

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61K 31/505



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97103411.7

[43]公开日 1997年11月19日

[11] 公开号 CN 1165000A

[22]申请日 97.2.28

[30]优先权

[32]96.2.29 [33]US[31]012708

[71]申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 托马斯·A·贝尔 德尔文·R·小奈特

巴纳瓦拉·L·迈拉里 彼得·J·奥茨

埃里克·R·佩蒂弗

韦恩·R·特雷西

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 缓解由缺血引起的组织损伤的方法

[57]摘要

一种减缓缺血引起的组织损伤的方法，包括给予待治病人有效量的山梨醇脱氢酶抑制剂。

(BJ)第 1456 号

# 权 利 要 求 书

- 1、一种减缓缺血引起组织损伤的方法，包括给予待治哺乳动物一定量的有效降低缺血损伤的山梨醇脱氢酶抑制剂。
- 5        2、山梨醇脱氢酶抑制剂在制备减缓由缺血引起的组织损伤的药物中的应用。
- 3、权利要求2的应用，其中的组织为心、脑、肝、肾、肺、肠、骨骼肌、脾、胰、视网膜或肠的组织。
- 4、权利要求3的应用，其中所述的哺乳动物为人。
- 10       5、权利要求4的应用，其中所述的组织为心组织。
- 6、权利要求4的应用，其中所述的组织为脑组织。
- 7、权利要求4的应用，其中所述的组织为肝组织。
- 8、权利要求4的应用，其中所述的组织为肾组织。
- 9、权利要求4的应用，其中所述的组织为肺组织。
- 15       10、权利要求4的应用，其中所述的组织为肠组织。
- 11、权利要求4的应用，其中所述的组织为骨骼肌组织。
- 12、权利要求4的应用，其中所述的组织为脾组织。
- 13、权利要求4的应用，其中所述的组织为胰组织。
- 14、权利要求4的应用，其中所述的组织为视网膜组织。
- 20       15、权利要求4的应用，其中所述的山梨醇脱氢酶抑制剂的有效剂量为约0.1mg/kg/天至约100mg/kg/天。
- 16、权利要求15的应用，其中所述的山梨醇脱氢酶抑制剂为预防性给药。
- 17、权利要求15的应用，其中所述的山梨醇脱氢酶抑制剂为心脏手术
- 25       前给药。
- 18、权利要求15的应用，其中所述的山梨醇脱氢酶抑制剂为慢性给药。
- 19、权利要求4的应用，其中所述的山梨醇脱氢酶抑制剂为取代的嘧啶化合物。
- 20、权利要求19的应用，其中所述的化合物为4 - { 4 - (N,N - 二甲
- 30       基氨基磺酰基)哌嗪基} - 2 - 羟甲基嘧啶。

21、权利要求 20 的应用，其中所述的山梨醇脱氢酶抑制剂有效剂量为约 0.1mg/kg/天至约 100mg/kg/天。

22、权利要求 4 的应用，其中所述的组织为肠组织。

23、权利要求 4 的应用，其中的人患糖尿病。

# 说明书

## 缓解由缺血引起的组织损伤的方法

5 本发明涉及使用山梨醇脱氢酶抑制剂缓解哺乳动物(包括病人)的由于缺血而引起的组织损伤。

山梨醇脱氢酶抑制剂是一组化合物,最近已知它们可用于预防和治疗由糖尿病的并发症,例如糖尿性神经病引起的症状。这些化合物对本领域技术人员而言是已知的并且可以用标准生物检测方法容易地确认。

10 例如, PCT 公开号为 WO 94/07867 公开了抑制山梨醇脱氢酶的方法以及由此降低果糖水平。该方法利用某些取代的嘧啶控制糖尿病并发症,例如糖尿病的微血管病和大血管病。

另外,美国专利 5,215,990 和 5,138,058 公开了某些嘧啶类化合物具有山梨醇脱氢酶累积活性,它们可用作检测醛糖还原酶抑制剂的药物扫描模型的试剂。特别地,美国专利 5,215,990 公开了实施例 2 中的化合物 4 - [ 4 - (N,N - 二甲基氨磺酰基)哌嗪基 ] - 2 - 羟基甲基嘧啶。

15 Joseph R. Williamson 等人,“糖尿病、高血糖假缺氧和糖尿病并发症”(“Perspectives in Diabetes , Hyperglycemic Pseudohypoxia and Diabetic Complications”),糖尿病, 42 卷, 801 - 813, 1993 年 7 月,公开了(图 2)  
20 “与糖尿病的组织中高血糖假缺氧相关的增高的膀胱结石的 NADH/NAD<sup>+</sup>所引起的官能后果和心肌组织中缺氧或缺血的相似性”。

本发明涉及缓解由于缺血引起的组织损伤的方法(例如,基本预防组织损伤,达到组织保护)。该方法包括向待治的哺乳动物(包括病人)给予缓解组织损伤有效量的山梨醇脱氢酶抑制剂。

25 本发明优选的一方面是缓解由于心肌缺血引起的心脏损伤。

本发明优选的另一方面是缓解由于大脑缺血引起的大脑损伤。

本发明优选的另一方面是缓解由于肝缺血引起的肝脏损伤。

本发明优选的另一方面是缓解由于肾脏缺血引起的肾脏损伤。

本发明优选的另一方面是缓解由于肺缺血引起的肺损伤。

30 本发明优选的另一方面是缓解由于胃缺血引起的胃损伤。

本发明优选的另一方面是缓解由于肠缺血引起的肠损伤。

本发明优选的另一方面是缓解由于骨骼肌缺血引起的骨骼肌损伤。

本发明优选的另一方面是缓解由于脾缺血引起的脾损伤。

本发明优选的另一方面是缓解由于胰脏缺血引起的胰脏损伤。

5 本发明优选的另一方面是缓解由于视网膜缺血引起的视网膜损伤。

术语“缓解”指部分预防或尽管大于不服药或服用安慰剂的效果但低于100%的预防及基本全部预防。

10 此处术语“由[...]缺血引起的损伤”指与组织供血减少直接相关的症状，例如，由于给主体组织供血的血管阻塞或受阻而引起以及导致特别是给这类组织的供氧减少、破坏组织性能、组织机能障碍和坏死。

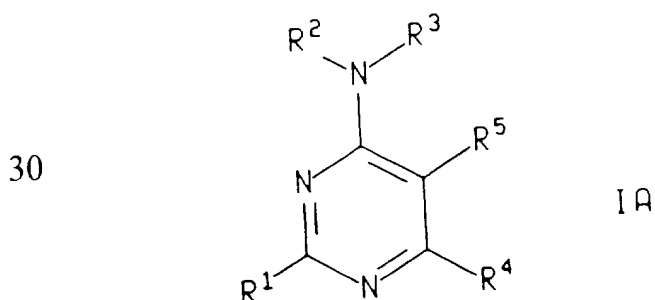
本领域技术人员应理解本发明也包括对组织性能的改善(例如，在缺血时，保持正常肌肉功能的能力有所提高)。例如，某人在由于疼痛而停止步行前，可以行走更长的距离。

15 任何山梨醇脱氢酶抑制剂可用作本发明的化合物(活性物质)。术语“山梨醇脱氢酶抑制剂”指抑制山梨醇向D-果糖生物转化的化合物，该生物转化由山梨醇脱氢酶催化。根据标准方法，本领域技术人员可以容易地测定该抑制作用(N.E.Cameron, M.B.Leonard, I.S.Ross, P.H.Whiting, “链脲菌素-糖尿病的鼠中山梨醇对周边神经传导速度、多元醇浓度和组织的影响”, Diabetologia(糖尿病学), 29, 168 - 174, 1986)。以下描述和引证了一些  
20 山梨醇脱氢酶抑制剂，其它的山梨醇脱氢酶抑制剂对本领域技术人员是已知的。

美国专利 5,138,058(在此引入作参考)公开了具有山梨醇积累活性的某些哌嗪取代的嘧啶。

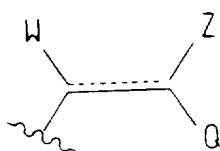
25 美国专利 5,215,990(在此引入作参考)公开了具有山梨醇积累活性的嘧啶衍生物。

另外，PCT公开号 WO 9407867 公开了某些取代的嘧啶作为山梨醇脱氢酶抑制剂。该化合物为下式或其药物可接受的盐：



其中,  $R^1$  是羟基羰基( $C_1 - C_6$ )烷基、( $C_1 - C_6$ )烷氧基羰基 - ( $C_1 - C_6$ )烷基、( $C_1 - C_6$ )烷基 - S - ( $C_1 - C_6$ )烷基、( $C_1 - C_6$ )烷基 - SO - ( $C_1 - C_6$ )烷基、( $C_1 - C_6$ )烷基 - SO<sub>2</sub> - ( $C_1 - C_6$ )烷基、二羟基 - ( $C_1 - C_6$ )烷基、芳基、杂芳基、杂芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷基、芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷基、( $C_1 - C_6$ )烷氧基羰基芳基、芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷氧基或杂芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷氧基, 其中所述芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷基、( $C_1 - C_6$ )烷氧基羰基芳基和芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷氧基的所述芳基和芳基部分独立选自苯基和萘基, 其中所述的杂芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷基和杂芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷氧基的杂芳基和杂芳基部分独立选自吡啶基、咪唑基、四氢咪唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基和苯并噻唑基, 以及其中所述芳基和杂芳基和所述杂芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷基、芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷基、( $C_1 - C_6$ )烷氧基羰基芳基、芳基 - ( $C_1 - C_6$ )烷氧基和杂芳基( $C_1 - C_6$ )烷氧基的芳基和杂芳基部分可以任意被一个或多个独立选自如下取基所取代: 氯、溴、( $C_1 - C_6$ )烷基、( $C_1 - C_6$ )烷氧基、- S - ( $C_1 - C_6$ )烷基、- SO - ( $C_1 - C_6$ )烷基、- SO<sub>2</sub> - ( $C_1 - C_6$ )烷基、羟基 - ( $C_1 - C_6$ )烷基和三氟甲基;

或  $R^1$  为下式基团:



20

其中, 虚线表示任意双键, W、Q和Z独立选自氢、( $C_1 - C_6$ )烷基和三氟甲基、苯基、咪唑基、三唑基、噻唑基和噻吩基, 其中的苯基、咪唑基、三唑基、噻唑基和噻吩基可以任意被一个或多个, 优选0~2个独立选自如下的取代基所取代: ( $C_1 - C_6$ )烷基、( $C_1 - C_6$ )烷氧基、三氟甲基和羟基;

25

或  $R^1$  是 - CO - R<sup>6</sup> 基团, 其中 R<sup>6</sup> 为氢、( $C_1 - C_6$ )烷基、选自苯基和萘基的芳基, 或选自吡啶基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、苯并噻唑基, 苯并咪唑基和苯并噻吩基的杂芳基, 其中所述芳基和杂芳基可以任意被一个或多个, 优选0~2个独立选自以下的取代基所取代: 氯、溴、硝基、三氟甲基、( $C_1 - C_6$ )烷氧基、- S - ( $C_1 - C_6$ )烷基、- SO - ( $C_1 - C_6$ )烷基和 - SO<sub>2</sub> - ( $C_1 - C_6$ )烷基;

30

或  $R^1$  为式 Y - O - CH - R<sup>7</sup> 的基团, 其中 R<sup>7</sup> 为芳基, 选自苯基或萘

基, 或为杂芳基, 选自吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、苯并噻唑基, 苯并呋喃基、苯并噻吩基和喹啉基, 其中所述芳基和杂芳基可以任意被一个或多个, 优选 0 ~ 2 个独立选自下列的取代基所取代: 氯、溴、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷氧基、- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、  
5 基、- SO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、- SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基和三氟甲基, 且 Y 为氢、苄基、乙酰基、苯甲酰基、选自苯基和萘基的芳基, 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基和噁唑基的杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基可以任意被一个或多个, 优选 0 ~ 2 个独立选自下列的取代基所取代: 氯、溴、硝基、三氟甲基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷氧基、- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、- SO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基和 - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基。  
10

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立选自氢、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、苯基和苯基 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)烷基, 其中所述苯基 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)烷基的苯基和苯基部分可以任意被一个或多个独立选自(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷氧基、氯、溴和三氟甲基的取代基取代。

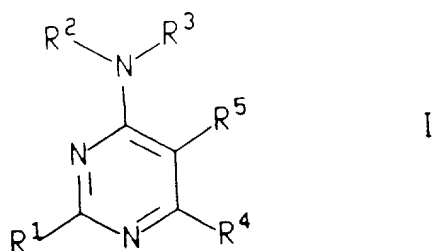
或者, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup>, 与和它们相连的氮一起形成一个环状基团, 选自氮杂  
15 环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基和吗啉代, 其中所述环状基团可以任意被 0 ~ 2 个独立选自下列的取代基所取代: (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、- CONH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)烷基氨基磺酰基、N,N - 二(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)烷基氨基磺酰基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷氧基羰基、N,N - 二(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)烷基氨基甲酰基、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷基氨基甲酰基、N - 苯基氨基甲酰基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基羰基、苯基羰基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、苯基磺酰基、杂芳基磺酰基和杂芳基羰基, 其中所述杂芳基羰基和杂芳基磺酰基的杂芳基部分选自呋喃基、噻吩基、噻唑基和噁唑基, 其中所述苯基羰基、N - 苯基氨基甲酰基、苯基羰基和苯基磺酰基的苯基部分可以任意被独立选自下列的一或二个取代基取代: (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)烷氧基、氯、溴、硝基、氨基、氟  
20 基和三氟甲基;

R<sup>4</sup> 为氢、氯、溴、氟基、硝基、三氟甲基、氨基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)羟基烷基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷氧基、苯基、萘基和呋喃基, 其中所述苯基、萘基和呋喃基可以任意被一个或多个独立选自下列的取代基所取代: 氯、溴、三氟甲基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷氧基、- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、- SO  
30 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、- SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基和羟基; 且

R<sup>5</sup> 为氢、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)烷氧基、三氟甲基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)羟基

烷基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、苯基或呋喃基，其中所述苯基和呋喃基可任意被一个或多个独立选自下列的取代基所取代：氯、溴、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和羟基。

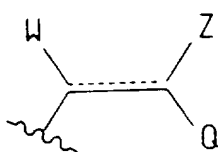
5 PCT公开号 WO 9407867 公开的其它山梨醇脱氢酶抑制剂包括下式化合物及其药物可接受的盐：



10

其中，R<sup>1</sup>是氢、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、二羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，选自苯基和萘基的芳基、其中芳基部分为选自苯基和萘基的芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、其中芳基部分为选自苯基和萘基的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基芳基、其中芳基部分为苯基和萘基的芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、其中芳基部分为选自苯基和萘基的芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、选自吡啶基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基的杂芳基、其中的杂芳基如上限定的杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、或其中的杂芳基如上限定的杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、以及其中所述芳基和杂芳基、所述芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基芳基和芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基的芳基部分和所述杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基的杂芳基部分可以任意被一个或多个独立选自如下的取代基所取代：

25 氯、溴、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和三氟甲基；  
或R<sup>1</sup>为下式基团：



30

其中，虚线表示任意双键，W、Q和Z独立选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和三氟甲基、苯基、呋喃基、三唑基、噻唑基和噻吩基，其中的苯基、呋喃基、三唑基、噻唑基和噻吩基可以任意被一个或多个独立选自如下的取代基所取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、三氟甲基和羟基；

5 或R<sup>1</sup>是-CO-R<sup>6</sup>基团，其中R<sup>6</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、选自苯基和萘基的芳基，或选自吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基的杂芳基，其中所述芳基和杂芳基可以任意被一个或多个独立选自以下的取代基所取代：氯、溴、硝基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

10 或R<sup>1</sup>为式Y-O-<sup>1</sup>CH-R<sup>7</sup>的基团，其中R<sup>7</sup>为芳基，选自苯基或萘基；或为杂芳基，选自吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和喹啉基，其中所述芳基和杂芳基可以任意被一个或多个，优选0-2个独立选自下列的取代基所取代：氯、溴、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和三氟甲基，且Y为氢、苄基、乙酰基、苯甲酰基、选自苯基和萘基的芳基，选自呋喃基、噻吩基、噻唑基和噁唑基的杂芳基，其中所述芳基或杂芳基可以任意被一个或多个独立选自下列的取代基所取代：氯、溴、硝基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、苯基和苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，其中所述苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的苯基和苯基部分可以任意被一个或多个独立选自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氯、溴和三氟甲基的取代基取代；

25 或者，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>，与和它们相连的氮一起形成一个环状基团，选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基和吗啉代，其中所述环状基团可以任意被0-2个独立选自下列的取代基所取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基磺酰基、N,N-二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基、N,N-二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基甲酰基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基、苯基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、苯基磺酰基、杂芳基磺

酰基和杂芳基羰基，其中所述杂芳基羰基和杂芳基磺酰基的杂芳基部分选自呋喃基、噻吩基、噻唑基和噁唑基，其中所述苯基羰基、N-苯基氨基甲酰基、苯基羰基和苯基磺酰基的苯基部分可以任意被独立选自下列的一或二个取代基取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氯、溴、硝基、氨基、氰基和五 三氟甲基；

R<sup>4</sup>为氢、氯、溴、氰基、硝基、三氟甲基、氨基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)羟基烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、苯基、萘基和呋喃基，其中所述苯基、萘基和呋喃基可以任意被一个或多个独立选自下列的取代基所取代：氯、溴、三氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO 10 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和羟基；且

R<sup>5</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)羟基烷基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、苯基或呋喃基，其中所述苯基和呋喃基可任意被一个或多个独立选自下列的取代基所取代：氯、溴、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-SO 15 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和羟基。

上述化合物很容易得到，或者可由本领域技术人员采用常规有机合成方法，特别是参照相关专利和专利申请说明书容易地合成。

某些山梨醇脱氢酶抑制剂具有不对称碳原子因而是对映体或非对映体异构体。基于物化性质差异，采取本质已知的方法，例如色谱法和/或分级结 20 晶的方法，非对映异构体的混合物可拆分为个别非对映异构体。

某些山梨醇脱氢酶抑制剂是酸性的，它们可以和药物可接受的阳离子形成盐。所有这些盐均属于本发明的范围并且它们可用常规方法制备。例如，通常按化学计量比例，在合适的水、非水或部分水的介质中，简单地把酸碱物质接触即可完成制备。盐的回收用过滤法、用非溶剂沉淀然后过滤。用蒸 25 去溶剂法、或者在水溶液情况下，根据需要采取冻干法。

某些山梨醇脱氢酶抑制剂是碱性的，它们可以和药物可接受的阳离子形成盐。所有这些盐均属于本发明的范围并且它们可用常规方法制备。例如，通常按化学计量比例，在合适的水、非水或部分水的介质中，简单地把酸碱物质接触即可完成制备。盐的回收用过滤法、用非溶剂沉淀然后过滤。用蒸 30 去溶剂法、或者在水溶液情况下，根据需要采取冻干法。

另外，本发明的某些化合物可形成水化物或溶剂化物，它们也属于本发

明范围。

作为医药制品的本发明化合物可保护哺乳动物组织的缺血损伤的活性和实用性可由下述体外检测的化合物活性来证实。这种检测特别是涉及心肌组织缺血损伤的保护(即达到心脏保护)。这种检测也提供一种方法,通过它  
5 本发明化合物的活性可以与其它已知的化合物活性相比较。比较的结果可用于确定包括人类的哺乳动物的达到保护缺血特别是心肌缺血的剂量。

以心肌梗塞心肌减少表示的心脏保护作用,可以采取在作为心脏缺血预处理的体外模型的分离的逆行灌注的鼠心脏中使用腺苷受体兴奋剂来进行药物诱导(实现)(Liu 等人, 心血管疾病研究, 28: 1057 - 1061, 1994)。下  
10 述体外测试表明,一个试验化合物(即本权利要求的一个化合物)可以药物引导心脏保护作用,即,当给药于分离的鼠心脏时,减小了心脏梗塞面积。将实验化合物的效果比拟为缺血预处理和 A1/A3 腺苷兴奋剂, APNEA(N<sup>6</sup> - [2 - (4 - 氨基苯基)乙基]腺苷),它已证明在分离的鼠心脏中可以药物导致心脏保护作用(Liu 等人, 心血管研究, 28: 1057 - 1061, 1994)。准确  
15 方法如下所述。

这些实验的方案严格遵循 Liu 等人, 心血管研究, 28: 1057 - 1061, 1994 中所载内容。雄性新西兰白鼠(3 ~ 4kg)用戊巴妥钠麻醉(30mg/kg, 静脉内注射)。达到深度麻醉后(由不存在眨眼反射来确定),插入管道并用正压  
20 呼吸机通入 100 % 氧气。左胸廓进行造口,暴露心脏,并在左前降冠状动脉的一个分支周围松散放置一圈套(2 - 0 丝绸),大约距心脏尖 2/3 的距离处。将心脏移出胸腔并快速(小于 30 秒)置于 Langendorff 装置上。非循环方式经主动脉逆行灌注心脏,灌注液为改性的 Krebs 溶液(NaCl 118.5mM, KCl 4.7mM, MgSO<sub>4</sub> 1.2mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM, NaHCO<sub>3</sub> 24.8mM, CaCl<sub>2</sub> 2.5mM 以及葡萄糖 10mM),恒定压力 80mmHg 和温度 37 °C。用 95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub> 鼓泡  
25 将灌注液的 pH 值保持在 7.4-7.5。心脏温度需严格控制,这可以通过使用生理溶液的热库以及绕于灌注管和分离的心脏的水套来实现。将乳胶球插入左心室并通过不锈钢管连于压力转换器,以此确定心率和左心室压力。给心室内乳胶球充气以提供 80 ~ 100mmHg 的收缩压和 ≤ 10mmHg 的舒张压。在实验期间定期测量灌注液流速。

30 将心脏平衡 30 分钟,在此期间,心脏必须呈现上述参数范围内的稳定的左心室压。如果在 30 分钟的局部缺血期以前的任何时间内心率低于

180bpm，就要在实验的后续部分将心率控制于约 200bpm。缺血预处理是通过心肌灌注的全部终止(整体缺血)约 5 分钟，然后再灌注 10 分钟而引发的。重复一次整体缺血/再灌注，然后是 30 分钟的局部缺血。局部缺血是采取绑紧绕于冠状动脉分支的圈套完成的。30 分钟局部缺血后，解除圈套并给心脏再灌注另外的 120 分钟。

药物心脏保护作用的引导是通过注入预设浓度的试验化合物，起始于 30 分钟之局部缺血前 30 分钟，一直持续到 120 分钟再灌注后。接受试验化合物的心脏不进行两个阶段的缺血预处理。参考化合物 APNEA(500nM)灌注心脏(未接受试验化合物)约 5 分钟，在 30 分钟局部缺血前 10 分钟结束。

10 在 120 分钟再灌注期之后，绑紧冠状动脉圈套，并将 0.5 % 的荧光的硫酸锌镉颗粒悬浮液(1 - 10 $\mu$ M)灌注于心脏；这使整个心肌染色，除形成梗塞的危险区(危险区域)外。将心脏从 Langendorff 装置移出，吸干，包于铝箔纸内并于 20  $^{\circ}$ C 下放置过夜。第二天，在冠状动脉圈套的上方的尖端，将心脏切为 2mm 横截片断。切片在 1 % 氯化三苯四唑鎓(TTC)(于磷酸盐缓冲液中)37  $^{\circ}$ C 染色 20 分钟。因为 TTC 与活组织(含 NAD - 依赖脱氢酶)反应，所以这种染色可以区分活组织(染红的)和死亡组织(未染色的梗塞组织)。使用一个预校好的显像分析仪，计算左心室每个切片的梗塞区(未染色的)和危险区(无荧光的颗粒)的面积。为使不同心脏的危险区差异的心肌缺血损害规一化，数据表示为梗塞区和危险区的比例(% IA/AAR)。

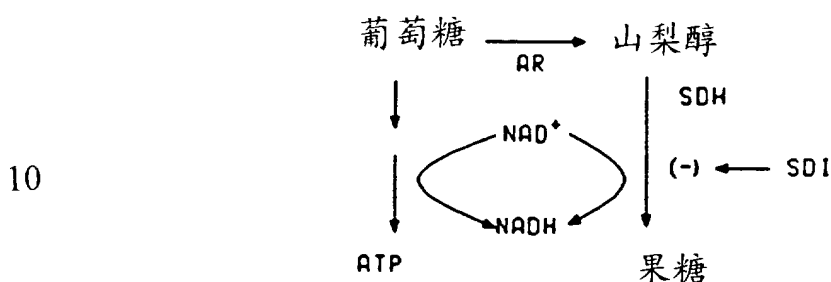
20 作为医药制品的本发明化合物保护哺乳动物组织的缺血损伤的活性和实用性可由下述体外检测的化合物活性来进一步证实。这种检测也提供一种方法，通过它本发明化合物的活性可以与其它已知的化合物活性相比较。这些比较的结果可用于确定包括人类的哺乳动物的达到缺血保护的剂量。

25 山梨醇脱氢酶抑制剂在组织中的活性的测定可通过检测升高组织山梨醇(即阻断山梨醇脱氢酶后，抑制了山梨醇的进一步代谢)或降低组织果糖(即阻断山梨醇脱氢酶后，抑制了由山梨醇制备(果糖))所需的山梨醇脱氢酶抑制剂的量。不受特定理论或机理的限制，认为通过山梨醇脱氢酶抑制剂的对山梨醇脱氢酶的抑制，预防或减少缺血损伤，如以下的自然段和图解所描述。

30 当氧合血液对组织的供应被打断或减慢(缺血)时，缺氧组织的细胞从葡萄糖经过糖酵解(不需氧存在)而获取能量(ATP)。糖酵解也需要 NAD<sup>+</sup> 供应，并且在缺血组织中糖酵解可持续的时间对 NAD<sup>+</sup> 的供应变得敏感。但是，山

梨醇脱氢酶(SDH)也利用  $NAD^+$ ，可并不增加 ATP 的生成。因此可以说，用山梨醇脱氢酶抑制剂(SDIs)阻止或减缓 SDH 消耗  $NAD^+$ ，将可以提高或延长缺血组织进行糖酵解的能力，即，在缺氧状态下生成能量并因此提高或延长组织细胞的存活。因为对 SDH 的抑制会延缓对组织  $NAD^+$  的消耗，所以山梨醇脱氢酶抑制剂是一种有效的抗缺血剂。

### 糖酵解过程



再次强调，山梨醇脱氢酶抑制剂的活性可以通过需要提高组织山梨醇或降低组织果糖的山梨醇脱氢酶抑制剂来确定。

给雄性 Sprague - Dawley 鼠注射链脲菌素，(55mg/kg，静脉内注射，于 pH4.5 的柠檬酸盐缓冲液中)使其出现糖尿病。在控制的条件如居所、温度和光照下，使鼠可随意进食。糖尿病五周后，过量的戊巴妥使鼠麻醉，快速取出组织并分析山梨醇和果糖。

分析山梨醇浓度的方法遵照 Donald M.Eades 等人的“生物源的山梨醇、半乳糖醇、甘露醇和肌醇混合物的快速分析” (“Rapid Analysis of Sorbitol, Galactitol, Mannitol and Myoinositol Mixture From Biological Source”), 色谱学杂志(Journal of Chromatography), 490, 1 - 8(1989)。

鼠组织中果糖是使用 Ameyama 方法的改进方法酶学测定的(酶学方法 (Methods in Enzymology), 89: 20 - 29, 1982), 其中铁氰化物被刃天青替代，这是一种可以还原为高度荧光的试卤灵(resorufin)的染料。试卤灵荧光剂的量与被果糖脱氢酶氧化的果糖化学计量相当。该测定含 0.1ml 中和的 6% 高氯酸神经提取物，最终体积为 1.5ml。在关闭抽屉内室温培养 60 分钟后，样品荧光的测定选择激发光谱 = 560nm，发射光谱 = 580nm；每个缝隙为 5mm，于 Perkin-Elmer 650 - 40 型荧光光谱仪上进行。与一系列已知果糖标准浓度比较，可以计算果糖的浓度。

因此，本发明的山梨醇脱氢酶抑制剂化合物可用于减少或最小化与任何组织直接相关的损伤，这些组织对于由缺血情况(如心肌梗塞)引起的缺血/再灌注损伤(如，心、脑、肺、肾、肝、胃肠、骨骼肌、视网膜)非常敏感。因此活性化合物可预防性采用以阻止，即(预见地或预防地)钝化或抑制有缺血危险(如心肌缺血)的病人的组织损伤(如心肌组织)。

本发明的山梨醇脱氢酶抑制剂化合物特别适用于治疗糖尿病人，因为糖尿症状中的通过山梨醇脱氢酶的代谢增加。对于那些患有或有危险患有缺血症状(如心肌缺血)的非糖尿病人，本发明化合物也可适用于预防性应用。

可用任何方法给予本发明的化合物，这些方法将山梨醇脱氢酶抑制剂给予目标组织。这些方法包括局部、口服、非肠胃道、十二指肠内方式等。

因此，例如，在一种给药方式中，山梨醇脱氢酶抑制剂可以在进行心脏手术前给予(例如，在手术前 24 小时内)，因为这时有心肌缺血的危险存在。在另一种方式的例子中，该化合物可以在心脏手术后给予(例如手术后 24 小时)，因为这时也有心肌缺血的危险。本发明化合物也可以慢性每日服用。任何情况下，给予化合物的量和时间取决于被治疗的主体、疾病严重程度、给药方式以及处方医生的判断。因为由于病人的多样性，下述剂量只用于指导，医生可以调整药剂以达到主治医生认为对病人合适的效果。考虑到山梨醇脱氢酶抑制剂所需活性的程度，医生必须权衡许多因素例如目标组织，疾病/病症的严重程度以及病人年龄。

应使用对缺血保护有效量的本发明山梨醇脱氢酶抑制剂。典型地，本发明山梨醇脱氢酶抑制剂的有效单位剂量或分剂量的范围为约 0.1mg/kg/天至 100mg/kg/天，优选 0.1mg/kg/天至 20mg/kg/天。

本发明的化合物一般口服，但也可使用非肠胃道方式(例如静脉内、肌肉内、皮下或髓内的)，例如，口服对速溶目标器官不合适或者当病人不能消化药物(如由于年龄或手术)。对某些组织例如眼睛，局部给药也是合适的。

本发明化合物一般以药物组合物的形式给药，含至少一种山梨醇脱氢酶抑制剂和一种药物可接受的赋形剂或稀释剂。因此，化合物可以以常规口服、非肠胃或透皮剂量形式单独给药或组合给药。

对于口服、药物组合物可采取溶液、悬浮液、片剂、丸剂，胶囊剂、粉剂等形式。采用含有各种赋形剂例如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙的片剂，与含有各种分解剂例如淀粉和优选马铃薯或木薯淀粉和某些复杂硅酸盐一起，

与粘合剂例如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、凝胶和阿拉伯胶一起。另外，润滑剂例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石粉也对制备片剂很有用。也可采用类似类型的固体组合物作为用于软或硬填充胶囊的填充剂；这方面优选的物质也包括乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇。当口服需要含水的悬浮剂和/或酞剂时，本发明的化合物可以结合各种甜味剂、调味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂，以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种类似组合。

对于非胃肠道给药方式，可应用在芝麻或花生油或丙二醇水溶液，以及其相应的水溶性盐的无菌水溶液。如有必要，这样的水溶液可以合适地缓冲，并且液体稀释剂首先用足量盐水或葡萄糖等渗化。这些水溶液特别适合于静脉内、肌肉内、皮下和腹膜内注射。在这方面，本领域技术人员用已知标准方法可获得使用的无菌水溶液介质。

本领域技术人员也可以制备穿皮或颅内(如局部)组合物。

对本领域技术人员而言，制备含一定量的活性成份的药物组合物是已知的，或在本公开说明书的启发下而是显而易见的。例如，参见雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)，Mack 出版公司，Easter，Pa.，15 版(1975)。

根据本发明的药物组合物可以含 0.01 % ~ 95 % 的本发明化合物，优选 1 % - 7 %。无论如何，服用的组合物或制剂含一定量的本发明的化合物，其量对治疗主体的症状，即对缺血损伤的保护，是有效的。

#### 20 实施例 1

雄性新西兰白鼠(3 ~ 4kg)(对照组，n = 6；预处理组，n = 6；APNEA 治疗组，n = 9；4 - [4 - (N,N - 二甲基氨磺酰基)哌嗪基] - 2 - 羟甲基嘧啶 - 治疗组，5 $\mu$ m 下的 n = 8，50 $\mu$ m 下的 n = 6 以及 200 $\mu$ m 下的 n = 7 用戊巴比妥钠麻醉(30mg/kg，静脉内注射)。达到深度麻醉后(由不存在眨眼反射来确定)，插入管道并用正压呼吸机通入 100 % 氧气。左胸廓进行造口，暴露心脏，并在左前降冠状动脉的一个分支周围松散放置一圈套(2 - 0 丝线)，大约距心脏尖 2/3 的距离处。将心脏移出胸腔并快速(小于 30 秒)置于 Langendorff 装置上。非循环方式经主动脉逆行灌注心脏，灌注液为改性的 Krebs 溶液(NaCl 118.5mM，KCl 4.7mM，MgSO<sub>4</sub> 1.2mM，KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM，NaHCO<sub>3</sub> 24.8mM，CaCl<sub>2</sub> 2.5mM 以及葡萄糖 10mM)，恒定压力 80mmHg 和温度 37 °C。用 95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub> 鼓泡将灌注液的 pH 值保持在 7.4-

7.5。心脏温度需严格控制，这可以通过使用生理溶液的热库以及绕于灌注管和分离的心脏的水套来实现。将乳胶球插入左心室并通过不锈钢管连于压力转换器，以此确定心率和左心室压力。给心室内乳胶球充气以提供 80 ~ 100mmHg 的收缩压和  $\leq 10$ mmHg 的舒张压。在实验期间定期测量灌注液流速。

5 将预处理的心脏整体缺血约 5 分钟(通过横向夹住动脉线而实现)，然后进行 10 分钟的再灌注。重复该过程，然后将心脏进行 30 分钟的局部缺血(绑紧绕于冠状动脉分支的圈套而实现)，然后给心脏再灌注 120 分钟(通过解除紧绕于冠状动脉分支的圈套而实现)。

10 对于用 A1/A3 兴奋剂 APNEA 治疗的心脏，药物(500nM， Krebs 溶液中)通过主动脉灌注 5 分钟，然后用不含药物的 Krebs 溶液灌注 10 分钟。然后如上所述，让心脏缺血 30 分钟和灌注 120 分钟。

15 对于用实验化合物 4 - [ 4 - (N,N - 二甲基氨磺酰基)哌嗪基 ] - 2 - 羟基甲基嘧啶(5, 50 和 200 $\mu$ M，于 Krebs 溶液中)治疗的心脏，如上所述，药物通过主动脉灌注心脏，时间为始于 30 分钟的局部缺血前 30 分钟并持续上述整个缺血和再灌注(过程)(总灌注时间：3 小时)。

对照组心脏进行 30 分钟局部缺血和 120 分钟再灌注，没有其它处理。

20 在 120 分钟再灌注期之后，再绑紧冠状动脉圈套，并将 Krebs 溶液中的 0.5 % 荧光的硫酸锌镉颗粒悬浮液(1 - 10 $\mu$ M)灌注于心脏。然后将心脏从 Langendorff 装置移出，吸干，称重，包于铝泊纸内并于 -20  $^{\circ}$ C 下放置过夜。第二天，在冠状动脉圈套的上方的尖端，将心脏切成 5 - 7 个 2mm 横截片断。切片在 1 % 氯化三苯四唑鎓(TTC)(于磷酸盐缓冲液中)37  $^{\circ}$ C 染色 20 分钟。使用一个预校好的显像分析仪，计算左心室每个切片的梗塞区(未染色的)和危险区(无荧光的颗粒)的面积。为使不同心脏的危险区差异的心肌缺血损害规

25 一化，数据表示为梗塞区和危险区的比例(% IA/AAR)。

上述体外检测的结果详列于表 1。结果显示，试验化合物相对于对照组引发明显的心脏保护功能。

表 1

治疗	n	梗塞区/危险区	标准偏差
对照组	14	63.5	4.1
预处理组	10	11.3	2.7
5 APNEA (500 nM)	9	19.0	3.6
4-[4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪基] -2-羟基甲基嘧啶	8	48.5	4.2
4-[4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪基] -2-羟基甲基嘧啶	6	39.0	2.7
10 4-[4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪基] -2-羟基甲基嘧啶	7	38.7	5.9

### 实施例 2

15 给雄性 Sprague - Dawley 鼠注射链脲菌素, (55mg/kg, 静脉内注射, 于 pH4.5 的柠檬酸盐缓冲液中)使其出现糖尿症。在控制的条件如居所、温度和光照下, 使鼠可随意进食。糖尿症五周后, 过量的戊巴必妥使鼠麻醉, 快速取出组织并分析山梨醇和果糖。

20 分析山梨醇浓度的方法遵照 Donald M.Eades 等人的“生物源的山梨醇、半乳糖醇、甘露醇和肌醇混合物的快速分析”(“Rapid Analysis of Sorbitol, Galactitol, Mannitol and Myoinositol Mixture From Biological Source”), 色谱学杂志(Journal of Chromatography), 490, 1 - 8(1989)。

25 鼠组织中果糖是使用 Ameyama 方法的改进方法酶学测定的(酶学方法(Methods in Enzymology), 89: 20 - 29, 1982), 其中铁氰化物被刃天青替代, 这是一种可以还原为高度荧光的试卤灵(resorufin)的染料。试卤灵荧光剂的量与被果糖脱氢酶氧化的果糖化学计量相当。该测定含 0.1ml 中和的 6% 高氯酸神经提取物, 最终体积为 1.5ml。在关闭抽屉内室温培养 60 分钟后, 样品荧光的测定选择激发光谱 = 560nm, 发射光谱 = 580nm; 每个缝隙为 5mm, 于 Perkin-Elmer 650 - 40 型荧光光谱仪上进行。与一系列已知果酸标准浓度比较, 可以计算果糖的浓度。

30 表 2 详载了在不同组织中山梨醇的(浓度)升高, 并因此表明了山梨醇脱氢酶的抑制以及山梨醇脱氢酶抑制剂 4 - [ 4 - (N,N - 二甲基氨磺酰基)哌

嗪基]-2-羟基甲基嘧啶的抗缺血活性。表3详载了在不同组织中果糖的(浓度)降低; 并因此表明了对山梨醇脱氢酶的抑制以及山梨醇脱氢酶抑制剂4-[4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪基]-2-羟基甲基嘧啶的抗缺血活性。

5

表 2

患糖尿病五周的鼠中 4-[4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪基]-2-羟基甲基嘧啶(SDI)(200mg/kg 体重/天) 对山梨醇含量(纳摩尔/克)的影响

	<u>AU</u>	<u>PU</u>	<u>RET</u>	<u>BRN</u>	<u>SN</u>	<u>LENS</u>	<u>AOR</u>	<u>MSL</u>	<u>HRT</u>
10 对照组	14 (17)	7 (11)	126 (75)	126 (82)	159 (55)	436 (73)	11 (12)	18 (13)	72 (37)
+SDI	254 (124)	289 (78)	574 (161)	168 (82)	2050 (697)	5410 (1848)	61 (22)	33 (20)	73 (39)
患糖尿病	915 (371)	601 (282)	1409 (412)	192 (70)	1863 (623)	37006 (6064)	60 (19)	25 (16)	177 (86)
15 +SDI	3426 (1778)	2379 (1160)	5380 (1702)	901 (591)	9975 (4397)	48020 (8513)	103 (65)	68 (24)	270 (116)

\* 平均 ± SD (N = 9 - 13)

AU = 前葡萄膜

PU = 后葡萄膜

RET = 视网膜

BRN = 脑

SN = 坐骨神经

( ) 括号内数字为标准偏差

LENS = 晶状体

AOR = 主动脉

MSL = 肌肉

HRT = 心

20

25

30

表 3

患糖尿病 5 周的鼠中 4-[4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪基]-2-羟基甲基嘧啶(SDI)(200mg/kg 体重/天)对视网膜、坐骨神经和晶状体中山梨醇和果糖含量(纳摩尔/克)的影响

	视网膜		坐骨神经		晶状体	
	山梨醇	果糖	山梨醇	果糖	山梨醇	果糖
对照组	126 (75)	76 (14)	159 (55)	814 (197)	436 (73)	983 (151)
+SDI	574 (161)	75 (48)	2050 (697)	425 (201)	5410 (1848)	998 (207)
Diabetic	1409 (412)	1289 (178)	1863 (623)	5815 (1711)	37006 (6064)	12676 (1261)
+SDI	5381 (1702)	534 (224)	9975 (4397)	1382 (1358)	48028 (8513)	2700 (1296)

\* 平均 ± SD (N = 8 - 13)

( ) 括号内数字为标准偏差

应该理解本发明不限于此处所述的具体方案。在不背离以下权利要求书限定的新概念的精神和范围下，可作各种变动和改进。