

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99806167.0

[43] 公开日 2001 年 6 月 27 日

[11] 公开号 CN 1301173A

[22] 申请日 1999.3.17 [21] 申请号 99806167.0

[30] 优先权

[32] 1998.3.20 [33] JP [31] 72280/1998

[86] 国际申请 PCT/JP99/01335 1999.3.17

[87] 国际公布 WO99/48522 英 1999.9.30

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.14

[71] 申请人 千寿制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 东光佳 吉田征夫

坂本雄二 井上淳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

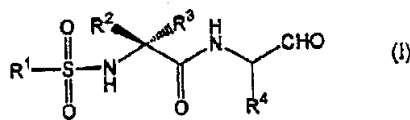
代理人 谭明胜

权利要求书 4 页 说明书 10 页 附图页数 2 页

[54] 发明名称 用于预防和治疗脑组织损伤的含有半胱氨酸蛋白酶抑制剂的药用组合物

[57] 摘要

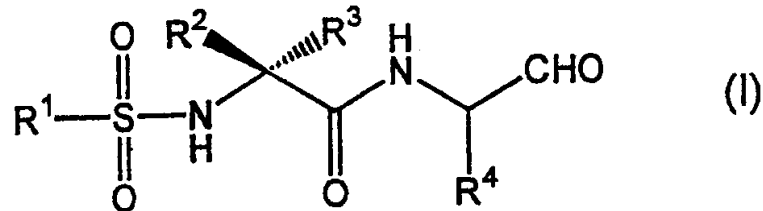
用于预防和治疗脑组织损伤的药用组合物,它含有作为活性组分的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中 R¹代表一个具有 1—4 个碳原子的烷基或具有 6—10 个碳原子的、可任选取代的芳基;R²和 R³可以相同或不同,每一个代表氢或具有 1—4 个碳原子的烷基或 R²和 R³可结合形成一个具有 3—7 个碳原子的环;R⁴代表一个可由芳基、环烷基或芳族杂环残基任选取代的低级烷基。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 用于预防或治疗脑组织损伤的药用组合物，它包括作为活性组分的下列式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



5

其中 R^1 代表一个具有 1-4 个碳原子的烷基或具有 6-10 个碳原子的、可任选取代的芳基； R^2 和 R^3 可以相同或不同，每一个代表氢或具有 1-4 个碳原子的烷基或 R^2 和 R^3 可结合形成一个具有 3-7 个碳原子的环； R^4 代表一个可由芳基、环烷基或芳族杂环残基任选取代的低级烷基。

10

2. 权利要求 1 的药用组合物，其中式(I)中的 R^1 是可由氟、氯或甲基取代的苯基或萘基。

3. 权利要求 1 的药用组合物，其中式(I)中的 R^1 选自甲基、4-氟苯基、4-氯苯基、对甲苯基和 2-萘基。

15

4. 权利要求 1 的药用组合物，其中式(I)中的 R^2 是丙基、异丙基或叔丁基， R^3 是氢。

5. 权利要求 1 的药用组合物，其中式(I)中的 R^2 是异丙基， R^3 是氢。

6. 权利要求 1 的药用组合物，其中式(I)中的 R^2 和 R^3 结合形成亚环戊基或亚环己基。

20

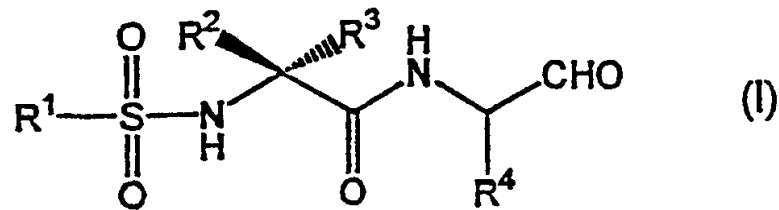
7. 权利要求 1 的药用组合物，其中式(I)中的 R^4 选自异丁基、苄基、环己基甲基和吡啶-3-基甲基。

8. 权利要求 1 的药用组合物，其中所述活性组分是 N-(4-氟苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸或其药学上可接受的盐。

25

9. 权利要求 1-8 中任一项的药用组合物，其中脑组织损伤与大脑血液循环不足有关。

10. 用于预防或治疗大脑组织损伤的方法，它包括给予温血动物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐：



其中 R¹ 代表一个具有 1-4 个碳原子的烷基或具有 6-10 个碳原子的、可
 5 任选取代的芳基； R² 和 R³ 可以相同或不同，每一个代表氢或具有 1-
 4 个碳原子的烷基或 R² 和 R³ 可结合形成一个具有 3-7 个碳原子的环；
 R⁴ 代表一个可由芳基、环烷基或芳族杂环残基任选取代的低级烷基。

11. 权利要求 10 的方法，其中式(I)中的 R¹ 是可由氟、氯或甲基
 取代的苯基或萘基。

10 12. 权利要求 10 的方法，其中式(I)中的 R¹ 选自甲基、4-氟苯基、
 4-氯苯基、对甲苯基和 2-萘基。

13. 权利要求 10 的方法，其中式(I)中的 R² 是丙基、异丙基或叔
 丁基， R³ 是氢。

14. 权利要求 10 的方法，其中式(I)中的 R² 是异丙基， R³ 是氢。

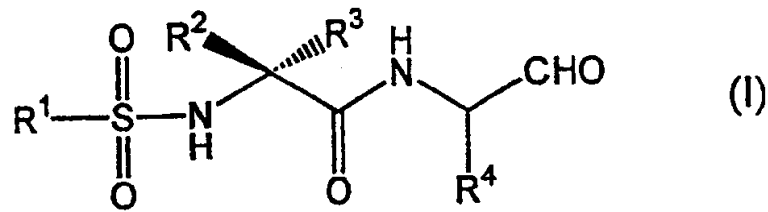
15 15. 权利要求 10 的方法，其中式(I)中的 R² 和 R³ 结合形成亚环戊
 基或亚环己基。

16. 权利要求 10 的方法，其中式(I)中的 R⁴ 选自异丁基、苄基、
 环己基甲基和吡啶-3-基甲基。

17. 权利要求 10 的方法，其中所述活性组分是 N-(4-氟苯基磺酰
 20 基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸或其药学上可接受的盐。

18. 权利要求 10-17 中任一项的方法，其中所述脑组织损伤与大
 脑血液循环不足有关。

19. 下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治
 疗大脑组织损伤的药物中的用途：



- 其中 R¹ 代表一个具有 1-4 个碳原子的烷基或具有 6-10 个碳原子的、可任选取代的芳基； R² 和 R³ 可以相同或不同，每一个代表氢或具有 1-4 个碳原子的烷基或 R² 和 R³ 可结合形成一个具有 3-7 个碳原子的环；
- 5 R⁴ 代表一个可由芳基、环烷基或芳族杂环残基任选取代的低级烷基。

20. 权利要求 19 的用途，其中式(I)中的 R¹ 是可由氟、氯或甲基取代的苯基或萘基。

21. 权利要求 19 的用途，其中式(I)中的 R¹ 选自甲基、4-氟苯基、4-氯苯基、对甲苯基和 2-萘基。

- 10 22. 权利要求 19 的用途，其中式(I)中的 R² 是丙基、异丙基或叔丁基， R³ 是氢。

23. 权利要求 19 的用途，其中式(I)中的 R² 是异丙基， R³ 是氢。

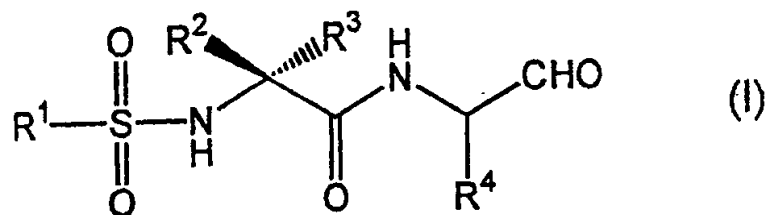
24. 权利要求 19 的用途，其中式(I)中的 R² 和 R³ 结合形成亚环戊基或亚环己基。

- 15 25. 权利要求 19 的用途，其中式(I)中的 R⁴ 选自异丁基、苄基、环己基甲基和吲哚-3-甲基。

26. 权利要求 19 的用途，其中所述活性组分是 N-(4-氟苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸或其药学上可接受的盐。

- 20 27. 权利要求 19-26 中任一项的用途，其中所述脑组织损伤与大脑血液循环不足有关。

28. 用于预防或治疗大脑组织损伤的药用组合物，它包括有效量的下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，及药学上可接受的载体，



- 其中 R¹ 代表一个具有 1-4 个碳原子的烷基或具有 6-10 个碳原子的、可任选取代的芳基； R² 和 R³ 可以相同或不同，每一个代表氢或具有 1-4 个碳原子的烷基或 R² 和 R³ 可结合形成一个具有 3-7 个碳原子的环；
- 5 R⁴ 代表一个可由芳基、环烷基或芳族杂环残基任选取代的低级烷基。

29. 权利要求 28 的组合物，其中在式(I)中的 R¹ 是可由氟、氯或甲基取代的苯基或萘基。

30. 权利要求 28 的组合物，其中在式(I)中的 R¹ 选自甲基、4-氟苯基、4-氯苯基、对甲苯基和 2-萘基。

- 10 31. 权利要求 28 的组合物，其中在式(I)中的 R² 是丙基、异丙基或叔丁基， R³ 是氢。

32. 权利要求 28 的组合物，其中在式(I)中的 R² 是异丙基， R³ 是氢。

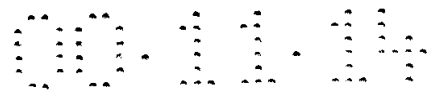
- 15 33. 权利要求 28 的组合物，其中在式(I)中的 R² 和 R³ 结合形成亚环戊基或亚环己基。

34. 权利要求 28 的组合物，其中在式(I)中的 R⁴ 选自异丁基、苄基、环己基甲基和吡啶-3-基甲基。

35. 权利要求 28 的组合物，其中所述活性组分是 N-(4-氟苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸或其药学上可接受的盐。

- 20 36. 权利要求 28-35 中任一项的组合物，其中所述大脑组织损伤与大脑血液循环不足有关。

37. 包括权利要求 28-35 中任一项的药用组合物和与其有关的说明材料的市售包装物，所述说明材料说明所述药用组合物可以或应该用于预防或治疗脑组织损伤。



说明书

用于预防和治疗脑组织损伤的含有
半胱氨酸蛋白酶抑制剂的药用组合物

5

技术领域

本发明涉及用于大脑组织损伤的预防和治疗药物。

技术背景

10 大脑履行多方位的功能，包括调节自主神经系统、控制运动、感知感觉和高级精神活动例如思维。当大脑的血流受损时，中止了对大脑功能必需的葡萄糖和氧的摄取，大脑不能再维持其自身平衡，导致大脑功能严重障碍。

15 大脑组织损伤可由于多种原因引起的脑血流供应不足或系统性因素例如心脏病的复杂的相互作用引起。因此，脑组织损伤不仅可由继发于大脑损伤、脑水肿、脑肿瘤等脑受压引起，还可由涉及血压下降的系统性情况如大出血、心肌梗死、服用降压药物和心律不齐导致的脑血流量减少引起。这类脑组织损伤引起的疾病包括(但不限于)脑血管痉挛、脑血栓形成、脑梗塞、脑栓塞、颅内出血、蛛网膜下腔出血、20 高血压脑病、一过性局部缺血发作、多梗塞性痴呆、脑动脉硬化和亨廷顿氏舞蹈病。

25 目前对脑组织损伤的药物疗法包括服用大脑血管舒张药例如脑益嗪、环扁桃酯和己酮可可碱；大脑代谢激活剂例如甲氯芬酯盐酸盐、硫辛酸和 γ -氨基丁酸；抗凝药例如肝素钠；溶解血栓药例如尿激酶和血小板聚集抑制剂例如阿斯匹林和潘生丁。然而，这些药都不是十分有效。所以，问题仍未解决。

据最近报导，具有钙蛋白酶-抑制活性的亮抑酶肽可保护神经元防止由于大脑局部缺血引起的损伤[Lee K. S., Frank S., Vanderklish, P.,

织损伤的疗效。本发明建立在以上发现的基础上。

在本发明内容中，脑组织损伤不仅包括由大脑局部缺血或大脑出血有关的脑组织损伤，也包括由于脑外伤、脑水肿、脑肿瘤等引起的脑受压的脑组织的继发性损伤和涉及显著的血压下降的系统性情况例如大出血、心肌梗死、服用降压药物、心律不齐等引起的大脑循环功能不全导致的脑组织损伤。

附图的简要说明

图 1 是对沙土鼠的海马 CA1 区中细胞病的影响的表示图。纵座标表示在海马 CA1 区中正常神经细胞的数量。在图中，a) 表示经斯氏 t 检验与正常组有显著差异性($p < 0.01$)；b) 表示经斯氏 t 检验与对照组有显著差异性($p < 0.05$)。

图 2 是对沙土鼠的海马 CA1 区中细胞凋亡的影响的表示图。纵座标表示在海马 CA1 区中凋亡的神经细胞数量。在图中，a) 表示经斯氏 t 检验与正常组有显著差异性($p < 0.01$)；b) 表示经斯氏 t 检验与对照组有显著差异性($p < 0.01$)。

本发明中使用的式(I)化合物和其药学上可接受的盐是在日本专利未审查申请号 43464/1997 (EPO771565) 中公开的已知化合物，一般可以通过其中叙述的方法生产。

涉及式(I)，当所述氨基酸部分是旋光性异构体时，除另外说明外，它们是 L-异构体。

再涉及式(I)，所提 R^1 的线形或分枝的 C_1-C_4 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。当然优选甲基。

对于 R^1 的 C_6-C_{10} 芳基包括苯基、萘基、茚基、甘菊环基等。优选苯基和萘基。

可提供的芳基上的取代基包括：例如卤素(例如氟、氯等)、线形或分枝的 C_1-C_5 烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基等)、三氯代甲基、

5 线形或分枝 C₁-C₅ 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基等)、羟基、C₂-C₅ 酰氧基(例如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基等)、羧基和 C₂-C₅ 酰基(例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基等)。优选卤素和 C₁-C₅ 烷基。更优选氟、氯和甲基。

对于 R¹ 的任选取代的 C₆-C₁₀ 芳基优选实例是 4-氟苯基、4-氯苯基、对甲苯基和 2-萘基。

10 对于 R² 和 R³ 所提到的线形或分枝的 C₁-C₄ 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。优选是丙基、异丙基和叔丁基。更优选异丙基。

涉及 R² 和 R³，其中之一优选是氢，另一个是丙基、异丙基、异丁基或叔丁基。更优选 R² 是丙基、异丙基、异丁基或叔丁基和 R³ 是氢。更加优选 R² 是异丙基，R³ 是氢。

15 可由 R² 和 R³ 结合形成的 C₃-C₇ 环包括亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基等。特别优选亚环戊基和亚环己基。

20 对于 R⁴ 所提到的低级烷基包括具有 1-6 个碳原子的线形或分枝基团例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。优选是甲基和异丁基。以上提到的低级烷基可由以下芳基、环烷基或芳族杂环残基取代。

芳基包括苯基、1-萘基、2-萘基等，特别优选苯基。

25 环烷基优选包括 C₃-C₆ 环烷基；例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。特别优选环己基。

芳族杂环残基包括杂单环残基(每一个含有至少一个选自氧、氮和硫的作为环成员的杂原子)和相应稠合的杂环残基。此杂单环残基包括(但不限于)：吡咯基、咪唑基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、

吡唑基、吡啶基等。稠合的杂环残基包括(但不限于): 吡啶基、喹啉基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡唑基、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基等。特别优选吡啶基。

5 用 R^4 表示的、可由芳基、环烷基或芳族杂环残基取代的低级烷基的优选实例是异丁基、苄基、环己基甲基和吡啶-3-基甲基。

代表性的式(I)化合物是:

- 10 N-(2-萘磺酰基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸,
 N-(4-氟苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸,
 N-(4-氯苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸,
 N-(4-甲基苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸,
 N-(4-氟苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-苯丙氨酸,
 N-(2-萘磺酰基)-L-缬氨酰-L-苯丙氨酸,
 N-(4-氯苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-苯丙氨酸,
 N-(4-甲基苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-苯丙氨酸,
 15 N-(4-氯苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-色氨酸,
 N-(4-氟苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-环己基丙氨酸,
 N-(2-萘磺酰基)-L-缬氨酰-L-环己基丙氨酸,
 N-(4-氯苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-环己基丙氨酸, 和
 其药学上可接受的盐。

20 特别优选 N-(4-氟苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸和其药学上可接受的盐。

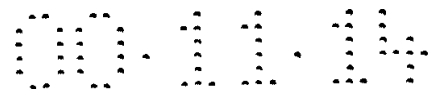
25 式(I)化合物的药学上可接受的盐包括与无机碱的盐; 例如, 与碱金属例如钠、钾等的盐, 与碱土金属例如钙、镁等的盐, 铝盐, 铵盐等; 与有机碱例如三甲胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、N,N-二苄基乙二胺等的盐; 与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等的盐; 与有机酸例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等的盐; 和与氨基酸例如精氨酸、

赖氨酸、鸟氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等的盐。

5 本发明的预防和治疗药可任选以本领域熟知的任何剂型提供，该剂型可通过已知的药用技术制备，该技术包括例如用药学上可接受的载体或溶媒混合或溶解活性化合物。在这类剂型中，用于人体的口服剂型包括散剂、颗粒剂、片剂、胶囊、糖浆和其它液体制剂。散剂、颗粒剂、片剂等可以用任选的药学上合适的载体制备，该载体适用于固体制剂，例如赋形剂(如淀粉、葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖等)、润滑剂(如硬脂酸镁、硬脂酸钙等)、崩解剂(如淀粉、结晶纤维素等)、粘合剂(例如，淀粉、阿拉伯胶等)等。这类固体制剂可以任选用包衣剂(如
10 明胶、蔗糖等)或肠衣物(如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、紫胶等)包衣，以便活性化合物可以专门在肠内释放。对于糖浆和其它液体的制备而言，可以适当地加入各种添加剂例如稳定剂(如乙二胺四乙酸钠等)、悬浮剂(如阿拉伯胶、carmellose等)、矫正剂(单糖浆、葡萄糖等)、香料等。对于非口服全身给药的剂型包括注
15 注射液、栓剂等。注射液可通过使用溶剂(如注射用水等)、稳定剂(如乙二胺四乙酸钠等)、等渗剂(如氯化钠、甘油、甘露醇等)、pH控制剂(如盐酸、柠檬酸、氢氧化钠等)、悬浮剂(如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等)和其它合适的添加剂来制备。对于栓剂的制备而言，可以适当地使用一种栓剂基质(如可可脂、大粒凝胶等)等。

20 本发明的预防和治疗药适用于预防和/或治疗温血动物(如人、沙土鼠、大鼠、小鼠、兔子、牛、猪、狗、猫等)的脑组织损伤。与脑组织损伤有关的疾病包括(但不限于)脑血管痉挛、脑血栓形成、脑梗塞、脑栓塞、大脑内出血、蛛网膜下腔出血、高血压脑病、一过性局部缺血发作、多梗塞性痴呆、脑动脉硬化和亨廷顿舞蹈病。

25 根据本发明，式(I)化合物或其药学上可接受的盐的剂量取决于治疗的疾病、临床情况和病人的其它条件、给药的途径和其它因素。一般来说，对于成人患者口服而言，1-1000mg的常规剂量、优选10-500mg或者对于成人患者胃肠给药而言，常规剂量为0.1-300mg、优



选 1-150mg，一天一次至数次，可达到所需疗效。

除非与本发明的目的不同，本发明的预防和治疗药可以与其它活性成分一起使用。尤其可以使用的伴随成分是大脑血管舒张药如脑益嗪、环扁桃酯、己酮可可碱等；大脑代谢激活剂如甲氯酚酯盐酸盐、
5 硫辛酸、 γ -氨基丁酸等；抗凝药如肝素钠等；溶解血栓药如尿激酶等；血小板聚集抑制剂如阿斯匹林、潘生丁等；肾上腺类皮质激素如氢化可的松、地塞米松等；高渗溶液如甘油和甘露醇溶液；降压药如利血平、盐酸胍屈嗪等；抗生素如半合成青霉素、头孢菌素等；镇静药/抗惊厥药如氯丙嗪、安定、扑米酮、卡马西平等。

10

实施例

以下实施例和试验实施例用于详细说明本发明，而不应当作为对于本发明范围的限制。在下列实施例和试验实施例中，化合物 1 指：
N-(4-氟苯基磺酰基)-L-缬氨酰-L-亮氨酸。

15

实施例 1

片剂

20

化合物 1	50mg
乳糖	80mg
淀粉	17mg
硬脂酸镁	3mg
结晶纤维素	10mg

25

使用以上每片的组成原料，通过已知的药用方法可以制备片剂。必要时，该片剂可以用常规的肠衣物(如羧丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯)、糖衣物或薄膜(如乙基纤维素)包衣。

实施例 2

胶囊

	化合物 1	75mg
	甘露醇	75mg
5	淀粉	17mg
	硬脂酸钙	3mg

通过常规的药用方法均匀混合以上的每粒胶囊的组成原料、制粒并填充入硬胶囊壳中。必要时，在填充前，所述颗粒可以用常规肠衣物(如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯)、糖衣物或薄膜(如乙基纤维素)包衣。

实施例 3

胃肠外悬浮液

	化合物 1	750mg
15	羧甲基纤维素钠	500mg
	注射用水	加至 100ml

用以上组成原料，通过已知的无菌药用方法制备胃肠外的悬浮液。

20 试验实施例 1

对脑局部缺血症的影响:

方法:

在乙醚麻醉下，暴露沙土鼠(雄性，体重 60-80g)两侧的颈总动脉。然后，在有意识状态下，用动脉瘤夹使颈动脉闭合阻断血流 10 分钟。通过用血流计(Advance 激光流计(ALF21N), Advance Co. Ltd.)检查视网膜血流的停止证实局部缺血，观察局部缺血的症状如癫痫发作、环状运动和上睑下垂。去除血管瘤夹后，用血流计证实血流再灌注。再灌注 5 天后，用乙醚麻醉动物，通过左心室灌注盐水以排出血液，再

用 4% 的甲醛固定脑组织。将脑组织包埋于石蜡中，制备薄切片，以常规方法用苏木素-伊红染色。在光学显微镜下，观察在海马 CA1 区的神经细胞，计数留在海马 CA1 区 1.0mm 径间内正常的神经细胞。另外，使用 Apoptosis in situ Detection Kit Wako (Wako Pure Chemical Ind.,

5 Ltd.) 检测在石蜡包埋的大脑组织标本中细胞凋亡的情况，用光学显微镜记数海马 CA1 区每 1.0mm 径间凋亡的神经细胞。

在正常组，暴露颈总动脉，但不造成局部缺血。在局部缺血前 15 分钟、再灌注后立即和此后每日一次(化合物 1 给药组)以每公斤体重 100mg 化合物 1 的剂量经腹膜给药，给予作为试验药物的实施例 3 中
10 制备的胃肠外悬浮液。在对照组和正常组，类似给予在实例 3 中使用的溶媒。作为阳性对照组，类似以 100 mg/kg 体重的剂量(MDL 给药组)给予 Cbz-Val-Phe-H [MDL; S.C. Hong 等, Stroke 25 (3), 663-669 (1994)]。

结果示于图 1 和图 2 中。

15 与正常组相比，局部缺血引起在海马 CA1 区正常神经细胞数量的显著减少和凋亡的神经细胞数显著的增加。在化合物 1 给药组中，在海马 CA1 区局部缺血造成的正常神经细胞数量的减少被显著抑制，凋亡的神经细胞数量的增加也被显著抑制。在 MDL 给药组中，几乎没有发现对在海马 CA1 区正常神经细胞减少或凋亡神经细胞的增加的抑
20 制作用。

以上结果表明，与 MDL 组相比，本发明活性化合物 1 可更有效地通过血脑屏障并用于保护脑组织以防损伤。

试验实施例 2

25 毒性研究

方法:

以每公斤体重 1000 mg 化合物 1 的剂量，口服给予五周龄的 Wister 大鼠(雄性，体重 80-105g)化合物 1 在 0.5 w/v % 羧甲基纤维素中的



3.3w/v %悬浮液。给药后立即以及给药后分别于 1/4、 1/2、 1、 2、
3 和 5 小时，此后每天一次共 14 天观察大鼠一般状态和行为表现。在
给药前和给药后每天一次共 14 天记录大鼠的体重。14 天后，在乙醚
麻醉下，经放血处死后进行尸体解剖，大体检验器官。对照组接受
5 0.5w/v %的羧甲基纤维素。

结果:

(1)一般状态和行为

对照组和服用化合物 1 组在一般状态或行为方面无差异。

10 (2)体重

对照组和服用化合物 1 组之间在体重增加方面无差异。

(3)尸检结果

对照组和服用化合物 1 组之间尸检结果无差异。

15 工业应用

根据本发明的预防和治疗药可用于预防和治疗由脑组织损伤引
起的疾病例如脑血管痉挛、脑血栓形成、脑梗塞、大脑栓塞、大脑内
出血、蛛网膜下腔出血、高血压性脑病、一过性局部缺血发作、多梗
塞性痴呆、脑动脉硬化和亨廷顿舞蹈病等。另外，该药可安全地用于
20 由于脑外伤、脑水肿、脑肿瘤等引起脑受压所造成脑组织的继发性损
伤的预防和治疗并用于由于全身情况包括显著的血压下降如大出血、
心肌梗死、服用降压药物、心律不齐等引起的脑血液循环不足造成的
脑组织损伤。

25 本发明以在日本提出的专利申请 72280/1998 为基础，其内容作为
参考结合到本文中。

图 1

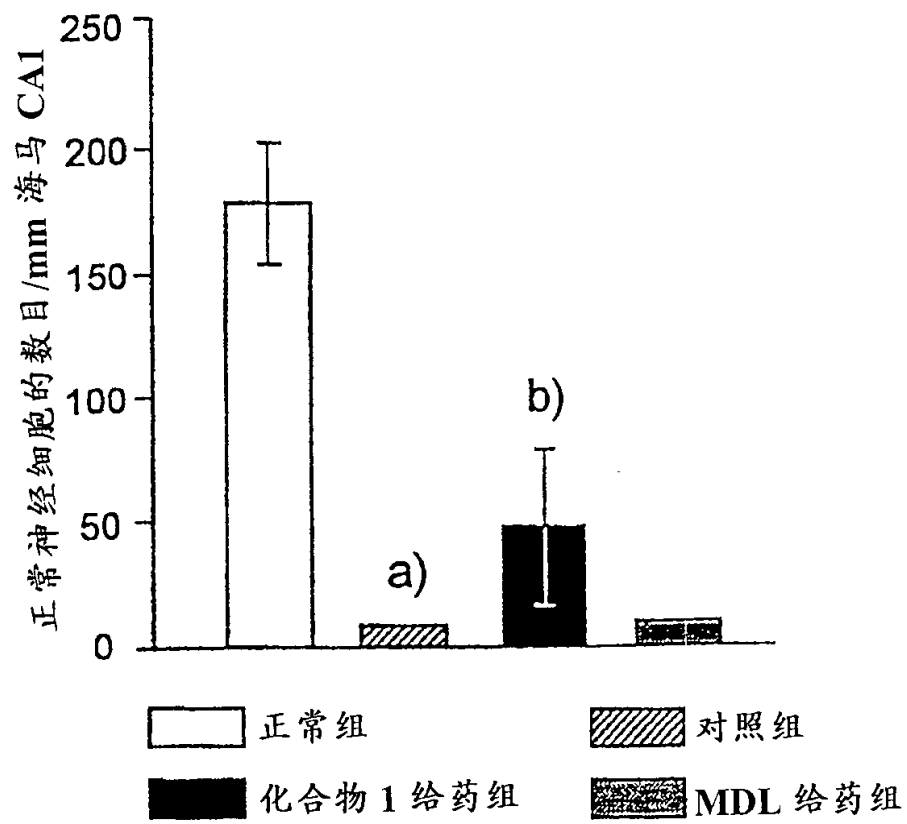


图 2

