



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117229231 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 15

(21) 申请号 202310950941.0

(22) 申请日 2023.07.31

(71) 申请人 广州医科大学

地址 510000 广东省广州市东风西路195号

(72) 发明人 易伟 周志 陈方园 马磊

李倩盈

(74) 专利代理机构 广州科粤专利商标代理有限公司 44001

专利代理师 方燕 蒋欢妹

(51) Int. Cl.

C07D 293/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

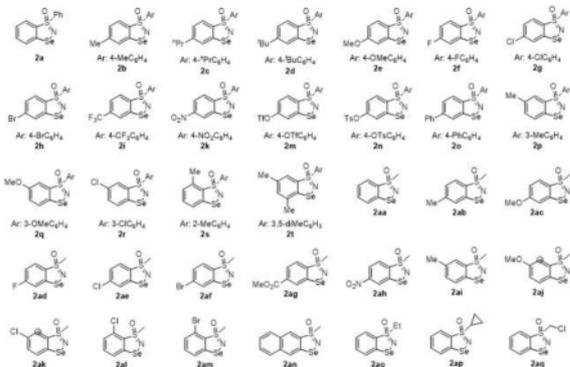
权利要求书2页 说明书8页 附图2页

(54) 发明名称

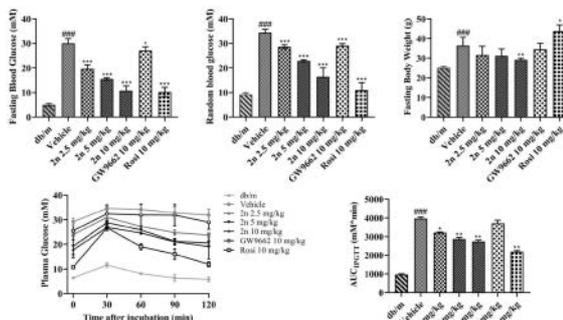
一种磺胺噻唑类化合物及在制备降糖药物中的应用

(57) 摘要

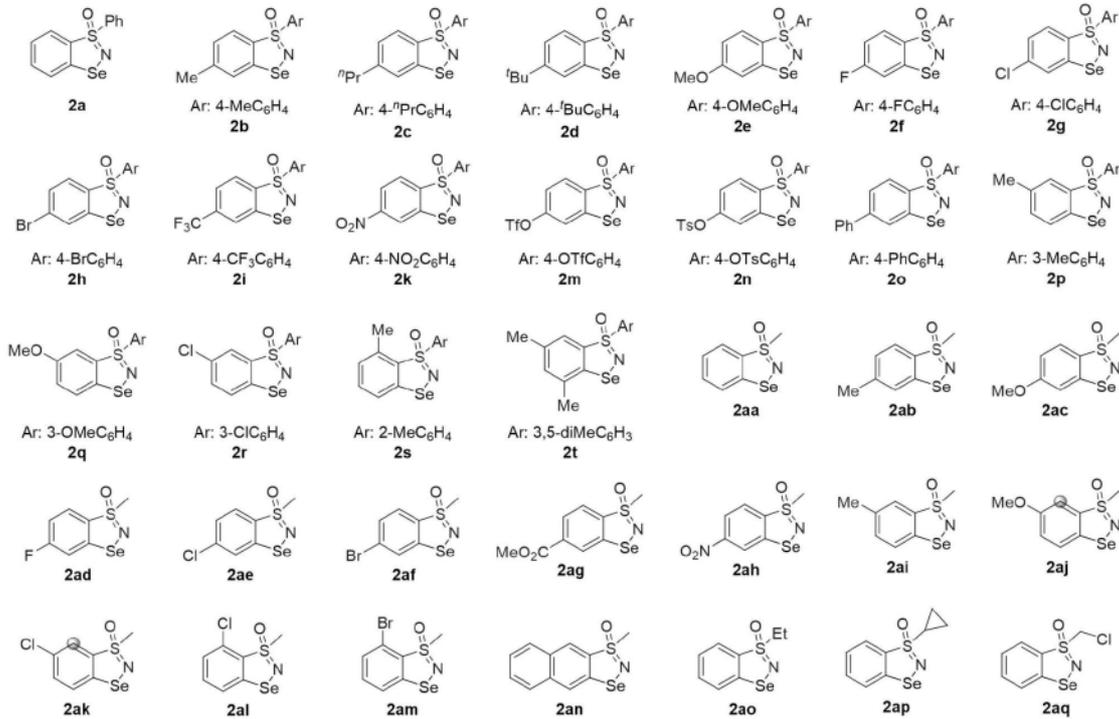
本发明公开了一种磺胺噻唑类化合物及在制备降糖药物中的应用。该化合物结构式如式(I)所示。本发明提出的磺胺噻唑类化合物既能够保留胰岛素增敏性,又能降低PPAR γ 完全激动剂导致的副作用。



(I)



1. 式 (I) 所示的磺胺噻硒唑类化合物、其互变异构体、其光学异构体、其水合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐或其前药:



(I)。

2. 一种降糖药物组合物,其特征在于,含有有效量的权利要求1所述的磺胺噻硒唑类化合物、其互变异构体、其光学异构体、其水合物、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求2所述的降糖药物组合物,其特征在于,所述的降糖药物组合物还包括药学上可接受的载体,所述的药学上可接受的载体选自粘合剂、赋形剂、稳定剂和润滑剂中的一种以上。

4. 一种药物制剂,其特征在于,含有有效量的权利要求1所述的磺胺噻硒唑类化合物、其互变异构体、其光学异构体、其水合物、其溶剂化物或其药学上可接受的盐或权利要求2所述的降糖药物组合物。

5. 根据权利要求4所述的药物制剂,其特征在于,所述的制剂剂型为口服剂型、注射剂型或透皮剂型。

6. 权利要求1所述的磺胺噻硒唑类化合物、其互变异构体、其光学异构体、其水合物、其溶剂化物或其药学上可接受的盐或权利要求2所述的降糖药物组合物或权利要求5所述的药物制剂在制备PPAR γ 调控剂,和/或治疗和/或预防受PPAR γ 调控剂调节的疾病的药物中的应用。

7. 根据权利要求6所述的应用,其特征在于,所述的疾病选自糖尿病、升高的血压、提高的脂质、胆固醇水平的代谢综合症、或其组合。

8. 根据权利要求7所述的应用,其特征在于,所述的糖尿病包括II型糖尿病和非胰岛素依赖型糖尿病。

9. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于,所述的糖尿病是以PPAR γ 为靶标的II型糖尿病。

10. 权利要求1所述的磺胺噻唑类化合物、其互变异构体、其光学异构体、其水合物、其溶剂化物或其药学上可接受的盐或权利要求2所述的降糖药物组合物或权利要求5所述的药物制剂在制备降糖药物中的应用。

一种磺胺噻唑类化合物及在制备降糖药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,尤其涉及一种磺胺噻唑类化合物及在制备降糖药物中的应用。

背景技术

[0002] II型糖尿病(T2DM)是严重危害我国乃至全球人类健康的重大慢病之一,中国的2型糖尿病发病率呈现出逐年上升的趋势,目前我国糖尿病患者人数居全球首位。现有药物只能控制血糖在一定范围从而降低并延缓并发症的发生,糖尿病的防治研究任重道远。胰岛素抵抗是2型糖尿病发病的重要机制之一,改善胰岛素抵抗是临床治疗糖尿病的主要策略。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)在调节机体糖脂代谢过程中发挥重要作用,作为糖尿病治疗药物开发最有效的靶标之一,已成功开发出多个高效降糖药。如PPAR γ 完全激动剂—噻唑烷二酮类(TZDs),罗格列酮(Rosi)和吡格列酮,通过增加外周组织对胰岛素的敏感性、改善胰岛素抵抗而降低血糖,对治疗2型糖尿病一直显示出强大的疗效,TZDs药物的上市开创了高效降糖的新时代。不幸的是,在临床使用过程中会导致肥胖、体重增加、水肿、心肌肥大、充血性心力衰竭、肝毒性以及骨折风险增加等许多副作用。这些副作用的产生主要是由于该类小分子与PPAR γ LBD螺旋12上的关键氨基酸如His323、His449和Tyr473发生强力氢键相互作用而使激活功能-2(AF-2)处于关闭状态,从而导致PPAR γ 完全转录激活状态所致,这些副作用已经严重阻碍了TZDs药物在临床上的应用,因此发展疗效好、低毒副作用的口服降糖药物已经成为医疗界迫切的需求,同时也是当今学术界和制药工业界的研究热点。

发明内容

[0003] 本发明提供了一种磺胺噻唑类化合物及在制备降糖药物中的应用,本发明提出的磺胺噻唑类化合物既能够保留胰岛素增敏性,又能作为降低PPAR γ 完全激动剂导致的副作用的PPAR γ 选择性调控剂。

[0004] 本发明的第一个目的是提出了式(I)所示的磺胺噻唑类化合物、其互变异构体、其光学异构体、其水合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐或其前药:

[0016] 本发明还提出一种抗糖尿病药物,以磺胺噻唑类化合物(尤其化合物2n)、其互变异构体、其光学异构体、其水合物、其溶剂化物或其药学上可接受的盐作为活性组分。抗糖尿病药物具体为II型糖尿病药物。同时本发明合成的化合物在糖尿病模型鼠(包括但不限于HFD、db/db、ob/ob小鼠)体内能够有效降低空腹血糖、随机血糖并不引起体重的增加。表明本发明提出的化合物具有良好的降糖效果,同时副作用也比较小。

[0017] 上述药物组合物或药物制剂还具有选自下组的一个或多个特性:

[0018] (a) PPAR γ 弱激活能力;

[0019] (b) PPAR γ 强结合能力;

[0020] (c) 弱的前脂肪细胞3T3-L1向脂肪细胞转化的能力。

[0021] (d) 本发明合成的化合物微弱的激活/抑制PPAR γ 下游成脂基因、胰岛素抵抗基因(包括但不限于PTP1B和SOCS3)的表达。

[0022] (e) 本发明合成的化合物上调PPAR γ 下游胰岛素敏感基因(包括但不限于Glut4和Adiponectin)的表达。

[0023] 本发明以PPAR γ 为靶标,通过高通量筛选期望找到一类潜在的PPAR γ 小分子配体,以一种独特的方式与PPAR γ 的配体结合口袋(LBP)结合,使其能够在转录激活和转录抑制的特定状态下稳定AF-2片段,并导致不同的辅因子招募或置换,降低PPAR γ 的转录激活活性,从而使其既能够保留胰岛素增敏性,又能降低PPAR γ 完全激动剂导致的副作用这一“特异选择性”。

[0024] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:本发明提出的磺胺噻唑类化合物,尤其是化合物2n,既能够保留胰岛素增敏性,又能降低PPAR γ 完全激动剂导致的副作用。

附图说明

[0025] 图1. TR-FRET实验筛选磺胺噻唑衍生物作为PPAR γ 配体。

[0026] 图2. TR-FRET实验检测化合物2n对PPAR γ 结合能力情况, **P<0.01与DMSO组相比。

[0027] 图3. 双荧光素酶报告基因实验检测化合物2n对PPAR γ 激活能力情况。

[0028] 图4. 油红O染色检测化合物2n诱导3T3-L1细胞脂肪分化能力情况。与阳性药Rosi相比,化合物2n仅微弱诱导脂肪细胞分化; ***P<0.001与DMSO组相比; ##P<0.01与Vehicle组相比。

[0029] 图5. 实时荧光定量PCR测定成脂基因和胰岛素敏感基因的表达情况。*P<0.05, **P<0.01与DMSO组相比; #P<0.05, ##P<0.01与Rosi相比。

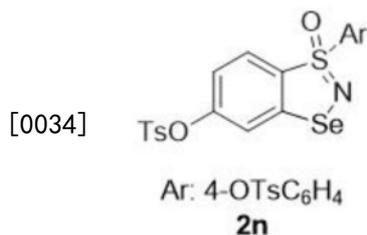
[0030] 图6. 化合物2n体内降糖活性及安全性初步评价。###P<0.001与db/m组相比; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001与Vehicle组相比。

具体实施方式

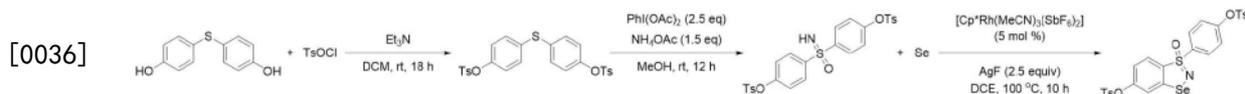
[0031] 下面结合实施例对本发明做进一步详细的描述。这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。以下实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照本领域常规条件或按照制造厂商建议的条件;所使用的原料、试剂等,如无特殊说明,视为可以通过常规市场等商业途径得到的原料和试剂。本领域的技术人员在本发明的基础上所做的任何非实质性的变化及替换均属于本发明所要求保护的范畴。

[0032] 实施例1

[0033] 磺胺噻硒唑类化合物参照CN 115677621 A公开的方法制备得到。



[0035] 下述具体公开化合物2n (1-氧化物-1-(4-(对甲苯磺酰氧基)苯基)-1λ⁴-苯并[d][1,3,2]噻硒唑-5-基4-甲基苯磺酸盐衍生物)的制备方法,包括如下步骤:



[0037] 步骤1:在干燥的100mL茄形瓶中加入转子,称取4,4'-二羟基二苯硫醚(1.0当量)于反应瓶中并加入DCM(0.1M)使其溶解,在0°C条件下缓慢分批加入TsOCl(3.0当量)、三乙胺(3.0当量),然后缓慢升温至室温反应过夜。薄层色谱监测反应完全,结束反应,乙酸乙酯萃取三次,有机相用无水硫酸钠进行干燥,蒸发浓缩得到相应的二芳基硫醚直接投下一步反应。

[0038] 步骤2:取100mL的圆底烧瓶,将二芳基硫醚溶于甲醇溶剂中,再称量氨基甲酸铵(2.0当量)和醋酸碘苯(2.5当量)一起加入到反应液中,将反应液在室温下反应过夜。薄层色谱监测反应完全,结束反应。蒸发除去甲醇溶液,加入二氯甲烷溶解,用水进行萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸发除去溶剂得到粘稠物。再通过柱层析色谱纯化粗产物(PE/EA=3/1),得到所需的二芳基磺酰亚胺底物。

[0039] 步骤3:取5mL的反应瓶,称量磺酰亚胺(1mmol,1.0当量)、元素硒(3mmol,3.0当量)、[Cp*Rh(MeCN)₃(SbF₆)₂](5mol%)和氟化银(2.5mmol,2.5当量)进入反应瓶中,加入1,2-二氯甲烷(5mL)溶解,不需要额外排除空气或水分,在100°C的条件下搅拌反应10小时。薄层层析监测反应完全,通过硅胶柱滤除金属残渣,旋干滤液,再通过硅胶板纯化得到磺胺噻硒唑类化合物2n。产率:38%。(248mg,1mmol);黄色粘稠物;Rf=0.3(PE/EA=3/1)。

[0040] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.90(d,J=8.7Hz,2H),7.74(t,J=7.2Hz,4H),7.38-7.33(m,4H),7.31(s,1H),7.26(d,J=1.9Hz,1H),7.21(d,J=8.7Hz,2H),6.93(d,J=8.6Hz,1H),2.47(s,6H).¹³C NMR(101MHz,CDCl₃):δ153.9,152.1,146.3,144.0,138.6,132.5,131.9,131.83,131.76,130.3,128.6,126.8,123.4,121.2,118.0,21.9。

[0041] HRMS(ESI)calculated for C₂₆H₂₂NO₇S₃Se([M+H]⁺):653.9718;found:653.9716。

[0042] 以下实验例用于说明本发明提供的磺胺噻硒唑类化合物,尤其化合物2n的用途。

[0043] 实验例1

[0044] 一、TR-FRET实验检测磺胺噻硒唑衍生物与PPAR γ 结合能力,具体步骤如下:

[0045] 1)准备Complete TR-FRET PPAR Assay Buffer:1mL TR-FRET PPAR Assay Buffer加入5 μ L的1M DTT,使DTT终浓度为5mM;

[0046] 2)准备2 \times 待测化合物、阴性对照组、阳性对照药:用步骤1)准备好的Complete TR-FRET PPAR Assay Buffer将待测化合物稀释成2 \times 浓度,等浓度的DMSO作为阴性对照,

等浓度的Rosi作为阳性对照(最终1×浓度为10μM)；

[0047] 3) 准备4×Fluormone™ Pan-PPAR Green (20nM) :1mL 4×Fluormone™ Pan-PPAR Green需要将10μL 2μM的Fluormone™ Pan-PPAR Green加入990μL Complete TR-FRET PPAR Assay Buffer中轻轻颠倒混匀；

[0048] 4) 准备4×PPAR γ -LBD/Tb-anti-GSTAb (20nM) :1mL的4×PPAR γ -LBD/Tb-anti-GST Ab需要将5.71μL Tb-anti-GST Ab(储备液浓度为3.5μM)和0.12μL PPAR γ -LBD(储备液浓度为17300nM)加入到994.2μL Complete TR-FRET PPAR Assay Buffer,轻轻倒置混匀。

[0049] 5) 按下表1中所列顺序将试剂加入到测量孔中,在摇床上轻轻混匀30s。

[0050] 表1

	分组	试剂
[0051]	待测化合物 (2n)	1. 20 μL 2×Test Compound 2. 10 μL 4×Fluormone™ Pan-PPAR Green 3. 10 μL 4×PPARγ-LBD/Tb-anti-GST Ab
	阳性对照药	1. 20 μL 2×Control Competitor 2. 10 μL 4×Fluormone™ Pan-PPAR Green 3. 10 μL 4×PPARγ-LBD/Tb-anti-GST Ab
[0052]	阴性对照组 (DMSO)	1. 20 μL 2×Test Compound Solvent 2. 10 μL 1 4×Fluormone™ Pan-PPAR Green 3. 10 μL 4×PPARγ-LBD/Tb-anti-GST Ab

[0053] 6) 室温避光孵育1-6h,期间可以多次测量以确保检测化合物的结合达到平衡。

[0054] 7) 使用多功能酶标仪,分别检测495nm和520nm的荧光吸收信号,仪器参数设置如下表2:

[0055] 表2

	Excitation	340 nm filter (30 nm bandwidth)
	Emission	520 nm filter (25 nm bandwidth)
[0056]	Emission	495 nm filter (10 nm bandwidth)
	Delay Time	100 μs
	Integration Time	100 μs

[0057] 8) 用520nm的荧光信号/495nm的荧光信号比值来计算TR-FRET值;用公式 $K_i = IC_{50} / (1 + [tracer] / K_D)$ 来计算抑制常数 K_i 。其中 IC_{50} 是化合物产生50%竞争性替代tracer的浓度,[tracer]是fluormonone™ Pan-PPAR Green的浓度(5nM), K_D 是fluormonone™ Pan-PPAR Green与PPAR γ -LBD的结合常数(2.8±0.8nM)。

[0058] 实验结果如图1-2和表3所示:

[0059] 表3

	1 μM	10 μM	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	
[0060]	DMSO	1.46 ± 0.03	1.44 ± 0.02	--	--
	2n	0.32 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.069	0.025
	Rosi	0.23 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.055	0.02

[0061] 数据表示为均值±标准差。**P<0.01与DMSO组比较,n=3。

[0062] 图1和图2中,数值越小代表结合力越强,由图1-2和表3得出,化合物2n与PPAR γ 结合亲和力较强。

[0063] 二、双荧光素酶报告基因实验检测化合物2n对PPAR γ 激活能力,具体步骤如下:

[0064] PPAR γ 质粒转染Cos-7细胞:Cos-7细胞购自ATCC,于10%FBS无抗生素DMEM,37°C,5%CO₂孵育箱中培养。待细胞进入对数生长期以 2×10^5 个细胞的密度接种于24孔板中,待细胞长至70%汇合时进行转染实验,实验操作如下:

[0065] 1) 准备A液:640 μ L无血清培养基+25.6 μ L Lipo2000(一块24孔板);

[0066] 2) 准备B液:750 μ L无血清培养基+2.38 μ L 3 μ g PPRE \times 3TK-luciferase质粒+0.83 μ L的1.5 μ g hPPAR γ 表达质粒+0.25 μ L 0.3 μ g Renilla luciferase表达质粒;

[0067] 3) 按A:B=1:1比例混合(640 μ L+640 μ L),室温孵育5min。将转染液(A和B的混合液)加入含有450 μ L无血清培养的细胞中,50 μ L/孔。

[0068] 4) 转染24h后,加药处理细胞24h(1 μ M、10 μ M待测化合物、1 μ M、10 μ M Rosi和等浓度DMSO)。

[0069] 三、双荧光素酶报告基因实验:

[0070] 1) 制备1 \times 细胞裂解液:1体积5 \times Passive Lysis Buffer (PLB)+4体积ddH₂O混合均匀,加入24孔板中(100 μ L/孔),室温孵育20min;

[0071] 2) 准备Luciferase Assay Reagent II:将1vial冻干的Luciferase Assay Substrate用10mL Luciferase Assay Buffer II重悬混匀(溶解后-20°C可保存一个月,-70°C可保存一年);

[0072] 3) 准备Stop&Glo[®]Reagent:将1体积的50 \times Stop&Glo[®]Substrate加入到50体积的Stop&Glo[®]Buffer混匀,现配现用(-20°C可保存15天);

[0073] 4) 在白色不透明96孔板中加入20 μ L含有细胞溶解物的PLB裂解液,然后加入100 μ L Luciferase Assay Reagent II,用移液枪轻轻吹打混匀,使用多功能酶标仪检测萤火虫荧光素酶活性;

[0074] 5) 第一次检测完成后加入100 μ L Stop&Glo[®]Reagent,用移液枪轻轻吹打混匀,检测海肾荧光素酶活性。

[0075] 计算第一次检测的萤火虫荧光素酶活性与第二次检测的海肾荧光素酶活性的比值即为PPAR γ 转录激活数据。

[0076] 实验结果如图3和表4显示,与完全激动剂Rosi相比,化合物2n仅微弱的激活PPAR γ 。

[0077] 表4

		1 μ M	1 μ M (%)	10 μ M	10 μ M (%)	EC ₅₀ (nM)
[0078]	DMSO	1.00	0	1.00	0	--
	2n	2.34	25	3.18	18	25.0
	Rosi	9.44	100	17.55	100	1.7

[0079] 四、油红O染色检测化合物2n诱导3T3-L1细胞脂肪分化能力,具体步骤如下:

[0080] 3T3-L1前脂肪细胞购自ATCC,加入10%FBSDMEM培养基,将细胞置37°C,5%CO₂孵育箱中培养。接种于6孔板,汇合后2d加入诱导液(含0.5mmol/L IBMX(3-异丁基-1-甲基黄

嘌呤), 1 μ mol/LDEX (地塞米松), 850nmol/L胰岛素的10%FBSDMEM) 和化合物2n。72h后换成含850nmol/L胰岛素的10%FBS高糖DMEM培养基, 每2d换一次, 共6天。10 μ M罗格列酮为阳性对照, DMSO为阴性对照, 样品组2n为1 μ M。诱导开始第9d进行油红O染色, 显微镜 (OLYMPUS) 拍照, 计算脂肪细胞分化率。

[0081] 实验结果如图4显示, 化合物2n仅微弱诱导脂肪细胞分化。

[0082] 五、Real time PCR测定成脂基因的表达, 具体步骤如下:

[0083] 按上述方案诱导分化3T3-L1前脂肪细胞, 提取细胞总RNA, 按照试剂盒 (takara) 的方案进行Real time PCR, 应用 $-\Delta\Delta Ct$ 的方法, 以 β -actin为内参, 计算mRNA的相对表达。

[0084] 实验结果见图5, 结果显示化合物2n可抑制脂肪细胞分化相关基因和胰岛素抵抗基因 (PTP1B和SOCS3) 表达, 并上调胰岛素敏感基因 (Glut4和Adiponectin) 的表达。

[0085] 表5. 引物序列

Gene		Primer sequence
<i>Adiponectin</i>	Forward	TGTTCTCTTAATCCTGCCCA
	Reverse	CCAACCTGCACAAGTTCCCTT
<i>aP2</i>	Forward	AAGGTGAAGAGCATCATAACCCCT
	Reverse	TCACGCCTTTCATAACACATTC
<i>CD36</i>	Forward	AAGCTATTGCGACATGATT
	Reverse	GATCCGAACACAGCGTAGAT
<i>C/EBPα</i>	Forward	CAAGAACAGCAACGAGTACCG
	Reverse	GTCACCTGGTCAACTCCAGCAC
<i>FASN</i>	Forward	GCTGGCATTTCGTGATGGAGTCGT
	Reverse	AGGCCACCAGTGATGATGTAACCTCT
[0086] <i>Glut4</i>	Forward	GTGACTGGAACACTGGTCCTA
	Reverse	CCAGCCACGTTGCATTGTAG
<i>LPL</i>	Forward	GGGAGTTTGGCTCCAGAGTTT
	Reverse	TGTGTCTTCAGGGGTCCTTAG
<i>PPARγ</i>	Forward	GCATGGTGCCCTTCGCTGA
	Reverse	TGGCATCTCTGTGTCAACCATG
<i>β-actin</i>	Forward	GCCACTGCCGCATCCTCTTC
	Reverse	AGCCTCAGGGCATCGGAACC
<i>PTP1B</i>	Forward	CACCCTATCCCTGTAAATC
	Reverse	CCTTACCAGTCTTGCTT
<i>SOCS3</i>	Forward	GTGAAGAGGCAGTAGCA
	Reverse	TCTCCTAGCCCCACATAG

[0087] 六、在db/db模型鼠中检测化合物2n的降糖效果, 具体步骤如下:

[0088] 购买六周龄db/db糖尿病模型鼠, 随机分组。溶剂组 (Vehicle, n=6), 化合物2n给药组 (2.5mg/kg/day, n=6, 5mg/kg/day, n=6, 10mg/kg/day, n=6), GW9662对照组 (10mg/kg/day, n=6) 腹腔注射给药; 阳性对照组Rosi (10mg/kg/day, n=6) 口服给药, 每天给药一次, 三周后检测各实验组小鼠空腹血糖、随机血糖、空腹体重以及糖耐量水平。

[0089] 实验结果见图6, 结果显示化合物2n能够明显降低db/db小鼠空腹血糖、随机血糖并不引起体重增加; 此外, 化合物2n能够明显改善db/db小鼠葡萄糖耐量。

[0090] 上述结果显示:

[0091] 1、本发明的化合物2n对PPAR γ 的激活能力较弱,以PPAR γ 完全激动剂物罗格列酮为阳性对照(规定为100%),本发明的化合物2n在1 μ M和10 μ M浓度下激活PPAR γ 值仅为25%和18%,这提示本发明化合物的副作用较小。

[0092] 2、本发明化合物2n与PPAR γ 结合力较强,其在10 μ M浓度下与PPAR γ 结合能力与阳性药罗格列酮相当。

[0093] 3、本发明的化合物2n极微弱地诱导脂肪细胞分化,以口服降糖药罗格列酮作为阳性对照(测试值为44.8%),本发明的化合物2n在同等处理浓度下脂肪细胞分化率仅为9.4%(溶剂对照组为8.9%)。

[0094] 4、本发明的化合物2n可抑制脂肪细胞分化相关基因和胰岛素抵抗基因(PTP1B和SOCS3)表达,并上调胰岛素敏感基因(Glut4和Adiponectin)的表达。

[0095] 5、本发明的化合物2n在db/db糖尿病模型鼠体内能够有效降低小鼠空腹血糖、随机血糖并不引起体重增加,同时能够明显改善小鼠葡萄糖耐量。表明本发明的化合物2n具有良好的降糖效果,同时副作用较小。

[0096] 以上仅是本发明的优选实施方式,应当指出的是,上述优选实施方式不应视为对本发明的限制,本发明的保护范围应当以权利要求所限定的范围为准。对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明的精神和范围内,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

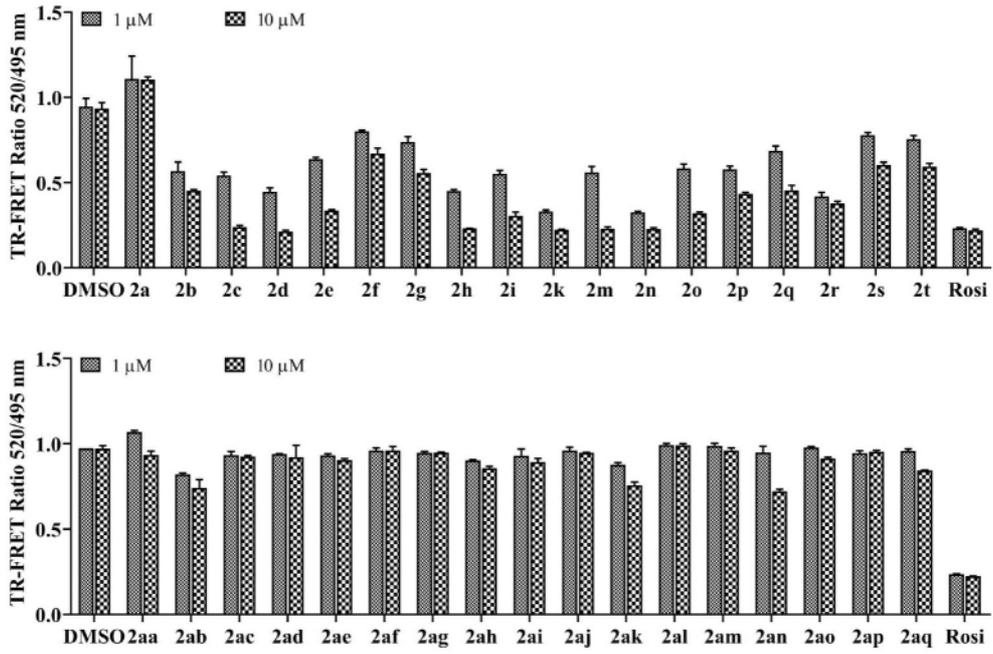


图1

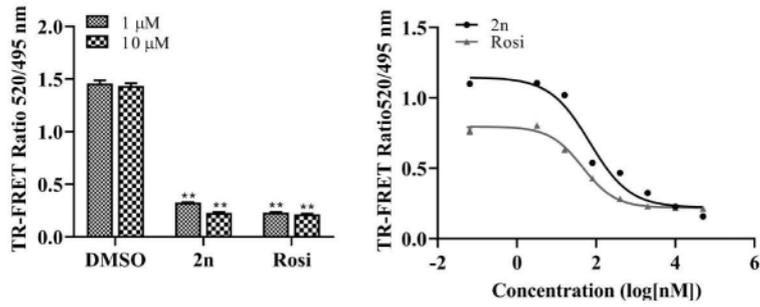


图2

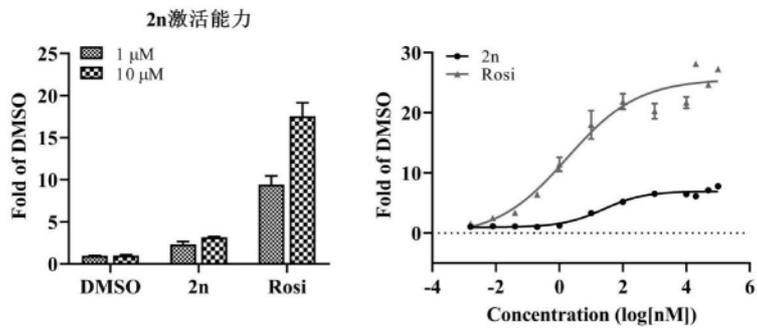


图3

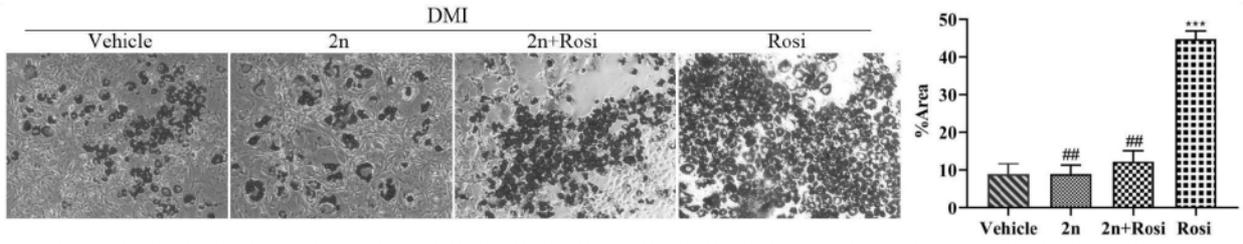


图4

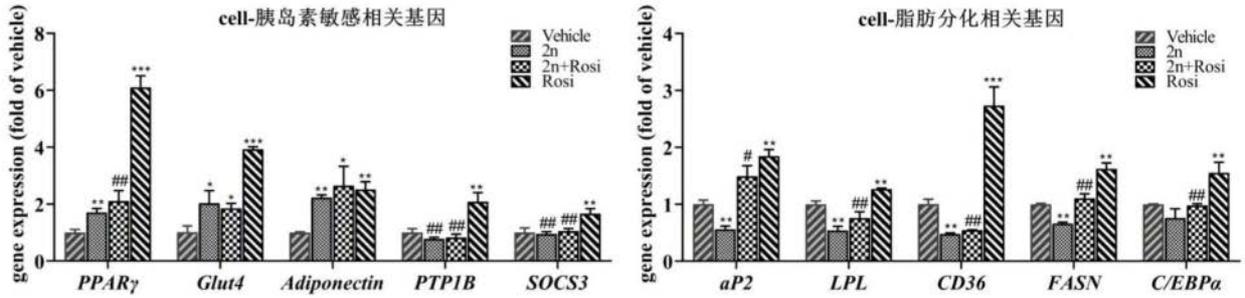


图5

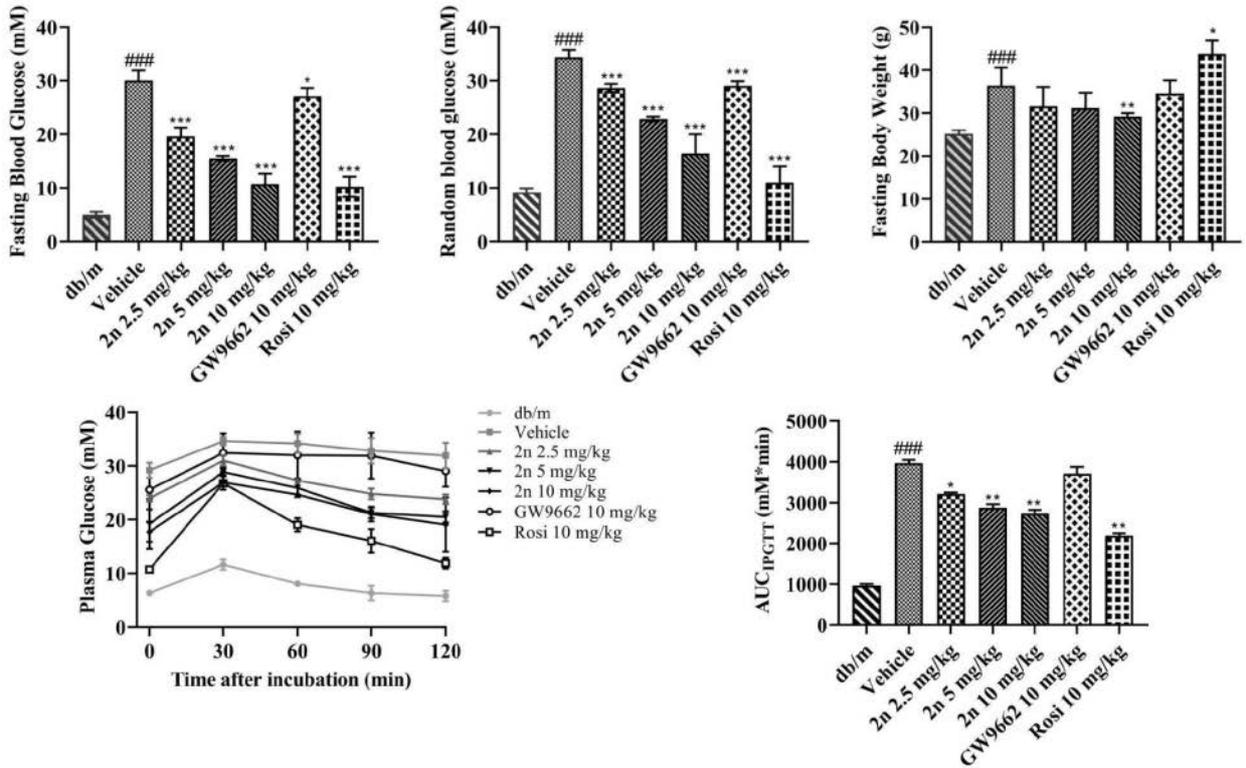


图6