[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/4152 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580027432.0

[43] 公开日 2007 年 7 月 18 日

[11] 公开号 CN 101001627A

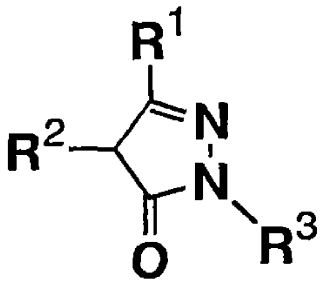
[22] 申请日 2005.8.10
[21] 申请号 200580027432.0
[30] 优先权
[32] 2004. 8.10 [33] JP [31] 233635/2004
[86] 国际申请 PCT/JP2005/014969 2005.8.10
[87] 国际公布 WO2006/016707 英 2006.2.16
[85] 进入国家阶段日期 2007.2.12
[71] 申请人 三菱制药株式会社
地址 日本大阪府
[72] 发明人 幸敏志 中野琢磨 铃木宏子
[74] 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司
代理人 丁业平 张天舒
权利要求书 10 页 说明书 28 页 附图 4 页

[54] 发明名称

用于治疗与缺血性卒中相关的脑血管疾病的吡唑啉酮化合物

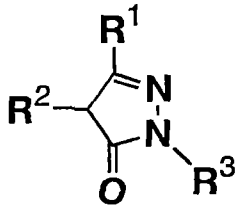
[57] 摘要

一种用于治疗与脑循环不足(例如缺血性卒中)相关的脑血管疾病的药物，该药物含有治疗有效量的结构式(I)所表示的吡唑啉酮化合物、或其可药用的盐、或其假多晶型物，其中所述结构式(I)，以控制剂量施用该药物，从而使其原形的血浆浓度在预定的时间段内保持恒定并且使该化合物可以表现出更好的效果。



(I)

1. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，该方法包括对需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐、或其假多晶型物、或所述假多晶型物的混合物，所述式（I）为：



(I)

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起可形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

并且其中，对给药剂量加以控制，以快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度，并基本持续地保持该化合物原形的治疗有效的血浆浓度。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中对所述剂量加以控制，使得在给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的血浆

浓度为约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，并使得在以维持剂量给药开始后最长达到约 120 小时的时间段内所述化合物的血浆浓度保持在约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml 的范围内。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中以负荷剂量施用所述化合物，使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的血浆浓度为约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，并且其中，以维持剂量施用所述化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后最长达到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的血浆浓度为约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中对所述剂量加以控制，使得在以初始剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml，并使得在以维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml。

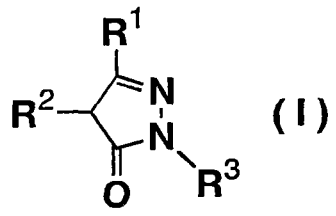
5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中以所述负荷剂量施用所述化合物，使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml，并且以维持剂量施用所述化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml。

6. 根据权利要求 1 所述的方法，其中快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度是通过静脉团注给药而实现的，并且其中，在所需的时间段内将治疗有效的血浆浓度基本持续地保持在所需的水平是通过静脉输注而实现的。

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述的脑循环不足涉及包

括缺血性卒中和短暂性脑缺血发作在内的局部缺血。

8. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，所述的脑循环不足涉及局部缺血，该方法包括对需要这种治疗的患者以负荷剂量和维持剂量施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐、或其假多晶型物、或所述假多晶型物的混合物，所述式（I）为：



(I)

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

并且其中，

（i）以负荷剂量通过静脉团注给药来施用该化合物，使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的血浆浓度快速达到约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，或者使得在所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离

血浆浓度快速达到约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml；以及

（ii）以维持剂量通过静脉输注给药来施用该化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的血浆浓度基本保持在约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml 的范围内，或者使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度基本保持在约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml 的范围内。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所述化合物原形的血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的血浆浓度的范围选自：约 180 ng/ml 到约 430 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 800 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 930 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 1240 ng/ml、以及约 180 ng/ml 到约 1600 ng/ml。

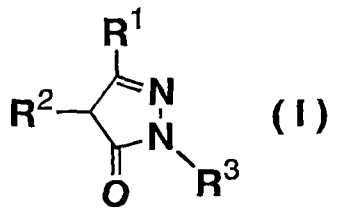
10. 根据权利要求 8 所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所达到的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围选自：约 15 ng/ml 到约 35 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 50 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 65 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 75 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 100 ng/ml、以及约 15 ng/ml 到约 130 ng/ml。

11. 根据权利要求 8 所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所述化合物原形的游离血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围选自：约 15 ng/ml 到约 35 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 50 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 65 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 75 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 100 ng/ml、以及约 15 ng/ml 到约 130 ng/ml。

12. 根据权利要求 8 所述的方法，其中所需的在以所述维持剂量

给药开始后最长为约 120 小时的持续时间段长短选自：约 120 小时以内、约 72 小时以内、约 24 小时以内、约 12 小时以内、约 3 小时以内、约 1 小时以内、以及约 0.5 小时以内。

13. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，该方法包括对需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐，所述式（I）为：



(I)

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起可形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

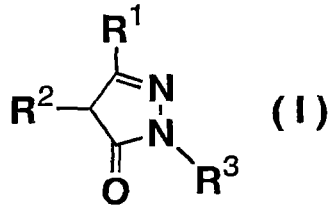
R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

并且其中，对给药剂量加以控制，以快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度，并基本持续地保持该化合物原形的治疗有效的血浆浓度；

并且其中，用于快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度的剂量选自：每千克患者体重约 0.025 mg 到约 1.3 mg、每千克患者体重约

0.075 mg 到约 0.5 mg、每千克患者体重约 0.1 mg 到约 0.3 mg、每千克患者体重约 0.15 mg 到约 1.0 mg、以及每千克患者体重约 0.25 mg 到约 0.75 mg；而用于在选自约 0.5 小时、1 小时、2.75 小时和 72 小时的期间内保持治疗有效的血浆浓度的给药剂量为：每千克患者体重每小时施用约 0.05 mg 到约 2.5 mg。

14. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，该方法包括对需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐，所述式（I）为：



（I）

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起可形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

并且其中，

（i）以负荷剂量通过静脉团注给药来施用该化合物，使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的

血浆浓度快速达到约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，或者使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离血浆浓度快速达到约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml；以及

（ii）以维持剂量通过静脉输注给药来施用该化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的血浆浓度基本保持在约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml 的范围内，或者使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度基本保持在约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml 的范围内；

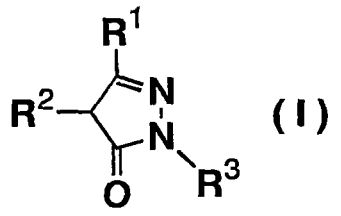
并且其中，

用于快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度的剂量选自：每千克患者体重约 0.025 mg 到约 1.3 mg、每千克患者体重约 0.075 mg 到约 0.5 mg、每千克患者体重约 0.1 mg 到约 0.3 mg、每千克患者体重约 0.15 mg 到约 1.0 mg、以及每千克患者体重约 0. 25 mg 到约 0.75 mg；而用于在选自约 0.5 小时、1 小时、2.75 小时和 72 小时的期间内保持治疗有效的血浆浓度的给药剂量为：每千克患者体重每小时施用约 0.05 mg 到约 2.5 mg。

15. 根据权利要求第 1、8、13 或 14 项所述的方法，其中式（I）所表示的化合物是 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮。

16. 根据权利要求第 1、8、13 或 14 项所述的方法，其中所述的脑血管疾病的治疗与急性缺血性卒中相关。

17. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，所述的脑循环不足涉及急性缺血性卒中，该方法包括对需要这种治疗的患者以负荷剂量和维持剂量施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐、或其假多晶型物、或所述假多晶型物的混合物，所述式（I）为：



(I)

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起可形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

其中式（I）所表示的化合物是 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

并且其中，

（i）以负荷剂量通过静脉团注给药来施用该化合物，使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的血浆浓度达到约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，并以维持剂量通过静脉输注给药来施用该化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后最长达到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的血浆浓度为约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml；或者

（ii）以负荷剂量通过静脉团注给药来施用该化合物，使得在所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml，并以维持剂量通过静脉输注给药来施用该化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时

到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml。

18. 根据权利要求 17 所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所述化合物原形的血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的血浆浓度的范围选自：约 180 ng/ml 到约 430 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 800 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 930 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 1240 ng/ml、以及约 180 ng/ml 到约 1600 ng/ml。

19. 根据权利要求 17 所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约3分钟到约5分钟以内所达到的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围选自：约 15 ng/ml 到约 35 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 50 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 65 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 75 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 100 ng/ml、以及约 15 ng/ml 到约 130 ng/ml。

20. 根据权利要求 17 所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约3分钟到约5分钟以内所述化合物原形的游离血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围选自：约 15 ng/ml 到约 35 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 50 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 65 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 75 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 100 ng/ml、以及约 15 ng/ml 到约 130 ng/ml。

21. 根据权利要求 17 所述的方法，其中所需的在以所述维持剂量给药开始后最长为约 120 小时的持续时间段长短选自：约 120 小时以内、约 72 小时以内、约 24 小时以内、约 12 小时以内、约 3 小时以内、约 1 小时以内、以及约 0.5 小时以内。

22. 根据权利要求第 1、8、13、14 或 17 项所述的方法，其中所

述的脑血管疾病的治疗有以下作用：改善神经症状、或改善预后、或改善日常生活动作障碍、以及/或者改善功能障碍、或上述这些改善的组合。

23. 根据权利要求第 1、8、13、14 或 17 项所述的方法，其中所述的需要这种治疗的患者是 NIH 卒中量表评分不超过 22 的那些，或者是通过用于评定神经缺损程度的方法确定的相应于 NIH 卒中量表评分不超过 22 的那些。

24. 一种药物组合物，该药物组合物包含权利要求第 1、8、13、14 或 17 项所述的化合物及其可药用的载体。

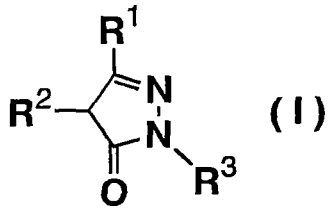
25. 一种药物组合物，该药物组合物通过将权利要求第 1、8、13、14 或 17 项所述的化合物及其可药用的载体掺合在一起而制成。

26. 一种用于制备药物组合物的方法，该方法包括将权利要求第 1、8、13、14 或 17 项所述的化合物及其可药用的载体掺合在一起。

用于治疗与缺血性卒中相关的脑血管疾病的吡唑啉酮化合物

技术领域

本发明涉及对与脑循环不足相关的脑血管疾病的治疗。本发明包括对需要接受这种治疗的患者的给药方法，该方法为：先以负荷剂量、再以维持剂量对患者施用治疗有效量的式（I）所表示的吡唑啉酮化合物、或该化合物的可药用的盐、或其假多晶型物（水合物或溶剂化物）、或所述假多晶型物的混合物，其中所述式（I）为：



(I)

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起可形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基。

由缺血性卒中和短暂性脑缺血发作（在这两种病症中，用于供应脑部血液的血管被阻塞）（仅仅是为了说明而例举这两种病症，但

并不是要把本发明或其应用限定于此)而导致的脑循环不足可引起脑血管疾病。血流量不足使血液流动减慢，这会使受到影响的脑组织缺氧，从而导致脑缺血和随之出现的神经症状。

以下进一步参照缺血性卒中作为说明，缺血性卒中的治疗通常选择两种方法：1）急性期治疗，用于消除局部缺血并抑制由局部缺血所引起的细胞病；2）慢性期治疗，用于治疗缺血性卒中的后遗症。本发明涉及针对缺血性卒中的急性期和慢性期这两种治疗方法。

本发明所述的疾病涉及血管阻塞、脑循环不足和局部缺血综合症。

缺血性卒中和其它局部缺血综合征可引起细胞病。由细胞病引起的疾病的实例是与神经症状（例如神经心理症状和躯体神经(somatoneurological)症状）相关的疾病。与神经心理症状相关的疾病的具体实例包括：

1. 意识症状（诸如意识障碍、运动不能性缄默症之类的相关疾病）；

2. 注意症状（诸如急性精神混乱状态、单侧空间忽略之类的相关疾病）；

3. 记忆症状（诸如情节记忆和遗忘综合征之类的相关疾病）；

4. 语言症状（诸如失语症、失写症、失读症之类的相关疾病）；功能症状（诸如失用症之类的相关疾病）；

5. 认知症状（诸如失认症之类的相关疾病）；

6. 智力症状（诸如痴呆之类的相关疾病）；以及

7. 诸如情动、性格改变、幻觉、错觉之类的其它症状的相关疾病。

与躯体神经症状相关的疾病的具体实例包括：

1. 脑神经症状（例如，眼病症状、面部痉挛和诸如感觉障碍之类的相关疾病），视神经症状（例如同侧偏盲）；眼病症状（左右眼裂不同(睑下垂)）；眼位（眼睛同向偏斜、眼睛反向偏斜）；眼运动（水平、垂直）；异常眼运动（眼球浮动）；眼球震颤，瞳孔（大小、

形状）；光反射；

2. 运动系统症状（例如，存在或不存在痉挛，如由巴雷氏（Barre）征、Mingazzini 试验、下垂试验、胡佛氏（Hoover）征、肌紧张和面部痉挛所表现的痉挛）；

3. 感觉系统症状（例如，与感觉障碍相关的那些症状：左右两侧感觉不同、感觉分裂(热痛觉与触觉、深感觉)）；

4. 协同运动症状（例如，不协同症状(例如四肢运动共济失调、躯干运动共济失调)、运动转换、指鼻试验、膝-踵试验、敲腿试验(leg-knocking test)）；

5. 反射症状（例如，深层反射、病态反射(巴宾斯基（Babinski）征和查多克氏（Chaddock）征)）；

6. 自主神经症状（例如，尿闭、尿失禁、便秘、出汗障碍）；

7. 站立、行走症状（在脑血管疾病的特急期不积极地施行）（例如，站立(两腿站立、单腿站立)、跳、行走、脚跟接脚尖式的行走(tandem gate-walking)、罗姆伯格氏（Romberg）征、下蹲试验）；

8. 脑膜刺激征（例如颈部强直、Kerning 征）。

9. 强直症状（例如去脑强直、去皮层强直）。

因此，本发明的式 I 所表示的化合物对于改善与（例如）缺血性卒中相关的神经症状是有效的，其中，以缺血性卒中作为会导致脑血管疾病的脑循环不足的示例性原因。此外，该有效成分对于改善与缺血性卒中以及其它引起脑循环不足的病因相关的预后、以及改善日常生活动作障碍、以及/或者改善功能障碍都是有效的。具体而言，本发明的式 I 所表示的化合物对于改善缺血性卒中急性期的神经症状、日常生活动作障碍和功能障碍、以及局部缺血症状所导致的其它后果都是有效的。

NIH 卒中量表（NIHSS）用于客观定量地评定神经功能缺损的程度是已知的。可以施用本发明化合物的患者不是只由 NIH 卒中量表评分来确定，但是为了说明目的，这类患者优选包括 NIH 卒中量表评分不超过 22 的患者。

除了 NIHSS 以外，已知的用于评定神经功能缺损程度的客观定量的方法还包括加拿大神经功能量表（CNS）、格拉斯哥昏迷量表（GCS）、大脑半球卒中量表、Hunt-Hess 量表、Mathew 卒中量表、简易精神状态检查（MMSE）、Orgogozo 卒中量表、英国牛津郡社区脑卒中项目分型法（Bamford 分型法）、斯堪的纳维亚卒中量表、日本昏迷量表（JCS）、以及日本卒中量表（JSS）。采用这些评定方法（但并不局限于此），患者可以得到与 NIH 卒中量表评分不超过 22 相对应的评分。

对患者施用本发明的药物组合物的给药途径不受限制，该药物组合物含有药物有效量的结构式（I）所表示的吡唑啉酮化合物。该药物组合物优选肠胃外给药，但是也可以口服给药。该药物组合物可以静脉给药或经皮给药，但优选静脉给药。

已经得到证实的是，用作本发明药物组合物的有效成分的、上述式 I 所表示的化合物是极为安全的（参见文献美国化学物质毒性效应登记(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) 1981-1982 年：小鼠腹腔给药 LD_{50} = 2012mg/kg；大鼠口服给药 LD_{50} = 3,500mg/kg），并且该化合物不会致癌（参见文献 National Cancer Institute Report，89，1978 年）。

已知的是，由式（I）表示的吡唑啉酮化合物具有使脑功能正常化的作用(参见专利文献 JP-B 5-31523)、抑制过氧化脂质生成的作用(参见专利文献 JP-B 5-35128，例 1 中的化合物)、抗溃疡作用(参见专利文献 JP-A 3-215425)、以及抑制高血糖的作用(参见专利文献 JP-A 3-215426)。自 2001 年开始，三菱制药株式会社已经将这种化合物作为脑保护药生产并出售（其通用名为“依达拉奉”（Edaravone）、商品名为 Radicut®）。

经日本厚生劳动省认可，依达拉奉的效力和效果是改善与急性缺血性卒中相关的神经症状、日常生活动作障碍、以及功能障碍，并且该药物的用法和剂量如下：通常，对于对成人给药而言，用适量的生理盐水等稀释一管所述药物（依达拉奉为 30mg），并且通过静脉滴注对成年患者施用该稀释液，每日早晚共两次，每次滴注 30 分钟。

因此，按照认可的依达拉奉用药方法和剂量来给药对缺血性卒中是有效的，这是公知的事实。

本发明人注意到一篇公开报道，其涉及在对健康的男性志愿者静脉输注 Radicut®的给药过程中依达拉奉原形的血浆浓度变化特征（参见文献 Hisao Shibata et al., Clinical Pharmacology, 29:863-876, 1998）。此外，还有许多报道涉及依达拉奉在用于除人以外的动物的药理学评价。但是，就本发明人所知，所有上述这些报道以及其它报道披露的都是单一的给药方式，所述的单一给药方式例如为静脉团注给药、静脉输注、口服给药（例如，参见专利文献 JP-A 2004-91441）、皮下团注给药、或腹腔团注给药。竭尽本发明人所知，目前还没有任何披露将这些给药形式结合使用的报道，具体而言，没有任何披露将负荷剂量给药和之后的维持剂量给药结合使用（例如，在静脉团注给药之后进行静脉输注的结合方式）的报道。竭尽本发明人所知，目前也没有任何涉及在这种结合给药之后的式 I 所表示的吡唑啉酮化合物原形的血浆浓度特征的报道。例如，参见日本专利 JP-B 5-31523、JP-B 5-35128、JP-A 3-215425 和 JP-A 3-215426；非专利文献 Hisao Shibata et al., Clinical Pharmacology, 29:863-876, 1998；以及专利文献 JP-A 2004-91441。

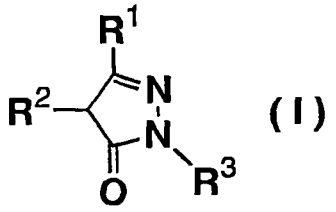
本发明人已经发现：本发明的化合物提供了一种作为有效成分的吡唑啉酮化合物，该化合物因其在用于治疗缺血性卒中相关疾病中的效力得到提高而满足制药市场的需求。

本发明人已经发现：对式 I 所表示的吡唑啉酮化合物的剂量加以控制，使得在预定的时间段内所述化合物原形的血浆浓度（或游离血浆浓度）基本稳定地保持为预定水平，从而可提高该化合物治疗与缺血性卒中相关的疾病的效力。

具体而言，本发明涉及下述用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法：

1. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，该方法包括对需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐、或其假多晶型物、或所述假多晶型

物的混合物，所述式（I）为：



(I)

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起可形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

并且其中，对给药剂量加以控制，以快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度，并基本持续地保持该化合物原形的治疗有效的血浆浓度。

2. 根据第 1 项所述的方法，其中对所述剂量加以控制，使得在给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的血浆浓度为约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，并使得在维持给药开始后最长达到约 120 小时的时间段内所述化合物的血浆浓度保持在约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml 的范围内。

3. 根据第 1 项所述的方法，其中以负荷剂量施用所述化合物，使得在所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的血浆浓度为约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，并且其中，以维

持剂量施用所述化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后最长达到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的血浆浓度为约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml。

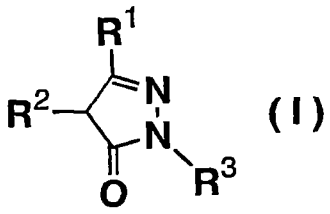
4. 根据第 1 项所述的方法，其中对所述剂量加以控制，使得在以初始剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离血浆浓度（free plasma concentration）为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml，并使得在以维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml。

5. 根据第 1 项所述的方法，其中以负荷剂量施用所述化合物，使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml，并且以维持剂量施用所述化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml。

6. 根据第 1 项所述的方法，其中快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度是通过静脉团注给药而实现的，并且其中，在所需的时间段内将治疗有效的血浆浓度基本持续地保持在所需的水平是通过静脉输注而实现的。

7. 根据第 1 项所述的方法，其中所述的脑循环不足涉及包括缺血性卒中和短暂性脑缺血发作在内的局部缺血。

8. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，所述的脑循环不足涉及局部缺血，该方法包括对需要这种治疗的患者以负荷剂量和维持剂量施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐、或其假多晶型物、或所述假多晶型物的混合物，所述式（I）为：



(I)

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

并且其中，

（i）以负荷剂量通过静脉团注给药来施用该化合物，使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的血浆浓度快速达到约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，或者使得在所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离血浆浓度快速达到约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml；以及

（ii）以维持剂量通过静脉输注给药来施用该化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的血浆浓度基本保持在约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml 的范围内，或者使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度基本保持在约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml 的范围内。

9. 根据第 8 项所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所述化合物原形的血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的血浆浓度的范围选自：约 180 ng/ml 到约 430 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 800 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 930

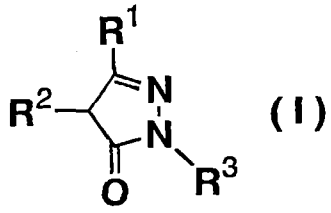
ng/ml、约 180 ng/ml 到约 1240 ng/ml、以及约 180 ng/ml 到约 1600 ng/ml。

10. 根据第 8 项所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所达到的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围选自：约 15 ng/ml 到约 35 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 50 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 65 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 75 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 100 ng/ml、以及约 15 ng/ml 到约 130 ng/ml。

11. 根据第 8 项所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所述化合物原形的游离血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围选自：约 15 ng/ml 到约 35 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 50 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 65 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 75 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 100 ng/ml、以及约 15 ng/ml 到约 130 ng/ml。

12. 根据第 8 项所述的方法，其中所需的在以所述维持剂量给药开始后最长为约 120 小时的持续时间段长短选自：约 120 小时以内、约 72 小时以内、约 24 小时以内、约 12 小时以内、约 3 小时以内、约 1 小时以内、以及约 0.5 小时以内。

13. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，该方法包括对需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐，所述式（I）为：



(I)

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起可

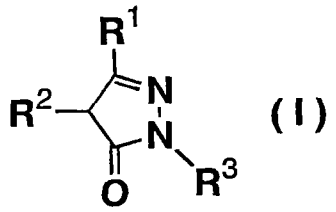
形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

并且其中，对给药剂量加以控制，以快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度，并基本持续地保持该化合物原形的治疗有效的血浆浓度；

并且其中，用于快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度的剂量选自：每千克患者体重约 0.025 mg 到约 1.3 mg、每千克患者体重约 0.075 mg 到约 0.5 mg、每千克患者体重约 0.1 mg 到约 0.3 mg、每千克患者体重约 0.15 mg 到约 1.0 mg、以及每千克患者体重约 0.25 mg 到约 0.75 mg；而用于在选自约 0.5 小时、1 小时、2.75 小时和 72 小时的期间内保持治疗有效的血浆浓度的给药剂量为：每千克患者体重每小时施用约 0.05 mg 到约 2.5 mg。

14. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，该方法包括对需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐，所述式（I）为：



(I)

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、

或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起可形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

并且其中，

（i）以负荷剂量通过静脉团注给药来施用该化合物，使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的血浆浓度快速达到约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，或者使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离血浆浓度快速达到约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml；以及

（ii）以维持剂量通过静脉输注给药来施用该化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的血浆浓度基本保持在约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml 的范围内，或者使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度基本保持在约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml 的范围内；

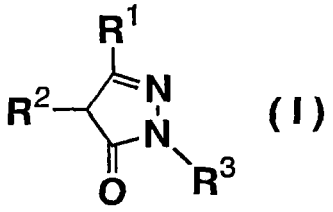
并且其中，

用于快速达到该化合物原形的治疗有效的血浆浓度的剂量选自：每千克患者体重约 0.025 mg 到约 1.3 mg、每千克患者体重约 0.075 mg 到约 0.5 mg、每千克患者体重约 0.1 mg 到约 0.3 mg、每千克患者体重约 0.15 mg 到约 1.0 mg、以及每千克患者体重约 0. 25 mg 到约 0.75 mg；而用于在选自约 0.5 小时、1 小时、2.75 小时和 72 小时的期间内保持治疗有效的血浆浓度的给药剂量为：每千克患者体重每小时施用约 0.05 mg 到约 2.5 mg。

15. 根据第 1、8、13 或 14 项所述的方法，其中式（I）所表示的化合物是 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮。

16. 根据第 1、8、13 或 14 项所述的方法，其中所述的脑血管疾病的治疗与急性缺血性卒中相关。

17. 一种用于治疗与脑循环不足相关的脑血管疾病的方法，所述的脑循环不足涉及急性缺血性卒中，该方法包括对需要这种治疗的患者以负荷剂量和维持剂量施用治疗有效量的式（I）所表示的化合物、或该化合物的可药用的盐、或其假多晶型物、或所述假多晶型物的混合物，所述式（I）为：



(I)

，

其中，

R^1 表示氢原子、芳基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或总共具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基烷基；

R^2 表示氢原子、芳氧基、芳基巯基、具有 1-5 个碳原子的烷基、或具有 1-3 个碳原子的羟基烷基，或者 R^1 和 R^2 合在一起可形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基；以及

R^3 表示氢原子、具有 1-5 个碳原子的烷基、具有 5-7 个碳原子的环烷基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、苄基、萘基、苯基、或被 1-3 个取代基取代的苯基，其中所述取代基可以相同或不同、并且选自：具有 1-5 个碳原子的烷氧基、具有 1-3 个碳原子的羟基烷基、总共具有 2-5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1-3 个碳原子的烷基巯基、具有 1-4 个碳原子的烷基氨基、总共具有 2-8 个碳原子的二烷基氨基、卤素原子、三氟甲基、羧基、氰基、羟基、硝基、氨基及乙酰胺基；

其中式（I）所表示的化合物是 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

并且其中，

（i）以负荷剂量通过静脉团注给药来施用该化合物，使得在以所述

负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的血浆浓度达到约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml，并以维持剂量通过静脉输注给药来施用该化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后最长达到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的血浆浓度为约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml；或者

（ii）以负荷剂量通过静脉团注给药来施用该化合物，使得在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml，并以维持剂量通过静脉输注给药来施用该化合物，使得在以所述维持剂量给药开始后约 0.5 小时到约 120 小时的时间段内、所述化合物原形的游离血浆浓度为约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml。

18. 根据第 17 项所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所述化合物原形的血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的血浆浓度的范围选自：约 180 ng/ml 到约 430 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 800 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 930 ng/ml、约 180 ng/ml 到约 1240 ng/ml、以及约 180 ng/ml 到约 1600 ng/ml。

19. 根据第 17 项所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所达到的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围选自：约 15 ng/ml 到约 35 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 50 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 65 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 75 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 100 ng/ml、以及约 15 ng/ml 到约 130 ng/ml。

20. 根据第 17 项所述的方法，其中在以所述负荷剂量给药结束之后约 3 分钟到约 5 分钟以内所述化合物原形的游离血浆浓度的范围、以及需要维持的所述化合物原形的游离血浆浓度的范围选自：约 15 ng/ml 到约 35 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 50 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 65 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 75 ng/ml、约 15 ng/ml 到约 100 ng/ml、以及约 15 ng/ml 到约 130 ng/ml。

21. 根据第 17 项所述的方法，其中所需的在以所述维持剂量给

药开始后最长为约120小时的持续时间段长短选自:约120小时以内、约72小时以内、约24小时以内、约12小时以内、约3小时以内、约1小时以内、以及约0.5小时以内。

22. 根据第1、8、13、14或17项所述的方法，其中所述的脑血管疾病的治疗有以下作用：改善神经症状、或改善预后、或改善日常生活动作障碍、以及/或者改善功能障碍、或上述这些改善的组合。

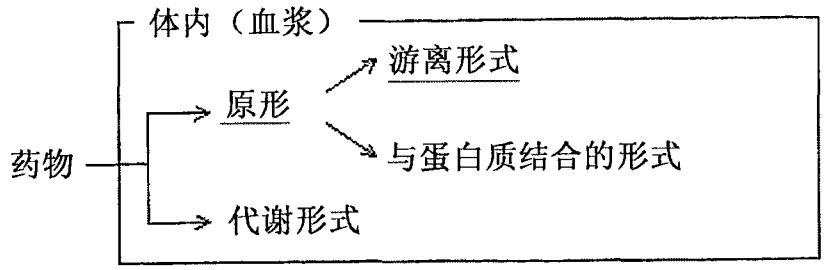
23. 根据第1、8、13、14或17项所述的方法，其中所述的需要这种治疗的患者是NIH卒中量表评分不超过22的那些，或者是通过用于评定神经缺损程度的方法确定的相应于NIH卒中量表评分不超过22的那些。

24. 一种药物组合物，该药物组合物包含第1、8、13、14或17项所述的化合物及其可药用的载体。

25. 一种药物组合物，该药物组合物通过将第1、8、13、14或17项所述的化合物及其可药用的载体掺合在一起而制成。

26. 一种用于制备药物组合物的方法，该方法包括将第1、8、13、14或17项所述的化合物及其可药用的载体掺合在一起。

通常，在对患者给药之后，药物就会被代谢成多种代谢物。本发明人使用的术语“原形”是指基本没有被代谢的化合物（即，保持为与给药化合物的相同形式的化合物）。本发明人所用的术语“原形的游离血浆浓度”是指未与蛋白质结合的化合物原形的血浆浓度。如下所示，根据本发明对患者施用的本发明化合物可以以原形或代谢形式存在于血浆中。



作为原形，该化合物可以以游离形式或者与蛋白质结合的形式存在。通常，药物原形的血浆浓度是特定药物的游离血浆浓度和与蛋白质结

合的形式的浓度这二者之和。具有药物活性的是游离（未结合）形式。因为药物种类不同，其蛋白质结合速率也不同，所以本发明人基于游离血浆浓度来表述本发明化合物的剂量-作用关系。其它公开数据则采用的是总血浆浓度。

根据本发明，其中含有本发明式 I 所表示的化合物的有效成分以如下方式给药：先施用负荷剂量，随后施用维持剂量。本发明人将术语“负荷剂量”定义为用于在血浆中快速达到有效浓度的初始给药量。本发明人将术语“维持剂量”定义为这样一种基本持续给药量，其足以在所需的时间段内使血浆中治疗有效量的化合物基本保持在有效浓度上。负荷剂量给药方法的一个实例是团注给药，优选为静脉团注给药。本发明人将术语“团注给药”定义为一种能够在血浆中快速达到所需浓度的给药途径。

优选的是，在约 5 分钟内结束负荷剂量给药，更优选的是，在约 3 分钟内结束负荷剂量给药。维持剂量给药的非限制性实例是滴注、口服给药、皮下给药和经皮给药。维持剂量给药的优选实施方式是静脉输注。

以下说明用于治疗与缺血性卒中以及其它引起脑循环不足的病因相关的疾病的本发明药物的优选实施方式。希望的是，用作有效成分的本发明化合物的给药方式使得在以负荷剂量给药结束之后约 3 分钟以内、所述化合物原形的血浆浓度达到约 60 ng/ml 到约 3200 ng/ml 的范围，并且在此之后该浓度在所述范围内保持一段所需的时间段。在最优选的实施方式中，在以负荷剂量给药结束之后约 3 分钟以内化合物原形的血浆浓度的范围、以及在此之后基本维持的血浆浓度的范围均为约 180 ng/ml 到约 430 ng/ml。在本发明的其它实施方式中，在以负荷剂量给药结束之后约 3 分钟以内所希望的范围可以为：约 180 ng/ml 到约 800 ng/ml、或者约 180 ng/ml 到约 930 ng/ml、或者约 180 ng/ml 到约 1240 ng/ml、或者约 180 ng/ml 到约 1600 ng/ml。

当原形的血浆浓度由所述原形的游离血浆浓度来表示时，则希望的是，有效成分的给药方式使得在以负荷剂量给药结束之后约 3 分钟以内所述原形的游离血浆浓度达到约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml 的

范围。在最优选的实施方式中，所述范围为约 15 ng/ml 到约 35 ng/ml。在其它实施方式中，所述范围可以为约 15 ng/ml 到约 50 ng/ml、或者约 15 ng/ml 到约 65 ng/ml、或者约 15 ng/ml 到约 75 ng/ml、或者约 15 ng/ml 到约 100 ng/ml、或者约 15 ng/ml 到约 130 ng/ml。

在本发明的另一实施方案中，在负荷剂量给药结束之后约 3 分钟以内开始维持剂量给药时，对于负荷剂量给药的优选实施方式和其它实施方式而言，本发明化合物原形的血浆浓度或原形的游离血浆浓度基本保持在上述范围内。

在负荷剂量给药结束之后约 3 分钟以内以维持剂量给药开始，就本发明的优选实施方式而言，希望的是，在以维持剂量给药开始后约 120 小时的时间段内，本发明化合物原形的血浆浓度或原形的游离血浆浓度基本保持在所述范围内。在其它实施方式中，所需的持续时间段长短在约 72 小时以内、或者约 24 小时以内、或者约 12 小时以内、或者约 3 小时以内，优选在约 1 小时以内、或者 0.5 小时以内。

本发明人已经将原形的游离血浆浓度限定在约 5 ng/ml 到约 260 ng/ml 的范围内。虽然对于浓度低于 5 ng/ml 的情况来说，本发明人还没有足够的该数据来说明本发明的有效成分对于大鼠缺血性卒中模型是有效的，但是即使在低于该浓度的条件下本发明可能也是有用的。

当原形的游离血浆浓度大于约 260 ng/ml 时，则存在这样一种可能性：该有效成分可能对猴是有毒性的。然而，即使在高于该浓度的条件下，本发明在其它实施方式（例如(并不限制本发明的范围)，其中含有本发明化合物和其它成分的组合的药物组合物）中可能也是有效并且有用的。

本发明用于治疗缺血性卒中和引起脑循环不足的相关病因的其它实施方式总体上可以按照上述方式给药。

以下说明用于治疗与诸如缺血性卒中之类的综合征相关的疾病的本发明药物组合物的其它实施方式。本发明有效成分的起始给药剂量可以为每千克患者体重约 0.025 mg 到约 1.3 mg，优选为每千克患者体重约 0.05 mg 到约 0.8 mg，更优选为每千克患者体重约 0.075 mg

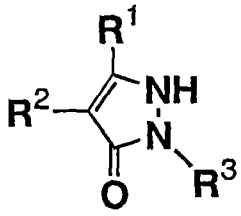
到约 0.5 mg，甚至更优选为每千克患者体重约 0.1 mg 到约 0.3 mg。在这种情况下给药模式优选为静脉团注给药。在静脉团注给药开始之后，希望的是，本发明有效成分的给药剂量为：每千克患者体重每小时施用约 0.05 mg 到约 2.5 mg，优选为每千克患者体重每小时施用约 0.125 mg 到约 2.0mg，更优选为每千克患者体重每小时施用约 0.15 mg 到约 1.0 mg，甚至更优选为每千克患者体重每小时施用约 0.25 mg 到约 0.75 mg。

此外还优选的是，在这一阶段的给药模式为静脉输注。希望的是，静脉输注给药的持续期为约 0.5 小时，优选为约 1 小时，更优选为 2.75 小时，甚至更优选为 3 小时，还要更优选为约 12 小时，此外更优选为约 24 小时，甚至更优选为约 72 小时，还要更优选为约 120 小时。

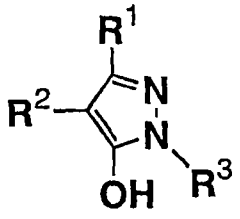
可以以任何所需的方法制成作为本发明有效成分的本发明式（I)所表示的吡唑啉酮化合物。制备方法的优选实例在专利文献 JP-B 5-35218 中有所描述。

式（I）所表示的游离形式的吡唑啉酮衍生物可用作本发明的有效成分。可供选用的其它方式为，还可以采用任何所需的假多晶型物（例如水合物或溶剂化物）或其任意组合，或者式（I）所表示的吡唑啉酮化合物的生理学允许的盐或其假多晶型物，或它们各自的组合。

吡唑啉酮化合物包括：专利文献 JP-B 5-31523 第 5 栏上面的部分中的化学结构式所表示的互变异构体，即，以下紧接着示出的式（I'）或（I''）：



(I')



(I")

本发明的有效成分涵盖所有这些异构体。在式（I）中，R^1 表示的芳基包括：苯基；被取代基取代的苯基，其中所述取代基包括甲基、丁

基、甲氧基、丁氧基、氯原子和羟基。

R^1、R^2、R^3表示的具有1-5个碳原子的烷基包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和戊基。

R^1表示的总共具有3-6个碳原子的烷氧基羰基烷基包括：甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、丙氧基羰基甲基、甲氧基羰基乙基和甲氧基羰基丙基。

R^2表示的芳氧基包括：苯氧基、对甲基苯氧基、对甲氧基苯氧基、对氯苯氧基、对羟基苯氧基；R^2表示的芳基巯基包括苯基巯基、对甲基苯基巯基、对甲氧基苯基巯基、对氯苯基巯基和对羟基苯基巯基。

由R^1和R^2合在一起表示的具有3-5个碳原子的亚烷基包括：三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、甲基三亚甲基、乙基三亚甲基、二甲基三亚甲基和甲基四亚甲基。

R^2、R^3表示的具有1-3个碳原子的羟基烷基包括：羟基甲基、2-羟基乙基和3-羟基丙基。R^3表示的具有5-7个碳原子的环烷基包括：环戊基、环己基和环庚基。

在R^3表示的被取代基取代的苯基中，对于取代基来说，具有1-5个碳原子的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和戊氧基；总共具有2-5个碳原子的烷氧基羰基包括：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基和丁氧基羰基；具有1-3个碳原子的烷基巯基包括：甲基巯基、乙基巯基和丙基巯基；具有1-4个碳原子的烷基氨基包括：甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基和丁基氨基；总共具有2-8个碳原子的二烷基氨基包括：二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基和二丁基氨基。

以下列出用于本发明中的由式（I）所表示的化合物的具体实例，但本发明并不局限于此：

3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-1-(2-甲基苯基)-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-1-(3-甲基苯基)-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-1-(4-甲基苯基)-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-1-(3,4-二甲基苯基)-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-乙基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-1-(4-丙基苯基) -2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-丁基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3-三氟甲基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-三氟甲基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-乙氧基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-1-(4-丙氧基苯基)-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-丁氧基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(2-氯代苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3-氯代苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-氯代苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3,4-二氯代苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-溴代苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-氟代苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3-氯-4-甲基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3-甲基巯基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-甲基巯基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

4-(3-甲基-5-氧代-2-吡唑啉-1-基)苯甲酸；

1-(4-乙氧基羰基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-硝基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

3-乙基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

1-苯基-3-丙基-2-吡唑啉-5-酮；

1,3-二苯基-2-吡唑啉-5-酮；

3-苯基-1-(对甲苯基)-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-甲氧基苯基)-3-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-氯代苯基)-3-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

3,4-二甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

4-异丁基-3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

4-(2-羟基乙基)-3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-4-苯氧基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-4-苯基巯基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

2,3a,4,5,6,7-六氢-2-苯基吲唑-3-酮；

3-(乙氧基羰基甲基)-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

1-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1,3-二甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-乙基-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-丁基-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(2-羟基乙基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-环己基-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-苄基-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(α-萘基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-甲基-3-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

3-甲基-1-(4-甲基苯基)-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-丁基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-丁氧基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-氯代苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-羟基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3,4-二羟基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(2-羟基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3-羟基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-羟基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(3,4-羟基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-羟基苯基)-3-苯基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-羟基甲基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-氨基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-甲基氨基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-乙基氨基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-丁基氨基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-二甲基氨基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(乙酰胺基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮；

1-(4-氰基苯基)-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮。

式（I）所表示的吡唑啉酮化合物的可药用的盐可以是酸加成盐或碱加成盐。例如，它们包括：无机酸盐，例如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐或磷酸盐；有机酸盐，例如甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐或富马酸盐；金属盐，例如钠盐、钾盐或镁盐；铵盐；与乙醇胺或 2-氨基-2-甲基-1-丙醇形成的有机胺盐。本发明式（I）所表示的吡唑啉酮化合物的所有可药用的盐都可以在本发明的范围内使用，但本发明并不局限于此。

作为本发明药物的有效成分，可以将一种或多种不同的式（I）所表示的化合物、或其可药用的盐、或假多晶型物、或其它物理形式、或其它上述形式直接对患者施用，但优选的是，将本发明的有效成分与药理学允许并且可药用的添加剂结合在一起，并且将其配制成本领域技术人员公知的药物制剂。

所述的药理学允许并且可药用的添加剂包括（例如）：赋形剂、崩解剂或崩解助剂、粘结剂、润滑剂、包衣剂、色素、稀释剂、基剂、溶解剂或溶解助剂、等渗剂、pH 调节剂、稳定剂、喷射剂及粘合剂。适合口服给药的制剂的实例为：片剂、胶囊剂、粉剂、细颗粒剂、颗粒剂、液体制剂和糖浆。适合肠胃外给药的制剂的实例为：注射剂、点滴剂、膏剂和栓剂。优选的实例是膏剂和注射剂。更优选的实例是注射剂。

适合口服给药的制剂所用的添加剂包括（例如）：赋形剂，如葡萄糖、乳糖、D-甘露糖醇、淀粉或结晶纤维素；崩解剂或崩解助剂，

如羧基甲基纤维素、淀粉或羧基甲基纤维素钙；粘结剂，如羟基丙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶；润滑剂，如硬脂酸镁或滑石粉等；包衣剂，如羟基丙基甲基纤维素、白糖、聚乙二醇或氧化钛等；基剂，如凡士林、液体石蜡、聚乙二醇、明胶、高岭土、丙三醇、纯净水或硬脂肪。

在适合注射或点滴用的制剂中，可以使用各种制剂添加剂，例如：用于制成水性注射剂或原位溶解注射剂的溶解剂或溶解助剂，如注射用蒸馏水、生理盐水或丙二醇；等渗剂，如葡萄糖、氯化钠、D-甘露糖醇或丙三醇；以及 pH 调节剂，如无机酸、有机酸、无机碱或有机碱。

本发明的最佳实施方式

以下，在下述例子和试验例中列出本发明的实施方式，但这些例子和试验例并不限制本发明的范围。

合成例 1：合成 1-苯基-3-甲基-2-吡唑啉-5-酮（依达拉奉）

向 50ml 乙醇中加入 13.0g 乙酰乙酸乙酯及 10.8g 苯肼，随后回流搅拌 3 小时。在使该反应混合物冷却之后，过滤收集析出的结晶，并且用乙醇再结晶，由此得到 11.3g 无色结晶的标题化合物。

收率：67%

熔点：127.5-128.5℃

例 1-给药：在大鼠大脑中动脉阻塞和再灌注模型中抗脑水肿的效果

在用氟烷对 8-9 周龄的威斯塔（Wistar）大鼠（220-260g）进行吸入麻醉之后，将其以仰卧位固定并且使其体温保持为 37℃左右，在达到这种条件之后继续用 1%的氟烷（麻醉条件：氧化亚氮:氧气＝7:3）对其进行吸入麻醉。对于输注给药组、以及团注+输注给药组，分别在大鼠的股静脉中放置导管。为了使大脑中动脉阻塞，将右颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉暴露出来，并且结扎颈总动脉和颈外动脉。从颈总动脉插入 4 号尼龙缝合线（塞子），从而使大脑中动脉阻塞。

在使大脑中动脉阻塞 3 小时之后，从颈总动脉取出塞子，从而恢复大脑中动脉的血液流动，然后如表 3 所示开始给药。在再灌注 3 小时之后，切下头部并摘除脑。在分离左右大脑皮层之后，称量湿重。在 130℃干燥 24 小时之后，测量干重。根据下式计算含水百分率：（湿重(g)－干重(g)）/湿重(g)×100。各组的构成和剂量示于下表 3 中。应该注意的是，除对照组以外，其它各给药组以依达拉奉作为药物按照表 3 所示给药。

[表 3]

组别	剂量	给药开始时间和给药时间
对照组	-	-
团注组	3 mg/kg，静脉注射（i. v.）	再灌注开始之后立即开始团注
输注组	1 mg/kg/小时，i. v.	再灌注开始之后立即开始进行 3 小时的输注
团注+输注组	0.2 mg/kg，i. v. + 1 mg/kg/小时，i. v.	再灌注开始之后立即开始 0.2 mg/kg 的团注，随后进行 2.75 小时的输注

结果示于图 1。由图 1 显然可见，在各个组中，发生局部缺血负荷的大鼠脑皮层的含水百分率都增加了。对照组的含水百分率增加得最多。团注组和输注组的含水百分率增加得几乎相等，而团注+输注组增加得最少。除了对照组以外，给药组的给药总剂量分别是：团注组为 3 mg/kg，输注组也为 3 mg/kg（1 mg/kg/小时×3 小时），而团注+输注组为 2.95 mg/kg（0.2 mg/kg＋1 mg/kg/小时×2.75 小时）。这表明：在所有的组中，团注+输注组的含水百分率最低，而其给药剂量最少。

例 2：测量大鼠体内化合物原形的血浆浓度

将 8-9 周龄的威斯塔大鼠（230-250g）分成 3 组，即，团注组、

输注组和团注+输注组。按照例 1 的表 3 以静脉给药的方式施用 30mg（依达拉奉 30mg/20ml）市售可得的 Radicut®（商标）注射剂。在用乙醚麻醉的条件下，在开始给药后 3 分钟、30 分钟、1 小时和 2.75 小时的时候分别对各组大鼠采血。通过 LC-MS/MS 方法测量采集样品中的化合物原形的血浆浓度。测量条件示于表 4 中，测量结果示于图 2-a 和图 2-b 中。

[表 4]

柱	CAPCELL PAC C18MG 2.0mm (ID)× 150mm (Shiseido 株式会社)
流动相	甲醇: 10 毫摩尔/L 乙酸铵(pH 4.5) (4:6, 体积/体积)
流速	0.2mL/分钟
柱温	50℃
自动取样器温度	4℃
喷雾电压	5.0kV
鞘层(sheath)气压	37 托
辅助气压	16 托
毛细管温度	397℃
扫描模式	SRM
电离方法	ESI (正)

基于依达拉奉的活性形式是其原形（参见文献 Japanese Pharmacology & Therapeutics, Vol. 25, Supplement 1997, pp. 209-211）、以及当该活性形式与血液中存在的蛋白质结合时该活性形式通常不会表现出药效这样的事实，根据在大鼠中测量的化合物原形的血浆浓度的结果来计算该化合物原形的游离血浆浓度；并且从由此得到的值来计算该化合物原形的人血浆浓度。结果示于图 3-a 和图 3-b 中。根据文献 Japanese Pharmacology & Therapeutics, Vol. 25, Supplement 1997, pp. 245-254）所述，将大鼠和人的血清蛋白与依达

拉奉的结合比分别设定为 85.8%和 91.9%。由下式得到该化合物原形的人血浆浓度：化合物原形的人血浆浓度＝化合物原形的大鼠血浆浓度×(1-0.858)/(1-0.919)。

例 3-1：大鼠的剂量响应试验

用异氟烷将 7-8 周龄的 Crj:CD (SD)雄性大鼠（190-250g）麻醉，以仰卧位将其固定，并使其体温保持为 37℃左右。在颈静脉中放置一根给药导管。为了使大脑中动脉阻塞，将右颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉暴露出来，并且结扎颈总动脉和颈外动脉。从颈外动脉和颈内动脉的分叉处插入经有机硅涂敷的 4 号尼龙缝合线（塞子），从而使大脑中动脉阻塞。在使大脑中动脉阻塞 2 小时之后，取出塞子，从而恢复大脑中动脉的血液流动，然后如表 5 所示开始给药。在再灌注 24 小时之后，切下头部并摘除脑。制备 5 个 2mm 厚的脑切片（分别取自前囟部位、前囟之前 2mm 的部位、前囟之后 2mm 的部位、前囟之前 4mm 的部位和前囟之后 4mm 的部位）。用 1%（重量/体积）的氯化 2,3,5-三苯基四氮唑将脑切片染色，测量梗塞面积从而计算梗塞体积。

各组的构成和剂量示于下表 5 中。除了仅施用生理盐水的对照组以外，其它各给药组以依达拉奉作为药物按照表 5 所示给药。

[表 5]

药物	负荷剂量(i. v.)		维持剂量(i. v.)	
	重量剂量	体积剂量	重量剂量	体积剂量
生理盐水		1.0 ml/kg		0.5 ml/躯体/小时
依达拉奉	0.05 mg/kg	1.0 ml/kg	0.25 mg/kg/小时	0.5 ml/躯体/小时
依达拉奉	0.1 mg/kg	1.0 ml/kg	0.5 mg/kg/小时	0.5 ml/躯体/小时
依达拉奉	0.2 mg/kg	1.0 ml/kg	1.0 mg/kg/小时	0.5 ml/躯体/小时

结果示于图 4 中。与仅施用生理盐水的对照组相比较，在施用依达拉奉的组中梗塞体积较小，并且在施用 0.1 mg/kg＋0.5 mg/kg/小时

依达拉奉的组中梗塞面积显著减小（$p<0.05$）。

例 3-2：猴的剂量响应试验

用戊巴比妥对 Croo 猴（3-5 岁）进行吸入麻醉，然后使其体温保持在 37℃左右。将位于左颈内动脉分叉处附近的大脑中动脉暴露出来，并且使用电凝法使大脑中动脉阻塞。然后，如表 6 所示开始给药。在阻塞 28 小时之后（刚刚给药后），在施用过量戊巴比妥使猴深度麻醉的条件下摘除全脑，并且从额部切出 10 片 4mm 厚的冠状脑切片。用 1%（重量/体积）的氯化 2,3,5-三苯基四氮唑将脑切片染色，测量梗塞面积从而计算梗塞体积。

各组的构成和剂量示于下表 6 中。除溶剂组以外，其它各组以依达拉奉作为药物按照表 6 所示给药。

[表 6]

药物	负荷剂量(i. v.)		维持剂量(i. v.)	
	重量剂量	体积剂量	重量剂量	体积剂量
溶剂		1.0 ml/kg		2.0 ml/kg/小时
依达拉奉	0.1 mg/kg	1.0 ml/kg	0.5 mg/kg/小时	2.0 ml/kg/小时
依达拉奉	0.2 mg/kg	1.0 ml/kg	1.0 mg/kg/小时	2.0 ml/kg/小时
依达拉奉	0.4 mg/kg	1.0 ml/kg	2.0 mg/kg/小时	2.0 ml/kg/小时

结果示于图 5 中。与仅施用溶剂的对照组相比较，在施用依达拉奉的组中梗塞体积较小。

例 4：剂量模拟

由例 2 中的团注+输注组的结果可知，以该剂量施用 Radicut ® 所得到的该化合物原形的血浆浓度为 163.7-174.7 ng/ml。考虑到大鼠蛋白质结合百分率（85.8%），计算出该化合物原形的游离血浆浓度为 23.3-24.8 ng/ml。该化合物原形的人血浆浓度（蛋白质结合百分率为 91.9%）为 287.7-306.2 ng/ml，该浓度可能与该化合物原形的游离

血浆浓度为同一水平，而该化合物原形的猴血浆浓度（蛋白质结合百分率为 87.4%）为 184.9-196.8 ng/ml。形成上述化合物原形的人血浆浓度和猴子血浆浓度的负荷剂量（负荷剂量给药所需的时间假设为 0 分钟）和维持剂量可从药物动力学参数（分布体积、速度常数）推算出来的。通过使用药物动力学分析软件 WinNonlin 4.0 版（由 Pharsight 公司提供），来计算药物动力学参数并模拟在负荷剂量给药之后的维持剂量给药过程中的化合物原形的血浆浓度。

就猴的数据而言，药物动力学参数是在以 2 mg/kg 团注给药和 2 mg/kg/2 小时输注给药的方式对健康猴施用依达拉奉的情况下、从化合物原形的血浆浓度得到的。使用以 2 mg/kg 团注给药情况下的药物动力学参数，模拟出在 0.1 mg/kg 负荷剂量情况下的化合物原形的血浆浓度（A）。然后，使用以 2 mg/kg/2 小时输注给药情况下的药物动力学参数，模拟出在 0.5 mg/kg/小时维持剂量情况下的化合物原形的血浆浓度（B）。将（A）和（B）相加，推算出化合物原形的血浆浓度为约 220 ng/ml。

人的药物动力学参数是在以 1.5 mg/kg/40 分钟和 1.8 mg/kg/6 小时输注给药的方式对健康成年人施用依达拉奉的情况下、从化合物原形的血浆浓度得到的。使用以 1.5 mg/kg/40 分钟输注给药情况下的药物动力学参数，模拟出在 0.1 mg/kg 负荷剂量情况下的化合物原形的血浆浓度（C）。然后，使用以 1.8 mg/kg/6 小时输注给药情况下的药物动力学参数，模拟出在 0.25 mg/kg/小时维持剂量情况下的化合物原形的血浆浓度（D）。将（C）和（D）相加，推算出化合物原形的血浆浓度为约 318 ng/ml。

试验例 1：人的临床试验

首先对健康的人施用依达拉奉，并且对依达拉奉及其主要代谢物进行自裂（endokinetics）和安全性的分析。在本阶段，对剂量适当地加以控制从而得到所需的化合物原形的血浆浓度。参照本阶段得到的数据，研究下一阶段要采用的剂量（第一步）。然后，研究依达拉奉对急性期缺血性卒中患者的安全性（第二步）。在第一步和第二步

中，剂量逐步增大并且给药期逐步延长。参照本试验的第一步和第二步所得到的数据信息，选择一些剂量，并且对这些剂量进行效果和安全性对比试验。根据该试验，就具体限定了下一步要研究的剂量（第三步）。最后，研究上一步中具体限定的剂量的效果（第四步）。

工业实用性

本发明可用作与脑循环不足相关的脑血管疾病的治疗方法。

虽然已经参照具体的实施方式对本发明进行了详细描述，但是对本领域技术人员而言显而易见的是，在不偏离本发明的实质和范围的情况下，可以对本发明进行各种改变和修改。

本申请是基于 2004 年 8 月 10 日提交的日本专利申请 No. 2004-233635 的，其全部内容以引用方式并入本文。

附图说明

图 1 示出在大鼠大脑中动脉阻塞和再灌注模型中抗脑水肿作用的研究结果（例 1）。

图 2-a 示出化合物原形的大鼠血浆浓度的测量结果（例 2）。

图 2-b 示出由图 2-a 中的输注组和团注+输注组所得到的化合物原形的大鼠血浆浓度。

（注：该图中的纵坐标的刻度与图 2-a 中的不同）

图 3-a 示出由化合物原形的大鼠血浆浓度的测量结果计算得到的化合物原形的人血浆浓度。

图 3-b 示出由图 3-a 中的输注组和团注+输注组得到的化合物原形的人血浆浓度。

（注：该图中的纵坐标的刻度与图 3-a 中的不同）

图 4 示出例 3-1 中的大鼠的剂量响应试验的结果。

图 5 示出例 3-2 中的猴的剂量响应试验的结果。

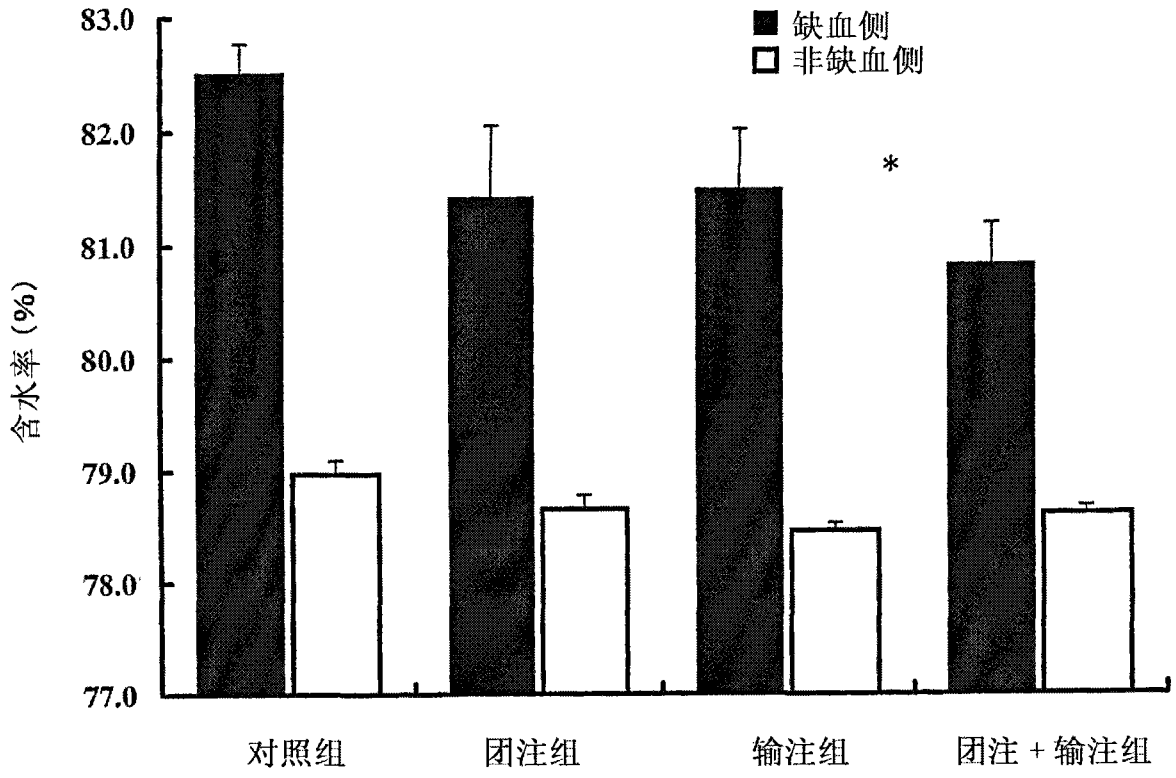


图 1

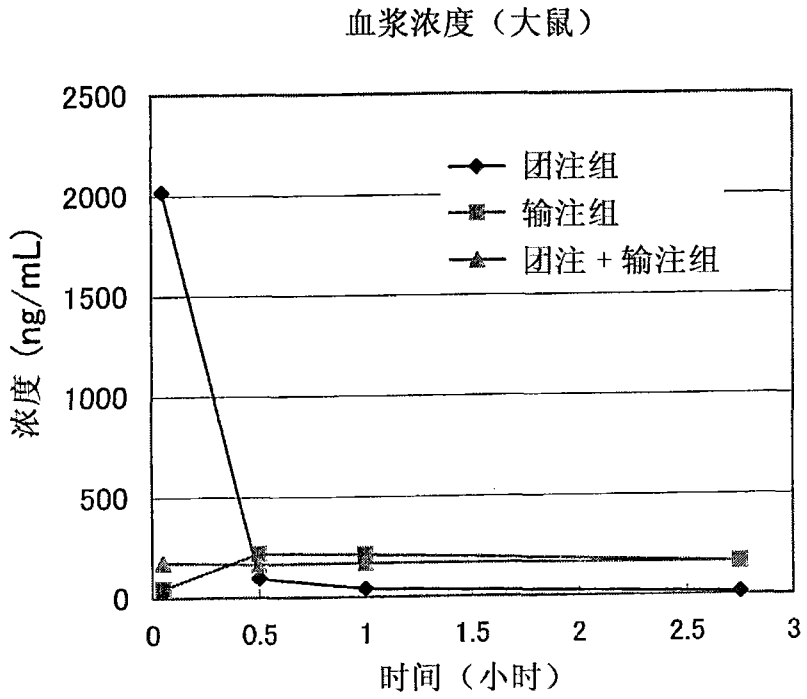

血浆浓度（大鼠）
2500
2000
1500
1000
500
0
浓度（ng/mL）
团注组
输注组
团注＋输注组
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
时间（小时）

图 2-a

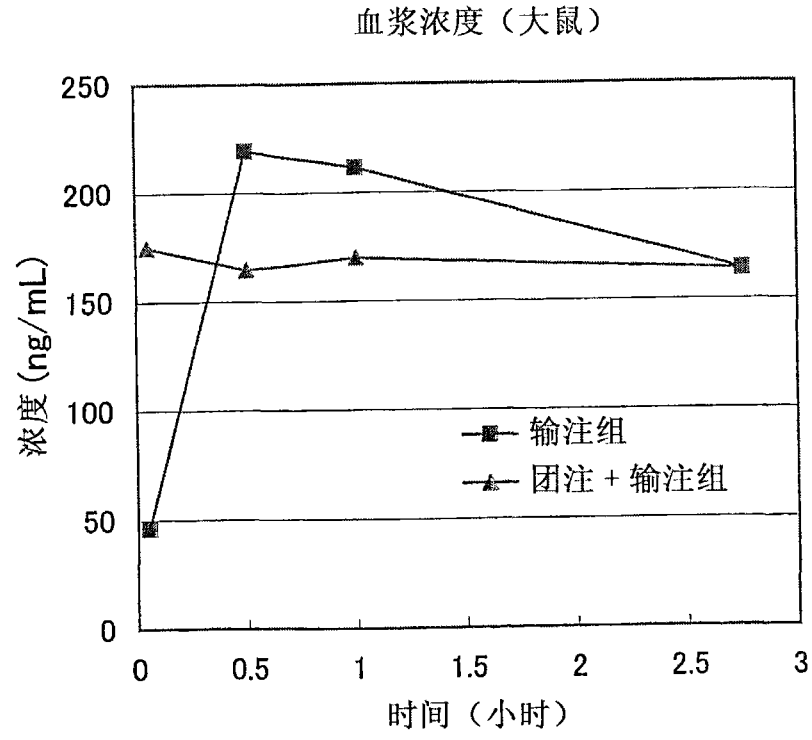

血浆浓度（大鼠）
250
200
150
100
50
0
浓度（ng/mL）
输注组
团注＋输注组
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
时间（小时）

图 2-b

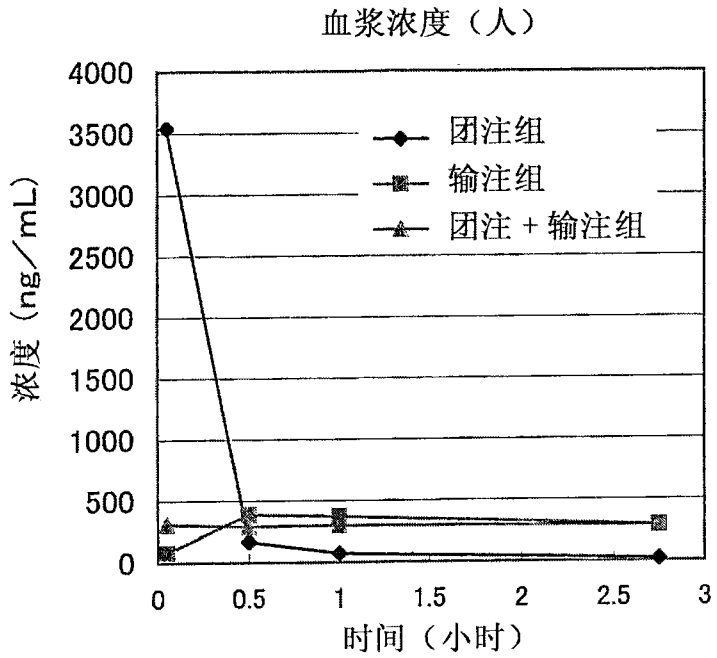

血浆浓度（人）
浓度（ng／mL）
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
时间（小时）
团注组
输注组
团注＋输注组

图 3-a

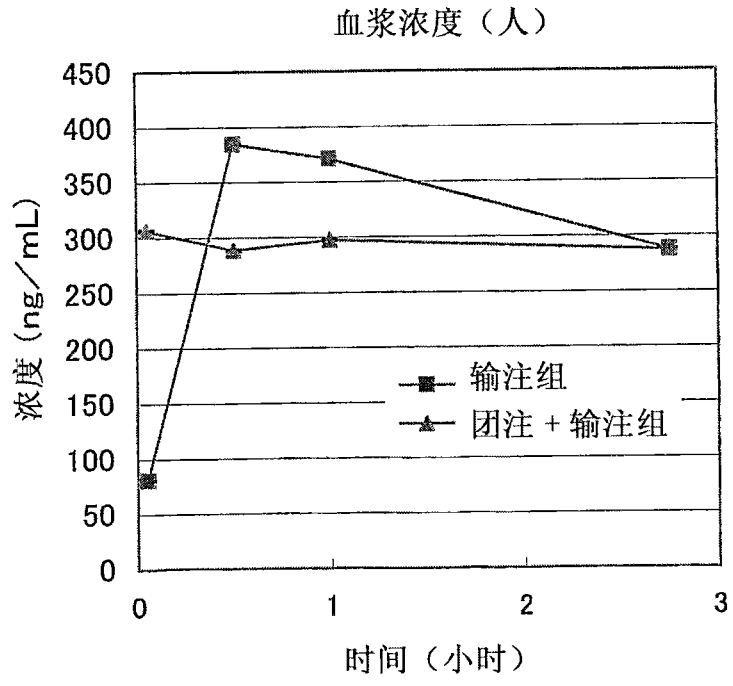

血浆浓度（人）
浓度（ng／mL）
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
1
2
3
时间（小时）
输注组
团注＋输注组

图 3-b

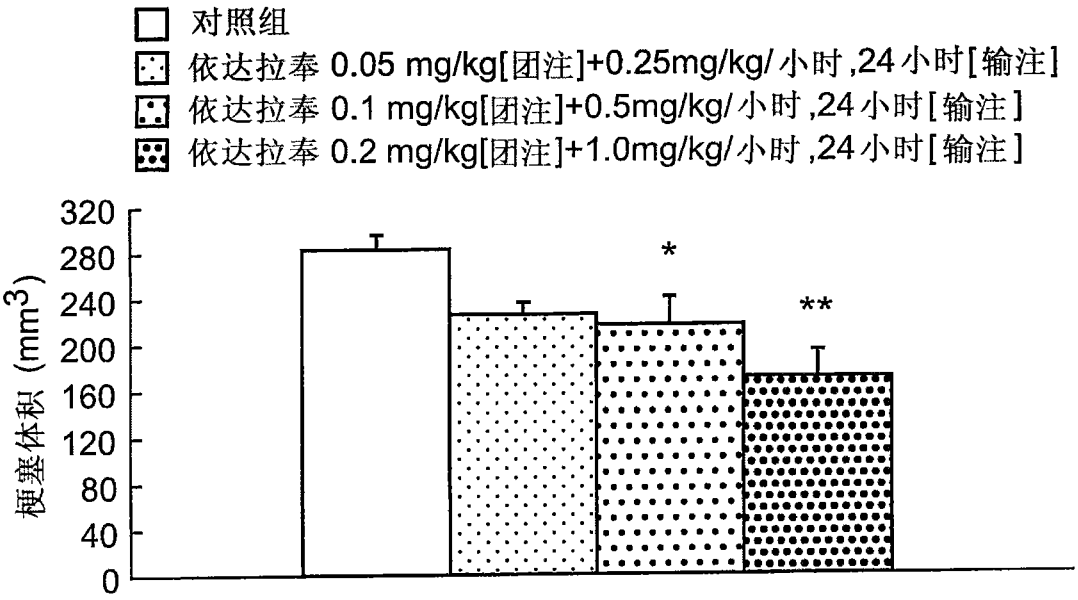

对照组
依达拉奉 0.05 mg/kg[团注]+0.25mg/kg/小时,24小时[输注]
依达拉奉 0.1 mg/kg[团注]+0.5mg/kg/小时,24小时[输注]
依达拉奉 0.2 mg/kg[团注]+1.0mg/kg/小时,24小时[输注]
梗塞体积 (mm3)
320
280
240
200
160
120
80
40
0
*
**

图 4

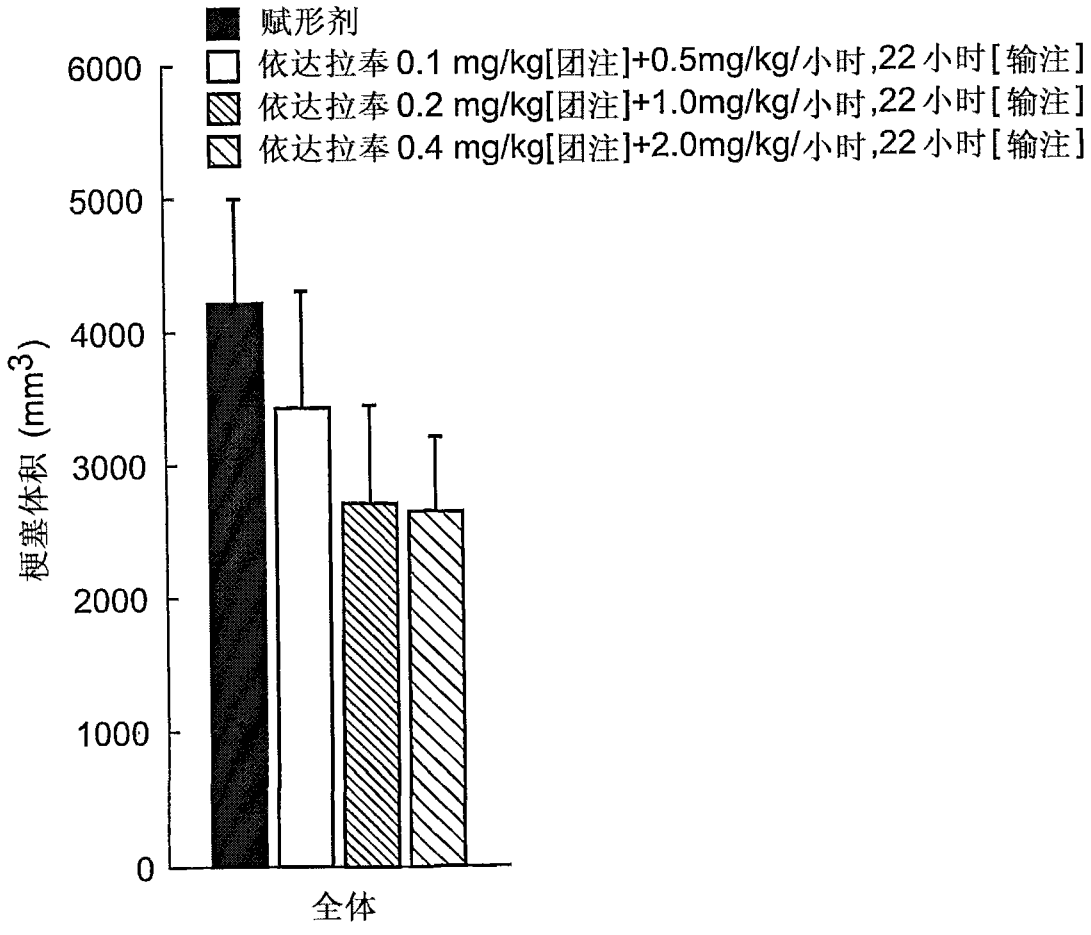

赋形剂
依达拉奉 0.1 mg/kg[团注]+0.5mg/kg/小时,22小时[输注]
依达拉奉 0.2 mg/kg[团注]+1.0mg/kg/小时,22小时[输注]
依达拉奉 0.4 mg/kg[团注]+2.0mg/kg/小时,22小时[输注]
梗塞体积 (mm3)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
全体

图 5