

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年3月2日(2006.3.2)

【公表番号】特表2006-502081(P2006-502081A)

【公表日】平成18年1月19日(2006.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2006-003

【出願番号】特願2003-552281(P2003-552281)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/132 (2006.01)
A 6 1 K 31/145 (2006.01)
A 6 1 K 31/395 (2006.01)
A 6 1 K 31/415 (2006.01)
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
A 6 1 K 31/4458 (2006.01)
A 6 1 K 31/4523 (2006.01)
A 6 1 K 31/495 (2006.01)
A 6 1 K 31/662 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 27/16 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/132
 A 6 1 K 31/145
 A 6 1 K 31/395
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4458
 A 6 1 K 31/4523
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/662
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成17年12月15日(2005.12.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

後天性ミトコンドリアDNA損傷、ミトコンドリアマクロ分子の酸化還元損傷、および、遺伝性ミトコンドリア遺伝子欠損による変性疾患の治療において用いられる組成物であって、該組成物は、

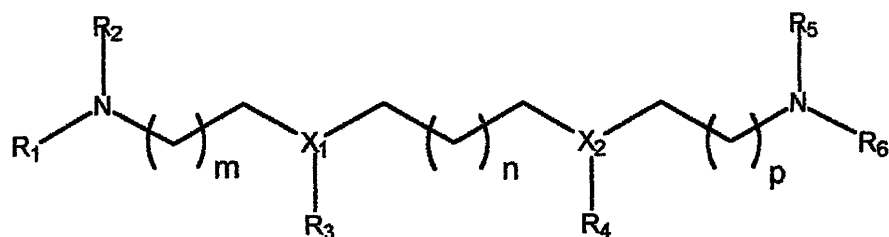
1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に直鎖のテトラアミンおよびポリアミン、1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に分枝鎖のテトラアミンおよびポリアミン、1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された環状のポリアミン、1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基1個以上により連結された直鎖、分枝鎖および環状ポリアミンの組み合わせ、置換ポリアミンおよび結合した直鎖または分枝鎖の鎖を有する2, 2'-ジアミノビフェニルのポリアミン誘導体、

よりなる群から選択される上記組成物。

【請求項2】

該組成物が、下記式：

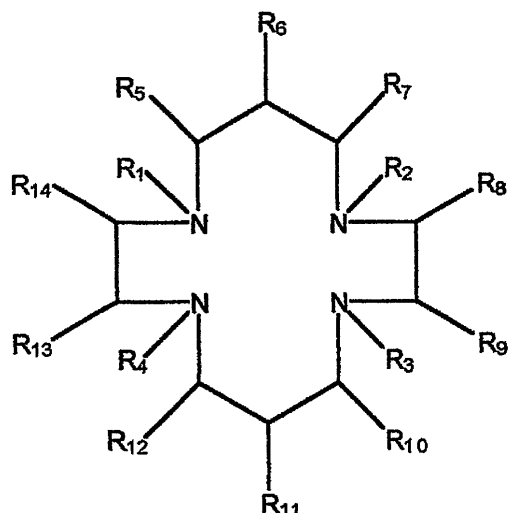
【化1】



を有する組成物、

下記式：

【化 2】



(式中、 R_1 および R_2 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、そして R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となるもの、ただし $n=3\sim 6$ であるものよりなる群から選択され、

R_3 および R_4 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレンまたはヘテロ環よりなる群から選択され、そして、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となるもの、ただし $n=3\sim 6$ であるものであり、

R_5 および R_6 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、そして R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となるもの、ただし $n=3\sim 6$ であるものよりなる群から選択され、

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭

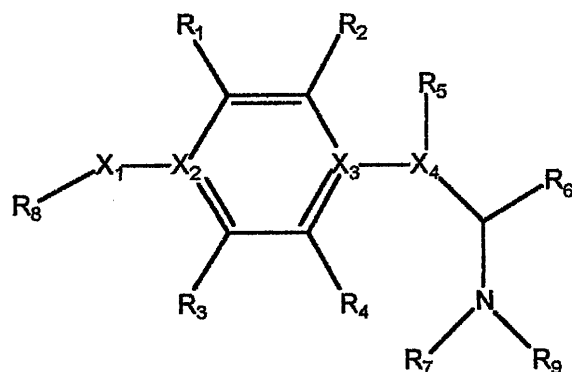
素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 6$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

M 、 n および p は同じかまたは異なっていて、炭素原子 $3 \sim 12$ 個の可変長の架橋基であり、

X は窒素、イオウ、リンおよび炭素よりなる群から選択される。) を有する組成物、

下記式：

【化 3】



(式中、 $R_1 - R_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_7 および R_8 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

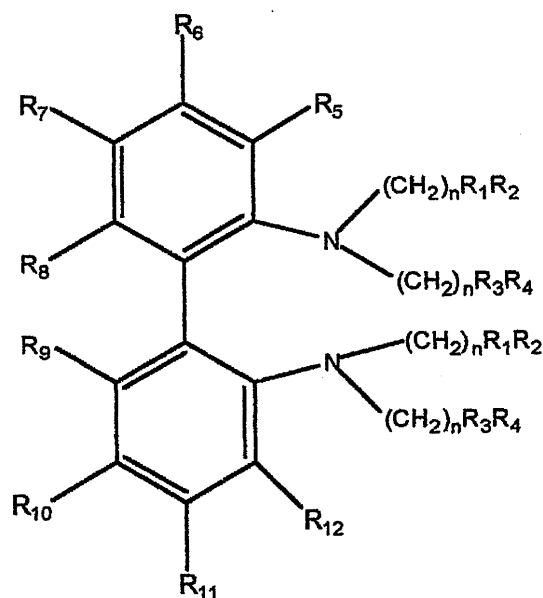
R_9 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノ

、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2$ 、ただし $n=3\sim 12$ であり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim 12$ であり X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

X_1-X_4 は同じかまたは異なっていて、そして、窒素、イオウ、リンまたは炭素である。)を有する組成物、

および、下記式：

【化4】



(式中、 R_1-R_4 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3,5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただし X =クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim 6$ であり X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_6 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3,5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただし X =クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim 6$ であり X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

$R_5\sim R_{12}$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シク

ロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブromo、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n-[XCH_2)_n]NH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ であり X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

Nは0～10の値の整数である。)を有する組成物、
よりなる群から選択される請求項1記載の組成物。

【請求項3】

1, 3-ビス-「(2'-アミノエチル)-アミノ」プロパンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項4】

[2-(メチルエチルアミノ)エチル](3-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}プロピル)アミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項5】

(2-ピペリジルエチル)-{3-[(2-ピペリジルエチル)アミノ]プロピル}アミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項6】

(2-ピペラジニルエチル)-{3-[(2-ピペラジニルエチル)アミノ]プロピル}アミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項7】

[2-(ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ)エチル](3-{2-(ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ)エチル}アミノ)プロピル)アミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項8】

メチル(3-[メチル(2-ピリジルメチル)アミノ]プロピル)(2-ピリジルメチル)アミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項9】

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラ(2-ピペリジルエチル)シクロテトラデカンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項10】

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルシクロテトラデカンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項11】

N, N'-(2'-ジメチルホスフィノエチル)-プロピレンジアミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項12】

3-(3-(2-アミノエトキシ)プロポキシ)プロピルアミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項13】

バナジル2, 3, 2-テトラミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項14】

クロム2, 3, 2-テトラミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項15】

バナジル(2-ピペリジルエチル)-{3-[(2-ピペリジルエチル)アミノ]プロ

ピル} アミン) (C₁₂) よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項16】

クロム(2-ピペリジルエチル)-{3-[(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル} アミン(C₁₂) C₁よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項17】

バナジル1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルシクロテトラデカン(C₁₂)よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項18】

クロム1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルシクロテトラデカン(C₁₂) C₁よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項19】

p-(ホスホノメチル)-DL-フェニルアラニンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項20】

2-アミノ-N-(2-{[3-(2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノールイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパミドよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項21】

2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-ピリジルメチル)-6, 6'-ジメチルビフェニルよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項22】

2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-キニリルメチル)ビフェニルよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項23】

[(3, 5-ジメチルピラゾリル)メチル][2-(2-{[(3, 5-ジメチルピラゾリル)メチル]アミノ}フェニル)フェニル]アミンよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項24】

4-メチル-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ)フェニル]-フェニル)アミノ)メチル}フェノール]よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項25】

3-ニトロ-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ)フェニル]-フェニル)アミノ)メチル}フェノール]よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項26】

4-クロロ-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ)フェニル]-フェニル)アミノ)メチル}フェノール]よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項27】

2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)-N-(2-{2-[ベンジルアミノ]フェニル}フェニル)プロパミドよりなる請求項2記載の組成物。

【請求項28】

マンガン(2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-キニリルメチル)ビフェニル)(C₁₂)よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項29】

鉄(4-クロロ-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ)フェニル]-フェニル)アミノ)メチル}フェノール](C₁₂) C₁よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項30】

バナジウム(2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-ピリジルメチル)ビフェニル)C₁₂よりなる請求項2記載の組成物。

【請求項31】

ガドリニウム (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル) C₁₂] C₁ よりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 32】

クロム (2- ({ [2- (2- { [2-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミノ} メチル) フェノール) C₁)₂] C₁ よりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 33】

(2-アミノエチル) {3- [(2-アミノエチル) メチルアミノ] プロピル} メチルアミンよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 34】

(2-アミノエチル) {3- [(2-アミノエチル) アミノ] -1-メチルブチル} アミンよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 35】

(2-ピリジルメチル) {3- [(2-ピリジルメチル) アミノ] プロピル} アミンよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 36】

[2- (ジメチルアミノ) エチル] (3- { [2- (ジメチルアミノ) エチル] メチルアミノ} プロピル) メチルアミンよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 37】

2- [3- (2-アミノエチルチオ) プロピルチオ] エチルアミンよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 38】

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラ (2-ピペリジリエチル) シクロテトラデカンよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 39】

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラシクロテトラデカンよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 40】

2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニルよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 41】

2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノールよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 42】

2- ({ [2- (2- { [2-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミノ} メチル) フェノールよりなる請求項 2 記載の組成物。

【請求項 43】

連結した直鎖または分枝鎖を有する 2, 2'-ジアミノビフェニルのポリアミン誘導体よりなる群から選択される RMI 造影剤として使用するための組成物。

【請求項 44】

マンガン (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニル) (C₁)₂ よりなる請求項 43 記載の組成物。

【請求項 45】

[鉄 (4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノール) (C₁)₂] C₁ よりなる請求項 43 記載の組成物。

【請求項 46】

[ガドリニウム (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル) C₁₂] C₁ よりなる請求項 43 記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】ポリアミンの組成物、合成および治療用途

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳類対象における神経学的、心臓血管、内分泌およびその他の障害の治療のため、特に、パーキンソン病、アルツハイマー病、ルー・ゲーリグ病、ビンスヴァンガー病、オリブ橋小脳変性、レーヴィ体病、糖尿病、卒中、アテローム性動脈硬化症、心筋虚血、心筋症、腎障害、虚血、緑内障、老年性難聴、癌、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症の治療のため、そして毒素への曝露に対する解毒剤としての、開鎖（開環）、閉環、直鎖、分枝鎖および／または置換されたポリアミン、ポリアミン誘導チロシンホスファターゼ阻害剤／PPAR α およびPPAR γ 部分アゴニスト／部分拮抗剤の合成方法および組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

化学的および治療に関する背景

化学的特徴

本明細書には7群のポリアミン類、即ち、（1）1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に直鎖のテトラアミンおよびポリアミン、1, 3-ビス-〔（2'-アミノエチル）-アミノ〕プロパン（2, 3, 2-テトラミン）から誘導されるもの；（2）1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に分枝鎖のテトラアミンおよびポリアミン；（3）1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された環状のポリアミン、マクロ環1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン（サイクラム）から誘導されるもの；（4）1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基1個以上により連結された直鎖、分枝鎖および環状ポリアミンの組み合わせ、（5）置換ポリアミン、（6）結合した直鎖または分枝鎖の鎖によりチロシンホスファターゼ阻害剤分子を形成するように誘導されたポリアミン、（7）結合した直鎖または分枝鎖の鎖を有する2, 2'-ジアミノビフェニルの誘導体が存在する。記載した化合物の収集物中、大部分は現在知られていないが、数種は以前に調製されている。

【0003】

先天性および後天性のミトコンドリアDNA損傷

軽度のミトコンドリアDNA塩基置換を有する個体はパーキンソン病およびアルツハイマー病および家族性の難聴のような遅発性の疾患を呈するのに対し、中等度の欠失性塩基置換を有する者はII型糖尿病、レーバー遺伝性視神経障害、筋間代癲癇およびRagge'd発疹熱（MERRF）を発症する。重度の欠失性延期置換を有する個体は小児期に発症するミオパシー、ジストニーおよびリー症候群を発症する。Wallace D. C.

（1992 a, b）は、加齢および一般的な変性疾患は遺伝的な酸化的リン酸化（OXPHOS）遺伝子の欠損および後天的な身体性の突然変異により誘発されるエネルギー低下が原因であることを示唆している。中等度のミトコンドリアデオキシリボ核酸（DNA）の転位および重複は母親から遺伝する成人時発症性の糖尿病および難聴を誘発する。より重度の転位および欠失は成人発症性の慢性進行性外眼筋麻痺症（CPEO）およびキーンズ・セイヤー症候群（KSS）およびピアソンの骨髄／脾臓症候群に関連している。一次酸化的リン酸化（OXPHOS）疾患は遅発性の発症、臓器選択性および挿話的進行過程を有する場合が多い。例えばミトコンドリア脳症、乳酸血症、卒中様挿話（MELAS）に関連するA3243G突然変異は、純粋な心筋症、純粋な糖尿病および難聴、または純粋な外眼筋麻痺症をpureすることができる（Naviaux R. K. 2000）。

【0004】

8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンにより測定したミトコンドリアおよび核DNAの酸化損傷の水準は加齢と共に増大し (Mecocci P. et al., 1993) そして、ミトコンドリアDNAの酸化損傷はアルツハイマー病において起こる (Mecocci P. et al., 1994 および 1998)。

【0005】

一部の臓器は保護的物質、例えば尿酸および抗酸化剤が欠乏していることにより酸化損傷に対してより脆弱である場合があり、そして、虚血性再灌流損傷および卒中後の金属蓄積からの回復を制限する遷移金属キレート形成剤 (Ames B. N. 等、1981) は脳には存在しない。

【0006】

ミトコンドリアDNAが誤作動する疾患の例

パーキンソン病においては、低濃度のグルタチオンが内因性ポリアミンの損失により枯渇し、これによりグルタチオンパーオキシダーゼの活性が低下し、そして、酸化損傷を起こす。酸化損傷はミトコンドリアDNAを崩壊させて数百種類のミトコンドリアDNAフラグメントとし、これはアポトーシス因子の放出および細胞死を誘発する (Ozawa T. et al., 1997)。

【0007】

脳組織におけるミトコンドリアDNAの欠失はまた加齢と共に増大し、そしてその増大度は脳の領域により異なり (Corral-Debrinski M. et al., 1992)、欠失は黒質と線条において最大となり (Soong N. W. et al., 1992)、アルツハイマー病では局所的に分布している (Corral-Debrinski M. et al., 1994)。環境的要因および核遺伝子の欠損が複数のミトコンドリアDNA欠失またはミトコンドリアDNAの含量の定量的枯渇の傾向をもたらすことによりミトコンドリア疾患を誘発する。ミトコンドリアDNAの可逆的枯渇はジドブジン (AZT) 療法の間に起こる (Arnaudo E. et al., 1991)。アドリアマイシンはミトコンドリアチトクロームcオキシダーゼ (COX I) 遺伝子の転写を抑制し、心筋症をもたらす (Papadopoulos L. C. et al., 1999)。ミトコンドリアDNAの定性的および定量的な変化を誘発するメンデル形質が観察されている (Zeviani M. et al., 1995)。核退縮性因子もまたミトコンドリア翻訳に影響し、加齢関連性の呼吸不全を誘発する (Isobe K. et al., 1998)。ウォルフラム症候群はミトコンドリアまたは核の遺伝子の欠損の何れかにより誘発されえる (Bu X. et al., 1993)。

【0008】

神経学的症状を呈するミトコンドリア障害には、下垂症、眼筋麻痺症、運動不耐症、疲労性、ミオパシー、運動失調、発作、ミオクロヌス、卒中、視神経障害、感音難聴、痲呆、末梢神経障害、頭痛、ジストニー、ミエロパシーが包含される。全身性症状を呈するミトコンドリア障害には心筋症、心伝導欠陥、低身長、白内障、色素性網膜症、代謝性アシドーシス、悪心および嘔吐、肝障害、神経障害、腸疑似閉塞、汎血球減少症、鉄芽球性貧血、真性糖尿病、腓外分泌機能不全および上皮小体機能不全症が包含される。

【0009】

神経変性障害におけるDNA損傷

ミトコンドリアDNAはヒストンにより保護されず、そして、ポリミジン二量体修復系を欠損している (Clayton DA et al., 1974)。ミトコンドリアDNAは核DNAの1ヶ月以下の半減期と比較して6~10日間の比較的短い半減期を有する。ポリメラーゼγの誤挿入頻度は約1/7000塩基であり、複製のサイクル当たり2~3ミスマッチヌクレオチドをもたらす。低酸素は核DNAに対し、そしてミトコンドリアDNAに対して更に高度の損傷をもたらす (Englander E. et al., 1999)。核およびミトコンドリアDNAの修復は加齢に従ってニューロンおよ

び皮質グリア細胞において低下する (Schmitz C. et al., 1999)。8-ヒドロキシグアノシン (8-OHG) の免疫反応性はパーキンソン病患者の黒質、縫線背側核および眼球運動核において増大しており、そして8-OHG免疫反応性はまたオリブ橋小脳変性 (OCDまたはMSA) およびレーヴィ体病の患者の黒質においても増大している。レーヴィ体病は変性ミトコンドリアであると提案されている (Gai W. P. et al., 1977)。ミトコンドリアはブレオマイシン誘発DNA損傷の部分的であるが完全ではない修復を行う (Shen C., 1995)。ポリアミンはX線誘発DNA鎖破損の修復を促進する (Snyder R. D., 1989)。 α -ジフルオロメチルオルニチン (DFMO) により生じるポリアミンの枯渇は1, 3-ビス (2-クロロエチル) -1-ニトロ尿素 (BCNU) により誘発される鎖切断の数を増加させる (Cavanaugh P. F. et al., 1984)。スペルミンおよびスペルミジンの生理学的濃度スーパーオキシド ($^1\text{O}_2$) により誘発される1本鎖DNAの切断を防止する (Khan A. U. et al., 1992)。L-DOPA およびCu (II) は反応性酸素核種を発生させ、グアニンを8-ヒドロキシグアニンに変換し、DNAの鎖切断をもたらす (Husain S. et al., 1995)。ドーパミンおよび関連アミン類からキノンおよびセミキノンへの金属触媒酸化は色素沈着の間に起こり、パーキンソン病およびルー・ゲーリグ病における細胞の損傷を促進する (Levy G. et al., 1997)。Cu (II) と会合したメラニンもまたDNA鎖の切断が可能である (Husain S. et al., 1997)。アルツハイマー病の患者の脳脊髄液中の銅の濃度は2.2倍に増大し、セルロプラスミン濃度もまた増大する (Bush A. I. et al., 1994)。銅の濃度はアルツハイマー病患者の脳の神経網中では0.4mMに上昇し、鉄および亜鉛は1mMとなっている (Lovell M. et al., 1998, Smith M. A. et al., 1997)。

【0010】

パーキンソン症候群および実験動物におけるMPTP投与の後ではミトコンドリアDNA含量が枯渇しており、これは両例共にDNA修復不全によるものである (Miyako K. et al., 1997 and 1999)。MPP⁺はD-ループ構造を脱安定化し、これによりミトコンドリアDNAの転写から修復への遷移を阻害する (Umeda S. et al., 2000)。

【0011】

アルツハイマー病患者の脳はミトコンドリアDNAの濃度が低下しており、8-OHGデオキシグアノシンの濃度が上昇しており、そして、DNAのフラグメント化が更新している (de la Monte S. M. et al., 2000)。例えばtRNA^{Gln}遺伝子中ヌクレオチド対4366における上昇した水準の点突然変異が観察されている (Shoffner J. M. et al., 1993)。アルツハイマー病の危険性は母方が罹患している場合に上昇する (Duara R. et al., 1993, Edland S. D. et al., 1996)。

【0012】

Bradley W. G. et alによりルー・ゲーリグ病の原因として考えられていたDNA損傷およびチトクロームcオキシダーゼ活性の欠損およびチトクロームcミクロ欠失はBorthwick G. M. et al (1999) およびComi G. P. et al (1998) により観察されている。

【0013】

ミトコンドリア複合体IVおよびシトレートシターゼの低下した活性がオリブ橋小脳変性 (OCDまたはMSA) において観察されている (Schapira A. H. V., 1994, 1998)。

【0014】

脳機能を維持し神経変性を防止するポリアミンの生物学的作用

しかしながら、以下に記載する数種の疾患状態の病理は初期のDNA損傷以上のものが

関与しており、従ってこれ等の疾患の治療薬の影響はDNA損傷およびその他の細胞傷害を同時に制御することを包含する。

【0015】

本発明者は以前にMurphyの米国特許5,906,996号においてMPTP誘導ドーパミン損失を防止する2,3,2-テトラミンの能力および神経変性の治療におけるこのような化合物の応用について報告したが、その内容は全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0016】

同様の事象の構成とカスケードを有するため最終的疾患が損傷の持続時間と損傷の解剖学的分布により決定されるパーキンソン病、アルツハイマー病、オリブ橋小脳変性、レーヴィ体病、ピンスヴァンガー病およびルー・ゲーリグ病を含む神経変性のモデルが記載されている。神経変性のこのパターンの主な特徴およびポリアミンによるその治療は以下に総括するとおりである。

【0017】

パーキンソン病、オリブ橋小脳変性(MSA)、アルツハイマー病、レーヴィ体病、ピンスヴァンガー病およびルー・ゲーリグ病における神経変性経路

神経変性のこのパターンには5種の主な特徴、即ちミトコンドリアDNA損傷、成長因子機能、受容体活性、エネルギーおよび酸化還元ホメオスタシスおよびアミロイド付着が存在し、その全てが最適化されたポリアミン分子により防止される。

【0018】

神経変性の病因における事象のカスケード

ミトコンドリアDNAは天然に存在するポリアミンの低濃度の存在下におけるドーパミンおよび生体異物により損傷を受ける。

【0019】

ポリアミンは色素を脱色素する生体異物の取り込みを競合的にブロックする。脱色素により有機分子および遊離の金属が放出され、これがミトコンドリアDNA塩基を損傷する。ポリアミンは立体的相互作用により有機分子による損傷からDNAを保護する(Baeza I. et al., 1992)。これ等は金属を直接封鎖し、DNA塩基を損傷させる反応において触媒作用を示すメタロチオネインの転写を誘導する(Goering P. L. et al., 1985)。それらはまた神経成長因子のような成長因子、脳誘導神経栄養因子の転写も誘導する(Chu P. et al., 1995, Gilad G. et al., 1989)。ポリアミンはN-メチル-D-アスパルテート(NMDA)受容体の活性を調節し、MK801イオンチャンネルにおける作動性または拮抗性の水準(Benevise M. et al., 1993, McGrurk J. F. 1990)および蛋白キナーゼCの活性(Mezzetti G. et al., 1988, Moruzzi M. S. et al., 1990, 1995)に影響する。

【0020】

ポリアミンはグルタチオンに結合することにより酸化還元ホメオスタシスを調節する(Dubin D. T., 1959)。ポリアミン欠乏に関わるこれ等の一次的不全は成長因子濃度または比率の変化を介してこれ等の疾患のニューロン脱分化過程、MK801イオンチャンネルを経由したカルシウムの急速な進入、および、欠損チトクロームの生産を誘発する損傷RNA転写物による代謝的結果をもたらす。

【0021】

二次的な欠損チトクロームは蛋白分解されエンケファリン副生成物を放出し、また遊離の鉄もミトコンドリアマトリックスに放出する。鉄は損傷したカルシウム担持ミトコンドリアから浸出し、ニューロンのシトゾルに至る。NMDA受容体の活性化により細胞への過剰なカルシウム進入が起こる。

【0022】

第3に鉄のような金属の遊離の濃度の全体的上昇により銅、ニッケル、コバルトおよび

鉛のような他の金属のそれらの結合部位からの移動が起こる。このような金属の1種以上はβ-アミロイドを生成し、関連蛋白を交絡することのできるプレアスパルテートプロテアーゼを過剰活性化する (Abraham 199a, 199b, 1992, Black 1989, Blomgren 1989, Chakrabarti 1989, Dawson 1987, Dawson 1988, Edelstein 1988, Hamakubo 1986, Koistra 1984, Matus 1987, Perlmutter L. S. et al., 1988, Press E. M. 1960, Rabbazoni B. L. 1992, Rose C. 1988, Rose C. 1989, Scanu A. M. 1987, Whittaker J. N. 1979)。パーキンソン病およびアルツハイマー病では、銅濃度の絶対的上昇の非存在下における遊離の銅濃度の上昇、または、より高い可能性では、脳脊髄液中のその損失による総組織中銅濃度の実際の低下が起こる。遊離の銅はアミノキシダーゼ、チロシナーゼ、銅垂鉛スーパーオキシドジスムターゼおよびモノアミノキシダーゼBを活性化させる。プレアスパルテートプロテアーゼは垂鉛、鉄、カルシウム、コバルトのような数種の2価の金属イオンにより活性化されると考えられる。これ等のプロテアーゼに関する文献によれば、垂鉛およびカルシウムおよび銅は特にその可能性が高い。このモデルにおいて3次的な事象としてプレアスパルテートプロテアーゼおよびアミロイド生産の活性化に2価金属が役割を果たすとすれば、患者がパーキンソン病とその後のアルツハイマー病を呈する臨床状況のほうが、その反対の場合よりも、整合性がある。Guamanianパーキンソン痴呆においては、プラークの形成が同様に数十年後の運動ニューロン病とパーキンソン病の病理に従う。

【0023】

より典型的には、2, 3, 2-テトラミンのような治療用ポリアミン化合物は、DNA損傷からアミロイド生産に至る事象のこのカスケードに対し以下のような複数の作用を有する。

a) ポリアミン輸送部位における生体異物の取り込みの競合的阻害、このような有機分子は脱色素沈着およびDNA損傷の原因となる；b) DNAのコンパクト化による有機分子からのDNAの立体的遮蔽；c) ポリアミンの存在による遊離の銅、鉄、ニッケル、水銀および鉛イオンの除去によるミトコンドリアDNA損傷の制限；d) メタロチオネイン遺伝子転写の誘導；e) 神経成長因子、脳誘導神経栄養因子およびニューロトロフィン-3遺伝子転写の誘導；f) NMDA受容体の親和性の調節およびMK801イオンチャネルのブロック；g) 蛋白キナーゼCの阻害；h) カルシウムのミトコンドリア再取込；i) 低減したグルタチオンの結合および保存；j) グルタチオンによるオルニチンデカルボキシラーゼの誘導；k) 脳における酸化還元環境のホメオスタシスの維持；l) 脳における2価金属の非毒性キレート化；m) プレアスパラギン酸プロテアーゼの活性の調節；n) アセチルコリンエステラーゼおよびブチリルコリンエステラーゼの阻害；o) ムスカリン性M₂受容体のブロック；p) 膜ホスファチジルコリン：ホスファチジルセリン比の維持；q) 遊離の銅の結合によるスーパーオキシドジスムターゼ、アミノキシダーゼ、モノアミノキシダーゼBの阻害；r) 内因性ポリアミン濃度の維持による痴呆症における脳ポリアミン濃度の調節；s) ニューロンのnおよびp型のカルシウムチャネルのブロック。

【0024】

治療の成功には、グルタチオンの損失の防止、ミトコンドリアDNA損傷またはチトクローム酵素の誤作動の防止、ミトコンドリアからのカルシウムを含む金属の放出の防止、NMDA受容体のブロック、色素沈着亢進の防止および脱色素沈着の確保、酸化酵素およびアミロイド生産酵素の活性化の防止が必要である。本明細書に記載するポリアミン化合物は上記作用の該当特徴を独自に保有しており、動物モデルにおいてMPTP誘導ドーパミン損失を防止する。

【0025】

パーキンソン病またはアルツハイマー病における変化の何れも疾病特有症状ではなく、

そして、パーキンソン病、Guamanianパーキンソン痴呆、アルツハイマー病、ピンスヴァンガー病、レーヴィ体病、オランダ型遺伝性脳出血、オリブ橋小脳変性およびバタタン病にはミトコンドリアおよびシトゾル性の事象には重複するセットが存在するため、これ等の化合物は痴呆の発症を制御する再にも有益であると期待される。パーキンソン病とアルツハイマー病との間の主要な病理学的相違はアルツハイマー病においてアミロイドが存在することであり、そして、疾患は、パーキンソン病からアルツハイマー病への展開と前者の進行に伴うアミロイド付着により緊密に関連している。死後解剖によればパーキンソン病の脳の40%にアミロイドの付着がみとめられる。

【0026】

神経変性の過程—ポリアミンによる予防および治療

以下にパーキンソン病、アルツハイマー病およびルー・ゲーリグ病における神経変性の主な同時発生および逐次発生の要素、細胞損傷の部位および神経変性の促進および防止における神経毒とポリアミンとの間の重要な関連性について総括する。

【0027】

ポリアミン輸送ポンプを経由して細胞内に移行する生体異物分子への過剰な曝露により色素の脱重合が開始する。脱色素沈着の間、より多くの有機分子および保存された重金属が細胞内に放出される。過剰な外因性（生体異物）および内因性のキノン類およびセミキノン類（神経伝達物質の副生成物）の有機物は重金属により触媒されると無作為にミトコンドリアDNA塩基を突然変異させる。

【0028】

ミトコンドリアDNAが損傷を受けると、生産されたチトクローム蛋白が機能不全となる。これ等の蛋白の分解によりミトコンドリア内に、そしてその後は細胞内に鉄が放出される。不活性のチトクロームは細胞の種々の代謝過程を作動しているエネルギー保存化合物であるアデノシントリホスフェート（ATP）を生産できなくなる。

【0029】

色素から放出された金属およびミトコンドリアから放出された鉄はポリアミンを分解するアミノキシダーゼおよび前駆蛋白からアミロイドを生産するプレアスパルテートプロテアーゼを含む種々の酵素を活性化させる。過剰なアミノキシダーゼ活性によりポリアミン濃度を閾値未満に低下させることは、ポリアミンの生産の律速酵素、オルニチンデカルボキシラーゼを刺激するペプチドグルタチオン（GSH）にポリアミンが結合して保存するため、それ以上のポリアミンの損失の正のフィードバックサイクルをもたらす。

【0030】

生体異物の流入および流出の調節および毒性遊離金属の結合と共に、ポリアミンはまた核DNAのようにコイル化またはスーパーコイル化することのないミトコンドリアDNAをコンパクト化し；それらは数種のニューロン成長因子の転写を促進し；それらはn-メチル-d-アスパルテート（NMDA）受容体を含む数種の細胞表面受容体系の活性を調節する。神経変性のこれ等の要素の全てを旨適化されたポリアミンを用いて制御することができる。

【0031】

末梢神経障害

末梢神経障害はミトコンドリア脳ミオパシーに関連して生じる（Chu C. et al., 1997）。後根神経節の空胞変性は変性中のミトコンドリアよりなる。ミトコンドリアDNAの突然変異は脂質の過酸化により起こる。 α -リポ酸はストレプトゾトシン糖尿病神経障害における改善に影響する（Low P. A. et al., 1997）。グルタチオンは実験的糖尿病性神経障害を治療する（Brabenboer B et al., 1995）。

【0032】

プロブコールおよびビタミンEは神経の血流および電気生理学的状態を改善する（Cameron N. E. et al., 1994, Karasu C. et al., 1995）。ヒドロキシトルエンおよびカルビジロールもまた糖尿病性神経障害に

おける損傷の防止に有効である (Cameron N. E. et al., 1993, Cotter M. A. et al., 1995)。

【0033】

視神経障害

視神経障害は多発性硬化症患者において起こり、そして場合によりこれ等の多発性硬化症患者はLHON関連ミトコンドリアDNA突然変異を有する。

【0034】

視神経障害はまたキューバ流行視神経障害 (CEON) の場合と同様タバコおよびメタノールへの毒性曝露からも生じる (Sadun A. and Johns D. R. et al., 1994)。メタノールはチトクロームオキシダーゼを阻害しアデノシントリホスフェートの生成を低減するホルメートの生成をもたらす。ATPの減少は低下したミトコンドリア輸送と軸索輸送のシャットダウンをもたらす。

【0035】

緑内障

緑内障においては網膜のM神経節細胞が変性し、軸索原形質流動の欠損が起こる (Quigley H. A., 1995)。グルタメートは緑内障患者のガラス体中で上昇し (Dreyer E. B. et al., 1996)、グルタメートはM神経節細胞に対してより高い毒性を示す (Dreyer M. et al., 1994)。

【0036】

視神経においてNMDA受容体の活性化により生じる興奮毒性カスケードは過剰なカルシウムの流入、亢進した窒素酸化物合成および酸素フリーラジカルの生成をもたらす (Sucher N. J. et al., 1997)。

【0037】

真性糖尿病

糖尿病におけるミトコンドリアDNA損傷

末梢血液におけるミトコンドリアDNA含量は対照群と比較して非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM) において35%低値であり (Lee H. K. et al., 1998)、そして、低下は糖尿病の発症に先立って起こることがわかっている。グルコースの酸化的廃棄の低下は骨格筋におけるインスリン耐性および／または膵島細胞におけるインスリン分泌の欠損をもたらす。ミトコンドリアDNA含量の低下は脂肪酸利用性の亢進下において脂肪の酸化に悪影響を与え、脂肪アシルCoAがシトゾルに蓄積し、これによりインスリン耐性がおこる (Park K. S. et al., 1999)。

【0038】

ストレプトゾトシンはミトコンドリアの転写の酸化物質媒介抑制をもたらす (Kristal B. S. et al., 1997)、そしてミトコンドリアDNAの量は糖尿病易罹患性のGKラットにおいて減少する (Serradas P. et al., 1995)。42種の異なるミトコンドリアDNA点突然変異、欠失および置換がNIDDMに関連している (Matthews C. E. et al., 1998)。M3243塩基置換のようなミトコンドリアDNA突然変異はまた若年者の成人発症型糖尿病 (MODY) および自己抗体陽性インスリン依存性真性糖尿病 (IDDM) も誘発する (Okada Y. 1993 and 1994)。フリーラジカルはミトコンドリアゲノムの欠失を誘発することができる (Wei Y. H. et al., 1996)。環境的要因に応答した窒素酸化物およびヒドロキシラジカルの形成は、Gerbitz K. D. (1992) によれば、1型糖尿病においてミトコンドリアDNA損傷、MHC制限免疫応答を誘発する突然変異蛋白の発現、および、β細胞死をもたらす手段であると提案されている。β細胞数の減少および島細胞アミロイドポリペプチドを含有する島細胞アミロイドーシスはNIDDM患者において高パーセンテージで起こる (Clark A. et al., 1995)。

【0039】

これ等の欠損症は酸化的リン酸化の障害となり、このような障害はインスリンの分泌を

低減させる。補酵素Q10の投与はM3243AのGへの突然変異を有する患者においては効果的であると報告されている (Suzuki Y. et al., 1995)。グルカゴン分泌もまたミトコンドリアDNA欠損を有する真性糖尿病患者において低下している (Odawara M. et al., 1996)。

【0040】

インスリン依存性の糖尿病、自己抗体陽性もまたM3243突然変異を有する患者において起こる (Okada Y. et al., 1993)。8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8OHdG) 含量およびミトコンドリアDNA塩基4977欠失の程度はNIDDMの持続期間および糖尿病増殖性および単純性の網膜症および腎症の頻度と相関している (Suzuki Y. et al., 1999)。高血糖は血管平滑筋のミトコンドリアDNAの酸化的損傷および内皮細胞誘起脈管障害を誘発する (Fukagawa N. K. et al., 1999)。高インスリン濃度はまた平滑筋および内皮細胞の損傷においても関与が示唆されている (O'Brien S. F. et al., 1997)。1飽和パルミチン酸は培養物中のラット島細胞のDNAフラグメント化を誘発する。これはまた高血糖症により起こるβ細胞の増殖を低減する。パルミチン酸はまたチトクロームcの放出およびβ細胞のアポトーシスを誘導する (Maedler K. et al., 2001)。

【0041】

インスリンのエキソサイトーシス

コハク酸のメチルエステルはグルコースの輸送、リン酸化およびその後の異化における欠損をバイパスし、そして、インスリンの分泌および放出を刺激する (McDonald J. et al., 1988, Malaisse W. J. et al., 1994)。スクシネートエステルはクレブス回路に対するコハク酸とアセチルCoAの供給を増大させ (Malaisse W. J., 1993a)、それらはインスリンの合成および放出を刺激し (Malaisse W. J. et al., 1993b)、それらは高濃度のグルコースにおいてインスリンアウトプットを増大させ (Akkan A. G. et al., 1993)、それらはβ細胞がストレプトゾトシンに曝露された場合にインスリンの分泌を維持し (Malaisse W. J., 1994)、それらは低血糖性スルホニル尿素のインスリン向性作用を増強し (Vicent D. et al., 1994)、それらはストレプトゾトシンに先立って投与された場合に該分泌臓の分泌能力を改善し (Akkan A. G. et al., 1993)、それらはインターロイキン-1の細胞毒性作用に対抗して保護し (Ezirik D. L. et al., 1994)、そしてそれらはグルカゴン向性作用を全く示さない (Vicent D. et al., 1994)。

【0042】

スクシネートに対するインスリン放出応答を消失させるオリゴマイシンはグルタメートにより誘発されたインスリン放出を抑制しないため、グルタメートはまた、主にミトコンドリア代謝の下流で作用する細胞内機序により、インスリンのエキソサイトーシスを刺激する (Maechler P. et al., 2000)。グルタメート誘導インスリン放出はまた、カリウムチャンネルのATP誘導閉鎖、その後のカルシウム流入およびエキソサイトーシスのような他の因子も必要とする。

【0043】

蛋白キナーゼCおよびインスリン耐性

高血糖症は蛋白キナーゼCの活性を増大させる (Lee T. S. et al., 1989)。蛋白キナーゼCの活性はアルブミンのような蛋白の内皮透過性を増大させる (Lynch J. J. et al., 1990)。アルブミン、高血糖症、H₂O₂は糖尿病に関わる4977bpのミトコンドリアDNA欠失を誘発する (Egawhary, D. N. et al., 1995 and Swoboda, B. E. et al., 1995)。この欠失を有する循環内皮細胞は特に腎症および末梢血管疾患を有する患者に共通している。同じ欠失はまた、加齢において、そして、より頻繁に

は損なわれたグルコース忍容性またはインスリン耐性、高血糖症を有する患者において存在し、そしてフリーラジカルがその促進物質である (Liang P. et al., 1997)。

【0044】

トリグリセリドの加水分解はセリン／スレオニンリン酸化を促進し、これによりチロシンキナーゼの活性を低減する蛋白キナーゼCを活性化するジアシルグリセロールを発生する。高脂肪の食餌を動物に与えるとシトゾル製蛋白キナーゼCに結合した膜の比率が6倍に上昇する。蛋白キナーゼC α 、 β 、 ϵ および δ は富脂肪食餌を与えられたラット (Schmitz-Pfeiffer C. et al., 1997)、そして通常の食餌を与えられたインスリン耐性を有するラット系統であるGoto-Kakizakiラットの筋肉中で増大する (Avignon A et al., 1996)。ラット脂肪細胞中の蛋白キナーゼCの阻害はインスリン耐性を防止している (Muller H. K. et al., 1991)。蛋白キナーゼC ϵ は顕著なインスリン耐性の発生に先立ってpsammomys中で過剰発現し、前糖尿病段階となる (Ikeda Y et al., 1999)。蛋白キナーゼCは糖尿病において網膜症、神経障害および腎症を誘発する (Koya D. et al., 1998)。

【0045】

ポリアミンおよびインスリンの濃度

赤血球スペルミジン濃度はインスリン依存性糖尿病患者およびミクロアルブミン尿症およびマクロアルブミン尿症および網膜症を有する患者において上昇する (Seghier G. et al., 1992)。スペルミンオキシダーゼ活性はインスリン依存性糖尿病患者ではより低値であるが、増殖性網膜症の患者ではそうではない (Seghier G. et al., 1990)。ポリアミンはB細胞中には高濃度で存在し、分泌性顆粒中では濃縮される (Hougard D. M. et al., 1986)。プトレシン、スペルミジンおよびスペルミンは(プロ)インスリンの合成を増大させるが、スペルミンはインスリンmRNA濃度を増大させ、インスリンの放出を促進する (Welsh N. et al., 1988)。スペルミンはインスリンmRNAを分解から保護する (Welsh N. 1990)。

【0046】

糖尿病誘発性毒素

タウリン (Trachtman H. et al., 1995) およびビタミンC (Craven P. A. et al., 1997) はストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットモデルにおいて糸球体肥大、アルブミン尿症、糸球体のコラーゲンおよびTGF- β 1の蓄積を低減している。

【0047】

ストレプトゾトシン誘導糖尿病において、金属の分布は変化しており、肝臓内の銅、亜鉛、マンガン、および腎臓内の銅および亜鉛、および、血漿中の亜鉛の量が増大する。インスリンの投与により金属の濃度は正常範囲に戻る (Failla M. I. et al., 1981)。糖尿病妊娠ラットにおける上昇した肝臓中および腎臓中の亜鉛濃度とは対照的に、その胎仔の肝臓内亜鉛の濃度は低値である (Uriu-Hare J. et al., 1988)。より高い地下水の亜鉛濃度により小児期のインスリン依存性真性糖尿病の発生率は低下する (Haglund B. et al., 1996)。低い血清中亜鉛および高亜鉛尿症は1型糖尿病の初期の段階において報告されている (Hagglof B. et al., 1983)。高亜鉛結晶および境界線の亜鉛欠乏症もまたII型糖尿病において起こる (Kinlaw W. B. et al., 1983)。メタロチオネインはラジカルスカベンジャーであるが、メタロチオネイン合成を誘導する亜鉛を動物に予備投与すると、ストレプトゾトシン誘導糖尿病が部分的に予防される (Yang Y. et al., 1994)。上昇したメタロチオネインはDNA損傷に対する、そして、NAD⁺の枯渇に対する耐性を増大させ、高血糖症および低 β 細胞脱顆粒化および壊死に対する耐性を増大させている (Chen H. et al.

., 2001)。メタロチオネインは高度に誘導性であり、より高い濃度でも悪影響を示さないと考えられる。

【0048】

アロキサン誘導糖尿病において、ジエチレントリアミン5酢酸は高血糖性の応答を抑制する(Grankvist K. et al., 1983)。糖尿病におけるスピロヒダントイン誘導体アルドースレダクターゼ阻害剤の細胞保護作用の一部は、それが銅イオンをキレートし、これによりアスコルビン酸の酸化を抑制する能力を有することに関連していると考えられる(Jiang Z. Y. et al., 1991)。

【0049】

鉄触媒過酸化反応は輸液鉄症、食餌性鉄過剰負荷および特発性ヘモクロマトーシスの共通した副作用として観察される糖尿病を説明するものと考えられる(McLaren G. D. et al., 1983)。血漿中の銅濃度は糖尿病患者において高値であり、血管症を有する糖尿病患者および脂質代謝の変化した糖尿病患者において最も高くなる(Mateo M. C. M. et al., 1978, Noto R. et al., 1983)。カルボキシメチルリジン(CML)の濃度は同年齢の対照群と比較して糖尿病患者の皮膚コラーゲン中で2倍高値となり(Dyer G. D. et al.),そして、網膜症および腎症の存在に正の相関を有する(McCance D. R. et al., 1993)。

【0050】

マトリックスメタロプロテイナーゼ9(MMP-9)濃度はミクロアルブミン尿症の発症前の非インシュリン依存性真性糖尿病(NIDDM)において上昇する(Ebihara I. et al., 1998)。このプロテイナーゼは亜鉛、カルシウムおよび酸化性ストレスにより活性化される。

【0051】

抗酸化剤ポリエチレングリコールスーパーオキシドジスムターゼおよびN-アセチル-L-システインの投与によりMMP-9活性は低下する(Uemura S. et al., 2001)。増大したMMP-9活性はまた心筋梗塞、不安定狭心症およびアテローム性動脈硬化症においても観察される。

【0052】

生体異物の取り込みのブロッカーとして、DNAをコンパクト化する分子として、そして、金属を保存部位に再分布させメタロチオネインを誘導する酸化還元金属のキレート剤としてのポリアミンは、有機毒素および金属が誘導する酸化還元損傷により誘発される損傷を防止することができる。

【0053】

バナジウムおよびインスリン感受性

バナジウムは糖尿病患者において血中のグルコースおよびD-3-ヒドロキシブチレートの濃度を低下させ、そしてまた糖尿病動物の液体取り込みと体重を回復させる。このような代謝作用は、バナジウムがP-エノールピルベートカルボキシキナーゼ(PEPCK)転写を低下させ、これによりグルコース新生を低下させることにより生じるものであり；第2に、それはチロシンアミノトランスフェラーゼ遺伝子の発現を低下させる。第3にこれはグルコキナーゼ遺伝子の発現を増大させ；第4にピルベートキナーゼを誘導し；第5にミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAシンターゼ(HMGCoAS)遺伝子の発現を低下させ；第6に糖尿病動物における肝臓および膵臓のグルコーストランスポーターGLUT-2遺伝子の発現を対照群で観察される水準まで低下させ(Valera A. et al., 2001)；第7にインスリン感受性グルコーストランスポーターGLUT4の量をその転写を刺激することにより増大させ(Stroout H. V. et al.)；第8にバナジウムの代謝作用は蛋白チロシンホスファターゼ(PTP)の阻害により媒介される。パーオキシバナジウム化合物はPTP触媒部位において必須システインのチオール基を非可逆的に酸化する(Fantus I. G. et al., 1998)。バナジウムはホスフェートの構造的類縁体である。バ

ナジウムはインスリンの生育作用や有糸分裂促進作用は示さず、即ち高インスリン尿症の大血管疾患の帰結が回避でき、インスリン耐性がインスリンシグナリング経路の欠損により生じている疾患において臨床上有用である。バナジウムはG蛋白および環状AMP濃度を増大させるアデニルサイクラーゼ活性の回復におけるインスリンの作用を模倣するものであり (Anand-Sribastava M. B. et al., 1995) ; 第9に、バナジウムイオンはマクロファージによる窒素酸化物の生産を抑制し (Tsuji A. et al., 1996) ; 第10に陽性心変力作用を有し (Heyliger C. E. et al., 1985) ; 第11にバナジウムは肝核因子1 (HNF1) を増大させることにより糖尿病動物においてアルブミンmRNA濃度を回復し (Barrera Hernandez G. et al., 1998) ; 第12にトリヨードチロシンT₃濃度を回復する (Moustaid N. et al., 1991)。

【0054】

I型糖尿病においては、バナジウムは慢性インスリン不全および高血糖症に二次的にな血管を逆行させると考えられ、膵臓貯留をなお有している新たに診断された糖尿病患者において有用である可能性がある (Cam M. C. et al., 2000)。バナジウムはまたストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいてβ細胞保護性でもある (Cam M. C. et al., 1999)。II型糖尿病において、バナジウムはグルコース忍容性を改善する一方で、血漿中インスリン濃度を低下させる。空腹時血漿中グルコース、グリコシル化ヘモグロビン濃度、インスリン刺激グルコース取り込みおよび肝グルコースアウトプットの低下において改善が見られる (Cohen N. et al., 1995)。遊離脂肪酸およびトリグリセリド濃度は糖尿病動物においてはグルコース濃度よりも急速に制御される (Cam M. C. et al., 1993)。バナジウムを投与されたI型およびII型の糖尿病の患者はインスリンの必要性が有意に低下する (Goldfine A. B. et al., 1995 & 2000)。

【0055】

バナデートの毒性はこれをキレート形態、即ちナトリウム4, 5-ジヒドロキシベンゼン-1, 3-ジスルホネート (チロン) として投与することにより低減される (Domingo J. L. et al., 1995)。バナジウムの有機形態は高血糖症および障害のある肝グリコリシスを硫酸バナジウムよりも更に安全で強力に是正している (Reul B. A. et al., 1999)。ビグアニド薬剤メトホルミンと鎖体化したバナジウムはビス (マルトラト) オキソバナジウム (IV) 塩よりもストレプトゾトシン投与ラットにおいて血中グルコースの低下においてより有効であった (Lenny C. Y. 1999)。バナデートはホスフェート類縁体として作用し、ホスホリル転移酵素に結合するが、その際には三方晶系の2ピラミッド型構造をとると推定される。過酸化水素はバナジウムと鎖体化し、パーバナデートを形成し、これがチロシンホスファターゼの触媒性システインを酸化すると考えられる (Huyer G. et al., 1997)。

【0056】

チロシンホスファターゼ阻害およびインスリン感受性

チロシンホスファターゼおよびチロシンキナーゼは細胞の成育と分化、シグナル伝達、代謝、運動性、細胞骨格の組織化、細胞-細胞相互作用、遺伝子転写および免疫応答において重要な役割を果たす (Zhang Z. 1998, Li L. 2000, den Hertog J. 1999)。ヒトゲノムにおいてコードされているこのようなチロシンホスファターゼ蛋白には500種類存在することが推定されている。数百種類の触媒ドメインは配列決定されており、C(X)5Rモチーフ (Dixon J. E. 1995) と称される活性部位配列 (I/V) HCXXGXXR (S/T) を含むアミノ末端中の約240種のアミノ酸よりなる (Walchli S. et al., 2000)。カルボキシ末端は調節領域である。配列決定されている蛋白チロシンホスファターゼのうち、2つのグループ、即ちa) 細胞外シグナルに対する受容体として機能すると

考えられる細胞外ドメインを有する680～2000アミノ酸の膜貫通蛋白、および、b)完全に原形質性と考えられる360～930アミノ酸の蛋白が存在する(Krueger N. et al., 1990)。インスリン感受性を調節する蛋白チロシンホスファターゼ1B(PTP-1B)はミクロソーム膜に伴っており、そのホスファターゼドメインは原形質に方向付けられている。C末端の35アミノ酸は小胞体を標的としている(Frangioli J. V. et al., 1992)。これはまた蛋白合成、翻訳後の蛋白修飾、脂質合成および小胞性輸送のような小胞体機能を調節する。脱ホスホリル化に加えて、自己ホスホリル化したインスリンPTP-1Bは表皮成長因子受容体を脱ホスホリル化することができる(Tappia P. S. et al., 1991, Milarski K. L. et al., 1993)。

【0057】

真性糖尿病における自己抗原

グルタミン酸デカルボキシラーゼ(64-kDa自己抗原)に対するインスリン依存性真性糖尿病(IDM)抗体は新たに診断された患者の70%超において存在しており、そして、臨床疾患の発症よりも7年前にも検出されている(Baekkeskov S. et al., 1990)。チロシンホスファターゼ1A-2(37/40-kDa抗原)は新たに診断されたIDDM患者の54パーセントにおいて検出されている(Passini N. et al., 1995, Payton M. A. et al., 1995)。IDDM患者の88パーセントがこれ等の抗原の一方または両方に対する抗体を有している(Bonifacio E. et al., 1995)。別の抗原、即ちインスリン顆粒膜チロシンホスファターゼであるインスリノーマ関連蛋白IA-2 β (ホグリン)は、IDDM患者において観察されており、これは37kDaの抗原であり、そして、IA-2は40kDaの抗原である(Lu J. et al., 1996)。ホグリンはIA-2蛋白と高い相同性を有している。新しく発症したIDDM患者の56%がホグリンに対する抗体を有していた(Kawasaki E. et al., 1996)。

【0058】

一卵性双生児において、IA-2、IA-2ic、GAD₆₅およびICAに対する抗体は全て糖尿病発症を予測するものであった(Hawa M. et al., 1997)。IA-2およびGAD抗体の測定は組み合わせて使用された場合、糖尿病の発症の予測において、島細胞抗体(ICA)の測定と同様に臨床的に有用である(Borg H. et al., 1997)。IA-2抗体は1型糖尿病の発症の間のIA-2 β 抗体の発生よりも早期に生じると考えられる(Bonifacio E. et al., 1998)。

【0059】

インスリン結合抗体はIDDM患者の18%において観察されている(Palmer J. et al., 1983)。モノシアログングリオシド(GM2-1)は脾臓の島細胞においては脾臓のそれ以外の部分と日アックして100倍高値に発現し、そして、非肥満糖尿病マウスモデルにおいてマウス島細胞に過剰発現する(Dotta F. et al., 1995)。インスリン分泌顆粒の主要蛋白でありプロインスリンからインスリンへの変換を支援するカルボキシペプチダーゼに対する抗体が前糖尿病患者において観察されている(Castano L. et al., 1991)。38kDaのミトコンドリア自己抗原が新たに診断されたIDDM患者において過剰発現している(Arden S. et al., 1996)。

【0060】

IDDMの発症時においては、末梢血液リンパ球試料で測定した場合にIA-2への用量依存性T細胞応答が観察される。応答は年齢、性別またはHLA-DR型には相関していない(Dotta F. et al., 1999)。IA-2ヒトモノクローナル抗体により認識される5種のエピトープのうち4種がIA-2のPTP様ドメイン内に存在し、これはチロシンホスファターゼ蛋白の最も保存された領域である。5番目のエピト

ープは I A-2 の膜近傍領域に存在している (K o l m - L i t t y V. e t a l. , 2000)。T 細胞応答に特徴的である I A-2 特異的 I F N- γ の生産は非肥満糖尿病マウス (N O D) の脾細胞において起こっており、応答のピーク後数週間に糖尿病を発症している (T r e m b l e a u S. e t a l. , 2000)。

【0061】

低用量のストレプトゾトシンは免疫学的な非抗原特異的な真性糖尿病を誘導する。低用量のストレプトゾトシン投与により、I C A 512 蛋白チロシンホスファターゼは I C A 特異的細胞毒性 T 細胞の誘導を伴うことなく3日目に減少した。B 細胞の毒性破壊はマクロファージの集中および島細胞に対し細胞症外作用を有する I L-1 および T N F- α のようなモノカインの生産を刺激する (L i Z. e t a l. , 2000)。マクロファージは T ヘルパー細胞を刺激して内分泌細胞における M H C クラス 1 発現の誘導に最も強く関与していると考えられる I F N- γ を放出させる。I F N- γ は島細胞の M H C 抗原を誘導し、C B A マウスモデルにおいてストレプトゾトシン誘導糖尿病を増強することが観察されている (C a m p b e l l I. e t a l. , 1988)。

【0062】

蛋白チロシンホスファターゼ 1 B 濃度は肥満非糖尿病患者において上昇しており、肥満糖尿病患者においては更に上昇している。しかしながら、P T P-1 B 単位当たりの P T P-1 B 活性は肥満非糖尿病患者および肥満糖尿病患者において顕著に低下している。ボディマス指数は P T P-1 B 単位当たりの P T P-1 B 活性と相関している。即ち、障害を受けた P T P-1 B 活性はインスリン耐性に対しては病原性であると考えられる (C h e u n g A. e t a l. , 1999)。非糖尿病対象由来の細胞下画分の P T P a s e 活性は上昇し、そして肥満非インスリン糖尿病患者由来の P T P a s e 活性は低下している (A h m a d F. e t a l. , 1997)。インスリンはラットヘパトーマにおいて (H a s h i m o t o N. e t a l. , 1992)、そして、ラット L 6 筋肉細胞において (K e n n e r K. A. e t a l. , 1993) チロシンホスファターゼを上昇させている。o b / o b マウスモデルにおいて、インスリン受容体およびチロシンホスファターゼ P T P-1 B の濃度は、筋肉内においてインスリン受容体に対する P T P-1 B の比が o b + 対照マウスと比較して6倍増大するように低下している (K e n n e d y B. P. e t a l. , 2000)。

【0063】

蛋白チロシンホスファターゼ触媒作用

パーオキシバナジウム化合物は P T P-1 B の強力な阻害剤であり、m p V (2, 6 - p d c) および m p V (p i c) のような例は選択的阻害剤であり、表皮成長因子受容体 (E G F R) 脱ホスホリル化の抑制は少ない (P o s n e r B. I. e t a l. , 1994)。システイン残基 215 およびその周囲のヒスチジン 214 ~ アルギニン 221 残基までの残基はホスホリル化チロシンを収集する疎水性ポケット内に存在する。アラニン 217 およびグルタミン 262 残基は特に疎水性に寄与している。システイン残基は触媒のターンオーバー中にチオホスフェート結合を通じてホスホリル化され、そして、ホスホ酵素中間体がある後、空になった直後の脱離部位を攻撃する水分子により加水分解される。システイン残基 (C y s 215) は共有結合システイニルホスホ酵素中間体を形成する。A s p 181 フェノール性 / アルコール性の酸素にプロトンを提供する一般的な酸として機能し、そして、ホスホチロシンのフェノール性酸素と埋没した水分子への水素結合のネットワークを形成する。A s p 残基は第 1 の加水分解工程の間にチロシン脱離基にプロトンを提供するように位置する。A s p 残基はまた脱ホスホリル工程の間に親核性の水分子を活性化する一般的な塩基としての役割も果たす。アルギニンは基質の認識と遷移状態の安定化において役割を果たす。

【0064】

ジフルオロホスホネートの使用、ホスホチロシル内のフェニル環のナフタレン環との置換およびナフチル 4 位のヒドロキシルの付加は、P T P-1 B 阻害剤の阻害能力を増強している (B u r k e T. R. e t a l. , 1996)。フッ素は A s p 181 -

Ph e 1 8 2 のアミド窒素との水素結合相互作用を導入し、水分子を置換し、そして、第 2 のホスホネートイオン化定数 (pK_{a2}) を低下させる。ヒドロキシル基は 2 個の水分子を置換する。2-*O*-チロシニルマロネートエーテルは特にメチレン架橋においてジフルオロ置換を含んでいる場合に阻害剤としての増強された効力を有している (Burke T. R. et al., 1996b)。加水分解性のホスフェートに対してパラ位にあるベンジル性の負荷電の置換基は PTPase に対する親和性を大きく増大させる (Montserrat J. et al., 1996)。テトラヒドロピリジン環内に置換した塩基性窒素を含む非リン PTP 阻害剤 (2-(オキサリル-アミノ)-安息香酸) は PTP-1B の Asp-48 と塩架橋を形成する。大部分の他の PTPase はこの位置にアスパラギンアミノ酸を含んでいる。これにより効果的な選択的競合的 PTP-1B 阻害剤が創生される (Iversen L. G. et al., 2000)。触媒部位に近接する第 2 のアリアルホスフェート結合部位が確認されており、ホスホチロシンおよびビス (パラ-ホスホフェニル) メタン (BPPM) のような基質に結合する (Puius Y. et al., 1997)。11-アリアルベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フランおよび 11-アリアルベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] チオフェンは効果的な PTPase 阻害剤として作用することが観察されている (Wrobel J. et al., 1999)。

【0065】

ポリアミンを含むポリカチオンはチロシンホスファターゼの活性を増大することが観察されている (Tonks et al., 1988)。DFMO によるポリアミン合成の逆阻害はチロシンホスファターゼを増大させチロシンのホスホリル化を低減することが分かっており、そして培地へのプトレシンの添加によりチロシンホスファターゼ活性が減少し、チロシンのホスホリル化が増大している (Oetken C. et al., 1992)。

【0066】

チロシンホスファターゼ阻害剤 / PPAR α および PPAR γ 部分アゴニスト / 部分拮抗剤

ポリアミンはグルタチオンに共有結合するがステロールとも共有結合し、スベルミン結合コレステロール代謝産物がサメにおいて同定されている。これは遺伝的肥満マウスにおいて強力な中枢食欲抑制作用を示している (Zaslouff M. et al., 2001)。

【0067】

プロスタグランジン J₂ は内因性 PPAR γ であり、脂肪細胞の分化を刺激する (Wolf G 1996)。チアゾリジンジオン薬剤は PPAR γ 刺激剤であり、心臓血管代謝不全症候群、即ち X 症候群としても別途知られているインスリン耐性症候群の治療において有用であると考えられる (Fujiwara T. et al., 2000)。PPAR γ は脂肪酸により容易に刺激されないのに対し、肝臓および筋肉中の PPAR α は刺激される (Forman B. M. et al., 1996)。

【0068】

インスリン耐性症候群

インスリン耐性症候群は高インスリン尿症、グルコース忍容性障害、高血圧、血中脂質不全、高尿酸血症、フィブリノーゲン濃度上昇およびプラスミノーゲン活性化物質抑制剤 1 濃度上昇を包含する (Reaven G. M. et al., 1993)。これ等の要因の全ては腹部の肥満度と関連しており、冠動脈疾患の危険因子である (Van Gaal L. F. et al., 1999)。ミトコンドリア DNA の損傷および蛋白キナーゼ C の臨床前糖尿病過剰活性におけるミトコンドリアの定量的損失はインスリン耐性を促進する重要な事象である。

【0069】

クロムの代謝作用

IDDM に特徴的な低亜鉛消費の場合と同様、食餌によるクロムの欠乏はアテローム性

動脈硬化症およびグルコース不耐性の発症に関連している。ヒト組織中のクロムの濃度は一生のうちの最初の20年間の後にきわめて大きく低下する。腎臓によるその後のクロムの排出は経口グルコース負荷の後に増大する (Schroeder H. A., 1967)。精製された炭水化物を含有する近代的食餌はそのクロム含量が枯渇している。インスリン依存性糖尿病小児の毛髪中のクロム濃度は対照群より優位に低値である (Hambridge K. M. et al., 1968)。肝クロム濃度は糖尿病患者では有意に低下しており、アテローム性動脈硬化症患者では非有意に低下している (Morgan J. M., 1972)。心臓血管疾患で死亡した患者は対照群と比較して大動脈クロム濃度が低値であった (Schroeder H. A. et al., 1970)。グルコース忍容性障害を有するヒト対象はグルコース忍容性障害、グルコース負荷への過剰なインスリン応答の低下、および、クロムに応答した血清中コレステロールの低下において有意な改善を示した (Freiberg J. M. et al., 1975)。自発的高血圧ラットにおいて、クロムは、腹腔内グルコース曝露の後の血漿中インスリンに有意な作用を示すことなく血漿中グルコースの有意な低下をもたらした (Yoshimoto S. et al., 1992)。糖尿病患者においてクロムを補給することは、グルコース忍容性を改善し、血中コレステロールおよびトリグリセリドを低下させ、そして、高密度リポ蛋白 (HDL) を上昇させる (Abraham A. S. et al., 1992)。

【0070】

経口グルコース負荷後の血漿中クロム濃度およびインスリン濃度は痩身対照群と比較して肥満対照群において高値であり、血漿中クロム濃度は肥満および痩身のインスリン依存性糖尿病患者 (IDD) において同様であり、血漿中クロム濃度は対照群よりも痩身非インスリン依存性糖尿病患者 (NIDD) において高値であった。クロム濃度はボディマス指数 (BMI) と相関しており、肥満者および非インスリン依存性糖尿病患者 (NIDD) においてインスリン耐性に応答して上昇する。クロムの排出は痩身インスリン依存性糖尿病患者 (IDD) において有意に増大している (Earle K. E. et al., 1989)。

【0071】

即ち、真性糖尿病の主要な生化学的要素には、ミトコンドリア機能不全およびエネルギー機能不全、インスリンのエキソサイトーシスの障害、グルコース忍容性の障害および低下したインスリン感受性とその結果としての変化した炭水化物および脂肪の代謝、ニューロン、微小血管および大血管の合併症が包含される。

【0072】

アテローム性動脈硬化症

冠動脈疾患を有する患者の心臓において、ミトコンドリアDNA欠失M4977, M7436、M10, 422は有意に、そしてとりわけ左心室筋肉において増大しており、この領域は左心房よりも27倍多く蓄積している (Corral-Debrinski M. et al., 1992)。虚血は心臓において還元型グルタチオンおよびスーパーオキシドジスムターゼ活性の低下を引き起こす (Ferrari R. et al., 1985)。急性心筋梗塞を経験した心臓は、冠動脈疾患の心臓よりも低い上昇ではあるが、対照群と比較してミトコンドリアDNA濃度の上昇を示している (Ferrari R. et al., 1996)。低下したpHおよび増大したPiは乳酸の蓄積およびATPの加水分解によるものである。低下したpHおよび増大したPiは収縮性をダウンレギュレートし、虚血部分の運動不能をもたらす。GF-109293Xは心筋細胞における低酸素誘導アポトーシスから保護する (Chen S. J. et al., 1998)。

【0073】

臨床症状の重症度および生存期間は心筋症患者におけるミトコンドリアDNA欠損に相関しており、そして、数百の異なるDNAミニサークルが観察されている (Ozawa T. et al., 1995)。鎖体I、III、IVおよびVの低下した活性の水

準はミトコンドリアDNAの突然変異および欠失 (Marin-Garcia J. et al., 1999) およびミトコンドリアDNAの枯渇 (Marin-Garcia J. et al., 1988) の遺伝している心筋症患者において負い追っている。肥大性心筋症を有する患者の50%が呼吸鎖異常を有することが分かっている (Zeviani M. et al., 1995)。アルコール、虚血およびアドリマイシンもまたミトコンドリアDNA欠失を伴う心筋症を誘発する。ミトコンドリアDNA欠失は肥大性心筋症と比較した場合拡張性心筋症の場合に頻度が低くなる (Arbustini E. 1998 and 2000)。補酵素Q₁₀は心筋症において、そして、鬱血性心障害の治療において、効果的な治療法であることが分かっている (Langsjoen P. H. et al., 1988)。

【0074】

血管平滑筋においては、PPAR γ ノ活性化はマトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9) の発現および活性を抑制する (Marx N. et al., 1998)。PPAR γ アゴニストはスカベンジャー受容体CD36の活性を増大させることによりマクロファージによる酸化低密度リポ蛋白の取り込みを刺激する (Tontonoz P. et al., 1998)。トログリタゾン、トジグリタゾンおよび15-デオキシ-PGJ-2は血管平滑筋の遊走および単球の遊走を抑制している (Hsueh W. A. 2001)。PPAR α アゴニスト、例えばフィブレート剤はアテローム性動脈硬化症の患部の振興を低減し、PPAR γ アゴニスト、例えばトログリタゾンはヒト頸動脈の内膜厚みを低減する (Law R. et al., 1998)。

【0075】

卒中

低濃度のATP、低pH、高濃度の細胞内グルタメート、細胞内カルシウムイオンおよびフリーラジカルおよび蛋白キナーゼCの活性は卒中の最中および後に起こる。DNAフラグメントおよび酸化的損傷が起こる (Chen J. et al., 1997, およびCui J. et al., 2000)。ミトコンドリアの損傷および細胞死は患部領域に局所的に酸化還元金属を大量に放出する。小胞体はカルシウムを放出し、これはダントロレンにより実験的卒中において防止できる (Tasker R. C. et al., 1998)。尿酸、パーオキシニトライトおよびヒドロキシルラジカルのスカベンジャー (Yu F. et al., 1998)、ビタミンE (Tagami M. et al., 1999) およびエストロゲン (Goodman Y. et al., 1996) は卒中モデルにおいてアポトーシスを防止できる。プトレシン、スペルミンおよびスペルミジンは、アレチネズミ卒中モデルにおいて海馬のCA1層において、そして、線条の中外側体において、全脳虚血後の変性からニューロンを保護しており (Gilad G. et al., 1991)、そして、合成ポリアミンN, N-ジ(4-アミノブチル)-1-アミノインダンはアレチネズミにおける全前脳虚血後のニューロン損傷に対してより高い保護性を示している (Gilad G. m., Gilad V. H. 1999)。オルニチンデカルボキシラーゼを過剰発現するトランスジェニックマウスにおいて、増大したオルニチンデカルボキシラーゼおよびその結果生じる海馬における転写因子c-Fosおよびzif-268の誘導は、損傷性のものではなかった (Lukkainen J. et al., 1995)。

【0076】

老年性難聴

老年性難聴はミトコンドリアDNA突然変異、例えばM3243点突然変異により起こる (Bonte C. A. et al., 1997)。アセチル-L-カルニチンおよび α -リポ酸は聴力喪失の発症からラットを保護し、加齢により蓄積するミトコンドリアDNAの欠失の量を低減している (Seidman M. D. et al., 2000)。これ等の化合物は蝸牛殻のミトコンドリアDNA機能のアップレギュレーションにおいて有効である。

【0077】

癌

細胞分裂／成長因子

細胞分裂の合成期の間、メチオニンの多くがホモシステインチオラクトンに変換され、チオレチナコはチオコに変換され、そして、コバラミンはミトコンドリアおよび小胞体膜との結合から外れる。即ち、酸素ラジカル核種の量が増大する。ホモシステイン酸はホモシステインチオラクトンの酸化により形成する (McCuilly K. S., 1971)。ホモシステイン酸はインスリン様成長因子のような成長因子の放出を刺激する (Clopath P. et al., 1976)。

【0078】

加齢および癌におけるチオレチナコの枯渇

ミトコンドリアおよびミクロソーム膜からのチオレチナコの枯渇は酸素ラジカルの形成および新生物および老化細胞内のその放出を増大させる (Olszewski A. J. et al., 1993)。ミトコンドリアおよびミクロソーム膜からのチオレチナコの枯渇は、過剰なホモシステインチオラクトンの合成；増大したチオレチナコからチオコへの変換；酸化的リン酸化の抑制；および、毒性酸素ラジカル核種の蓄積を誘発する (McCuilly 1994a)。悪性細胞はホモシステインチオラクトンを蓄積する。悪性細胞における欠損した細胞内メチオニンおよび軸索変性の知るメチオニンはメチオニンからホモシステインラクトンへの過剰な変換の結果として生じる。

【0079】

代謝産物およびレチン酸

葉酸およびリボフラ빈はホモシステインからメチオニンへの変換に必要である。遊離葉酸の取り込みの減少は心疾患および卒中の発生率の上昇に関わっている。また低メチル化によるDNA損傷もまたアデノシルメチオニンの欠損により起こる。

【0080】

前発癌性および抗発癌性の化合物

チオレチナコおよびチオレチナミドは培養悪性細胞において細胞抑制性である (McCuilly K. S., 1992)。ホモシステインチオラクトンは線維症、壊死、炎症、扁平上皮化生、形成異常、新生物形成、石灰化および血管形成を誘発する (McCuilly K. S. et al., 1989, 1994a)。ホモシステインはアポトーシスを誘導する (Kruman L. et al., 2000)。ホモシステインチオラクトンの二次的増大はアミノ酸とのジスルフィド結合の形成をもたらす。ホモシステイン酸はホモシステインチオラクトンの酸化により生成する。

【0081】

新血管形成

酸素ラジカルは新血管形成の間に組織の損傷をもたらす。動脈硬化症は癌が生育し進入する更に新しい血管内で観察される。アテローム形成性は総ホモシステインと相関している。ホモシステインは総コレステロールおよび低密度リポ蛋白 (LDL) + 高密度リポ蛋白 (HDL) コレステロールと相関している (McCuilly K. S., 1990)。ホモシステインチオラクトンの合成の亢進は、凝集をもたらす低密度リポ蛋白のアポBのアミノ酸のチオール化およびマクロファージによるLDLの取り込みにより、アテローム形成性を増強する。

【0082】

ATP形成および酸素核種の保持

正常な状況下においては、アスコルビン酸の存在下のチオレチナコのジスルホニウム型は、F1鎖体からのATPの結合と同時に起こるラジカル酸素核種から水への還元を触媒する親電子物質である (1994a, b)。ATPの近位および末端のホスフェートの酸素アニオンのジスルホニウム鎖体への結合によりF1結合部位からのATPの放出が起こる (McCuilly K. S., 1994a)。アデノシルメチオニン形成およびその後のチオレチナコの形成は、アデノシルトリホスフェート結合の切断により生じる。

【0083】

疾患の毒性モデル

パラクワットは *E. coli* における細胞死を誘発し、その作用は銅 (Kohen R. et al., 1985) および鉄 (Korbashi P. et al., 1989) により促進される。パラクワットはマウスリンパ芽球において1本鎖DNAの切断を誘発する (Ross W. E. et al., 1979)。亜鉛は酸化還元金属を置換し、*E. coli* におけるパラクワット毒性を防止する際に有効であった (Korbashi P. et al.)。

【0084】

ヒスチジンは *E. coli* においてMPP⁺ 誘導損傷を防止している (Haskell Y. et al.)。MPDP⁺、即ちMPTPのモノアミノオキシダーゼ代謝産物もまた変異原性である (Cashman J. R., 1986)。ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 活性が増大し、NAD⁺ およびATPの枯渇が起こる。PARP阻害剤はげっ歯類の黒質中のMPTP誘導損傷を防止する (Zhang J. et al., 1995)。

【0085】

ロテノンは動物においてパーキンソン病を誘導し、そして、電子伝達鎖のNADHデヒドロゲナーゼ成分の阻害剤である (Leach C. K. et al., 1970, Erikson S. E. 1982, Phillips M. K. et al., 1982)。ジアゾキシドは膵臓グリセロールホスフェートデヒドロゲナーゼを阻害することにより糖尿病を誘導 (MacDonald M. J., 1981) し、これによりインスリンの放出を抑制する (Steinke J. et al., 1968)。

【0086】

動物において糖尿病を誘導するストレプトゾトシン (N-(メチルニトロソカルバモイル)-D-グルコサミン) はDNA合成を低減し (Rosenkranz H. S. et al., 1970)、そして、DNA鎖の切断を誘導する (Reusser F., 1971)。ストレプトゾトシンはDNA鎖の切断を誘発することによりポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 活性を増大させ、これによりNAD⁺ およびATPの枯渇をもたらす (Pieper A. A. et al., 1999, Cardinal J. W. et al., 1999)。

【0087】

グルコースの酸化的代謝はアロキササン曝露後に障害を受ける (Borg L. A. et al., 1979)。アロキササンはDNA鎖の切断およびポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 活性およびNADの枯渇を誘導する (Yamamoto H. et al., 1981a, 1981bm Uchigata Y. et al., 1982)。アロキササンはミトコンドリアカルシウムの流出を伴うミトコンドリアピリジンスクレオチドの酸化を誘導する (Frei B. et al., 1985)。アロキササンはミトコンドリアのミトコンドリアグルタチオン含量を低下させる (Boquist L. et al., 1983)。アロキササンはグルコース誘導インスリン放出を抑制し、ATP感受性K⁺ チャンネルを活性化する (Carroll P. B. et al., 1994)。

【0088】

造影剤

放射線検査に使用される造影剤は以下の金属、即ち、3価のガドリニウム、鉄、3価のランタニド (Aime S. et al., 2002, Villringer A. et al., 1988, Desreux J. F. et al., 1988)、マンガン、テクネチウムの鎖体を包含する。ヒトでの使用のための基本的要件は、化合物が非イオン性 (Parvez Z. et al., 1991, Lloyd K. 1994) であり、COO基を有さず、分子の種々の位置にOH基を有し (Almen T. 1990)、そして、水溶性であることである。二次的組成物の可能性は、それ

らが単量体、2量体、3量体または4量体であり (Morris T. 1993)、リポソームに取り込まれ、低い粘度を有し、低い浸透圧を示し (Matthai W. H. 1994)、そして、毛細管の塞栓を回避するために0.6~3ミクロンの粒径である点である。

【0089】

造影剤の毒性の原因となるものは以下の特性および作用、即ち、蛋白への結合、酵素の阻害、ヒスタミン放出、電解質環境の変化、浸透圧上昇、用量依存的な全血液凝固時間の延長、血小板凝集の抑制、血液脳関門の開放、内皮細胞からの血管活性物質の放出、補体の活性化、ギブス・ドナン平衡の変化、血漿中カルシウムおよびマグネシウムの減少、コリンエステラーゼの阻害、プロスタグランジン放出の刺激、免疫系の応答、血管迷走神経応答、血小板活性化、二次メッセンジャー系の変化、凝固因子の抑制、脂質の溶解および膜の変化である。ヨウ素造影剤の毒性のため、ヒトおよび家畜用の医療において特異的に広範に用いるための代替品としての他の金属鎖体の開発が注目されるようになった。

【0090】

鎖ポリアミン (Kim E. E. et al., 1981) およびポリアゾマクロ環ポリアミン (Sherry A. D. et al., Kiefer G. E. et al.) は造影剤として良好に使用されている。本明細書において合成したポリアミンのビフェニルファミリーは造影剤として広範な臨床用途を有する。鉄ポリアミン鎖体は肝臓のMRI撮影において使用されている (Zhang X. L. et al., 2002, Chang D. et al., 2002)。マンガンポリアミン鎖体は肝臓および膵臓のMRI造影剤として特に使用されている (Gong J. et al., 2002, Diehl S. J. et al., 1999, Wang C. et al., 1998)。鎖体のリポソーム製剤を使用することができる。ガドリニウムポリアミン鎖体は血管造影、動脈内検査および肝胆MRIのために使用されている。これはヨウ素造影剤と比較して腎毒性がなく、ヨウ素造影剤に対して以前にアナフィラキシー反応を示した患者において使用することができる (Spinoso D. J. et al., 2002)。テクネチウムポリアミン鎖体は心筋虚血患者の発見と評価において使用される。鎖ポリアミントリエチレンテトラミンはテクネチウム胃用造影剤として使用されている (Kim E. E. et al., 1981)。

【非特許文献1】 Abraham A. S. Brooks B. A., Eylath U. The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism : Clin. Exper.* (1992) Jul, 41 (7): 768-71.

【非特許文献2】 Abraham C. R., Driscoll J., Potter H., Van Nostrand W. E., Tempst P. A calcium-activated protease from Alzheimer's disease brain cleaves at the N-terminus of the amyloid B- protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1991), 174, 790-96.

【非特許文献3】 Abraham C.R., Razzaboni B. L., Sisodia S. S., Koo E. H., Price D. L., Van Nostrand W.E., Papastoitsis G. Studies on the proteolytic degradation of the B-protein precursor by proteases purified from Alzheimer's brain. *Ann. New York Acad Sci.* (1991), 640, 161- 65.

【非特許文献4】 Abraham C. R., Razzaboni B. I., Papastoitsis G., Picard E., Kanemaru K., Meckelein B., Mucke L. Purification and cloning of brain proteases capable of degrading the B-amyloid precursor protein. *Ann. New York Acad. Sci.* (1992) 674, 174-179.

【非特許文献5】 Ahmad F., Azevedo J.K., Cortright R., Dohm G.L., Goldstein B.J. Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *Jour. Clin. Invest.* (1997), 100(2), 449-58.

【非特許文献6】 Aime S., Barge A., Delli Castelli D., Fedeli F., Mortillaro

A., Nielsen F.U., Terreno E., Paramagnetic lanthanide(III) complexes as pH-sensitive chemical exchange saturation transfer (CEST) contrast agents for MRI applications. *Magn. Reson. Med.* (2002), 47(4), 639-48.

【非特許文献 7】 Akkan A.G., Malaisse W.J. Iterative pulse administration of succinic acid monomethyl ester to streptozotocin diabetic rats. *Diabetes Res.* (1993), 23(2):55-63.

【非特許文献 8】 Aldrich, P., Hermann, E.C., Meier, W. E., Antiviral Agents . Structure-Activity Relationships of Compounds Related to 1-Adamantanamine, *Jour. Med. Chem.*, (1971), 14, 535-543.

【非特許文献 9】 Almen T. Contrast media: the relation of chemical structure, animal toxicity and adverse clinical effects. *Am J Cardiol.* (1990), 66 (14), 2F-8F.

【非特許文献 10】 Anand-Srivastava M. B. , McNeill J. H. Yang X. P. Reversal of defective G-proteins and adenylyl cyclase/cAMP signal transduction in diabetic rats by vanadyl sulphate therapy. *Molec. Cell. Biochem.* (1995), Dec 6-20, 153(1-2) : 113-9.

【非特許文献 11】 Arbustini, E ; Diegoli, M; Fasani, R ; Grasso, M; Morbini, P; Banchieri, N; Bellini, O ; Dal Bello, B; Pilotto, A; Magrini, G; Campana, C; Fortina, P; Gavazzi, A; Narula, J ; Vigano, M. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Amer. Jour. Path.* (1998), Nov, 153(5), 1501-10.

【非特許文献 12】 Arbustini, E; Morbini, P ; Pilotto, A; Gavazzi, A; Tavazzi, L. Genetics of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Herz* (2000), May, 25 (3), 156-60.

【非特許文献 13】 Arden S. D., Roep B. O., Neophytou P. I., Usac E.F., Duinkerken G., de Vries R. P. Hutton J. C. hNogen 38: A novel 38-kD islet mitochondrial autoantigen recognized by T cells from a newly diagnosed type 1 diabetic patient . *Jour. Clin. Invest.* (1996), 97 (2), 555-61.

【非特許文献 14】 Avignon A., Yamada K., Zhou X., Spencer B., Cardona O., Saba-Siddique S., Galloway L. , Standaert M. L. , Farese R. V. Chronic activation of protein kinase C in soleus muscles and other tissues of insulin-resistant type I diabetic Goto-Kakizaki (GK), obese/aged, and obese/Zucker rats. A mechanism for inhibiting glycogen synthesis. *Diabetes* (1996), 45(10), 1396-404.

【非特許文献 15】 Baekkeskov S. , Aanstoot H. J., Christgau S., Reetz. A. , Solimena M., Cascalho M. , Folli F. , Richter-Olesen H. DeCamilli P. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* (1990), 347, 151-56.

【非特許文献 16】 Baeza I., Ibanez M, Wong C., Chavez P. , Gariglio P. Possible prebiotic significance of polyamines in the condensation, protection, encapsulation, and biological properties of DNA. *Orig. Life Evol. Spec.* (1992), 21, 225-42.

【非特許文献 17】 Barefield, K. , Wagner, F., Metal Complexes of 1,4, 8, 11-Tetramethyl-1, 4,8, 11-tetraazacyclotetradecane, N-Tetramethylcyclam, *Inorg. Chem.*, (1973), 12, 2435-2436.

【非特許文献 18】 Barefield, E. K. , Wagner, F., Hodges, K. D. , Synthesis of Macrocyclic Tetramines by Metal Ion Assisted Cyclization Reactions. *Inorg. Chem.* , (1976), 15, 1370-1377.

【非特許文献 19】 Barrera-Hernandez G. , Wanke L.E., Wong N. C. Phlorizin or vanadate treatment reverses impaired expression of albumin and hepatocyte nuclear factor 1 in diabetic rats. *Diabetes* (1996), Sep, 45 (9) : 1217-22.

【非特許文献 20】 Barrett, G. M., et al., Dissolving Metal Reduction of Esters to Alkane. *Jour. Chem. Soc.*, Perkin1, (1981), 1501-1509.

【非特許文献 21】 Benevise M., Mayer Ml. Multiple effects of spermine on n-methyl-D-aspartic acid receptor responses of rat cultured hippocampal neurons. *Jour. Physiol.* (1993), 464, 131- 63.

【非特許文献 22】 Black R. A. Kronheim S. , MerriamJ., March C. , Hopp T. A. Preaspartate protease from human leukocytes that cleaves pro-interleukin-1B. *Jour. Biol. Chem.* (1989), 264, 5323-26.

【非特許文献 23】 Blomgren K., Nilsson E. , Karlsson J. Calpain and calpastatin levels in different organs of the rabbit. *Compar. Biochem. Physiol. B.* (1989), 93, 403-07.

【非特許文献 24】 Bonifacio E., Lampasona V. , Genovese S., Ferrari M., Bossi E. Identification of protein tyrosine phosphatase-like IA2 (Islet cell antigen 512) as the insulin-dependent diabetes-related 37/40K autoantigen and a target of islet-cell antibodies. *Jour. Immunol* (1995), 155, 5419-26.

【非特許文献 25】 Bonifacio E., Lampasona V. , Bingley P. J. IA-2 (islet cell antigen 512) is the primary target of humoral autoimmunity against type 1 diabetes-associated tyrosine phosphatase autoantigens. *Jour. Immunol.* (1998), 161 (5), 2648-54.

【非特許文献 26】 Bonte, CA;Matthijs, GL; Cassiman, JJ; Leys, AM. Macular pattern dystrophy in patients with deafness and diabetes. *Retina*(1997), 17 (3): 216-21.

【非特許文献 27】 Boquist L., Ponten E., Sandstroem E. Study of isolated mitochondria incubated with labelled and non-labelled alloxan, with regard to intramitochondrial concentrations of reduced glutathione and inorganic phosphate. *Diab. Metab.* (1983), 9, 106-11.

【非特許文献 28】 Borg L.A., Eide S. J., Anderson A, Hellerstrom C. Effect in vitro of alloxan on glucose metabolism of mouse pancreatic B-cells. *Biochem. Jour.* (1979), 182, 797- 802.

【非特許文献 29】 Borg H., Fehrlund P., Sundkvist G. Protein tyrosine phosphatase-like protein IA2- antibodies plus glutamic acid decarboxylase 65 antibodies (GADA) indicates autoimmunity as frequently as islet cell antibodies assay in children with recently diagnosed diabetes mellitus. *Clin. Chem.* (1997), 43(12), 2358-63.

【非特許文献 30】 Bradley W. G., Krasin F. A new hypothesis of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* (1982), 39, 677-80.

【非特許文献 31】 Borthwick, GM ; Johnson, MA ; Ince, PG; Shaw, PJ; Turnbull, DM. Mitochondrial enzyme activity in amyotrophic lateral sclerosis: implications for the role of mitochondria in neuronal cell death. *Ann. Neurol.* (1999), Nov, 46 (5) : 787-90.

【非特許文献 32】 Brabenboer B. , Kappelle A. C. Harmers FPT, van Buren T. , Erkelens D. W. , Gispen W. H. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetologia* (1992), 35, 813- 17.

【非特許文献 33】 Brantl V. , Gramsch C., Lottspeich F. , Henschen A. , Jager RA., Herz A. Novel opioid peptides derived from mitochondrial cytochrome b: cytochrome b. *Eur. Jour. Pharmacol.* (1985), 121, 293-94.

【非特許文献 34】 Bu, X, Rotter, J.I. Wolfram syndrome: a mitochondrial-mediated disorder? *Lancet*, (1993) Sep4, 342 (8871): 598-600.

【非特許文献 35】 Burke T. R. Jr, Ye B. , Yan X., Wang S. , Jia Z., Chen L.

, Zhang Z. Y., Barford D. Small molecule interactions with protein-tyrosine phosphatase PTP1B and their use in inhibitor design. *Biochemistry* (1996a), 35(50), 15989-96.

【非特許文献 3 6】 Burke T.R. Jr, Ye B., Akamatsu M., Ford H. Tr, Yan X., Kole H. K., Wolf G., Shoelson S. E., Roller P. P. 4'-O- [2- (2-fluoromalonyl)]-L-tyrosine : a phosphotyrosyl mimic for the preparation of signal transduction inhibitory peptides. *Jour. Med. Chem.* (1996b) 39 (5), 1021-7.

【非特許文献 3 7】 Bush, AI ; Pettingell, WH ; Multhaup, G ; d Paradis, M ; Vonsattel, JP ; Gusella, JF ; Beyreuther, K ; Masters, CL ; Tanzi, RE. Rapid induction of Alzheimer A β -amyloid formation by zinc [see comments] *Science* (1994), Sep 2, 265 (5177):1464-7.

【非特許文献 3 8】 Cam M. C., Rodrigues B., McNeill J.H. Distinct glucose lowering and beta cell protective effects of vanadium and food restriction in streptozotocin-diabetes. *Eur. Jour. Endocrin.* (1999), Nov, 141 (5): 546-54.

【非特許文献 3 9】 Cam M. C., Pederson R.A., Brownsey R.W., McNeill J. H., Long-term effectiveness of oral vanadyl sulphate in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* (1993), 36, 218- 24.

【非特許文献 4 0】 Cam M. C. Brownsey, R.W., McNeill, J.H. Mechanisms of vanadium action: insulin mimetic or insulin-enhancing agent? *Can. Jour. Physiol. Pharmacol.* (2000) Oct, 78(10) :829-47.

【非特許文献 4 1】 Cameron N. E., Cotter M. A., Maxfield E. K. Anti-oxidant treatment prevents the development of peripheral nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* (1993), 36, 299-304.

【非特許文献 4 2】 Cameron N. E., Cotter M.A., Arcoibald V., Dines K. C., Maxfield E. K., Anti-oxidant and Pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* (1994), 37, 449-59.

【非特許文献 4 3】 Campbell L., Oxbrow L., Koulmanda M., Harrison L.C. IFN- γ induces islet cell MHC antigens and enhances autoimmune, streptozotocin-induced diabetes in the mouse. *Jour. Immunol.* (1988), 140(4), 1111-6.

【非特許文献 4 4】 Cardinal J.W., Allan D.J., Cameron D.P. Poly(ADP=ribose) polymerase activation determines strain sensitivity to streptozotocin-induced B cell death in inbred mice. *Jour. Molec. Endocr.* (1999), 22, 65-70.

【非特許文献 4 5】 Carroll P.B., Moura A.S., Rojas E., Atwater I. The diabetogenic agent alloxan increases K⁺ permeability by a mechanism involving activation of ATP-sensitive K(+)-channels in mouse pancreatic beta-cells. *Mol. Cell. Biochem.* 1994 Nov 23;140(2):127-36.

【非特許文献 4 6】 Cashman J.R. Mutagenicity of MPTP (1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) and its metabolites. *Toxicology* (1987), 173-82.

【非特許文献 4 7】 Castano L., Russo E., Zhou L., Lipes M.A., Eisenbarth G. S. Identification and cloning of a granule autoantigen (carboxypeptidase-H) associated with Type 1 diabetes. *Jour. Clin. Endocrin. Metab.* (1991), 73(6), 1197-1201.

【非特許文献 4 8】 Cavanaugh P.F., Pavelic Z.P., Porter C.W. enhancement of 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosurea-induced cytotoxicity and DNA damage by a difluoromethylornithine in L1210 leukemia cells. *Cancer Res.* (1984), 44, 3856-61.

【非特許文献 4 9】 Chakrabarti A. K., Banik N., Powers J., Hogan E. The regional and subcellular distribution of calcium activated neutral proteinase (CANP) in the bovine central nervous system. *Neurochem. Res.* (1989), 14, 259-66.

【非特許文献 5 0】 Chang D., Kim B., Yun Y., Hur Y., Lee Y., Choi M., Y

oon J. , Seong J. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging of the liver in beagle dogs. *Vet. Radiol. Ultras.* (2002), 43 (1), 37-42.

【非特許文献 5 1】 Chen H., Carlson EC. , Pellet L. , Moritz, J. T., Epstein P. N. Overexpression of metallothionein in pancreatic beta-cells reduces streptozotocin-induced DNA damage and diabetes. *Diabetes* 2001 Sep, 50 (9):2040-6.

【非特許文献 5 2】 Chen J., Jin K., Chen M., Pei W., Kawaguchi K., Greenberg D.A., Simon R.P. early detection of DNA strand breaks in the brain after focal transient ischemia: implications for the role of DNA damage in apoptosis and neuronal cell death. *Jour. Neurochem.* (1997), 69, 232-45.

【非特許文献 5 3】 Chen S.J.; Bradley, ME; Lee, TC. Chemical hypoxia triggers apoptosis of cultured neonatal rat cardiac myocytes: modulation by calcium-regulated proteases and protein kinases. *Molec. Cellul. Biochem.* (1998), Jan, 178(1-2), 141-9.

【非特許文献 5 4】 Cheung A., Kuasei J., Jansen D., Bandyopadhyay D., Kusari A., Bryer-Ash M. Marked impairment of protein tyrosine phosphatase 1B activity in adipose tissue of obese subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Jour. Lab. Clin. Med.* (1999), 134(2), 115-23.

【非特許文献 5 5】 Chu P., CC; Huang, CC; Fang, W; Chu, NS; Pang, CY; Wei, YH. Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. *Eur. Neurol.* (1997), 37(2):110-15.

【非特許文献 5 6】 Chu P., Saito H., Abe K. Polyamines promote regeneration of injured axons of cultured rat hippocampal neurons. *Brain res.* (1995), 673, 233-41.

【非特許文献 5 7】 Clark A ; de Koning,EJ ; Hattersley, AT; Hansen,BC ; Yajnik, CS ; Poulton, J. Pancreatic pathology in non-insulin dependent diabetes(NTD DM). *Diabetes Res. Clin. Prac.* (1995), Aug, 28 Suppl.,S39-47.

【非特許文献 5 8】 Clayton D.A., DodaJ.N., Friedberg E. C. The absence of a pyrimidine dimer repair mechanism in mammalian mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1974), 71,2777-81.

【非特許文献 5 9】 Clopath P. , Smith V. C., McCully K. S. Growth promotion byhomocysteic acid. *Science*(1976),373-74.

【非特許文献 6 0】 Cohen N. , Halberstam M., Shlimovich P. , Chang C.J., ShamoohH., Rossetti L. Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Jour. Clin. Invest.* (1995), Tun, 95 (6): 2501-9.

【非特許文献 6 1】 Comi, GP; Bordoni, A;Sa ! ani, S ; Franceschina, L; Sciacco, M;Prelle, A; Fortunate,F ; Zeviani, M; Napoli, L;Bresolin, N ; Moggio, M ; Ausenda, CD ; Taanman, JW ;Scarlato,G. Cytochrome c oxidase subunitImicrodeletion in a patient with motor neuron disease. *Ann. Neurol.*(1998), Jan, 43(1) : 110-6 .

【非特許文献 6 2】 Corral-Debrinski, M ; Shoffner, JM ; Lott, MT ; Wallace, DC. Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease. *Mutat. Res.* (1992), Sep, 275 (3-6),169-80.

【非特許文献 6 3】 Conral-Debnnski M. Mitoeondnal DNA deletions in human brain : regional variability and increase with advanced age. *Nat. Genet.* (1992), Dec ; 2 (4) : 324-9.

【非特許文献 6 4】 Corral-Debrinski, M; Horton, T; Lott, MT ; Shoffner, JM ; McKee, AC; Beal, MF ; Graham, BH ; Wallace, DC. Marked changes in mitochondrial DNA deletion levels in Alzheimer brains. *Genomics* (1994), Sep 15,23 (2): 471-6 .

【非特許文献 6 5】 Cotter M. A. , Cameron N. E. Neuroprotective effects of carvedilol in diabetic rats, prevention of defective peripheral nerve perfusion and conduction velocity. *NauynSchmiedbergs Arch. Pharmacol.* (1995), 351, 630-35.

【非特許文献 6 6】 Craven P. A., DeRubertis F. R. , Kagan V.E., Melhem M. , Studer R. K., Effects of supplementation with vitamin C or E on albuminuria, glomerular TGF- (31 and glomerular size in diabetes. *Jour. Amer. Soc. Nephrol.* (1997), 8, 1405-11.

【非特許文献 6 7】 Cui, J; Holmes, EH; Greene, TG; Liu, PK. Oxidative DNA damage precedes DNA fragmentation after experimental stroke in rat brain. *Faseb Journal* (2000) May, 14(7) : 955-67.

【非特許文献 6 8】 Dawson G. , Glaser P. Apparent cathepsin B deficiency in neuronal ceroid lipofuscinosis can be explained by peroxide inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1987), 147, 267-74.

【非特許文献 6 9】 Dawson G. , Glaser P. Abnormal cathepsin B activity in Batten's disease. *Amer. Jour. Med. Genet. Suppl.* (1988), 5, 209-20.

【非特許文献 7 0】 den Hertog J. Protein-tyrosine phosphatases in development. *Mech. Devel.* (1999), 95, 3-14.

【非特許文献 7 1】 Desreux J. F. , Barthelemy P. P. Highly stable lanthanide macrocyclic complexes: in search of new contrast agents for NMR imaging. *Int. Jour. Rad. Appl. Instrum B.* (1988), 15(1), 9-15.

【非特許文献 7 2】 Diehl S. J., Lehmann K. J., Gaa J. , McGill S. , Hoffman V. , Georgi M. MR imaging of pancreatic lesions. Comparison of manganese-DPDP and gadolinium chelate. *Invest. Radiol.* (1999), 34(9), 589-95.

【非特許文献 7 3】 Dixon J.E. Structure and catalytic properties of protein tyrosine phosphatases. *Ann. N.Y. Aca. Sci.* (1995), 766, 18-22.

【非特許文献 7 4】 Domingo J.L., Gomez M., Sanchez D.J., Llobet J.M., Keen, C.L. Toxicology of vanadium compounds in diabetic rats: the action of chelating agents on vanadium accumulation. *Molec. Cell. Biochem.* (1995), Dec 6-20, 153(1-2) : 233-40.

【非特許文献 7 5】 Dotta F. Previti M. , Lenti L. , Dionisi S., Casetta B. , D'Erme M. D. , Eisenbarth G. S., DiMario U. GM2-1 pancreatic islet ganglioside : identification and characterization of a novel islet-specific molecule. *Diabetologia* (1995), 38, 1117-21.

【非特許文献 7 6】 Dotta F., Dionisi S., Viglietta V. , Tiberti C., Matteoli M. C., Cervoni M., Bizzarri C., Marietti G. , Testi M. , Multari G. , Lucentini L. , Di Mario U. T-cell mediated autoimmunity to the insulinoma-associated protein 2 islet tyrosine phosphatase in type 1 diabetes mellitus. *Eur. Jour. Endocrinol.* (1999), 141(3), 272-8.

【非特許文献 7 7】 Dreyer E. B. , Pan Z., TORM S. , Lipton S. A. Greater sensitivity of larger retinal ganglion cells to NMDA-mediated cell death. *NeuroReport* (1994), 5, 629-31.

【非特許文献 7 8】 Dreyer E.B., Zurakowski D. , Schumer R. A. , Podos S. M. , Lipton S. A. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* (1996), 114, 299-305.

【非特許文献 7 9】 Duara R., Lopez-Alberola R. F., Barker W. W. A comparison of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology.* (1993), Jul ; 43 (7): 1377-84.

【非特許文献 8 0】 Dubin D. T. Evidence for conjugation between glutathione and polyamines in E. Coli. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1959), 1(5), 262-65.

【非特許文献 8 1】 Dyer G. D., Dunn J. A., Thorpe S. R. , Accumulation of Ma

illard reaction products in skin collagen I diabetics and aging. Jour. Clin. Invest. (1993), J-un, 91 (6) : 2463-9.

【非特許文献 8 2】 Earle K. E., Archer A. G., Baillie, JE. Circulating and excreted levels of chromium after an oral glucose challenge : influence of body mass index, hypoglycemic drugs, and presence and absence of diabetes mellitus. Amer. Jour. Clin. Nutr. (1989), Apr, 49 (4): 685-9.

【非特許文献 8 3】 Ebihara I., Nakamura T. , Shimada N. , Koide, H. Increased plasma metalloproteinase-9 concentrations precede development of microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. [Comment In: Am J Kidney Dis. (1998), Oct; 32 (4): 669-71] Amer. Jour. Kidney Dis. (1998) Oct, 32 (4): 544-50.

【非特許文献 8 4】 Edelstein C., Kaiser M. , Piras G. , Scanu A. Demonstration that the enzyme that converts precursor of apolipoprotein A-1 is secreted by the hepatocarcinoma cell line hep G2. Arch. Biochem. Biophys. (1988), 267, 23-30.

【非特許文献 8 5】 Edland S. D., Silverman J. Peskind E.R., Tsuan G D. , Wiseman E. , Morris J. C. Increased risk of dementia in mothers of Alzheimer's disease cases: evidence for maternal inheritance. Neurology (1996), Jul ; 47 (1) : 254-6.

【非特許文献 8 6】 Egawhary, DN ; Swoboda, BE; Chen, J ; Easton, AJ ; Vince, FP. Diabetic complications and the mechanism of the hyperglycaemia-induced damage to the mt DNA of cultured vascular endothelial cells: (1) Characterization of the 4977 base pair deletion and 13 bp flanking repeats. Biochemical Soc. Trans. (1995), Nov, 23 (4), 518S.

【非特許文献 8 7】 Eizirik D. L. , Welsh N. , Niemann A., Velloso L. A. , Malaisse W.J. Succinic acid monomethyl ester protects rat pancreatic islet secretory potential against interleukin-1 β (IL-1ss) without affecting glutamate decarboxylase expression or nitric oxide production. FEBS Lett. (1994), 337, 298-302.

【非特許文献 8 8】 Englander, EW ; Greeley, GH Jr ; Wang, G ; Perez-Polo, JR ; Lee, HM. Hypoxia-induced mitochondrial and nuclear DNA damage in the rat brain. Jour. Neurosci. Res. (1999), Oct 15, 58 (2): 262-9.

【非特許文献 8 9】 Erickson S. E. The Respiratory system of the anaerobic nitrogen-fixing gram positive bacterium, *Mycobacterium farvum* 301. Biochim. Biophys. Acta (1971), 245, 63-70.

【非特許文献 9 0】 Failla, M. L. , Kiser R. A. Altered tissue content and cytosol distribution of trace metals in experimental diabetes. Jour. Nutr. (1981), Nov, 111 (11): 1900-9.

【非特許文献 9 1】 Fantus I. G. , Tsiani E. Multifunctional actions of vanadium compounds on insulin signaling pathways: evidence for preferential enhancement of metabolic versus mitogenic effects. Molec. Cell Biochem. (1998), May 182 (1-2) : 109-19.

【非特許文献 9 2】 Fawcett, T.G., Rudich, S.M., Toby, B. H. , LaLancette, R. A. , Potenza, J. A. , Schugar, H.J. Studies of Chelation Therapy. Inorg. Chem. (1980), 19, 940.

【非特許文献 9 3】 Feinstein D. L. , Galea E. , Gavrilyuk V. , Brosnan C. F. , Whitacre C. C. , Dumitrescu- Ozimek L. , Landreth G. E., Pershadsingh H.A., Weinberg G. , Heneka M. T. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis. Ann. Neurol. (2002), 51 (6), 694-702.

【非特許文献 9 4】 Ferrari, R. The role of mitochondria in ischemic heart disease. Jour. Cardiovasc. Pharmacol. (1996), 28 Suppl 1, S1-10.

【非特許文献 9 5】 Fischer, H. R., Hodgson, D. J., Michelsen, K. , Pedersen

, E. , Synthesis and Characterization of the Dimeric Cr (III) Complex Di--hydroxobis[{N,N'-bis(2-pyridylmethyl)-1,3-propanediamine}chromium(III)] Perchlorate, *Inorg.Chim. Acta*, (1984), 88, 143-150.

【非特許文献 9 6】 Forman B.M., Chen J., Evans R.M. The peroxisome proliferator-activated receptors: Ligands and activators. *Ann. N.Y. Acad.Sci.* (1996), 804, 266-75.

【非特許文献 9 7】 Fram R.J., Mack S.L., George M, Marinus M.G. DNA repair mechanisms affecting cytotoxicity by streptozotocin in *E. coli*.. *Mutat Res.* (1989), 218(2), 125-33.

【非特許文献 9 8】 Fram R.J, Marinus M.G., Volkert M.R. Gene expression in *E. coli* after treatment with streptozotocin. *Mutat Res.* (1988), 198(1), 45-51.

【非特許文献 9 9】 Frangioni J.V., Beahm P.H., Shifrin V., Jost C.A., Neel B.G. The nontransmembrane tyrosine phosphatase PTP-1B localizes to the endoplasmic reticulum via its 35 amino acid C-terminal sequence. *Cell.* (1992), 68(3), 545-60.

【非特許文献 1 0 0】 Frei B., Winterhalter K., Richter C. Mechanism of all oxan-induced calcium release from rat liver mitochondria. *J Biol Chem.* (1985), 260(12), 7394-401.

【非特許文献 1 0 1】 Freiberg J.M. Schneider T.R., Streeten D.H.A. Effect of Brewer's yeast on glucose tolerance. *Ann. Meeting Amer. Diab. Assoc.* (1975) Abstract.

【非特許文献 1 0 2】 Fujiwara T. , Horikoshi H. Troglitazone and related compounds: therapeutic potential beyond diabetes. *Life Sci.*(2000) 67 (20,:2405-16.

【非特許文献 1 0 3】 Gai W. P., Blumbergs P. C., Blesing W. W. The ultrastructure of Lewy neurites. *Mov. Disord.* (1977), 12, Supl. 1 : 5.

【非特許文献 1 0 4】 Gerbitz,KD. Does the mitochondrial DNA play a role in the pathogenesis of diabetes? *Diabetologia* (1992), Dec, 35(12),1181-6.

【非特許文献 1 0 5】 GiladG.,Domay M. , Gilad V. Polyamines induce precocious development in rats. Possible interaction with growth factors. *Int. Jour. Devl. Neurosci.* (1989),7 (6), 641-53.

【非特許文献 1 0 6】 Gilad G. , Gilad V. H. Polyamines can protect against ischemia-induced nerve cell death in gerbil forebrain. *Exper. Neurol.* (1991),111 , 349-55.

【非特許文献 1 0 7】 Gilad G.M, Gilad V. H. Novel polyamine derivatives as neuroprotective agents. *Jour. Pharm. Exper. Therap.*(1999), 291(1), 39-43.

【非特許文献 1 0 8】 Goering P. L., Tandon S.K., Klaassen C. D. Induction of hepatic metallothionein in mouse liver following administration of chelating agents. *Toxicol. Appl.Pharmacol.* (1985), 80, 467-72.

【非特許文献 1 0 9】 GongJ., XuJ., Zhou K. , Shen K. Role of exocrine cells in pancreatic enhancement using Mn-DPDP-enhanced MR imaging. *Chin. Med. Jour.(Engl)*. (2002),115 (9), 1363-6.

【非特許文献 1 1 0】 Goldfine A. B. , Simonson D. C. , Folli F., Patti,ME., Kahn C. R. In vivo and in vitro studies of vanadate in human and rodent diabetes mellitus. *Molec. Cell. Biochem.* (1995) Dec 6-20,153 (1-2):217-31.

【非特許文献 1 1 1】 Goldfine A. B., Patti M. E. , Zuberi L. , Goldstein B. J., LeBlanc R. , Landaker E. J. , Jiang Z. Y. , Willsky G. R. , Kahn C. R.. Metabolic effects of vanadyl sulfate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: in vivo and in vitro studies. *Metabolism: Clin.Experim.* (2000) Mar, 49 (3): 400-10.

【非特許文献 1 1 2】 Golub,G., Cohen, H.,Meyerstein,D., The Stabilization of

f Monovalent Copper Ions by Complexation with Saturated Tertiary Amine Ligands in Aqueous Solutions. *Jour. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1992), 397-398.

【非特許文献 1 1 3】 Goodwin, A., Lions, F. Quadridentate Chelate Compounds. *Jour. Am. Chem. Soc.*, (1960), 82, 5013-23.

【非特許文献 1 1 4】 Goodman Y., Bruce A. J., Cheng B., Mattson M. P. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury and amyloid p-peptide toxicity in hippocampal neurons. *Jour. Neurochem.* (1996), 66, 1836-44.

【非特許文献 1 1 5】 Grankvist, K; Marklund, S. L. Opposite effects of two metal-chelators on alloxan-induced diabetes in mice. *Life Sci.* (1983), Dec 19, 33 (25): 2535-40.

【非特許文献 1 1 6】 Hagglof B., Hallmans G., Holmgren G., Ludvigsson J., Falkmer S. Prospective and retrospective studies of zinc concentration in serum, blood clots, hair and urine in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrin. (Copenh)* (1983), 102, 88-95.

【非特許文献 1 1 7】 Haglund, B; Ryckenberg, K; Selinus, O; Dahlquist, G. Evidence of a relationship between childhood-onset type I diabetes and low ground water concentration of zinc. *Diabetes Care* 1996 Aug, 19(8): 873-5

【非特許文献 1 1 8】 Hamakubo T., Kannagi R., Murachi T., Matus A. Distribution of calpain I and II in rat brain. *Jour. Neurosci.* (1986), 6, 3103-11.

【非特許文献 1 1 9】 Hambidge, K. M.; Rodgerson, D. O.; O'Brien, D. Concentration of chromium in the hair of normal children and children with juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1968 Aug, 17(8): 517-9.

【非特許文献 1 2 0】 Hashimoto N., Goldstein B. J. Differential regulation of mRNAs encoding three protein-tyrosine phosphatases by insulin and activation of protein kinase C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1992), 188(3), 1305-11.

【非特許文献 1 2 1】 Haskel Y., Udassin R., Chevion M. Mechanistic aspects of MPP+ toxicity in E. Coli: The role of oxygen and hydrogen peroxide. *Israel Jour. Med. Sci.* (1991), 27(4), 207-12.

【非特許文献 1 2 2】 Hawa M., Rowe R., Lan M. S., Notkins A. L., Possilli P., Christie M. R., Leslie R. D. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes. *Diabetes* (1997), 46(8), 1270-5.

【非特許文献 1 2 3】 Hay, R. W., Gidney, P. M., Laurence, G. A., Cobalt Complexes of 3,7-Dithianonane-1,9-diamine. *Jour. Chem. Soc., Dalton*, (1975), 779-784.

【非特許文献 1 2 4】 Heyliger C. E., Tahiliani A. G., McNeill J. H. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* (1985), Mar 22, 227(4693): 1474-7.

【非特許文献 1 2 5】 Hougard D. M., Larsson L. I. Localization and possible function of polyamines in protein and peptide secreting cells. *Med. Bio.* (1986), 64, 89-94.

【非特許文献 1 2 6】 Hsueh W. A. PPAR-gamma effects on the vasculature. *Jour. Invest. Med.* (2001), 49(1), 127-9.

【非特許文献 1 2 7】 Hulley P. A., Conradie M. M., Langeveldt C. R., Hough F. S., Glucocorticoid-induced osteoporosis in the rat is prevented by the tyrosine phosphatase inhibitor, sodium orthovanadate. *Bone*. (2002), 31(1), 220-9.

【非特許文献 1 2 8】 Husain, Hadi S. M. Strand scission in DNA induced by L-DOPA in the presence of Cu(II). *FEBS Lett.* (1995), 364, 75-78.

【非特許文献 1 2 9】 Husain S., Hadi S. M. DNA breakage by L-DOPA and Cu(II): breakage by melanin and bacteriophage inactivation. *Mutat. Res.* (1998), 397, 1

61-68.

【非特許文献 1 3 0】 Huyer G. , Liu S. , Kelly J. , Moffat J. , Payette P. , Kennedy B. , Tsaprailis G. , Gresser M. J. , Ramachandran C. Mechanism of inhibition of protein-tyrosine phosphatases by vanadate and pervanadate. *Jour. Biol Chem.* (1997), 272 (2), 843-51.

【非特許文献 1 3 1】 Ikeda Y. , Ziv E. , Hanse L. L. , Busch A. K. , Hansen B. F. , Shafrir E. , Mosthaf L. Cellular mechanism of nutritionally induced insulin resistance in Psammomys obesus : overexpression of protein kinase C epsilon in skeletal muscle precedes the onset of hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Diabetes* (1999), 48, A76.

【非特許文献 1 3 2】 Isobe, K ; Ito, S ; Hosaka, H ; Iwamura, Y ; Kondo, H ; Kagawa, Y ; Hayashi, JI. Nuclear- recessive mutations of factors involved in mitochondrial translation are responsible for age-related respiration deficiency of human skin fibroblasts. *Jour. Biol. Chem.* (1998), Feb 20, 273(8) : 4601-6.

【非特許文献 1 3 3】 Iversen L. F. , Andersen H. S. , Branner S. , Mortensen S. B. , Peters G. H. , Norris K. , Olsen O. H. , Jeppesen C. B. , Lundt B. F. , Ripka W. , Mouler K. B. , Moller N. P. Structure-based design of a low molecular weight, nonphosphorus, nonpeptide, and highly selective inhibitor of protein-tyrosine phosphatase IB. *Jour. Biol. Chem.* (2000), 275(14), 10300-7.

【非特許文献 1 3 4】 Jiang Z. Y. , Zhou Q. L. , Eaton J. W. , Koppenol W. H. , Hunt J. V. , Wolff S. P. Spirohydantoin inhibitors of aldose reductase inhibit iron- and copper-catalysed ascorbate oxidation in vitro. *Biochem. Pharmacol.* (1991), Aug 22, 42 (6): 1273-8.

【非特許文献 1 3 5】 Johns, DR, Sadun, AA, Cuban epidemic optic neuropathy. Mitochondrial DNA analysis. *Jour. Neuro-Ophthalmol.*, (1994), Sep, 14 (3): 130-4.

【非特許文献 1 3 6】 Karasu C. , Dewhurst M. , Stevens E. J. , Tomlinson D. R. , Effects of anti-oxidant treatment on sciatic nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats; comparison with essential fatty acids. *Diabetologia* (1995), 38, 129-34.

【非特許文献 1 3 7】 Kawasaki E. , Hutton J. C. , Eisenbarth G. S. Molecular cloning and characterization of the human transmembrane protein tyrosine phosphatase homologue, phogrin, an autoantigen of type 1 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1996), 227(2), 440- 7.

【非特許文献 1 3 8】 Kelner M. J. , Bagnell R. , Hale B. , Alexander N. M Inactivation of intracellular copper- zinc superoxide dismutase by chelating agents without glutathione depletion and methemoglobin formation. *Free Radical Biol. Med.* (1989), 6 (4), 355-60.

【非特許文献 1 3 9】 Kennedy B. P. , Ramachandran C. Protein tyrosine phosphatase-1B in diabetes. *Biochem. Pharmacol.* (2000), 60(7), 877-83.

【非特許文献 1 4 0】 Kenner K. A. , Hil D. E. , Olefsky J. M. , Kusari J. Regulation of protein tyrosine phosphatases by insulin and insulin-like growth factor 1. *Jour. Biol. Chem.* (1993), 268 (34), 25455-62.

【非特許文献 1 4 1】 Khan A. U. , Di Mascio P. , Medeiros M. H. , Wilson T. Spermine and spermidine protect ion of plasmid DNA against single-strand breaks induced by singlet oxygen. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1992), 89, 11428-30.

【非特許文献 1 4 2】 Kiefer G. E. U. S. Patent No. 5,385, 893 Tricyclopolyazamacrocyclophosphonic Acids, Complexes and Derivatives thereof for use as Contrast Agents.

【非特許文献 1 4 3】 Kiefer G. E. U. S. Patent No. 5, 462, 725.2-pyridylmethyl

lenepolyazamacrocyclophosphonic Acids, Complexes and Derivatives Thereof for use as Contrast Agents.

【非特許文献 1 4 4】 Kim E. E. , Choy Y. C. , Domstad P. A. , Beihn R., Coup al J., Yonts S., DeLand F. H.. Biologic gastric emptying time using Tc-99m TETA polystyrene resin in various clinical conditions. Eur. Jour. Nucl. Med..(1981), 6 (4), 155-8.

【非特許文献 1 4 5】 Kinlaw W. B. , Levine A. S., Morley J. E. , Silvs S. E. , McClain C. J. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. Amer. Jour. Med. (1983), 75, 273-7.

【非特許文献 1 4 6】 Kodama, H ; Murata, Y, Iitsuka, T ; Abe, T. Metabolism of administered triethylene tetramine dihydrochloride in humans. Life Sciences, (1997), 61 (9): 899-907.

【非特許文献 1 4 7】 Kohen R., Chevion M. Transition metals potentiate paraquat toxicity. Free Rad. Res. Commun. (1985), 1, 79-88.

【非特許文献 1 4 8】 Kooistra T. , Van Hinsbergh V. , Havekes L., Jan Kempen H In vitro studies on origin and site of action of enzyme activity responsible for conversion of human proapoprotein A-1 into apoprotein A-1. FEBS Lett. (1984), 170, 109-13.

【非特許文献 1 4 9】 Kolm-Litty V, Verlo S. Bonifacio E, Bearzatto M, Engel AM, Christie M, Ziegler AG, Wild T, Endl J. Human monoclonal antibodies isolated from type I diabetes patients define multiple epitopes in the protein tyrosine phosphatase-like IA-2 antigen. Jour. Immunol. (2000), 165(8), 4676-84.

【非特許文献 1 5 0】 Koya D., King G.L., Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. Diabetes. (1998), 47(6), 859-77.

【非特許文献 1 5 1】 Korbashi P., Kohen R., Kotzhendler J., Chevion M. Iron Mediates paraquat toxicity in Escherichia coli. Jour. Biol. Chem. (1986), 261 (27), 12472-476.

【非特許文献 1 5 2】 Korbashi P., Katzhendler J., Saltman P., Chevion M. Zinc protects Escherichia coli against copper-mediated paraquat-induced damage. Jour. Biol Chem. (1989), 264(15), 8479-82.

【非特許文献 1 5 3】 Kristal B.S., Koopmans S.J, Jackson Y., Ikeno B.J., Park B.J., Yu B.P. Oxidant-mediated repression of mitochondrial transcription in diabetic rats. Free Radical Biol. Med. (1997), 813-22.

【非特許文献 1 5 4】 Krueger N.X., Streuli M., Saito H. Structural diversity and evolution of human receptor-like protein tyrosine phosphatases. EMBO Jour. (1990), 9(10), 3241-52.

【非特許文献 1 5 5】 Kruman, II; Culmsee, C; Chan, SL; Kruman, Y; Guo, Z; Penix, L; Mattson, M.P. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. Journal of Neuroscience (2000), Sep 15, 20(18):6920-26.

【非特許文献 1 5 6】 Krumkalns, E. V., Pfeifer, W. , Adamantylamines by Direct Amination of 1- Bromoadamantane, Jour. Med. Chem. , (1968), 11, 1103.

【非特許文献 1 5 7】 Langsjoen, PH; Folkers, K ; Lyson, K ; Muratsu, K; Lyson, T; Langsjoen, P. Effective and safe therapy with coenzyme Q10 for cardiomyopathy. Klinische Wochenschrift (1988), Jull, 66(13) :583-90.

【非特許文献 1 5 8】 Law R., Meehan W., Xi X., Graf K, Wuthrich D., Coats W. , Faxon D. , Hsueh W. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. Jour Clin. Invest. (1998), 98, 1897-1905.

【非特許文献 1 5 9】 Leach CK, Carr NG. Electron transport and oxidative phosphorylation in the bluegreen alga Anabaena variabilis. Jour. Gen. Microbiol. (

1970), 64 (1), 55-70.

【非特許文献 1 6 0】 Leclercq-Meyer V. , Malaisse W. J., Enhancement by succinic acid dimethylester of insulin release evoked by D-glucose and glimepiride in the perfused pancreas of normoglycemic and hyperglycemic rats. *Biochem. Pharmacol.* (1993), 47, 1519-24.

【非特許文献 1 6 1】 Lee T.S., Saltsman K. A. , Ohashi H. Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration : proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proc. Natl. Acad. Sci.*(1989), Jul ; 86(13) : 5141-5.

【非特許文献 1 6 2】 Lee, HK; Song, JH ; Shin, CS; Park, DJ; Park, KS ; Lee, KU ; Koh, CS. Decreased mitochondrial DNA content in peripheral blood precedes the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* (1998) Dec, 42 (3):161-7.

【非特許文献 1 6 3】 Levay G., Ye Q., Bodell W. J. Formation of DNA adducts and oxidative base damage by copper mediated oxidation of dopamine and 6-hydroxydopamine. *Exper. Neurol.* (1997), 146, 570-74.

【非特許文献 1 6 4】 Li L., Dixon J. E. Form, function, and the regulation of protein tyrosine phosphatases and their involvement in human diseases. *Semin. Immunol.* (2000), 12, 75-84.

【非特許文献 1 6 5】 Li Z., Zhao L., Sandler S. , Karlsson F. A. Expression of pancreatic islet MHC class I, insulin, and ICA512 tyrosine phosphatase in low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *Jour. Histochem. Cytochem.* (2000), 48 (6), 761-7.

【非特許文献 1 6 6】 Lloyd K. Ionic vs. nonionic contrast media. *Radiol Technol.* (1994), 66(1), 57-9.

【非特許文献 1 6 7】 Lovell M. A., Robertson J. D. , Teesdale W. J. , Campbell J. L. , Markesbery W. R. Copper, iron, and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *Jour. Neur. Sci.*(1998), 158, 47-52.

【非特許文献 1 6 8】 Lu J. , Li Q. , Xie H. , Chen Z. J. , Borovitskaya A. E. , Maclaren N. K., Notkins A. L. , Lan M. S. Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase, IA-2beta, as an autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-kDa tryptic fragment. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1996), 93(6), 2307-11.

【非特許文献 1 6 9】 Lukkarainen J. , Kauppinen R. A., Koistinaho J., Halmekyto M. , Alhonen L. Janne J. Cerebral energy metabolism and immediate early gene induction following severe incomplete ischaemia in transgenic mice overexpressing the human ornithine decarboxylase gene: evidence that putrescine is not neurotoxic in vivo. *Eur. Jour. Neurosci.*(1995), 7 (9), 1840-49.

【非特許文献 1 7 0】 Lynch J. J. Ferro T. J., Blumenstock F. A. Increased endothelial albumin permeability mediated by protein kinase C activation. *Jour. Clin. Invest.* (1990), Jun; 85 (6): 1991-98.

【非特許文献 1 7 1】 Low, PA; Nickander, KK ; Tritschler, HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* (1997), Sep, 46 Suppl 2 : S38- 42.

【非特許文献 1 7 2】 MacDonald M. J., Fahien L. A. Glyceraldehyde phosphate and methyl esters of succinic acid. Two "new" potent insulin secretagogues. *Diabetes.* (1988), Jul ; 37 (7): 997-9.

【非特許文献 1 7 3】 Maechler, P; Wollheim, CB. Mitochondrial signals in glucose-stimulated insulin secretion in the β cell. *Jour. Physiol.* (2000) Nov 15, 529 Pt 1: 49-56.

【非特許文献 1 7 4】 Maedler, K ; Spinas, GA; Dyntar, D; Moritz, W ; Kaiser, N ; Donath, MY. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on ss-cell turnover and function. *Diabetes* (2001), Jan, 50(1) : 69-76.

【非特許文献 1 7 5】 Malachowski, M. R., Adams, M., Elia, E. , Rheingold, A. L., Kelly, R. S., Enforcing Geometrical Constraints On Metal Complexes using Bi phenyl-based Ligands. *Jour. Chem. Soc. , Dalton Trans.*, (1999), 2177.

【非特許文献 1 7 6】 Malaisse W.@ J, Sener A. Metabolic effects and fate of succinate esters in pancreatic islets. *Amer. Jour. Physiol.* (1993), Mar; 264(3 Pt 1):E434-40

【非特許文献 1 7 7】 Malaisse W.J., Rassachaert J., Villaneuva-Penacarrillo M.I., Valverde I. Respiratory, ionic, and functional effects of succinate ester s in pancreatic islets. *Amer. Jour. Physiol.* (1993), Mar; 264(3 Pt 1):E428-33.

【非特許文献 1 7 8】 Malaisse, WJ. The b cell in NIDDM: giving light to the blind. *Diabetologia* (1994), Sep, 37 Suppl 2:S36-42.

【非特許文献 1 7 9】 Marin-Garcia, J; Goldenthal, MJ; Anathakrishnan, R; Pierpont, ME. The complete sequence of mtDNA genes in idiopathic dilated cardiomyopathy shows novel missense and tRNA mutations. *Jour. Car. Fail.* (200), Dec, 6(4), 321-9.

【非特許文献 1 8 0】 Marx N. Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ res.* (1998), 83(11), 1097-103.

【非特許文献 1 8 1】 Marseigne, I., Roques, B.P., Synthesis of New Amino Acids Mimicking Sulfated and Phosphorylated Tyrosine Residues. *Jour. Org. Chem.*, (1988), 53, 3621.

【非特許文献 1 8 2】 Mateo M.S.M., Bustamante J.B., Cantalapiedra M.A.G. Serum zinc, copper and insulin in diabetes mellitus. *Biomed.* (1978), 29, 56-58.

【非特許文献 1 8 3】 Matthai W.H. Clinical and economic factors in the selection of low-osmolality contract media. *Pharmacoeconomics.* (1994), 5(3), 188-97.

【非特許文献 1 8 4】 Mattson, MP ; Culmsee, C ; Yu, ZF. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell Tissue Res.* (2000), Jul, 301(1) : 173-87.

【非特許文献 1 8 5】 Matus A. , Green G. Age-related increase in a cathepsin D like protease that degrades brain microtubule-associated proteins. *Biochemistry* (1987), 26, 8083-86.

【非特許文献 1 8 6】 McCance D. R. , Dyer D. G. , Dunn J. A. , Bailie K. E. , Thorpe S. R. , Baynes J. W. , Lyons T. J.. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *Jour. Clin. Invest.* (1993), Jun 91(6):2470-8.

【非特許文献 1 8 7】 McCully K.S. Homocysteine metabolism in scurvy, growth and arteriosclerosis. *Nature* (1971), 23, 391-92.

【非特許文献 1 8 8】 McCully K.S., Vezeridis M.P., Histopathological effects of homocysteine thiolactone on epithelial and stomal tissues. *Exp. Molec. Pathol* (1989), 51, 159-70.

【非特許文献 1 8 9】 McCully K.S., Olszewski A.J., Vezeridis M.P. Homocysteine and lipid metabolism in atherogenesis: effect of the homocysteine thiolactone derivatives, thioretinaco and thioretinamide. *Atherosclerosis* (1990), Aug, 83 (2-3):197-206.

【非特許文献 1 9 0】 McCully, K.S. Tzanakakis G.N., Vezeridis M.P. Effect of the synthetic N-homocysteine thiolactonyl derivatives, thioretinaco, thioretinamide, and thioco on growth and lactate production by malignant cells, *Res. Comm*

un.Chem. Pathol. Pharmacol. (1992), Jul, 77(1):125-8.

【非特許文献 1 9 1】 McCully K.S. Chemical pathology of homocysteine III. Cellular function and aging. Ann. Clin. Lab. Sci. (1994a), Mar-Apr.24(2):134-52.

【非特許文献 1 9 2】 McCully, KS. Chemical pathology of homocysteine. II. Carcinogenesis and homocysteine thiolactone metabolism. Ann. Clin. Lab. Sci. (1994b), Jan-Feb, 24(1):27-59.

【非特許文献 1 9 3】 McGurk J. F. , Bennett M. V. , Zukin RS. Polyamines potentiate responses of N-methyl-D- aspartate receptors expressed in Xenopus oocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. (1990), 87, 9971- 74.

【非特許文献 1 9 4】 McLaren G. D. Muir WA. Kellermeyer R. W. Iron overload disorders: natural history, pathogenesis, diagnosis and therapy. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. (1982), 19, 205-266.

【非特許文献 1 9 5】 MacDonald M. J. High content of mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase in pancreatic islets and its inhibition by diazoxide. Jour. Biol. Chem. (1981), 256 (16), 8287-90.

【非特許文献 1 9 6】 Mecocci, P; Polidori, MG ; Mergani, T; Cherubini, A; Chionne, F; Cecchetti, R; Senin, U. Oxidative damage to DNA in lymphocytes from AD patients. Neurology (1998), Oct, 51 (4) : 1014-7.

【非特許文献 1 9 7】 Mecocci P. , MacGarvey U., Kaufman A. E. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age dependent changes increases in human brain. Ann. Neurol (1993), 34, 609-16.

【非特許文献 1 9 8】 Mecocci, P; MacGarvey, U ; Beal, MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. Annals Neurol. (1994), Nov, 36(5) : 747-51.

【非特許文献 1 9 9】 Melby, L.R., Polymers for Selective Chelation of Transition Metals. Jour. Am. Chem. Soc. , (1975), 97, 4044.

【非特許文献 2 0 0】 Mezzetti G., Monti MG. Moruzzi MLS. Polyamines and the catalytic domain of protein kinase C. Life Sci. (1988), 42, 2293-98.

【非特許文献 2 0 1】 Milarski K. L. , Zhu G., Pearl C. G., McNamara D. J., Dobrusin E. M., MacLean D., Tieme-Sefler A. , Zhang Z. Y., Sawyer T., Decker S. J. Sequence specificity in recognition of the epidermal growth factor receptor by protein tyrosine phosphatase IB. Jour. Biol. Chem. (1993), 268 (31), 23634-9.

【非特許文献 2 0 2】 Mizukami, F., Metal Complexes Containing Six-Membered Chelate Rings. The Preparation and Structure of Dichlorocobalt (II) Complexes with Tetramines Derived from 2,4-Pentanediamine, Bull. Chem. Soc. Jpn., (1975), 48, 1205-1212.

【非特許文献 2 0 3】 Mizukami, F., Metal Complexes Containing Six-Membered Chelate Rings. IV. The Preparation and Structure of Dichlorocobalt (III) Complexes with Tetramines Derived from 2,4-Pentanediamine. Bull. Chem. Soc, Jpn. , (1975), 48, 1205-1212.

【非特許文献 2 0 4】 Miyako, K; Kai, Y ; Irie, T; Takeshige, K; Kang, D. The content of intracellular mitochondrial DNA is decreased by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+). Jour. Biol. Chem. (1997), Apr 11, 272(125) : 9605-8.

【非特許文献 2 0 5】 Miyako, K; Irie, T; Muta, T; Umeda, S; Kai, Y ; Fujiwara, T; Takeshige, K; Kang, D. 1-Methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) selectively inhibits the replication of mitochondrial DNA. Eur. Jour. Biochem. (1999), Jan, 259 (1-2) : 412-8.

【非特許文献 2 0 6】 de la Monte, SM; Luong, T; Neely, TR ; Robinson, D; Wands, JR. Mitochondrial DNA damage as a mechanism of cell loss in Alzheimer's disease. Lab. Invest. (2000), Aug, 80 (8) : 1323-35.

【非特許文献 2 0 7】 Montserrat J. , Chen L., Lawrence D. S. , Zhang Z. Potent low molecular weight substrates for protein-tyrosine phosphatase. *Jour. Biol. Chem.* (1996), 271 (13), 7868- 72.

【非特許文献 2 0 8】 Morgan J. M. Hepatic chromium content in diabetic subjects. *Metabolism : Clin. Exper.* (1972), Apr, 21 (4):313-6.

【非特許文献 2 0 9】 Morris T. W. , X-ray contrast media: where are we now, and where are we going? *Radiology.* 1993,188(1),11-6

【非特許文献 2 1 0】 Moruzzi MS, Monti M.G., Piccinini G. , MarvertiG., Tadolini B. Effect of spermine on association of protein kinase C with phospholipid vesicles. *Life Sci.* (1990), 47(16), 1475- 82.

【非特許文献 2 1 1】 MoruzziMS., M蚌verh G. , Piccinini G., FrassinettiC., Monti MG. The effect of spermine on calcium requirement for protein kinaseC association with phospholipid vesicles. *International Jour. Biochem. Cell Biol.* (1995), 27 (8),783-8.

【非特許文献 2 1 2】 MoruzziM.S, Piccinini G., Tadolini B., Monti M. G. , Barbiroli B., Mezzetti G. In: Progress in polyamine research. Effect of polyamines on protein kinase C activation process. *Adv. Exp. Med. Biol.* (1988), 250: 469-80.

【非特許文献 2 1 3】 MoustaidN., Sul H. S., Regulation of expression of the fatty acid synthase gene in 3T3L1 cells by differentiation and triiodothyronine. *Jour. Biol. Chem.* (1991), 18550- 554.

【非特許文献 2 1 4】 Muller H. K., Kellerer M. , Ermel B., Muhlhofer A. , Obermaier-Kusser B. , Vogt B., Haring H. U. Prevention by protein kinase C inhibitors of glucose-induced insulin receptor tyrosine kinase resistance in rat fat cells. *Daibetes* (1991), 1440-48.

【非特許文献 2 1 5】 Naviaux, RK. Mitochondrial DNA disorders. *Eur. Jour. Ped.* (2000), Dec, 159 Suppl 3:S219-26.

【非特許文献 2 1 6】 Noto R., Alicata R., Sfogliano L. A study of cupremia in a group of elderly diabetics. *Acta Diabetol. Latina* (1983), 20, 81-85.

【非特許文献 2 1 7】 Oberholzer, M.R., Neuburger, M., Zehnder, M., Kaden, T. A., Steric Effects in the Cu(II) and Ni(II) Complexes with Tetra-N-alkylated 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecanes. *Helv. Chim Acta*, (1995), 78, 505.

【非特許文献 2 1 8】 Odawara, M; Yamashita, K. Mitochondrial gene abnormalities and a- and b-cell dysfunction. *Diabetes Care* (1996), Oct, 19(10): 1166-7.

【非特許文献 2 1 9】 Oetken C, Pessa-Morikawa T, Autero M, AnderssonLC, Mustelin T. Reduced tyrosine phosphorylation in polyamine-starved cells, *Exp Cell Res.* (1992), 202(2), 370-5.

【非特許文献 2 2 0】 Oka Y. , Katagiri H. , Yazaki Y. , Murase T. , Kobayashi T. Mitochondrial gene mutation in islet-autoantibody-positive patients who were initially non-insulin-dependent diabetics. *Lancet* (1993), 342, 527-28.

【非特許文献 2 2 1】 Oka, Y. NIDDM-genetic marker ; glucose transporter, glucokinase, and mitochondria gene. *Diabetes Res. Clin. Prac.* (1994), Oct, 24 Suppl 1.,S117-21.

【非特許文献 2 2 2】 Olszewski A. J., McCully K. S. Homocysteine metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids. *Free Rad. Biol. Med.* (1993), Jun, 14 (6):683-93.

【非特許文献 2 2 3】 Ozawa, T. Mitochondrial DNA mutations in myocardial diseases. *European Heart Journal* (1995), Dec, 16 Suppl 0, 10-14.

【非特許文献 2 2 4】 Ozawa, T; Hayakawa, M; Katsumata, K; Yoneda, M ; Ikebe, S; Mizuno, Y. Fragile mitochondrial DNA: the missing link in the apoptotic neu

ronal cell death in Parkinson's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1997), Jun 9, 235 (1) : 158-61.

【非特許文献 2 2 5】 Palmer J. P., Clemons P., Lyen K., Tatpati O. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* (1983), 222, 1337-39.

【非特許文献 2 2 6】 Papadopoulou, LC; Theophilidis, G; Thomopoulos, GN; Tsiftoglou, AS. Structural and functional impairment of mitochondria in adriamycin-induced cardiomyopathy in mice : suppression of cytochrome c oxidase II gene expression. *Biochem. Pharmacol.* (1999), Mar 1, 57 (5): 481-9.

【非特許文献 2 2 7】 Park, KS; Lee, KU ; Song, JH ; Choi, CS; Shin, CS; Park, DJ ; Kim, SK ; Koh, JJ; Lee, HK. Peripheral blood mitochondrial DNA content is inversely correlated with insulin secretion during hyperglycemic clamp studies in healthy young men. *Diabetes Res. Clin. Prac.* (2001), May, 52 (2): 97-102.

【非特許文献 2 2 8】 Parvez Z., Vik H. Nonionic contrast media and blood clotting. A critical review. *Invest. Radiol.* (1991), Suppl 1, S103-6 ; discussion S107-9.

【非特許文献 2 2 9】 Passini N., Larigan J. D., Genovese S., Appella E., Sinigaglia F., Rogge L. The 37/40 kilodalton autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus is the putative tyrosine phosphatase IA-2. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1995), 92 (20), 9412-6.

【非特許文献 2 3 0】 Payton M.A., Hawkes C. J., Christie M. R. Relationship of the 37,000- and 40,000-M (r) tryptic fragments of islet antigens in insulin-dependent diabetes to the protein tyrosine phosphatase-like molecule IA-2 (ICA512). *Jour. Clin. Invest.* (1995), 96(3), 1506-11.

【非特許文献 2 3 1】 Perlmutter L. S., Siman R., Gall C., Seubert P., Lynch G. The ultrastructural localization of calcium-activated protease "calpain" in rat brain. *Synapse* (1988), 2, 78-88.

【非特許文献 2 3 2】 Pieper A. A., Brat D. J., Krug D. K., Watkins C. C., Gupta A., Blackshaw S., Verma A., Wang Z., Snyder S. H., Poly(ADP-ribos) polymerase-deficient mice are protected from streptozotocin-induced diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* (1999), 96(6), 3059-64.

【非特許文献 2 3 3】 Phillips M.S., Kell D.B. A novel inhibitor of NADH dehydrogenase in *Paracoccus denitrificans*. *FEBS Lett.* (1982), 140(2):248-50.

【非特許文献 2 3 4】 Posner B.I., Faure R., Burgess J.W., Bevan A.P., Lachance D., Zhang-Sun G., Fantus I.G., Ng J.G., Hall D.A., Lum B.S., Shaver A. Peroxovanadium compounds. A new class of potent phosphotyrosine phosphatase inhibitors which are insulin mimetics. *Jour. Biol. Chem.* (1994), 269(6), 4596-604.

【非特許文献 2 3 5】 Press E.M., Porter R., Cebra J. The isolation and properties of a proteolytic enzyme, cathepsin D, from bovine spleen. *Biochem. Jour.* (1960), 74, 501-14.

【非特許文献 2 3 6】 Puius Y.A., Zhao Y., Sullivan M., Laurence D.S., Almo S.C. Zhang Z.Y. Identification of a second aryl phosphate-binding site in protein-tyrosine phosphatase 1B: a paradigm for inhibitor design. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997), 94(25), 13420-5.

【非特許文献 2 3 7】 Quigley H.A. Ganglion cell death in glaucoma: Pathology recapitulates ontogeny. *Aust. NZ J. Ophthalmol.* (1995), 23, 85-91.

【非特許文献 2 3 8】 Razzaboni B. L., Papastoitisis G., Koo E.H., Abraham C. R. A calcium-stimulated serine protease from monkey brain degrades the B-amyloid precursor protein. *Brain Res.* (1992), 589, 207-16.

【非特許文献 2 3 9】 Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease

se (syndromeX) : an expanded definition. *Ann Rev. Med.* (1993), 44,121-31.

【非特許文献 2 4 0】 Reul, B. A., Amin S. S. , Buchet, J. P., Ongemba L. N. , CransD.G., Brichard S.M. Effects of vanadium complexes with organic ligands on glucose metabolism : a comparison study in diabetic rats. *Brit. Jour. Pharmacol.* (1999) Jan, 126 (2): 467-77.

【非特許文献 2 4 1】 Reusser F. Mode of action of streptozotocin. *Jour.Bacteriol.* (1971), 105 (2), 580-8.

【非特許文献 2 4 2】 Rose C. , Camus A. , Schwartz J. C. A serine peptidase responsible for the inactivation of endogenous cholecystokinin in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1988), 85(21), 8326-30.

【非特許文献 2 4 3】 Rose C., Camus A., Schwartz J. Protection by serine peptidase inhibitors of endogeneous cholecystokinin released from brain slices. *Neuroscience* (1989), 29(3), 583-94.

【非特許文献 2 4 4】 Rosenkranz H.S., Carr H.S., Differences in the action of nitrosomethylurea and streptozotocin. *Cancer Res.* (1970), (1), 112-7.

【非特許文献 2 4 5】 Sadun, A. Acquired mitochondrial impairment as a cause of optic nerve disease. *Trans. Amer. Ophthalmol. Soc.* (1998), 96:881-923.

【非特許文献 2 4 6】 Ross W.E., Block E.R., Chang R.Y. Paraquat-induced damage in mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1979), 4, 1302-08.

【非特許文献 2 4 7】 Scanu A.M. Proapolipoprotein-converting enzymes and high density lipoprotein early events in biogenesis. *Amer.Heart Jour.* (1987), 113, 527-33.

【非特許文献 2 4 8】 Schapira, AH. Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease--a critical appraisal. *Movement Disorders* (1994), Mar.9(2) :125-38.

【非特許文献 2 4 9】 Schapira, AH. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochim. Biophys. Acta* (1998), Aug10, 1366(1-2) : 225-33.

【非特許文献 2 5 0】 SchmitzC ; Axmacher B ; Zunker U ; Korr H. Age-related changes of DNA repair and mitochondrial DNA synthesis in the mouse brain. *Acta Neuropath.*(1999), Jan, 97(1) :71-81.

【非特許文献 2 5 1】 Schmitz-Pfeiffer C., Browne C. L., Oakes N. D., Watkinson A. , Chissholm D. J. , Kraegen E. W., Biden T. J. Alterations in the expression and cellular localization of protein kinase c isozymes 8 and e are associated with insulin resistance in skeletal muscle of the high fat-fed rat. *Diabetes* (1997), 46, 169-78.

【非特許文献 2 5 2】 Schroeder H. A. Cadmium, chromium, and cardiovascular disease. *Circulation*1967 Mar, 35 (3): 570-82.

【非特許文献 2 5 3】 SchroederH. A. Chromium deficiency as a factor in atherosclerosis. *Jour.Chronic Dis.* (1970),23,123-42.

【非特許文献 2 5 4】 Seghieri G. , Gironi A.,Mammini P. , Alviggi L., DeGiorgio L.A., Bartolomei G. , Ignesti G.,Franconi F. Erythrocyte spermidine levels in IDDM patients. *Diab. Care.* (1992), (4), 543-5.

【非特許文献 2 5 5】 Seghieri G. , Gironi A.,NiccolaiM.,Mammini P. , Alviggi L. , De Giorgio L. A., Caselli P. , Bartolomei G. Serum spermidine oxidase activity in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microvascular complications. *ActaDiabetol. Lat.* (1990), (4), 303-8.

【非特許文献 2 5 6】 Seidman MD ; KhanMJ ; BaiU, Shirwany N ; Quirk WS. Biologic activity of mitochondrial metabolites on aging and age-related hearing loss . *Amer. Jour. Otol.* (2000), Mar, 21 (2):161-7.

【非特許文献 2 5 7】 Serradas P., Girox M. H. , Saulnier C., Mitochondrial

deoxyribonucleic acid content is specifically decreased in adult but not fetal pancreatic islets of the Goto-Kakizaki rat, a genetic model of insulin-dependent diabetes. *Endocrinology* (1995), 136, 5623-31.

【非特許文献 2 5 8】 Sherry A. D. U. S. Patent No. 5,188, 816 Using Polyazamacrocyclic Compounds for Intracellular Measurement of Metal Ions Using MRI.

【非特許文献 2 5 9】 Sherry A. D. et al U. S. Patent No. 5,342, 606. Polyazamacrocyclic Compounds for Complexation of Metal Ions.

【非特許文献 2 6 0】 Sherry A. D. et al. U. S. Patent No. 5,362,476 Alkyl Phosphonate Polyazamacrocyclic Chelates for MRI.

【非特許文献 2 6 1】 Sherry A. D. et al U. S. Patent No. 5,630, 997. Phosphorylated Polyazamacrocyclic Compounds for Complexation of Metal Ions.

【非特許文献 2 6 2】 Shoffner, JM ; Brown, MD; Torroni, A; Lott, MT; Cabell, MF ; Mirra, SS; Beal, MF ; Yang, CC ; Gearing, M ; Salvo, R; et al. Mitochondrial DNA variants observed in Alzheimer disease and Parkinson disease patients. *Genomics* (1993), Jul, 17(1) : 171-84.

【非特許文献 2 6 3】 Sjöholm A. Role of polyamines in the regulation of proliferation and hormone production by insulin-secreting cells. *Am J Physiol.* (1993), 264 (3 Pt 1), C501-18.

【非特許文献 2 6 4】 Smith M. A. , Harris P. L. , Sayre L.M., Perry G. Iron Accumulation in Alzheimer's disease is a source of redox-generated free radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997), 94, 9866-9868.

【非特許文献 2 6 5】 Snyder R. D. Inhibition of X-ray-induced DNA strand break repair in polyamine depleted HeLa cells. *Int. Jour. Radiat. Biol.* (1989), 15 (5), 773-79.

【非特許文献 2 6 6】 Soong N. W., Hinton D. R. , Cortopassi G. , and Arnheim N. Mosaicism for a specific somatic mitochondrial DNA mutation in adult human brain. *Nat. Genet.* (1992), Dec; 2(4) : 318-23.

【非特許文献 2 6 7】 Spinosa D. J., Kaufmann J. A., Hartwell G. D. Gadolinium chelates in angiography and interventional radiology: a useful alternative to iodinated contrast media for angiography. *Radiology.* 2002 223 (2), 319-25 ; discussion 326-7.

【非特許文献 2 6 8】 Steinke J., Soeldner J. S. Metabolic effects of diazoxide in normal subjects, patients with diabetes mellitus, and patients with organic hypoglycemia. *Ann. New York Acad. Sci.* (1968), 150(2), 326-36.

【非特許文献 2 6 9】 Strout H. V. , Vicario P. P. , Biswas C. , Saperstein R. , Brady E. J., Pilch P. F., Berger J. Vanadate treatment of streptozotocin diabetic rats restores expression of the insulin responsive glucose transporter in skeletal muscle. *Endocrin.* (1990), 126, 2728-32.

【非特許文献 2 7 0】 Sucher N. J., Lipton S. A., Dreyer E. B., (1997), Molecular pathology of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res.* (1997), 37, 3483-93.

【非特許文献 2 7 1】 Suzuki Y., Kadowaki H. , Atsumi Y. , A case of diabetic amyotrophy associated with 3243 mitochondrial tRNA (Leu UUR) mutation and successful therapy with coenzyme Q10. *Endoc. Jour.* (1995), 42, 141-45.

【非特許文献 2 7 2】 Suzuki S; Hinokio Y; Komatsu K ; Ohtomo M; Onoda M ; Hirai S ; Hirai M ; Hirai A; Chiba M; Kasuga S ; Akai H ; Takahashi T. , Hiratani K, Kimura E. , N-Binding Mononuclear Ru(II) Tertiary Polyamine Complex, *Chemistry Letters*, (1993), 1329- 1332.

【非特許文献 2 7 3】 Swoboda BE; Egawhary DN ; Chen J ; Vince FP. Diabetic complications and the mechanism of the hyperglycaemia-induced damage to the mt D

NA of cultured vascular endothelial cells : (II) The involvement of protein kinase C. Biochem. Soc. Trans. (1995), Nov, 23 (4) : 519S.

【非特許文献 274】 Tagami M. , Ikeda K. , Yamagata K. , Nara Y. , Fujino H. , Kubota A. , Numano F. , Yamori Y. Vitamin E prevents apoptosis in hippocampal neurons caused by cerebral ischemia and reperfusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Lab. Invest. (1999), 79, 609-15.

【非特許文献 275】 Tappia P.S. , Sharma R.P. , Sale G.J. , Dephosphorylation of autophosphorylated insulin and epidermal growth factor receptors by two major subtypes of protein tyrosine phosphatase from human placenta. Biochem. Jour. (1991), 278, 69-74.

【非特許文献 276】 Tasker R. C. , Sahota S. K. , Cotter F. E. , Williams S. R. Early post-ischemic dantrolene induced amelioration of poly (ADP-ribose) polymerase-related bioenergetic failure in neonatal rat brain slices. Jour. Cereb. Blood Flow Metab. (1998), 18, 1346-56.

【非特許文献 277】 Tonks N. K. , Diltz C.D. , Fischer E. H. Characterization of the major protein-tyrosine phosphatases of human placenta. Jour. Biol Chem. (1988), 263 (14), 6731-7.

【非特許文献 278】 Tontonoz P. , Nagy L. , Alvarez J.G. , Thomazy V. A. , Evans R. M. , PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. Cell. (1998), 93 (2), 241-52.

【非特許文献 279】 Toyota, T. Oxidative damage to mitochondrial DNA and its relationship to diabetic complications. Diabetes Res. Clin. Prac. (1999), Sep, 45 (2-3): 161-8.

【非特許文献 280】 Trachtman H. , Futterweit S. , Maesake J. Taurine ameliorates chronic streptozotocin- induced diabetic nephropathy in rats. Amer. Jour. Physiol. (1995), 269, F429-F438.

【非特許文献 281】 Trembleau S. Penna G, Gregori S, Magistrelli G, Isacchi A, Adorini L, Early Th1 response in unprimed nonobese diabetic mice to the tyrosine phosphatase-like insulinoma-associated protein 2, an autoantigen in type 1 diabetes. Jour. Immunol. (2000), 165(12), 6748-55.

【非特許文献 282】 Tsuji A. , Sakurai H. Vanadyl ion suppresses nitric oxide production from peritoneal macrophages of streptozotocin-induced diabetic mice. Biochem. Biophys. Res. Commun. (1996), Sep 13, 226(2):506-11.

【非特許文献 283】 Uchigata Y. , Yamamoto H. , Kawamura A. , Okamoto H. Protection by superoxide dismutase, catalase and poly(ADP-ribose) synthetase inhibitors against alloxan and streptozotocin-induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin biosynthesis. Jour. Biol. Chem. (1982), 257, 6084-88.

【非特許文献 284】 Uemura, S ; Matsushita, H ; Li, W, Glassford, AJ ; Asagami, T; Lee, KH ; Hamson, DG; Tsao, PS. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. Circul. Res. (2001), Jun 22, 88 (12): 1291-8.

【非特許文献 285】 Umeda S; Muta T; Ohsato T; Takamatsu C; Hamasaki N ; Kang D. The D-loop structure of human mtDNA is destabilized directly by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+), a Parkinsonism-causing toxin. Eur. Jour. Biochem. (2000), Jan, 267(1) : 200-6.

【非特許文献 286】 Uriu-Hare J. Y. , Stern, J.S. , Keen C. L. The effect of diabetes on the molecular localization of maternal and fetal zinc and copper metalloprotein in the rat. Biol. Trace Element Res. (1988), Dec, 18: 71-9.

【非特許文献 287】 Van Alphen J. On aliphatic polyamines III. Jour. Rec. Tr

av. Chim. (1936),55, 835-40.

【非特許文献 2 8 8】 Valera A. , Rodriguez-Gil T. E., Bosch F. Vanadate treatment restores the expression of genes for key enzymes in the glucose and ketone bodies metabolism in the liver of diabetic rats. Jour. Clin. Invest. (1992), 92, 4-11.

【非特許文献 2 8 9】 Van Gaal L. F. , Vansant G. A. De Leeuw I. H. Haemostasis and visceral fat. In Progress in Obesity Research 8, Guy-Grand B. , Ailhaud G. (eds.) London: John Libbey & Co., 1999, 577-85.

【非特許文献 2 9 0】 Villringer A., Rosen B. R. , Belliveau J. W. , Ackerman J. L. , Lauffer R. B. , Buxton R. B., Chao Y. S. , Wedeen V. J., Brady T. J. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. Magn. Reson. Med. (1988), 6 (2), 164-74.

【非特許文献 2 9 1】 Vicent D., Villaneuva-Penacarrillo M.L., Valverde I., Malaisse W. J. enhancement of the insulinotropic action of glibenclamide by succinic acid methyl esters in anaesthetized rats. Med. Sci. Res. (1993), 21, 517-18.

【非特許文献 2 9 2】 Walchli S., Colinge J. , Hooft van Huijsduinen R. MetaBlasts: tracing protein tyrosine phosphatase gene family roots from Man to Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans genomes. Gene. (2000), 253 (2), 137-43.

【非特許文献 2 9 3】 Wallace, D. C. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? Science (1992), May 1, 256 (5057): 628-32.

【非特許文献 2 9 4】 Wang C. Mangafodipirtrisodium (DPDP)-enhanced magnetic resonance imaging of the liver and pancreas. Acta Radiol. Suppl. (1998), 415 :1-31.

【非特許文献 2 9 5】 Wei Y. H. , Kao S.H. Mitochondrial DNA mutations and lipid peroxidation in human aging. In: Nutrients and Gene Expression. Berdanier C. D. ed. Boca Raton FL: CRC Press, (1996); pp165-88.

【非特許文献 2 9 6】 Wen G., Zhang X. L., Chang R.M., Xia Q. , Cang P. , Zhang Y. Superparamagnetic iron oxide (Feridex)-enhanced MRI in diagnosis of focal hepatic lesions. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. (2002), 22(5), 451-2.

【非特許文献 2 9 7】 Welsh N. , Sjöholm A., Polyamines and insulin production in isolated mouse pancreatic islets. Biochem. Jour. 1988), 252 (3), 701-7.

【非特許文献 2 9 8】 Welsh N. A role for polyamines in glucose-stimulated insulin gene expression. Biochem. Jour. (1990), 271, 393-97.

【非特許文献 2 9 9】 Whitaker J. N. , Seyer J. Isolation and characterization of bovine brain cathepsin D. Jour. Neurochem. (1979), 32, 325-33.

【非特許文献 3 0 0】 Wo L.C., Yuen V. G. , Thompson K.H., McNeill J.H., Orvig C. Vanadyl-biguanide complexes as potential synergistic insulin mimics. Jour. Inorg Biochem. (1999), 76 (3- 4), 251-57.

【非特許文献 3 0 1】 Wolf G. Adipocyte differentiation is regulated by a prostaglandin ligand to the nuclear peroxisome proliferator-activated receptor. Nutr Rev. (1996), 54 (9), 290-2.

【非特許文献 3 0 2】 Wrobel J. , Sredy Jt, Moxham C. , Dietrich A. , Li Z. , Sawicki D. R. , Seestaller L. , Wu L., Katz A. , Sullivan D. , Tio C. , Zhang Z. Y. PTP1B inhibition and antihyperglycemic activity in the ob/ob mouse model of non-obese diabetes. J Med Chem. 1999 Aug 26; 42 (17): 3199- 202.

【非特許文献 3 0 3】 Yamamoto H. , Uchigata Y., Kamoto H. Streptozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly(ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. Nature (1981a), 294, 284- 86.

【非特許文献 304】 Yamamoto H. , Uchigata Y., kamoto H DNA strand breaks in pancreatic islets by in vivo administration of aloxan or Streptozotocin. Biochem. Biophys. Res. Commun. (1981b), 103, 1014-20.

【非特許文献 305】 Yang, J ; Cherian, MG. Protective effects of metallothionein on streptozotocin-induced diabetes in rats. LifeSci. (1994), 55(1) :43-51.

【非特許文献 306】 Yoshimoto, S; Sakamoto, K ; Wakabayashi, I ; Masui, H. Effect of chromium administration on glucose tolerance in stroke-prone spontaneously hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes. Metabolism : Clin. Exper. (1992), Jun, 41 (6): 636- 42.

【非特許文献 307】 Yu Z. F., Bruce-Keller A. J., Goodman Y. , Mattson M. P. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. Jour. Neurosci. Res. (1998), 53, 613-25.

【非特許文献 308】 Zasloff K Williams JI, Chen Q, Anderson M, Maeder T, Holroyd K, Jones S, Kinney W, Cheshire K, McLane M. A spermine-coupled cholesterol metabolite from the shark with potent appetite suppressant and antidiabetic properties. Int J Obes Relat Metab Disord. (2001), 25 (5), 689-97.

【非特許文献 309】 Zeviani, M ; Mariotti, C; Antozzi, C; Fratta, GM ; Rustin, P; Prella, A. OXPHOS defects and mitochondrial DNA mutations in cardiomyopathy. Muscle and Nerve (1995), 3, S170-4.

【非特許文献 310】 Zeviani M. , Amati P. , Comi G. , Fratta G., Mariotti C. , Tiranti V. Searching for genes affecting the structural integrity of the mitochondrial genome. Biochim. Biophys. Acta (1995), 1271, 153-58.

【非特許文献 311】 Zhang J. , Pieper A. , Snyder S. H. Poly(ADP-Ribose) Synthetase Activation: An early Indicator of neurotoxic DNA damage. Jour. Neurochem. (1995), 141, 11-14.

【非特許文献 312】 Zhang Z. Protein-tyrosine phosphatases : biological function, structural characteristics, and mechanism of catalysis. Crit Rev Biochem Mol Biol. (1998), 33(1), 1-52.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0091】

本発明は一連の置換反応を介してポリアミン化合物を合成し、化合物の生体利用性および生物学的活性を最適化する方法、および、パーキンソン病、アルツハイマー病、ルー・ゲーリグ病、ビンスヴァンガー病、オリブ橋小脳変性、レーヴィ体病、糖尿病、卒中、アテローム性動脈硬化症、心筋虚血、心筋症、腎障害、虚血、緑内障、老年性難聴、癌、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症および毒素への曝露に対する治療のための治療薬としてのその使用である。本発明において製造されるテトラアミンおよびポリアミンは塩基として作用し、そして、非環状および環状のアミンまたはアルキルハライドと、アミンに付加する、またはハライドを置換する種々の基質との反応により調製できる化合物である。これ等のテトラアミンは多くの構造クラスに分類される。それらのクラスとは、(1) 1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に直鎖のテトラアミンおよびポリアミン；(2) 1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に分枝鎖のテトラアミンおよびポリアミン；(3) 1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された環状のポリアミン；(4) 1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基 1 個以上により連結された直鎖、分枝鎖および環状ポリアミンの組み合わせ、(5) 置換ポリアミン、(6) 結合した直鎖または分枝鎖の鎖によりチロシンホスファターゼ阻害剤分子および／または PPAR 部分アゴニスト一部拮抗剤を形成するように誘導されたポリアミン、(7) 結合した直鎖または分枝鎖の鎖を有する 2, 2'-ジアミノビフェニルのポリアミン誘導体である。更にまた、連結した

テトラアミンは窒素に結合した懸垂アルキル、アリール、シクロアルキルまたは複素環部分1個以上を有してよい。

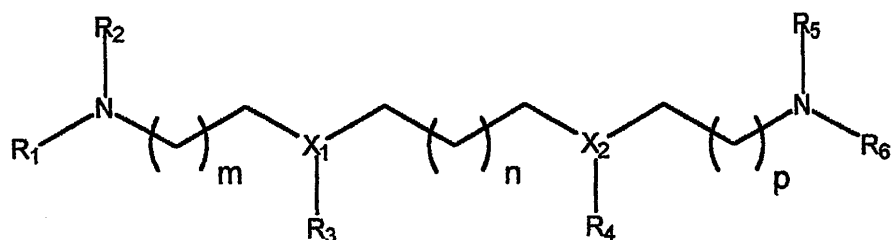
【課題を解決するための手段】

【0092】

従って、1つの特徴において、本発明は下記式：

【0093】

【化1】

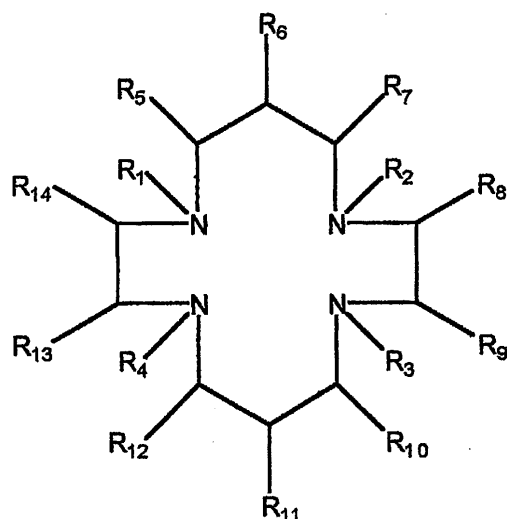


【0094】

又は

【0095】

【化2】



【0096】

(式中、 R_1 および R_2 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 6$ であり、そして $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 6$ あり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_3 および R_4 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵

素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレンまたは R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ あり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_6 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものであるか、または R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ あり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ であり X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

M、nおよびpは同じかまたは異なっていて、炭素原子3～12個の可変長の架橋基であり、

X_1 および X_2 は同じかまたは異なっていて、窒素、イオウ、リンおよび炭素である。
)を有する化合物に関する。

【0097】

本明細書において、「アルキル」とは直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素残基としてのその従来の意味を有し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、オクチル、デシル等である。本発明のアルキル置換基は置換基1～2個で置換されていて良い炭素原子1～12個のものである。

【0098】

「シクロアルキル」とは炭素原子3～25個を含む環状アルキル構造を指す。環状構造は何れかの位置においてアルキル置換基を有して良い。代表的な基はシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、シクロオクチル等である。

【0099】

「アリール」とは芳香族の環系、例えばフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリル、インドリル等であり、アリールアルキルとはアルキル残基を介して所定の位置において連結しているアリール残基をさす。

【0100】

「ヘテロアリール」とは窒素、イオウ、リンおよび酸素を含む原子3～12個の環の環部分を指す。

【0101】

上記した構造から示されたとおり、例示されるものは、1,3-ビス-[(2'-アミノエチル)アミノ]プロパン(2,3,2-テトラミンと称する)；1,4-ビス-[(3'-アミノプロピル)アミノ]ブタン(3,3,3-テトラミンと称する)；および1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン(サイクラム)である。特定の例にはN

, N', N'', N'''-テトラメチル2, 3, 2-テトラミン; N, N', N'''-ジメチル2, 3, 2-テトラミン; N, N', N'''-ジピペリジル-2, 3, 2-テトラミン、N, N', N'', N'''-テトラメチルサイクラムおよびN, N', N'', N'''-テトラアダマンチルサイクラムが包含される。

【0102】

R₁ および R₄ の特に好ましい実施形態はピペリジン、ピペラジンまたはアダマンタンである。本実施形態において、N₁ および N₄ はピペリジンまたはピペラジン環の部分であるが、アダマンタンの場合はN₁ および N₄ は環に付加しているものである。

【0103】

1 および 2 の化合物は、それらが塩基性のアミン基を有しているため、非毒性の酸と塩を形成し、そして、そのような塩は本発明の範囲に包含されるものとする。これ等の塩は化合物の薬学的に応用を拡張する。このような塩の代表例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、グルタミン酸塩、コハク酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩および重炭酸塩である。

【0104】

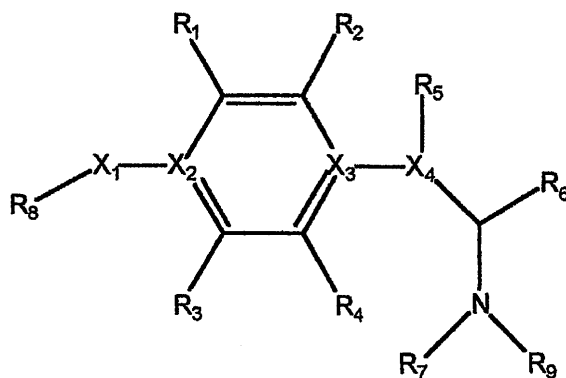
本発明において検討するものには3種類の構造的モチーフが存在する。1, 3-ビス-[(2'-アミノエチル)アミノ]プロパン(2, 3, 2-テトラミン)およびその誘導体は多数の生理学的作用を有することが知られているテトラミンである。それらはよく知られた金属イオンの結合剤であり、種々の遷移金属と極めて安定な鎖体を形成する。第2に、ポリアザマクロ環、例えば1, 4, 8, 11-テトラメチル-1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン(サイクラム)は銅、コバルト、鉄、亜鉛、カドミウム、マンガンおよびクロムのような遷移金属と強力な鎖体を形成するその能力のために、大きな興味を引いている。

【0105】

従って、第2の特徴において、本発明は下記式：

【0106】

【化3】



【0107】

(式中、R₁ - R₄ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルベジロール、α-リポ酸、α-トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、β-カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、-(CH₂)_n [XCH₂)_n] NH₂、ただしn=3~12であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、R₁ および R₂ が一緒になって(CH₂ XCH₂)_n -となる複素環、ただしn=3~12でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_7 および R_8 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_9 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

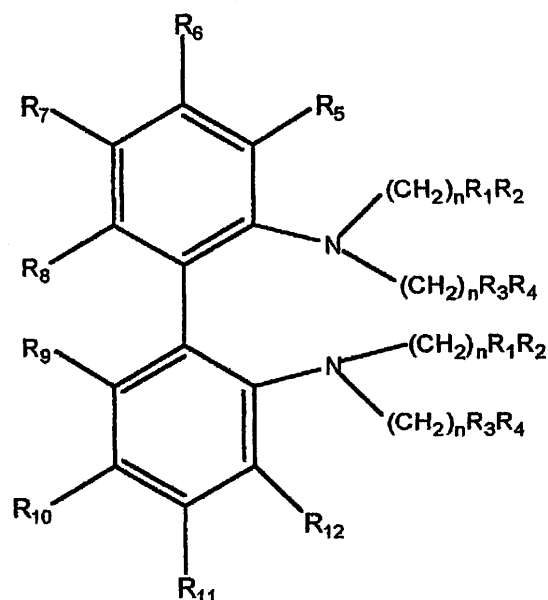
$X_1 - X_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、窒素、イオウ、リンまたは炭素である。))

【0108】

または、下記式：

【0109】

【化4】



【0110】

(式中、 $R_1 - R_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3, 5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ -となる複素環、ただし $n=3\sim6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3, 5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ -となる複素環、ただし $n=3\sim6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

$R_5 \sim R_{12}$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ -となる複素環、ただし $n=3\sim6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

Nは0～10の値の整数である。)を有する化合物に関する。

【0112】

以下に本発明の実施の態様を列挙する。

【0113】

1. 後天性ミトコンドリアDNA損傷、ミトコンドリアマクロ分子の酸化還元損傷、および、遺伝性ミトコンドリア遺伝子欠損による変性疾患の治療方法であって、該疾患は、下記工程、即ち：

1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に直鎖のテトラアミンおよびポリアミン、1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に分枝鎖のテトラアミンおよびポリアミン、1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された環状のポリアミン、1, 3-プロピレンおよび／またはエチレン基1個以上により連結された直鎖、分枝鎖および環状ポリアミンの組み合わせ、置換ポリアミン、結合した直鎖または分枝鎖の鎖によりチロシンホスファターゼ阻害剤分子を形成するように誘導されたポリアミン、結合した直鎖または分枝鎖の鎖を有する2, 2'-ジアミ

ノビフェニルのポリアミン誘導体よりなる群から組成物を選択すること；

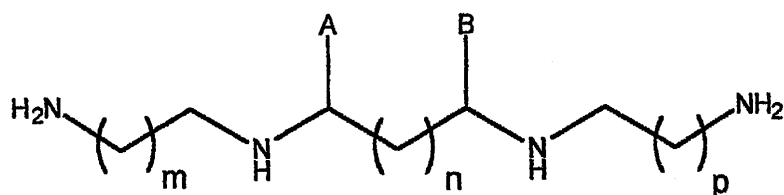
該組成物を合成すること；および、哺乳類に該組成物の有効量を投与すること；
を含む上記方法。

【0114】

2. 該合成工程が、下記式：

【0115】

【化5】



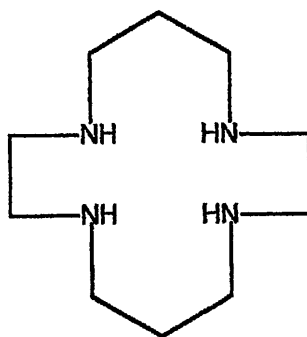
【0116】

(式中、AおよびBは水素またはアルキルであり、そして、m、nおよびpは同じかまたは異なっている。)を有する化合物、

下記式：

【0117】

【化6】



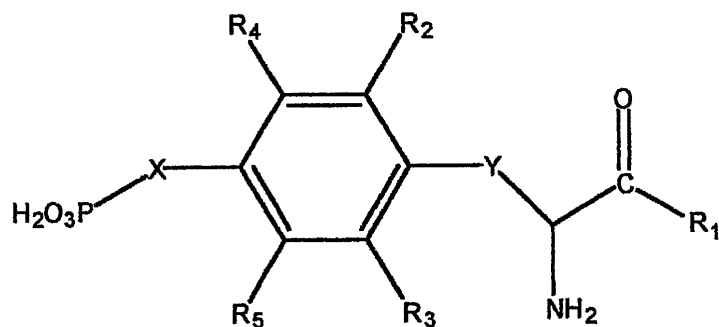
【0118】

(式中、M、nおよびpは同じかまたは異なっていて、炭素原子3～12個の可変長の架橋基であり、X₁およびX₂は同じかまたは異なっていて、窒素、イオウ、リンおよび炭素である。)を有する化合物、

下記式：

【0119】

【化7】



【0120】

(式中、R₁～R₄は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロス

テロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 12$ であり、 $X=$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ となる複素環、ただし $n=3\sim 12$ であり $X=$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ となる複素環、ただし $n=3\sim 12$ であり $X=$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_7 および R_8 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 12$ であり、 $X=$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ となる複素環、ただし $n=3\sim 12$ であり $X=$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

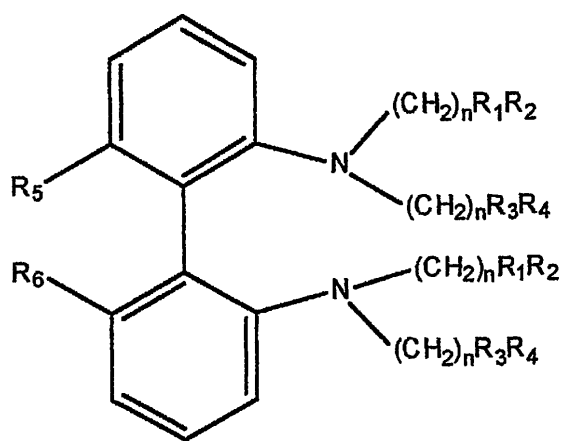
R_9 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 12$ であり、 $X=$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ となる複素環、ただし $n=3\sim 12$ であり $X=$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

X_1-X_4 は同じかまたは異なっていて、そして、窒素、イオウ、リンまたは炭素である。)を有する化合物、

および、下記式：

【0121】

【化8】



【0122】

(式中、 $R_1 - R_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3, 5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_6 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3, 5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

$R_5 \sim R_{12}$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

Nは0～10の値の整数である。)を有する化合物、
よりなる群から選択される化合物をアルキルハライドで処理することにより変換すること

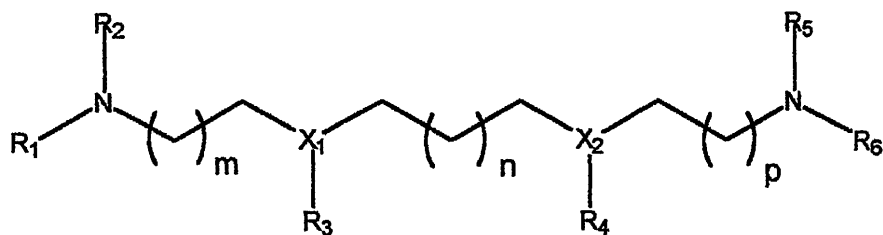
を包含する上記 1 記載の方法。

【0123】

3. 該組成物が、下記式：

【0124】

【化9】



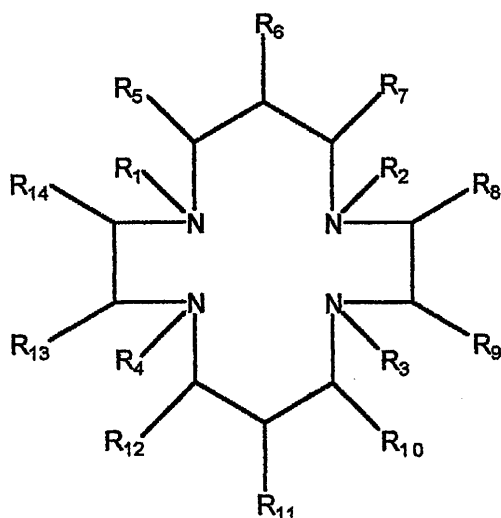
【0125】

を有する組成物、

下記式：

【0126】

【化10】



【0127】

(式中、 R_1 および R_2 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、そして R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ となるもの、ただし $n=3\sim 6$ であるものよりなる群から選択され、

R_3 および R_4 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレンまたはヘテロ環よりなる群から選択され、そして、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$

ーとなるもの、ただし $n = 3 \sim 6$ であるものであり、

R_5 および R_6 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2]_n NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 6$ であり、そして R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ ーとなるもの、ただし $n = 3 \sim 6$ であるものよりなる群から選択され、

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2]_n NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 6$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ ーとなる複素環、ただし $n = 3 \sim 6$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

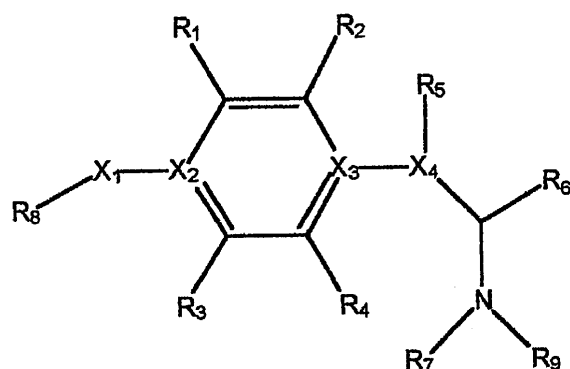
M 、 n および p は同じかまたは異なっていて、炭素原子 $3 \sim 12$ 個の可変長の架橋基であり、

X_1 および X_2 は同じかまたは異なっていて、窒素、イオウ、リンおよび炭素である。
) を有する組成物、

下記式：

【0128】

【化11】



【0129】

(式中、 $R_1 - R_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2]_n NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ ーとなる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シ

クロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_7 および R_8 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [X CH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

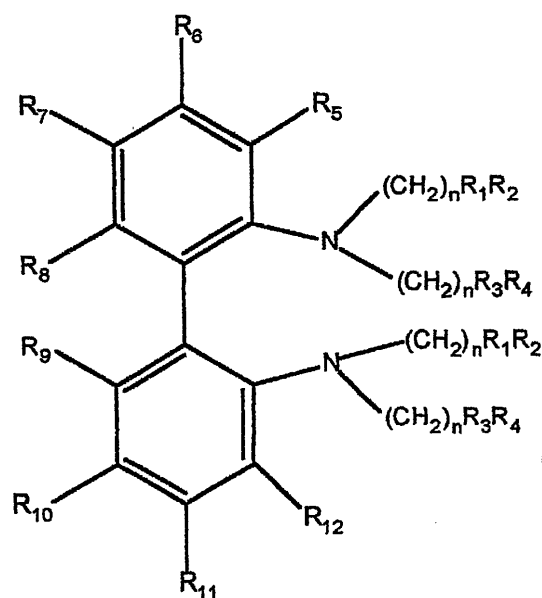
R_9 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [X CH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

$X_1 - X_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、窒素、イオウ、リンまたは炭素である。)を有する組成物、

および、下記式：

【0130】

【化12】



【0131】

(式中、 $R_1 - R_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3, 5-

ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2]_n NH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n=3\sim 6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3,5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n=3\sim 6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

$R_5 \sim R_{12}$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2]_n NH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n=3\sim 6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

Nは0～10の値の整数である。)を有する組成物、よりなる群から選択される上記2記載の方法。

【0132】

4. 該組成物が下記物質：

[2-(メチルエチルアミノ)エチル] (3-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}プロピル)アミン、

(2-ピペリジルエチル) - {3-[(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル} アミン、

(2-ピペラジニルエチル) - {3-[(2-ピペラジニルエチル) アミノ] プロピル} アミン、

[2-(ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ)エチル] (3-{2-(ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ)エチル}アミノ)プロピル)アミン、

メチル(3-[メチル(2-ピリジルメチル)アミノ]プロピル) (2-ピリジルメチル)アミン、

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラ(2-ピペリジルエチル)

、

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3.3.1]ノ

ナン-3-イルシクロテトラデカン、
 N, N'- (2'-ジメチルホスフィノエチル) -プロピレンジアミン、
 3- (3- (2-アミノエトキシ) プロポキシ) プロピルアミン、
 バナジル 2, 3, 2-テトラミン、
 クロム 2, 3, 2-テトラミン、
 バナジル (2-ピペリジルエチル) - {3- [(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル} アミン、
 クロム (2-ピペリジルエチル) - {3- [(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル} アミン、
 バナジル 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルシクロテトラデカン、
 クロム 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルシクロテトラデカン、
 p- (ホスホノメチル) -D L-フェニルアラニン、
 2-アミノ-N- (2- { [3- (2-アミノ-3- (4-ホスホノメチルフェニル) プロパノールイルアミノ] エチル} アミノ) プロピル] アミノ} エチル-3- (4-ホスホノメチルフェニル) プロパミド、
 2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) -6, 6'-ジメチルビフェニル、
 2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニル、
 [(3, 5-ジメチルピラゾリル) メチル] [2- (2- { [(3, 5-ジメチルピラゾリル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミン、
 4-メチル-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノール、
 3-ニトロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノール、
 4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノール、
 2-アミノ-3- ((4-ホスホノメチルフェニル) -N- (2- {2- [ベンジルアミノ] フェニル} フェニル) プロパミド、
 マンガン (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニル) (C1)₂、
 鉄 (4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノール) (C1)₂] C1、
 バナジウム (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル) C1₂、
 ガドリニウム (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル) C1₂] C1、および、
 クロム (2- ({ [2- (2- { [2-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミノ} メチル) フェノール) C1)₂] C1、
 よりなる群から選択される上記 2 記載の方法。

【0133】

5. 該疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、ルー・ゲーリグ病、ビンスヴァンガー病、オリブ橋小脳変性、レーヴィ体病、卒中、真性糖尿病、糖尿病性腎症、肥満、高インスリン症、アテローム性動脈硬化症、心筋虚血、心筋症、心疾患、神経障害、虚血、緑内障、老年性難聴、癌、骨粗鬆症および毒素誘導障害を包含する上記 4 記載の方法。

【0134】

6. 該毒素誘導障害がパラクワット、MPP⁺、ロテノン、ジアゾキシド、ストレプトゾトシンおよびアロキサン誘導障害を含む上記 5 記載の方法。

【0135】

7. 該合成工程が更に下記工程：

- 無水エタノールに溶解した2, 4-ジブロモプロパンおよび2, 4-ジブロモペンタンよりなる群から選択される要素を1, 2-ジアミノエタン水和物に添加混合すること；
 - 得られた混合物を約1時間約50℃に加熱すること；
 - 塩化カリウムを添加すること；
 - 該加熱を3時間継続すること；
 - 混合物から臭化カリウムを濾去すること；
 - 混合物を減圧下に蒸留すること；
 - 上層および下層を形成させること；
 - 上層を分離し、蒸留すること；
 - 蒸留された上層中の遊離のアミンを4塩酸塩に変換すること；および、
 - 該塩を水酸化アンモニウムで処理することにより遊離のアミンに変換すること、
- を包含する上記2記載の方法。

【0136】

8. 添加混合、加熱、添加および該加熱継続の該工程が、下記工程：

- 約1対2.6の重量比で1, 3-ジブロモプロパンおよびエタノールの溶液を形成すること；
- 約1対2.2の重量比で1, 2-ジアミノエタン水和物をゆっくり添加混合すること；
- 約1時間50℃で溶液を加熱すること；
- 約1対4の重量比でKClを添加混合すること；および、約1時間溶液の加熱を継続すること；
- を包含する上記7記載の方法。

【0137】

9. 該組成物が1, 3-ビス-[(2'-アミノエチル)アミノ]プロパンよりなり；そして添加混合、加熱、添加および該加熱継続の該工程が、下記工程：

- 約1対2.6の重量比で1, 3-ジブロモプロパンおよびエタノールの溶液を形成すること；
- 約1対2.2の重量比で1, 2-ジアミノエタン水和物をゆっくり添加混合すること；
- 約1時間50℃で溶液を加熱すること；
- 約1対4の重量比でKClを添加混合すること；および、約1時間溶液の加熱を継続すること；
- を包含する上記8記載の方法。

【0138】

10. 選択の該工程が、該化合物のセットの生成熱を確認すること；および該セットにおける他の化合物の生成熱と比較した場合の形成のその熱を考慮しながら該化合物を選択すること、を包含する上記2記載の方法。

【0139】

11. 確認の該工程がそれぞれの構成成分原子から化合物の該セットの形成における熱を計算することを包含する上記10記載の方法。

【0140】

12. 選択の該工程が形成のそれぞれの熱の関数として化合物の該セットの安定性を測定すること；ただしここで該安定性は形成のそれぞれの熱に逆比例して測定されること；および、これにより、化合物のセットの相対的安定性が、金属の群と反応させた場合に最も安定な鎖体を形成する能力を示していると推定することを包含する上記11記載の方法。

【0141】

13. 金属の該群が銅、コバルト、鉄、亜鉛、カドミウム、マンガンおよびクロムを含む上記12記載の方法。

【0142】

14. 該変性疾患が過剰なイオンプールを特徴とする神経変性疾患を含み、該化合物が2, 2, 2-ピペリジンおよび2, 3, 2-アダマンタンよりなる群から選択される上記13記載の方法。

【0143】

15. 該変性疾患が鉄誘導毒性酸化還元作用および組織亜鉛貯留の枯渇を特徴とする心筋梗塞後の虚血性損傷および心力不全を含み；そして、該化合物がメチル化された亜鉛サイクラム、亜鉛サイクラムアダマンタン、メチル化サイクラムおよびサイクラムアダマンタンよりなる群から選択される上記13記載の方法。

【0144】

16. 該変性疾患が神経変性疾患および卒中を含み；そして該組成物が銅結合分子およびマンガン結合分子を有する組成物よりなる群から選択される鎖（開環）金属結合分子を有する組成物よりなる群から選択される上記13記載の方法。

【0145】

17. 銅結合分子を有する該組成物がN1/N4上の2, 3, 2-イソプロピルを含み；そして、マンガン結合分子を有する該組成物が3, 3, 3-テトラミンを含む上記16記載の方法。

【0146】

18. 該変性疾患が神経変性障害、卒中、緑内障、アテローム性動脈硬化症、心筋症、虚血、視神経障害、末梢神経障害、老年性難聴および癌を包含し、該組成物が最大の環分子を有する化合物の誘導体から選択される上記13記載の方法。

【0147】

19. 最大の環分子を有する該化合物が3, 3, 3-テトラミン、サイクラムアダマンタン、サイクラム3, 3, 3およびアルキル置換分子を有する化合物を含む上記18記載の方法。

【0148】

20. 該変性疾患が、パーキンソン病、ルー・ゲーリグ病、ビンスヴァンガー病およびレーヴィ体病、オリブ橋小脳変性、卒中、緑内障および視神経障害を含み；そして、該組成物がアルキル側鎖を有する組成物の群から選択される上記13記載の方法。

【0149】

21. 該変性疾患が神経変性疾患、心筋梗塞後虚血およびアテローム性動脈硬化症を包含し；そして、該組成物がピペリジン、ピペラジンおよびアダマンタンよりなる群から選択される化合物の誘導体から選択される上記13記載の方法。

【0150】

22. 該変性疾患が卒中、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、虚血、糖尿病、老年性難聴、心筋症および鬱血性心不全を含み；そして該組成物がグルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジオール、 α -リポ酸、トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレンおよびリンよりなる群から選択される要素による末端窒素付加分子置換を有する化合物から誘導される上記3記載の方法。

【0151】

23. 該変性疾患が卒中を含み；そして、該組成物が尿酸ポリアミンよりなる上記22記載の方法。

【0152】

24. 該変性疾患が糖尿病を含み；そして該組成物がリン、タウリン、補酵素Q、 α -リポ酸、トコフェロール、スクシネート、グルタメートおよびアセチル-L-カルニチンポリアミンよりなる群から選択される化合物から誘導される上記22記載の方法。

【0153】

25. 該変性疾患がアルツハイマー病および老人性難聴を包含し；そして、該組成物が α リポ酸およびアセチル-L-カルニチンポリアミンよりなる群から選択される化合物から誘導される上記22記載の方法。

【0154】

26. 該変性疾患がアテローム性動脈硬化症を包含し；そして、該組成物がトコフェロールポリアミンおよび補酵素Qポリアミンよりなる群から選択される上記22記載の方法。

【0155】

27. 該変性疾患が虚血を包含し；そして、該組成物がトコフェロールポリアミンおよび補酵素Qポリアミンよりなる群から選択される上記22記載の方法。

【0156】

28. 該変性疾患が心筋変性および鬱血性心不全を包含し；そして、該組成物が補酵素Qポリアミンよりなる上記22記載の方法。

【0157】

29. 該変性疾患が癌を包含し；そして、該組成物がコバルトジホモシステインポリアミンよりなる上記22記載の方法。

【0158】

30. 変換の該工程が選択的末端窒素置換により該組成物のインビボ半減期および薬物動態特性を調節することを包含する上記2記載の方法。

【0159】

31. 変換の該工程がアミノまたはメチレン基上の側鎖の付加により該組成物のインビボ半減期および薬物動態特性を調節することを包含する上記2記載の方法。

【0160】

32. 選択の該工程が、該化合物のシリーズのオクタノール／水分配係数を発見すること；および、該シリーズの他の化合物のオクタノール／水分配係数と比較した場合のそのオクタノール／水分配係数を考慮しながら該化合物を取り出すこと、を包含する上記2記載の方法。

【0161】

33. 取り出す該工程が、腸、血液脳および血液網膜の関門を通過する化合物の該シリーズの能力を、それぞれのオクタノール／水分配係数の関数として測定することを包含し；ここで該能力は、対数値で示した場合、約2を中心とし、0.5および4に渡る有用領域を有する分布曲線に従って測定される、上記32記載の方法。

【0162】

34. 選択の該工程が、該化合物のリストの pK_a を測定すること；およびリスト上の他の化合物の pK_a と比較した場合のその pK_a を考慮品から該化合物を選択することを包含する上記2記載の方法。

【0163】

35. 選択の該工程が、より低い組織中 pH を特徴とする疾患の治療においてより高い pK_a を有する組成物を選択することを包含する上記34記載の方法。

【0164】

36. 該疾患が心筋梗塞後の虚血および糖尿病性ケトアシドーシスを含む上記35記載の方法。

【0165】

37. 選択の該工程が、治療すべき疾患標的および投与経路を考慮して該化合物のそれぞれの考えられる効率を測定することを包含する上記2記載の方法。

【0166】

38. 該化合物がピリジントラミンよりなる上記20記載の方法。

【0167】

39. 該変性疾患がアルツハイマー病をよりなり；そして該化合物がアセチル-L-カルニチンポリアミンを含む上記20記載の方法。

【0168】

40. 該変性疾患が糖尿病よりなり；そして該化合物が2, 3, 2-ピペリジン、グルタメートポリアミン、スクシネートポリアミン、クロムテトラミンおよびバナジルテトラミンおよびリンポリアミンよりなる群から選択される上記22記載の方法。

【0169】

41. 該変性疾患が末梢神経および視神経の神経障害を含み；そして該化合物がタウリンポリアミンおよびαリポ酸ポリアミンを含む上記2記載の方法。

【0170】

42. 該変性疾患が緑内障を含み；そして該化合物が2, 3, 2-テトラミンおよびアダマンタンサイクロムを含む上記2記載の方法。

【0171】

43. 該変性疾患が老人性難聴を含み；そして該化合物がαリポ酸ポリアミンおよびアセチル-L-カルニチンポリアミンを含む上記3記載の方法。

【0172】

44. 該組成物が(2-アミノエチル){3-[(2-アミノエチル)アミノ]-1-メチルブチル}アミンよりなり；そして添加混合、加熱、添加および該加熱の継続の該工程が、約1対17の重量比の2, 4-ジブロモペンタンおよびエタノールの溶液を形成すること；

約1対35の比率で1, 2-ジアミノエタン水和物をゆっくり添加混合し、溶液を約1時間50℃に加熱すること；

約1対4の重量比でKCを添加混合すること；および、
約30分間溶液の加熱を継続することを包含する、上記4記載の方法。

【0173】

45. 4塩酸塩への変換の該工程が塩酸を添加することを包含する上記44記載の方法。

【0174】

46. 合成の該工程が更に、下記工程：

— 1, 3-ジアミノプロパンおよびN, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミンよりなる群から選択される要素およびおよびエタノールの溶液を水中の2-クロロメチルピペリジンに添加混合すること；

— 得られた混合物のpHを10%水酸化ナトリウムを添加することにより9に調節すること；

— 混合物を室温で攪拌し、3日間に渡り水酸化ナトリウムを添加することによりpHを8～9に維持すること；

— 溶媒を蒸発させること；および、

— 残存物をCH₂Cl₂で抽出すること、
を包含する上記2記載の方法。

【0175】

47. 該組成物が(2-ピリジルメチル){3-[(2-ピリジルメチル)アミノ]プロピル}アミンよりなり；添加混合の該工程が、

約1対40の重量比で1, 3-ジアミノプロパンおよびエタノールの第1の溶液を形成すること；

約1対5.5の重量比で2-クロロメチルピペリジンおよび水の第2の溶液を形成すること；および、第1および第2の溶液を混合すること、
を包含する上記46記載の方法。

【0176】

48. 該組成物がメチル(3-[メチル(2-ピリジルメチル)アミノ]プロピル){(2-ピリジルメチル)アミンよりなり；そして、添加混合の該工程が、

約1対40の重量比でN, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミンおよびエタノールの第1の溶液を形成すること；

約1対5.5の重量比で2-クロロメチルピペリジンおよび水の第2の溶液を形成する

こと；および、

第 1 および第 2 の溶液を混合すること、
を包含する上記 4 6 記載の方法。

【0177】

49. 該組成物が (2-ピリジルメチル) - {3- [(2-ピリジルメチル) アミノ] プロピル} アミンよりなり；合成の該工程が、

約 1 対 80 の重量比でエタノール中の 1, 3-ジアミノプロパンの第 1 の溶液を形成すること；

約 1 対 25 の重量比で NaOH を添加混合すること；

約 1 対 16 の重量比でエタノール中の 1- (2-クロロエチル) ピペリジンの第 2 の溶液を形成すること；

約 30 分間に渡り約 1 対 1 の重量比で該第 2 の溶液を該第 1 の溶液に滴加すること；

約 25 時間に渡り合わせた溶液を攪拌すること；

溶媒を蒸発させること；

Na₂SO₄ 上に乾燥した CH₂Cl₂ で残存物を抽出すること；

蒸発乾固させること；

HCl を添加することにより塩酸塩に変換すること；および、

NH₄OH で処理することにより遊離のアミンに逆変換すること、
を包含する上記 2 記載の方法。

【0178】

50. 該組成物が (2-ピリラジニルメチル) - {3- [(2-ピリラジニルメチル) アミノ] プロピル} アミンよりなり；合成の該工程が、

約 1 対 80 の重量比でエタノール中の 1, 3-ジアミノプロパンの第 1 の溶液を形成すること；

約 1 対 25 の重量比で NaOH を添加混合すること；

約 1 対 16 の重量比でエタノール中の 1- (2-クロロエチル) ピペリジンの第 2 の溶液を形成すること；

約 30 分間に渡り約 1 対 1 の重量比で該第 2 の溶液を該第 1 の溶液に滴加すること；

約 25 時間に渡り合わせた溶液を攪拌すること；

溶媒を蒸発させること；

Na₂SO₄ 上に乾燥した CH₂Cl₂ で残存物を抽出すること；

蒸発乾固させること；

HCl を添加することにより塩酸塩に変換すること；および、

NH₄OH で処理することにより遊離のアミンに逆変換すること、
を包含する上記 2 記載の方法。

【0179】

51. 該組成物が スペルミン、スペルミジン、2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、2, 2, 2-テトラミン、2, 3, 2-テトラミン、2, 3, 2-diCH₃、サイクラムアダマンタン、バナジウム 2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-イオウ、バナジウムサイクラムアダマンタンおよびサイクラムピペリジンよりなる群から選択される上記 2 記載の方法。

【0180】

52. 該疾患がパラクワット誘導細胞死、MPP⁺ 誘導細胞死、ロテノン誘導細胞死、ジアゾキシド誘導細胞死、ストレプトゾトシン誘導細胞死およびアロキサン誘導細胞死を包含する上記 51 記載の方法。

【0181】

53. 該疾患がジアゾキシド誘導細胞死であり、該組成物が スペルミン、スペルミジン、2, 3, 2-テトラミン、2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、サイクラム、クロム 2, 3, 2-ピリジン、2, 3, 2-diCH₃、2, 3, 2-イオウ、サイクラムアダマンタン、バナジウムサイクラムアダマンタンおよびサイクラムピペリジンよ

りなる群から選択される上記 5 2 記載の方法。

【0182】

54. 該組成物が〔2-（メチルエチルアミノ）エチル〕（3-〔2-（メチルアミノ）エチル〕アミノ}プロピル）アミンよりなり；そして合成の該工程が更に、マグネシウム粉、1，3-ビス-〔（2'-アミノエチル）アミノ〕プロパン、ベンゼンおよび塩化アセチルがそれぞれ重量で0.6%、8.5%、8.45%および6.4%のパーセンテージの第1の混合物を調製すること；

該第1の混合物を冷却すること；

混合物を液相および固相に分離すること；

該固相をエーテルと混合することにより第2の混合物を調製すること；

該第2の混合物を氷上に注ぎ込むことにより溶液を調製すること；

該溶液を該液相に添加することにより第3の混合物を調製すること；

該第3の混合物を重炭酸ナトリウムで洗浄すること；

該第3の混合物を水で洗浄すること；

を包含する上記 2 記載の方法。

【0183】

55. 合成の該工程が出発物質のジまたはテトラミン成分、該化合物中の該成分の少なくとも1種をアルキルハライドによる処理により相当するN置換化合物に変換すること；および、

塩酸の添加を介した塩による変換により該組成物を精製すること、
を包含する上記 2 記載の方法。

【0184】

56. 該組成物が（2-アミノエチル）〔3-〔（2-アミノエチル）メチルアミノ〕プロピル〕メチルアミンよりなり、合成の該工程が更に、

重量で約1対50の比率でN，N-ジメチル-1，3-プロパンジアミンおよびエタノールの第1の溶液を調製すること；

重量で約1対17の比率で2-クロロエチルアミンおよびエタノールの第2の溶液を調製すること；

該第1および第2の溶液を合わせて第3の溶液とすること；

該第3の溶液を約20時間室温で攪拌すること；

該第3の溶液中の溶媒を蒸発させること；および、

該溶液をある容量の CH_2Cl_2 で残存物を抽出すること、
を包含する上記 2 記載の方法。

【0185】

57. 該組成物が〔2-（ビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-イルアミノ）エチル〕（3-〔2-（ビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-イルアミノ）エチル〕アミノ}プロピル）アミンよりなり、そして合成の該工程が更に、モル比約1~5の1-ブromoアダマantanおよび2，3，2-テトラミンの混合物を215℃で約6時間加熱すること；

重量で約1.25対1の比を有する 2NHCl およびエーテルの溶液に、重量で約1対9の比で該混合物を添加混合すること；

水相を分離し、該層をある量の50%水性 NaOH 中でアルカリ化すること；

エーテルで抽出すること；

抽出液を K_2CO_3 上で乾燥すること；および、

蒸発させて油状物とすること、

を包含する上記 2 記載の方法。

【0186】

58. 該組成物が〔2-（メチルエチルアミノ）エチル〕（3-〔2-（メチルアミノ）エチル〕アミノ}プロピル）アミンよりなり；そして合成の該工程が更に、

ベンゼンおよび塩化アセチルの存在下に還流することにより2，3，2-テトラミンの末端窒素をメチル化すること、

を包含する上記 2 記載の方法。

【0187】

59. 合成の該工程が更に、マグネシウム粉、1, 3-ビス-[(2'-アミノエチル)アミノ]プロパン、ベンゼンおよび塩化アセチルがそれぞれ重量で約 0.6%、8.5%、8.45%および 6.4%のパーセンテージの第 1 の混合物を調製すること；

該第 1 の混合物を冷却すること；

混合物を液相および固相に分離すること；

該固相をエーテルと混合することにより第 2 の混合物を調製すること；

該第 2 の混合物を水上に注ぎ込むことにより溶液を調製すること；

該溶液を該液相に添加することにより第 3 の混合物を調製すること；

該第 3 の混合物を重炭酸ナトリウムで洗浄すること；

該第 3 の混合物を水で洗浄すること；

該第 3 の混合物を CaCl_2 上に乾燥すること；

該第 3 の混合物を濾過すること；

該第 3 の混合物、水素化ナトリウムおよび N, N-ジメチルホルムアミドの重量でそれぞれ約 2.5、1 および 37.5 の比の第 4 の混合物を調製すること；

該第 4 の混合物を約 3 時間約 60℃で N_2 下に加熱すること；

該第 4 の混合物をその約 1/4 容のヨードメタンで処理すること；

該処理された第 4 の混合物を約 24 時間 50℃で攪拌すること；

該処理された第 4 の混合物を 95%エタノールでクエンチングすること；

減圧下に揮発物を除去すること；

約 1/2 容積の水を添加することにより加水すること；

約 $3^{1/2}$ 容積のクロロホルムで有機性生成物を抽出すること；

該有機性生成物を水および NaCl で洗浄すること；

該有機性生成物を無水硫酸ナトリウム上に乾燥すること；

濃縮して油状物とすること；

溶離剤として 1/4 ヘキサン-酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより該油状物を精製して該組成物のアセチル化油状物とすること；

重量でそれぞれ 1、3、23 および 5 の比率で該アセチル化油状物、水酸化カリウム、メタノールおよび水の溶液を形成すること；

該溶液を約 24 時間還流下に加熱すること；

減圧下にメタノールを除去すること；

エーテル中に抽出すること；

NaCl で洗浄すること；

硫酸ナトリウム上に乾燥すること；

真空下に濃縮すること；

フラッシュクロマトグラフィーにより精製すること；および、

溶媒を蒸発させること、

を包含する上記 58 記載の方法。

【0188】

60. 該組成物が [2-(ジメチルアミノ)エチル] (3-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ}プロピル)メチルアミンよりなり；そして合成の該工程が更に、

それぞれ約 1、10、10 および 1 の重量比の 2, 3, 2-テトラミン、ギ酸および 37%ホルムアルデヒドおよび水の溶液を約 20 時間還流すること；

該溶液の溶媒を蒸発させること；

NaOH を添加することにより該溶液を塩基性とすること；および、

$1^{1/2}$ 容積の CH_2Cl_2 で 3 回残存物を抽出すること；

を包含する上記 2 記載の方法。

【0189】

61. 該組成物が2-[3-(2-アミノエチルチオ)プロピルチオ]エチルアミンよりなり；そして、合成の該工程が更に、

約1対50の重量比で1, 3-ジメルカプトプロパンおよび水の第1の溶液を調製すること；

約1. 5対10の重量比でNaOHおよび水の第2の溶液を調製すること；

約5対1の重量比で該第1および第2の溶液を混合することにより第1の混合物を形成すること；

約8. 5対1の重量比で2-クロロエチルアミンおよびエタノールの第3の溶液を形成すること；

約1対3. 8の比で該溶液を該混合物に添加混合すること；

該混合物を約8時間に渡り還流すること；

該還流混合物から溶媒を蒸発させること；

CH₂Cl₂で残存物を抽出すること；

を包含する上記2記載の方法。

【0190】

62. 該組成物が1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラメチルシクロテトラデカンよりなり；そして、合成の該工程が、

それぞれ約1. 5. 3. 4. 5および1の重量比のサイクラム、ギ酸、37%ホルムアルデヒドおよび水の溶液を約18時間還流すること；

約0. 5対1の重量比で該溶液に水を添加すること；

該溶液を約5℃に冷却すること；

該溶液のpHをNaOHで約12に調節すること；

溶液をCH₂Cl₂で抽出すること、

を包含する上記2記載の方法。

【0191】

63. 該組成物が1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラ(2-ペリジルエチル)シクロテトラデカンよりなり、合成の該工程が更に、

約1対50の重量比でサイクラムおよびCH₂Cl₂の第1の溶液を調製すること；

約1対31の重量比でNaOHおよび水の第2の溶液を調製すること；

約1対1の重量比で該第1および第2の溶液の混合物を調製すること；

約1対14の重量比で1-(2-クロロエチル)ピペリジンおよびCH₂Cl₂の第3の溶液を調製すること；

約1~2の重量比で該混合物に該第3の溶液を滴加すること；

該混合物を約24時間に渡り攪拌すること；

溶媒を蒸発させること；および、

CH₂Cl₂で残存物を抽出すること；

を包含する上記2記載の方法。

【0192】

64. 該組成物が1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イルシクロテトラデカンよりなり；そして合成の該工程が更に、

約1対100の重量比でサイクラムおよびエタノールの第1の溶液を形成すること；

約1対23の重量比で1-ブロモアダマンタンおよびエタノールの第2の溶液を形成すること；

30分間に渡り約1対1の重量比で該第1の溶液に該第2の溶液を滴加することにより混合物を形成すること；

該混合物を約20時間還流下に加熱すること；

該溶液を減圧下に蒸発させること；および、

CH₂Cl₂で該溶液から残存物を抽出すること；

を包含する上記2記載の方法。

【0193】

65. 該組成物が1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラエチルシクロテトラデカンよりなり；そして合成の該工程が更に、
約1対50の重量比でサイクロムおよびDMFの溶液を形成すること、
約1対12.5の重量比で少量のNaHを攪拌しながら添加混合すること；
該溶液を約60℃で約3時間加熱すること；
約1対17.5の重量比で該溶液にヨードメタンを1回で添加混合すること；
該溶液を約18時間約60℃で加熱すること；
溶液を95%のエタノールでクエンチすること；
残存物を CH_2Cl_2 で抽出すること、
を包含する上記2記載の方法。

【0194】

66. 該組成物がN, N'-(2'-ジメチルホスフィノエチル)-プロピレンジアミンよりなり；そして合成の該工程が更に、プロピレンジアミンの分子中、その窒素原子2個の替わりにリンを添加および還元反応により取り込むことを包含する上記2記載の方法。

【0195】

67. 取り込みの該工程が、
約1対50の重量比でプロピレンジアミンをエタノールに溶解することにより第1の溶液を調製すること；
約1対22の重量比で該溶液にジメチルビニルホスフィンスルフィドを添加混合すること；
該溶液を約72時間還流下に加熱すること；
減圧下に溶媒を蒸発させ、残存物を残存させること；
を包含する上記66記載の方法。

【0196】

68. 取り込みの該工程が更に、
該残存物をクロロホルムに溶解すること；
該残存物をNaOHで洗浄すること；および、
該残存物を MgSO_4 上に乾燥すること、
を包含する上記67記載の方法。

【0197】

69. 合成の該工程が更に、
該残存物中の溶媒を減圧下に除去して油状物を得ること；
該油状物を酢酸エチルで結晶化すること；
約1対100の重量比で乾燥ジオキサン中の LiAlH_4 の懸濁液を調製すること；
該油状物を該懸濁液に添加混合すること；
混合物を形成すること；
該混合物を約36時間還流すること；
該混合物を冷却すること；および、
該混合物に水およびNaOH中のジオキサンの溶液を添加すること、
を包含する上記68記載の方法。

【0198】

70. 該疾患が糖尿病および以上に低い低密度リポ蛋白(LDL)対高密度リポ蛋白(HDL)の比率よりなり、そして該組成物がバナジル2, 3, 2-テトラミンおよびクロム2, 3, 2-テトラミンよりなる群から選択され；そして、合成の該工程が更に、エタノール溶液中の2, 3, 2-テトラミンに金属塩を反応させることを包含する上記2記載の方法。

【0199】

71. 反応の該工程が、約1対20の重量比でエタノール中の2, 3, 2-テトラミン

の第 1 の溶液を形成すること；

約 1 対 2 7 5 の重量比でエタノール中のバナジルアセチルアセトネートの第 2 の溶液を形成すること；

約 1 対 1 の容量比で該第 1 の溶液に該第 2 の溶液を添加混合すること；

および、

約 3 0 分間該溶液を還流すること、

を包含する上記 7 0 記載の方法。

【0200】

7 2. 反応の該工程が更に、

約 1 対 2 0 の重量比でエタノール中の 2, 3, 2-テトラミンの第 1 の溶液を調製すること；

約 1 対 8 0 の重量比でエタノール中の硝酸クロム (I I I) の第 2 の溶液を調製すること；

約 1 対 1 の容量比で該第 1 の溶液に該第 2 の溶液を添加混合すること；

および、

該溶液を約 3 0 分間還流すること、

を包含する上記 7 0 記載の方法。

【0201】

7 3. 変換の該工程が N 原子の親核置換においてアルキルハライドを結合するためにアミンを使用することを包含する上記 5 5 記載の方法。

【0202】

7 4. 該組成物が 3- (3- (2-アミノエトキシ) プロポキシ) プロピルアミンよりなり；そして、合成の該工程が更に、

約 1 対 2 0 0 の重量比でエタノール中にナトリウムを溶解することにより第 1 の溶液を調製すること；

水素の発生の終了後、約 1 対 0. 0 0 5 の重量比で該第 1 の溶液中に約 1 時間 1, 3-プロパンジオールを添加混合し攪拌すること；

重量比 1 対 4 0 でクロロエチルアミンおよびエタノールの第 2 の溶液を調製すること；

該第 2 の溶液を該第 1 の溶液に約 3 0 分に渡り滴加することにより第 3 の溶液を形成すること；

該第 3 の溶液を約 8 時間に渡り還流すること；および、

溶媒を蒸発させること、

を包含する上記 2 記載の方法。

【0203】

7 5. 該組成物がバナジル (2-ピペリジルエチル) - { 3- [(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル } アミン (C 1) ₂ であり；そして、合成の工程が更に、

約 1 対 1 0 0 の重量比で 2, 3, 2 およびメタノールの第 1 の溶液を形成すること；

約 1 対 1 4 5 の重量比で V (I I) C l ₂ およびメタノールの第 2 の溶液を形成すること；

該第 1 および第 2 の溶液を混合することにより第 3 の溶液を形成すること；

該第 3 の溶液を約 3 0 分間に渡り加熱すること；

該第 3 の溶液を室温に冷却すること、

を包含する上記 2 記載の方法。

【0204】

7 6. 該組成物がクロム (2-ピペリジルエチル) - { 3- [(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル } アミン (C 1) ₂] C l であり、そして合成の工程が更に、

約 1 対 1 0 0 の重量比で 2, 3, 2-p i p およびメタノールの第 1 の溶液を形成すること；

約 1 対 1 1 0 の重量比で C r (I I I) C l ₃ およびメタノールの第 2 の溶液を形成すること；

該第 1 および第 2 の溶液を混合することにより第 3 の溶液を形成すること；

該第 3 の溶液を約 30 分間に渡り加熱すること；

該第 3 の溶液を室温に冷却すること；および、

該第 3 の溶液をその元の容量の $2/5$ になるまで蒸発させること、
を包含する上記 2 記載の方法。

【0205】

77. 該組成物がバナジル（1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルシクロテトラデカン）（ Cl ）₂ であり；そして合成の該工程が更に、

約 1 対 66 の重量比でサイクラムアダマンタンおよびメタノールの第 1 の溶液を調製すること；

約 1 対 160 の重量比で $\text{V}(\text{II})\text{Cl}_2$ およびメタノールの第 2 の溶液を調製すること；

該第 1 および第 2 の溶液を混合することにより第 3 の溶液を形成すること；

約 30 分間該第 3 の溶液を加熱すること；

該第 3 の溶液を室温に冷却すること；および、

該第 3 の溶液をその元の容量の約 $1/3$ となるまで蒸発させること、
を包含する上記 2 の方法。

【0206】

78. 該組成物がクロム（1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルシクロテトラデカン）（ Cl ）₂] Cl であり；そして合成の該工程が、

約 1 対 66 の重量比でサイクラムアダマンタンおよびメタノールの第 1 の溶液を調製すること；

約 1 対 150 の重量比で $\text{Cr}(\text{III})\text{Cl}_3$ およびメタノールの第 2 の溶液を調製すること；

該第 1 および第 2 の溶液を混合することにより第 3 の溶液を形成すること；

約 30 分間該第 3 の溶液を加熱すること；

該第 3 の溶液を室温に冷却すること；および、該第 3 の溶液をその元の容量の約 $1/4$ となるまで蒸発させること、
を包含する上記 2 の方法。

【0207】

79. 該組成物が p-（ホスホノメチル）DL-フェニルアラニンよりなり；そして合成の該工程が、下記工程：

Na、ジエチルアセトアミドマロネートおよび p-シアノベンジルブロミドを反応させることによりジエチル（4-シアノベンジル）アセトアミドマロネートよりなる第 1 の化合物を合成すること；

ある量の該第 1 の化合物を NaNO_2 と反応させてジエチル [4-（アミノメチル）ベンジル] アセトアミドマロネートよりなる第 2 の化合物を得ること；

ある量の該第 2 の化合物を水と混合することにより固体のジエチル [4-（ヒドロキシメチル）ベンジル] アセトアミドマロネート第 3 化合物を形成すること；

ある量の該化合物をジクロロメタン中チオニルクロリドと共に還流することによりジエチル [4-（クロロメチル）ベンジル] アセトアミドマロネートよりなる第 3 の化合物を得ること；

ある量の該化合物をトリエチルホスファイトに溶解することによりジエチル [4- [（ジエトキシホスフィニル）メチル] ベンジル] アセトアミドマロネートよりなる化合物を得ること；

該第 4 の化合物をメタノールおよび HCl と混合すること、
を包含する上記 2 記載の方法。

【0208】

80. 上記79記載の方法であって、

— 合成の該工程が、

それぞれ約1%、9%、8%および83%の重量パーセントのNa、ジエチルアセトアミドマロネート、p-シアノベンジルブロミドおよびエタノールの溶液を形成すること；
該溶液を還流すること；

該溶液を約110℃で約17時間攪拌すること、および約2対1の重量比で水を添加混合すること；および、

該溶液から結晶性物質を濾過すること；

を包含し、

— 反応の該工程が、

それぞれ4.4%、88%、6.6%および0.88%の重量比の該第1の化合物、エタノール、濃塩酸およびPd/cの水素添加溶液を形成すること；

該溶液を約22時間室温および大気圧下に維持すること；

溶液を濾過して乾燥濾液とすること；

加水し、次に該濾液を乾燥すること、

を包含し、

— 形成の該工程が、

約0.02対1の重量比で該第2の化合物および水の溶液を形成すること、

該溶液を約2時間110℃で加熱すること；

該溶液を乾燥すること；および、

該溶液を酢酸エチルで抽出すること；

該抽出液を1M HClの溶液、水、5% NaHCO₃、水および塩水で洗浄すること；

該抽出液をNa₂SO₄上に乾燥すること；および、

該抽出液を濾過すること、

を包含する、上記方法。

【0209】

81. アミンによる処理により該組成物を両性イオン形態に変換することを更に包含する上記79記載の方法。

【0210】

82. 該組成物が2, 2'-ジアミノ（ビス-N, N'-ピリジルメチル）-6, 6'-ジメチルビフェニルよりなり；そして合成の該工程が、

約1対10の重量比で6, 6'-ジメチル-2, 2'-ジニトロビフェニルおよびエタノールの第1の溶液を形成すること；

約1対66の重量比でパラジウム炭素を添加混合すること；

該溶液をParr系上で約4時間60psiで水素添加すること；

溶液を濾過し減圧下に減量して油状物とすること；

該油状物をエタノールから結晶化させて第1の2, 2'-ジアミノ-6, 6'-ジメチルビフェニル化合物とすること；

約0.047対1の重量比で該第1の化合物およびエタノールの還流第2溶液を形成すること；

約0.075対1の重量比で2-ピリジンカルボキシアリドおよびエタノールの第3の溶液を形成すること；

約0.64対1の重量比で該第2の溶液に該第3の溶液を添加混合して第4の溶液を形成すること；

該第4の溶液を8時間還流すること；

約0.02対1の重量比で一端冷却したNaBH₄を該第4の溶液に添加混合すること；

該第4の溶液を減圧下に蒸発させて残存物とすること；

該残存物を水に溶解すること；

該残存物をエーテルで抽出すること；および、

残存物を酢酸エチル／ヘキサンから結晶化すること、
を包含する上記 2 記載の方法。

【0211】

83. 該組成物が 2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニルよりなり；そして合成の該工程が、

約 0.025 対 1 の重量比で 2, 2'-ジアミノビフェニルおよびエタノールの第 1 の溶液を形成すること；

約 0.042 対 1 の重量比で 2-キノリンカルボキシアルデヒドを添加混合すること；

該溶液を約 30 分間還流すること；

0℃に冷却して第 1 の 1-アザ-1-(2-(2-(1-アザ-2-(3-イソキノリニル)ビニル)フェニル)フェニル)-2-(3-イソキノリル)エタン化合物の結晶を形成すること；

約 0.025 対 1 の重量比でエタノール中の該化合物の第 2 の溶液を形成すること；

約 0.0049 対 1 の重量比で該第 2 の溶液に NaBH_4 を添加混合すること；

該第 2 の溶液を約 30 分間還流すること；

該第 2 の溶液を約 30 分間室温で攪拌すること；

該第 2 の溶液を HCl で処理して酸性とすること；

該第 2 の溶液を CH_2Cl_2 で抽出すること；

該第 2 の溶液を NaSO_4 上に乾燥すること；および、

該第 2 の溶液を減圧下に蒸発すること、

を包含する上記 2 記載の方法。

【0212】

84. 該組成物が 2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ]フェニル}-フェニル)アミノ]メチル}フェノール]よりなり；そして合成の該工程が、

約 0.015 対 1 の重量比で 2, 2'-ジアミノビフェニルおよびアセトニトリルの溶液を形成すること；

約 0.0197 対 1 の重量比で N-ヒドロキシメチル (3, 5-ジメチル) ピラゾールを添加混合すること；

該溶液を約 3 日間室温で攪拌すること；

該溶液を MgSO_4 上に乾燥すること；

該溶液を濾過し、減圧下に蒸発乾固させて油状物とすること；

該油状物を酢酸エチルから結晶化すること、

を包含する上記 2 記載の方法。

【0213】

85. 該組成物が 4-メチル-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ]フェニル}-フェニル)アミノ]メチル}フェノール]よりなり；そして、合成の該工程が、

約 0.03 対 1 の比でエタノール中の N-(2-ピリジルメチル)-2, 2'-ジアミノビフェニルの第 1 の溶液を形成すること；

約 0.0485 対 1 の重量比で 2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒドを添加混合すること；

該第 1 の溶液を約 30 分間還流すること；

該第 1 の溶液を室温に冷却すること；

該第 1 の溶液を蒸発させてその容量の約半量とすること；

該第 1 の溶液を 0℃に冷却して 2-(2-アザ-2-(2-(2-ピリジルメチル)アミノ)フェニル)フェニル)ビニル)-4-メチルフェノール化合物とすること；

約 0.05 対 1 の重量比でエタノール中の該化合物の第 2 の溶液を形成すること；

約 0.007 対 1 の重量比で NaBH_4 を添加混合すること；

該第 2 の溶液を約 24 時間室温で攪拌すること；

該第 2 の溶液を濃塩酸で処理して酸性化すること；

該第2の溶液を CH_2Cl_2 で抽出すること；
該第2の溶液を乾燥し蒸発させて油状物とすること；
該油状物をメタノールから結晶化すること、
を包含する上記2記載の方法。

【0214】

86. 該組成物が3-ニトロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル] -フェニル) アミノ) メチル} フェノールよりなり、合成の該工程が、

約0.075対1の重量比でエタノール中のN- (2-ピリジルメチル) -2, 2'-ジアミノビフェニルの第1の溶液を形成すること；

0.047対1の重量比で2-ヒドロキシ-6-ニトロベンズアルデヒドを添加混合すること；

該第1の溶液を約30分間還流すること；該第1の溶液を冷却して2- (2-アザ- (2- (2- (2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) -5-ニトロフェノール化合物の結晶とすること；

約0.009対1の重量比でエタノール中の該化合物の第2の溶液を形成すること；

約0.018対1の重量比で NaBH_4 を第2の溶液に添加混合すること；

該第2の溶液を約24時間室温で攪拌すること；

該第2の溶液を濃塩酸で処理して酸性とすること；

該第2の溶液を CH_2Cl_2 で抽出すること；

該第2の溶液を乾燥し、蒸発して油状物とすること；

該油状物をメタノールから結晶化すること；

を包含する上記2記載の方法。

【0215】

87. 該組成物が4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル] -フェニル) アミノ) メチル} フェノールであり；そして合成の方法が、

約0.075対1の重量比でエタノール中のN- (2-ピリジルメチル) -2, 2'-ジアミノビフェニルの第1の溶液を形成すること；

約0.0395対1の重量比で5-クロロサリクアルデヒドを添加混合すること；

該第1の溶液を約30分間還流すること；

該第1の溶液を室温に冷却して2- (2-アザ- (2- (2- (2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) -4-クロロフェノール化合物の結晶とすること；

— 約0.00875対1の重量比でエタノール中の該化合物の第2の溶液を形成すること；

約0.0047対1の重量比で NaBH_4 を添加混合すること；

該第2の溶液を約24時間室温で攪拌すること；

該第2の溶液を濃塩酸で処理して酸性とすること；

該第2の溶液を CH_2Cl_2 で抽出すること；

該第2の溶液を乾燥し、蒸発して油状物とすること；

該油状物を酢酸エチルから結晶化すること；

を包含する上記2記載の方法。

【0216】

88. 該組成物が4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル] -フェニル) アミノ) メチル} フェノールであり；そして合成の該工程が、

約0.075対1の重量比でエタノール中のN- (2-ピリジルメチル) -2, 2'-ジアミノビフェニルの第1の溶液を形成すること；

約0.0395対1の重量比で5-クロロサリチルアルデヒドを添加混合すること；

該第1の溶液を約30分間還流すること；

該第1の溶液を室温に冷却して2- (2-アザ- (2- (2- (2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) -4-クロロフェノール化合物の結晶とすること

；
 約 0.00875 対 1 の重量比でエタノール中の該化合物の第 2 の溶液を形成すること
 ；
 約 0.0047 対 1 の重量比で NaBH_4 を添加混合すること；
 該第 2 の溶液を約 24 時間室温で攪拌すること；
 該第 2 の溶液を濃塩酸で処理して酸性とすること；
 該第 2 の溶液を CH_2Cl_2 で抽出すること；
 該第 2 の溶液を乾燥し、蒸発して油状物とすること；
 該油状物を酢酸エチルから結晶化すること；
 を包含する上記 2 記載の方法。

【0217】

89. 該組成物が 2-アミノ-N-(2-{[3-(2-[2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル)-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパミドよりなり；そして合成の該工程が、

それぞれ約 52.6%、21%、8.6% および 17.7% の重量% でジオキサン、p-(ホスホノメチル)-DL-フェニルアラニン、トリエチルアミンおよびジ-tert-ブチルジカーボネートの第 1 の溶液を調製すること；

該第 1 の溶液を約 3 時間室温で攪拌すること；

該第 1 の溶液を蒸発させ乾燥して Boc-p-(ホスホノメチル)-DL-フェニルアラニンの第 1 の油状物を形成すること；

約 0.077 対 1 の重量比で DMF 中の N-(2-ピリジルメチル)-2,2'-ジアミノビフェニルの第 2 の溶液を調製すること；

約 0.09 対 1 の重量比で窒素雰囲気下該第 1 の油状物の精製されたある量を該第 2 の溶液に添加混合すること；

約 0.95 対 1 の重量% で DPPA、DMF および粉末 NaHCO_3 の第 3 の溶液を調製すること；

該混合された第 2 および第 3 の溶液を酢酸エチルと共に攪拌して混合すること；

該混合された溶液をまず 1N HCl 次いで NaHCO_3 で洗浄すること；

該混合された溶液を乾燥、濾過および蒸発させて Boc-2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)-N-(2-{2-[ベンジルアミノ]フェニル}フェニル)プロパンアミドの油状物を得ること；

それぞれ約 4%、80% および 16% の重量% で該油状物、塩化メチレンおよびトリフルオロ酢酸の精製されたある量の第 4 の溶液を形成すること；

該第 4 の溶液を約 20 分間室温で攪拌すること；

該第 4 の溶液を蒸発させてトリフルオロ酢酸塩を得ること；および、

該塩をアンモニアで処理すること、

を包含する上記 2 記載の方法。

【0218】

90. 後天性ミトコンドリア DNA 損傷、ミトコンドリアマクロ分子の酸化還元損傷、および、遺伝性ミトコンドリア遺伝子欠損による変性疾患の治療において用いられる組成物であって、該組成物は、

1,3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に直鎖のテトラアミンおよびポリアミン、1,3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された主に分枝鎖のテトラアミンおよびポリアミン、1,3-プロピレンおよび／またはエチレン基により連結された環状のポリアミン、1,3-プロピレンおよび／またはエチレン基 1 個以上により連結された直鎖、分枝鎖および環状ポリアミンの組み合わせ、置換ポリアミンおよび結合した直鎖または分枝鎖の鎖を有する 2,2'-ジアミノビフェニルのポリアミン誘導体、

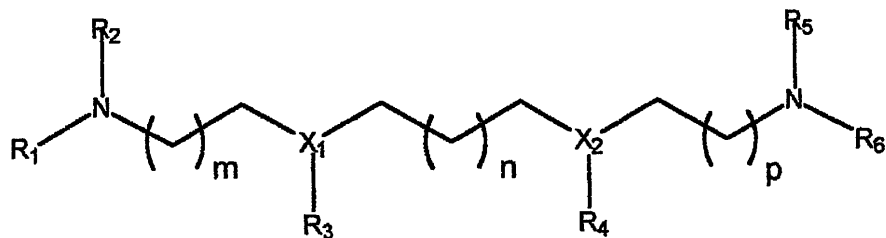
よりなる群から選択される上記組成物。

【0219】

91. 該組成物が、下記式：

【0220】

【化13】



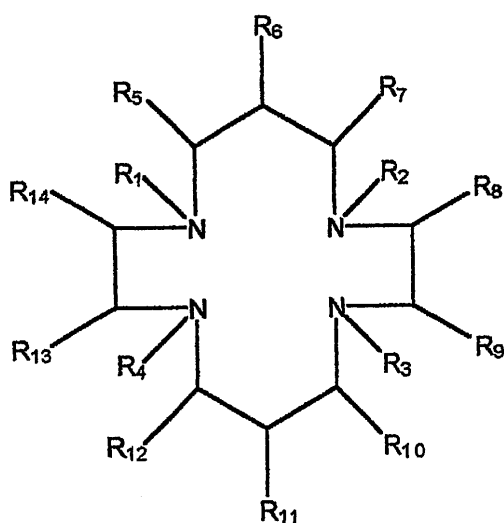
【0221】

を有する組成物、

下記式：

【0222】

【化14】



【0223】

(式中、 R_1 および R_2 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、そして R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ となるもの、ただし $n=3\sim 6$ であるものよりなる群から選択され、

R_3 および R_4 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレンまたはヘテロ環よりなる群から選択され、そして、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ となるもの、ただし $n=3\sim 6$ であるものであり、

R_5 および R_6 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、そして R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となるもの、ただし $n=3\sim 6$ であるものよりなる群から選択され、

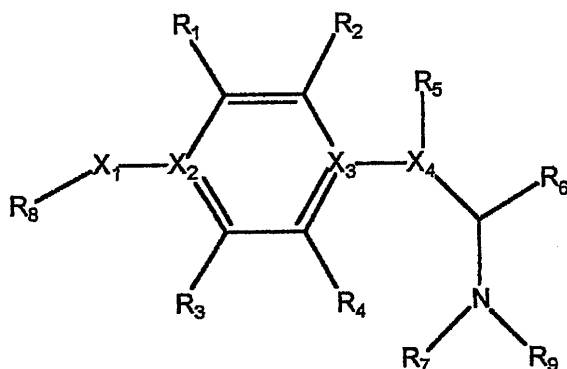
R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 6$ であり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n=3\sim 6$ であり X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

M 、 n および p は同じかまたは異なっていて、炭素原子 $3\sim 12$ 個の可変長の架橋基であり、

X は窒素、イオウ、リンおよび炭素よりなる群から選択される。) を有する組成物、
下記式：

【0224】

【化15】



【0225】

(式中、 $R_1 - R_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim 12$ であり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n=3\sim 12$ であり X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステ

ロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ - となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_7 および R_8 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [X CH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ - となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

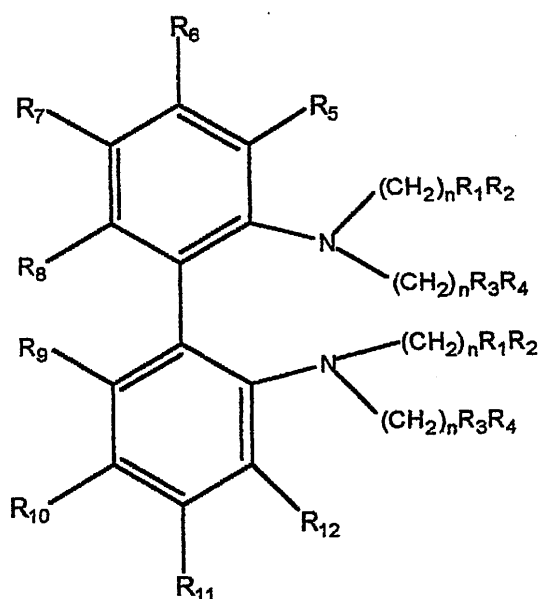
R_9 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [X CH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n$ - となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

$X_1 - X_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、窒素、イオウ、リンまたは炭素である。)を有する組成物、

および、下記式：

【0226】

【化16】



【0227】

(式中、 $R_1 - R_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3, 5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび

5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3, 5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

$R_5 \sim R_{12}$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

Nは0～10の値の整数である。)を有する組成物、よりなる群から選択される上記90記載の組成物。

【0228】

92. 1, 3-ビス-「(2'-アミノエチル)-アミノ」プロパンよりなる上記91記載の組成物。

【0229】

93. [2-(メチルエチルアミノ)エチル] (3-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}プロピル)アミンよりなる上記91記載の組成物。

【0230】

94. (2-ピペリジルエチル)-{3-[(2-ピペリジルエチル)アミノ]プロピル}アミンよりなる上記91記載の組成物。

【0231】

95. (2-ピペラジニルエチル)-{3-[(2-ピペラジニルエチル)アミノ]プロピル}アミンよりなる上記91記載の組成物。

【0232】

96. [2-(ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ)エチル] (3-{2-(ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ)エチル}アミノ)プロピルアミンよりなる上記91記載の組成物。

【0233】

97. メチル (3- [メチル (2-ピリジルメチル) アミノ] プロピル) (2-ピリジルメチル) アミンよりなる上記91記載の組成物。

【0234】

98. 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラ (2-ピペリジルエチル) シクロテトラデカンよりなる上記91記載の組成物。

【0235】

99. 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルシクロテトラデカンよりなる上記91記載の組成物。

【0236】

100. N, N'- (2'-ジメチルホスフィノエチル) -プロピレンジアミンよりなる上記91記載の組成物。

【0237】

101. 3- (3- (2-アミノエトキシ) プロポキシ) プロピルアミンよりなる上記91記載の組成物。

【0238】

102. バナジル 2, 3, 2-テトラミンよりなる上記91記載の組成物。

【0239】

103. クロム 2, 3, 2-テトラミンよりなる上記91記載の組成物。

【0240】

104. バナジル (2-ピペリジルエチル) - {3- [(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル} アミン (C1₂) よりなる上記91記載の組成物。

【0241】

105. クロム (2-ピペリジルエチル) - {3- [(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル} アミン (C1)₂ C1よりなる上記91記載の組成物。

【0242】

106. バナジル 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルシクロテトラデカン (C1)₂ よりなる上記91記載の組成物。

【0243】

107. クロム 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルシクロテトラデカン (C1)₂ C1よりなる上記91記載の組成物。

【0244】

108. p- (ホスホノメチル) -DL-フェニルアラニンよりなる上記91記載の組成物。

【0245】

109. 2-アミノ-N- (2- { [3- (2-アミノ-3- (4-ホスホノメチルフェニル) プロパノールイルアミノ] エチル} アミノ) プロピル] アミノ} エチル-3- (4-ホスホノメチルフェニル) プロパミドよりなる上記91記載の組成物。

【0246】

110. 2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) -6, 6'-ジメチルビフェニルよりなる上記91記載の組成物。

【0247】

111. 2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニルよりなる上記91記載の組成物。

【0248】

112. [(3, 5-ジメチルピラゾリル) メチル] [2- (2- { [(3, 5-ジメチルピラゾリル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミンよりなる上記91記載の組成物。

【0249】

113. 4-メチル-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル } -フェニル) アミノ) メチル} フェノールよりなる上記91記載の組成物。

【0250】

114. 3-ニトロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル } -フェニル) アミノ) メチル} フェノールよりなる上記91記載の組成物。

【0251】

115. 4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル } -フェニル) アミノ) メチル} フェノールよりなる上記91記載の組成物。

【0252】

116. 2-アミノ-3- (- (4-ホスホメチルフェニル) -N- (2- {2- [ベンジルアミノ] フェニル} フェニル) プロパミドよりなる上記91記載の組成物。

【0253】

117. マンガン (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニル) (C1)₂ よりなる上記91記載の組成物。

【0254】

118. 鉄 (4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル } -フェニル) アミノ) メチル} フェノール) (C1)₂] C1よりなる上記91記載の組成物。

【0255】

119. バナジウム (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル) C1₂ よりなる上記91記載の組成物。

【0256】

120. ガドリニウム (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル) C1₂] C1よりなる上記91記載の組成物。

【0257】

121. クロム (2- ({ [2- (2- { [2-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ } フェニル) フェニル] アミノ } メチル) フェノール) (C1)₂] C1よりなる上記91記載の組成物。

【0258】

122. (2-アミノエチル) {3- [(2-アミノエチル) メチルアミノ] プロピル } メチルアミンよりなる上記91記載の組成物。

【0259】

123. (2-アミノエチル) {3- [(2-アミノエチル) アミノ] -1-メチルブチル } アミンよりなる上記91記載の組成物。

【0260】

124. (2-ピリジルメチル) {3- [(2-ピリジルメチル) アミノ] プロピル } アミンよりなる上記91記載の組成物。

【0261】

125. [2- (ジメチルアミノ) エチル] (3- { [2- (ジメチルアミノ) エチル] メチルアミノ } プロピル) メチルアミンよりなる上記91記載の組成物。

【0262】

126. 2- [3- (2-アミノエチルチオ) プロピルチオ] エチルアミンよりなる上記91記載の組成物。

【0263】

127. 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラ (2-ピペリジルエチル) シクロテトラデカンよりなる上記91記載の組成物。

【0264】

128. 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラシクロテトラデカンよりなる上記91記載の組成物。

【0265】

129. 2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-ピリジルメチル)ビフェニルよりなる上記91記載の組成物。

【0266】

130. 2- {[(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノールよりなる上記91記載の組成物。

【0267】

131. 2- ({ [2- (2- { [2-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミノ} メチル) フェノールよりなる上記91記載の組成物。

【0268】

132. 連結した直鎖または分枝鎖を有する2, 2'-ジアミノビフェニルのポリアミン誘導体よりなる群から選択されるRMI造影剤として使用するための組成物。

【0269】

133. マンガン(2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-キニリルメチル)ビフェニル)(Cl)₂よりなる上記132記載の組成物。

【0270】

134. [鉄(4-クロロ-2- {[(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール)(Cl)₂] Clよりなる上記132記載の組成物。

【0271】

135. [ガドリニウム(2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-ピリジルメチル)ビフェニル)Cl₂] Clよりなる上記132記載の組成物。

【0272】

136. 該組成物が[(3, 5-ジメチルピラゾリル) メチル] [2- (2- { [(3, 5-ジメチルピラゾリル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミンよりなり；そして合成の該工程が、

約0.015対1の重量比で2, 2'-ジアミノビフェニルおよびアセトニトリルの溶液を形成すること；

約0.0197対1の重量比でN-ヒドロキシメチル(3, 5-ジメチル)ピラゾールを添加混合すること；

該溶液を約3日間室温で攪拌すること；

該溶液をMgSO₄上に乾燥すること；

該溶液を濾過し、減圧下に蒸発乾固させて油状物とすること；

該油状物を酢酸エチルから結晶化すること、

を包含する上記2記載の方法。

【0273】

137. 該組成物が2-アミノ-N- (2- { [3- (2- [2-アミノ-3- (4-ホスホノメチルフェニル) プロパノールイルアミノ] エチル} アミノ) プロピル] アミノ} エチル-3- (4-ホスホノメチルフェニル) プロパミドよりなり；そして合成の該工程が、

それぞれ約52.6%、21%、8.5%および17.7%の重量%でジオキサン、p- (ホスホノメチル) -DL-フェニルアラニン、トリエチルアミンおよびジ-tert-ブチルジカーボネートの第1の溶液を調製すること；

該第1の溶液を約3時間室温で攪拌すること；

該第1の溶液を蒸発させ乾燥してBoc-p- (ホスホノメチル) -DL-フェニルアラニンの第1の油状物を形成すること；

約0.05対1の重量比でDMF中の2, 3, 2-テトラミンの第2の溶液を調製すること；

約0.2対1の重量比で窒素雰囲気下該第1の油状物の精製されたある量を該第2の溶液に添加混合すること；

約 0.1 対 1 の容量比で DMF 中の DPPA の第 3 の溶液を調製すること；

約 0.03 対 1 の重量比で粉末 NaHCO_3 を該第 3 の溶液に添加混合すること；

該第 3 の溶液を約 24 時間攪拌すること；

該第 3 の溶液を酢酸エチルで希釈すること；

該第 3 の溶液をまず 1 N HCl 次いで飽和した NaHCO_3 で洗浄すること；

該第 3 の溶液を乾燥、濾過および蒸発させて Boc-2-アミノ-N-(2-{[3-(2-[2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノールイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル)-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパンアミドの第 2 の油状物を得ること；

それぞれ約 4%、16% および 80% の重量% で該第 2 の油状物、塩化メチレンおよびトリフルオロ酢酸の精製されたある量の第 4 の溶液を調製すること；

該第 4 の溶液を約 30 分間室温で攪拌すること；

該第 4 の溶液を蒸発させてトリフルオロ酢酸塩を得ること；および、

該塩をアンモニアで処理すること、

を包含する上記 2 記載の方法。

【0274】

138. 該疾患がパラクワット誘導細胞死よりなり、そして該組成物がスペルミン、2, 3, 2-テトラミンおよびサイクラムよりなる群から選択される上記 52 記載の方法。

【0275】

139. 該疾患がロテノン誘導細胞死よりなり、そして該組成物が 2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、クロム 2, 3, 2-ピリジン、2, 2, 2-テトラミン、2, 3, 2-diCH₃ およびサイクラムアダマンタンよりなる群から選択される上記 52 記載の方法。

【0276】

140. 該疾患が MP P⁺ 誘導細胞死よりなり、そして該組成物が 2, 3, 2-ピペリジン、サイクラムおよびサイクラムアダマンタンよりなる群から選択される上記 52 記載の方法。

【0277】

141. 該疾患がストレプトゾトシン誘導細胞死よりなり、そして該組成物がスペルミン、2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、2, 3, 2-diCH₃ およびサイクラムよりなる群から選択される上記 52 記載の方法。

【0278】

142. 該疾患がアロキサニ誘導細胞死よりなり、そして該組成物が 2, 3, 2-アダマンタン、2, 3, 2-ピリジン、クロム 2, 3, 2-ピリジン、2, 3, 2-diCH₃ およびサイクラムアダマンタンよりなる群から選択される上記 52 記載の方法。

【0279】

143. 該疾患がアルパース症候群、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、バース病、バッテン病、ベータ酸化障害、カルニチン欠損症、心筋症、COX (チトクローム C オキシダーゼ欠損症)、糖尿病、緑内障、グルタル酸尿症、ハンチントン病、キンズ・セイヤー/CPEO、リー病、レーバー視神経障害/LHON、MELAS、ミトコンドリア心筋症、ミトコンドリア細胞症、ミトコンドリア脳ミオパシー、ミトコンドリアミオパシー、視神経障害、パーキンソン病、末梢神経障害、老年性難聴、呼吸鎖障害：コンプレックス I、II、III、IV および/または V、癲癇および卒中を包含し；そして、該組成物が 2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、2, 2, 2-テトラミン、2, 3, 2-テトラミン、2, 3, 2-diCH₃、サイクラムアダマンタン、バナジウム 2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-イオウ、バナジウムサイクラムアダマンタンおよびサイクラムピペリジンよりなる群から選択される上記 2 記載の方法。

【0280】

144. 哺乳類における骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患および多発性硬化症の治療方法であって、該方法がポリアミン誘導チロシンホスファターゼ阻害剤または

P P A R 部分アゴニスト／部分拮抗剤よりなる群から選択される組成物の有効量を投与することを包含する上記方法。

【0281】

145. 該群が本質的にバナジル2, 3, 2-テトラミン、p-(ホスホノメチル)-DL-フェニルアラニン、2-アミノ-N-(2-{[3-(2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノールイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパミドおよび2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)-N-(2-{2-[ベンジルアミノ]フェニル}フェニル)プロパミドよりなる上記145記載の方法。

【発明を実施するための最良の形態】

【0282】

図1～41は種々の中間体およびその後の本発明のポリアミンの調製に関する反応スキームを示し、図42～46は後述する毒素誘導細菌不活性化に対するポリアミンの作用を示す。

【0283】

生成熱

これ等の製剤のために使用される化合物の選択の理由には、分子の生成熱を用いた一連の計算の結果が含まれる。化合物の相対的安定性は銅、コバルト、鉄、亜鉛、カドミウム、マンガンおよびクロムのような金属と反応した場合に最も安定な金属鎖体をもたらすものを予測するために測定しなければならなかった。これ等の金属は神経学および他の疾患においてそれらが重要であるため、特に関心がもたれるものである。

【0284】

生成熱 (ΔH^0) は化合物のその成分原子からの形成を観察することにより計算される。より低い生成熱ほど化合物はより安定である。この数的処理作業においては、鎖体について計算された生成熱は生物学的系において金属イオンと鎖体を形成する有機化合物の能力と相関していると推定する。結合がより強固に起こるほど、有機分子が選択された金属イオンと相互作用する可能性が高くなる。有機分子の実際の結合能力に関わる他の要因も存在するが、生成熱は有機分子がどのように多様な挙動を示すかを示唆する一助となる。有機分子を変化させることにより、鎖体の生成熱を比較することができ、鎖体の安定性と鎖体の構造との間の相関を求めることができる。有機化合物の代表的な調査による相対的安定性を表Iに、金属鎖体の生成熱を表II～VIIに示す。

【0285】

【表1】

表I 有機化合物の生成熱

化合物	ΔH^0 (Kcal/mol)
2, 3, 2-テトラミン	-18.24
2, 2, 2-テトラミン	-17.09
3, 3, 3-テトラミン	-32.70
N1/N4上での2, 3, 2-メチル化	-13.81
N2/N3上での2, 3, 2-メチル化	-10.35
2, 3, 2-ピペリジン	-32.47
2, 3, 2-ピペラジン	4.33
2, 3, 2-テトライオウ	-26.25
サイクラム	-15.65
サイクラム-メチル化	18.73
サイクラム-アダマンタン	-40.02

【0286】

【表 2】

表II 銅鎖体の生成熱

化合物	ΔH^0 (Kcal/mol)
Cu ₂ , 3, 2-テトラミン	244.10
Cu ₂ , 2, 2-テトラミン	252.36
Cu ₃ , 3, 3-テトラミン	224.16
Cu ₂ , 3, 2-N1/N4上でメチル化	243.98
Cu ₂ , 3, 2-N2/N3上でメチル化	241.42
Cu ₂ , 3, 2-N1/N4上のイソプロピル	207.69
Cu ₂ , 3, 2-N2/N3上のイソプロピル	250.17
Cu ₂ , 3, 2-N2/N3上のジベンジル	314.08
Cu ₂ , 3, 2-テトラメチル	273.85
Cu ₂ , 3, 2-テトライソプロピル	229.83
Cu ₂ , 3, 2-ベンジル化	380.10
Cu ₂ , 3, 2-ピペリジン	255.10
Cu ₂ , 3, 2-ピペラジン	288.68
Cu ₂ , 3, 2-アダマンタン	269.53
Cu ₂ , 3, 2-炭素5/7上のメチル	227.45
Cu ₂ , 3, 2-テトライオウ	210.42
Cuサイクラム	260.20
Cuサイクラム-メチル化	298.97
Cuサイクラム-ベンジル化	405.60
Cuサイクラム-アダマンタン	254.55
Cuサイクラム-イソプロピル	271.59
Cuサイクラム-S4	207.15
Cuサイクレン	285.10
Cuサイクラム3, 3, 3	245.28

【0287】

【表 3】

表III 鉄鎖体の生成熱

化合物	ΔH^0 (Kcal/mol)
Fe ₂ , 3, 2	12. 16
Fe ₂ , 2, 2	37. 16
Fe ₃ , 3, 3	-1. 39
Fe ₂ , 3, 2-N1/N4上でメチル化	-8. 19
Fe ₂ , 3, 2-ピペリジン	-54. 23
Fe ₂ , 3, 2-ピペラジン	-18. 51
Fe ₂ , 3, 2-アダマンタン	-19. 16
Fe ₂ , 3, 2-炭素5/7上のメチル	7. 99
Fe ₂ , 3, 2-テトライオウ	87. 39
Feサイクラム	-5. 75
Feサイクラム-メチル化	-69. 53
Feサイクラム-アダマンタン	-92. 82
Feサイクラム-イソプロピル	-83. 02
Feサイクラム-S4	137. 13
Feサイクレン	17. 76
Feサイクラム3, 3, 3	-31. 73

【0288】

【表4】

表IV 亜鉛鎖体の生成熱

化合物	ΔH^0 (Kcal/mol)
Zn ₂ , 3, 2	355. 75
Zn ₂ , 2, 2	352. 45
Zn ₃ , 3, 3	328. 73
Zn ₂ , 3, 2-N1/N4上でメチル化	336. 55
Zn ₂ , 3, 2-N1/N4上のイソプロピル	316. 18
Zn ₂ , 3, 2-N2/N3上のイソプロピル	330. 81
Zn ₂ , 3, 2-テトラメチル	351. 00
Zn ₂ , 3, 2-ベンジル化	478. 96
Zn ₂ , 3, 2-ピペラジン	351. 70
Zn ₂ , 3, 2-炭素5/7上のメチル	342. 21
Zn ₂ , 3, 2-テトライオウ	329. 15
Znサイクラム	358. 25
Znサイクラム-メチル化	388. 64
Znサイクラム-ベンジル化	485. 39
Znサイクラム-アダマンタン	347. 52
Znサイクラム-イソプロピル	330. 81
Znサイクラム-S4	339. 04
Znサイクラム3, 3, 3	351. 89

【0289】

【表5】

表V マンガン鎖体の生成熱

化合物	ΔH^0 (Kcal/mol)
Mn ₂ , 3, 2	266.79
Mn ₂ , 2, 2	235.44
Mn ₃ , 3, 3	194.42
Mn ₂ , 3, 2-テトライオウ	264.50
Mnサイクラム	215.97
Mnサイクラム-メチル化	198.40
Mnサイクラム-S4	248.57

【0290】

【表6】

表VI コバルト鎖体の生成熱

化合物	ΔH^0 (Kcal/mol)
Co ₂ , 3, 2	-1250.81
Co ₂ , 2, 2	-1236.41
Co ₃ , 3, 3	-1265.92
Co ₂ , 3, 2-N1/N4上でメチル化	-1269.13
Co ₂ , 3, 2-ピペリジン	-1300.69
Co ₂ , 3, 2-アダマンタン	-1250.92
Co ₂ , 3, 2-炭素5/7上のメチル	-1268.45
Co ₂ , 3, 2-テトライオウ	-1258.52
Coサイクラム	-1187.9
Coサイクラム-メチル化	-1265.64
Coサイクラム-イソプロピル	
Coサイクラム-S4	-1265.56

【0291】

【表7】

表VII カドミウム鎖体の生成熱

化合物	ΔH^0 (Kcal/mol)
Cd ₂ , 3, 2	393.21
Cd ₂ , 2, 2	401.00
Cd ₃ , 3, 3	382.04
Cd ₂ , 3, 2-N1/N4上のイソプロピル	366.86
Cd ₂ , 3, 2-N2/N3上のイソプロピル	376.40
Cd ₂ , 3, 2-ピペリジン	374.06
Cd ₂ , 3, 2-アダマンタン	354.51
Cd ₂ , 3, 2-テトライオウ	357.79
Cdサイクラム	411.95
Cdサイクラム-イソプロピル	376.40
Cdサイクラム-S4	356.13

【0292】

【表8】

表VIII クロム鎖体の生成熱

化合物	ΔH^0 (Kcal/mol)
Cr 2, 3, 2	398.73
Cr 2, 3, 2-N1/N4上のイソプロピル	379.87
Cr 2, 3, 2-ピペリジン	403.22
Cr サイクラム	399.99
Cr サイクラム-イソプロピル	439.05

【0293】

本表のデータは後述する実施例19～24中に記載の通り、分子の種々の構造的特徴を比較することにより分析することができる。

【0294】

本発明の化合物の調製

本発明には多くの化合物を記載しているが、一般的には本発明の化合物は原料である式のジまたはテトラミンを変換することにより得られる。

【0295】

種々の反応を用いて化合物を調製した。化合物1は親核置換反応、次いで遊離のアミンのHCl塩への変換により調製した。アミンは一般的用途の反応であるジアルキルハライドの置換において親核物質として作用する。化合物2もまた親核置換反応を含み、今回は塩基性溶液中で行われ、保護／脱保護の過程も合成に含めた。テトラミンのアルキル化のためにアミンを保護するためのアセチル基の使用を検討した。

【0296】

化合物3および4は1, 3-ジアミノプロパンを親核物質として用いながらピペリジンまたはピペラジンに対して α 炭素上で置換が起こるように合成した。 β 位は特にこの種の分子において親核攻撃に感受性である。他のヘテロ環部分は、この様式において適切な β エチルヘテロ環を原料として、同様の方法で加えてよい。

【0297】

親核置換反応においてアルキルハライドを攻撃するためにアミンを使用することの意味もまた6および14の形成において検討した。プロモアダマンタンの1位は予測よりもはるかに反応性が高く、従ってアダマンタン部分をこの様式で多くのアミンに付加した。化合物7は、生成物の高収率を達成するために親核物質と親電子物質の性質を本発明者等が逆にしたため、既存の化合物の新しい調製を含んでいる。記載した場合においては、1, 3-置換部分はアルキルハライドであるのに対し、アミンは末端窒素の形成のために使用する。

【0298】

化合物8および9は以前に報告されている(8について)イミン形成反応とその後の還元代わりに、置換反応を用いて調製した。ピリジン環上の α 炭素は形成される何れかの中間体も共鳴安定化を示すため極めて反応性が高い。これは一般的方法であり、多くの他の芳香族複素環もこの様式で付加することができる。

【0299】

本発明者等は、親電子物質の2-クロロエチルアミンを用いて11を調製するために親核置換反応を引き続き利用した。ここでもまた、このスキームは置換反応を行うために用いたアミン上の β 炭素の高い反応性を説明するものである。2-クロロエチルアミンはを多くのアミンに付加して対称ではない多くを含む他のテトラアミンを形成してよい。

【0300】

化合物13は3を合成するために用いたものと同様の様式で調製した。出発物質のアミンは個々ではマクロ環のサイクラムである。この反応は置換が明らかにテトラミンをもたらすため、これ等のスキームにおいてマクロ環を用いることの利点を説明している。化合物15はアルキルハライドを攻撃する親核物質としてサイクラムのアニオンを用いながら

強塩基条件下に調製した。明らかに如何なる第 1 アルキルハライドもこの手順において置換することができた。ホスフィンもまた化合物 16 の場合と同様、これ等の分子に組み込むことができる。この分子はアミンを原料とする付加／還元の手順を用いることにより調製した。この反応は本明細書に含まれる如何なる数量のアミンに対しても使用できる。これは分子の内部の位置に酸素が取り込まれる化合物 17 の調製のために行った。

【0301】

化合物 1～17 は金属鎖体を形成するために使用することができる。例にはバナジウム鎖体 18、20 および 22 の調製が含まれ、個々では、2, 3, 2-テトラミンをバナジウム前駆体で処理することによりそのバナジウム鎖体に変換する。化合物 19、21 および 23 はクロム前駆体を原料として同様の操作法で調製した。銅、コバルト、鉄、マンガンのようなどのような数量の金属鎖体も、化合物 1～17 から、これ等の化合物を適切な金属塩で処理し、その後金属鎖体を単離することにより調製することができる。

【0302】

化合物 24 は本作業により調製されたチロシンホスファターゼ阻害剤分子である。これはまた保護－置換－脱保護の手順を経てポリアミンに結合されており、これにより 25 および 35 が単離される。これ等の新しい化合物には、ポリアミン骨格部分とチロシンホスフェート部分の両方が含まれる。

【0303】

化合物 26 はポリアミン化合物にビフェニル部分を組み込む。この化合物はクロロメチル化ピリジンとのビフェニル前駆体の親核置換反応により調製される。複素環ピリジンの α 部分は特に反応性が高く、本発明者等はこの事実を 26 の合成において利用している。

【0304】

関連化合物 27 は 2 段階工程において調製し、まずイミンを形成し、これを単離し精製し、その後還元する。この二段階反応の手順はまた、適切に置換された複素環および置換されたビフェニルから 28、30、31、32、33 および 34 を調製するためにも使用する。大多数の他のイミンも同様の一連の工程手順を用いて形成し、所望のアミンに変換することができる。

【0305】

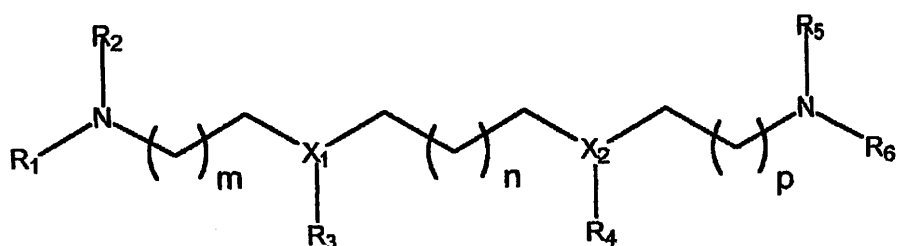
化合物 29 はその反応におけるヒドロキシメチルピラゾール、置換ビフェニルから脱離基としてヒドロキシ基を用いながら特殊な親核置換により合成した。

【0306】

化合物 36～40 は上記した化合物から調製した金属鎖体である。これ等の Mn、Fe、V、Gd および Cr 鎖体は金属イオンへの電子供与体としての化合物 24～35 の利用を代表するものである。多数の他の金属鎖体も調製することができる。

【0307】

【化 17】

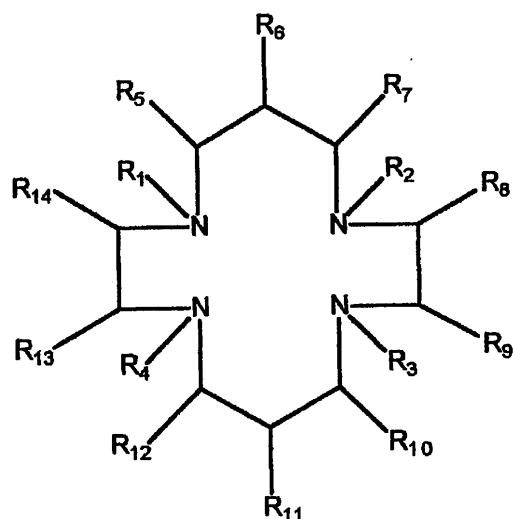


【0308】

または

【0309】

【化 18】



【0310】

(式中AおよびBは等しく水素であるかアルキルであり、そしてm、n、およびpは同じかまたは異なる)は変換に影響する条件下にアルキルハライドでこれ等の化合物を処理することにより相当するN置換化合物となる。

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、アミノ酸、グルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、ホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレン、 $-(CH_2)_n[XCH_2)_n]NH_2$ 、ただし $n=3\sim6$ であり、 X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n-$ となる複素環、ただし $n=3\sim6$ であり X =窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

M、n および p は同じかまたは異なっていて、炭素原子3～12個の可変長の架橋基であり、

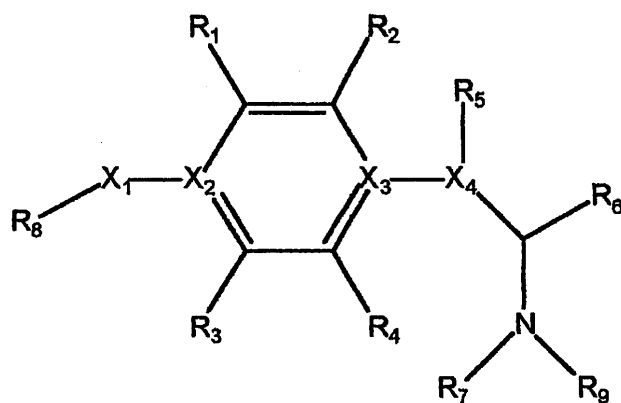
X_1 および X_2 は同じかまたは異なっていて、窒素、イオウ、リンおよび炭素である。

【0311】

従って、第2の特徴において、本発明は下記式：

【0312】

【化19】



【0313】

(式中、 $R_1 - R_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_7 および R_8 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_9 は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n = 3 \sim 12$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 12$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

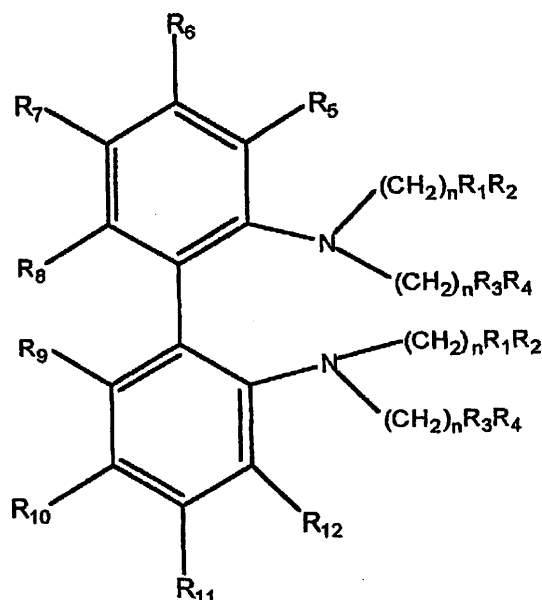
$X_1 - X_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、窒素、イオウ、リンまたは炭素である) の化合物、

【0314】

または、下記式：

【0315】

【化20】



【0316】

(式中、 $R_1 - R_4$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3, 5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし $n=3 \sim 6$ であり、X=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_1 および R_2 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ - となる複素環、ただし $n=3 \sim 6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

R_5 および R_5 は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、3, 5-ジメチルピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、または、 R_3 および R_4 が一緒になって $(CH_2 XCH_2)_n$ - となる複素環、ただし $n=3 \sim 6$ でありX=窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

$R_5 \sim R_{12}$ は同じかまたは異なっていて、そして、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシル、チオール、アミノ酸、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、キノリン、フェノール、4-X-フェノールおよび5-X-フェノール、ただしX=クロロ、ブロモ、ニトロ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシであるもの；グルタチオン、ホスフェート、ホスホネート、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、スクシネート、アセチル-L-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイド、ポリフェノール性フラボノイド、 $-(CH_2)_n [XCH_2)_n] NH_2$ 、ただし

$n = 3 \sim 6$ であり、 $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるもの、または、 R_5 および R_6 が一緒になって $(CH_2 X CH_2)_n -$ となる複素環、ただし $n = 3 \sim 6$ であり $X =$ 窒素、イオウ、リンまたは炭素であるものである。

N は $0 \sim 10$ の値の整数である) の化合物に関する。

【0317】

2, 3, 2-テトラミンの一部の形態は2および6の場合に該当するとおり、種々の基上に付加する前に保護することが必要である場合がある。サイクロム型分子の場合は、親核置換反応を一般的に用いることにより化合物を調製した(化合物10~15)。

【0318】

化合物2、3、4、6、9、13、14、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、32、33、34、35、36、37、38、39、40は本発明において最初に調製された。本明細書に記載する既知化合物のうち、大部分(5、7、8、10、11、12、15、26、30、31)は文献記載の方法とはかなり異なる様式で調製されている。更に、本発明に含まれるが実施例として使用されていない化合物の多くは以前に何れかにおいて調製されたことがあるものではなく、本発明の部分として最初に調製されるものである。

【0319】

塩基化合物1, 3-ビス-[(2'-アミノエチル)アミノ]プロパン、1、は文献記載の方法と同様にして調製した(Van Alphen J., 1936)。しかしながら、元の文献の調製方法においては、生成物の純度を大きく低下させる不純物が検出されている。その後の調製方法では純粋な生成物を得るための多くの修正が施されている。この問題点は本発明者等によれば、極めて高い純度の単一の生成物をもたらす塩酸塩を用いる精製手段を開発することにより克服された。

【0320】

新規化合物2、([2-(メチルエチルアミノ)エチル](3-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}プロピル)アミン)を調製するためには、より反応性の高い末端窒素1および4の保護をそのアセチル誘導体として行った後に窒素2および3のメチル化を行った。KOHを用いたアセチル基の脱保護により所望の化合物を得た。

【0321】

化合物3((2-ピペリジルエチル)-{3-[(2-ピペリジルエチル)アミノ]プロピル}アミン)および4((2-ピペラジニルエチル)-{3-[(2-ピペラジニルエチル)アミノ]プロピル}アミン)は1-(2-クロロエチル)ピペリジン(3を得る場合)または1-(2-クロロエチル)ピペラジン(4を得る場合)との1, 3-ジアミノプロパンの親核置換反応を介して同様の様式で製造した。多くの他のテトラミンもアミンの性質の異なる同様の反応を介して入手できる。

【0322】

(2-アミノエチル){3-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]プロピル}メチルアミン、5、は既知化合物である(Barefield E. K. et al., 1976)が、本発明においては新規な方法で調製した。本発明者等の化合物の物理的特性は文献記載のものとは合致していないが、文献記載のNMRデータは化合物の構造と全く合致していないのに対し、本発明者等のNMRおよび質量スペクトルデータは組成物と合致している。

【0323】

化合物6、[2-(ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ)エチル](3-{2-(ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ)エチル}アミノ}プロピル)アミン、および、化合物14、1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルシクロテトラデカンと同様の方法で調製した。適切なアミンを用いた1-ブromoアダマンタンの直接アミノ化(Krumkals, E. V. et al., 1968)により純粋な生成物を得た。

【0324】

化合物 7、(2-アミノエチル) {3-[(2-アミノエチル) アミノ] -1-メチルブチル} アミンは以前に N, N'-ビス(クロロアセチル)-2, 4-ペンタンジアミンとメチルアミンの反応により調製されている(Mikukami F., 1975)。本発明者等は化合物 1 について用いたものと同様の操作法に従って完全に異なった方法で化合物を調製した。

【0325】

(2-ピリジルメチル) {3-[(2-ピリジルメチル) アミノ] プロピル} アミン、8、は既知化合物であるが文献記載の方法とは全く異なる操作法により調製した。ピリジン-2-カルボキシアルデヒドと 1, 3-プロパンジアミンのシッフ塩基縮合とその後の還元反応(Fischer H. R. et al., 1984)の2段階工程を経て本化合物を製造する代わりに、本発明者等は 1, 3-プロパンジアミンによるピコリルクロリドの親核置換を介して直接調製した。これにより、本発明者等は 1 段階工程を使用したため、より高い全体的収率が得られた。

【0326】

新規化合物 9、メチル(3-[メチル(2-ピリジルメチル) アミノ] プロピル) (2-ピリジルメチル) アミン、の調製は、8を合成するために使用したものと同様の様式において実施した。生成物は高純度であり、その分析データは所望の構造と合致していた。

【0327】

化合物 10、[2-(ジメチルアミノ) エチル] (3-{[2-(ジメチルアミノ) エチル] メチルアミノ} プロピル) メチルアミン、は、文献記載の操作法(Golub G. et al., 1992)により調製し、合成により純粋な生成物が高収率で得られた。文献は化合物の物理学的データを示していないが、本発明者等の結果は化合物の構造と合致している。

【0328】

2-[3-(2-アミノエチルチオ) プロピルチオ] エチルアミン、11、は既知化合物(Hay R. W. et al., 1975)であるが、本発明では新しい操作法で調製した。2-クロロエチルアミンによる 1, 3-ジメルカプトプロパンの親核置換により報告されているものと同じ物理学的特性を有する 11 が形成した。

【0329】

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラメチルシクロテトラデカン、12、の調製は文献記載の方法と同様にして行った(Barefield K. et al., 1973)。この化合物の分析データは以前に観察されているものと合致している。

【0330】

化合物 13、1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラ(2-ピペリジルエチル)シクロテトラデカン、は化合物 4 の調製のために使用した方法と同様な様式の親核置換を介してサイクロムから調製した。他の多くのサイクロム誘導体もこの種の反応を用いて調製できる。

【0331】

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラエチルシクロテトラデカン、15、は既知化合物(Oberholzer M. R. et al., 1995)であるが、本発明においては同じ試薬を用いるが異なる反応条件および精製工程を用いた変法により調製した。

【0332】

化合物 16 は窒素原子 2 個の変わりに分子にリンを取り込んだ新規化合物である。この内部置換は付加/還元工程を介して行い、所望により酸素または他のドナーを含むように変更できる。

【0333】

化合物 17 である 3-(3-(2-アミノエトキシ) プロポキシ) プロピルアミンは 2, 3, 2-テトラミンの窒素原子 2 個の変わりに分子内に酸素を取り込んだ新規化合物で

ある。この内部置換はジアルコキシドおよびジアルキルハライドを原料としたWilliamson型の化学反応により行う。

【0334】

新規バナジウム鎖体18、20および22はバナジウム前駆体と適切な原料とを混合することによる直接的な方法で行う。新規クロム鎖体19、21および23はクロム前駆体を用いて同様の様式で調製する。

【0335】

化合物24であるp-(ホスホノメチル)-DL-フェニルアラニンはp-シアノベンジルブロミドを原料とする6段階工程で調製される既知化合物(Marseigne, I. et al., 1988)である。この化合物はブチルアミンの水溶液で24を処理し、その後沈殿させることによりブチルアミン塩に変換した。この化合物の多くの他の塩が調製可能であり、それらは全て実質的に変更された特性を有する。

【0336】

化合物24は化合物25である2-アミノ-N-(2-{[3-(2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノールイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパミドの調製のための前駆体の1つとして、カルボン酸基の活性化後の2, 3, 2-テトラミン、1、とのBoc-保護24との反応により使用した。この新規化合物25はテトラミン骨格内にチロシンホスフェート阻害剤基を取り込んでいる。化合物24は新規なポリアミン化合物を形成するために本明細書に記載したアミンの何れの数量に対して添加することもできる。2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-ピリジルメチル)ビフェニル、26、は以前に報告されている(Malachowski M. R. et al., 1999)。新規化合物27、2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-ピリジルメチル)-6, 6'-ジメチルビフェニルは、ビフェニル環への別の置換基、この場合は6, 6'-位におけるメチル基の取り込みの例を示している。これにより環は更に強制的に平面から外らされる。化合物27は置換ベンゼンのUllmanカップリングとその後の接触水素化およびアミンの2-ピリジンカルボキシアルデヒドおよびNaBH₄との反応を含む2段階工程により製造される。

【0337】

新規化合物28である2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-キニリルメチル)ビフェニルは、2, 2'-ジアミノビフェニルおよび2-キノリンカルボキシアルデヒドを原料とする置換排除経路を介した中間体イミンの形成により調製した。この反応の後、NaBH₄を用いた還元を行う。化合物28はピリジン環がより大型のキノリン環に置き換わっている化合物26に関連する新規化合物である。

【0338】

化合物29である[(3, 5-ジメチルピラゾリル)メチル][2-(2-{[(3, 5-ジメチルピラゾリル)メチル]アミノ}フェニル)フェニル]アミンは今回初めて調製されたものであり、原料として2, 2'-ジアミノビフェニルおよび3, 5-ジメチル-N-ヒドロキシメチルピラゾールを用いながら、親核置換経路を介してピラゾール環を取り込んでいる。化合物30である2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ)フェニル}フェニル)アミノ)メチル}フェノールはシッフ塩基の調製とその後のナトリウムボロハイドライドを用いた還元により形成される既知化合物である(Goodwin A. et al., 1960)。

【0339】

ビフェニルの2環が異なる基で置換されるように低対称型のポリアミン化合物を作成することも価値あることである。化合物31である2-({ [2-(2-{[2-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ}フェニル)フェニル]アミノ}メチル)フェノールは窒素3個および酸素1個を含む既知化合物である(Melby L. R. et al., 1975)。フェノール環が4位でCH₃により置換されている31の誘導体により新規化合物32である4-メチル-2-{ [(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ)フェニル}フェニル)アミノ)メチル}フェノールが得られる。この化合物はN-(2-

ピリジルメチル) - 2, 2'-ジアミノビフェニルと置換サリチルアルデヒドの反応により形成した。

【0340】

化合物33である3-ニトロ-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ)フェニル]-フェニル)アミノ)メチル}フェノールは32のために使用したのと同じポリアミンでニトロ置換サリチルアルデヒドを処理することにより同様の様式で合成し、34である4-クロロ-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ)フェニル]-フェニル)アミノ)メチル}フェノールは適当なクロロ置換前駆体化合物を用いて調製する。この付加-排除-還元の手順は多数の置換サリチルアルデヒドを得るために利用することができる。

【0341】

化合物35である2-アミノ-3-(-(4-ホスホノメチルフェニル)-N-(2-{2-[ベンジルアミノ]フェニル}フェニル)プロパミドはチロシンホスフェート阻害剤およびビフェニル環の要素を取り込むことにより、ポリアミンを形成している。35はN-(2-ピリジルメチル)-2, 2'-ジアミノビフェニルをBoc-保護アミノ酸分子24と反応させ、その後酸で脱保護することにより調製した。ビフェニル骨格を取り込んだ多くの関連ポリアミンをこの様式で調製することができる。

【0342】

上記した例の種々の金属鎖体を調製した。化合物36は置換反応においてMnCl₂と2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-キニルメチル)ビフェニル(28)との反応により得た。化合物37はFeCl₃の反応を介して34との鎖体に鉄を取り込んでおり、38は化合物26にVCl₂を反応させることにより形成した。ガドリニウム鎖体39はGdCl₃との26の反応により調製した。化合物40は30とCrCl₃との反応により調製し、クロム鎖体とした。化合物1~17および24~35と反応する多くの他の金属、例えば銅、コバルト、テクネチウムおよび他の遷移金属も、容易に新規金属鎖体を与えるものである。

【0343】

化合物1~40は図1~40および実施例1~40に相当する。

【0344】

以下の実施例は本発明の範囲に含まれる化合物を説明するものであり、その数量を限定するものではない。

【実施例1】

【0345】

1, 3-ビス-[(2'-アミノエチル)-アミノ]プロパン[図1]

1, 3-ジブロモプロパン15gおよび無水EtOH50mlの混合物を1, 2-ジアミノエタン水和物25gにゆっくり添加した。混合物は即座に温暖化した。次にこれを1時間50℃で加温し、KCl20gを添加し、加熱を30分間継続した。混合物をKBrと濾別し、減圧下に蒸留した。残存物は分離した2層を形成した。上層を蒸留したところ、生成物は115~116℃(1mm)の沸点を有していた。6M HClを添加することにより遊離のアミンをその4塩酸塩に変換することにより化合物を更に精製した。塩の融点は278~283℃であった。これをNH₄OHによる処理によりその遊離のアミンに逆変換した。質量スペクトル分析によればm/e=160であった。¹H NMR(CDCl₃): δ 1.26(6H, s), 1.60(2H, quin), 2.60(4H, t), 2.71(8H, t)。

【実施例2】

【0346】

[2-(メチルエチルアミノ)エチル](3-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}プロピル)アミン[図2]

マグネシウム粉0.37g(0.0155モル)、1, 3-ビス-[(2'-アミノエチル)-アミノ]プロパン5.0g(0.031モル)、ベンゼン50mLおよび塩化ア

セチル 3.76 g (0.047 モル) の混合物を 2 時間還流下に加熱する。反応混合物をアイスバス中に冷却し、液体部分を分液漏斗中に傾瀉する。フラスコ中の残存物をエーテルで 50 mL ずつ 2 回洗浄し、エーテル性溶液を氷上に注ぎ込む。その後、エーテル-水混合物を分液漏斗中でベンゼン溶液に添加し、分離する。有機相を 5 % 重炭酸ナトリウム 50 mL で 1 回、水で 1 回洗浄し、 CaCl_2 上に乾燥する。溶液を濾過し、さらに精製することなく使用する。

【0347】

N, N-ジメチルホルムアミド 75 mL 中の上記で製造したアセチル化 2, 3, 2-テトラミン 5.0 g (8.67 ミリモル) および水素化ナトリウム 2.0 g (80.7 ミリモル) の磁気攪拌混合物を 3 時間 N_2 下に 60 °C で加熱した。得られた混合物をヨードメタン 19.8 g (0.164 モル) で処理し、50 °C で攪拌した。50 °C で 24 時間後、反応混合物を 95 % EtOH の添加によりクエンチングした。揮発物を減圧下に除去し、水 50 mL を残存物に添加した。生成物をクロロホルムで 50 mL ずつ 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を順に水および NaCl で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上に乾燥し、濃縮して黄色味があった油状物 6.3 g を得た。油状物を溶離剤として 1 : 4 ヘキサン-酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、油状物としてアセチル化 [2-(メチルエチルアミノ)エチル] (3-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}プロピル)アミンを得た。

【0348】

アセチル化 [2-(メチルエチルアミノ)エチル] (3-{[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ}プロピル)アミン 3.0 g (4.54 ミリモル)、水酸化カリウム 10.0 g (0.178 モル)、メタノール 70 mL および水 15 mL の攪拌溶液を 24 時間還流下に加熱した。メタノールを減圧下に除去し、生成物をエーテル 2 × 50 mL 中に抽出した。合わせた抽出物を NaCl で洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、真空下に濃縮した。粗製の混合物を溶離剤として 5 : 1 ヘキサン-酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を蒸発させた後、無色の油状物として生成物 0.79 g (71 %) を得た。質量スペクトル分析によれば $m/e = 244$ であった。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.03 (12 H, d), 1.26 (6 H, s), 1.60 (2 H, quin), 2.60 (4 H, t), 2.71 (8 H, t), 3.23 (2 H, m)。

【実施例 3】

【0349】

(2-ピペリジルエチル) - {3-[(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル} アミン [図 3]

1, 3-ジアミノプロパン 0.5 g (6.75 ミリモル) および無水 EtOH 50 mL の混合物に NaOH 1.62 g (40.5 ミリモル) を添加した。この溶液に EtOH 50 mL 中の 1-(2-クロロエチル)ピペリジン 2.48 g (13.45 ミリモル) を 30 分かけて滴加した。溶液を 24 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残存物を CH_2Cl_2 2 × 50 mL で抽出し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、蒸発乾固した。HCl を添加することによりその塩酸塩に変換することにより化合物を精製した。塩の融点は $> 300^\circ\text{C}$ であった。 NH_4OH で処理することによりその遊離のアミンに逆変換した。得られた油状物 (1.04 g, 52 %) を分析した。質量スペクトル分析によれば $m/e = 297$ ($\text{M}^+ + 1$) であった。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.40-1.82 (14 H, m), 2.40-2.58 (14 H, quin), 2.60-2.72 (10 H, m)。

【実施例 4】

【0350】

(2-ピペラジニルエチル) - {3-[(2-ピペラジニルエチル) アミノ] プロピル} アミン [図 4]

1, 3-ジアミノプロパン 0.5 g (6.75 ミリモル) および無水 EtOH 50 mL の混合物に NaOH 1.62 g (40.5 ミリモル) を添加した。この溶液に EtOH 50 mL 中の 1-(2-クロロエチル)ピペリジン 2.48 g (13.45 ミリモル) を 3

0分かけて滴加した。溶液を24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残存物を CH_2Cl_2 $2 \times 50\text{ mL}$ で抽出し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、蒸発乾固した。 HCl を添加することによりその塩酸塩に変換することにより化合物を精製した。塩の融点は $> 300^\circ\text{C}$ であった。 NH_4OH で処理することによりその遊離のアミンに逆変換した。得られた油状物(0.82 g、41%)を分析した。質量スペクトル分析によれば $m/e = 299 (M^+ + 1)$ であった。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: δ 1.40–1.82 (10H, m), 2.42–2.55 (14H, quin), 2.58–2.77 (10H, m)。

【実施例5】

【0351】

(2-アミノエチル) {3-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]プロピル}メチルアミン [図5]

EtOH 50 mL中のN, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン1.0 g (0.0128モル)の溶液に EtOH 50 mL中の2-クロロエチルアミン2.96 g (25.6ミリモル)の溶液を40分間かけて滴加した。溶液を20時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残存物を CH_2Cl_2 $2 \times 50\text{ mL}$ で抽出し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、蒸発乾固した。得られた油状物(1.52 g、63%)を蒸留した(沸点 $145-148^\circ\text{C}$ 、1 mm)。質量スペクトル分析によれば $m/e = 189 (M^+ + 1)$ であった。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: δ 1.20 (4H, s), 1.60 (2H, quin), 2.29 (6H, s) 2.57 (4H, t), 2.73 (8H, t)。

【実施例6】

【0352】

[2-(ビスクロ[3.3.1]ノン-3-イルアミノ)エチル] (3-{2-(ビスクロ[3.3.1]ノン-3-イルアミノ)エチル}アミノ)プロピルアミン [図6]

1-ブロモアダマンタン0.06モルおよびアセチル化2, 3, 2-テトラミン0.30モルの混合物を6時間 215°C でステンレス製のボンベ中に加熱した。生成物を 2 NHCl 250 mLおよびエーテル200 mLの混合物中に注ぎ込んだ。水層を分離し、50% NaOH 水200 mLでアルカリ性にした。混合物をエーテルで抽出し、抽出物を K_2CO_3 上に乾燥し、蒸発させて油状物(1.32 g、33%)を得た。質量スペクトル分析によれば $m/e = 406$ であった。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: δ 1.24–1.30 (4H, s), 1.50–2.12 (32H, m), 2.62 (4H, t), 2.75 (8H, t)。

【実施例7】

【0353】

(2-アミノエチル) {3-[(2-アミノエチル)アミノ]-1-メチルブチル}アミン [図7]

2, 4-ジブロモペンタン2.34 g (10ミリモル)および無水 EtOH 50 mLの混合物を1, 2-ジアミノエタン水和物1.2 g (20ミリモル)にゆっくり添加した。混合物は即座に温暖化した。その後1時間 50°C に加熱し、 KCl 10 gを添加し、30分間加熱を継続した。混合物を KBr と濾別し、減圧下に蒸留した。 HCl を添加することによりその塩酸塩に変換することにより化合物を精製した。塩の融点は $> 300^\circ\text{C}$ であった。 NH_4OH で処理することによりその遊離のアミンに逆変換した。油状物(1.28 g、68%)の質量スペクトル分析によれば $m/e = 188$ であった。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: δ 1.12 (6H, d), 1.30–1.37 (6H, s), 1.60 (2H, t), 2.60 (2H, m), 2.74 (8H, t)。

【実施例8】

【0354】

(2-ピリジルメチル) {3-[(2-ピリジルメチル)アミノ]プロピル}アミン [図8]

EtOH 50 mL中の1, 3-ジアミノプロパン1.0 g (0.0135モル)の溶液に水25 mL中の2-クロロメチルピリジン4.43 g (27.0ミリモル)の溶液を添

加した。pHが9に達するまで10%NaOHを添加した。溶液を室温で攪拌し、NaOHを添加してpHを8~9に3日間に渡り保持した。溶媒を蒸発させ、残存物をCH₂Cl₂ 3×30mLで抽出し、Na₂SO₄上に乾燥し、蒸発乾固した。得られた油状物(2.63g、76%)を分析した。質量スペクトル分析によればm/e=257(M⁺+1)であった。¹H NMR(CDCl₃): δ 1.60 (2H, quin), 2.62 (4H, t), 4.06 (4H, s), 7.15-7.80 (6H, m), 8.44-8.63 (2H, d)。

【実施例9】

【0355】

メチル(3-[メチル(2-ピリジルメチル)アミノ]プロピル)(2-ピリジルメチル)アミン[図9]

EtOH 50mL中のN,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン1.0g(0.0128モル)の溶液に水25mL中の2-クロロメチルピリジン4.19g(25.6ミリモル)の溶液を添加した。pHが9に到達するまで10%NaOHを添加した。溶液を室温で攪拌し、NaOHを添加してpHを8~9に3日間に渡り保持した。溶媒を蒸発させ、残存物をCH₂Cl₂ 3×30mLで抽出し、Na₂SO₄上に乾燥し、蒸発乾固した。得られた油状物(2.69g、74%)を分析した。質量スペクトル分析によればm/e=285(M⁺+1)であった。¹H NMR(CDCl₃): δ 1.55 (2H, quin), 2.30 (6H, s), 2.58 (4H, t), 3.75 (4H, s), 7.07-7.85 (6H, m), 8.50-8.62 (2H, d)。

【実施例10】

【0356】

[2-(ジメチルアミノ)エチル](3-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ}プロピル)メチルアミン[図10]

2,3,2-テトラミン1.0g(6,23ミリモル)、ギ酸10mL、37%ホルムアルデヒド10mLおよび水1mLの溶液を20時間還流した。溶媒を蒸発させ、溶液を3MNaOHで塩基性にし、CH₂Cl₂ 3×30mLで抽出し、Na₂SO₄上に乾燥し、蒸発乾固した。得られた油状物(0.88g、58%)を分析した。質量スペクトル分析によればm/e=244(M⁺+1)であった。¹H NMR(CDCl₃): δ 1.62 (2H, quin), 2.24-2.30 (18H, s), 2.60 (4H, t), 2.71-2.75 (8H, t)。

【実施例11】

【0357】

2-[3-(2-アミノエチルチオ)プロピルチオ]エチルアミン[図11]

EtOH 50mL中の1,3-ジメルカプトプロパン1.0g(0.0128モル)の溶液に水10mL中のNaOH 1.48gの溶液を添加した。溶液にEtOH 25mL中の2-クロロエチルアミン214g(18.48ミリモル)を添加した。溶液を8時間還流した。溶媒を蒸発させ、残存物をCH₂Cl₂ 3×25mLで抽出し、Na₂SO₄上に乾燥し、蒸発乾固した。得られた油状物を165-173(1mm)で蒸留し、1.81g、73%を得た。質量スペクトル分析によればm/e=194であった。¹H NMR(CDCl₃): δ 1.48 (4H, s), 2.34-2.86 (14H, m)。

【実施例12】

【0358】

1,4,8,11-テトラアザ-1,4,8,11-テトラメチルシクロテトラデカン[図12]

シクラム1.0g(0.005モル)、ギ酸5.3mL、37%ホルムアルデヒド4.5mLおよび水1mLを含む溶液を18時間還流した。反応混合物を水6mLとともにビーカーに移し、アイスバス中に5℃に冷却した。攪拌しながらNaOH濃溶液をゆっくり添加し、pHを>12にした。添加中、温度を25℃より下に保持し、その後CH₂Cl₂ 3×30mLで抽出し、Na₂SO₄上に乾燥し、蒸発乾固した。得られた油状物(0

98 g、71%)を分析した。質量スペクトル分析によれば $m/e = 256$ であった。 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta 1.68 (4\text{H, quin}), 2.22 (12\text{H, s}), 2.64 (8\text{H, t}), 2.75 (8\text{H, t})$ 。

【実施例13】

【0359】

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラ(2-ピペリジルエチル)シクロテトラデカン [図13]

CH_2Cl_2 25 mL中のシクラム0.5 g (2.5ミリモル)の溶液に水25 mL中の NaOH 0.8 gの溶液を添加した。 CH_2Cl_2 25 mL中の1-(2-クロロエチル)ピペリジン1.83 g (9.98ミリモル)の溶液を室温で滴加した。攪拌を24時間継続した。溶媒を蒸発させ、残存物を CH_2Cl_2 3×50 mLで抽出し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、蒸発乾固した。得られた油状物(0.725 g、45%)を分析した。質量スペクトル分析によれば $m/e = 646 (M^+ + 1)$ であった。 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta 1.28 (8\text{H, q}), 1.46-1.72 (24\text{H, m}), 1.72 (4\text{H, m}), 2.42-2.80 (24\text{H, m}), 2.64 (8\text{H, t}), 2.75 (8\text{H, t})$ 。

【実施例14】

【0360】

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3.3.1] ノン-3-イルシクロテトラデカン [図14]

EtOH 50 mL中のシクラム0.5 g (2.5ミリモル)に、 EtOH 50 mL中の1-ブロモアダマンタン2.15 g (10.0ミリモル)を30分間かけて滴加した。溶液を還流下に加熱し、20時間加熱した。溶液を減圧下に蒸発させ、 CH_2Cl_2 3×35 mLで抽出し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、蒸発乾固した。得られた油状物(0.53 g、31%)を分析した。質量スペクトル分析によれば $m/e = 690 (M^+ + 1)$ であった。 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta 1.24-1.58 (56\text{H, m}), 1.66 (4\text{H, quin}), 2.62 (8\text{H, t}), 2.70 (8\text{H, t})$ 。

【実施例15】

【0361】

1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラエチルシクロテトラデカン [図15]

DMF 50 mL中のシクラム1.0 g (5.0ミリモル)の攪拌溶液に NaH 4.0 g (0.1モル)を少しずつ添加した。溶液を3時間60℃で窒素下に加熱した。ヨードエタン3.12 g (20ミリモル)を1回に添加した。溶液を18時間60℃で加熱した。反応混合物を95% EtOH でクエンチングし、 CH_2Cl_2 3×35 mLで抽出し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、蒸発乾固した。得られた油状物を酢酸エチル/ MeOH を使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。油状物(0.72 g、46%)の質量スペクトル分析によれば $m/e = 312$ であった。 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta 1.38 (12\text{H, t}), 2.16 (8\text{H, q}), 3.38 (4\text{H, quin}), 3.54 (8\text{H, t}), 3.80 (8\text{H, t})$ 。

【実施例16】

【0362】

N', N'- (2'-ジメチルホスフィノエチル) -プロピレンジアミン [図16]

プロピレンジアミン(4.0 g)をエタノール200 mLに溶解した。溶液に硫化ジメチルビニルホスフィン9.4 gを添加し、混合物を72時間還流下に加熱した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残存物をクロロホルム400 mLに溶解し、2 M NaOH 50 mLで洗浄し、 MgSO_4 上に乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、得られた油状物を酢酸エチルから結晶化し、純粋な生成物6.8 g (51%)を得た。乾燥ジオキサン125 mL中の LiAlH_4 (1.2 g)の懸濁液に、N, N'- (2'-ジメチルホスフィノチオエチル) -プロピレンジアミン(上記の通り製造)を添加した。混合物を36時間還流した。混

合物を冷却し、ジオキサン／水を添加し、2 M NaOH 3 mL を添加し、その後溶液を濾過し、純粋なホスフィンを得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.64 (2H, quin), 2.10 (12H, s), 2.57 (4H, t), 2.55–2.80 (8H, m)。

【実施例 17】

【0363】

3-(3-(2-アミノエトキシ)プロポキシ)プロピルアミン [図 17]

ナトリウム 0.20 g (8.6 ミリモル) を少しずつエタノール 50 mL に添加した。水素の発生が終了した後、1, 3 プロパンジオール 0.33 g (4.3 ミリモル) を添加し、1 時間攪拌した。エタノール 50 mL 中の 2-クロロエチルアミン (1.0 g、8.6 ミリモル) を 30 分間かけて滴加した。溶液を 8 時間還流し、溶媒を蒸発させた。得られた油状物を水 50 mL に溶解し、CH₂Cl₂ 2×50 mL で抽出し、Na₂SO₄ 上に乾燥し、濾過し、蒸発させた。油状物を 1:1 酢酸エチル／ヘキサンを使用したフラッシュクロマトグラフィーに付し、3-(3-(2-アミノエトキシ)プロポキシ)プロピルアミン 0.32 g (46%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.32 (4H, s), 1.68 (2H, q), 2.71 (2H, t), 2.96 (8H, t)。MS m/z 162 (計算値 162)。

【実施例 18】

【0364】

バナジル 1, 2, 3, 2-テトラミン [図 18]

EtOH 20 mL 中の 2, 3, 2-テトラミン 1.0 g (0.624 モル) に EtOH 20 mL 中のバナジリアセチルアセトネート 0.073 g (0.0624 モル) を添加した。溶液を 30 分間還流し、室温に冷却した。一夜かけて赤茶色固体が沈殿した。鎖体が [VO(2, 3, 2-テトラミン)acac] として調製された。

【実施例 19】

【0365】

クロム 2, 3, 2-テトラミン [図 19]

EtOH 20 mL 中の 2, 3, 2-テトラミン 1.0 g (0.0624 モル) に EtOH 20 mL 中の硝酸クロム (III) 0.245 g (0.0624 モル) を添加した。溶液を 30 分間還流し、室温に冷却した。一夜かけて固体が沈殿した。鎖体が [Cr(2, 3, 2-テトラミン)(NO₃)₂]NO₃ として調製された。

【実施例 20】

【0366】

バナジル ((2-ピペリジルエチル) - {3-[(2-ピペリジルエチル)アミノ]プロピル}アミン) (Cl)₂ [図 20]

メタノール 25 mL 中の 2, 3, 2-pip 200 mg (0.67 ミリモル) にメタノール 15 mL 中の V(III)Cl₂ 82 mg (0.67 ミリモル) の溶液を添加した。溶液を 30 分間加熱し、室温に冷却した。1 夜かけて形成されたバナジル ((2-ピペリジルエチル) - {3-[(2-ピペリジルエチル)アミノ]プロピル}アミン) (Cl)₂ の結晶を収集し、乾燥した。VC₁₅Cl₂H₃₄N₆ の元素分析値：計算値：C、42.86；H、8.17；N、19.98。測定値：C、42.33；H、8.24；N、20.03。

【実施例 21】

【0367】

クロム ((2-ピペリジルエチル) - {3-[(2-ピペリジルエチル)アミノ]プロピル}アミン) (Cl)₂ Cl [図 21]

メタノール 25 mL 中の 2, 3, 2-pip 200 mg (0.67 ミリモル) にメタノール 25 mL 中の Cr(III)Cl₃ 178 mg (0.67 ミリモル) の溶液を添加した。溶液を 30 分間加熱し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させ 20 mL にした。一夜かけて形成された [クロム ((2-ピペリジルエチル) - {3-[(2-ピペリジルエチル)ア

ミノ] プロピル} アミン) (C1)₂] C1の結晶を収集し、乾燥した。CrC₁₅C1₃H₃₄N₆の元素分析値：計算値：C、39.43；H、7.52；N、18.39。測定値：C、39.05；H、7.19；N、18.54。

【実施例22】

【0368】

バナジル(1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3.3.1]ノン-3-イルシクロテトラデカン)(C1)₂[図22]

メタノール25mL中のシクラム-ad300mg(0.41ミリモル)にメタノール10mL中のV(II)Cl₂50mg(0.41ミリモル)の溶液を添加した。溶液を30分間加熱し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させて10mLにした。72時間で形成されたバナジル(1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3.3.1]ノン-3-イルシクロテトラデカン)(C1)₂の結晶を収集し、乾燥した。VC₅₀Cl₂H₈₀N₄の元素分析値：計算値：C、69.24；H、9.32；N、6.45。測定値：C、69.01；H、9.45；N、6.88。

【実施例23】

【0369】

クロム(1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3.3.1]ノン-3-イルシクロテトラデカン)(C1)₂]C1[図23]

メタノール25mL中のシクラム-ad300mg(0.41ミリモル)にメタノール20mL中のCr(III)Cl₃108mg(0.41ミリモル)の溶液を添加した。溶液を30分間加熱し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させて10mLにした。一夜かけて形成されたクロム(1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ[3.3.1]ノン-3-イルシクロテトラデカン)(C1)₂]C1の結晶を収集し、乾燥した。CrC₅₀Cl₃H₈₀N₄の元素分析値：計算値：C、67.04；H、9.02；N、6.25。測定値：C、67.11；H、8.89；N、6.41。

【実施例24】

【0370】

p-(ホスホノメチル1)-DL-フェニルアラニン-ブチルアミン塩[図24]

エタノール25mL中のNa(0.26g、0.011モル)、ジエチルアセトアミドマロネート(2.17g、0.01モル)および臭化p-シアノベンジル(1)(1.96g、0.01モル)の溶液を還流し、110℃で17時間攪拌した。冷却し、水(50mL)を添加後、結晶性物質を濾取し水で2回洗浄し、白色固体ジエチル[4-シアノベンジル]アセトアミドマロネート2.89g(87%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.12(t, 6H), 1.93(s, 3H), 3.42(s, 2H), 4.14(q, 4H), 7.16-7.80(2d, 4H), 8.15(s, 1H)。

【0371】

ジエチル[4-シアノベンジル]アセトアミドマロネート(996mg、3ミリモル)を触媒としてPd/C10%(200mg)とともにエタノール(25mL)および濃HCl(1.5mL)中に22時間大気圧で室温で水素化した。濾過後、溶液を乾固させた。水(60mL)を残存物に添加し、未反応物質を濾去した。濾液を再び濃縮乾固し、白色固体ジエチル[4-(アミノメチル)ベンジル]アセトアミドマロネート956mg(85%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.12(t, 6H), 1.92(s, 3H), 3.40(s, 2H), 3.88(s, 2H), 4.11(q, 4H), 7.03-7.38(2d, 4H), 7.99(s, 1H), 8.21(s, 3H)。

【0372】

ジエチル[4-(アミノメチル)ベンジル]アセトアミドマロネート(2.06g、5.5ミリモル)、NaNO₂(535mg)および水(100mL)の溶液を110℃で3時間加熱し、冷却し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を1M HCl、水、5% NaHCO₃、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上に乾燥し、濾過し、乾固し、白色結晶性固体ジエチル[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]アセトアミドマロネート1.55g(

83%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.10 (t, 6H), 1.90 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.12 (q, 4H), 4.48 (d, 2H), 5.04 (t, 1H), 6.82–7.10 (2d, 4H), 7.92 (s, 1H)。

【0373】

ジクロロメタン (15 mL) 中のジエチル [4-(ヒドロキシメチル)ベンジル] アセトアミドマロネート (210 mg、0.6 mmol) および塩化チオニル (1.4 mL、30 当量) の溶液を18時間還流し、濃縮乾固した。残存物をジエチルエーテルで2回洗浄し、白色固体ジエチル [4-(クロロメチル)ベンジル] アセトアミドマロネートを得た。152 mg (68%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.10 (t, 6H), 1.90 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 4.17 (q, 4H), 4.69 (s, 2H), 6.90–7.38 (2d, 4H), 8.09 (s, 1H)。

【0374】

ジエチル [4-(クロロメチル)ベンジル] アセトアミドマロネート (50 mg、0.14 mmol) を亜リン酸トリエチル (4 mL) 中に溶解し、22時間還流した。亜硫酸トリエチル除去後、油状の残存物を溶離剤としてCH₂Cl₂-CH₃OH (90:10) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、白色固体ジエチル [4-[(ジエトキシホスフィニル)メチル]ベンジル] アセトアミドマロネート 45.6 mg (71%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.11 (t, 12H), 1.88 (s, 3H), 3.12 および 3.15 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 4.09 (q, 4H), 6.88–7.18 (d, 4H), 7.92 (s, 1H)。

【0375】

ジエチル [4-[(ジエトキシホスフィニル)メチル]ベンジル] アセトアミドマロネート (55 mg、0.06 mmol)、水 (2 mL) 中の1 N NaOH (0.5 mL、4 当量)、およびメタノール (2 mL) の溶液を室温で3時間攪拌した。水 8 mL および濃 HCl 5 mL 添加後、反応混合物を4時間 (110 °C) 還流し、冷却し、そして水 20 mL 添加後、10% NaOH で pH 4 に調製した。凍結乾燥し溶離剤として2-プロパノール-NH₄OH (28%) (60:40) を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーによる精製後、白色生成物 (14.2 mg、収率 40%) p-(ホスホノメチル1)-DL-フェニルアラニンを得た。¹H NMR (D₂O) (外標準としてTMS) δ 2.70 および 2.83 (s, 2H), 2.88 および 3.12 (dd, 2H), 3.74 (m, 1H), 7.10–7.22 (d, 4H); 質量スペクトル (FAB)、m/e (MH)⁺ 計算値 296、測定値 296。ブチルアミンで処理し、次いで水溶性溶液から沈殿させることにより化合物をそのブチルアミン塩に変換した。

【実施例 25】

【0376】

2-アミノ-N-(2-{[3-(2-[2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル)-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパンアミド [図 25]

ジオキサン 5 mL に p-(ホスホノメチル1)-DL-フェニルアラニン 2.0 g (7.7 mmol)、トリエチルアミン 0.82 g (8.1 mmol) および二炭酸ジ-tert-ブチル 1.68 g (7.7 mmol) を添加した。溶液を3時間室温で攪拌した。溶液を減圧下に蒸発乾固した。得られた油状物をメタノール/クロロホルムを使用したカラムクロマトグラフィーにより精製し、Boc-p-(ホスホノメチル1)-DL-フェニルアラニン 2.1 g (77%)を得た。

【0377】

DMF 10 mL 中の 2, 3, 2-テトラミン 0.5 g (3.1 mmol) の溶液に Boc-p-(ホスホノメチル1)-DL-フェニルアラニン 2.24 g (6.2 mmol) を窒素雰囲気下で 0 °C で添加した。この溶液に DMF 10 mL 中の DPPA (1 mL、3.2 mmol) の溶液および粉末の NaHCO₃ 0.35 g (3.2 mmol) を添加し

た。溶液を0℃で24時間激しく攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、1NHCl次いで飽和NaHCO₃で洗浄した。溶液をMgSO₄上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させた。油状物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物としてBoc-2-アミノ-N-(2-{[3-(2-[2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル)-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパンアミド1.2g(46%)を得た。

【0378】

塩化メチレン10mLおよびトリフルオロ酢酸2mL中のBoc-2-アミノ-N-(2-{[3-(2-[2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル)-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパンアミド(0.5g、0.59ミリモル)の溶液を30分間室温で攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させた。トリフルオロ酢酸塩として単離した2-アミノ-N-(2-{[3-(2-[2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル)-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパンアミドをアンモニアで処理し、2-アミノ-N-(2-{[3-(2-[2-アミノ-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパノイルアミノ]エチル}アミノ)プロピル]アミノ}エチル)-3-(4-ホスホノメチルフェニル)プロパンアミド0.20g(52%)を得た。¹H NMR(D₂O)(外標準としてTMS)δ1.32(8H, s), 1.62(2H, quin), 2.57(4H, t), 2.66(8H, t), 2.75(4H, s), 2.82および3.10(4H, dd), 3.76(2H, m), 7.12-7.28(8H, m)。

【実施例26】

【0379】

2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-ピリジルメチル)ビフェニル[図26]

EtOH50mL中の2, 2'-ジアミノビフェニル1.0g(5.43ミリモル)の溶液にH₂O15mL中の塩酸塩化2-ピコリル3.56g(21.7ミリモル)の溶液を添加する。pHが8~9に到達するまで攪拌溶液にNaOH10%溶液を滴加した。明黄色から赤橙色への変化がpH8で観察される。溶液を室温で攪拌し、NaOHを5日間に渡って添加し、pHを8に保持する。この間オフホワイト固体の沈殿が生じる。pHが8より下に低下しなくなった時点で反応が終了する。沈殿を濾取し、EtOHから再結晶し、2, 2'-(ビス-N, N'-ピリジルメチル)ビフェニルの白色結晶1.51g(収率75.9%)を得る、mp135~136℃、lit. mp137℃。^{8b}

【0380】

質量スペクトル(FAB MS)、m/z(相対強度); 367(100), 274(35), 195(23), 180(29)。HRMS(FAB, mNBA)C₂₄H₂₃N₄の計算値([M+H⁺]): 366.1922、測定値366.1923。¹H NMR(CDCl₃)δ1.62(2H, broad s), 4.48(4H, s), 6.61-6.83(8H, m), 7.04-8.50(6H, m), 8.53(2H, d)。MS m/z 367(計算値367)。C₂₄H₂₂N₄の元素分析値: 計算値: C、78.65; H、6.06; N、15.28。測定値: C、79.00; H、5.84; N、15.62。

【実施例27】

【0381】

2, 2'-ジアミノ(ビス-N, N'-ピリジルメチル)-6, 6'-ジメチルビフェニル[図27]

EtOH75mL中の6, 6'-ジメチル-2, 2'-ジニトロビフェニル6.0g(8.2ミリモル)にPd/C1.0gを添加した。溶液を60psiで4時間Parrシステム上に水素化した。触媒を濾過し、溶液を減圧下に減量して油状物にした。油状物をEtOHから結晶化しオフホワイト生成物(mp66~67℃)2, 2'-ジアミノ-6, 6'-ジメチルビフェニル5.6g(75.0%)を得た。

【0382】

EtOH 40 mL 中の 2, 2'-ジアミノ-6, 6'-ジメチルビフェニル 1.5 g (7.06 ミリモル) の還流溶液に EtOH 25 mL 中の 2-ピリジンカルボキサミド 1.48 g (14.12 ミリモル) を添加した。溶液を 8 時間還流し、溶液が黄色になる。溶液を冷却し、NaBH₄ 1.1 g を 1 回に添加した。溶液を 2 日間攪拌し、溶液が無色になった。溶液を減圧下に蒸発させ、残存物を水に溶解し、エーテル 2×50 mL で抽出した。エーテルを蒸発させ、残存物を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル)-6, 6'-ジメチルビフェニルの白色結晶を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 2, 21 (6H, s), 4.23 (4H, s), 7.02-8.13 (14H, m)。

【実施例 28】

【0383】

2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニル [図 28]

エタノール 50 mL 中の 2, 2'-ジアミノビフェニル 1.0 g (5.43 ミリモル) に 2-キノリンカルボキシアルデヒド 1.71 g (10.9 ミリモル) を添加した。溶液を 30 分間還流し、室温に冷却し、0℃に冷却した。1-アザ-1-(2-(2-(1-アザ-2-(3-イソキノリル)ビニル)フェニル)フェニル)-2-(3-イソキノリル)エテンの結晶を収集した、mp 138~140℃。

【0384】

エタノール 50 mL 中の 1-アザ-1-(2-(2-(1-アザ-2-(3-イソキノリル)ビニル)フェニル)フェニル)-2-(3-イソキノリル)エテン 1.0 g (3.62 ミリモル) に NaBH₄ 0.2 g を添加した。溶液を 30 分間還流し、その後 22 時間室温で攪拌した。酸性になるまで溶液を濃 HCl で処理し、CH₂Cl₂ 2×25 mL で抽出し、NaSO₄ 上に乾燥し、減圧下に蒸発させた。得られた油状物をエタノールから結晶化し、2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニル 1.36 g (64%) を得た、mp 156~158℃。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.60 (4H, d), 5.25 (2H, t), 7.10-8.15 (20H, m)。

【実施例 29】

【0385】

[(3, 5-ジメチルピラゾリル)メチル] [2-(2-{[(3, 5-ジメチルピラゾリル)メチル]アミノ}フェニル)フェニル]アミン [図 29]

アセトニトリル 100 mL 中の 2, 2'-ジアミノビフェニル 1.49 g (8.09 ミリモル) に N-ヒドロキシメチル (3, 5-ジメチル) ピラゾール 2.0 g (16.2 ミリモル) を添加した。溶液を 3 日間室温で攪拌した。溶液を MgSO₄ 上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発乾固した。得られた油状物を酢酸エチルから結晶化し、[(3, 5-ジメチルピラゾリル)メチル] [2-(2-{[(3, 5-ジメチルピラゾリル)メチル]アミノ}フェニル)フェニル]アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18 (6H, s), 2.26 (6H, s), 3.81 (2H, broad s), 4.52 (4H, s), 5.30 (2H, s), 6.63-8.13 (8H, m)。

【実施例 30】

【0386】

2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ]フェニル)-フェニル]アミノ}メチル]フェノール [図 30]

エタノール 20 mL 中の 2, 2'-ジアミノビフェニル 1.0 g (5.68 ミリモル) に サリシルアルデヒド 1.38 g (11.3 ミリモル) を添加した。溶液を 30 分間還流し、アイスバス中に冷却した。2-(2-アザ-2-(2-(1-アザ-2-(2-ヒドロキシフェニル)ビニル)フェニル)フェニル)ビニル)フェノールの黄色結晶 (1.76 g)、mp 145~146℃。

【0387】

エタノール 25 mL 中の 2-(2-アザ-2-(2-(1-アザ-2-(2-ヒドロキ

シフェニル) ビニル) フェニル) フェニル) ビニル) フェノール 1.0 g (2.55 ミリモル) に NaBH_4 0.3 g (7.93 ミリモル) を添加した。溶液を 30 分間還流し、24 時間室温で攪拌した。酸性になるまで溶液を濃 HCl で処理し、 CH_2Cl_2 2×25 mL で抽出し、 NaSO_4 上に乾燥し、減圧下に蒸発させた。得られた油状物を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、2-({ [2-(2-{ [(2-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミノ} メチル) フェノール 0.72 g (73%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.72 (2H, broad s), 4.25 (4H, s), 7.12–7.70 (16H, m)。

【実施例 31】

【0388】

2-({ [2-(2-{ [2-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミノ} メチル) フェノール [図 31]

エタノール 25 mL 中の N-(2-ピリジルメチル)-2, 2'-ジアミノビフェニル 1.00 g (3.63 ミリモル) にサリシルアルデヒド 0.48 g (3.63 ミリモル) を添加した。溶液を 30 分間還流し、室温に冷却した。溶液を蒸発させて 10 mL とし、0℃に冷却した。黄色結晶を吸引濾取し、2-(2-アザ-2-(2-(2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) フェノール 0.90 g (72%) を得た、mp 110~112℃。

【0389】

エタノール 50 mL 中の 2-(2-アザ-2-(2-(2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) フェノール 2.0 g (7.26 ミリモル) に NaBH_4 0.3 g を添加した。溶液を 24 時間室温で攪拌した。溶液を酸性になるまで濃 HCl で処理し、 CH_2Cl_2 2×25 mL で抽出し、 NaSO_4 上に乾燥し、減圧下に蒸発させた。得られた油状物をメタノールから結晶化し、2-{ [(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール 1.36 g (64%) を得た、mp 154~156℃。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60 (2H, broad s), 4.42 (4H, s), 6.81–8.23 (16H, m)。MS m/z 426 (計算値 426)。

【実施例 32】

【0390】

4-メチル-2-{ [(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール [図 32]

エタノール 25 mL 中の N-(2-ピリジルメチル)-2, 2'-ジアミノビフェニル 0.60 g (2.18 ミリモル) に 2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒド 0.30 g (2.18 ミリモル) を添加した。溶液を 30 分間還流し、室温に冷却した。溶液を蒸発させて 10 mL とし、0℃に冷却した。黄色結晶を吸引濾取し、2-(2-アザ-2-(2-(2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) -4-メチルフェノール 0.90 g (72%) を得た、mp 158~160℃。

【0391】

エタノール 50 mL 中の 2-(2-アザ-2-(2-(2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) -4-メチルフェノール 2.0 g (7.26 ミリモル) に NaBH_4 0.3 g 添加した。溶液を 24 時間室温で攪拌した。溶液を酸性になるまで濃 HCl で処理し、 CH_2Cl_2 2×25 mL で抽出し、 NaSO_4 上に乾燥し、減圧下に蒸発させた。得られた油状物をメタノールから結晶化し、4-メチル-2-{ [(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール 1.36 g (64%) を得た、mp 135~137℃。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.68 (1H, broad s), 2.03 (3H, s), 4.40 (4H, s), 6.82–8.20 (15H, m)。

【実施例 33】

【0392】

3-ニトロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール [図 3 3]

エタノール 10 mL 中の N- (2-ピリジルメチル) -2, 2'-ジアミノビフェニル 0.60 g (2.18 ミリモル) に 2-ヒドロキシ-6-ニトロベンズアルデヒド 0.36 g (2.18 ミリモル) を添加した。溶液を 30 分間還流し、室温に冷却した。黄色結晶を吸引濾取し、2- (2-アザ-2- (2- (2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) -5-ニトロフェノール 0.36 g (41%) を得た、mp 114 ~ 115 °C。

【0393】

エタノール 50 mL 中の 2- (2-アザ-2- (2- (2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) -5-ニトロフェノール 0.36 g (1.59 ミリモル) に NaBH₄ 0.72 g (19.0 ミリモル) を添加した。溶液を 24 時間室温で攪拌した。溶液を酸性になるまで濃 HCl で処理し、CH₂Cl₂ 2 × 25 mL で抽出し、NaSO₄ 上に乾燥し、減圧下に蒸発させた。得られた油状物をメタノールから結晶化し、3-ニトロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール 0.24 g (61%) を得た、mp 178 ~ 180 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53 (1H, broad s), 4.16 (4H, s), 6.92-8.01 (15H, m)。

【実施例 34】

【0394】

4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール [図 3 4]

エタノール 10 mL 中の N- (2-ピリジルメチル) -2, 2'-ジアミノビフェニル 0.60 g (2.18 ミリモル) に 5-クロロサリシルアルデヒド 0.34 g (2.18 ミリモル) を添加した。溶液を 30 分間還流し、室温に冷却した。黄色結晶を吸引濾取し、2- (2-アザ-2- (2- (2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) -4-クロロフェノール 1.06 g (77%) を得た、mp 115 ~ 116 °C。

【0395】

エタノール 50 mL 中の 2- (2-アザ-2- (2- (2-ピリジルメチル) アミノ) フェニル) フェニル) ビニル) -4-クロロフェノール 0.35 g (0.91 ミリモル) に NaBH₄ 0.19 g を添加した。溶液を 24 時間室温で攪拌した。溶液を酸性になるまで濃 HCl で処理し、CH₂Cl₂ 2 × 25 mL で抽出し、NaSO₄ 上に乾燥し、減圧下に蒸発させた。得られた油状物を酢酸エチルから結晶化し、4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール 0.20 g (57%) を得た、mp 172 ~ 174 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62 (1H, broad s), 4.52 (4H, s), 7.02-8.31 (15H, m)。

【実施例 35】

【0396】

2-アミノ-3- ((4-ホスホノメチルフェニル) -N- (2- {2- [ベンジルアミノ] フェニル} フェニル) プロパンアミド [図 3 5]

ジオキサン 5 mL に p- (ホスホノメチル) -DL-フェニルアラニン 2.0 g (7.7 ミリモル)、トリエチルアミン 0.82 g (8.1 ミリモル) および二炭酸ジ-tert-ブチル 1.68 g (7.7 ミリモル) を添加した。溶液を 3 時間室温で攪拌した。溶液を減圧下に蒸発乾固した。得られた油状物をメタノール/クロロホルムを使用したカラムクロマトグラフィーにより精製し、Boc-p- (ホスホノメチル) -DL-フェニルアラニン 2.1 g (77%) を得た。

【0397】

DMF 10 mL 中の N- (2-ピリジルメチル) -2, 2'-ジアミノビフェニル 0.77 g (2.78 ミリモル) の溶液に窒素雰囲気下に 0 °C で Boc-p- (ホスホノメチル)

ル 1) -DL-フェニルアラニン 1.0 g (2.78 ミリモル) を添加した。この溶液に DMF 10 mL 中の DPPA (1 mL、2.88 ミリモル) の溶液および粉末の NaHCO₃ 0.3 g (2.88 ミリモル) を添加した。溶液を 0℃ で 30 分間激しく攪拌した。溶液を酢酸エチルに希釈し、1 N HCl 次いで飽和 NaHCO₃ で洗浄した。溶液を MgSO₄ 上に乾燥し、濾過し、減圧下に蒸発させた。油状物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物として Boc-2-アミノ-3-(-(4-ホスホノメチルフェニル)-N-(2-{2-[ベンジルアミノ]フェニル}フェニル)プロパンアミド 1.0 g (62%) を得た。

【0398】

塩化メチレン 10 mL およびトリフルオロ酢酸 2 mL 中の Boc-2-アミノ-3-(-(4-ホスホノメチルフェニル)-N-(2-{2-[ベンジルアミノ]フェニル}フェニル)プロパンアミド (0.5 g、0.81 ミリモル) の溶液を 20 分間室温で攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させた。トリフルオロ酢酸塩として単離した 2-アミノ-3-(-(4-ホスホノメチルフェニル)-N-(2-{2-[ベンジルアミノ]フェニル}フェニル)プロパンアミドをアンモニアで処理し、2-アミノ-3-(-(4-ホスホノメチルフェニル)-N-(2-{2-[ベンジルアミノ]フェニル}フェニル)プロパンアミド 0.27 g (65%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.72 (2H, broad s), 2.78 (2H, s), 2.86 および 3.10 (2H, dd), 3.70 (1H, m) 4.48 (2H, s), 6.65-6.85 (8H, m), 7.00-8.50 (7H, m), 8.44 (1H, d)。

【実施例 36】

【0399】

マンガン (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニル) (Cl)₂ [図 36]

メタノール 15 mL 中の 2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニルの 100 mg (0.27 ミリモル) にメタノール 10 mL 中の Mn(II)Cl₂ 44 mg (0.27 ミリモル) の溶液を添加した。溶液を 30 分間加熱し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させて 10 mL にした。7 日間かけて形成されたマンガン (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニル) (Cl)₂ の結晶を収集し乾燥した。MnC₃Cl₂H₂₆N₄ の元素分析値：計算値：C、64.87；H、4.43；N、9.45。測定値：C、64.87；H、4.40；N、9.94。

【実施例 37】

【0400】

[鉄 (4-クロロ-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール) (Cl)₂] Cl [図 37]

メタノール 15 mL 中の 4-クロロ-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール 100 mg (0.26 ミリモル) にメタノール 10 mL 中の Fe(III)Cl₃ 70 mg (0.27 ミリモル) の溶液を添加した。溶液を 30 分間加熱し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させて 10 mL にした。2 日間かけて形成した [鉄 (4-クロロ-2-{[(2-{2-[(2-ピリジルメチルアミノ) フェニル} -フェニル) アミノ] メチル} フェノール) (Cl)₂] Cl の結晶を収集し、乾燥した。FeC₂₅Cl₁₄H₂₂N₃O の元素分析値：計算値：C、51.94；H、3.84；N、7.26。測定値：C、52.33；H、3.88；N、7.41。

【実施例 38】

【0401】

[バナジウム (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル) Cl₂] [図 38]

メタノール 15 mL 中の 2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル 100 mg (0.27 ミリモル) にメタノール 10 mL 中の V(III)Cl₃ 33

mg (0.27ミリモル)の溶液を添加した。溶液を30分間加熱し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させて10mLにした。一夜かけて形成した[バナジウム(2,2'-ジアミノ(ビス-N,N'-ピリジルメチル)ビフェニル)Cl₂]の結晶を収集し、乾燥した(78mg、69%)。VC₂₄Cl₂H₂₂N₄の元素分析値：計算値：C、59.00；H、4.55；N、11.47。測定値：C、59.43；H、4.12；N、11.37。

【実施例39】

【0402】

[ガドリニウム(2,2'-ジアミノ(ビス-N,N'-ピリジルメチル)ビフェニル)Cl₂]Cl [図39]

メタノール15mL中の2,2'-ジアミノ(ビス-N,N'-ピリジルメチル)ビフェニル100mg(0.27ミリモル)にメタノール20mL中のGd(III)Cl₃100mg(0.27ミリモル)の溶液を添加した。溶液を30分間加熱し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させて10mLにした。一夜かけて形成した[ガドリニウム(2,2'-ジアミノ(ビス-N,N'-ピリジルメチル)ビフェニル)Cl₂]Clの結晶を収集し、乾燥した(78mg、69%)。GdC₂₄Cl₃H₂₂N₄の元素分析値：計算値：C、45.74；H、3.53；N、8.89。測定値：C、45.33；H、3.78；N、8.82。

【実施例40】

【0403】

[クロム(2-(2-(2-(2-ヒドロキシフェニル)メチル)アミノ)フェニル)フェニル]アミノメチル)フェノール)Cl₂]Cl [図49]

メタノール25mL中の2-(2-(2-(2-ヒドロキシフェニル)メチル)アミノ)フェニル)フェニル]アミノメチル)フェノール200mg(0.50ミリモル)にメタノール20mL中のCr(III)Cl₃133mg(0.50ミリモル)の溶液を添加した。溶液を30分間加熱し、室温に冷却し、溶媒を蒸発させて20mLとした。2週間かけて形成した[クロム(2-(2-(2-(2-ヒドロキシフェニル)メチル)アミノ)フェニル)フェニル]アミノメチル)フェノール)Cl₂]Clの結晶を収集し、乾燥した(174mg、63%)。CrC₂₆Cl₃H₂₄N₂O₂の元素分析値：計算値：C、56.29；H、4.37；N、5.05。測定値：C、56.78；H、4.42；N、5.01。

【実施例41】

【0404】

金属イオン鎖体の安定性の比較

生成熱に関して、まず検討すべき変化は、生成熱が金属イオンを変えることによりどのような影響を受けるかである。ここではデータは極めて明確であり、相対的安定性は以下のパターン、即ち、Co>Fe>Mn>Cu>Zn>Cdに従う。Cuの鎖体がMnよりも安定である場合もあるが、その他の点においては鎖体1セットごとに傾向は維持される。金属の変化による安定性の変化の傾向は体内の種々の金属イオンに関して有機化合物が有している親和性を認識することにより利用することができる。

【0405】

表IIIにおいては、Fe_{2,3},2-ピペリジンおよびFe_{2,3},2-アダマンタンが低い生成熱を有することが示されており、これは神経変性疾患における過剰な鉄貯留および卒中後の死滅ニューロンの溶解の後の脳組織内に放出される過剰な鉄を集中させる際に好都合なものであり、アダマンタンはNMDA受容体に対しても別の作用を有する。

【0406】

同様に表IおよびIVから、Feサイクロンメチル化体およびFeサイクロンアダマンタンは極めて安定であり、そしてZnサイクロンメチル化体およびZnサイクロンアダマンタンがそれほど安定ではないことが分かる。この挙動は鉄が毒性の酸化還元作用を示し、組織の亜鉛量が急速に枯渇する心筋梗塞後の虚血性損傷の治療において有用である。

【0407】

表 I I および V から、銅およびマンガンを結合している鎖（開環）分子があり、N 1 / N 4 上の Cu 2, 3, 2-イソプロピルおよび Mn 3, 3, 3 はそれぞれ閉環分子と同様に安定であることが分かる。即ち鎖（開環）分子は神経変性疾患および卒中において過剰に遊離の金属を集中させる能力において閉環分子と同等である。

【実施例 4 2】

【0408】

環の大きさ

2, 3, 2-テトラミン化合物については、金属イオンに結合した場合の 6 員環の形成により金属鎖体の安定性が増大する。このことは 3, 3, 3-テトラミン金属鎖体を相当する 2, 3, 2-テトラミンおよび 2, 2, 2-テトラミン化合物と比較すると明らかである。全ての場合において、3, 3, 3-テトラミン鎖体は対応する 2, 3, 2-テトラミンよりも安定である。更にまた、2, 3, 2-テトラミン鎖体が 2, 2, 2-テトラミン鎖体よりも安定であることも一般的に当てはまる。このことは 3, 3, 3-テトラミン化合物は 2, 3, 2-テトラミン化合物と比較してかなり有利であることを示唆している。Schugar H. 等 (Inorg. Chem., 19, 940, 1980) は安定性定数に基づいてキレート環の大きさを変化させることは、最終的な金属鎖体の安定性に影響することを示している。

【0409】

サイクラム環を環がより小さくなるか大きくなるように変更することは、生成熱にも影響する。サイクレン鎖体はサイクラム環より低い安定性を有し、このことは明細書中で記載するとおりである。サイクラム 3, 3, 3-テトラミン鎖体の場合と同様に環を大きくすることは、サイクラムに比較して増強された安定性をもたらす。

【0410】

このような大きさに関連する安定性の変化は、神経変性疾患、卒中、緑内障、アテローム性動脈硬化症、心筋症、虚血、視神経障害、末梢神経障害、老年性難聴および癌の治療のための化合物の設計に影響する。

【実施例 4 3】

【0411】

鎖（開環）分子上への側鎖基の付加

環の大きさを変えることと共に、種々のアルキル基を窒素または炭素上に付加することにより、このような修飾が鎖体の安定性にどのように影響するかを調べた。多くの一般概念をデータより抽出することができる。第 1 に窒素上の小型アルキル基の付加は一般的にその安定性を増強する。このことは、2, 3, 2-テトラミン化合物を N 1 / N 4 または N 2 / N 3 の何れかがメチル基で置換されているものと比較することにより明らかになる。この結果はまた N 1 / N 4 に置換したイソプロピル基および一般的に N 2 / N 3 に置換したイソプロピル基に当てはまる。ベンジル置換基を有する化合物の場合のように、大型の基を窒素上に付加するには限界がある。これ等の鎖体は未置換の 2, 3, 2-テトラミン鎖体よりもはるかに安定性が低い。

【0412】

炭素上のアルキル基の付加は数例で検討したのみであったが、その全てについて、メチルの付加はメチルを窒素上に付加させている場合に匹敵する水準まで安定性を増大させた。

【0413】

閉環分子上の側鎖基の付加

サイクラム鎖体の生成熱の傾向は 2, 3, 2-テトラミン鎖体で観察されるものとは合致しない。例えば窒素にメチル基を付加させることにより安定性が向上する場合もあるが、低下する場合もある。このことは窒素にイソプロピルを付加した鎖体にも当てはまる。しかしここでもまた、ベンジル基は鎖体の安定性を大きく低下させ、鎖体の安定性が大きく低下する前に置換基がどれほど大型であることができるかに関する上限が存在すること

を示している。意外にも、サイクラムへのアダマンタンの付加は全ての場合において増強された安定性をもたらす。アダマンタンは極めて大型の基であるが、構造が実際には極めて安定であるように存在する態様がありえる。サイクラムアダマンタン化合物のこの安定性はNMDA受容体拮抗作用が必要である卒中および緑内障のような状況において有用であると考えられる。

【0414】

生体通過の見地からは、2, 3, 2-イソプロピル鎖体および環窒素または炭素に結合した炭素側鎖を有する分子の安定性は、より親油性の化合物の開発にとって価値あるものであり、そしてこのため、本明細書に記載した胃腸管、血液脳関門および血液網膜関門の良好な通過性を有し、このことはパーキンソン病、アルツハイマー病、ルー・ゲーリグ病、ビンスヴァンガー病、レーヴィ体病、オリブ橋小脳変性、卒中、緑内障および視神経障害の治療において重要である。

【実施例44】

【0415】

末端窒素の修飾

別の重要な結果はN1/N4をピペリジンまたはピペラジン窒素に変えることにより観察されるものである。これ等の化合物は、ピペリジン基がN1/N4に付加されておらず、むしろN1/N4がピペリジンまたはピペラジンにより置き換えられているという点において上記したものとは幾分異なっている。銅鎖体の場合を除きこれ等の鎖体は塩基2, 3, 2-テトラミン鎖体よりも安定である。アダマンタン化合物に関して一般化することはできないが、これ等は、極めて大型で嵩高であるにもかかわらず、2, 3, 2-テトラミン化合物と比較して過剰に不安定なわけではない（実際はFe鎖体はより安定であり、Co鎖体は同等の安定性を有する）という点に注目される。このことは、窒素原子上に付加された大型で嵩高なアルキル基であってもそれらの特性を損わず、それらが検討に値することを示唆するものである。

【0416】

ピペリジン、ピペラジンおよびアダマンタン誘導体の分子は、受容体結合特性を変化させることに加えて、末端の基が実質的に塩基性、親油性および膜通過性も変化させることができるため、興味深いものである。これ等の誘導体はまた、鉄の除去と保存された銅の除去に対して選択的偏向を望む場合に興味深いものとなる。これは心筋梗塞後の虚血、アテローム性動脈硬化症および神経変性疾患の治療に適用することができる。

【0417】

更にまた、末端置換誘導体の安定性はグルタチオン、尿酸、アスコルビン酸、タウリン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、プロブコール、ビタミンE、ヒドロキシトルエン、カルビジロール、 α -リポ酸、 α -トコフェロール、ユビキノン、フィロキノン、 β -カロテン、メアナジオン、グルタメート、スクシネート、アセチルーL-カルニチン、補酵素Q、ラゼロイドおよびポリフェノール性フラボノイドまたはホモシステイン、メナキノン、イデベノン、ダントロレンとの代替品として機会を与えるものである。

【0418】

ポリアミンのこのような特定の誘導体は例えば限定はされないが以下に列挙する疾患の治療における化合物として使用してよい。

末梢神経障害および虚血におけるグルタチオンポリアミン、

卒中における尿酸ポリアミン、

糖尿病性神経障害および虚血におけるアスコルビン酸ポリアミン、

糖尿病性神経障害におけるタウリンポリアミン、

卒中におけるエストロゲンポリアミン、

卒中におけるデヒドロエピアンドロステロン、

末梢神経障害におけるプロブコールポリアミン、

末梢神経障害、アルツハイマー病、卒中および虚血におけるビタミンEポリアミン、

末梢神経障害におけるヒドロキシトルエンポリアミン、

末梢神経障害におけるカルビジロールポリアミン、
 老年性難聴、抹消神経障害および糖尿病性神経障害およびアルツハイマー病における α -
 リポ酸ポリアミン、
 アテローム性動脈硬化症および虚血における α -トコフェロールポリアミン、
 糖尿病におけるメナキノンポリアミン、
 虚血におけるユビキノンのポリアミン、
 アテローム性動脈硬化症および心筋症におけるフィロキノン（ビタミン K_1 ）ポリアミン、
 虚血における β -カロテンポリアミン、
 糖尿病におけるグルタメートポリアミン、
 糖尿病におけるスクシネートポリアミン、
 アルツハイマー病および老年性難聴におけるアセチル-L-カルニチンポリアミン、
 糖尿病、心筋症および鬱血性心不全における補酵素 Q ポリアミン、
 卒中におけるラゼロイド（2,1-アミノキノン）ポリアミン、
 抗酸化剤としてのポリフェノール性フラボノイド（ケルセチン、カテキン、エピカテキン）ポリアミン、
 癌におけるホモシステインポリアミン、
 心筋症におけるメアナジオン（ビタミン K_3 ）ポリアミン、
 心筋症、MELAS および卒中におけるイデベノンポリアミン、
 卒中におけるダントロレン、
 緑内障におけるメナンチンポリアミン、リマンチジンポリアミン。

【実施例 45】

【0419】

開環（環）分子における内部置換

硫黄のような他の供与体により窒素を置き換えることも可能である。記載したとおり、鉄鎖体をのぞくこれ等の鎖体は窒素の鎖体よりもはるかに安定である。末端がホモシステインで誘導された含硫ポリアミンを抗癌剤として使用することができる。

【0420】

閉環分子内の内部置換

窒素をイオウで置き換えることにより一部の鎖体（Cu、Zn、Co）の安定性は増大するが、そうでないものもある（Fe、Mn）。この結果は他のものより大きい特定の金属イオンに対する選択性を有機化合物に導入することが可能であることを示している。ここでもまた、ホモシステインで誘導された含硫閉環ポリアミンが抗癌剤として使用可能である。

【実施例 46】

【0421】

誘導体の安定性に対する薬物動態の利点

末端修飾および側鎖の付加は pK_a 、親油性およびこれ等の化合物の代謝を変化させるため、インビボの半減期も変化する。2, 2, 2-テトラミンは急速に代謝されてアセチル 2, 2, 2-テトラミンとなり、僅か数時間のインビボ半減期で急速に排出される（Kodama H. et al., 1997）。この代謝は末端誘導化合物では顕著に、そして側鎖を付加された分子および内部誘導分子においてもある程度は変化する。上記した疾患の治療においては、より長い半減期および 1 日 1 回等のより少ない投与頻度が治療効果と患者のコンプライアンスのためには極めて好都合である。

【0422】

追加のコメント

表 I ~ V I I I の結果はこれ等の分子の安定性を反映しており、そして、金属イオンの選択性および薬理学的作用に基づいて特定の疾患状況に対してどれが適切であるか、そして、経口または非経腸投与された薬剤の生体利用性や血液脳関門および血液網膜関門のような特定の膜を通過する薬剤をどのようにして増強するかを示す際の参考となる。

【実施例 47】

【0423】

油水分配係数

分配係数は化合物をオクタノール／水の 1 : 1 混合物に溶解し、12 時間溶液を振とうすることにより測定した。HPLC を用いて分配係数を求めた。報告された数値はオクタノール／水分配の対数である。

【0424】

【表 9】

表 IX 油水分配係数

化合物	分配係数対数値 オクタノール：水
2, 2, 2-テトラミン	1. 6
2, 3, 2-テトラミン	2. 1
2, 3, 2-ピリジン	2. 7
N1/N4 上の 2, 3, 2-CH ₃	0. 4
サイクラム-ピペリジン	0. 7

【0425】

オクタノール：水分配の分配係数対数値の 2 は脂質膜および組織関門の通過のためには旨適である。0. 5 ~ 4. 0 の範囲にある分子はインビボで使用する際の潜在的候補物質である。即ち、2, 2, 2-テトラミン、2, 3, 2-テトラミンおよび 2, 3, 2-ピリジンはそれらの胃腸関門および血液脳関門の通過を促進するための旨適な脂質-水の分配製を有している。

【実施例 48】

【0426】

pKa は 25 °C で 0. 10 のイオン強度を有する水溶液中で標準的な電位差滴定法により測定した。数値は平衡定数の log K 値として記載する。

【0427】

【表 10】

表 X pKa

	pKa (1)	pKa (2)	pKa (3)	pKa (4)
2, 2, 2-テトラミン	9. 7	9. 1	6. 6	3. 3
2, 3, 2-テトラミン	10. 3	9. 5	7. 3	6. 0
2, 3, 2-ピリジン	8. 3	7. 4		
2, 3, 2-ピペリジン	9. 9	9. 3	6. 4	3. 6
2, 3, 2-テトラメチル	10. 2	9. 4	6. 1	2. 9
テトラメチルサイクラム	9. 7	9. 3	3. 1	2. 6

【0428】

2, 3, 2-ピリジンはより低塩基性であり、このため他のアミン類の一部よりも中性 pH においてより高い溶解性を示す。

【0429】

低 pKa が有用な種々の疾患において使用するための適切な pKa を有する化合物の選択。糖尿病および心筋梗塞後のような高 pKa が有用な種々の疾患において使用するための適切な pKa を有する化合物の選択。

【0430】

実施例 49 ~ 54 における細菌の生存率を測定する実験的方法

細菌を栄養寒天培地に接種し 35 °C で 140 rpm の振とうインキュベーターを用いて

18時間培養した。培地の組成は10 mM HEPES 緩衝液、pH 7とした。細胞を Sorval RC-5 遠心分離機中で2回12000 rpmで15分間4℃で遠心分離し、10 μM HEPES 緩衝液で2回洗浄した。再懸濁した細胞を Hemocrit で計数し、10 μM HEPES ml 当たり 5×10^1 個の細胞密度となるように希釈した。細胞、次の毒素、即ち、メチルピオロゲン（パラクワット）、メチルピオロゲン（MPP⁺）、ロテノン、ダイゾキシド、ストレプトゾトシンおよびアロキサンおよび解毒剤を添加し、最終容量をエッペンドルフ試験管中1 ml とし、室温で回転装置上においた。10 μM ジエチレントリアミンペンタ酢酸を試料に添加することにより20分または60分の何れかの所定の時間において反応を終了した。細胞300 μLを栄養寒天培地の入ったペトリ皿にいれ、一夜35℃でインキュベートした。20時間後にコロニーを計数した。対照群と比較した%生存を各実験群につき3連の平均から計算した。使用した細菌はE. coli, S. aureus, M. luteus ATCC株、および、GM7359 alk Atag E. coli 突然変異株とした (Marinus M. G. et al., 1988 and 1989)。ヒスチジンはE. coliにおいてMMP+およびパラクワット毒性に拮抗するために有効であることが以前に報告されていることから (Haske Y. et al., 1991) これを比較のために使用した。

【実施例49】

【0431】

【表11】

表XI 毒素および解毒剤 パラクワット

生物：E. Coli (ATCC35150)

毒素：パラクワット

解毒剤：ヒスチジン、スペルミンおよび2, 3, 2-テトラミン

培養時間：60分間

【0432】

【表12】

分散分析表

ソース	DF	平方和	平均平方	F-検定
群間	11	3.546	.322	35.864
群内	24	.216	.009	p = .0001
合計	35	3.762		

成分間分散のモデルII推定値 = .104

【0433】

【表13】

試料	平均の%生存 フィッシャー値	
PLSD		
培養物	100	
0.5mMヒスチジン	100	
1mMヒスチジン	100	
0.5mMスペラミン	100	
1mMスペラミン	96	
1mM 2, 3, 2-テトラミン	100	
0.5mMパラクワット	16	
1mMパラクワット	10	
0.5mMパラクワット+0.5mMヒスチジン	30	0.217
0.5mMパラクワット+1.0mMヒスチジン	37	0.217
0.5mMパラクワット+0.5mMスペラミン	60	0.217
		99%で有意
1.0mMパラクワット+0.5mMスペラミン	100	0.217
		99%で有意
1.0mMパラクワット+1.0mM 2, 3, 2-テトラミン	100	0.217
		99%で有意

【0434】

スペラミンおよび2, 3, 2-テトラミンは同等の用量においてヒスチジンに比べ細胞損失防止により有効であった。

【0435】

【表14】

表XII 毒素および解毒剤 パラクワット

生物：S. aureus (ATCC29213)

毒素：パラクワット

解毒剤：2, 3, 2-テトラミンおよびサイクラム

培養時間：60分間

【0436】

【表15】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F-検定
群間	6	.884	.147	66.512
群内	14	.031	.002	p=.0001
合計	20	.915		

成分間分散のモデル I I 推定値 = .048

【0437】

【表16】

試料	平均の%生存 フィッシャー値	
P L S D		
培養物	1 0 0	
0. 5 mM 2, 3, 2-テトラミン	1 0 0	
1 mM 2, 3, 2-テトラミン	1 0 0	
3 0 u M サイクラム	8 7	
0. 5 mM 2, 3, 2-テトラミン	3 9	
0. 5 mM パラクワット	3 9	
0. 5 mM パラクワット + 0. 5 mM 2, 3, 2-テトラミン	7 8	0. 1 1 4 9 9 % で有意
0. 5 mM パラクワット + 1 mM 2, 3, 2-テトラミン	8 0	0. 1 1 4 9 9 % で有意
0. 5 mM パラクワット + 3 0 u M サイクラム	7 1	0. 1 1 4 9 9 % で有意

【0 4 3 8】

2, 3, 2-テトラミンおよびサイクラムはパラクワットから細胞死滅の誘発を保護し、2, 3, 2-テトラミンより少量の用量でパラクワットに効果があった。

【実施例 5 0】

【0 4 3 9】

【表 1 7】

表XIII 毒素および解毒剤 M P P⁺

生物：S. aureus(ATCC29213)

毒素：M P P⁺

解毒剤：ヒスチジン、2, 3, 2-ピペリジン、サイクラム及びサイクラムアダマンタン

培養時間：6 0 分間

【0 4 4 0】

【表 1 8】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	1 9	5. 8 4 7	. 3 0 8	2 9. 9 1 8
群内	5 8	. 5 9 7	. 0 1	p = . 0 0 0 1
合計	7 7	6. 4 4 4		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 0 7 8

【0 4 4 1】

【表 1 9】

試料	平均の%生存 フィッシャー値	
P L S D		
培養物	1 0 0	
0. 5 mM ヒスチジン	9 0	
7. 5 uM 2, 3, 2-ピペリジン	1 0 0	
3 0 uM サイクラム	8 1	
3 0 uM サイクラムアダマンタン	1 0 0	
0. 1 mM M P P ⁺	3 1	
0. 1 5 mM M P P ⁺	1 5	
0. 2 mM M P P ⁺	6	
0. 2 5 mM M P P ⁺	3	
0. 1 5 mM M P P ⁺ + 0. 5 mM ヒスチジン	6 4	0. 2 4 2 9 9. 5 %で有意
0. 2 5 mM M P P ⁺ + 1 uM 2, 3, 2-ピペリジン	5 4	0. 2 4 2 9 9. 5 %で有意
0. 2 5 mM M P P ⁺ + 2 uM 2, 3, 2-ピペリジン	5 4	0. 2 4 2 9 9. 5 %で有意
0. 2 5 mM M P P ⁺ + 5 uM 2, 3, 2-ピペリジン	6 9	0. 2 4 2 9 9. 5 %で有意
0. 2 5 mM M P P ⁺ + 7 uM 2, 3, 2-ピペリジン	1 0 0	0. 1 9 1 9 9. 5 %で有意
0. 1 5 mM M P P ⁺ + 3 0 uM サイクラム	7 9	0. 2 4 2 9 9. 5 %で有意
0. 2 mM M P P ⁺ + 1 uM サイクラムアダマンタン	1 0 0	0. 2 4 2 9 9. 5 %で有意
0. 2 mM M P P ⁺ + 2. 5 uM サイクラムアダマンタン	1 0 0	0. 2 4 2 9 9. 5 %で有意
0. 2 mM M P P ⁺ + 5. 0 uM サイクラムアダマンタン	1 0 0	0. 2 4 2 9 9. 5 %で有意
0. 2 mM M P P ⁺ + 7. 5 uM サイクラムアダマンタン	1 0 0	0. 2 4 2 9 9. 5 %で有意

【0 4 4 2】

ヒスチジンは実質的により多量の用量でのみ効果があったのに対し、2, 3, 2-ピペリジンおよびサイクラムアダマンタンのマイクロモル用量はM P P⁺の2 0 0 uM用量に対する保護を示した。

【実施例 5 1】

【0 4 4 3】

【表 2 0】

表XIV 毒素および解毒剤 ロテノン

生物：E. Coli (GM7359) alkA tag E. coli 突然変異株

毒素：ロテノン

解毒剤：2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、クロム2, 3, 2-ピリジン、2, 2, 2-テトラミン、2, 3, 2-ジCH₃およびサイクロムアダマンタン

培養時間：60分間

【0444】

【表21】

分散分析表

ソース	DF	平方和	平均平方	F-検定
群間	31	.911	.029	5.955
群内	103	.508	.005	p=.0001
合計	134	1.419		

成分間分散のモデルII推定値 = .006

【0445】

【表22】

試料	平均の%生存 フィッシャー値
PLSD	
培養物	100
50 uM 2, 3, 2-ピペリジン	100
50 uM 2, 3, 2-ピリジン	100
1 uM クロム 2, 3, 2-ピリジン	100
2 mM 2, 2, 2-テトラミン	100
25 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	100
25 uM サイクラムアダマンタン	100
100 uM ロテノン	60
100 uM ロテノン + 2.5 uM 2, 3, 2-ピペリジン	100
	0.182
100 uM ロテノン + 5 uM 2, 3, 2-ピペリジン	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 20 uM 2, 3, 2-ピペリジン	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 50 uM 2, 3, 2-ピペリジン	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 2.5 uM 2, 3, 2-ピリジン	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 5 uM 2, 3, 2-ピリジン	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 20 uM 2, 3, 2-ピリジン	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 50 uM 2, 3, 2-ピリジン	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 1 uM クロム 2, 3, 2-ピリジン	99.8%で有意
	100
	0.182
100 mM ロテノン + 0.5 mM 2, 2, 2-テトラミン	99.8%で有意
	67
100 mM ロテノン + 2 mM 2, 2, 2-テトラミン	0.182
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 2.5 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 5 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	99.8%で有意
	89
	0.182
100 uM ロテノン + 12.5 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 25 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 2.5 uM サイクラムアダマンタン	99.8%で有意
	97
	0.182
100 uM ロテノン + 5 uM サイクラムアダマンタン	99.8%で有意
	89
	0.182
100 uM ロテノン + 12.5 uM サイクラムアダマンタン	99.8%で有意
	100
	0.182
100 uM ロテノン + 25 uM サイクラムアダマンタン	99.8%で有意
	100
	0.182
	99.8%で有意

【0446】

2, 3, 2-ピリジン、2, 3, 2-ジCH₃ およびサイクラムアダマンタンの低マイクロモル用量はロテノンから細胞死滅の誘発を保護する。

【実施例 5 2】

【0 4 4 7】

【表 2 3】

表XV 毒素および解毒剤 ジアゾキシド

生物：S. aureus(ATCC29213)

毒素：ジアゾキシド

解毒剤：ヒスチジン、スペラミン、2, 3, 2-テトラミン、2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジンおよびサイクロム

培養時間：60分間

【0 4 4 8】

【表 2 4】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	2 5	2 . 6 8 8	. 1 0 8	5 . 6 6 8
群内	7 6	1 . 4 4 2	. 0 1 9	p = . 0 0 0 1
合計	1 0 1	4 . 1 3		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 0 2 3

【0 4 4 9】

【表 2 5】

試料	平均の%生存 フィッシャー値	
PLSD		
培養物	100	
0.5mMヒスチジン	100	
5uMスペラミン	99	
20uM2,3,2-テトラミン	99	
10uM2,3,2-ピペリジン	100	
5uM2,3,2-ピリジン	99	
10uMサイクラム	100	
0.15mMジアゾキシド	25	
0.15mMジアゾキシド+500uMヒスチジン	58	0.36
0.15mMジアゾキシド+5uMスペラミン	71	0.36
0.15mMジアゾキシド+2.5uM2,3,2-テトラミン	65	99.8%で有意
0.15mMジアゾキシド+5uM2,3,2-テトラミン	78	0.36
0.15mMジアゾキシド+10uM2,3,2-テトラミン	78	99.8%で有意
0.15mMジアゾキシド+20uM2,3,2-テトラミン	75	0.36
0.15mMジアゾキシド+2.52,3,2-ピペリジン	100	99.8%で有意
0.15mMジアゾキシド+5uM2,3,2-ピペリジン	91	0.36
0.15mMジアゾキシド+10uM2,3,2-ピペリジン	92	99.8%で有意
0.15mMジアゾキシド+2.5uM2,3,2-ピリジン	61	0.36
0.15mMジアゾキシド+5uM2,3,2-ピリジン	84	99.8%で有意
0.15mMジアゾキシド+2.5uMサイクラム	99	0.36
0.15mMジアゾキシド+5uMサイクラム	85	99.8%で有意
0.15mMジアゾキシド+10uMサイクラム	98	0.36
		99.8%で有意

【0450】

ヒスチジンは実質的により多量の用量で部分的に保護したのに対し、2,3,2-テトラミン、2,3,2-ピペリジン、2,3,2-ピリジンおよびサイクラムは低マイクロモル用量でジアゾキシドによる細胞死滅の誘発を防止した。

【0451】

【表26】

表XVI 毒素および解毒剤 ジアゾキシド

生物: *M. luteus* (ATCC499732)

毒素: ジアゾキシド

解毒剤: ヒスチジン、スペルミジン、2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、クロム2, 3, 2-ピリジン、2, 3, 2-ジCH₃、2, 3, 2-イオウ、サイクラムアダマンタン、バナジウムサイクラムアダマンタンおよびサイクラムピペリジン

培養時間: 20および60分間

T20 = 培養時間20分

T650 = 培養時間60分

【0452】

図43～47参照。

【0453】

【表27】

T20

試料	平均の%生存 フィッシャー値
PLSD	
培養物	100
200 uMヒスチジン	100
200 uMスペルミジン	100
50 uM2, 3, 2-ピペリジン	100
40 uM2, 3, 2-ピリジン	100
5 uMクロム2, 3, 2-ピリジン	100
5 uMバナジウム2, 3, 2-ピリジン	100
40 uM2, 3, 2-ジCH ₃	100
100 uM2, 3, 2-イオウ	100
100 uMサイクラムアダマンタン	100
200 uMバナジウムサイクラムアダマンタン	100
500 nMサイクラムピペリジン	100
0.2 mMジアゾキシド	22

T60

培養物	100
200 uMヒスチジン	100
200 uMスペルミジン	100
50 uM2, 3, 2-ピペリジン	100
40 uM2, 3, 2-ピリジン	100
5 uMクロム2, 3, 2-ピリジン	100
5 uMバナジウム2, 3, 2-ピリジン	100
40 uM2, 3, 2-ジCH ₃	100
100 uM2, 3, 2-イオウ	100
100 uMサイクラムアダマンタン	100
200 uMバナジウムサイクラムアダマンタン	100
500 nMサイクラムピペリジン	100
0.2 mMジアゾキシド	1

【0454】

【表28】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	2	1. 4 7 8	. 7 3 9	8 6. 7 9 3
群内	6	. 0 5 1	. 0 0 9	p = . 0 0 0 1
合計	8	1. 5 3		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 2 4 4

【0 4 5 5】

【表 2 9】

T 6 0

ヒスチジン

0. 2 mMジアゾキシド + 2 0 0 uMヒスチジン

5 4

0. 1 8 4

9 5 %で有意

【0 4 5 6】

【表 3 0】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	4	1. 4 9 6	. 3 7 4	2 4 6 7. 8 6 7
群内	1 1	. 0 0 2	1. 5 1 5 E - 4	p = . 0 0 0 1
合計	1 5	1. 4 9 7		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 1 1 7

【0 4 5 7】

【表 3 1】

T 2 0

スペルミジン

0. 2 mMジアゾキシド + 1 uMスペルミジン

1 0 0

0. 0 3 1

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド + 2. 5 uMスペルミジン

1 0 0

0. 0 3 1

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド + 2 0 0 uMスペルミジン

1 0 0

0. 0 3 1

9 9 %で有意

【0 4 5 8】

【表 3 2】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	3	2. 1 4 1	. 7 1 4	1 8 9. 3 5 8
群内	8	. 0 3	. 0 0 4	p = . 0 0 0 1
合計	1 1	2. 1 7 1		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 2 3 7

【0 4 5 9】

【表 3 3】

T 6 0

スペルミジン

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 u Mスペルミジン

9 6

0. 1 6 8

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 2. 5 u Mスペルミジン

1 0 0

0. 1 6 8

9 9 %で有意

【 0 4 6 0 】

【表 3 4】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	7	1. 1	. 1 8 3	1 6. 9 4 8
群内	1 6	. 1 5 1	. 0 1 1	p = . 0 0 0 1
合計	2 3	1. 2 5 1		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 0 5 8

【 0 4 6 1 】

【表 3 5】

T 2 0

2, 3, 2 - ピペリジン

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 u M 2, 3, 2 - ピペリジン

8 1

0. 2 5 3

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 2. 5 u M 2, 3, 2 - ピペリジン

8 1

0. 2 5 3

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 5 u M 2, 3, 2 - ピペリジン

1 0 0

0. 2 5 3

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 0 u M 2, 3, 2 - ピペリジン

1 0 0

0. 2 5 3

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 2 0 u M 2, 3, 2 - ピペリジン

1 0 0

0. 2 5 3

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 5 0 u M 2, 3, 2 - ピペリジン

1 0 0

0. 2 5 3

9 9 %で有意

【 0 4 6 2 】

【表 3 6】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	5	2. 7 3 6	. 5 4 7	2 2. 4 3 1
群内	1 2	. 2 9 3	. 0 2 4	p = . 0 0 0 1
合計	1 7	3. 0 2 9		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 1 7 4

【 0 4 6 3 】

【表 3 7】

T 6 0

2, 3, 2-ピペリジン

0. 2 mMジアゾキシド+ 2. 5 u M 2, 2-ピペリジン

4 1

0. 3 9

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 5 u M 2, 3, 2-ピペリジン

1 0 0

0. 3 9

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 0 u M 2, 3-ピペリジン

1 0 0

0. 3 9

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 2 0 u M 2, 3-ピペリジン

1 0 0

0. 3 9

9 9 %で有意

【0 4 6 4】

【表 3 8】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	6	1. 0 6 7	. 1 7 8	2 1. 7 5 1
群内	1 4	. 1 1 4	. 0 0 8	p = . 0 0 0 1
合計	2 0	1. 1 8 2		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 0 5 7

【0 4 6 5】

【表 3 9】

T 2 0

2, 3, 2-ピリジン

0. 2 mMジアゾキシド+ 2. 5 u M 2, 3, 2-ピリジン

9 6

0. 2 2

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 5 u M 2, 3, 2-ピリジン

9 3

0. 2 2

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 0 u M 2, 3, 2-ピリジン

1 0 0

0. 2 2

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 2 0 u M 2, 3, 2-ピリジン

1 0 0

0. 2 2

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 4 0 u M 2, 3, 2-ピリジン

1 0 0

0. 2 2

9 9 %で有意

【0 4 6 6】

【表 4 0】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	6	2. 4 8 1	. 4 1 3	1 0. 7 4
群内	1 4	. 5 3 9	. 0 3 8	p = . 0 0 0 1
合計	2 0	3. 0 2		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 1 2 5

【0 4 6 7】

【表 4 1】

T 6 0

2, 3, 2-ピリジン

0. 2 mM ジアゾキシド + 2. 5 u M 2, 3, 2-ピリジン

9 9

0. 4 7 7

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 5 u M 2, 3, 2-ピリジン

1 0 0

0. 4 7 7

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 1 0 u M 2, 3, 2-ピリジン

1 0 0

0. 4 7 7

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 2 0 u M 2, 3, 2-ピリジン

1 0 0

0. 4 7 7

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 4 0 u M 2, 3, 2-ピリジン

7 0

0. 4 7 7

9 9 % で有意

【0 4 6 8】

【表 4 2】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	3	2. 2 1 7	. 7 3 9	3 5 4. 5 5 6
群内	8	. 0 1 7	. 0 0 2	p = . 0 0 0 1
合計	1 1	2. 2 3 4		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 2 4 6

【0 4 6 9】

【表 4 3】

T 6 0

クロム 2, 3, 2-ピリジン

0. 2 mM ジアゾキシド + 1 u M クロム 2, 3, 2-ピリジン

1 0 0

0. 1 2 5

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 5 u M クロム 2, 3, 2-ピリジン

1 0 0

0. 1 2 5

9 9 % で有意

【0 4 7 0】

【表 4 4】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	2	1. 6 3	. 8 1 5	8 1. 2 4 8
群内	6	. 0 6	. 0 1	p = . 0 0 0 1
合計	8	1. 6 9 1		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 2 6 8

【0 4 7 1】

【表 4 5】

バナジウム 2, 3, 2-ピリジン

0. 2 mM ジアゾキシド + 5 uM バナジウム 2, 3, 2-ピリジン

8 0

0. 3 0 3

9 9 % で有意

【0 4 7 2】

【表 4 6】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	5	1. 1 1 3	. 2 2 3	4 0. 1 7 9
群内	1 5	. 0 8 3	. 0 0 6	p = . 0 0 0 1
合計	2 0	1. 1 9 6		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 0 6 3

【0 4 7 3】

【表 4 7】

T 2 0

2, 3, 2-ジ C H₃0. 2 mM ジアゾキシド + 5 uM 2, 3, 2-ジ C H₃

1 0 0

0. 1 5 5

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 1 0 uM 2, 3, 2-ジ C H₃

1 0 0

0. 1 7 9

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 2 0 uM 2, 3, 2-ジ C H₃

1 0 0

0. 1 7 9

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 4 0 uM 2, 3, 2-ジ C H₃

1 0 0

0. 1 7 9

9 9 % で有意

【0 4 7 4】

【表 4 8】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	5	2. 3 5 3	. 4 7 1	8. 4 0 7
群内	1 2	. 6 7 2	. 0 5 6	p = . 0 0 1 3
合計	1 7	3. 0 2 5		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 1 3 8

【0 4 7 5】

【表 4 9】

T 6 0

2, 3, 2-ジCH₃0. 2 mMジアゾキシド+ 5 u M 2, 3, 2-ジCH₃

6 8

0. 5 9

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 0 u M 2, 3, 2-ジCH₃

1 0 0

0. 5 9

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 2 0 u M 2, 3, 2-ジCH₃

1 0 0

0. 5 9

9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 4 0 u M 2, 3, 2-ジCH₃

9 5

0. 5 9

9 9 %で有意

【0 4 7 6】

【表 5 0】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F-検定
群間	4	1. 6 6 4	. 4 1 6	9. 4 7 7
群内	1 3	. 5 7	. 0 4 4	p = . 0 0 0 8
合計	1 7	2. 2 3 4		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 1 0 6

【0 4 7 7】

【表 5 1】

T 6 0

2, 3, 2-イオウ

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 2. 5 u M 2, 3, 2-イオウ

3 2

0. 4 4 6

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 0 0 u M 2, 3, 2-イオウ

6 7

0. 5 1 5

9 9 %で有意

【0 4 7 8】

【表 5 2】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F-検定
群間	6	1. 3 4 9	. 3 3 7	3 5 1
群内	1 7	. 0 1 2	. 0 0 1	p = . 0 0 0 1
合計	2 3	1. 3 6 2		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 0 9 6

【0 4 7 9】

【表 5 3】

T 2 0

サイクラムアダマンタン

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 2. 5 uMサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 0 7 6
9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 5 0 uMサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 0 7 6
9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 0 0 uMサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 0 7 6
9 9 %で有意

【 0 4 8 0 】

【表 5 4】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	6	2. 4 7 8	. 4 1 3	4. 8 9 2
群内	2 3	1. 9 4 2	. 0 8 4	p = . 0 0 2 3
合計	2 9	4. 4 2		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 0 8 4

【 0 4 8 1 】

【表 5 5】

T 6 0

サイクラムアダマンタン

0. 2 mMジアゾキシド+ 5 0 0 nMサイクラムアダマンタン

4 7 0. 6 6 6

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 2. 5 uMサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 6 6 6
9 9 %で有意

0. 2 mMジアゾキシド+ 1 0 0 uMサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 6 6 6
9 9 %で有意

【 0 4 8 2 】

【表 5 6】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	7	2. 7 1	. 3 8 7	6 5 0. 0 1 9
群内	2 8	. 0 1 7	. 0 0 1	p = . 0 0 0 1
合計	3 5	2. 7 2 7		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 0 9 7

【 0 4 8 3 】

【表 5 7】

T 6 0

バナジウムサイクラムアダマンタン

0. 2 mM ジアゾキシド + 1 u M バナジウムサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 0 5 5

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 5 u M バナジウムサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 0 5 5

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 1 0 u M バナジウムサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 0 5 5

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 5 0 u M バナジウムサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 0 5 5

9 9 % で有意

0. 2 mM ジアゾキシド + 2 0 0 u M バナジウムサイクラムアダマンタン

1 0 0 0. 0 5 5

9 9 % で有意

【 0 4 8 4 】

【 表 5 8 】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	2	1. 4 8 1	. 7 4 1	6 6 1. 4 8 4
群内	6	. 0 0 7	. 0 0 1	p = . 0 0 0 1
合計	8	1. 4 8 8		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 2 4 6

【 0 4 8 5 】

【 表 5 9 】

T 6 0

サイクラムピペリジン

0. 2 mM ジアゾキシド + 5 0 0 n M サイクラムピペリジン

5 3 0. 1 0 1

9 9 % で有意

【 0 4 8 6 】

細胞死滅を防止するためヒスタミンが多量の用量を要するのに対し、スペルミジン、2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、バナジウム 2, 3, 2-ピリジン、クロム 2, 3, 2-ピリジン、2, 3, 2-ジCH₃、2, 3, 2-イオウ、サイクラムアダマンタン、バナジウムサイクラムアダマンタンおよびサイクラムピペリジンは低マイクロモル用量でジアゾキシドによる細胞死滅の誘発を防止した。

【 実施例 5 3 】

【 0 4 8 7 】

【 表 6 0 】

表XVII 毒素および解毒剤 ストレプトゾトシン

生物：E. Coli (GM7359) alkA tag E.coli 突然変異株

毒素：ストレプトゾトシン

解毒剤：スペルミジン、2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、2, 3, 2-ジ
CH₃およびサイクラムアダマンタン

培養時間：60分間

【0488】

【表61】

試料

平均の%生存

フィッシャー値

PLSD

【0489】

【表62】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	23	. 803	. 035	1. 806
群内	72	1. 393	. 019	p = . 0305
合計	95	2. 196		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 004

【0490】

【表63】

培養物	100	
5 uM スペルミジン	97	
20 uM 2, 3, 2-ピペリジン	100	
20 uM 2, 3, 2-ピリジン	100	
12.5 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	100	
12.5 uM サイクラムアダマンタン	100	
100 uM ストレプトゾトシン	57	
100 uM ストレプトゾトシン + 5 uM スペルミジン	87	0.297
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 2.5 uM 2, 3, 2-ピペリジン	70	0.297
100 uM ストレプトゾトシン + 5 uM 2, 3, 2-ピペリジン	100	0.364
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 20 uM 2, 3, 2-ピペリジン	100	0.364
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 2.5 uM 2, 3, 2-ピリジン	100	0.364
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 5 uM 2, 3, 2-ピリジン	100	0.364
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 20 uM 2, 3, 2-ピリジン	100	0.364
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 1 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	100	0.364
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 5 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	100	0.364
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 12.5 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	100	0.364
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 1 uM サイクラムアダマンタン	93	0.297
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 5 uM サイクラムアダマンタン	100	0.364
		99.8%で有意
100 uM ストレプトゾトシン + 12.5 uM サイクラムアダマンタン	100	0.364
		99.8%で有意

【0491】

スペルミジン、2, 3, 2-ピペリジン、2, 3, 2-ピリジン、2, 3, 2-ジCH₃ およびサイクラムアダマンタンは低マイクロモル用量でストレプトゾトシンによる細胞死滅の誘発を防止した。

【実施例54】

【0492】

【表64】

表XVIII 毒素および解毒剤 アロキサン

生物：E.Coli (GM7359) alkA tag E.coli 突然変異株

毒素：アロキサン

解毒剤：2, 3, 2-アダマンタン、2, 3, 2-ピリジン、クロム2, 3, 2-ピリジン、
2, 3, 2-ジC₆H₃およびサイクロムアダマンタン

培養時間：60分間

【0493】

【表65】

分散分析表

ソース	D F	平方和	平均平方	F - 検定
群間	2 0	4 . 2 4 3	. 2 1 2	2 2 . 9 1 2
群内	6 0	. 5 5 6	. 0 0 9	p = . 0 0 0 1
合計	8 0	4 . 7 9 8		

成分間分散のモデル I I 推定値 = . 0 5 3

【0494】

【表66】

試料	平均の%生存 フィッシャー値	
PLSD		
培養物	100	
100 uM 2, 3, 2-テトラミンアダマンタン	100	
10 uM 2, 3, 2-ピリジン	100	
100 uM クロム 2, 3, 2-ピリジン	100	
10 uM 2, 2-ジCH ₃	100	
10 uM サイクラムアダマンタン	100	
2 mM アロキサン	20	
2 mM アロキサン + 1 uM 2, 3, 2-テトラミンアダマンタン	51	0.229 99.5%で有意
2 mM アロキサン + 100 uM 2, 3, 2-テトラミンアダマンタン	69	0.229 99.5%で有意
2 mM アロキサン + 10 uM 2, 3, 2-ピリジン	100	0.229 99.5%で有意
2 mM アロキサン + 5 uM クロム 2, 3, 2-ピリジン	57	0.229 99.5%で有意
2 mM アロキサン + 25 uM クロム 2, 3, 2-ピリジン	52	0.229 99.5%で有意
2 mM アロキサン + 100 uM クロム 2, 3, 2-ピリジン	70	0.229 99.5%で有意
2 mM アロキサン + 2.5 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	100	0.229 99.5%で有意
2 mM アロキサン + 10 uM 2, 3, 2-ジCH ₃	100	0.229 99.5%で有意
2 mM アロキサン + 2.5 uM サイクラムアダマンタン	100	0.229 99.5%で有意
2 mM アロキサン + 10 uM サイクラムアダマンタン	100	0.229 99.5%で有意

【0495】

2, 3, 2-テトラミンアダマンタン、2, 3, 2-ピリジン、クロム 2, 3, 2-ピリジン、2, 3, 2-ジCH₃ およびサイクラムアダマンタンは低マイクロモル濃度でアロキサンによる細胞死滅の誘発を防止した。

【0496】

疾患および個々の作用機序

以下に種々の疾患におけるポリアミンの治療作用の例を示す。

【実施例55】

【0497】

神経変性疾患—パーキンソン病、アルツハイマー病、ルー・ゲーリグ病、ビンスヴァンガー病、オリブ橋小脳変性、レーヴィ体病。

ポリアミンはこれ等の疾患を以下の機序により治療する。

a) ポリアミン輸送部位における生体異物の取り込みの競合的阻害、このような有機分子は脱色素沈着およびDNA損傷の原因となる；b) DNAのコンパクト化による有機分子からのDNAの立体的遮蔽；c) ポリアミンの存在による遊離の銅、鉄、ニッケル、水銀および鉛イオンの除去によるミトコンドリアDNA損傷の制限；d) メタロチオネイン遺伝子転写の誘導；e) 神経成長因子、脳誘導神経栄養因子およびニューロトロフィン-遺伝子転写の誘導；f) NMDA受容体の親和性の調節およびMK801イオンチャンネルのブロック；g) 蛋白キナーゼCの阻害；h) カルシウムのミトコンドリア再取込；i) 低減したグルタチオンの結合および保存；j) グルタチオンによるオルニチンデカルボキシラーゼの誘導；k) 脳における酸化還元環境のホメオスタシスの維持；l) 脳における2価金属の非毒性キレート化；m) プレアスパラギン酸プロテアーゼの活性調節；n) アセチルコリンエステラーゼおよびブチリルコリンエステラーゼの阻害；o) ムスカリン性M₂受容体のブロック；p) 膜ホスファチジルコリン：ホスファチジルセリン比の維持；q) 遊離の銅の結合によるスーパーオキシドジスムターゼ、アミンオキシダーゼ、モノアミンオキシダーゼBの阻害；r) 内因性ポリアミン濃度の維持による痴呆症における脳ポリアミン濃度の調節；s) ニューロンのnおよびp型のカルシウムチャンネルのブロック。神経変性疾患はミトコンドリアDNA損傷の防止、細胞の酸化的リン酸化活性の維持、細胞修復機構の誘導、受容体の調節および酵素活性を必要とする。

【実施例56】

【0498】

卒中

ポリアミンは卒中の転帰を以下の態様で治療する。

a) メタロチオネイン遺伝子転写の誘導；b) 神経成長因子、脳誘導神経栄養因子およびニューロトロフィン-遺伝子転写の誘導；c) NMDA受容体の親和性の調節およびMK801イオンチャンネルのブロック；d) 蛋白キナーゼCの阻害；e) カルシウムのミトコンドリア再取込；f) 低減したグルタチオンの結合および保存；g) グルタチオンによるオルニチンデカルボキシラーゼの誘導；h) 脳における酸化還元環境のホメオスタシスの維持；i) 脳における2価金属の非毒性キレート化；j) スーパーオキシドジスムターゼおよびアミンオキシダーゼの阻害；k) 内因性ポリアミン濃度の維持による痴呆症における脳ポリアミン濃度の調節；l) ニューロンのnおよびp型のカルシウムチャンネルのブロック。

虚血後の再灌流の間の酸化的損傷の防止、および、組織中に捕獲された死滅細胞から放出された酸化還元金属の除去は重要な目標である。

【実施例57】

【0499】

真性糖尿病

年齢、生育および代謝要求性、体重およびボディマス、アテローム性動脈硬化症および血管合併症の素因は真性糖尿病患者の治療法の選択に影響する。数種類の薬剤がI型およびII型の真性糖尿病およびその血管および神経の合併症の治療のために開発されており、治療の選択肢は年齢、体重、ボディマスおよび疾患の臨床段階に関連しており；ミトコンドリア保護を与える組成物；インスリンアウトプットを更に増大させる組成物、グルコース忍容性を増強する組成物、インスリン要求性を低減する組成物、および、糖尿病性腎症、微小血管損傷、大血管損傷および神経障害を防止する組成物から選択される。

【0500】

ミトコンドリア保護

a) ポリアミン輸送部位における生体異物の取り込みの競合的阻害、このような有機分子はミトコンドリアDNA損傷の原因となる；b) DNAのコンパクト化による有機分子からのDNAの立体的遮蔽；c) ポリアミンの存在による遊離の銅、鉄、ニッケル、水銀および鉛イオンの除去によるミトコンドリアDNA損傷の制限；d) メタロチオネイン遺伝子転写の誘導；e) 蛋白キナーゼCの阻害；f) カルシウムのミトコンドリア再取込；

g) 低減したグルタチオンの結合および保存; h) グルタチオンによるオルニチンデカルボキシラーゼの誘導; i) 酸化還元環境のホメオスタシスの維持; j) 遊離の銅の結合によるスーパーオキシドジスムターゼ、アミノオキシダーゼの阻害。スクシネートおよびグルタメート誘導ポリアミンはインスリンの放出を刺激することができる。ミトコンドリアDNA損傷の防止、細胞の酸化的リン酸化の維持、フリーラジカル誘導損傷からのミトコンドリア膜一体性の維持、およびエキソサイトーシスによるインスリン分泌の刺激または高インスリン血症の状態におけるインスリン分泌の低下は糖尿病治療の重要な目標である。

【0501】

インスリン放出の増強

スクシネートポリアミンはコハク酸およびアセチルCoAのクレブス回路への供給を増大させ、インスリンの合成および放出を刺激し、グルコースの高濃度においてインスリンのアウトプットを増大させる。グルタメートポリアミンはエキソサイトーシスを促進することによりインスリンの放出を刺激する。

しかしながら高インスリン血症に関わる糖尿病の形態においては、それ以上のインスリン分泌は、更にβ島細胞を損傷させ、島細胞のアミロイド付着をもたらすこと、大血管の損傷をもたらすことから、望ましくない。グルコース忍容性を増強するがインスリンアウトプットは増大させない薬剤が疾患の管理において有効である。クロムおよびバナジウムポリアミン鎖体はこの点に関し有用である。

【0502】

肥満および高インスリン血症および脂質バランス

ボディマスインデックスが平均より高値である場合に、クロムポリアミン鎖体はその標的部位に3価のクロムを供給し、そこでグルコース忍容性を促進する。3価のクロムポリアミン鎖体はグルコース忍容性を増強し、血中コレステロールおよびトリグリセリドを低下させ、ボディマスインデックスが平均より高値の糖尿病において、および、初期の糖尿病を有する肥満患者において、高密度リポ蛋白を増大させる。ポリアミンチロシンホスファターゼ阻害剤およびクロムポリアミンはミトコンドリアの保護を増強されたグルコース忍容性および脂質と炭水化物の代謝の代謝調節と組み合わせる。

【0503】

インスリン要求性、炭水化物吸収の低減および脂質バランスの維持

3価のバナジウムポリアミン鎖体はI型およびII型糖尿病において代謝の制御を達成しインスリン要求性を低下させるために使用される。バナジルポリアミン鎖体はバナジウムをそのカチオンバナジルV(IV)型において組織に供給し、他の塩の形態で投与した場合よりも必要とされるバナジウムが低用量となる。バナジウムは糖尿病患者における血中グルコースおよびD-3-ヒドロキシブチレートの濃度を低下させ、また糖尿病動物の水分の取り込みおよび体重を回復させる。これ等の代謝作用が起こる理由は、バナジウムがa) p-エノールピルベートカルボキシキナーゼ(PEPCK)転写を低下させ、糖新生を低下させ; b) チロシンアミノトランスフェラーゼ遺伝子発現を低下させ; c) グルコキナーゼ遺伝子の発現を増大させ; d) ピルベートキナーゼを誘導し; e) ミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAシンターゼ(HMGCoAS)の遺伝子発現を低減し; f) 糖尿病動物における肝臓および膵臓のグルコーストランスポーターGLUT-2遺伝子の発現を対照群レベルまで低下させ; g) インスリン感受性グルコーストランスポーターGLUT4の量をその転写を刺激することにより増大させ; h) バナジウムのインスリン様代謝作用は蛋白チロシンホスファターゼ(PTP)の阻害により媒介されるためである。パーオキシバナジウム化合物はPTP触媒部位において必須システインのチオール基を不可逆的に酸化する。バナジウムはホスフェートの構造的類縁体である。バナジウムはインスリンの生育作用や有糸分裂促進作用は示さず、即ち高インスリン尿症の大血管疾患の帰結が回避でき、インスリン耐性がインスリンシグナリング経路の欠損により生じている疾患において臨床上有用である。バナジウムはG蛋白および環状AMP濃度を増大させるアデニルサイクラーゼ活性の回復におけるインスリンの作

用を模倣するものであり；I) バナジリイオンはマクロファージによる窒素酸化物の生産を抑制し；j) 陽性心変力作用を有し；k) バナジウムは肝核因子1 (HNF1)を増大させることにより糖尿病動物においてアルブミンmRNA濃度を回復し；l) トリヨードチロシンT3濃度を回復する。バナジルポリアミンはインスリンシグナリング経路を調節する能力と組み合わせられたミトコンドリア保護の利点を有し、グルコース、炭水化物および脂質の代謝に作用する。インスリン要求性を低減することにより、高インスリン血症の血管における転帰を克服し、生存β細胞が持続的に機能できるようにし、これ等の機能をボディマスインデックスとは無関係に発揮する。

【0504】

糖尿病性神経障害

蛋白キナーゼC活性を他のものよりもより強力に低下させるポリアミンは糖尿病性神経障害の治療において用いてよい。蛋白キナーゼCは糖尿病性神経障害におけるアポトーシスを誘発し、そして、ポリアミンは蛋白キナーゼCの活性化を低減する。蛋白キナーゼCはグルコースからの過剰なジアシルグリセロール(DAG)の形成により過剰活性化される。

真性糖尿病の主な成分には、ミトコンドリア機能不全およびエネルギー機能不全、インスリンのエクソサイトーシスの障害、グルコース忍容性の障害および低下したインスリン感受性とその結果としての変化した炭水化物および脂肪の代謝、神経障害、微小血管および大血管の合併症が包含され、これ等のクラスの化合物により治療可能であり、特にミトコンドリア保護、蛋白キナーゼC阻害、チロシンホスファターゼIB阻害およびPPARαおよびPPARγ部分アゴニスト／部分拮抗剤活性を治療化合物において旨適化することにより、可能となる。

【実施例58】

【0505】

アテローム性動脈硬化症、心筋虚血、心筋症、虚血

ポリアミンはアテローム性動脈硬化症の発症および進行を以下の機序により治療する。

a) DNAのコンパクト化による有機分子からのDNAの立体的遮蔽；b) ポリアミンの存在による遊離の銅、鉄、およびカドニウム鉛イオンの除去によるミトコンドリアDNA損傷の制限；c) メタロチオネイン遺伝子転写の誘導；d) 蛋白キナーゼCの阻害；e) カルシウムのミトコンドリア再取込；f) 低減したグルタチオンの結合および保存；g) グルタチオンによるオルニチンデカルボキシラーゼの誘導；h) 酸化還元環境のホメオスタシスの維持；i) 遊離の銅の結合によるスーパーオキシドジスムターゼおよびアミノオキシダーゼの阻害。ミトコンドリアDNA損傷の防止、酸化的リン酸化の維持、正常LDL：HDL脂質比の維持、および、フリーラジカル損傷からのミトコンドリア膜一体性の温存がこれ等の疾患の主要な目標である。アテローム性動脈硬化症においては低密度リポ蛋白の酸化の防止も重要である。糖尿病の治療に関連して上記したチロシンホスファターゼ阻害剤ポリアミンおよびクロムポリアミンはリポ蛋白比の改善およびアテローム性動脈硬化症のプラーク形成の防止に関して有用である。PPARαは肝臓、心臓、褐色脂肪組織における脂肪酸の異化を刺激し、そしてPPARγは脂肪酸の同化または脂肪組織におけるトリグリセリドとしての保存を促進する。遊離脂肪酸は肝臓および筋肉においてインスリン耐性を誘発し、肝糖新生を増大させる。PPARαはインスリンと逆比例して作用する。即ち、PPARαおよびPPARγの部分的アゴニスト／部分的拮抗剤であるチロシンホスファターゼ阻害剤は本明細書に記載するポリアミンチロシンホスファターゼ阻害剤から合成でき、糖尿病およびアテローム性動脈硬化症の治療のために利用できる。

【実施例59】

【0506】

緑内障

ポリアミンは緑内障を以下の通り治療する。

a) ポリアミンの存在による遊離の金属の除去によるミトコンドリアDNA損傷の制限；b) メタロチオネイン遺伝子転写の誘導；c) NMDA受容体の親和性の調節およびM

K 8 0 1 イオンチャンネルのブロック；d) カルシウムのミトコンドリア再取込；e) 低減したグルタチオンの結合および保存；f) グルタチオンによるオルニチンデカルボキシラーゼの誘導；g) 酸化還元環境のホメオスタシスの維持；h) 2 価金属の非毒性キレート化；i) 遊離の銅の結合によるスーパーオキシドジスムターゼおよびアミノキシダーゼの阻害；j) 内因性ポリアミン濃度の維持によるM神経節細胞中のポリアミン濃度の調節。M神経節細胞は色素および金属に富み、グルタメート毒性に対して極めて影響を受け易い。

【実施例 6 0】

【0 5 0 7】

老年性難聴

ポリアミンは老年性難聴を以下の通り治療する。

a) DNAのコンパクト化による有機分子からのDNAの立体的遮蔽；b) ポリアミンの存在による遊離の銅および鉄イオンの除去によるミトコンドリアDNA損傷の制限；c) メタロチオネイン遺伝子転写の誘導；d) 蛋白キナーゼCの阻害；e) カルシウムのミトコンドリア再取込；f) 低減したグルタチオンの結合および保存；g) グルタチオンによるオルニチンデカルボキシラーゼの誘導；h) 酸化還元環境のホメオスタシスの維持；i) 遊離の銅の結合によるスーパーオキシドジスムターゼおよびアミノキシダーゼの阻害。a), b) およびc) は加齢の過程において蝸牛殻中で増大し、難聴を誘発するミトコンドリアDNA損傷を防止する。

【実施例 6 1】

【0 5 0 8】

視神経障害

ポリアミンは視神経障害を以下の通り治療する。

a) DNAのコンパクト化による有機分子からのDNAの立体的遮蔽；b) ポリアミンの存在による遊離の銅および鉄イオンの除去によるミトコンドリアDNA損傷の制限；c) メタロチオネイン遺伝子転写の誘導；d) 蛋白キナーゼCの阻害；e) カルシウムのミトコンドリア再取込；f) 低減したグルタチオンの結合および保存；g) グルタチオンによるオルニチンデカルボキシラーゼの誘導；h) 酸化還元環境のホメオスタシスの維持；i) 遊離の銅の結合によるスーパーオキシドジスムターゼおよびアミノキシダーゼの阻害；j) ミトコンドリアに対して毒性である物質に対する対抗作用。a), b) およびc) はミトコンドリアDNA損傷を防止する。

【実施例 6 2】

【0 5 0 9】

末梢神経障害

ポリアミンは末梢神経障害を以下の通り治療する。

a) DNAのコンパクト化による有機分子からのDNAの立体的遮蔽；b) ポリアミンの存在による遊離の銅および鉄イオンの除去によるミトコンドリアDNA損傷の制限；c) メタロチオネイン遺伝子転写の誘導；d) 蛋白キナーゼCの阻害；e) カルシウムのミトコンドリア再取込；f) 低減したグルタチオンの結合および保存；g) グルタチオンによるオルニチンデカルボキシラーゼの誘導；h) 酸化還元環境のホメオスタシスの維持；i) 遊離の銅の結合によるスーパーオキシドジスムターゼおよびアミノキシダーゼの阻害；j) ミトコンドリアに対して毒性である物質に対する対抗作用。a), b) およびc) はミトコンドリアDNA損傷を防止する。

【実施例 6 3】

【0 5 1 0】

癌

ポリアミンは、その生成熱により示されるとおり、コバルトと極めて安定な鎖体を形成する。コバルトジホモシステインポリアミン鎖体はチオレチナコと同様の挙動を示す。非毒性の細胞内親電子物質として、これはATP形成を誘発し、毒素、放射線照射および癌細胞により生産される遊離の酸素核種から保護する。更にまた、成長因子の活性を促進す

るホモシステイン酸の形成を低減し、これにより癌細胞により誘発される侵襲性および新血管形成を防止する。

【実施例 64】

【0511】

遺伝ミトコンドリア疾患の治療

ミトコンドリア欠失、置換、突然変異は以下の疾患を誘発する。欠損の発現は患者ごとに異なる。ポリアミンは6種のミトコンドリア毒を用いた細胞生存性試験により本明細書において明らかにされるとおりミトコンドリア大分子の損傷を制限する。ポリアミンは遺伝ミトコンドリア欠損の転帰を治療するために使用できる。これ等の遺伝疾患には、アルパース症候群、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、バース病、バッテン病、ベータ酸化障害、カルニチン欠損症、心筋症、COX（チトクロームCオキシダーゼ欠損症）、糖尿病、緑内障、グルタル酸尿症、ハンチントン病、キーンズ・セイヤー／CPEO、リー病、レーバー視神経障害／LHON、MELAS、ミトコンドリア心筋症、ミトコンドリア細胞症、ミトコンドリア脳ミオパシー、ミトコンドリアミオパシー、視神経障害、パーキンソン病、末梢神経障害、老年性難聴、呼吸鎖障害：コンプレックスI、II、III、IVおよび／またはV、癲癇および卒中が含まれる。

【実施例 65】

【0512】

骨粗鬆症、多発性硬化症、慢性関節リウマチおよび炎症性腸疾患の治療

オルトバナデートのようなチロシンホスファターゼ阻害剤は糖質コルチコイド誘導骨粗鬆症を防止する（Hulley P. A. et al., 2002）。バナデートは破骨細胞の形成に影響することなく骨芽球の形成を刺激する。PAPRYアゴニストはマウスにおける実験的自己免疫脳脊髄炎を低減し、同時にリンパ球の浸潤を低減し、脱髄を低減し、ケモカインおよびサイトカインの発現を低減する（Feinstein D. L. et al., 2002）。ポリアミン系のPPARY部分アゴニスト／部分拮抗剤はT細胞媒介免疫疾患を治療する。

【実施例 66】

【0513】

有機毒素および重金属の解毒剤

本明細書に記載した細菌実験によりミトコンドリア毒素に対するポリアミンクラスが広範な薬効を有することが分かった。パラクワットはヒトにおいて肺、肝臓および脳の損傷をもたらし、MPTP／MPP⁺およびロテノンはパーキンソン病、ジアゾキシド、ストレプトゾトシンおよびアロキサンは真性糖尿病を誘発する。パラクワットおよびMPTPの毒性は重金属により増悪される。重金属は疫学的にはパーキンソン病および一部の癌に関連している。ポリアミンはミトコンドリア損傷性の有機物および重金属への単回および累積的曝露の治療に使用することができる。

【実施例 67】

【0514】

放射線学的使用

以下の金属の鎖体を含む放射線検査において使用される造影剤；

3価のガドリニウム、鉄、3価のランタニド、マンガン、テクネチウムを実施例36、37および39に記載する。ヒトにおける使用のためにこれ等のポリアミンの誘導体を合成する際の基本的要件は、化合物が非イオン性であり、COO基を有さず、分子の種々の位置にOH基を有し、そして、水溶性であることである。二次的組成物の可能性は、それらが単量体、2量体、3量体または4量体であり、リポソームに取り込まれ、低い粘度を有し、低い浸透圧を示し、そして、毛細管の塞栓を回避するために0.6～3ミクロンの粒径である点である。マンガンポリアミンは肝臓および脾臓のMRI造影剤として特に使用されている。鎖体のリポソーム製剤を使用することができる。鉄ポリアミンは肝臓のMRI造影において使用してよい。ガドリニウムポリアミンは血管造影、動脈内検査および肝胆MRIのために使用してよい。これは低い腎毒性を有している。

【0515】

マンガン（2，2'-ジアミノ（ビス-N，N'-キニリルメチル）ビフェニル）（C1）₂（実施例36）は肝臓および脾臓のMRI造影剤として特に使用されている。鎖体のリポソーム製剤を使用することができる。〔鉄（4-クロロ-2-〔〔2-〔2-〔2-ピリジルメチルアミノ〕フェニル〕-フェニル）アミノ〕メチル〕フェノール）（C1）₂〕C1（実施例37）は肝臓のMRI造影において使用してよい。ガドリニウム（2，2'-ジアミノ（ビス-N，N'-ピリジルメチル）ビフェニル）C1₂〕C1（実施例39）は血管造影、動脈内検査および肝胆MRIのために使用してよい。これは低い腎毒性を有している。

【図面の簡単な説明】

【0516】

【図1】1，3-ビス-「（2'-アミノエチル）-アミノ」プロパンおよび類縁体化合物の合成経路である。

【図2】〔2-（メチルエチルアミノ）エチル〕（3-〔〔2-（メチルアミノ）エチル〕アミノ〕プロピル）アミンおよび類縁体化合物の合成経路である。

【図3】（2-ピペリジルエチル）-〔3-〔（2-ピペリジルエチル）アミノ〕プロピル〕アミンおよび類縁体化合物の合成経路である。

【図4】（2-ピペラジニルエチル）-〔3-〔（2-ピペラジニルエチル）アミノ〕プロピル〕アミンおよび類縁体化合物の合成経路である。

【図5】（2-アミノエチル）〔3-〔（2-アミノエチル）メチルアミノ〕プロピル〕メチルアミンおよび類縁体化合物である。

【図6】〔2-（ビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-イルアミノ）エチル〕（3-〔2-（ビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-イルアミノ）エチル〕アミノ〕プロピル）アミンおよび類縁体化合物である。

【図7】（2-アミノエチル）〔3-〔（2-アミノエチル）アミノ〕-1-メチルブチル〕アミンおよび類縁体化合物である。

【図8】（2-ピリジルメチル）〔3-〔（2-ピリジルメチル）アミノ〕プロピル〕アミンおよび類縁体化合物である。

【図9】メチル（3-〔メチル（2-ピリジルメチル）アミノ〕プロピル）（2-ピリジルメチル）アミンおよび類縁体化合物である。

【図10】〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕（3-〔〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕メチルアミノ〕プロピル）メチルアミンおよび類縁体化合物である。

【図11】2-〔3-（2-アミノエチルチオ）プロピルチオ〕エチルアミンおよび類縁体化合物である。

【図12】1，4，8，11-テトラアザ-1，4，8，11-テトラメチルシクロテトラデカンおよび類縁体化合物である。

【図13】1，4，8，11-テトラアザ-1，4，8，11-テトラ（2-ピペリジルエチル）シクロテトラデカンおよび類縁体化合物である。

【図14】1，4，8，11-テトラアザ-1，4，8，11-テトラビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-イルシクロテトラデカンおよび類縁体化合物である。

【図15】1，4，8，11-テトラアザ-1，4，8，11-テトラエチルシクロテトラデカンおよび類縁体化合物である。

【図16】N，N'-（2'-ジメチルホスフィノエチル）-プロピレンジアミンおよび類縁体化合物である。

【図17】3-（3-（2-アミノエトキシ）プロポキシ）プロピルアミンおよび類縁体化合物である。

【図18】バナジル2，3，2-テトラミンおよび類縁体化合物である。

【図19】クロム2，3，2-テトラミンおよび類縁体化合物である。

【図20】バナジル（2-ピペリジルエチル）-〔3-〔（2-ピペリジルエチル）アミノ〕プロピル〕アミン）（C1₂）および類縁体化合物である。

【図 2 1】クロム (2-ピペリジルエチル) - {3- [(2-ピペリジルエチル) アミノ] プロピル} アミン (C 1)₂] C 1 および類縁体化合物である。

【図 2 2】バナジル 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルシクロテトラデカン (C 1)₂ および類縁体化合物である。

【図 2 3】(クロム 1, 4, 8, 11-テトラアザ-1, 4, 8, 11-テトラビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルシクロテトラデカン (C 1)₂] C 1 および類縁体化合物である。

【図 2 4】p- (ホスホノメチル) -D L-フェニルアラニン-ブチルアミン塩および類縁体化合物である。

【図 2 5】2-アミノ-N- (2- { [3- (2-アミノ-3- (4-ホスホノメチルフェニル) プロパノールイルアミノ] エチル} アミノ) プロピル] アミノ} エチル-3- (4-ホスホノメチルフェニル) プロパミドおよび類縁体化合物である。

【図 2 6】2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニルおよび類縁体化合物である。

【図 2 7】2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) -6, 6'-ジメチルビフェニルおよび類縁体化合物である。

【図 2 8】2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニルおよび類縁体化合物である。

【図 2 9】[(3, 5-ジメチルピラゾリル) メチル] [2- (2- { [(3, 5-ジメチルピラゾリル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミンおよび類縁体化合物である。

【図 3 0】2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノールおよび類縁体化合物である。

【図 3 1】2- ({ [2- (2- { [2-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミノ} メチル) フェノールおよび類縁体化合物である。

【図 3 2】4-メチル-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノールおよび類縁体化合物である。

【図 3 3】3-ニトロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノールおよび類縁体化合物である。

【図 3 4】4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノールおよび類縁体化合物である。

【図 3 5】2-アミノ-3- ((4-ホスホノメチルフェニル) -N- (2- {2- [ベンジルアミノ] フェニル} フェニル) プロパミドおよび類縁体化合物である。

【図 3 6】マンガン (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-キニリルメチル) ビフェニル) (C 1)₂ および類縁体化合物である。

【図 3 7】鉄 (4-クロロ-2- { [(2- {2- [(2-ピリジルメチルアミノ] フェニル} -フェニル) アミノ) メチル} フェノール) (C 1)₂] C 1 および類縁体化合物である。

【図 3 8】バナジウム (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル) C 1₂ および類縁体化合物である。

【図 3 9】ガドリニウム (2, 2'-ジアミノ (ビス-N, N'-ピリジルメチル) ビフェニル) C 1₂] C 1 および類縁体化合物である。

【図 4 0】クロム (2- ({ [2- (2- { [2-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} フェニル) フェニル] アミノ} メチル) フェノール) C 1)₂] C 1 および類縁体化合物である。

【図 4 1】2, 3, 2-テトラミンの構造の模式図、即ち 1, 3'-ビス- [(2'-アミノエチル) -アミノ] プロパンである。

【図 4 2】ジアゾキシド誘導細菌不活性化に対するスペルミジンの作用である。

【図 4 3】ジアゾキシド誘導細菌不活性化に対する 2, 3, 2-ピペリジンの作用で

ある。

【図 4 4】ジアゾキシド誘導細菌不活性化に対する 2, 3, 2-ピリジンの作用である。

【図 4 5】ジアゾキシド誘導細菌不活性化に対する 2, 3, 2-diCH₃ の作用である。

【図 4 6】ジアゾキシド誘導細菌不活性化に対するサイクラムアダマンタンの作用である。