

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 31/55

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97197341.5

[43]公开日 1999 年 9 月 8 日

[11]公开号 CN 1228024A

[22]申请日 97.6.24 [21]申请号 97197341.5

[30]优先权

[32]96.6.25 [33]US [31]60/020,406

[86]国际申请 PCT/US97/10898 97.6.24

[87]国际公布 WO97/49406 英 97.12.31

[85]进入国家阶段日期 99.2.13

[71]申请人 塞弗朗公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 托马斯·M·恩格伯

福里斯特·A·豪恩

迈克尔·S·萨波里托

莉萨·D·艾莫尼 马修·S·米勒

小欧内斯特·奈特

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

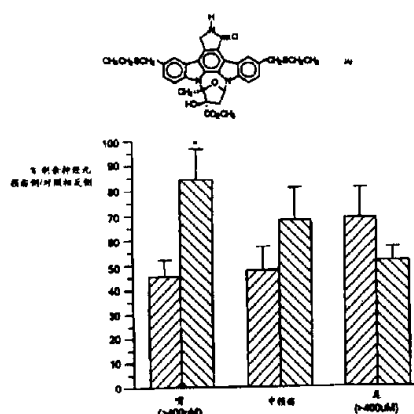
代理人 张平元

权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图页数 4 页

[54]发明名称 K-252A 衍生物用于治疗外周或中枢神经系统疾病以及细胞因子超量生产的用途

[57]摘要

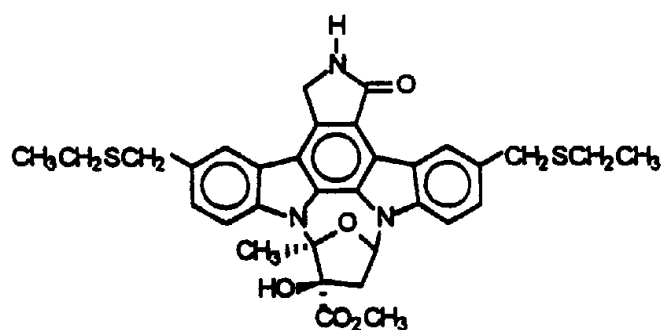
本文公开了利用由分子式(A)代表的吡啶并咪唑 K252a 的一种环取代衍生物的治疗方法。所述化合物用于治疗外周神经病、中枢神经元退化和细胞因子过产生。与上述有关的典型疾病是外周神经病、老年性痴呆病、帕金森氏症和自身免疫性疾病和过敏性疾病。



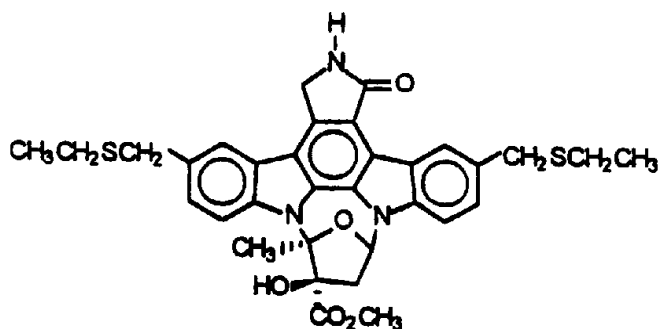
ISSN 1008-4274

权利要求书

1.一种抑制肿瘤坏死因子 α 在哺乳动物体内超量生产的方法,该方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效量的化合物A,所述化合物A由下列分子式表示:

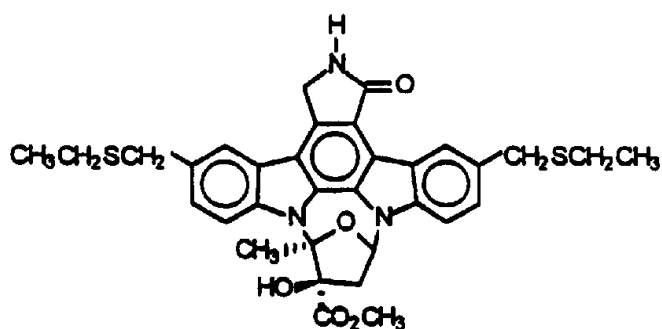


2.一种缓解肿瘤坏死因子 α 在哺乳动物体内超量生产所引起之有害作用的方法,该方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效量的化合物A,所述化合物A由下列分子式表示:



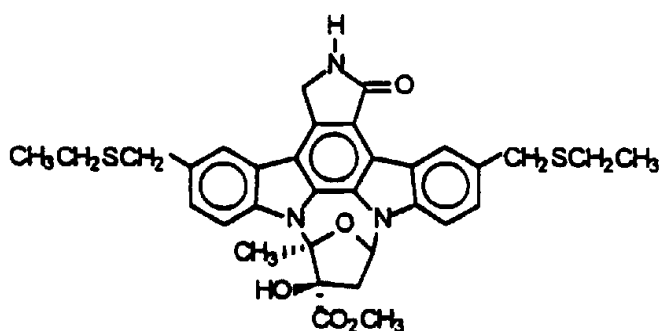
3.一种抑制白细胞介素- 1β 在哺乳动物体内超量生产的方法,该方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效量的化合物A,所述化合物A由下列分子式表示:

5



- 10 4.一种缓解白细胞介素-1 β 在哺乳动物体内超量生产所引起之有害作用的方法，该方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效量的化合物 A，所述化合物 A 由下列分子式表示：

15



20

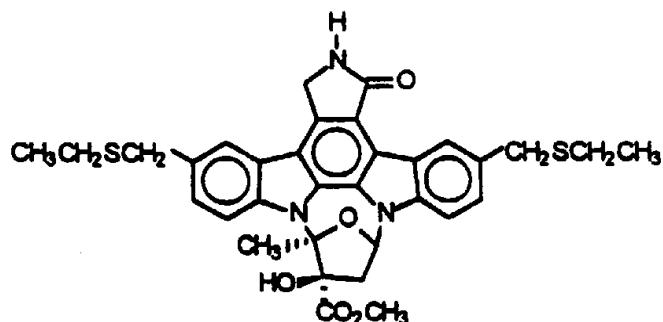
5.权利要求 2 的方法，其中所述有害作用选自脓毒性休克、类风湿性关节炎、骨关节炎、哮喘、支气管炎、慢性阻塞性气道病、牛皮癣、过敏性鼻炎、皮炎和炎症性肠疾病。

6.权利要求 2 的方法，其中所述有害作用是自身免疫性疾病。

25

7. 一种缓解哺乳动物外周神经病的方法，该方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效量的化合物 A，所述化合物 A 由下列分子式表示：

30



8.权利要求 7 的方法，其中所述外周神经病是由毒性试剂引起的。

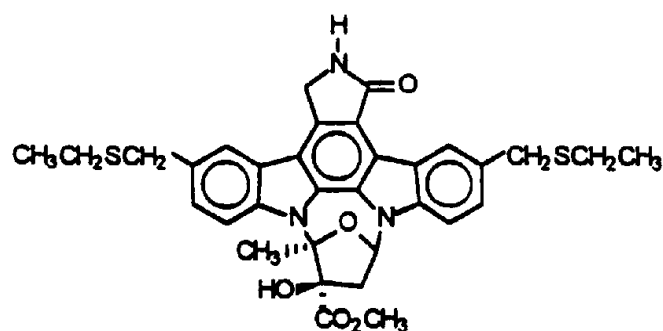
5 9.权利要求 8 的方法，其中所述毒性试剂选自致癌试剂、醇、金属、工业毒素、抗生素、食物污染物和医学污染物。

10.权利要求 7 的方法，其中所述外周神经病与全身性疾病有关。

11.权利要求 7 的方法，其中所述外周神经病与遗传获得性神经病有关。

10 12.缓解老年性痴呆病对神经元的有害影响的方法，所述神经元选自 GABA 能神经元和谷氨酸能神经元，所述方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效量的化合物 A，所述化合物 A 由下列分子式表示：

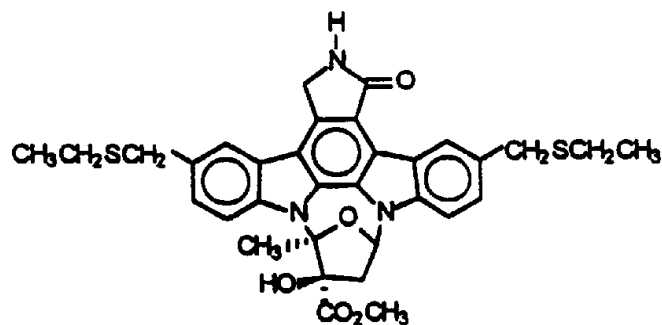
15



20

13.缓解帕金森氏症对多巴胺能神经元的有害影响的方法，所述方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效量的化合物 A，所述化合物 A 由下列分子式表示：

25



说明书

K-252A 衍生物用于治疗外周或中枢神经系统疾病以及细胞因子超量生产的用途

5

所属领域

本发明涉及 K-252a 的环取代衍生物, 该衍生物用于缓解各种疾病、失调和障碍之有害作用的方法。

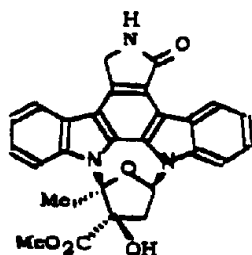
10

发明背景

I. 吲哚并呋唑 K-252a

K-252a 是一种含有吲哚并呋唑骨架的化合物[日本公开的未审查专利申请 41489/85(US 4555402)], 该化合物具有如式 I 所示的立体化学:

15



I

已经报道了 K-252a 非常有力地抑制蛋白激酶 C(PKC), 所述蛋白激酶 C 在细胞功能的调节中起重要的作用, 并具有各种活性例如抑制平滑肌收缩的作用(Jpn.J Pharmacol.43(Suppl.):284,1987), 抑制 5-羟色胺分泌的作用(生物化学生物物理研究通讯(Biochem. Biophys. Res. Commun.) 144:35,1987), 抑制轴突延长的作用(神经科学杂志(J.Neuroscience), 8:715,1988), 抑制组胺释放的作用(变态反应(Allergy), 43:100, 1988), 抑制平滑肌 MLCK(生物化学杂志(J. Biol. Chem.), 263:6215,1988), 抗炎作用(Acta Physiol. Hung., 80:423, 1992)和细胞存活活性(神经化学杂志(J. Neurochemistry), 64:1502,1995)。在试验细胞研究(Experimental Cell Research, 193:175-182,1991)中还公开了 K-252a 具有抑制 IL-2 产生的活性。

另外, 还报道了 K-252a 的衍生物具有 PKC 抑制活性, 抑制组胺释放的活性(日本公开的未审查专利申请 295588/88), 抗肿瘤活性(日本公开的未审查专利申请 168689/89(US,4877,776),WO 88/07045(US4923,986),WO

94/04541), 增加血小板的作用[WO94/06799 (EP630898A)], 血管减压剂活性(日本公开的未审查专利申请 120388/87), 提高胆碱能神经元功能的作用[WO94/02488 (US5461,146 和 US5621100)]以及对前列腺癌的治疗作用[WO94/27982(US5516771)]. 通过相应 staurosporine oximes 的 Beckmann 重排可以制备所选的含氨基的 trindene 化合物(WO97/05140).

吲哚并咔唑一般是亲脂的。由于该特征, 与蛋白质相比, 吲哚并咔唑能够相对容易地跨过生物膜。另外, 吲哚并咔唑类化合物在体内的半衰期通常也比蛋白质长。

除 K-252a 本身外, 还已合成了各种 K-252a 衍生物并检测了其活性。具有生物活性的 K-252a 衍生物是公开于 Lewis 等的美国专利 5461146 和 5621100 和 PCT 公开 WO94/02488 的化合物, 其中将其称为“化合物 II-51”。已经表明化合物 II-51 可增强胆碱能神经元、纹状体神经元和感觉神经元的功能。

15 II.神经变性疾病

帕金森氏症是一种神经变性疾病, 这种病与黑质纹状途径多巴胺能神经元的进行性和选择性损失有关(Agid, Lancet:337:1991)。给小鼠施用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)可导致多巴胺能神经元变性, 并可作为观察帕金森氏症的多巴胺能神经元损失和行为缺陷的动物模型。在人、猴和小鼠中, 外周施用 MPTP 可导致黑质纹状神经元体系的高度选择性变性(Heikkila 等, 科学(Science), 224: 1451-1453, 1984; Burns 等, 美国国家科学院进展(Proc. Natl. Acad. Sci.USA)80: 4546-4550, 1983)。

已经非常详细地表征了在 MPTP 小鼠模型中的神经变性。全身性施用 MPTP 可选择性地引起多巴胺含量(和代谢产物)的减少, 导致酪氨酸羟化酶活性的选择性降低以及鼠纹状体多巴胺能神经元中多巴胺摄入位点的选择性减少(Heikkila 等, 自然 311: 467-469, 1984a,b; Tipton 等, 神经化学 61: 1191-1206, 1993)。此作用是剂量依赖性的。最大损失发生于损伤后的 3-7 天内(Jackson-Lewis 等, 神经变性(Neurodegeneration)4: 257-269, 1995)。与其相应的神经末梢相比, 黑质中的多巴胺能细胞体对 MPTP 毒性不太敏感。在高 MPTP 剂量, 或多次注射 MPTP 时, 黑质内 TH 免疫阳性细胞的大量损失发生在一周内(Heikkila 等, 科学(Science), 224: 1451-

1453 , 1984 ; Jackson-Lewis 等, 神经变性(Neurodegeneration)4 : 257-269 , 1995)。因此, 在较低剂量的 MPTP 和损失后的短时间内, 在没有黑质酪氨酸羟化酶-阳性细胞损失的情况系下, 可以观察到纹状体损伤。这种时间变性顺序与在该疾病中观察到的相似。 MPTP 小鼠模型得到了承认并
5 被广泛用于帕金森氏症的研究。

在脑中, 利用 γ 氨基丁酸(GABA)作为神经递质的非胆碱能神经元(即 GABA 能神经元)是分布很广。例如可以在啮齿类动物的大细胞性下橄榄神经核(对应的人脑区域被称为 Meynert 神经核上颞基片), 对于注意和记忆功能很重要的基前脑(basal forebrain)区中发现非胆碱能神经元。对于基前脑中
10 GABA 能神经元的损伤可能也导致了神经变性疾病如老年性痴呆中的行为缺陷(Dekker 等, 神经科学和生物行为综述(Neurosci. and Biobehav. Rev.), 15 : 299-317 , 1991 ; Gallagher 等, 神经科学研讨会(Seminars in Neuroscience)6 : 351-358 , 1994 ; Torres 等, 神经科学(Neuroscience)63 : 95-122 , 1994)。

15 在多种中枢神经系统疾病、特别是老年性痴呆中会发生基前脑中神经元的死亡(Arendt 等, Acta Neuropathol(Berl.)61:101-108,1983; Iraizoz 等, 神经科学 41 : 33-40 , 1991 ; Vogels 等, 衰老的神经生物学(Neurobiol. Aging),11:3-13,1990)。在所述神经元细胞死亡中一种影响因素是谷氨酸的兴奋毒性, 即过量谷氨酸对神经元的过度刺激作用(Choi, 神经元
20 (Neuron),1:623-634,1988)。因此, 老年性痴呆病的数种模型均使用谷氨酸或谷氨酸类似物以便在发生神经元死亡的基前脑区, 即大细胞性下橄榄神经核(nucleus basalis magnocellularis)产生兴奋毒性死亡(Wenk, 脑行为(Beh. Brain),72:17-24,1996)。

老年性痴呆病的神经元病理学首先发现于内嗅皮质, 而且随该疾病的发展, 在该区域内神经元的损失变得越来越严重(Braak 等, Acta Neuropathol.82:239-259,1991; Hyman 等, Ann. Neurol.20:472-481,1986)。内嗅皮质层 2 中的神经元伸展至海马的齿状回, 而且所述神经元途径在记忆功能中起重要作用(Levisohn 等, Brain Res.564:230-244,1991; Olton 等, 脑研究 139 : 295-308 , 1978 ; Steward 等, Brain Res. Bull.2:41-48,1977)。
25 内嗅皮质层 2 中的神经元与大脑皮质中的许多其他神经元一样, 均使用谷氨酸作为神经递质(Mattson 等, 神经元 1 : 865-875 , 1988 ; White 等,

自然 270: 356-357, 1977)。因此, 内嗅皮质中谷氨酸能神经元的损失可导致老年性痴呆病和其他神经疾病中所见到的行为缺陷。

III. 外周神经病

5 外周神经病通常指影响外周神经的疾病, 最常见的是运动、感觉、感觉运动或自主神经功能障碍性疾病之一或组合。外周神经病所表现出的多种形态学可以归因于同样多的病因。例如外周神经病可以是遗传获得性的, 可以起因于全身性疾病, 或者可以是毒性试剂诱发的。引起神经毒性的一些毒性试剂是治疗药物、抗肿瘤药物、食物或药物中所含的污染物以及环境和工业污染物。

具体地讲, 已知引起感觉和/或运动神经病的化疗药物包括长春新碱, 一种用于治疗血液恶性肿瘤和肉瘤的抗肿瘤形成药物。神经毒性是剂量相关性的, 表现为肠运动能力降低和外周神经病, 特别是在手和脚的远端肌肉中, 体位性低血压和膀胱的张力缺失。用紫杉醇和顺铂也会出现类似的问题(Mollman, 1990, New Eng. Jour. Med.322:126-127), 尽管可以用神经生长因子(NGF)缓解顺铂引起的神经毒性(Apfel 等, 1992, Annals of Neurology31:76-80)。尽管在不使用神经毒性药物后, 神经毒性有时是可逆转的, 但是这种恢复是一种非常缓慢的过程(Legha,1986,Medical Toxicology1:421-427; Olesen 等, 1991, Drug Safety6:302-314)。

20 有许多遗传性外周神经病, 包括遗传性共济失调性多发性神经炎样病, A- β 脂蛋白血症(A-betalipoproteinemia), 高密度脂蛋白缺乏病, Krabbe's 病, 异染色性脑白质障碍症, 酰基鞘氨醇己三糖糖苷酶缺乏, Dejerine-Sottas 病等。在所有遗传性神经病中目前为止, 最常见的是 Charcot-Marie-Tooth 病(另参见, 美国专利 5420112 有关外周神经病的其他资料)。

IV. 细胞因子

已知肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)是与体内许多炎症和代谢过程有关的多肽。涉及 TNF- α 在炎症疾病包括脓毒性休克中的作用的综述参见 Ann.Rev.Immunol.7:625 (1980)和 Clinical Trials for the Treatment of Sepsis, Sibbald, W.J. and Vincent,J.-L(Eds.)Springer-Verlag Berlin

Heidelberg 1995。通常认为,一些疾病包括脓毒性休克(Spooner 等, Clinical Immunology and Immunopathology,62:pS11(1992))和下列各种其他过敏性和炎性疾病均与 TNF- α 的超量生产或不适宜的生产有关: 所述疾病包括但不限于类风湿性关节炎, 过敏性鼻炎、皮炎和炎性肠疾病和其他自身免疫性疾病。免疫学研究(Immunol. Res.)10:122 (1991),科学 229: 896(1985)和美国科学院研究进展 89: 7375(1992)。

发明概述

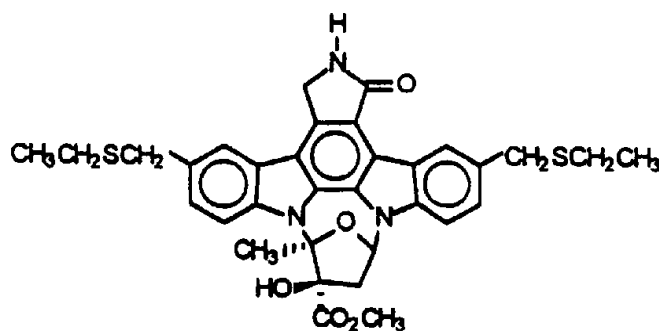
总之, 本发明涉及用治疗有效量的化合物 A 治疗需要的患者, 以缓解各种疾病、失调和疾病之有害作用的方法。

更具体地讲, 本发明涉及通过提高哺乳动物中多巴胺能、GABA 能或谷氨酸能神经元的功能或存活来治疗病症的有害影响的方法, 所述方法包括将神经元与化合物 A 接触, 所述病症可导致或引起特定神经元的死亡或导致或引起特定神经元功能的抑制。通常, 发现神经元的哺乳动物是人。通常, 与化合物 A 接触的多巴胺能、GABA 能或谷氨酸能神经元带有因神经变性性疾病而导致的功能损伤, 或者有死亡的危险。通常神经变性性疾病是帕金森氏症或老年性痴呆症。

更具体地讲, 本发明还涉及减少外周神经病的方法, 损伤方法包括给哺乳动物施用减少神经病有效量的化合物 A。

尽管已经报道了吲哚并吡唑化合物 K-252a 可降低因施用内毒素而引起的致死现象, 但将这种能力归于 K-252a 抑制蛋白激酶, 特别是蛋白激酶 C 的能力(Inaba 等, Jpn.J.Surg.23:234(1993))。意想不到地发现化合物 A 对 PKC 几乎没有或没有抑制活性, 但作为 TNF- α 产生和细胞因子 IL-1 β 产生抑制剂, 化合物 A 有令人惊奇地好的活性。因此, 具体地讲, 本发明还涉及在哺乳动物中抑制 TNF- α 和 IL-1 β 产生的方法已及治疗或缓解炎性病症的方法, 损伤方法包括给所述哺乳动物施用有效量的化合物 A 和其可药用盐及可药用载体, 所述病症包括但不限于脓毒性休克、类风湿性关节炎、皮炎和炎性肠病及其他自身免疫性疾病。

本文所用的“化合物 A”指具有如下所示化学结构的化合物:



化合物 A 也称为化合物 II-51(Lewis 等, 美国专利 5461146 和 5621100; WO94/02488)。

10 本文所用“缓解”指治疗性地改进和/或治疗性地降低和/或有更好的治疗耐受性。

本文所用“有害的”指损伤和/或有害的和/或负面的。

当用于修饰 TNF- α 和 IL-1 β 时, 本文所用的词“超量生产”指可引起有害病症的 TNF- α 和 IL-1 β 的产生, 损伤病症例如脓毒性休克、过敏性疾
15 病, 炎性疾病等。

本文所用术语“抑制”指同不与化合物 A 接触的相应物质相比, 化合物 A 的存在对于减少和/或抑制和/或防止与化合物 A 接触之物质的产生有更大的影响。

本文所用术语“提高”指同不与化合物 A 接触的相应神经元相比, 化合物 A 的存在对于与化合物 A 接触之特定神经元的功能和/或存活有更大的影响。例如, 但不是为了限制, 就例如多巴胺能神经元的存活而言, 如果被治疗的种群比未治疗的种群有更长的功能期, 与不存在化合物 A 时的多巴胺能神经元种群相比, 化合物 A 可显著提高存在死亡危险(由于例如损伤、疾病、变性性疾病或自然发展)的多巴胺能神经元种群的功能。
20

25 本文所用“多巴胺能神经元”指利用多巴胺为神经递质的神经元。

本文所用“GABA 能神经元”指利用 γ 氨基丁酸为神经递质的神经元。

本文所用“谷氨酸能神经元”指利用谷氨酸为神经递质的神经元。

本文所用“nbm”指大细胞性下橄榄神经核(nucleus basalis magnocellularis)。

30 除非特别说明, 本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域普通技术人员所理解的相同的含义。尽管与本文所述相似或等同的方

法和材料也可用于实施或检测本发明，将优选的方法和材料描述如下。本文所涉及的所有文献、专利申请、专利和其他参考资料均全文插入本文作为参考。在有矛盾的情况下，以本发明的文本包括定义为准。除非另外说明，本文所述的材料、方法和实施例仅是说明性的，而不是为了限制目的。

5 本发明的各种特征和优点从下列详细描述和权利要求中可以是显而易见的。

附图说明

图 1 图示说明化合物 A 不是单胺氧化酶 A 抑制剂。氯吉灵的 IC_{50} 是 21nm。正三角，氯吉灵；倒三角，化合物 A；正方形 L-司立吉林。

图 2 图示说明化合物 A 不是单胺氧化酶 B 抑制剂。氯吉灵的 IC_{50} 是 21nm。正三角，氯吉灵；倒三角，化合物 A；正方形 L-司立吉林。

图 3 的直方图示在 Newman-keults 试验中，与仅接受赋形剂(黑柱)的疾患动物相比，接受化合物 A(白柱)动物在损伤的 nbm 的向嘴侧部分(在该损伤中点上方 400 μ m)有显著多的氟-金-标记的神经元。* = $P < 0.05$ 。

图 4 的直方图示正常对照动物，假外科手术动物，外科性损伤但仅接受赋形剂(“Les”)的动物以及以每隔一天 0.1mg/kg 的剂量接受化合物 A 的外科性损伤动物(“0.1”)在奖赏交替任务的下迷宫中所犯错误的总数。在 Newman-keults 试验中各组中动物数在括号中给出。与假相比* = $P < 0.05$ ，与 Les 相比** = $P < 0.01$ 。

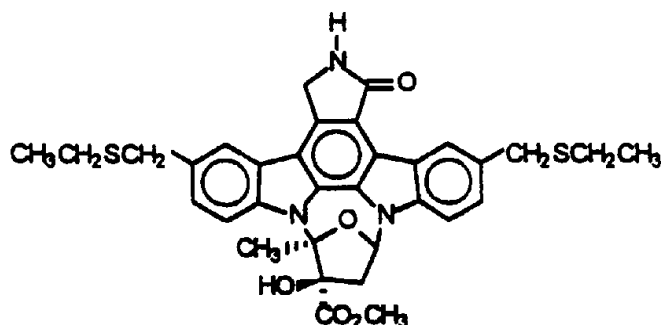
图 5 显示了化合物 A 对丙烯酰胺-诱导的外周神经病的效果。

发明详述

总而言之，本发明涉及用治疗有效量化合物 A 通过治疗需要的主体来缓解各种病症之有害作用的方法。

本发明提供了通过提高哺乳动物中枢神经系统具体类型之神经元的功能或存活来治疗病症之有害影响的方法，由于所述病症而对有死亡危险之神经元的功能和/或存活有负面影响。更具体地讲，本发明提供了通过给哺乳动物施用化合物 A 来提高哺乳动物多巴胺能神经元、GABA 能神经元和谷氨酸能神经元之功能或存活的方法，所述化合物 A 是具有下列化学结构式的一种环取代的 K-252a 衍生物：

5



化合物 A

多巴胺能神经元、GABA 能神经元和谷氨酸能神经元在哺乳动物中枢
 10 神经系统中非产普遍。在中枢神经系统的一种或多种神经变性疾病中，
 这三种神经元细胞中的每种细胞的功能都受到损伤或甚至死亡。帕金森氏
 症涉及黑质纹状途径中多巴胺能神经元的进行性损伤。老年性痴呆病涉及
 各种类型神经元的死亡，包括在基前脑的 Meynert 的神经核 basalis 中，
 15 GABA 能神经元的死亡。老年性痴呆病还涉及内嗅皮质中谷氨酸能神经元的
 死亡。

治疗帕金森氏症或老年性痴呆病的一种方法是施用提高多巴胺能神经
 元、GABA 能神经元或谷氨酸能神经元之功能或存活的化合物。在生物检
 测和体内模型中，化合物 A 对于提高多巴胺能神经元、GABA 能神经元或
 谷氨酸能神经元之功能或存活有药理学活性。因此，本发明具有用于治疗
 20 帕金森氏症或老年性痴呆病的实用性。但是本发明不限于治疗这些疾病。
 本发明还包括化合物 A 用于改善除帕金森氏症或老年性痴呆病之外的其它
 原因所引起功能损伤或有死亡危险的多巴胺能神经元、GABA 能神经元或
 谷氨酸能神经元的功能或存活的用途。

本发明还涉及减少外周神经病的方法。该方法包括给哺乳动物施用减
 25 少神经病有效量的化合物 A。在各种优选的实施方案中，损伤哺乳动物是
 例如因使用化疗剂治疗肿瘤而发展了神经病的人或农用或家养哺乳动物。
 本领域技术人员可将化合物 A 以确实有效的方式施用；优选的给药方式是
 皮下注射。

本文所用的“外周神经病”指影响外周神经系统之一部分的疾病。本
 30 发明涉及用化合物 A 降低神经毒性，包括但不限于远端神经病或自主性神
 经病例如胃肠道运动性或膀胱的张力缺乏。

可用化合物 A 有效治疗的优选神经病包括与全身性疾病有关的神经病，例如 post-polio 综合征，遗传性获得性神经病例如 Charcot-Marie-Tooth 病；和因毒性试剂例如丙烯酰胺或化疗试剂例如长春新碱引起的神经病。

若将化合物 A 用于治疗因毒性试剂诱发的神经病，则可在与毒性试剂接触前、同时或之后或者施用化疗剂之前、过程中或之后，施用化合物 A。优选在重叠的治疗过程中，将化合物 A 和化疗剂分别以有效的时间间隔施用。在接触毒性试剂后或进行化疗后，给哺乳动物施用化合物 A 以恢复因神经毒性剂或化疗剂破坏的至少部分神经功能。化疗剂可以是引起神经毒性的任何化疗剂如长春新碱、紫杉醇、双脱氧肌苷或顺铂。

“毒性剂”或“神经毒性剂”指通过其化学作用损伤或抑制神经系统之组分的活性的物质。引起神经病的神经毒性剂的目录很长，包括但不限于肿瘤形成剂如长春新碱、长春碱、顺铂、紫杉醇或双脱氧化合物例如双脱氧肌苷；醇；金属；与职业或环境接触有关的工业毒素；食品或药物污染物；或过量的维生素 A、D 或 B6。尽管不完全，但在表 1 中给出了具有神经毒性负作用的化学化合物的一份大范围的目录，尽管不完全。尽管该目录提供了神经毒性化合物的实例，但该目录仅是为了举证，而不是为了限制本发明的范围。其他毒性试剂也可引起神经病并可通过本领域技术人员已知的方法表征。“与毒性试剂接触”指毒性试剂与本发明的哺乳动物接触。与毒性试剂接触可以通过直接施用例如通过食物、药物或治疗剂如化疗剂的消化或施用而发生，通过偶然的污染或通过环境接触例如空气或水接触而发生。

尽管体内引起外周神经病有各种不同的形态和原因，但是申请人认为化合物 A 是预防或治疗哺乳动物所述神经病的一种有效方法。

表 1

引起外周神经病的试剂

试剂	活性	试剂	活性
乙酰唑胺	利尿剂	丙咪嗪	抗抑郁剂
丙烯酰胺	絮凝剂、灌浆剂	吲哚美辛	抗炎药
阿霉素	抗肿瘤	无机铅	颜料中的有毒金属
醇(乙醇)	溶剂、用于消遣的物质	异烟肼	抗结核药
烯丙哌三嗪	呼吸兴奋药	锂	抗抑郁药

胺碘酮	抗心律失常药	甲汞	工业废物
两性霉素	抗微生物药	甲福明	抗糖尿病药
砒霜	除草剂、杀虫剂	甲基胂	合成中间体
金硫葡萄糖	抗风湿药	甲硝唑	抗原生动物药
巴比妥盐	抗惊厥剂、镇静剂	米索硝唑	放射增敏剂
泻鼠李	有毒的浆果	呋喃妥英	尿路杀菌药
氨基甲酸酯	杀虫剂	氟芥	抗肿瘤药, 神经毒气
二硫化碳(CS ₂)	工业品	一氧化氮	麻醉剂
氟霉素	抗菌剂	有机磷酸酯	杀虫剂
氟喹	抗疟药	硫塞嗪	抗惊厥药
消胆胺	降血脂药	青霉素	抗菌剂
顺铂	抗肿瘤药	环己哌啶	抗心律失常药
氯碘喹啉	抗阿米巴药, 抗菌素	心舒宁	抗心律失常药
考来替泊	降血脂药	苯妥英	抗惊厥药
秋水仙碱	抗痛风药	铂	药物成分
粘菌素	抗生素	扑米酮	抗惊厥药
环丝氨酸	抗菌素	甲基苄胂	抗肿瘤药
阿糖胞苷	抗肿瘤药	吡多醇	维生素 B6
氯苯砒	皮肤病、包括麻风病用药	氰酸钠	抗恶心药
双脱氧胞苷	抗肿瘤药	链霉素	抗生素
双脱氧肌苷	抗肿瘤药	磺酰胺	抗菌素
双脱氧胸苷	抗病毒药	苏拉明	抗肿瘤药
双硫仑	抗酒精中毒药	他莫昔芬	抗肿瘤药
阿霉素	抗病毒药	紫杉酚	抗肿瘤药
乙胺丁醇	抗菌素	酞胺哌啶酮	抗麻风药
乙硫异烟胺	抗菌素	铊	灭鼠药
格鲁米特	镇静催眠药	氯苯蝶啶	利尿药
金	抗风湿药	三甲基锡	有毒金属
hexacarbons	溶剂	L-色氨酸	健康食品添加剂

激素类避孕药		长春新碱	抗肿瘤药
六羟甲基蜜胺	防火剂、防皱剂	长春碱	抗肿瘤药
胍苯吡嗪	抗高血压药	长春地辛	抗肿瘤药
羟氯喹	抗风湿药	维生素 A	兆剂量(mega doses)
		维生素 D	兆剂量(mega doses)

还表明化合物 A 可抑制细胞因子 TNF- α 的产生, 尽管化合物 A 几乎没有或没有 PKC 抑制活性。化合物 A 还可抑制细胞因子 IL-1 β 的产生。TNF- α 的产生与各种病症有关, 以致通过使用化合物 A 而产生的抑制作用可给需要进行所述 TNF- α 产生抑制的主体提供好处。

5 因此, 可将化合物用于在哺乳动物中抑制 TNF- α 的产生和/或用于治疗或缓解炎症性病症的方法, 所述炎症性疾病包括但不限于脓毒性休克、类风湿性关节炎、骨关节炎、哮喘、支气管炎、慢性阻塞性气道病、牛皮癣、过敏性鼻炎、皮炎和炎症性肠疾病以及其他自身免疫性疾病, 该方法包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的化合物 A。

10 为了用于本发明, 通过与可药用非毒性赋形剂和载体混合, 可将化合物 A 配制成药物组合物。可制备所述组合物以用于各种途径的给药。给药途径和优选剂量形式包括如下: 胃肠外, 优选以液体溶液或悬浮液的形式; 口服, 优选以片剂或胶囊的形式; 鼻内, 特别优选以粉末剂、鼻滴剂的形式; 经皮, 例如跨皮贴剂。

15 可将组合物 A 以单位剂量形式方便地给药并可用药理学领域熟知的方法, 例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co. Easton, PA, 1908) 中描述的方法制备所述组合物 A。用于胃肠外给药的制剂可含有常规赋形剂无菌水或盐, 聚二醇如聚乙二醇, 油和植物油, 氢氟等。具体地讲, 生物可相容的, 生物可降解的丙交酯聚合物, 丙交酯/乙交酯共聚物

20 或聚氧乙烯-聚丙烯共聚物是控制活性化合物释放的有用的赋形剂。可用于化合物 A 的其他的胃肠外传递系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入的输注系统和脂质体。用于吸入给药的制剂含有赋形剂例如乳糖, 或可以是含例如乳糖的水溶液, 或可以是含例如聚氧乙烯-9-十二烷基醚、甘氨酸胆酸盐和脱氧胆酸盐的水溶液, 或用于以鼻滴剂形式给药的油状溶液, 或是作为鼻内给药的凝胶。用于胃肠外给药的制剂还可含有用于

25 颊给药的甘氨酸胆酸盐、用于直肠给药的水杨酸盐, 或用于阴道给药的柠檬

酸。用于透皮贴剂的制剂优选为亲脂乳液。

化合物 A 可作为单活性成份而用于药物组合物。或者，其也可与其它活性成份联用，如：促进疾病的神经元存活或轴索再生的生长因子联用。

本发明的药用组合物中的化合物 A 的浓度是可变的。其基于诸如待给药的总剂量以及给药途径等因素。一般，化合物 A 以溶于水性生理缓冲液的溶液，浓度 0.1 到 10 % w/v，而用于非经肠给药。一般剂量为每天每公斤体重约 1 μ g/kg-1g/kg；优选为每天每公斤体重 0.01mg/kg-100mg/kg。待给药的化合物 A 的优选剂量可能基于变量如：疾病的类型和进展程度，具体病人的总健康状况，化合物 A 对所治具体疾病的相对效率，所用的具体剂型，和其给药途径。

用于本发明的化合物 A 优选地按照 Lewis 等美国专利 No.5,461,146 公开的方法制得。

本发明通过下列实施例进一步说明。这些实施例既非限制本发明的范围，也非限制所附权利要求的范围。

实施例

实施例 1

对多巴胺能神经元的药理学活性

对小鼠中 MPTP-损伤的多巴胺能神经元(MPTP 小鼠模型)用化合物 A 完成试验。给 C57 黑色小鼠皮下施用单剂量 MPTP(20mg/kg)使纹状体酪氨酸羟化酶活性损失约 60 %。每天给所述 MPTP-处理的小鼠施用 0.01-10mg/kg(皮下)的化合物 A，降低了纹状体酪氨酸羟化酶活性的损失。这些数据列于表 2。

表 2

在低剂量 MPTP-处理的小鼠中，纹状体酪氨酸羟化酶(TH)活性^a

处理	纹状体 TH 活性 ($\pm$ SEM)	未损伤对照的 %
未损伤的	19.06 $\pm$ 1.06	100 $\pm$ 5.6
MPTP - 损伤的	7.40 $\pm$ 1.07	39 $\pm$ 5.6
MPTP 损伤的(载体)	6.99 $\pm$ 0.75	37 $\pm$ 4.0
MPTP 损伤的+化合物 A		

(0.01mg/kg)	7.76±1.23	41±5.3
(0.03mg/kg)	10.48±0.92*	55±3.9
(0.10mg/kg)	11.51±0.80*	60±6.5*
(0.30mg/kg)	11.89±1.34*	62±5.0*
(1.0 mg/kg)	10.39±1.39*	54±7.0*
(3.0mg/kg)	9.66±1.10	51±5.8
(10.0mg/kg)	9.77±0.70	51±3.7

^a 三组剂量-反应试验的平均值。

在第一次注射化合物 A 后 4-6 小时，用 MPTP(20mg/kg；皮下)处理小鼠。然后每天注射化合物 A 直到试验结束，所述试验为期 7 天。评估纹状体的酪氨酸羟化酶活性。星号表示统计学上是显著的，与 MPTP-载体处理对照动物的差异(p<0.05)。

在另一组试验中，用高剂量 MPTP-小鼠模型评估化合物 A 的活性。注射一次 40mg/kg MPTP，在注射后 7 天，使纹状体酪氨酸羟化酶活性损失了 95 %。每体以 0.03-3.0mg/kg 的剂量施用化合物 A 以剂量依赖的方式降低了损伤的程度。这些数据列于表 3。

表 3

在高剂量 MPTP-处理的小鼠中，纹状体酪氨酸羟化酶(TH)活性^a

处理	纹状体 TH 活性 (±SEM)	未损伤对照的 %
未损伤的	23.1±1.6	100±7.0
MPTP - 损伤的(载体)	1.6±0.6	7±3.0
MPTP - 损伤的 + 化合物 A		
(0.03mg/kg)	1.8±0.6	8±2.5
(0.3mg/kg)	2.7±0.6	12±2.5
3.0mg/kg	5.3±1.8*	23±8.0*

^a 数据来自一个试验。

在第一次注射化合物 A 后 4-6 小时，用 MPTP(40mg/kg；皮下)处理小鼠。然后每天注射化合物 A 直到试验结束，所述试验为期 7 天。评估纹状

体的酪氨酸羟化酶活性。星号表示统计学上是显著的，与 MPTP-载体处理对照动物的差异($p<0.05$)。

5 MPTP-介导的多巴胺能毒性依赖于 MAO 介导的 MPTP 向 MPP^+ (1-甲基-4-苯基吡啶鎓离子)的转化和多巴胺能神经元对 MPP^+ 的摄入情况。化合物在 MPTP-小鼠模型中具有活性表明该化合物不是 MAO 抑制剂或多巴胺摄入抑制剂。已发现化合物 A 在体外不抑制单胺氧化酶 A 或 B(图 1 和 2)或阻断神经末梢摄入儿茶酚胺，这表明该化合物不会抑制 MPTP 向 MPP^+ 的代谢性转化或抑制多巴胺能神经元摄入 MPP^+ 的活性。

10 这些表明化合物 A 在 MPTP-小鼠多巴胺能损伤模型中之效力的数据说明了化合物 A 在治疗神经变性疾病如帕金森氏症中的实用性。

实施例 2

对 GABA 能神经元的药理学活性

15 用熟知的鹅膏蕈氨酸损伤模型，检测化合物 A 抑制大细胞性下橄榄神经核中 GABA 能神经元减少(如提高存活)的能力。已知鹅膏蕈氨酸(一种兴奋毒素)可减少在 nbm 区中 GABA-表达的神经元数(Lindefors 等, *Neurosci. Lett.*, 135:262-264,1992; Shaugnessy 等 *Brain Res.*,637:15-26,1994)。

20 将鹅膏蕈氨酸(5.0g)注射至成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠 nbm 的一侧。在损伤后 18 小时，开始经皮下注射给大鼠施用化合物 A (0.03mg/kg)，隔日一此，继续至损伤后 18 天。然后收集整个 nbm 嘴侧-尾(rostral-caudal extent)的组织切片，加工后检测谷氨酸脱羧酶，一中生物合成 GABA 所需的酶。然后在整个大细胞性下橄榄神经核的前侧-尾区计数表达谷氨酸脱羧酶的神经元数，在该区域，很容易将表达谷氨酸脱羧酶的 nbm 神经元与相邻结构(苍白球中部和前侧的白质)中表达谷氨酸脱羧酶的神经元区分开。将结果表示为相对于对侧，未损伤侧，在损伤侧上表达谷氨酸脱羧酶之神经元的百分比。分别计算嘴侧 nbm，中部-nbm 和尾-nbm 的结果。

25 与仅接受载体的动物中的 34 % (± 19 s.e.m)相比，在接受化合物 A 之动物的嘴侧 nbm 中，谷氨酸脱羧酶神经元的平均百分比为 78 % (± 16 s.e.m)，用 t 试验分析，有显著差异($p<0.05$)。在中部-nbm 和尾-nbm 中，用化合物 A 处理的动物与仅接受载体的动物(对照)之间没有显著差异。

这些结果表明化合物 A 保护 GABA 能神经元免于因兴奋性毒性损伤而

引起的 GABA 能神经元损失，因此对所述神经元种群有神经营养作用。

实施例 3

对 nbm 神经元的药理学活性

5 为了直接检测化合物 A 预防兴奋性神经元死亡的能力，首先用长寿命的标记物标记成年 Sprague-Dawley 大鼠中的 nbm 神经元。所述标记通过注射 Fluoro-Gold(FG)来完成，FG 是一种由神经末梢吸收并运输回细胞(Book 等, J.Neuropath. Exp. Neurology, 53:95-102,1994)，进入前和顶皮质内 nbm 神经元靶区的神经元示踪物。7-10 天后，用 5 μ g 鹅膏蕈氨酸，动物接受单
10 侧 nbm 损伤。所述损伤后开始 18 小时，每隔一天，给动物皮下注射化合物 A(0.03mg/kg)直到损伤后 18 天。收集脑两侧 nbm 的整个前部-尾区的组织切片，计数带 FG 标记的 nbm 神经元数。用标准方法校正计数值的大小差异，并将结果表示为相对于脑未损伤侧 nbm 中的标记神经元数，在每个动物损伤侧 nbm 中的标记神经元数的百分比。

15 与仅接受载体的损伤动物相比，接受化合物 A 的动物在损伤侧 nbm 前部(距损伤中点 400 μ m 以上)中的 FG-标记神经元数更多(图 3)。在损伤中部和损伤的尾部，化合物 A 的作用下降。

这些结果直接表明化合物 A 可抑制因兴奋性毒性损伤而引起的 nbm 中预标记神经元的损失。

20

实施例 4

短期施用化合物 A 后的长期功能改善

首先用标准奖赏-交替 T 迷宫任务(maze task)(Hepler 等, 神经科学杂志 (J. Neurosci.),5:866-873,1985)训练成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠的另一种反
25 应。在损伤后开始 18 小时，每隔一天，动物经皮下注射接受化合物 A(0.1mg/kg)直到损伤后 12 天。最后一次注射 24 小时后，每天一次将动物放在迷宫中，直到其交替行为(alternation performance)达到手术前的水平，该过程需要 3-10 天。达到标准后，不再对动物进行 8-10 周的检测。再次将动物放在 T 迷宫中的点，每天一次，直到动物手术前的水平。在图 4 中列
30 出了在该试验中，动物犯错误的总次数。与未接受手术的正常动物或接受假手术的动物相比，仅接受受体的损伤动物犯的错误显著较多，而预先接

受 10-12 周化合物 A 的损伤动物与正常动物没有差异。

这些结果表明在给药停止后数月，就注意力或记忆力而言，化合物 A 在行为反应改善中，产生了慢性改善作用。

5 实施例 5

化合物 A 在内嗅皮质损伤模型(Entorhinal Cortex Lesion Model)中的效力

内嗅皮质层 2 中的含谷氨酸神经元伸至齿状回的分子层，它们在此于齿状回粒细胞的树突上形成突触。通过兴奋性毒素 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 的趋实体性注射，在内嗅皮质层 2 中产生损伤。在戊巴比妥钠麻醉下，大鼠在内嗅皮质的两个位点注射了 NMDA(15nmol/位点)。两周后，将大鼠杀死并用 50nM 硫化钠溶液灌注取出大脑，在水平面以 40 μ m 的厚度切片，并用 Cresyl 紫或 Timm's 染色。用 Cresyl 紫染色的切片评估内嗅皮质层 2 中神经元的存活，用 Timm's 染色的切片，测量齿状回分子层中轴突末端的完整性。

注射 NMDA 对内嗅层 2 的破坏达到 62 $\pm$ 11 % (s.e.m)，使齿状回中间分子层的面积减少了 19 $\pm$ 6 % (s.e.m)。用化合物 A(1mg/kg，皮下)每天进行治疗，在注射 NMDA 后，立即注射化合物 A，使内嗅层 2 神经元的损失减少到 22 $\pm$ 10 % (s.e.m)($p < 0.05$, t 试验)并防止了中分子层面积的减少($p < 0.05$, t 试验)。因此，化合物 A 可以保护内嗅皮质中的神经元不受兴奋性毒性损伤并保持齿状回中其轴突末端的完整性。

这些数据表明了化合物 A 在保护内嗅皮质中谷氨酸能神经元方面的效力。已经表明动物模型中内嗅皮质的损伤产生了老年性痴呆病中的记忆力缺陷和这些神经元的严重退化。这说明化合物 A 在治疗涉及谷氨酸能神经元以及大脑皮质神经元损失或损伤的神经性疾病(包括但不限于老年性痴呆病、中风和头创伤)中是有用的。

实施例 6

化合物 A 对丙烯酰胺-诱发的外周神经病的作用

丙烯酰胺在人和动物中产生“变性”中枢-外周远端神经病。所述损伤是一种混合的感觉/运动神经病，其在人中的特征是虚弱、震颤和共济失调。

在动物中，丙烯酰胺引起行为(感觉、运动和本体感受)组织病理学、电生理学方面的变化和体重减轻。在外周中，丙烯酰胺易影响直径大、长的轴突，Ab 纤维。在大鼠中，如用增加的着地足伸展(landing foot spread(LFS))，一种本体感受测量法测量的，施用丙烯酰胺引起轴突病。

- 5 丙烯酰胺诱发的神经病是一种化学诱导的毒性模型。它与其他化学诱导的模型(如化疗模型)的不同之处在于：周期相对较短(3 周)动物相对较健康。丙烯酰胺不会产生大规模的全身毒性。

使用在试验开始时体重为 250g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠。每周三次，连续施用三周丙烯酰胺(50mg/kg，腹膜内)。使动物从 30 厘米的高度
10 跌下并记录后脚之间的距离(Edwards, P.M. and Parker, V. H. (1977) “用于评估大鼠丙烯酰胺神经病的一种简单、灵敏客观的方法”，毒理学应用药理学 (Toxicol Appl. Pharmacol.)40:589-591)。在试验过程中每天施用一此化合物 A(0.1，0.3 或 1.0mg/kg，皮下，用 5 % 溶液)。

丙烯酰胺处理动物的 LFS 比载体处理的动物有较大的距离。化合物
15 A(0.3mg/kg/天)减小了因丙烯酰胺产生的 LFS 增加的程度(图 5)。

这些数据表明化合物 A 可用于治疗外周神经病。

实施例 7

化合物 A 体外不能抑制蛋白激酶 C

- 20 蛋白激酶 C 试验和 K-252a 对蛋白激酶 C 的抑制作用公开于美国专利 4923986 和 Kase, H.等(编)，Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 293-296 页(1988)。利用基本相似的方法，发现 K-252a 抑制蛋白激酶 C，其 IC_{50} 为 $0.028\mu M$ ，而化合物 A 的 IC_{50} 为 $16.0\mu M$ ，即活性低 570 倍。作为 TNF- α 抑制剂，化合物 A 的 IC_{50} 为 139nM，而作为 IL-1 β 产生的抑制剂， IC_{50} 为
25 261nM，在这些浓度，作为蛋白激酶 C 抑制剂，化合物 A 没有活性。

实施例 8

化合物 A 体为对 TNF- α 和 IL-1 β 产生的抑制作用

- 按照下文所述，用标准体外药理学检测方法说明化合物 A 抑制 TNF- α
30 诱导的能力。将含 4mM 化合物 A 的 100 % DMSO 的储备液于 4 °C 贮存。
细胞培养基 RPMI1640(Media Tech, Herndon, Va)和胎牛血清(Hyclone, Logan,

UT)组成试验培养基。使用来自大肠杆菌血清型 0111 的脂多糖(LPS)(Sigma, St. Louis, MO); B4, 用三氯乙酸提取的。制备 LPS 储备液并于 4 °C 贮存在磷酸盐缓冲的盐(PBS)中。用于检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和 IL-1 β 的 ELISA 试剂盒购自 Boehringer-Mannheim(Indianapolis, IN), 并按照制造商的说明使用。从美国典型培养物收集中心获得 THP-1 细胞, 一中人单核细胞-衍生的细胞系(ATCC TIB202)。37 °C, 在 5 % 二氧化碳: 95 % 空气的湿润环境中, 使细胞生长于含 10 % 胎牛血清的 RPMI 1640(培养基)中。用 24 孔培养平板(Nunc)完成试验, 每孔在 1ml 培养基中含 5×10^5 THP-1 细胞。将细胞与 2 μ g/ml LPS 一起培养以诱导 TNF- α 。3 小时的培养期后, 将细胞和培养基以 1000 xg 离心 5 分钟, 将所得的上清液或者立即用于 TNF- α 或者贮存于-70 °C, 用于以后的检测。用 ELISA 试验测量培养基样品的 TNF- α 和 IL-1 β 含量。

为了检测化合物 A 抑制 TNF- α 诱导的能力, 在加入 LPS 前, 将细胞与不同浓度的化合物 A 一起保温。稀释化合物以便在 DMSO 在细胞培养基中的浓度不超过 0.1%。按上述检测化合物 A 抑制 TNF- α 和 IL-1 β 产生的能力。

实施例 9

将 60 只雌性 C57BL 小鼠(4-6 周龄)分成 6 组, 每组 10 只动物。三组(1, 3, 5)经腹膜内施用 200 μ l/小鼠的载体(含 0.1% TEA(四乙基盐酸铵)的 PBS)。另外三组(2, 4, 6)接受载体(含 10 % 12-羟基硬脂酸乙酯的 PBS; 溶液)的化合物 A 溶液(30mg/kg/200 μ l, 腹膜内)。2 小时后, 通过腹膜内给动物施用 0.1mg/kgLPS(组 1 和 2), 0.5mg/kgLPS(组 3 和 4)以及 1.0mg/kgLPS(组 5 和 6)。施用 LPS2 小时后, 将所有动物杀死, 收集血浆样品并检测其 TNF- α 和 IL-1 β 的含量。按实施例 8 所述完成检测。

将数据总结于表 4 中。括号中的数字是上述组号。N 表示得到血浆测量值的动物数。ND = 未做。

表 4

LPS 剂量 mg/4 鼠, ip	TNF- α (pg/ml) 载体 化合物 A	IL-1 β (pg/ml) 载体 化合物 A
0.1	(1) (2)	ND ND

	6129±676 N=10	2714±449* N=10		
0.5	(3) 7141±1113 N=9	(4) 3766±375* N=7	ND	ND
1.0	(5) 3745±610 N=8	(6) 2399±1399 N=9	(5) 300±87 N=8	(6) 59±19* N=8

*表示与赋形剂治疗对照的统计学差异 ($p<0.05$)

如表 4 中所示, 给小鼠施用 LPS 使这些小鼠产生 TNF- α , 用化合物预处理 2 小时后, 显著抑制了产生的 TNF- α 量。预施用化合物 A 也显著抑制了 IL-1 β 的产生, 这种显著抑制作用是对施用 1.0mg/kgLPS 产生的反应。

5

实施例 10

在小鼠中防止 LPS 诱导的死亡

将 40 只小鼠分成三组, 两组有 10 只小鼠, 一组有 20 只小鼠。腹膜内施用载体、LPS 和化合物 A。组 1(n=10)小鼠在 0 时接受载体(LPS 的磷酸盐缓冲的盐, 200 μ l/小鼠), 在 2 小时后接受化合物 A 的载体(200 μ l/小鼠), 组 2(n=10)小鼠在 0 时接受化合物 A 的载体(200 μ l/小鼠), 2 小时后接受 LPS(200 μ l/小鼠中 2mg)。组 3(n=20)在 0 时接受化合物 A(200 μ l 载体中 30mg/kg), 2 小时后接受 LPS(200 μ l/小鼠中 2mg)。

施用 LPS 在 20 小时内引起 90 % 的死亡率, 在施用 42 小时后, 死亡率为 100 %。在接受 LPS 前 2 小时接受化合物 A 的动物组中, 施用 LPS 20 小时后的死亡率为 25 %, 施用 LPS42 小时后的死亡率为 75 %, 施用 LPS 一周后的死亡率为 80 %。用载体处理有很好的耐受性并且不会引起死亡。

本领域技术人员可以理解, 对本发明的优选实施方案可进行许多改变和修饰, 而且在不偏离本发明精神的情况下进行所述改变和修饰。因此, 所附的权利要求覆盖了在本发明精神和范围内的所有等同的变化。本专利说明书中引用的文献均插入本文作为参考。

说明书附图

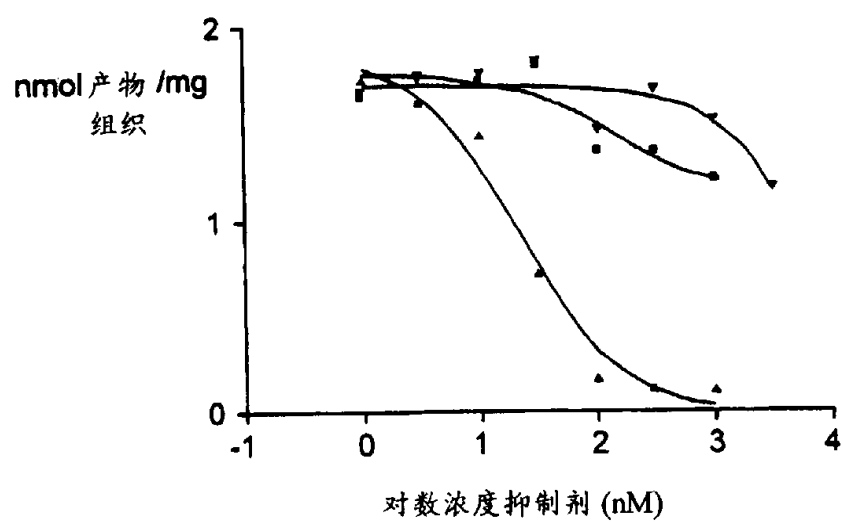


图 1

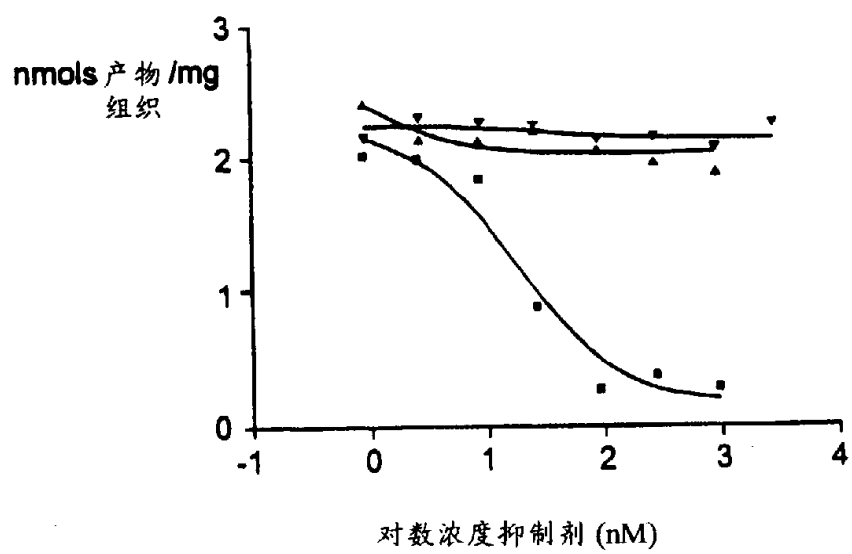


图 2

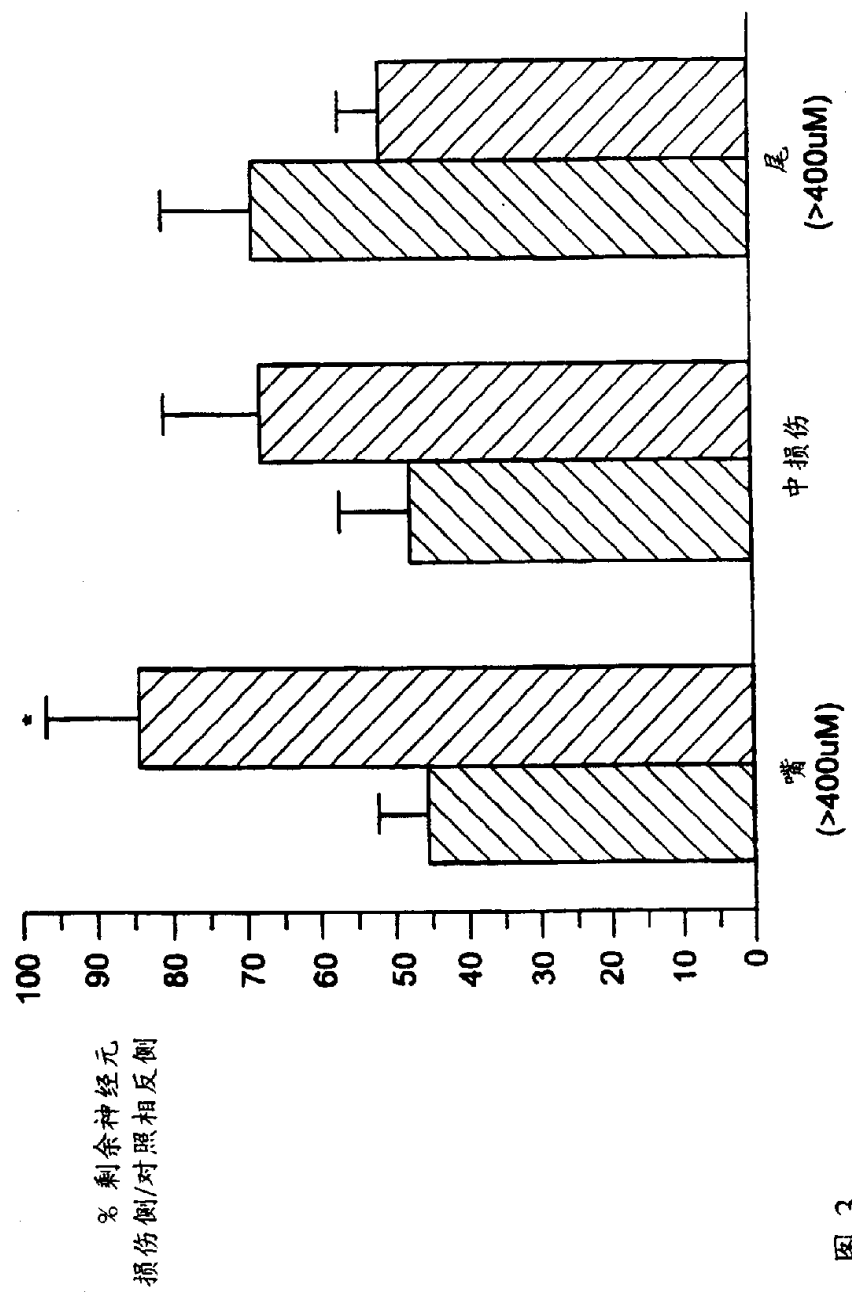


图 3

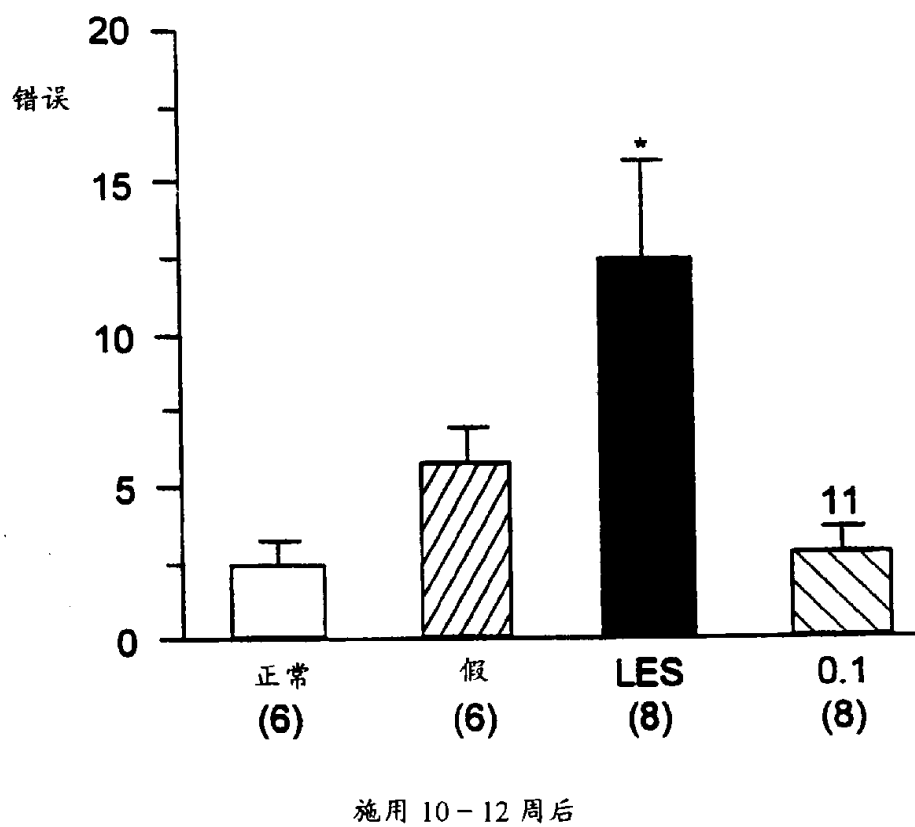
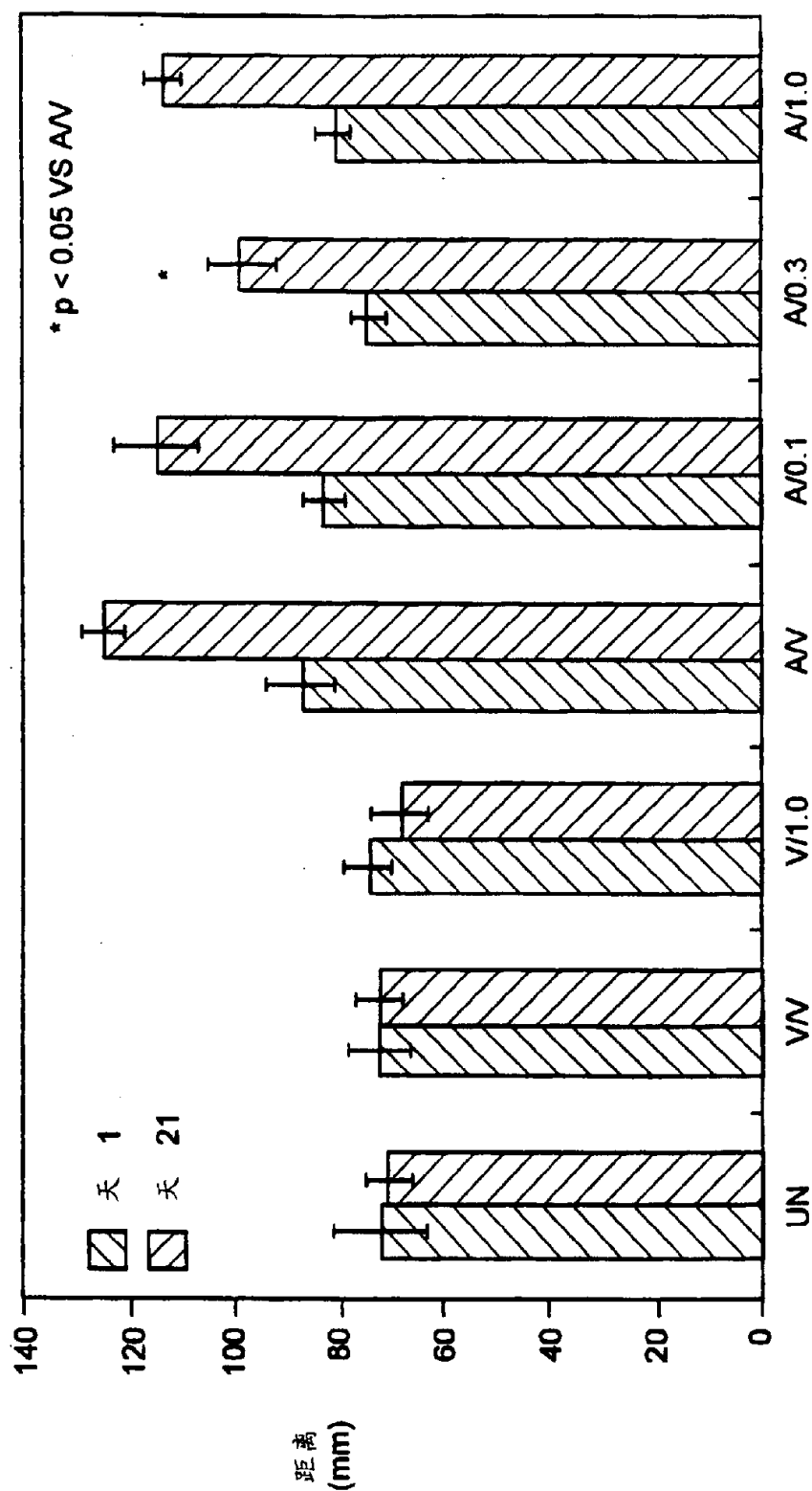


图 4

化合物A对丙烯酰胺诱导的外周神经病的效果 - 着地足伸延



UN = 未处理, V = 载体, A = 丙烯酰胺, 化合物A的剂量 mg/kg

图 5