0.5	-1.1	0.9	-0.5	-1.2	-0.6	-0.4	0.1	-0.4	0.1	-0.6	-0.6	-3.35	
	7 ERX1000-4	-0.6	-0.4	0.3	0.7	-1.6	-0.8	-0.4	-0.3	-0.2	-0.3	-0.2	-0.8	-0.8	-2.9	
	8 ERX1000-4	0	-1.3	-0.8	-0.7	-1.2	-0.6	0.5	-0.4	-1.3	-0.4	-1.3	-0.4	-0.4	-5.15	
	9 ERX1000-4	0.1	-1.5	-0.4	-1.4	0.1	-0.4	-1.1	0.1	0.7	0.1	0.7	-1.3	-1.3	-4.2	
	10 ERX1000-4	-0.2	-1.1	-0.6	-1.6	-0.5	-0.8	0.4	0.6	-0.7	0.6	-0.7	-1.4	-1.4	-4.05	
		-0.14	-0.96	-0.52	-0.42	-0.74	-0.76	-0.24	-0.08	-0.28	-0.08	-0.28	-0.90		-3.93	
AVG		0.12	0.22	0.24	0.52	0.30	0.13	0.30	0.19	0.34	0.19	0.34	0.19		0.39	
	11 ERX1006	-0.7	-1.6	-1.5	0.2	-0.6	-1.1	-1.2	-0.3	-0.7	-0.3	-0.7	-0.6	-0.6	-6.8	
	12 ERX1006	0.6	-0.5	0.6	-0.1	-0.8	-0.5	-0.1	-0.5	0.7	-0.5	0.7	-0.5	-0.5	-1.25	
	13 ERX1006	-0.9	0.3	-0.1	-0.3	0.1	-0.7	0.4	-0.3	0.7	-0.3	0.7	-0.5	-0.7	-0.7	
	14 ERX1006	-0.6	-0.6	-1.2	0	0.3	-0.3	0.1	0	-0.5	0	-0.5	0.2	0.2	-2.25	
	15 ERX1006	0.3	0.2	-1	-0.8	0.6	-0.2	-0.3	-0.4	-1.4	-0.4	-1.4	-0.3	-0.3	-2.45	
		-0.26	-0.44	-0.64	-0.20	-0.08	-0.56	-0.22	-0.30	-0.24	-0.30	-0.24	-0.34		-2.69	
AVG		0.30	0.34	0.39	0.17	0.27	0.16	0.27	0.08	0.41	0.08	0.41	0.14		1.08	
	16 ERX1007	-0.6	-0.8	0.5	-0.8	-0.2	0.1	-0.6	-0.6	-0.3	-0.6	-0.3	-0.1	-0.1	-2.45	
	17 ERX1007	0.1	-0.7	-0.6	0.3	-0.6	-0.1	0.1	-0.2	0.1	-0.2	0.1	0.6	0.6	-1.7	
	18 ERX1007	-0.5	-1.1	-0.3	-0.4	-0.7	-0.1	0.4	-0.7	-0.6	-0.7	-0.6	0.6	0.6	-3.45	
	19 ERX1007	-1.1	-0.1	0.2	0	-1.4	0.4	0.2	-0.5	-0.2	-0.5	-0.2	-0.2	-0.2	-1.85	
	20 ERX1007	0	-0.9	0.1	-0.3	-0.5	-0.1	0.8	-0.1	0.3	-0.1	0.3	0	0	-0.85	
		-0.42	-0.72	-0.02	-0.24	-0.68	0.04	0.26	-0.42	-0.14	-0.42	-0.14	0.18		-2.06	
AVG		0.22	0.17	0.19	0.19	0.20	0.10	0.17	0.12	0.16	0.12	0.16	0.17		0.43	
	21 ERX1037	1.3	-0.9	-0.9	0.3	0.9	0.3	0.1	0	-0.1	0	-0.1	0.4	0.4	0.4	
	22 ERX1037	-0.7	0.6	-0.1	-0.3	0	0.2	0.2	0	0.6	0	0.6	0.1	0.1	0.55	
	23 ERX1037	0.4	0	-1.1	0.2	0.2	1	-1.4	-0.3	-0.2	-0.3	-0.2	0.4	0.4	-1.3	
	24 ERX1037	-1.6	-0.8	0.2	1.2	-0.3	0.7	-0.2	-0.4	0.7	-0.4	0.7	-0.2	-0.2	-0.05	
	25 ERX1037	-0.4	-0.1	-0.1	-0.5	0.2	0.1	0.2	-1.5	1.3	-1.5	1.3	-0.2	-0.2	-1.25	

图 11

AVG SEM	-0.20 0.49	-0.24 0.28	-0.40 0.25	0.18 0.30	0.20 0.20	0.46 0.17	-0.22 0.30	-0.44 0.28	0.46 0.28	0.10 0.13	-0.33 0.40
26 ERX1060	0.3	-0.5	0.7	-0.1	0.3	-1.4	-0.2	-0.9	-0.5	0.9	-2.2
27 ERX1060	-0.2	0.5	-1.5	0.4	-1	-0.3	-0.3	-0.3	0.8	0.3	-2.2
28 ERX1060	-1.5	1.5	-0.4	0.3	0.3	-0.8	-0.5	-0.4	1	1.2	-0.25
29 ERX1060	-0.5	-0.4	0.2	-0.2	0.3	-0.8	-0.8	1	0.5	0.9	-0.7
30 ERX1060	-0.4	0.5	-0.7	0.4	1	0	-0.6	-0.1	0.1	1	0.35
AVG SEM	-0.46 0.29	0.32 0.36	-0.34 0.38	0.16 0.13	0.18 0.32	-0.66 0.24	-0.48 0.11	-0.14 0.31	0.38 0.27	0.86 0.15	-1.00 0.52
31 ERX1077	-0.3	0.1	0	-0.2	0.8	-0.8	0.9	0.1	-0.2	0	0.65
32 ERX1077	-0.3	-0.1	-0.9	0.2	0.6	-1	0.8	-0.6	0.2	-0.4	-1.05
33 ERX1077	-0.4	0.2	-0.7	-0.2	-0.3	-0.1	0.1	0.3	0	-0.1	-0.9
34 ERX1077	0.1	-0.7	-0.1	0	0.8	-1.1	0.3	-0.6	0.7	0.4	-1
35 ERX1077	-0.5	0	0.3	0	-0.6	-0.1	-0.3	-0.3	0.7	0.6	-0.9
AVG SEM	-0.28 0.10	-0.10 0.16	-0.28 0.22	-0.04 0.07	0.26 0.30	-0.62 0.22	0.36 0.22	-0.22 0.18	0.28 0.18	0.10 0.18	-0.64 0.32
36 ERX1107	-0.1	-1.6	0.1	0	-0.6	-0.2	-0.4	-0.8	0	0.1	-3.55
37 ERX1107	0.7	-0.9	-0.2	-0.2	-0.5	-0.1	0.3	-0.3	0.6	0.2	-1.25
38 ERX1107	0.2	-1.5	-0.5	0.2	0	0	-0.8	0.4	0.2	0.2	-2
39 ERX1107	-0.2	0	-0.7	-0.7	-0.1	-0.8	0.3	0.6	-0.8	1.7	-1.9
40 ERX1107	-0.2	-0.2	-0.2	0	-0.6	-0.3	-0.2	-0.1	0.9	-0.6	-0.85
AVG SEM	0.08 0.17	-0.84 0.33	-0.22 0.17	-0.14 0.15	-0.36 0.13	-0.28 0.14	-0.16 0.21	-0.04 0.25	0.18 0.29	0.32 0.38	-1.91 0.46
41 ERX1149	-1.1	-1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.3	0.2	0.6	0.7	-1.1	-1.3
42 ERX1149	-1	0.2	0.5	-0.4	-0.8	0.1	0.1	-0.1	-0.1	1.8	-0.95
43 ERX1149	0.2	-0.4	0.1	-0.6	-0.1	-0.1	0.1	0	-0.3	0.5	-1.05
44 ERX1149	0.2	-0.6	0	-1	-0.7	-0.4	0.6	-0.7	1	-0.6	-2.2
45 ERX1149	-0.2	-0.3	-1.1	-0.2	-0.3	-0.7	1.3	-0.8	0.8	-0.2	-1.8
AVG SEM	-0.38 0.28	-0.42 0.20	-0.14 0.27	-0.48 0.15	-0.42 0.14	-0.28 0.14	0.46 0.23	-0.20 0.25	0.42 0.26	0.08 0.50	-1.46 0.24
46 ERX1168	-0.6	-1.8	-0.7	-0.8	-0.8	0.5	-0.2	0.8	-1.2	0.6	-3.9
47 ERX1168	0.9	-3.1	0.2	-1.4	-2.2	-1.6	0.4	1.4	0.5	-0.6	-5.6
48 ERX1168	-0.7	-1.8	-0.2	-1	-1.6	-0.9	-1.2	0.9	0.3	0.2	-6
49 ERX1168	-0.7	-0.7	-1.4	-0.3	-1.8	0	0.7	0.1	-0.6	-1.2	-4.05
50 ERX1168	-1.2	-1.6	0.6	-0.9	-1.3	0.6	-0.4	1.4	-2.9	0.9	-3.65

图11 (续)

AVG SEM	-0.46 0.36	-1.80 0.38	-0.30 0.35	-0.88 0.18	-1.54 0.24	-0.28 0.42	-0.14 0.33	0.92 0.24	-0.78 0.61	-0.02 0.39	-4.64 0.48
51 ERX1177 52 ERX1177 53 ERX1177 54 ERX1177 55 ERX1177	0.2	-0.4	-0.6	0.1	0.1	0	-0.4	0	0.2	0.1	-1
	-0.2	-0.1	-1	0.1	-0.8	-0.2	-0.1	-0.4	0.1	-0.7	-2.55
	-1	0.1	0.2	-0.6	-0.5	0	-0.3	-0.1	0.5	0.2	-1.45
	-1.7	-0.2	-0.5	0.3	0.1	-0.1	-0.2	0.3	-0.2	0.3	-1.25
	-0.1	-0.3	-0.4	0.2	0	-0.3	-0.4	-0.3	-0.4	-0.4	-1.75
AVG SEM	-0.56 0.35	-0.18 0.09	-0.46 0.19	0.02 0.16	-0.22 0.18	-0.12 0.06	-0.28 0.06	-0.10 0.12	0.04 0.16	-0.10 0.19	-0.60 0.27
56 屈膝素 57 屈膝素 58 屈膝素 59 屈膝素 60 屈膝素	-0.6	0.7	0.2	0	0.6	-0.2	-0.4	0.3	-0.4	1.2	0.7
	-0.2	-0.5	-0.2	-0.1	-0.1	-0.6	-0.4	0.2	-0.1	1	-1.85
	0.4	-1	-0.2	-0.4	0.1	0.4	-0.9	0	0.4	1	-1.6
	-0.1	-0.1	-0.6	0.4	0	0.7	0	-0.6	0.7	0.5	0.1
	-0.2	-0.9	-0.9	-0.2	-0.2	0.3	-0.2	-0.7	0.5	0	-2.65
AVG SEM	-0.14 0.16	-0.36 0.31	-0.34 0.19	-0.06 0.13	0.08 0.14	0.12 0.23	-0.38 0.15	-0.16 0.21	0.22 0.20	0.74 0.22	-1.06 0.63

图11 (续)

累积体重变化		动物#	群组	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	体重	AUC (累积体重Δ)
		1	载体剂	-0.9	-0.9	-1.5	-0.46	-0.80	-0.74	-0.52	-1.04	-0.74	-0.20	-3.3	-3.2	-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	-19.7
		2	载体剂	-0.4	-0.9	-1.2	-0.7	-0.4	-0.2	0.4	0.2	0.6	0.3	0.3	0.2	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	-2.25
		3	载体剂	1.3	1.2	1.6	1.7	0.9	1	1.8	1.2	1.4	2.3	2.3	1.2	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	12.6
		4	载体剂	0.4	-1	-1.3	-1.2	-1.4	-1.8	-2.3	-2.1	-1.6	-1.5	-1.5	-2.1	-1.6	-1.6	-1.6	-1.6	-1.6	-13.25
		5	载体剂	0.8	-0.2	-2.1	-0.1	-0.4	-0.6	-0.1	-1.3	-0.8	0.2	0.2	-1.3	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-5.1
AVG				0.24	-0.36	-0.90	-0.46	-0.80	-0.74	-0.52	-1.04	-0.74	-0.20	-3.3	-3.2	-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	-5.54
SEM				0.40	0.42	0.64	0.62	0.60	0.56	0.81	0.79	0.83	0.80	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	5.48
		6	ERX1000-4	-0.6	-0.5	-1.6	-0.7	-1.2	-2.4	-3	-3.4	-3.3	-3.9	-4.1	-3.1	-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	-18.05
		7	ERX1000-4	0	-1.3	-2.1	-2.8	-4	-4.6	-4.1	-4.5	-5.8	-6.2	-6.2	-4.5	-5.8	-5.8	-5.8	-5.8	-5.8	-17.25
		8	ERX1000-4	0.1	-1.4	-1.8	-3.2	-3.1	-3.5	-4.6	-4.5	-3.8	-5.1	-5.1	-4.5	-3.8	-3.8	-3.8	-3.8	-3.8	-32.3
		9	ERX1000-4	-0.2	-1.3	-1.9	-3.5	-4	-4.8	-4.4	-3.8	-4.5	-5.9	-5.9	-3.8	-4.5	-4.5	-4.5	-4.5	-4.5	-28.4
		10	ERX1000-4	-0.14	-1.10	-1.62	-2.04	-2.78	-3.54	-3.78	-3.86	-4.14	-5.04	-5.04	-3.86	-4.14	-4.14	-4.14	-4.14	-4.14	-31.25
AVG				0.12	0.16	0.24	0.71	0.59	0.52	0.37	0.28	0.47	0.46	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	-25.45
SEM				-0.7	-2.3	-3.8	-3.6	-4.2	-5.3	-6.5	-6.8	-7.5	-8.1	-8.1	-6.8	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	3.25
		11	ERX1006	0.6	0.1	0.7	0.6	-0.2	-0.7	-0.8	-1.3	-0.6	-1.1	-1.1	-1.3	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-4.4
		12	ERX1006	-0.9	-0.6	-0.7	-1	-0.9	-1.6	-1.2	-1.5	-0.8	-1.3	-1.3	-1.2	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-2.45
		13	ERX1006	-0.6	-1.2	-2.4	-2.4	-2.1	-2.4	-2.3	-2.3	-2.8	-2.6	-2.6	-2.3	-2.8	-2.8	-2.8	-2.8	-2.8	-9.4
		14	ERX1006	0.3	0.5	-0.5	-1.3	-0.7	-0.9	-1.2	-1.6	-3	-3.3	-3.3	-1.6	-3	-3	-3	-3	-3	-19.5
		15	ERX1006	-0.26	-0.70	-1.34	-1.54	-1.62	-2.18	-2.40	-2.70	-2.94	-3.28	-3.28	-2.40	-2.94	-2.94	-2.94	-2.94	-2.94	-10.2
AVG				0.30	0.49	0.79	0.70	0.72	0.84	1.05	1.04	1.24	1.27	1.04	1.04	1.24	1.24	1.24	1.24	1.24	-17.19
SEM				-0.6	-1.4	-0.9	-1.7	-1.9	-1.8	-2	-2.6	-2.9	-3	-3	-2.6	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	7.32
		16	ERX1007	0.1	-0.6	-1.2	-0.9	-1.5	-1.6	-1.5	-1.7	-1.6	-1.6	-1.6	-1.7	-1.6	-1.6	-1.6	-1.6	-1.6	-1.7
		17	ERX1007	-0.5	-1.6	-1.9	-2.3	-3	-3.1	-2.7	-3.4	-4	-3.4	-3.4	-3.4	-4	-4	-4	-4	-4	-11.05
		18	ERX1007	-1.1	-1.2	-1	-1	-2.4	-2	-1.8	-2.3	-2.5	-2.7	-2.7	-2.3	-2.5	-2.5	-2.5	-2.5	-2.5	-23.95
		19	ERX1007	0	-0.9	-0.8	-1.1	-1.6	-1.7	-0.9	-1	-0.7	-0.7	-0.7	-1	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-16.1
		20	ERX1007																		-9.05

图12

AVG SEM	-0.42 0.22	-1.14 0.18	-1.16 0.20	-1.40 0.26	-2.08 0.28	-2.04 0.27	-1.78 0.30	-2.20 0.41	-2.34 0.56	-2.16 0.55	-15.43 2.60
21 ERX1037	1.3	0.4	-0.5	-0.2	0.7	1	1.1	1.1	1	1.4	5.95
22 ERX1037	-0.7	-0.1	-0.2	-0.5	-0.5	-0.3	-0.1	-0.1	0.5	0.6	-1.35
23 ERX1037	0.4	0.4	-0.7	-0.5	-0.3	0.7	-0.7	-1	-1.2	-0.8	-3.5
24 ERX1037	-1.6	-2.4	-2.2	-1	-1.3	-0.6	-0.8	-1.2	-0.5	-0.7	-11.15
25 ERX1037	-0.4	-0.5	-0.6	-1.1	-0.9	-0.8	-0.6	-2.1	-0.8	-1	-8.1
AVG SEM	-0.20 0.49	-0.44 0.52	-0.84 0.35	-0.66 0.17	-0.46 0.34	0.00 0.36	-0.22 0.35	-0.66 0.54	-0.20 0.41	-0.10 0.47	-3.63 2.95
26 ERX1060	0.3	-0.2	0.5	0.4	0.7	-0.7	-0.9	-1.8	-2.3	-1.4	-4.85
27 ERX1060	-0.2	0.3	-1.2	-0.8	-1.8	-2.1	-2.4	-2.7	-1.9	-1.6	-13.5
28 ERX1060	-1.5	0	-0.4	-0.1	0.2	-0.6	-1.1	-1.5	-0.5	0.7	-4.4
29 ERX1060	-0.5	-0.9	-0.7	-0.9	-0.6	-1.4	-2.2	-1.2	-0.7	0.2	-8.75
30 ERX1060	-0.4	0.1	-0.6	-0.2	0.8	0.8	0.2	0.1	0.2	1.2	-1.8
AVG SEM	-0.46 0.29	-0.14 0.21	-0.48 0.28	-0.32 0.24	-0.14 0.48	-0.80 0.48	-1.28 0.47	-1.42 0.46	-1.04 0.46	-0.18 0.56	-5.94 2.53
31 ERX1077	-0.3	-0.2	-0.2	-0.4	0.4	-0.4	0.5	0.6	0.4	0.4	0.75
32 ERX1077	-0.3	-0.4	-1.3	-1.1	-0.5	-1.5	-0.7	-1.3	-1.1	-1.5	-8.8
33 ERX1077	-0.4	-0.2	-0.9	-1.1	-1.4	-1.5	-1.4	-1.1	-1.1	-1.2	-9.5
34 ERX1077	0.1	-0.6	-0.7	-0.7	0.1	-1	-0.7	-1.3	-0.6	-0.2	-5.55
35 ERX1077	-0.5	-0.5	-0.2	-0.2	-0.8	-0.9	-1.2	-1.5	-0.8	-0.2	-6.45
AVG SEM	-0.28 0.10	-0.38 0.08	-0.66 0.21	-0.70 0.18	-0.44 0.32	-1.06 0.21	-0.70 0.33	-0.92 0.39	-0.64 0.28	-0.54 0.35	-5.91 1.82
36 ERX1107	-0.1	-1.7	-1.6	-1.6	-2.2	-2.4	-2.8	-3.6	-3.6	-3.5	-21.3
37 ERX1107	0.7	-0.2	-0.4	-0.6	-1.1	-1.2	-0.9	-1.2	-0.5	-0.4	-6.05
38 ERX1107	0.2	-1.3	-1.8	-1.6	-1.6	-1.6	-2.4	-2	-1.8	-1.6	-14.8
39 ERX1107	-0.2	-0.2	-0.9	-1.6	-1.7	-2.5	-2.2	-1.6	-2.4	-0.7	-13.55
40 ERX1107	-0.2	-0.4	-0.2	-0.2	-0.8	-1.1	-1.3	-1.4	-0.5	-1.1	-6.55
AVG SEM	-0.08 0.17	-0.76 0.31	-0.98 0.32	-1.12 0.30	-1.48 0.24	-1.76 0.29	-1.92 0.35	-1.96 0.43	-1.78 0.58	-1.46 0.55	-12.45 2.84
41 ERX1149	-1.1	-2.1	-2.3	-2.5	-2.7	-3	-2.8	-2.2	-1.5	-2.6	-20.95
42 ERX1149	-1	-0.8	-0.3	-0.7	-1.5	-1.4	-1.3	-1.4	-1.5	-0.3	-9.25
43 ERX1149	0.2	-0.2	-0.1	-0.7	-0.8	-0.9	-0.8	-0.8	-1.1	-0.6	-5.6
44 ERX1149	0.2	-0.4	-0.4	-1.4	-2.1	-2.5	-1.9	-2.6	-1.6	-2.2	-13.9
45 ERX1149	-0.2	-0.5	-1.6	-1.8	-2.1	-2.8	-1.5	-2.3	-1.5	-1.7	-15.05

图12(续)

AVG SEM	-0.38 0.28	-0.80 0.34	-0.94 0.43	-1.42 0.34	-1.84 0.32	-2.12 0.41	-1.68 0.34	-1.86 0.33	-1.44 0.09	-1.36 0.53	-12.95 2.62
46 ERX1168	-0.6	-2.4	-3.1	-3.9	-4.7	-4.2	-4.4	-3.6	-4.8	-4.2	-33.5
47 ERX1168	0.9	-2.2	-2	-3.4	-5.6	-7.2	-6.8	-5.4	-4.9	-5.5	-39.8
48 ERX1168	-0.7	-2.5	-2.7	-3.7	-5.3	-6.2	-7.4	-6.5	-6.2	-6	-43.85
49 ERX1168	-0.7	-1.4	-2.8	-3.1	-4.9	-4.9	-4.2	-4.1	-4.7	-5.9	-33.4
50 ERX1168	-1.2	-2.8	-2.2	-3.1	-4.4	-3.8	-4.2	-2.8	-5.7	-4.8	-32
AVG SEM	-0.46 0.36	-2.26 0.24	-2.56 0.20	-3.44 0.16	-4.98 0.21	-5.26 0.63	-5.40 0.70	-4.48 0.66	-5.26 0.29	-5.28 0.34	-36.51 2.28
51 ERX1177	0.2	-0.2	-0.8	-0.7	-0.6	-0.6	-1	-1	-0.8	-0.7	-5.95
52 ERX1177	-0.2	-0.3	-1.3	-1.2	-2	-2.2	-2.3	-2.7	-2.6	-3.3	-16.35
53 ERX1177	-1	-0.9	-0.7	-1.3	-1.8	-1.8	-2.1	-2.2	-1.7	-1.6	-13.75
54 ERX1177	-1.7	-1.9	-2.4	-2.1	-2	-2.1	-2.3	-2	-2.2	-1.9	-18.8
55 ERX1177	-0.1	-0.4	-0.8	-0.6	-0.6	-0.9	-1.3	-1.6	-2	-2.4	-9.45
AVG SEM	-0.56 0.35	-0.74 0.31	-1.20 0.32	-1.18 0.27	-1.40 0.33	-1.52 0.32	-1.80 0.27	-1.90 0.29	-1.86 0.30	-1.96 0.44	-12.86 2.32
56 屈屈素	-0.6	-0.1	0.3	0.3	0.9	0.7	0.3	0.6	0.2	1.4	3.8
57 屈屈素	-0.2	-0.7	-0.9	-1	-1.1	-1.7	-2.1	-1.9	-2	-1	-12
58 屈屈素	0.4	-0.6	-0.8	-1.2	-1.1	-0.7	-1.6	-1.6	-1.2	-0.2	-8.7
59 屈屈素	-0.1	-0.2	-0.8	-0.4	-0.4	0.3	0.3	-0.3	0.4	0.9	0.7
60 屈屈素	-0.2	-1.1	-2	-2.2	-2.4	-2.1	-2.3	-3	-2.5	-2.5	-18.95
AVG SEM	-0.14 0.16	-0.50 0.21	-0.84 0.36	-0.90 0.42	-0.82 0.54	-0.70 0.54	-1.08 0.57	-1.24 0.63	-1.02 0.58	-0.28 0.70	-7.31 4.04

图12(续)

每日食物摄入量

动物# 群组	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量	食物 摄入量
1 载剂	1.2	2.4	1.9	1.5	1.7	2.2	2.1	1.8	2.1	2.1	2.4	2.4
2 载剂	1.9	2.2	2.4	1.8	4.2	1.3	3.7	2.3	2.2	2.2	2.3	3
3 载剂	1.3	2.8	3.1	1.8	3.7	2.6	3.4	2.3	2.8	2.8	2.8	2.8
4 载剂	0.9	2.1	1.9	0.8	3.3	1.8	2	2.4	2.3	2.3	2.3	2.3
5 载剂	2.7	1.5	1.7	1.4	3.3	2.8	2.2	2.1	2.1	2.1	2.1	2.7
AVG	1.60	2.20	2.20	1.46	3.24	2.14	2.68	2.18	2.30	2.30	2.64	2.64
SEM	0.32	0.21	0.25	0.18	0.42	0.27	0.36	0.11	0.13	0.13	0.13	0.13
6 ERX1000-4	1.7	1.5	1	0.9	2.1	2.1	1.6	1.2	1.6	1.6	1.6	1.6
7 ERX1000-4	2	2.8	3	0.3	4.3	2	2.2	1.9	1.3	1.3	2.4	2.4
8 ERX1000-4	2	1.9	1.6	1.2	1.3	0.9	0.8	2	0.7	0.7	0.9	0.9
9 ERX1000-4	1.2	1.6	1.8	1.5	1.6	1.7	1.9	2.2	2.1	2.1	1.4	1.4
10 ERX1000-4	1.2	1.4	1.2	0.6	0.4	1.4	1.6	2.1	1.6	1.6	0.8	0.8
AVG	1.62	1.84	1.72	0.90	1.94	1.62	1.62	1.88	1.46	1.46	1.42	1.42
SEM	0.18	0.25	0.35	0.21	0.65	0.22	0.23	0.18	0.23	0.23	0.29	0.29
11 ERX1006	0.5	1.1	0.6	1.1	1	1.5	0.9	1	0.7	0.7	1.4	1.4
12 ERX1006	1.8	2	3.2	2.3	2.4	1.6	2.2	1.6	1.7	1.7	2.4	2.4
13 ERX1006	1.6	1.5	2.9	2	2.8	1.5	2	2.1	1.6	1.6	2.3	2.3
14 ERX1006	1.5	1.3	2.3	2.2	2.8	2.2	2.7	2.3	2.1	2.1	2.1	2.1
15 ERX1006	2.1	1.8	2.2	1.9	2.4	2.2	2.2	1.3	1.5	1.5	1.3	1.3
AVG	1.50	1.54	2.24	1.90	2.28	1.80	2.00	1.66	1.52	1.52	1.90	1.90
SEM	0.27	0.16	0.45	0.21	0.33	0.16	0.30	0.24	0.23	0.23	0.23	0.23
16 ERX1007	2	1.6	2.2	1.9	2	1.1	2.1	1.4	1.8	1.8	1.5	1.5
17 ERX1007	2.1	1.3	2.3	2.4	1.9	2.3	1	2.9	2	2	3.2	3.2
18 ERX1007	1.6	1.5	1.9	1.2	0.9	1.7	1.7	3.3	1.7	1.7	3	3
19 ERX1007	1.6	2.5	2.4	2.5	0.8	2.2	2.3	2.6	1.7	1.7	2.2	2.2
20 ERX1007	2.2	2	2.2	2.1	1	2.3	3.1	3	2.5	2.5	3	3
AVG	1.90	1.78	2.20	2.02	1.32	1.92	2.04	2.64	1.94	1.94	2.58	2.58
SEM	0.13	0.21	0.08	0.23	0.26	0.23	0.35	0.33	0.15	0.15	0.32	0.32
21 ERX1037	3.5	2.3	1.6	2.8	2.7	3	3.7	2.6	3	3	2.5	2.5
22 ERX1037	1.9	2.5	2.8	1.7	2.2	2.2	2.6	3	2.6	2.6	2.4	2.4
23 ERX1037	2.8	2.3	2.2	2.4	3	2.7	2.1	2.4	2.1	2.1	2.7	2.7
24 ERX1037	3	0.4	2	2.9	2.7	3	2.6	2.7	2.5	2.5	2.6	2.6
25 ERX1037	1.8	2.6	2.3	2.3	2.2	2.2	2.5	2.7	2.4	2.4	2.2	2.2

图13

AVG SEM	2.60 0.33	2.02 0.41	2.18 0.20	2.42 0.21	2.56 0.16	2.62 0.18	2.70 0.27	2.68 0.10	2.52 0.15	2.48 0.09
26 ERX1060	2.2	2.5	3	2.2	2.3	2	2	1.3	0.6	1.6
27 ERX1060	1.2	3.1	2.5	3.2	0.8	0.9	2.5	1.9	2	2.1
28 ERX1060	1.1	0.9	2.9	2.4	1.4	2.2	2.2	1.9	1.9	2.9
29 ERX1060	1.5	1.1	2.9	2.1	1.4	2.1	2.3	3	2.5	2.1
30 ERX1060	1.6	2.5	1.9	2.6	1.7	3.6	3.1	2.6	1.9	3
AVG SEM	1.52 0.19	2.02 0.43	2.64 0.20	2.50 0.19	1.52 0.24	2.16 0.43	2.42 0.19	2.14 0.30	1.78 0.32	2.34 0.27
31 ERX1077	1.5	1.8	2.5	2.3	1.9	2.7	3.1	2.8	1.7	2.4
32 ERX1077	2	2.2	2.2	2.3	1.9	3	3.2	2.1	1.9	2.4
33 ERX1077	1.8	1.9	2.2	1.9	1.5	3	2.6	2.7	1.7	2.6
34 ERX1077	2	1.5	2.5	2.4	2.8	2.5	2.5	2.5	2.3	3.2
35 ERX1077	1.6	1.8	2.8	2.4	2.1	2.2	2.4	2.3	2.1	2.9
AVG SEM	1.78 0.10	1.84 0.11	2.44 0.11	2.26 0.09	2.04 0.21	2.68 0.15	2.76 0.16	2.48 0.13	1.94 0.12	2.70 0.15
36 ERX1107	1.4	1.7	1.8	2	1.8	2.2	2.5	1.5	1.9	2.1
37 ERX1107	2.3	1.6	2.1	1.8	1.9	2.1	2.8	2.2	1.8	3.2
38 ERX1107	2.3	0.9	1.6	1.9	2.8	2.4	1.9	2.6	2.2	2.7
39 ERX1107	1.4	2.6	2.3	1.2	2.2	1.6	2.6	2.6	1.9	3.3
40 ERX1107	2.1	2.4	3.1	2.2	2.7	2.5	2.4	2.6	2.7	2.4
AVG SEM	1.90 0.21	1.84 0.30	2.18 0.26	1.82 0.17	2.28 0.20	2.16 0.16	2.44 0.15	2.30 0.21	2.10 0.16	2.74 0.23
41 ERX1149	1.9	1.4	2.1	1.4	2.2	2.2	2.3	3.2	1.9	2
42 ERX1149	1.6	2.2	3.3	2.3	2.1	2.5	2.1	2.8	2.5	3.2
43 ERX1149	2.1	2.1	2.5	2.1	2.6	2.3	2.2	2.4	2	2.6
44 ERX1149	1.7	1.7	2.8	1.7	1.6	1.4	2.2	2.1	2.4	2
45 ERX1149	1	1	2.3	1.7	1.9	1.4	2.8	2.5	1.9	2.2
AVG SEM	1.66 0.19	1.68 0.22	2.60 0.21	1.84 0.16	2.08 0.17	1.96 0.23	2.32 0.12	2.60 0.19	2.14 0.13	2.40 0.23
46 ERX1168	1.1	0.6	1	1	1.2	1.3	1.9	2.2	1.4	1.2
47 ERX1168	3.4	1	1.4	1.1	1.8	0.4	1.7	2.8	3.2	2.6
48 ERX1168	1.8	0.5	1.3	0.7	1.7	0.1	0.3	1.6	2.3	2
49 ERX1168	1.9	0.8	1.5	0.7	1.5	0.6	2.1	1.9	2.3	0.9
50 ERX1168	1.6	0.9	2.2	1.8	1.5	1	2.2	3	0.9	1.9

图13(续)

	1.96	0.76	1.48	1.06	1.54	0.68	1.64	2.30	2.02	1.72
AVG	0.39	0.09	0.20	0.20	0.10	0.21	0.35	0.26	0.40	0.30
51 ERX177	3	2.3	2.5	2.5	3.4	2.9	2.4	2.6	2.8	2.5
52 ERX177	1.9	1.3	1.6	1.8	1.8	1.5	1.7	1.9	1.6	1.2
53 ERX177	1.4	1.5	2.3	1.9	2.2	2.2	1.9	2	2.1	2.3
54 ERX177	1.3	1.1	2.3	2.5	2.9	2.8	2.3	2.6	1.7	2.6
55 ERX177	2.1	0.7	2.6	2.1	2.3	2.2	2.1	1.8	0.9	1.2
AVG	1.94	1.38	2.26	2.16	2.52	2.32	2.08	2.18	1.82	1.96
SEM	0.30	0.27	0.17	0.15	0.28	0.25	0.13	0.17	0.31	0.31
56 扁塑藤素	1.8	2.9	3	2.9	3.1	2.9	2.3	3	2.3	2.9
57 扁塑藤素	2.2	2	2.5	2.3	3.2	1.8	1.7	3	2.7	2.3
58 扁塑藤素	1.4	1.4	2.1	1.5	1.9	2.6	1.2	2.2	3	1.7
59 扁塑藤素	1.4	1.9	2.5	2.7	2.5	2.7	2.7	2.4	2.9	2.1
60 扁塑藤素	1.4	1.5	2.1	1.8	1.4	2	2.2	2.2	2.6	1.7
AVG	1.64	1.94	2.44	2.24	2.42	2.40	2.02	2.56	2.70	2.14
SEM	0.16	0.27	0.17	0.26	0.35	0.21	0.26	0.18	0.12	0.22

图13 (续)

[illegible]

图14

AVG	2.60	4.62	6.80	9.22	11.78	14.40	17.10	19.78	22.30	24.78	119.69
SEM	0.33	0.40	0.37	0.33	0.42	0.53	0.69	0.64	0.74	0.77	4.24
26 ERX1060	2.2	4.7	7.7	9.9	12.2	14.2	16.2	17.5	18.1	19.7	111.45
27 ERX1060	1.2	4.3	6.8	10.0	10.8	11.7	14.2	16.1	18.1	20.2	102.7
28 ERX1060	1.1	2.0	4.9	7.3	8.7	10.9	13.1	15.0	16.9	19.8	89.25
29 ERX1060	1.5	2.6	5.5	7.6	9.0	11.1	13.4	16.4	18.9	21.0	95.75
30 ERX1060	1.6	4.1	6.0	8.6	10.3	13.9	17.0	19.6	21.5	24.5	114.05
AVG	1.52	3.54	6.18	8.68	10.20	12.36	14.78	16.92	18.70	21.04	102.64
SEM	0.19	0.52	0.49	0.56	0.63	0.70	0.77	0.78	0.77	0.89	4.66
31 ERX1077	1.5	3.3	5.8	8.1	10.0	12.7	15.8	18.6	20.3	22.7	106.7
32 ERX1077	2.0	4.2	6.4	8.7	10.6	13.6	16.8	18.9	20.8	23.2	112.6
33 ERX1077	1.8	3.7	5.9	7.8	9.3	12.3	14.9	17.6	19.3	21.9	102.65
34 ERX1077	2.0	3.5	6.0	8.4	11.2	13.7	16.2	18.7	21.0	24.2	111.8
35 ERX1077	1.6	3.4	6.2	8.6	10.7	12.9	15.3	17.6	19.7	22.6	106.5
AVG	1.78	3.62	6.06	8.32	10.36	13.04	15.80	18.28	20.22	22.92	108.05
SEM	0.10	0.16	0.11	0.17	0.33	0.27	0.33	0.28	0.32	0.36	1.85
36 ERX1107	1.4	3.1	4.9	6.9	8.7	10.9	13.4	14.9	16.8	18.9	89.75
37 ERX1107	2.3	3.9	6.0	7.8	9.7	11.8	14.6	16.8	18.6	21.8	101.25
38 ERX1107	2.3	3.2	4.8	6.7	9.5	11.9	13.8	16.4	18.6	21.3	96.7
39 ERX1107	1.4	4.0	6.3	7.5	9.7	11.3	13.9	16.5	18.4	21.7	99.15
40 ERX1107	2.1	4.5	7.6	9.8	12.5	15.0	17.4	20.0	22.7	25.1	123.1
AVG	1.90	3.74	5.92	7.74	10.02	12.18	14.62	16.92	19.02	21.76	101.99
SEM	0.21	0.26	0.51	0.55	0.65	0.73	0.72	0.84	0.98	0.99	5.62
41 ERX1149	1.9	3.3	5.4	6.8	9.0	11.2	13.5	16.7	18.6	20.6	95.75
42 ERX1149	1.6	3.8	7.1	9.4	11.5	14.0	16.1	18.9	21.4	24.6	115.3
43 ERX1149	2.1	4.2	6.7	8.8	11.4	13.7	15.9	18.3	20.3	22.9	111.8
44 ERX1149	1.7	3.4	6.2	7.9	9.5	10.9	13.1	15.2	17.6	19.6	94.45
45 ERX1149	1.0	2.0	4.3	6.0	7.9	9.3	12.1	14.6	16.5	18.7	82.55
AVG	1.66	3.34	5.94	7.78	9.86	11.82	14.14	16.74	18.88	21.28	99.97
SEM	0.19	0.37	0.50	0.62	0.70	0.89	0.79	0.84	0.89	1.09	6.03
46 ERX1168	1.1	1.7	2.7	3.7	4.9	6.2	8.1	10.3	11.7	12.9	56.3
47 ERX1168	3.4	4.4	5.8	6.9	8.7	9.1	10.8	13.6	16.8	19.4	87.5
48 ERX1168	1.8	2.3	3.6	4.3	6.0	6.1	6.4	8.0	10.3	12.3	54.05
49 ERX1168	1.9	2.7	4.2	4.9	6.4	7.0	9.1	11.0	13.3	14.2	66.65
50 ERX1168	1.6	2.5	4.7	6.5	8.0	9.0	11.2	14.2	15.1	17.0	80.5

图14(续)

AVG	1.96	2.72	4.20	5.26	6.80	7.48	9.12	11.42	13.44	15.16	69.00
SEM	0.39	0.45	0.52	0.62	0.69	0.66	0.88	1.13	1.16	1.33	6.58
51 ERX1177	3.0	5.3	7.8	10.3	13.7	16.6	19.0	21.6	24.4	26.9	133.65
52 ERX1177	1.9	3.2	4.8	6.6	8.4	9.9	11.6	13.5	15.1	16.3	82.2
53 ERX1177	1.4	2.9	5.2	7.1	9.3	11.5	13.4	15.4	17.5	19.8	92.9
54 ERX1177	1.3	2.4	4.7	7.2	10.1	12.9	15.2	17.8	19.5	22.1	101.5
55 ERX1177	2.1	2.8	5.4	7.5	9.8	12.0	14.1	15.9	16.8	18.0	94.35
AVG	1.94	3.32	5.58	7.74	10.26	12.58	14.66	16.84	18.66	20.62	100.92
SEM	0.30	0.51	0.57	0.66	0.91	1.12	1.23	1.37	1.60	1.84	8.75
56 扁藤素	1.8	4.7	7.7	10.6	13.7	16.6	18.9	21.9	24.2	27.1	132.75
57 扁藤素	2.2	4.2	6.7	9.0	12.2	14.0	15.7	18.7	21.4	23.7	114.85
58 扁藤素	1.4	2.8	4.9	6.4	8.3	10.9	12.1	14.3	17.3	19.0	87.2
59 扁藤素	1.4	3.3	5.8	8.5	11.0	13.7	16.4	18.8	21.7	23.8	111.8
60 扁藤素	1.4	2.9	5.0	6.8	8.2	10.2	12.4	14.6	17.2	18.9	87.45
AVG	1.64	3.58	6.02	8.26	10.68	13.08	15.10	17.66	20.36	22.50	106.81
SEM	0.16	0.37	0.53	0.76	1.08	1.15	1.28	1.43	1.36	1.57	8.72

图14 (续)

#	群组	第1天			群组平均(mg/dl)	群组SE
		葡萄糖1(mg/dl)	葡萄糖2(mg/dl)	AVG (mg/dl)		
1	载剂	156	154	155		
2	载剂	147	166	156.5		
3	载剂	168	165	166.5		
4	载剂	163	165	164		
5	载剂	134	139	136.5	155.7	5.27
6	ERX1000-4	172	161	166.5		
7	ERX1000-4	166	178	172		
8	ERX1000-4	155	162	158.5		
9	ERX1000-4	169	161	165		
10	ERX1000-4	146	151	148.5	162.1	4.02
11	ERX1006	168	176	172		
12	ERX1006	152	158	155		
13	ERX1006	165	165	165		
14	ERX1006	161	166	163.5		
15	ERX1006	175	190	182.5	167.6	4.60
16	ERX1007	183	170	176.5		
17	ERX1007	184	171	177.5		
18	ERX1007	180	178	179		
19	ERX1007	142	156	149		
20	ERX1007	183	170	176.5	171.7	5.69
21	ERX1037	195	187	191		
22	ERX1037	162	166	164		
23	ERX1037	155	157	156		
24	ERX1037	207	203	205		
25	ERX1037	201	197	199	183	9.73
26	ERX1060	174	195	184.5		
27	ERX1060	136	154	145		
28	ERX1060	172	170	171		
29	ERX1060	188	195	191.5		
30	ERX1060	144	139	141.5	166.7	10.14

图15

31 ERX1077	176	173	174.5	174.7	14.32
32 ERX1077	166	161	163.5		
33 ERX1077	159	162	160.5		
34 ERX1077	238	220	229		
35 ERX1077	136	156	146		
36 ERX1107	187	198	192.5		
37 ERX1107	169	156	162.5		
38 ERX1107	182	186	184		
39 ERX1107	179	180	169.5		
40 ERX1107	170	190	180	177.7	5.30
41 ERX1149	150	151	150.5		
42 ERX1149	177	177	177		
43 ERX1149	221	223	222		
44 ERX1149	154	141	147.5		
45 ERX1149	162	164	163	172	13.54
46 ERX1168	157	157	157		
47 ERX1168	214	219	216.5		
48 ERX1168	181	179	180		
49 ERX1168	159	154	156.5		
50 ERX1168	144	131	137.5	169.5	13.54
51 ERX1168	154	160	157		
52 ERX1177	179	179	179		
53 ERX1177	181	183	182		
54 ERX1177	188	196	192		
55 ERX1177	183	188	185.5	179.1	5.93
56 扁塑藤素	228	208	218		
57 扁塑藤素	179	180	179.5		
58 扁塑藤素	152	143	147.5		
59 扁塑藤素	145	166	155.5		
60 扁塑藤素	187	182	184.5	177	12.40

图15 (续)

研究#	群组	第11天				群组平均(mg/dl)	群组SE
		葡萄糖1(mg/dl)	葡萄糖2(mg/dl)	AVG (mg/dl)			
1	载剂	157	170	163.5			
2	载剂	149	154	151.5			
3	载剂	158	192	175			
4	载剂	149	150	149.5			
5	载剂	167	169	168		161.5	4.86
6	ERX1000-4	125	122	123.5			
7	ERX1000-4	113	106	109.5			
8	ERX1000-4	99	99	99			
9	ERX1000-4	126	125	125.5			
10	ERX1000-4	104	109	106.5		112.8	5.08
11	ERX1006	98	98	98			
12	ERX1006	137	140	138.5			
13	ERX1006	161	169	165			
14	ERX1006	143	141	142			
15	ERX1006	129	143	136		135.9	10.79
16	ERX1007	130	136	133			
17	ERX1007	163	165	164			
18	ERX1007	131	120	125.5			
19	ERX1007	175	193	184			
20	ERX1007	182	171	176.5		156.6	11.67
21	ERX1037	191	175	183			
22	ERX1037	163	159	161			
23	ERX1037	148	146	147			
24	ERX1037	196	194	195			
25	ERX1037	155	160	157.5		168.7	8.81
26	ERX1060	137	183	160			
27	ERX1060	155	151	153			
28	ERX1060	134	143	138.5			
29	ERX1060	150	128	139		149.8	4.29
30	ERX1060	163	144	153.5			

图16

31 ERX1077	153	157	155			
32 ERX1077	151	170	160.5			
33 ERX1077	156	165	160.5			
34 ERX1077	169	177	173			
35 ERX1077	142	160	151	160	3.71	
36 ERX1107	143	140	141.5			
37 ERX1107	171	180	175.5			
38 ERX1107	154	152	153			
39 ERX1107	130	139	134.5			
40 ERX1107	205	213	209	162.7	13.50	
41 ERX1149	160	152	156			
42 ERX1149	170	180	175			
43 ERX1149	173	168	170.5			
44 ERX1149	153	160	156.5			
45 ERX1149	164	165	164.5	164.5	3.76	
46 ERX1168	135	130	132.5			
47 ERX1168	130	140	135			
48 ERX1168	121	112	116.5			
49 ERX1168	100	99	99.5			
50 ERX1168	92	99	95.5	115.8	8.14	
51 ERX1177	141	142	141.5			
52 ERX1177	137	130	133.5			
53 ERX1177	173	177	175			
54 ERX1177	172	168	170			
55 ERX1177	126	133	129.5	149.9	9.46	
56 扁塑藤素	185	188	186.5			
57 扁塑藤素	158	177	167.5			
58 扁塑藤素	160	158	159			
59 扁塑藤素	171	189	180			
60 扁塑藤素	175	180	177.5	174.1	4.86	

图16 (续)

研究#	群组	%葡萄糖变化 (第1至11天)	群组平均(mg/dl)	群组SE
1	载剂	5.48		
2	载剂	-3.19		
3	载剂	5.11		
4	载剂	-8.84		
5	载剂	23.08	4.325909511	5.401345378
6	ERX1000-4	-25.83		
7	ERX1000-4	-36.34		
8	ERX1000-4	-37.54		
9	ERX1000-4	-23.94		
10	ERX1000-4	-28.28	-30.38493791	2.769167094
11	ERX1006	-43.02		
12	ERX1006	-10.65		
13	ERX1006	0.00		
14	ERX1006	-13.15		
15	ERX1006	-25.48	-18.45954325	7.35753787
16	ERX1007	-24.65		
17	ERX1007	-7.61		
18	ERX1007	-29.89		
19	ERX1007	23.49	-7.729972285	9.517323253
20	ERX1007	0.00		
21	ERX1037	-4.19		
22	ERX1037	-1.83		
23	ERX1037	-5.77		
24	ERX1037	-4.88		
25	ERX1037	-20.85	-7.503860175	3.400955976
26	ERX1060	-13.28		
27	ERX1060	5.52		
28	ERX1060	-19.01		
29	ERX1060	-27.42	-9.140463519	6.977704843
30	ERX1060	8.48		

图17

31 ERX1077	-11.17	-6.807827685	5.031121196
32 ERX1077	-1.83		
33 ERX1077	0.00		
34 ERX1077	-24.45		
35 ERX1077	3.42		
36 ERX1107	-26.49		
37 ERX1107	8.00		
38 ERX1107	-16.85		
39 ERX1107	-20.65		
40 ERX1107	16.11	-7.975837804	8.419123912
41 ERX1149	3.65		
42 ERX1149	-1.13		
43 ERX1149	-23.20		
44 ERX1149	6.10		
45 ERX1149	0.92	-2.730343267	5.261141005
46 ERX1168	-15.61		
47 ERX1168	-37.64		
48 ERX1168	-35.28		
49 ERX1168	-36.42		
50 ERX1168	-30.55	-31.09887898	4.055875829
51 ERX1168	-9.87		
52 ERX1177	-25.42		
53 ERX1177	-3.85		
54 ERX1177	-11.46		
55 ERX1177	-30.19	-16.15695446	4.978958243
56 扁塑藤素	-14.45		
57 扁塑藤素	-6.69		
58 扁塑藤素	7.80		
59 扁塑藤素	15.76		
60 扁塑藤素	-3.79	-0.275315763	5.36900492

图17 (续)