

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/132

A61P 25/28



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02828213.2

[43] 公开日 2005 年 10 月 26 日

[11] 公开号 CN 1688298A

[22] 申请日 2002.12.18 [21] 申请号 02828213.2

[30] 优先权

[32] 2001.12.18 [33] US [31] 10/017,235

[86] 国际申请 PCT/US2002/040732 2002.12.18

[87] 国际公布 WO2003/051348 英 2003.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.18

[71] 申请人 迈克尔·A·墨菲

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 迈克尔·A·墨菲

米切尔·R·马瓦霍夫斯基

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任  
公司

代理人 杨青 樊卫民

权利要求书 44 页 说明书 144 页 附图 38 页

[54] 发明名称 多胺的组成、合成及其治疗用途

[57] 摘要

本发明涉及开链(环)的、闭环的、线性分枝的和/或取代的多胺的合成方法和合成物,通过一系列取代反应从多胺衍生的酪氨酸磷酸酶抑制剂和PPAR 部分激动剂/部分拮抗剂,并对化合物的生物可用性和生物活性进行了最优化。多胺可以阻止神经毒素和致糖尿病的毒素,包括百草枯、甲基苯基吡啶自由基、鱼藤酮、二氮嗪、链脲霉素和阿脉的毒性。这些多胺可以用于治疗神经性的、心血管的、内分泌获得性和遗传性线粒体DNA 损伤病,以及哺乳动物个体中的其它紊乱,具体来说可以用于帕金森氏症、阿尔茨海默氏病、Lou Gehrig 氏病、宾斯万格氏病、橄榄体脑桥小脑变性、Lewy 体病、糖尿病、中风、动脉粥样硬化、心肌缺血、心肌症、肾病、局部缺血、青光眼、老年性耳聋、癌症、骨质疏松、风湿性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化的治疗和在暴露到毒素中时作为解毒剂。

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

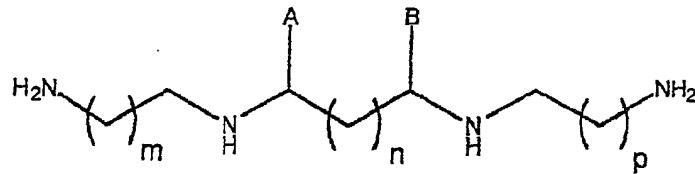
1. 一种治疗变性疾病的方法，所述变性疾病是由于获得性线粒体 DNA 损伤，对线粒体大分子的氧还损伤，以及遗传性线粒体基因缺陷而导致的，所述方法包括如下步骤：

(1)从下列化合物中选择合成物：通过 1,3-丙烯和/或乙烯基团连接的直链占优的四胺和多胺；通过 1,3-丙烯和/或乙烯基团连接的支链占优的四胺和多胺；通过 1,3-丙烯和/或乙烯基团连接的环多胺；通过一个或多个 1,3-丙烯和/或乙烯基团连接的直链，支链和环形多胺的组合；取代的多胺；以直链或支链连接后衍生形成酪氨酸磷酸酶抑制剂分子的多胺，用直链或支链连接 2,2-二氨基联苯的多胺衍生物；

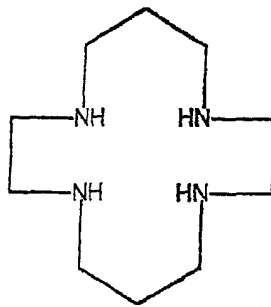
(2)合成所述合成物；以及

(3)给哺乳动物施用有效量的所述合成物。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述合成步骤包括通过用烷基卤处理转化取自具有下列通式的化合物：



其中 A 和 B 为氢或烷基，以及 m, n 和 p 相同或不同，具有下列通式的化合物：

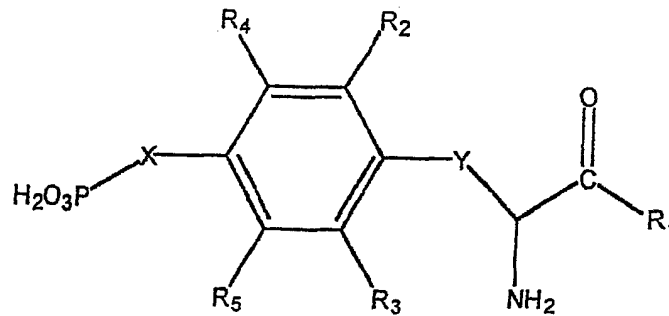


其中：

m, n 和 p 可以相同或不同, 并且是 3-12 个碳的不同长度的桥接基团,

X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 可以相同或不同, 并且是氮, 硫, 磷和碳, 具有下列通式的化合物:

5



10

其中

R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> 可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol, α-硫辛酸, α-生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌, β-胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[XCH<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>-, 其中 n = 3-12, 以及 X = 氮, 硫, 磷, 或碳; 或 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 合起来为 -(CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 的杂环, 其中 n = 3-12, 而 X = 氮, 硫, 磷或碳,

20

R<sub>5</sub> 和 R<sub>5</sub> 可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol, α-硫辛酸, α-生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌, β-胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, 或 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 合起来为 -(CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 的杂环, 其中 n = 3-12, 而 X = 氮, 硫, 磷或碳,

25

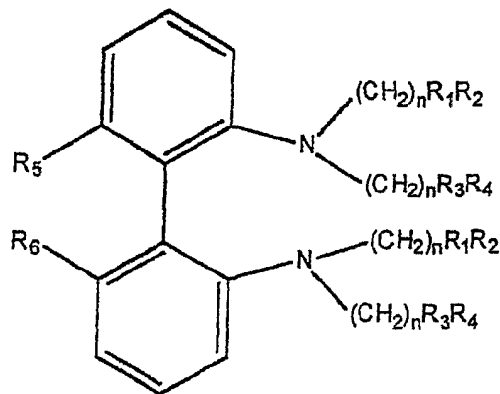
R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,

30

$\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n=3-12$ , 而  $X = \text{氮, 硫, 磷, 或碳}$ ; 或  $R_5$  和  $R_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $X = \text{氮, 硫, 磷或碳}$ ,

$R_9$  是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 麟酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-12$ , 而  $X = \text{氮, 硫, 磷, 或碳}$ ; 或  $R_5$  和  $R_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $X = \text{氮, 硫, 磷或碳}$ ,

$X_1-X_4$  可以相同或不同, 并且是氮, 硫, 磷或碳, 以及具有下列通式的化合物:



其中

$R_1-R_4$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 3,5-二甲基吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中  $X = \text{氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基, 谷胱苷肽, 磷酸, 麟酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol, \alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, -

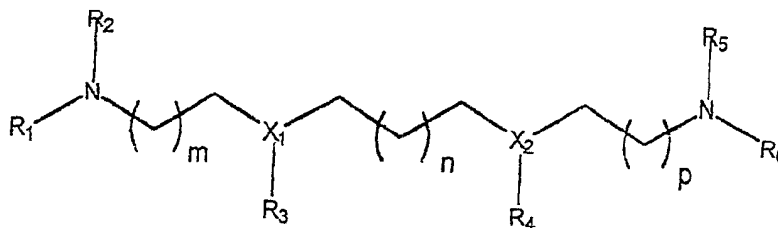
$(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷, 或碳; 或  $R_1$  和  $R_2$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

$R_5$  和  $R_6$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 3,5-二甲基吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中  $X =$  氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基, 谷胱甘肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, 或  $R_3$  和  $R_4$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

$R_5-R_{12}$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中  $X =$  氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基, 谷胱甘肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷, 或碳; 或  $R_5$  和  $R_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

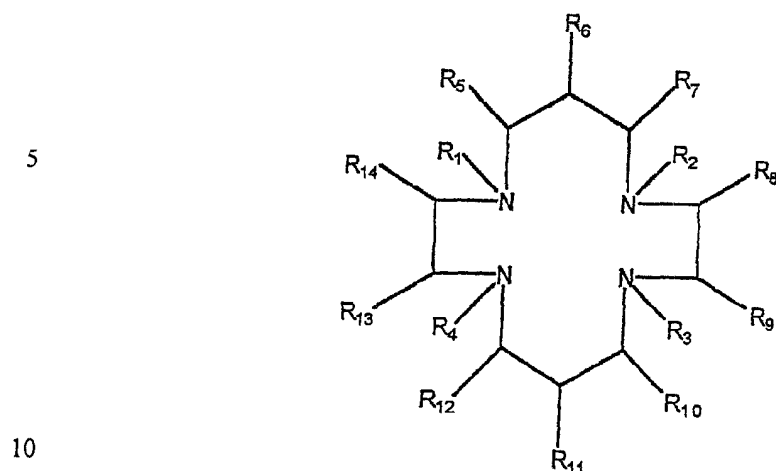
$N$  为 0-10 的整数值。

3. 权利要求 2 的方法, 其中所述合成物取自具有下列通式的合成物:



30

具有下列通式的合成物：



其中：

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 取自氢，烷基，芳基，环烷基，氨基酸，谷胱苷肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，甲萘醌，谷氨酸酯，琥珀酸酯，乙酰基-L-肉碱，辅酶 Q，lazeroids，多苯酚类黄酮，高半胱氨酸，甲基萘醌，idebenone，丹曲林， $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ ，其中  $n = 3-6$ ，以及 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$ ，其中  $n = 3-6$ ，

15

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 取自氢，烷基，芳基，环烷基，氨基酸，谷胱苷肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，甲萘醌，谷氨酸酯，琥珀酸酯，乙酰基-L-肉碱，辅酶 Q，lazeroids，多苯酚类黄酮，高半胱氨酸，甲基萘醌，idebenone，丹曲林，或 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环，其中  $n = 3-6$ ，

20

R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 取自氢，烷基，芳基，环烷基，氨基酸，谷胱苷肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，甲萘醌，谷氨酸酯，琥珀酸酯，乙酰基-L-肉碱，辅酶 Q，lazeroids，多苯酚类黄酮，高半胱氨酸，甲基萘醌，idebenone，丹曲林，

25

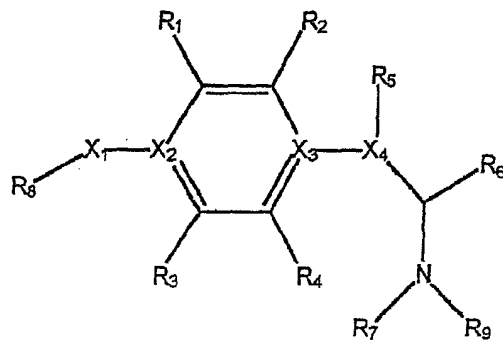
30

$(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-6$ , 以及  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$ , 其中  $n = 3-6$ ,

$\text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{11}, \text{R}_{12}, \text{R}_{13}$ , 和  $\text{R}_{14}$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 谷氨酸酯, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, 高半胱氨酸, 甲基萘醌, idebenone, 丹曲林,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-6$ , 而  $\text{X} = \text{氮}, \text{硫}, \text{磷}$  或碳, 或  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而  $\text{X} = \text{氮}, \text{硫}, \text{磷}$  或碳,

$\text{M}, \text{n}$ , 和  $\text{p}$  可以相同或不同, 并且是 3-12 个碳的不同长度的桥接基团,

$\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  可以相同或不同, 并且是氮, 硫, 磷和碳, 具有下列通式的化合物:



其中

$\text{R}_1-\text{R}_4$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, -

$(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-12$ , 而  $\text{X} =$  氮, 硫, 磷或碳; 或  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $\text{X} =$  氮, 硫, 磷或碳,

5  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_5$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, 或  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $\text{X} =$  氮, 硫, 磷或碳,

10

$\text{R}_7$  和  $\text{R}_8$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-12$ , 而  $\text{X} =$  氮, 硫, 磷或碳; 或  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $\text{X} =$  氮, 硫, 磷或碳,

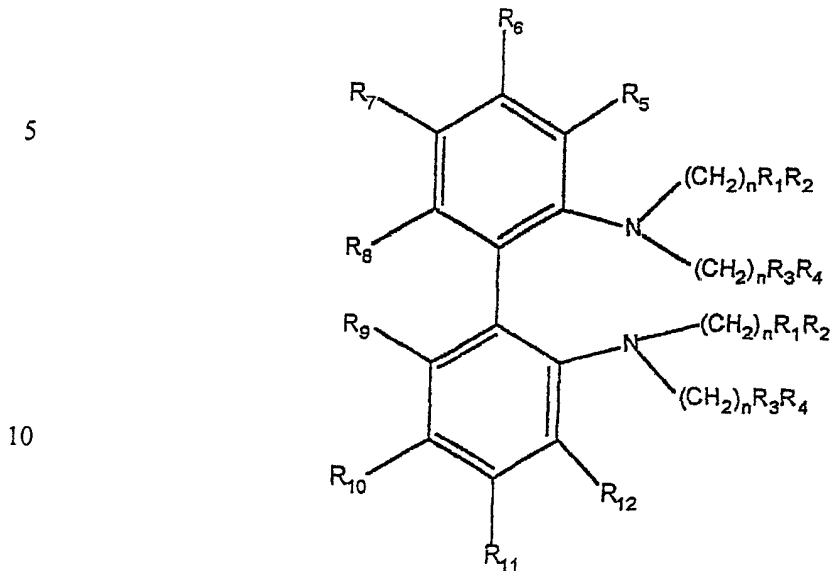
15

$\text{R}_9$  是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-12$ , 而  $\text{X} =$  氮, 硫, 磷, 或碳; 或  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $\text{X} =$  氮, 硫, 磷或碳,

20

25  $\text{X}_1-\text{X}_4$  可以相同或不同, 并且是氮, 硫, 磷或碳,

以及具有下列通式的合成物:



其中,

15  $R_1$ - $R_4$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 3,5-二甲基吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中 X = 氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基, 谷胱甘肽, 磷酸, 麟酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 20 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2-$ , 其中  $n = 3-6$ , 而 X = 氮, 硫, 磷, 或碳; 或  $R_1$  和  $R_2$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而 X = 氮, 硫, 磷或碳,

25  $R_5$  和  $R_5$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 3,5-二甲基吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中 X = 氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基, 谷胱甘肽, 磷酸, 麟酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 30 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, 或  $R_3$  和

$R_4$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n$ - 的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

$R_5-R_{12}$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中  $X =$  氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2-$ , 其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷, 或碳; 或  $R_5$  和  $R_6$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n$ - 的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

$N$  为 0-10 的整数值。

4. 权利要求 2 的方法, 其中所述合成物取自:

[2-(甲基乙基氨基)乙基](3-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}丙基)胺,  
 (2-哌啶基乙基)-{3-[(2-对哌啶基乙基)氨基]丙基}胺,  
 (2-哌嗪基乙基)-{3-[(2-哌嗪基乙基)氨基]丙基}胺,  
 [2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基](3-{2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基]氨基}丙基)胺,  
 甲基(3-[甲基(2-吡啶基甲基)氨基]丙基)(2-吡啶基甲基)胺,  
 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四(2-哌啶基乙基),  
 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷,  
 N,N'-(2'-二甲基膦基乙基)丙邻二胺,  
 3-(3-(2-氨基乙氧基)丙氧基)丙胺,  
 氧钒基 2,3,2-四胺,  
 铬 2,3,2-四胺,  
 氧钒基(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺,  
 铬(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺,  
 氧钒基 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷,  
 铬 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷,

- p-(磷酸基甲基)-DL-苯丙氨酸，  
 2-氨基-N-(2-{[3-(2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基}氨基)丙基]氨基}乙基-3-(4-磷酸基甲基苯基)propamide，  
 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)-6,6'-二甲基联苯，  
 2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯，  
 5 [(3,5-二甲基吡啶基)甲基][2-(2-{{(3,5-二甲基吡啶基)甲基}氨基}苯基)苯基]胺，  
 4-甲基-2-{{(2-{2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基}-苯基)氨基]甲基}苯基)氨基}甲基}苯酚，  
 10 3-硝基-2-{{(2-{2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基}-苯基)氨基]甲基}苯基)氨基}甲基}苯酚，  
 4-氯-2-{{(2-{2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基}-苯基)氨基]甲基}苯基)氨基}甲基}苯酚，  
 2,氨基-3-(-(4-磷酸基甲基苯基)-N-(2-{2-[苄基氨基]苯基}苯基)propamide)，  
 15 锰(2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub>，  
 铁(4-氯-2-{{(2-{2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基}-苯基)氨基]甲基}苯基)氨基}甲基}苯酚)(Cl)<sub>2</sub>]Cl，  
 钒(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)Cl<sub>2</sub>，  
 钷(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)Cl<sub>2</sub>]Cl，以及  
 20 铬(2-({[2-(2-{{[2-羟基苯基]甲基}氨基}苯基)苯基]氨基}甲基}苯酚)Cl)<sub>2</sub>]Cl。

5. 权利要求 4 的方法，其中所述疾病包括：帕金森氏病，阿尔茨海默氏病，Lou Gehrig 氏病，宾斯万格氏病，Olivopontine 小脑退化，Lewy 体病，中风，糖尿病，糖尿病性肾病，肥胖，胰岛素过多，  
 25 动脉粥样硬化，心肌局部缺血，心肌症，心脏衰竭，肾病，局部缺血，青光眼，老年性耳聋，癌症，骨质疏松症和毒素诱导的紊乱。

6. 权利要求 5 的方法，其中所述毒性诱导的紊乱包括百草枯，  
 30 MPP<sup>+</sup>，鱼藤酮，二氮嗪，链脲霉素和阿脲诱导的紊乱。

7. 权利要求 2 的方法，其中所述合成步骤进一步包括下列步骤：

-掺合溶解于无水乙醇的取自 2,4-二溴丙烷和 2,4-二溴戊烷的成分到 1,2-二氨基乙烷水合物；

5 -加热所得的混合物至近 50°C，历时约 1 小时；

-加入氯化钾；

-继续加热 3 小时；

-从混合物中过滤溴化钾；

-减压下蒸馏混合物；

10 -形成上层和下层；

-分离和蒸馏上层；

-将蒸馏的上层中的游离胺转化成四盐酸盐；以及

-通过氢氧化铵处理将所述盐转化为游离胺。

15 8. 权利要求 7 的方法，其中所述掺合，加热，加入和继续加热的步骤包括：

以大约 1:2.6 的重量比形成 1,3-二溴丙烷和乙醇的溶液；

以大约 1:2.2 的重量比缓慢掺合 1,2-二氨基乙烷水合物；

加热溶液至 50 °C，历时大约 1 小时；

20 以 1:4 的重量比掺合 KCl；以及

继续加热溶液约 1 小时。

9. 权利要求 8 的方法，其中所述合成物由 1,3-双-[(2'-氨基乙基)氨基]丙烷组成；以及所述掺合，加热，加入和继续加热的步骤包括：

25 以大约 1:2.6 的重量比形成 1,3-二溴丙烷和乙醇的溶液；

以大约 1:2.2 的重量比缓慢掺合 1,2-二氨基乙烷水合物；

加热溶液至 50 °C，历时大约 1 小时；

以 1:4 的重量比掺合 KCl；以及

继续加热溶液约 1 小时。

30

10 权利要求 2 的方法，其中所述选择步骤包括：

确定一组所述化合物的生成热；以及

与在所述组中其他化合物的生成热比较，根据其生成热挑选所述化合物。

5

11. 权利要求 10 的方法，其中所述确定步骤包括：从它们各自组成的原子中计算所述组的化合物的生成热。

12. 权利要求 11 的方法，其中所述挑选步骤包括确定所述组的化合物的稳定性作为其各自生成热的函数；其中所述稳定性的确定与  
10 所述各自生成热成反比；以及

由此，当与一组金属反应时，所述组的化合物的相对稳定性视为能够生成最稳定的络合物的指示。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述组金属包括铜，钴，铁，锌，  
15 镉，锰和铬。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述变性疾病包括由过量铁淤积  
20 表征的神经变性病，以及所述化合物选自 2,2,2-哌啶和 2,3,2-金刚烷。

20

15. 权利要求 13 的方法，其中所述变性疾病包括局部缺血损伤  
以及泵衰竭后心肌梗塞，特征在于铁诱导的毒性氧还作用和组织锌存  
储的贫化；以及所述化合物选自锌 cyclam 甲基化的，锌 cyclam 金刚  
烷，cyclam 甲基化的和 cyclam 金刚烷。

25

16. 权利要求 13 的方法，所述变性疾病包括神经变性病和中风；  
以及所述合成物选自具有链(开环)金属结合分子的合成物，取自具有  
铜结合分子和锰结合分子的合成物。

30

17. 权利要求 16 的方法，其中所述合成物具有铜结合分子，包

括 N1/N4 上的 2,3,2 异丙基；以及所述合成物具有锰结合分子，包括 3,3,3-四胺。

5 18. 权利要求 13 的方法，其中所述变性疾病包括神经变性紊乱，中风，青光眼，动脉粥样硬化，心肌症，局部缺血，视神经疾病，外周神经疾病，老年性耳聋和癌症；以及所述合成物选自具有最大环分子的化合物的衍生物。

10 19. 权利要求 18 的方法，其中所述具有最大环分子的化合物包括 3,3,3-四胺，cyclam 金刚烷，cyclam 3,3,3 和具有烷基取代的分子的化合物。

15 20. 权利要求 13 的方法，其中所述变性疾病包括帕金森病，Lou Gehrig 氏病，宾斯万格氏病以及 Lewy 体病，Olivopontine 小脑退化，中风，青光眼和视神经疾病，以及所述合成物选自具有烷基侧链的合成物。

20 21. 权利要求 13 的方法，其中所述变性疾病包括神经变性病，局部缺血后心肌梗塞和动脉粥样硬化；以及所述合成物选自哌啶，哌嗪和金刚烷的化合物的衍生物。

25 22. 权利要求 3 的方法，其中所述变性疾病包括中风，糖尿病性神经疾病，外周神经疾病，阿尔茨海姆氏病，动脉粥样硬化症，局部缺血，糖尿病，老年性耳聋，心肌症和充血性心脏衰竭；以及所述合成物衍生自化合物，其末端氮上添加的分子替换有选自下列的成分：  
谷胱苷肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，  
维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌，胡萝卜素，甲萘醌，谷氨酸酯，琥珀酸酯，乙酰基-L-肉碱，辅酶 Q，lazeroids，多苯酚类黄酮，高半胱氨酸，甲基萘醌，idebenone，  
30 丹曲林和磷。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述变性疾病包括中风；以及所述合成物由尿酸多胺组成。

5           24. 权利要求 22 的方法，其中所述变性疾病包括糖尿病；以及所述合成物衍生自选自下列的化合物：磷，牛磺酸，辅酶 Q， $\alpha$ -硫辛酸，生育苯酚，谷氨酸酯，琥珀酸酯以及乙酰基-L-肉碱多胺。

          25. 权利要求 22 的方法，其中所述变性疾病包括阿尔茨海姆氏  
10       病和老年性耳聋；以及所述合成物衍生自选自 $\alpha$ -硫辛酸和乙酰基-L-肉碱多胺的化合物。

          26. 权利要求 22 的方法，其中所述变性疾病包括动脉粥样硬化  
15       症；以及所述合成物选自生育苯酚多胺和辅酶 Q 多胺。

          27. 权利要求 22 的方法，其中所述变性疾病包括局部缺血；以  
      及所述合成物选自生育苯酚多胺和辅酶 Q 多胺。

          28. 权利要求 22 的方法，其中所述变性疾病包括心肌变性和充  
20       血性心脏衰竭；以及所述合成物由辅酶 Q 多胺组成。

          29. 权利要求 22 的方法，其中所述变性疾病包括癌症；以及所  
      述合成物取自钴二高半胱氨酸多胺。

25           30. 权利要求 2 的方法，其中所述转化步骤包括通过选择性末端  
      氮取代调节所述合成物的体内半寿期以及药代动力学特性。

          31. 权利要求 2 的方法，其中所述转化步骤包括通过在氨基或亚  
      甲基上添加侧链而调节所述合成物的体内半寿期和药代动力学特性。

30

32. 权利要求 2 的方法，其中所述选择步骤包括：  
寻找一系列所述化合物的辛醇/水分配系数；以及  
与所述系列中的其他化合物的辛醇/水分配系数比较，根据其辛醇/水分配系数挑选所述化合物。

5

33. 权利要求 32 的方法，其中所述挑选步骤包括确定所述系列化合物通过肠，血脑和血液与视网膜屏障的能力作为它们各自辛醇/水系数的函数，其中所述能力的确定是根据以大约 2 为中心分布曲线，有用的范围延伸到 0.5-4，数字为 log 值。

10

34. 权利要求 2 的方法，其中所述选择步骤包括：  
测量系列所述化合物的 pKa；以及  
与系列中其他化合物的 pKa 比较，根据其 pKa 选择所述化合物。

15

35. 权利要求 34 的方法，其中所述选择步骤包括：  
在治疗以较低组织 pH 为特征的疾病中选择具有较高 pKa 的合成物。

20

36. 权利要求 35 的方法，其中所述疾病包括局部缺血后心肌梗塞以及糖尿病性酮酸中毒。

37. 权利要求 2 的方法，其中所述选择步骤包括根据待处理的疾病靶以及给药途径确定所述化合物各自可能的效力。

25

38. 权利要求 20 的方法，其中所述化合物由吡啶四胺组成。

39. 权利要求 20 的方法，其中所述变性疾病由阿尔茨海默氏病组成，以及所述化合物包括乙酰基-1-肉碱多胺。

30

40. 权利要求 22 的方法，其中所述变性疾病由糖尿病组成；以

及所述化合物选自 2,3,2 哌啶, 谷氨酸酯多胺, 琥珀酸酯多胺, 铬四胺以及氧钒基四胺和磷多胺。

5 41. 权利要求 2 的方法, 其中所述变性疾病包括外周神经疾病和视神经疾病; 以及所述化合物包括牛磺酸多胺以及  $\alpha$ -硫辛酸多胺。

42. 权利要求 2 的方法, 其中所述变性疾病包括青光眼; 以及所述化合物包括金刚烷 2,3,2 四胺和金刚烷 cyclam。

10 43. 权利要求 3 的方法, 其中所述变性疾病包括老年性耳聋; 以及所述化合物包括  $\alpha$ -硫辛酸多胺和乙酰基-1-肉碱多胺。

44. 权利要求 4 的方法, 其中所述合成物由(2-氨基乙基){3-[(2-氨基乙基)氨基]-1-甲基丁基}胺组成; 以及所述掺合, 加热, 加入和继续加热的步骤包括:

以大约 1:17 的重量比形成 2,4-二溴戊烷和乙醇的溶液;

以大约 1:35 的比例缓慢掺合 1,2-二氨基乙烷水合物, 加热溶液至 50 °C, 历时大约 1 小时;

以大约 1:4 的重量比掺合 KC; 以及

20 继续加热溶液大约 30 分钟。

45. 权利要求 44 的方法, 其中所述转化成四盐酸盐的步骤包括添加盐酸。

25 46. 权利要求 2 的方法, 其中所述合成步骤进一步包括下列步骤:  
向 2-氯甲基哌啶的水中掺合一种成分的溶液, 所述成分取自 1,3-二氨基丙烷和 N,N-二甲基-1,3-丙二胺以及乙醇;

通过添加 10%氢氧化钠调节所得混合物的 pH 至 9;

30 室温下搅拌混合物, 并且通过添加氢氧化钠维持 pH 8-9 3 天以上;

让溶剂蒸发；以及  
用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取残留物。

47. 权利要求 46 的方法，其中所述合成物由(2-吡啶基甲基){3-[(2-  
5 吡啶基甲基)氨基]丙基}胺组成；所述掺合步骤包括：

以大约 1:40 的重量比形成 1,3-二氨基丙烷和乙醇的第一溶液；  
以大约 1:5.5 的重量比形成 2-氯甲基哌啶和水的第二溶液；以及  
掺合第一和第二溶液。

48. 权利要求 46 的方法，其中所述合成物由甲基{3-[甲基(2-吡啶  
10 基甲基)氨基]丙基}(2-吡啶基甲基)胺组成；以及所述掺合的步骤包括：

以大约 1:40 的重量比形成 N,N-二甲基-1,3-丙二胺和乙醇的第一  
溶液；

15 以大约 1:5.5 的重量比形成 2-氯甲基哌啶和水的第二溶液；以及  
掺合第一和第二溶液。

49. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-  
哌啶基乙基)氨基]丙基}胺组成，以及所述合成步骤包括：

20 以大约 1:80 的重量比形成 1,3-二氨基丙烷的乙醇的第一溶液；  
以大约 1:25 的重量比掺合 NaOH；  
以大于 1:16 的重量比形成 1-(2-氯乙基)哌啶的乙醇的第二溶液；  
以大约 1:1 的重量比向所述第一溶液中滴加所述第二溶液大约 30  
分钟以上；

25 搅拌混合的溶液大约 25 小时以上；

蒸发溶剂；

用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取残留物，并对  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥；

蒸发至干燥；

通过添加 HCl 转化成盐酸盐；以及

30 通过用  $\text{NH}_4\text{OH}$  处理转化回游离胺。

50. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由(2-哌嗪基乙基)-{3-[(2-哌嗪基乙基)氨基]丙基}胺；以及所述合成步骤包括：

以大约 1:80 的重量比形成 1,3-二氨基丙烷的乙醇的第一溶液；

以大约 1:25 的重量比掺合 NaOH；

5 以大约 1:16 的重量比形成 1-(2-氯乙基)哌啶的乙醇的第二溶液；

以大约 1:1 的重量比向所述第一溶液中滴加所述第二溶液大约 30 分钟以上；

搅拌混合的溶液大约 25 小时以上；

蒸发溶剂；

10 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取残留物，并对  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥；

蒸发至干燥；

通过添加 HCl 转化成盐酸盐；以及

通过用  $\text{NH}_4\text{OH}$  处理转化回游离胺。

15 51. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物取自精胺，亚精胺，2,3,2-哌啶，2,3,2-吡啶，2,2,2-四胺，2,3,2-四胺，2,3,2-二  $\text{CH}_3$ ，cyclam 金刚烷，钒 2,3,2-哌啶，2,3,2 硫，钒 cyclam 金刚烷和 cyclam 哌啶。

52. 权利要求 51 的方法，其中所述疾病包括：

20 百草枯-诱导的细胞死亡， $\text{MPP}^+$ -诱导的细胞死亡，鱼藤酮-诱导的细胞死亡，二氮嗪诱导的细胞死亡，链脲霉素-诱导的细胞死亡和阿脲诱导的细胞死亡。

25 53. 权利要求 52 的方法，其中所述疾病由二氮嗪-诱导的细胞死亡组成，以及所述合成物取自精胺，亚精胺，2,3,2-四胺，2,3,2-哌啶，2,3,2-吡啶，cyclam，铬 2,3,2-吡啶，2,3,2-二  $\text{CH}_3$ ，2,3,2-硫，cyclam 金刚烷，钒 cyclam 金刚烷和 cyclam 哌啶。

30 54. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由[2-(甲基乙基氨基)乙基](3-[2-(甲基氨基)乙基]氨基}丙基)胺组成；以及所述合成的步骤进

一步包括：

分别以大约 0.6%，8.5%，8.45%和 6.4%的重量比制备镁 turnings，  
1,3-双-[(2'-氨基乙基)-氨基丙烷，苯和乙酰氯的第一混合物；

冷却所述第一混合物；

5 将混合物分离成液相和固相；

通过混合所述固相和醚制备所述第二混合物；

通过将所述第二混合物倾倒在冰上制备溶液；

通过将所述溶液加入所述液相制备第三混合物；

用碳酸氢钠洗涤所述第三混合物；

10 用水洗涤所述第三混合物。

55. 权利要求 2 的方法，其中所述合成的步骤包括：

转化起始二胺或四胺组分，将所述化合物中的至少一种所述组分  
通过用烷基卤处理转化成对应的 N-取代的化合物；以及

15 通过添加盐酸转化成盐纯化所述合成物。

56. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由(2-氨基乙基){3-[(2-氨基  
乙基)甲基氨基]丙基}甲胺组成，以及所述合成的步骤进一步包括：

20 以约 1:50 的重量比制备 N,N-二甲基-1,3-丙二胺和乙醇的第一溶  
液；

以约 1:17 的重量比制备 2-氯乙胺和乙醇的第二溶液；

将所述第一和第二溶液组合成第三溶液；

室温下搅拌所述第三溶液约 20 小时；

蒸发所述第三溶液中的溶剂；以及

25 用一定体积的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取所述溶液中的残留物。

57. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由[2-(双环[3.3.1]壬-3-基  
氨基)乙基](3-{2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基}氨基)丙基)胺组成，以  
及所述合成步骤进一步包括：

30 在 215°C 下加热摩尔比约为 1:5 的 1-溴金刚烷和 2,3,2-四胺的混

合物约 6 小时；

以约 1:9 的重量比将所述混合物掺合到重量比为约 1.25:1 的 2N HCl 和醚的溶液中；

分离水层并且在一定体积的 50% NaOH 的水溶液中碱化所述层；

5 用醚萃取；

对  $K_2CO_3$  干燥萃取物；以及

蒸发至油。

58. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由[2-(甲基乙基氨基)乙基](3 {[2-(甲基氨基)乙基]氨基}丙基)胺组成；以及所述合成步骤进一步包括：

通过在苯和乙酰氯存在下回流使 2,3,2 四胺的末端氮甲基化。

59. 权利要求 58 的方法，其中所述合成的步骤进一步包括：

15 分别以约 0.6%，8.5%，8.45%和 6.4%的重量比制备镁 turnings，1,3-双-[(2'-氨基乙基)-氨基]丙烷，苯和乙酰氯的第一混合物；

冷却所述第一混合物；

将混合物分离成液相和固相；

通过混合所述固相和醚制备第二混合物；

20 把所述第二混合物倾倒在冰上制备溶液；

通过将所述溶液添加到所述液相中制备第三混合物；

用碳酸氢钠洗涤所述第三混合物；

用水洗涤所述第三混合物；

对  $CaCl_2$  干燥所述第三混合物；

25 过滤所述第三混合物；

分别以 2.5:1:37.5 的重量比制备所述第三混合物，氢化钠和 N,N,-二甲基甲酰胺的第四混合物；

在  $N_2$  和约 60°C 下加热所述第四混合物大约 3 小时；

用约 1/4 体积的碘甲烷处理所述第四混合物；

30 在 50°C 下搅拌所述处理的第四混合物约 24 小时；

- 用 95%乙醇猝灭所述处理的第四混合物；  
减压去除挥发物；  
添加约 1/2 体积的水喷淋；  
用约 3+1/2 体积的氯仿萃取有机产物；  
5 用水和 NaCl 洗涤所述有机产物；  
对无水硫酸钠干燥所述有机产物；  
浓缩成油；  
通过利用 1/4 己烷-乙酸乙酯作为洗脱剂的快速层析将所述油纯化  
为所述合成物的乙酰化油；  
10 分别以 1:3:23:5 的重量比形成所述乙酰化的油，氢氧化钾，甲醇  
和水的溶液；  
回流加热所述溶液大约 24 小时；  
减压去除甲醇；  
萃取到醚中；  
15 用 NaCl 洗涤；  
对硫酸钠干燥；  
真空下浓缩；  
通过快速层析纯化；以及  
蒸发溶剂。  
20
60. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由[2-(二甲基氨基)乙  
基](3-{[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基}丙基)甲胺组成；以及所述合成  
的步骤进一步包括：  
将重量比分别为约 1:10:10:1 的 2,3,2 四胺，甲酸和 37%甲醛和水  
25 的溶液回流大约 20 小时；  
从所述溶液中蒸发溶剂；  
通过添加 NaOH 使所述溶液变成碱性；以及  
用 (1+1/2)体积的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取残留物 3 次。
- 30 61. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 2-[3-(2-氨基乙基硫

代)丙基硫代]乙胺组成; 以及所述合成的步骤进一步包括:

以大约 1:50 的重量比制备 1,3-二巯基丙烷和水的第二溶液;

以大约 1.5:10 的重量比制备 NaOH 和水的第二溶液;

通过混合重量比为大约 5:1 的所述第一溶液和第二溶液形成第一

5 混合物;

以大约 8.5:1 的重量比形成 2-氯乙胺和乙醇的第三溶液;

以大约 1:3.8 的比例将所述溶液掺合到所述混合物中;

回流所述混合物大约 8 小时以上;

从所述回流的混合物中蒸发溶剂;

10 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取残留物。

62. 权利要求 2 的方法, 其中所述合成物由 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四甲基环十四烷组成; 以及所述合成的步骤包括:

15 将重量比分别为 1:5.3:4.5:1 的 cyclam, 甲酸, 37%甲醛和水的溶液回流大约 18 小时;

以大约 0.5:1 的重量比将水加入到所述溶液中;

冷却所述溶液至大约  $5^\circ\text{C}$ ;

用 NaOH 调节所述溶液的 pH 至 12 以上;

20 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取溶液。

63. 权利要求 2 的方法, 其中所述合成物由 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四(2-哌啶基乙基)环十四烷组成; 以及所述合成的步骤进一步包括:

25 以大约 1:50 的重量比制备 cyclam 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的第一溶液;

以大约 1:31 的重量比制备 NaOH 和水的第二溶液;

以大约 1:1 的重量比制备所述第一和所述第二溶液的混合物;

以大约 1:14 的重量比制备 1-(2-氯乙基)哌啶和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的第三溶液;

30 以大约 1:2 的重量比将所述第三溶液滴加到所述混合物中;

搅拌所述混合物大约 24 小时以上；  
蒸发溶剂；以及  
用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取残留物。

5           64. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷组成；以及所述合成的步骤进一步包括：

以约 1:100 的重量比形成 cyclam 和乙醇的第一溶液；

以 1:23 的重量比形成 1-溴金刚烷和乙醇的第二溶液；

10           通过以大约 1:1 的重量比将所述第二溶液滴加到所述第一溶液中形成混合物 30 分钟以上；

加热所述混合物回流大约 20 小时以上；

减压蒸发所述溶液；以及

用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  从所述溶液中萃取残留物。

15

65. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四乙基环十四烷组成；以及所述合成的步骤进一步包括：

以大约 1:50 的重量比形成 cyclam 和 DMF 的溶液；

搅拌下以大约 1:12.5 的重量比掺合少量的 NaH；

20           在约  $60^\circ\text{C}$  下加热所述溶液大约 3 小时；

以大约 1:17.5 的重量比将碘代乙烷一次性掺合到所述溶液中；

在约  $60^\circ\text{C}$  下加热所述溶液大约 18 小时以上；

用大约 95%乙醇猝灭溶液；

用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取残留物。

25

66. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由  $\text{N,N}'$ -(2'二甲基磷基乙基)-丙邻二胺组成；以及所述合成的步骤进一步包括：

通过加成和还原反应将磷整合到丙邻二胺的分子中代替其中的两个氮原子。

30

67. 权利要求 66 的方法，其中所述整合的步骤包括：  
以大约 1:50 的重量比将丙邻二胺溶解到乙醇中制备第一溶液；  
以大约 1:22 的重量比将二甲基乙烯基磷硫化物掺合到所述溶液  
中；  
5 回流加热所述溶液大约 72 小时；  
减压蒸发溶剂，留下残留物。

68. 权利要求 67 的方法，其中所述整合的步骤包括：  
将所述残留物溶解于氯仿中；  
10 用 NaOH 洗涤所述残留物；以及  
对  $MgSO_4$  干燥所述残留物。

69. 权利要求 68 的方法，其中所述合成的步骤进一步包括：  
减压去除所述残留物中的溶剂以生成油；  
15 用乙酸乙酯结晶所述油；  
以大约 1:100 的重量比制备  $LiAlH_4$  的无水二噁烷的悬浮液；  
掺合所述油到所述悬浮液中；  
生成混合物；  
回流所述混合物大约 36 小时；  
20 冷却所述混合物；以及  
将二噁烷的水溶液和 NaOH 加入到所述混合物中。

70. 权利要求 2 的方法，其中所述疾病由糖尿病和异常低密度脂  
蛋白(LDL)与高密度脂蛋白(HDL)的比例组成，以及所述合成物选自氧  
25 钒基 2,3,2-四胺和铬 2,3,2-四胺；以及  
所述合成的步骤进一步包括金属盐与 2,3,2-四胺在乙醇溶液中反  
应。

71. 权利要求 70 的方法，其中所述反应步骤包括：  
30 以大约 1:20 的重量比形成 2,3,2 四胺的乙醇的第一溶液；

以大约 1:275 的重量比形成基氧钒基乙酰基丙酮酸的乙醇的第二溶液；

以大约 1:1 的体积比将所述第二溶液掺合到所述第一溶液中；以及

5 回流所述溶液大约 30 分钟。

72. 权利要求 70 的方法，其中所述反应的步骤进一步包括：

以大约 1:20 的重量比制备 2,3,2-四胺的乙醇的第一溶液；

以大约 1:80 的重量比制备硝酸铬(III)的乙醇的第二溶液；

10 以大约 1:1 的体积比将所述第二溶液掺合到所述第一溶液中；以及

回流所述溶液大约 30 分钟。

73. 权利要求 55 的方法，其中所述转化步骤包括使用胺将烷基  
15 卤连接在亲核取代的 N 原子上。

74. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 3-(3-(2-氨基乙氧基)丙氧基)丙胺组成；以及所述合成的步骤进一步包括：

以大约 1:20 的重量比将钠溶解到乙醇中制备第一溶液；

20 在氢散发停止后，以大约 1:0.005 的重量比将 1,3-丙二醇掺合到所述第一溶液中并搅拌大约 1 小时；

以 1:40 的重量比制备氯乙胺和乙醇的第二溶液；

通过把所述第二溶液逐滴掺合到所述第一溶液中大约 30 分钟以上，形成第三溶液；

25 回流所述第三溶液大约 8 小时以上；以及  
蒸发溶剂。

75. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由氧钒基(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺)(Cl)<sub>2</sub> 组成；以及所述合成的步骤  
30 进一步包括：

以大约 1:100 的重量比形成 2,3,2 和甲醇的第一溶液；  
以大约 1:145 的重量比形成 V(II)Cl<sub>2</sub> 和甲醇的第二溶液；  
通过混合所述第一和第二溶液形成第三溶液；  
加热所述第三溶液大约 30 分钟以上；  
5 室温下冷却所述第三溶液。

76. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由铬(2-哌啶基乙基)-{3-  
[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺(Cl)<sub>2</sub>]Cl 组成，以及所述合成的步骤包  
括：

10 以大约 1:100 的重量比形成 2,3,2-pip 和甲醇的第一溶液；  
以大约 1:110 的重量比形成 Cr(III)Cl<sub>3</sub> 和甲醇的第二溶液；  
通过混合所述第一和第二溶液形成第三溶液；  
加热所述第三溶液大约 30 分钟以上；  
室温下冷却所述第三溶液；以及  
15 蒸发所述第三溶液至其原始体积的 2/5。

77. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由氧钒基(1,4,8,11-四氮  
杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷)(Cl)<sub>2</sub> 组成；以及所述合成的  
步骤进一步包括：

20 以大约 1:66 的重量比制备 cyclam 金刚烷和甲醇的第一溶液；  
以大约 1:160 的重量比制备 V(II)Cl<sub>2</sub> 和甲醇的第二溶液；  
通过混合所述第一和第二溶液形成第三溶液；  
加热所述第三溶液大约 30 分钟以上；  
冷却所述第三溶液至室温；以及  
25 蒸发所述第三溶液至其原始体积的约 1/3。

77. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由铬(1,4,8,11-四氮杂-  
1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷)(Cl)<sub>2</sub>]Cl 组成；以及所述合成的  
步骤包括：

30 以大约 1:66 的重量比制备 cyclam 金刚烷和甲醇的第一溶液；

以大约 1:150 的重量比制备 Cr(III)Cl<sub>3</sub> 和甲醇的第二溶液；  
通过混合所述第一和第二溶液形成第三溶液；  
加热所述第三溶液大约 30 分钟以上；  
冷却所述第三溶液至室温；以及  
5 蒸发所述第三溶液至其原始体积的约 1/4。

78. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 p-(磷酰基甲基)DL-苯丙氨酸组成；以及所述合成的步骤包括下列步骤：

10 通过 Na，二乙基乙酰氨基丙二酸酯和对氰基苄基溴的反应合成由二乙基(4-氰基苄基)乙酰氨基丙二酸酯组成的第一化合物；

使一定体积的所述第一化合物与 NaNO<sub>2</sub> 反应获得由[4-(氨基甲基)苄基]乙酰氨基丙二酸二乙酯组成的第二化合物；

通过混合一定体积的所述第二化合物和水形成固体[4-(羟基甲基)苄基]乙酰氨基丙二酸二乙酯的第三化合物；

15 将一定体积的所述化合物与亚硫酸氯的二氯甲烷回流获得由[4-(氯甲基)苄基]乙酰氨基丙二酸二乙酯组成的第三化合物；

将一定体积的所述化合物溶解在亚磷酸三乙酯中获得由[4-[(二乙氧基氧磷基)甲基]苄基]乙酰氨基丙二酸二乙酯组成的化合物；

将所述第四化合物与甲醇和 HCl 混合。

20

79. 权利要求 79 的方法，其中所述合成的步骤包括：

分别以大约 1%，9%，8%和 83%的重量比形成 Na，二乙基乙酰氨基丙二酸酯，p-氰基苄基溴和乙醇的溶液；

回流所述溶液；

25 在 110°C 下搅拌所述溶液大约 17 个小时；以大约 2:1 的重量比掺合水；以及

从所述溶液中过滤结晶物质；

所述反应的步骤包括：

30 分别以 4.4%，88%，6.6%和 0.88%的重量比形成所述第一化合物，乙醇，浓 HCl 和 Pd/c 的氢化溶液；

室温和大气压下保持所述溶液大约 22 小时；  
过滤溶液至无水滤液；  
喷淋然后使所述滤液干燥；  
所述形成的步骤包括：  
5 以大约 0.02:1 的重量比形成所述第二化合物和水的溶液；  
在 110°C 下加热所述溶液大约 2 小时；  
干燥所述溶液；以及  
用乙酸乙酯萃取所述溶液；  
用 1 M HCl，水，5% NaHCO<sub>3</sub>，水和盐水的溶液洗涤所述萃取物；  
10 对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥所述萃取物；以及  
过滤所述萃取物。

81. 权利要求 79 的方法，其进一步包括通过胺处理将所述合成物转化成两性离子形式。

15

82. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)-6,6'-二甲基联苯组成；以及所述合成的步骤包括：

以大约 1:10 的重量比形成 6,6'-二甲基-2,2'-二硝基联苯和乙醇的第一溶液；

20

以大约 1:66 的重量比掺合钨碳；

以 60 p.s.i 在 Parr 系统上氢化所述溶液大约 4 小时；

减压下过滤溶液并还原至油；

从乙醇结晶所述油成第一 2,2'-二氨基-6,6'-二甲基联苯化合物；

以大约 0.047:1 的重量比形成所述第一化合物和乙醇的回流的第

25

二溶液；

以大约 0.075:1 的重量比形成 2-吡啶羧醛和乙醇的第三溶液；

以大约 0.64:1 的重量比将所述第三溶液掺合到所述第二溶液中形成第四溶液；

回流所述第三溶液 8 小时；

30

以大约 0.02:1 的重量比将 NaBH<sub>4</sub> 掺合到一旦冷却的所述第四溶

液中；

减压蒸发所述第四溶液至残留物；

将所述残留物溶解在水中；

用醚萃取所述残留物；以及

5 从乙酸乙酯/己烷中结晶残留物。

83. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯组成；以及所述合成的步骤包括：

以大约 0.025:1 的重量比形成 2,2'-二氨基联苯和乙醇的第一溶液；

10 以大约 0.042:1 的重量比掺合 2-喹啉羧醛；

回流所述溶液大约 30 分钟；

冷却至 0°C 形成第一化合物 1-氮杂-1-(2-(2-(1-氮杂-2-(3-异喹啉基)乙烯基)苯基)苯基)-2-(3-异喹啉基)乙烯的晶体；

以大约 0.025:1 的重量比形成所述化合物的乙醇的第二溶液；

15 以大约 0.0049:1 的重量比将 NaBH<sub>4</sub> 掺合到所述第二溶液中；

回流所述第二溶液大约 30 分钟；

室温下搅拌所述第二溶液大约 30 分钟；

用 HCl 处理所述第二溶液至酸性；

用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取所述第二溶液；

20 对 NaSO<sub>4</sub> 干燥所述第二溶液；以及

减压下蒸发所述第二溶液。

84. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 2-[[2-[[2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基)-苯基)氨基]甲基]苯酚组成；以及所述合成的步骤包  
25 括：

以大约 0.015:1 的重量比形成 2,2'-二氨基联苯和乙腈的溶液；

以大约 0.0197:1 的重量比掺合 N-羟基甲基(3,5-二甲基)吡唑；

室温下搅拌所述溶液大约 3 天；

对 MgSO<sub>4</sub> 干燥所述溶液；

30 减压下过滤和蒸发所述溶液至干燥形成油；

从乙酸乙酯中结晶所述油。

85. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 4-甲基-2-[[2-[[2-[[2-吡啶基甲基氨基]苯基]-苯基]氨基]甲基]苯酚组成；以及所述合成的步骤包括：

5 以大约 0.03:1 的比率形成 N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的乙醇的第一溶液；

以大约 0.0485:1 的重量比掺合 2-羟基-5-甲基苯甲醛；

回流所述第一溶液大约 30 分钟；

10 冷却所述第一溶液至室温；

蒸发所述第一溶液至大约一半的体积；

冷却所述第一溶液至 0°C 生成化合物 2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)4-甲基苯酚；

以大约 0.05:1 的重量比形成所述化合物的乙醇的第二溶液；

15 以大约 0.007:1 的重量比掺合 NaBH<sub>4</sub>；

室温下搅拌所述第二溶液大约 24 小时；

用浓 HCl 处理所述第二溶液至酸性；

用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取所述第二溶液；

干燥和蒸发所述第二溶液至油；

20 从甲醇中结晶所述油。

86. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 3-硝基-2-[[2-[[2-[[2-吡啶基甲基氨基]苯基]-苯基]氨基]甲基]苯酚组成，以及所述合成的步骤包括：

25 以大约 0.075:1 的重量比形成 N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的乙醇的第一溶液；

以 0.047:1 的重量比掺合 2-羟基-6-硝基苯甲醛；

回流所述第一溶液大约 30 分钟；

30 冷却所述第一溶液生成化合物 2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)-5-硝基苯酚的晶体；

以大约 0.009:1 的重量比形成所述化合物的乙醇的第二溶液；  
以大约 0.018:1 的重量比在第二溶液中掺合  $\text{NaBH}_4$ ；  
室温下搅拌所述第二溶液大约 24 小时；  
用浓  $\text{HCl}$  处理所述第二溶液至酸性；  
5 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取所述第二溶液；  
干燥和蒸发所述第二溶液至油；  
从甲醇中结晶所述油。

87. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 4-氯-2-[[2-(2-吡啶基甲基氨基)苯基]苯基)氨基]甲基}苯酚组成；以及所述合成的方法：  
10

以大约 0.075:1 的重量比形成 N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的乙醇的第一溶液；

15 以大约 0.0395:1 的重量比掺合 5-氯水杨基甲醛；  
回流所述第一溶液大约 30 分钟；

冷却所述第一溶液至室温生成化合物 2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)-4-氯苯酚的晶体；

20 以大约 0.00875:1 的重量比形成所述化合物的乙醇的第二溶液；  
以大约 0.0047:1 的重量比掺合  $\text{NaBH}_4$ ；  
室温下搅拌所述第二溶液大约 24 小时；  
用浓  $\text{HCl}$  处理所述第二溶液至酸性；  
用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取所述第二溶液；  
干燥和蒸发所述第二溶液生成油；  
从乙酸乙酯中结晶所述油。

25

88. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 4-氯-2-[[2-(2-吡啶基甲基氨基)苯基]苯基)氨基]甲基}苯酚组成；以及所述合成的步骤包括：

30 以大约 0.075:1 的重量比形成 N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的乙醇的第一溶液；

以大约 0.0395:1 的重量比掺合 5-氯水杨基甲醛；

回流所述第一溶液大约 30 分钟；

冷却所述第一溶液至室温生成化合物 2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)-4-氯苯酚的晶体；

5 以大约 0.00875:1 的重量比形成所述化合物的乙醇的第二溶液；

以大约 0.0047:1 的重量比掺合  $\text{NaBH}_4$ ；

室温下搅拌所述第二溶液大约 24 小时；

用浓 HCl 处理所述第二溶液至酸性；

用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取所述第二溶液；

10 干燥和蒸发所述第二溶液生成油；

从乙酸乙酯中结晶所述油。

89. 权利要求 2 的方法，其中所述合成物由 2-氨基-N-(2-{[3-(2-[2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基}氨基)丙基]氨基}乙基)-3-  
15 (4-磷酸基甲基苯基)丙酰胺组成；以及所述合成的步骤包括：

分别以大约 52.6%，21%，8.6%和 17.7%的重量比制备二噁烷，p-(磷酸基甲基)-DL-苯丙氨酸，三乙胺和二-叔-丁基二碳酸酯的第一溶液；

室温下搅拌所述第一溶液大约 3 小时；

20 蒸发和干燥所述第一溶液获得第一油 Boc-p-(磷酸基甲基)-DL-苯丙氨酸；

以大约 0.077:1 的重量比制备 N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的 DMF 的第二溶液；

以大约 0.09:1 的重量比在氮气气氛下将纯化体积的所述第一油掺合到所述第二溶液中；

25 以大约 0.95:1 的重量百分比制备 DPPA，DMF 和粉末的  $\text{NaHCO}_3$  的第三溶液；

用乙酸乙酯搅拌所述混合的第二和第三溶液；

首先用 1 N HCl 再用  $\text{NaHCO}_3$  洗涤所述混合的溶液；

30 干燥，过滤和蒸发所述混合的溶液获得油 Boc-2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)-N-(2-{[苄基氨基]苯基}苯基)丙酰胺；

分别以 4%，80%和 16%的重量比形成纯化体积的所述油，二氯甲烷和三氟乙酸的第四溶液；

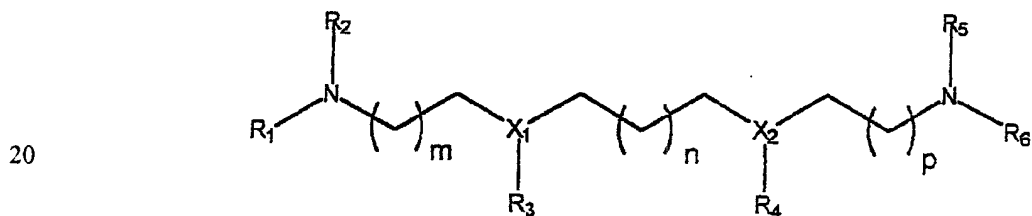
室温下搅拌所述第四溶液大约 20 分钟；

蒸发所述第四溶液获得三氟乙酸盐；以及

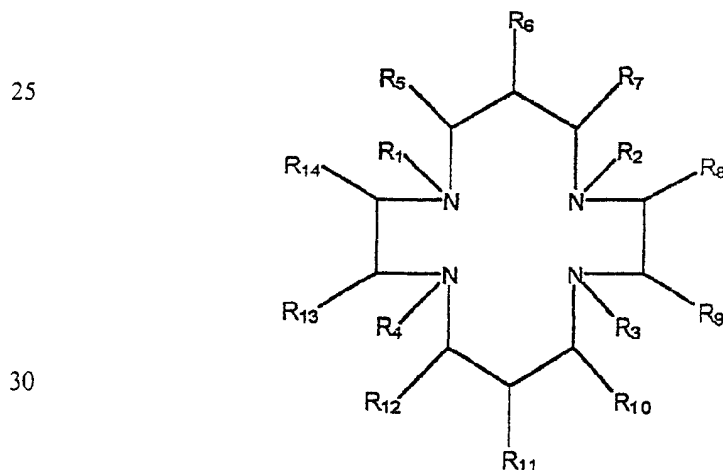
5 用氨水处理所述盐。

90. 合成物在治疗变性疾病中的应用，所述变性疾病是由获得性线粒体 DNA 损伤，对线粒体大分子的氧还损伤以及遗传性线粒体基因缺陷导致的，所述合成物选自通过 1,3-丙烯和/或乙烯基连接的直链占优的四胺和多胺，通过 1,3-丙烯和/或乙烯基连接的支链占优的四胺和多胺，通过 1,3-丙烯和/或乙烯基连接的环多胺，通过一个或多个 1,3-丙烯和/或乙烯基连接的直链，支链和环多胺的组合，取代的多胺，以及连接有直链或支链的 2,2'-二氨基联苯的多胺衍生物。

15 91. 权利要求 90 的合成物，其中所述合成物取自具有下列通式的合成物：



具有下列通式的合成物：



其中：

5             $R_1$  和  $R_2$  取自氢，烷基，芳基，环烷基，氨基酸，谷胱苷肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，甲萘醌，谷氨酸酯，琥珀酸酯，乙酰基-L-肉碱，辅酶 Q，lazeroids，多苯酚类黄酮，高半胱氨酸，甲基萘醌，idebenone，丹曲林，-  
10             $(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2-$ ，其中  $n = 3-6$ ，以及  $R_1$  和  $R_2$  合起来为-  
 $(CH_2XCH_2)_n-$ ，其中  $n = 3-6$ ，

$R_3$  和  $R_4$  取自氢，烷基，芳基，环烷基，氨基酸，谷胱苷肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，甲萘醌，谷氨酸酯，琥珀酸酯，乙酰基-L-肉碱，辅酶 Q，lazeroids，  
15            多苯酚类黄酮，高半胱氨酸，甲基萘醌，idebenone，丹曲林，或  $R_3$  和  $R_4$  合起来为- $(CH_2XCH_2)_n-$ 的杂环，其中  $n = 3-6$ ，

$R_5$  和  $R_6$  取自氢，烷基，芳基，环烷基，氨基酸，谷胱苷肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，甲萘醌，谷氨酸酯，琥珀酸酯，乙酰基-L-肉碱，辅酶 Q，lazeroids，  
20            多苯酚类黄酮，高半胱氨酸，甲基萘醌，idebenone，丹曲林，-  
 $(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2-$ ，其中  $n = 3-6$ ，以及  $R_5$  和  $R_6$  合起来为-  
 $(CH_2XCH_2)_n-$ ，其中  $n = 3-6$ ，

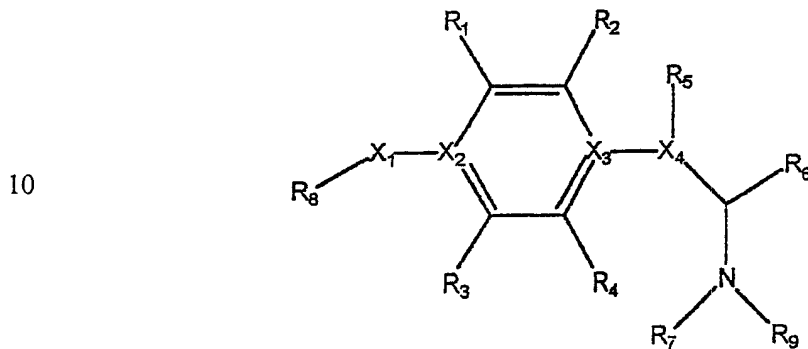
25             $R_7$ ， $R_8$ ， $R_9$ ， $R_{10}$ ， $R_{11}$ ， $R_{12}$ ， $R_{13}$ ，和  $R_{14}$  可以相同或不同，并且是氢，烷基，芳基，环烷基，氨基酸，谷胱苷肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，甲萘醌，谷氨酸酯，琥珀酸酯，乙酰基-L-肉碱，辅酶 Q，lazeroids，多苯酚类黄酮，  
30            高半胱氨酸，甲基萘醌，idebenone，丹曲林，- $(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2-$ ，

其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳; 或  $R_5$  和  $R_6$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

$M$ ,  $n$ , 和  $p$  可以相同或不同, 并且是 3-12 个碳的不同长度的桥接基团, 以及

5 X 取自氮, 硫, 磷和碳,

具有下列通式的化合物:



其中

15  $R_1-R_4$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(CH_2)_n[XCH_2]_nNH_2-$ , 其中  $n = 3-12$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳; 或  $R_1$  和  $R_2$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

20

$R_5$  和  $R_6$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, 或  $R_3$  和  $R_4$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

25

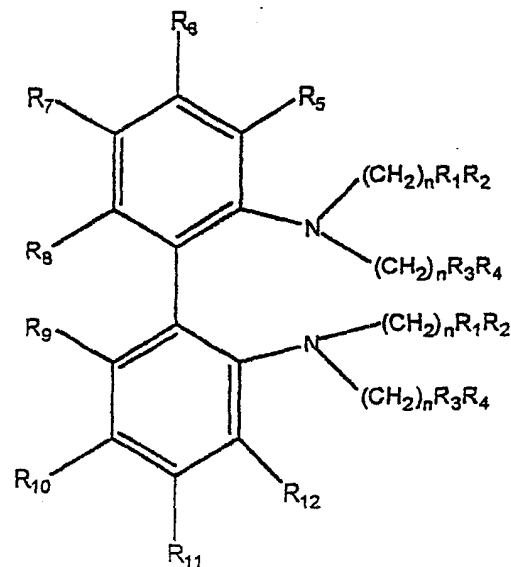
30  $R_7$  和  $R_8$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟

基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 麟酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XC}$   
 5  $\text{H}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-12$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳; 或  $R_5$  和  $R_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

$R_9$  是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 麟酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌,  
 10 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-12$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷, 或碳; 或  $R_5$  和  $R_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-12$ , 而  $X =$  氮, 硫, 磷或碳,

$X_1-X_4$  可以相同或不同, 并且是氮, 硫, 磷或碳,

15 以及具有下列通式的合成物:



20 其中,

$R_1-R_4$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 3,5-二甲基吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-  
 30 苯酚和 5-X-苯酚, 其中  $X =$  氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基, 谷胱苷肽, 磷酸, 麟酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌

激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-6$ , 而 X = 氮, 硫, 磷, 或碳; 或  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而 X = 氮, 硫, 磷或碳,

$\text{R}_5$  和  $\text{R}_5$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 3,5-二甲基吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中 X = 氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮, 或  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而 X = 氮, 硫, 磷或碳,

$\text{R}_5$ - $\text{R}_{12}$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中 X = 氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, 甲萘醌, 琥珀酸酯, 乙酰基-L-肉碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{XCH}_2]_n\text{NH}_2-$ , 其中  $n = 3-6$ , 而 X = 氮, 硫, 磷, 或碳; 或  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  合起来为  $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$  的杂环, 其中  $n = 3-6$ , 而 X = 氮, 硫, 磷或碳,

N 为 0-10 的整数值。

92. 权利要求 91 的合成物, 其由 1,3-双-[(2'-氨基乙基)-氨基]丙烷组成。

93. 权利要求 91 的合成物, 其由 [2-(甲基乙基氨基)乙基](3-{2-(甲

基氨基)乙基]氨基}丙基)胺组成。

94. 权利要求 91 的合成物, 其由(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺组成。

5

95. 权利要求 91 的合成物, 其由(2-哌嗪基乙基)-{3-[(2-哌嗪基乙基)氨基]丙基}胺组成。

96. 权利要求 91 的合成物, 其由[2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基](3-{2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基}氨基}丙基)胺组成。

10

97. 权利要求 91 的合成物, 其由甲基(3-[甲基(2-吡啶基甲基)氨基]丙基}(2-吡啶基甲基)胺组成。

15

98. 权利要求 91 的合成物, 其由 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四(2-哌啶基乙基)环十四烷组成。

99. 权利要求 91 的合成物, 其由 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷组成。

20

100. 权利要求 91 的合成物, 其由 N,N'-(2'-二甲基膦基乙基)-丙邻二胺组成。

101. 权利要求 91 的合成物, 其由 3-(3-(2-氨基乙氧基)丙氧基)丙胺组成。

25

102. 权利要求 91 的合成物, 其由氧钒基 2,3,2-四胺组成。

103. 权利要求 91 的合成物, 其由铬 2,3,2-四胺组成。

30

104. 权利要求 91 的合成物, 其由氧钒基(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺)(Cl)<sub>2</sub> 组成。

5 105. 权利要求 91 的合成物, 其由铬(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺)(Cl)<sub>2</sub>]Cl 组成。

106. 权利要求 91 的合成物, 其由氧钒基(1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷)(Cl)<sub>2</sub> 组成。

10 107. 权利要求 91 的合成物, 其由(铬 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷)(Cl)<sub>2</sub>]Cl 组成。

108. 权利要求 91 的合成物, 其由 p-(磷酰基甲基)-DL-苯丙氨酸组成。

15

109. 权利要求 91 的合成物, 其由 2-氨基-N-(2-{[3-(2-氨基-3-(4-磷酰基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基}氨基)丙基]氨基}乙基-3-(4-磷酰基甲基苯基)propamide 组成。

20 110. 权利要求 91 的合成物, 其由 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)-6,6'-二甲基联苯组成。

111. 权利要求 91 的合成物, 其由 2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯组成。

25

112. 权利要求 91 的合成物, 其由[(3,5-二甲基吡啶基)甲基][2-(2-[(3,5-二甲基吡啶基)甲基]氨基}苯基)苯基]胺组成。

30 113. 权利要求 91 的合成物, 其由 4-甲基-2-[(2-{2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基}-苯基)氨基]甲基}苯酚]组成。

114. 权利要求 91 的合成物, 其由 3-硝基-2-[[2-(2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基)-苯基)氨基]甲基]苯酚组成。

5 115. 权利要求 91 的合成物, 其由 4-氯-2-[[2-(2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基)-苯基)氨基]甲基]苯酚组成。

116. 权利要求 91 的合成物, 其由 2-氨基-3-((4-膦酰基甲基苯基)-N-(2-[-2-[(苯基氨基]苯基)苯基]) propamide 组成。

10

117. 权利要求 91 的合成物, 其由锰(2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub> 组成。

15

118. 权利要求 91 的合成物, 其由铁(4-氯-2-[[2-(2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基)-苯基)氨基]甲基]苯酚)(Cl)<sub>2</sub>]Cl 组成。

119. 权利要求 91 的合成物, 其由钒(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)Cl<sub>2</sub> 组成。

20

120. 权利要求 91 的合成物, 其由钨(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)Cl<sub>2</sub>]Cl 组成。

121. 权利要求 91 的合成物, 其由铬(2-([2-(2-[[2-羟基苯基]甲基]氨基)苯基)苯基]氨基)甲基]苯酚)Cl<sub>2</sub>]Cl 组成。

25

122. 权利要求 91 的合成物, 其由(2-氨基乙基){3-[(2-氨基乙基)甲基氨基]丙基}甲胺组成。

30

123. 权利要求 91 的合成物, 其由(2-氨基乙基){3-[(2-氨基乙基)氨基]-1-甲基丁基}胺组成。

124. 权利要求 91 的合成物, 其由(2-吡啶基甲基){3-[(2-吡啶基甲基)氨基]丙基}胺组成。

5 125. 权利要求 91 的合成物, 其由[2-(二甲基氨基)乙基](3-{[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基}丙基)甲胺组成。

126. 权利要求 91 的合成物, 其由 2-[3-(2-氨基乙基硫代)丙基硫代]乙胺组成。

10

127. 权利要求 91 的合成物, 其由 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四(2-哌啶基乙基)环十四烷组成。

15 128. 权利要求 91 的合成物, 其由 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四乙基环十四烷组成。

129. 权利要求 91 的合成物, 其由 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯组成。

20 130. 权利要求 91 的合成物, 其由 2-{{(2-{2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基}-苯基)氨基]甲基}苯酚组成。

131. 权利要求 91 的合成物, 其由 2-({[2-(2-{{(2-羟基苯基)甲基]氨基}苯基)苯基]氨基}甲基)苯酚组成。

25

132. 一种用作 RMI 造影剂的合成物, 其取自 2,2'-二氨基联苯连接有直链或支链的多胺衍生物。

30 133. 权利要求 132 的合成物, 其由锰(2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub> 组成。

134. 权利要求 132 的合成物, 其由[铁(4-氯-2-{{(2-{{2-[(2-吡啶基甲基氨基]苯基}-苯基)氨基]甲基}苯酚)}(Cl)<sub>2</sub>}]Cl 组成。

5 135. 权利要求 132 的合成物, 其由[钐(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)Cl<sub>2</sub>]Cl]组成。

136. 权利要求 2 的方法, 其中所述合成物由[(3,5-二甲基吡啶基)甲基][2-(2-{{(3,5-二甲基吡啶基)甲基}氨基}苯基)苯基]胺组成; 以及所述合成步骤包括:

10 以大约 0.015:1 的重量比形成 2,2'-二氨基联苯和乙腈的溶液;  
以大约 0.0197:1 的重量比掺合 N-羟基甲基(3,5-二甲基)吡啶;  
室温下搅拌所述溶液大约 3 天;  
对 MgSO<sub>4</sub> 干燥所述溶液;  
15 减压下过滤和蒸发所述溶液至干燥以形成油;  
从乙酸乙酯中结晶所述油。

137. 权利要求 2 的方法, 其中所述合成物由 2-氨基-N-(2-{{[3-(2-[2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基}氨基)丙基]氨基}乙基)-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙酰胺组成, 以及所述合成步骤包括:

20 以分别大约 52.6%, 21%, 8.5%和 17.7%的重量比制备 diaxane, p-(磷酸基甲基)-DL-苯丙氨酸, 三乙胺和二叔丁基二碳酸酯的第一溶液;  
室温下搅拌所述第一溶液大约 3 小时;  
蒸发和干燥所述第一溶液获得第一油 Boc-p-(磷酸基甲基)-DL-苯丙氨酸;

25 以大约 0.05:1 的重量比制备 2,3,2-四胺的 DMF 的第二溶液;  
在氮气气氛下以大约 0.2:1 的重量比向所述第二溶液中掺合纯化体积的所述第一油;

以大约 0.1:1 的体积比制备 DPPA 的 DMF 的第三溶液;

30 以大约 0.03:1 的重量比向所述第三溶液掺合粉末 NaHCO<sub>3</sub>;

搅拌所述第三溶液大约 24 小时；

用乙酸乙酯稀释所述第三溶液；

先用 1N HCl 再用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤所述第三溶液；

5 干燥，过滤和蒸发所述第三溶液获得第二油 Boc-2-氨基-N-(2-  
{[3-(2-[2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基}氨基]丙基}氨基}  
乙基)-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙酰胺；

以分别大约 4%，16%和 80%的重量比制备纯体积的所述第二油，  
二氯甲烷和三氟乙酸的第四溶液；

室温下搅拌所述第四溶液大约 30 分钟；

10 蒸发所述第四溶液获得三氟乙酸盐；

用氨水处理所述盐。

138. 权利要求 52 的方法，其中所述疾病由百草枯-诱导的细胞死  
亡组成，以及所述合成物取自精胺，2,3,2-四胺和 cyclam。

15

139. 权利要求 52 的方法，其中所述疾病由鱼藤酮诱导的细胞死  
亡组成，以及所述合成物取自 2,3,2-哌啶，2,3,2-吡啶，铬 2,3,2-吡啶，  
2,2,2-四胺，2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 和 cyclam 金刚烷。

20

140. 权利要求 52 的方法，其中所述疾病由 MPP<sup>+</sup>-诱导的细胞死  
亡组成，以及所述合成物取自 2,3,2-哌啶，cyclam 和 cyclam 金刚烷。

25

141. 权利要求 52 的方法，其中所述疾病由链脲霉素诱导的细胞  
死亡组成，以及所述合成物取自亚精胺，2,3,2-哌啶，2,3,2-吡啶，2,3,2-  
二 CH<sub>3</sub> 和 cyclam。

30

142. 权利要求 52 的方法，其中所述疾病由阿脲诱导的细胞死亡  
组成，以及所述合成物取自 2,3,2-金刚烷，2,3,2-吡啶，铬 2,3,2-吡啶，  
2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 和 cyclam 金刚烷。

143. 权利要求 2 的方法，其中所述疾病包括 Alpers 综合症，阿尔茨海默氏疾病，动脉粥样硬化症，Barth 氏病，Batten 氏病， $\beta$  氧化紊乱，肉碱缺陷，心肌症，COX (细胞色素 C 氧化酶缺陷)，糖尿病，青光眼，戊二酸尿，Huntington 氏病，Kearns-Sayre/CPEO，Leigh 氏病，Leber 氏视神经疾病/LHON，MELAS，线粒体心肌症，线粒体细胞病，线粒体脑肌病，线粒体肌病，视神经疾病，帕金森病，外周神经疾病，老年性耳聋，呼吸链紊乱：综合征 I，II，III，IV 和/或 V，癫痫和中风；以及所述合成物取自精胺，亚精胺，2,3,2-哌啶，2,3,2-吡啶，2,2,2-四胺，2,3,2-四胺，2,3,2-二  $\text{CH}_3$ ，cyclam 金刚烷，钒 2,3,2-哌啶，2,3,2 硫，钒 cyclam 金刚烷和 cyclam 哌啶。

144. 一种治疗哺乳动物的骨质疏松症，风湿性关节炎，炎症性肠病和多发性硬化症，所述方法包括：

15 给药有效量的合成物，所述合成物取自多胺衍生的酪氨酸磷酸酶抑制剂或 PPAR 部分激动剂/部分拮抗剂。

145. 权利要求 145 的方法，其中所述组基本上由下列化合物组成：氧钒基 2,3,2-四胺，p-(磷酸基甲基)-DL-苯丙胺，2-氨基-N-(2-{[3-(2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基}氨基)丙基}氨基}乙基-3-(4-磷酸基甲基苯基)propamide 和 2,氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)-N-(2-{2-[苄基氨基]苯基}苯基)propamide。

## 多胺的组成、合成及其治疗用途

## 5 发明领域

本发明涉及开链(环)、闭环、线性分支的和/或取代的多胺的合成方法和合成物，从多胺衍生的酪氨酸磷酸酶抑制剂/PPAR $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ 部分激动剂/部分拮抗剂，用于治疗哺乳动物个体神经的，心血管的，内分泌和其他紊乱，以及更具体涉及治疗帕金森氏病，阿尔茨海姆氏病，Lou Gehrig氏病，宾斯万格氏病(Binswanger's disease)，橄榄体脑桥小脑变性(Olivopontine Cerebellar Degeneration)，Lewy体病，糖尿病，中风，动脉粥样硬化，心肌局部缺血，心肌症，肾病，缺血，青光眼，老年性耳聋，癌症，骨质疏松症，类风湿性关节炎，炎症性肠病，多发性硬化以及在接触毒素时作为解毒剂。

15

## 化学和治疗背景

## 化学

本发明描述七组多胺，(1)通过1,3-丙烯和/或乙烯基连接的直链占优的四胺和多胺，那些衍生自1,3-双-[(2'-氨基乙基)-氨基]丙烷的四胺和多胺(2,3,2-四胺)；(2)通过1,3-丙烯和/或乙烯基连接的支链占优的四胺和多胺；(3)通过1,3-丙烯和/或乙烯基连接的环多胺，那些衍生自大环1,4,8,11-四氮杂环十四烷(cyclam)的环多胺；(4)通过一个或多个1,3-丙烯和/或乙烯基连接的直链，支链和环形多胺的组合；(5)取代的多胺；(6)连接有直链或支链、衍生后形成酪氨酸磷酸酶抑制剂分子的多胺；以及(7)连接有直链或支链的2,2'-二氨基联苯的衍生物。在所述化合物的集合中，大多数现在是未知的，但是也有少数先前已经制备。

25

## 遗传性和获得性线粒体DNA损伤病

带有轻微的线粒体DNA碱基取代的个体会表现出晚期发作的疾病，象帕金森氏病，阿尔茨海姆氏病和家族性耳聋，但是带有中度的

30

有害碱基取代的人会发展出 II 型糖尿病、Leber 遗传性视神经疾病、肌阵挛癫痫和粗糙红纤维病(MERRF)。带有严重的有害碱基取代的个体会发展出幼儿期发作的心肌症、张力障碍和 Leigh 氏综合症。Wallace D.C.(1992a,b)建议老年性的和普通的变性疾病来自于由遗传性的氧化磷酸化(OXPHOS)基因缺陷和获得性体细胞突变引起的能量减退。轻度的线粒体脱氧核糖核酸(DNA)重排和复制引起母系遗传的成年发作的糖尿病和耳聋。更严重的重排和缺失已经与成年发作的慢性渐进性眼外肌瘫痪(CPEO)和 Kearns-Sayre 综合症(KSS)以及 Pearson 氏骨髓/胰腺综合症相联系。原初的氧化磷酸化(OXPHOS)疾病通常发作延迟、具有器官选择性和偶尔发生的、渐进的过程。例如与线粒体脑病、乳酸病和类似中风的发作(MELAS)相关的 A3243G 突变可以导致纯的心肌症、纯的糖尿病和耳聋、或纯的眼外肌瘫痪(Naviaux R.K. 2000)。

当用 8-羟基-2'-脱氧鸟嘌呤核苷测量时, 线粒体和核 DNA 的氧化损伤水平随着衰老而增加(Mecocci P.等 1993), 并在阿尔茨海默氏病中有线粒体 DNA 的氧化损伤发生(Mecocci P.等 1994 和 1998)。

某些器官可能由于缺少保护物质而更易于受到氧化损伤, 例如尿酸是一种抗氧化剂和过渡金属离子螯合剂(Ames B.N.等 1981), 它在脑中不存在, 这可能限制了从局部缺血重新灌注损伤和金属积累后中风获得恢复。

#### 线粒体机 DNA 机能发生障碍的疾病的例子

在帕金森氏症中, 由于失去了内源性的多胺, 还原型谷胱苷肽减少, 从而降低了谷胱苷肽过氧化物酶的活性, 使得氧化损伤得以发生。氧化损伤将线粒体 DNA 分解成几百种类型的线粒体 DNA 片段, 引起凋亡因子的释放和细胞死亡(Ozawa T.等 1997)。

在脑组织中线粒体 DNA 的缺失也随着衰老而增加, 这种增加在脑中的不同区域是不同的(Corral-Debrinski M.等 1992), 在黑体和纹状

体中缺失最高(Soong N.W.等 1992),并在阿尔茨海姆氏病中缺失也是区域性分布的(Corral-Debrinski M.等 1994)。环境因子和核基因的缺陷可以引起线粒体疾病,这是由于易于发生多个线粒体 DNA 的缺失或线粒体 DNA 量的定量减少。在叠氮胸苷(AZT)疗法中线粒体 DNA 会发生可逆的减少(Arnaudo E.等 1991)。阿霉素抑制线粒体细胞色素 C 氧化酶(COX II)基因的转录,导致心肌症(Papadopoulou L.C.等 1999)。已经观察到了线粒体 DNA 中引起定性和定量变化的孟德尔式的特征(Zeviani M.等 1995)。核隐性因子也可以影响线粒体的翻译,引起与衰老相关的呼吸缺陷(Isobe K.等 1998)。Wolfram 综合症可以由线粒体或核基因的缺陷而引起(Bu X.等 1993)。

具有神经性表象的线粒体紊乱包括眼睑下垂、眼肌瘫痪、不耐运动、易疲劳性、肌病、运动失调、癫痫、肌阵挛、中风、视神经疾病、感觉神经性听觉丧失、痴呆、外周神经疾病、头痛、张力障碍、骨髓病。具有全身性表象的线粒体紊乱包括心肌症、心脏传导缺陷、身材矮小、白内障、色素性视网膜病、代谢性酸中毒、恶心和呕吐、肝病、肾病、肠假性梗阻、全血细胞减少、铁粒幼红细胞性贫血、糖尿病、外分泌性胰腺机能障碍和甲状旁腺机能减退。

#### 20 神经变性紊乱中的 DNA 损伤

线粒体 DNA 不被组蛋白保护,缺少嘧啶二聚体修复系统(Clayton DA 等 1974)。线粒体 DNA 的半衰期为 6 到 10 天,相对较短,与此相比,核 DNA 的半衰期可以长达一个月。聚合酶 $\gamma$ 的插入错误频率大约为每 7000 碱基有 1 个,导致每个复制周期产生 2-3 个错配核苷酸。缺氧诱导对核 DNA 的损伤,对线粒体 DNA 而言损伤程度更高(Englander E.等 1999)。在神经元和皮质神经胶质细胞中,在衰老过程中核和线粒体 DNA 的修复降低(Schmitz C.等 1999)。在帕金森氏症病人的黑体、背缝核和 oculomotor 核中 8-羟基鸟苷(8-OHG)的免疫反应性增加了,并在橄榄体脑桥小脑变性(OCD 或 MSA)和 Lewy 体病病人的黑体中 8-OHG 的免疫反应性也增加了。建议是 Lewy 体使线粒体变质(Gai W. P.

等 1977)。线粒体尽管不是完全地、但却是部分地修复由博来霉素引起 DNA 损伤(Shen C. 1995)。多胺促进 X-射线诱导的 DNA 链断裂的修复(Snyder R.D. 1989)。由 $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸(DFMO)引起的多胺的损耗增加了由 1,3-双(2 氯乙基)-1-硝基脲(BCNU)引起的链断裂的数量  
5 (Cavanaugh P.F.等 1984)。生理浓度的精胺和亚精胺防止由超氧化物( $^1O_2$ )诱导的单链 DNA 断裂(Khan A.U.等 1992)。L-DOPA 和 Cu(II)产生有反应活性的氧, 将鸟嘌呤转化为 8-羟基鸟嘌呤, 引起 DNA 链的断裂(Husain S.等 1995)。在色素沉积过程中发生由金属催化的从多巴胺和相关的胺类到醌和半醌的氧化反应, 在帕金森氏症和 Lou Gehrig 氏病  
10 中可能聚集细胞的损伤(Levay G.等 1997)。黑色素和 Cu(II)一起也能够引起 DNA 链断裂(Husain S.等 1997)。在阿尔茨海默氏病病人的脑脊液中铜的浓度增加了 2.2 倍, 血浆铜蓝蛋白的浓度也增加了(Bush A.I.等 1994)。在阿尔茨海默氏病人脑的神经纤维网中, 铜的浓度升高到 0.4mM, 并且铁和锌的浓度也增加到 1mM(Lovell M 等 1998, Smith M.A.等 1997)。  
15

在帕金森氏症病人的脑中和随后用 MPTP 给药的实验动物中线粒体 DNA 的含量减少, 这是由于在两种情况下都缺陷 DNA 的复制(Miyako K.等 1997 和 1999)。MPP<sup>+</sup>使 D-环结构去稳定, 因而抑制了  
20 线粒体 DNA 从转录到复制的过渡(Umeda S.等 2000)。

阿尔茨海默氏病人的脑具有水平降低的线粒体 DNA、水平增加的 8-羟基脱氧鸟嘌呤和增加的 DNA 片段化(de la Monte S.M.等 2000)。水平增加的点突变, 例如在 tRNA<sup>GLN</sup> 基因的第 4366 位核苷酸对上的  
25 点突变, 被观察到了(Shoffner J.M.等 1993)。阿尔茨海默氏病的风险当有母系亲属患有该病时增加了(Duara R.等 1993, Edland S.D.等 1996)。

DNA 损伤被 Bradley W.G.等认为是 Lou Gehring 氏病的原因,  
30 Borthwick G.M.等(1999)和 Comi G.P.等(1998)观察到细胞色素 c 氧化酶

活性的缺陷和细胞色素 c 的微缺失。

在橄榄体脑桥小脑变性(OCD 或 MSA)中观察到了线粒体复合物 IV 和柠檬酸合成酶活性的降低(Schapira A.H.V.1994, 1998)。

5

多胺维护脑功能和防止神经变性的生物学活动

然而后面描述的几种疾病状态的病理学涉及到不仅仅是最初的 DNA 损伤,相应的是在这些疾病中治疗剂的影响包括了同时地控制 DNA 损伤和其它的细胞损伤。

10

本发明人以前在美国专利 No.5906996 中报道了 2,3,2 四胺防止 MPTP 诱导的多巴胺减少的能力,以及这些化合物在神经变性的治疗中的可应用性,在此以其全文引为参考。

15

包括了帕金森氏症、阿尔茨海姆氏病、橄榄体脑桥小脑变性、Lewy 体病、宾斯万格氏病和 Lou Gehrig 氏病在内的神经变性都包含了同样的事件群集和级联,但是最终的疾病是由损伤的持续时间和损伤的解剖学分布决定的,一个这样的模型被描述了。这种类型的神经变性及其用多胺对其进行治疗的基本要点概述如下:

20

在帕金森氏症、橄榄体脑桥小脑变性(MSA)、阿尔茨海姆氏病、Lewy 体病、宾斯万格氏病和 Lou Gehrig 氏病中的神经变性途径

25

在这种类型的神经变性中神经元的损伤有 5 个主要方面,都可以被最适化的多胺分子所阻止,它们是:线粒体 DNA 损伤、生长因子功能、受体活性、力能学和氧化还原稳态以及淀粉样沉积。

神经变性发病机理中的事件级联

30

在天然存在的多胺的水平减少的情况下,线粒体 DNA 被多巴胺和异型生物物质所损伤。

多胺竞争性地阻断对能够分解色素的异型生物质的摄取。色素分解作用释放出能够破坏线粒体 DNA 碱基的有机分子和游离金属。多胺通过空间立体相互作用保护 DNA 免受有机分子的损伤(Baeza I.等  
5 1992)。它们直接螯合金属，诱导金属硫蛋白的转录(Goering P.L.等，1985)，而金属在损伤 DNA 碱基的反应中起催化作用。它们也诱导生长因子例如神经生长因子、脑产生的神经元营养因子的转录(Chu P.等 1995, Gilad G.等 1989)。多胺调节 N-甲基-d-天冬氨酸(NMDA)受体的活性，影响 MK801 离子通道的兴奋或拮抗的水平(Beneviste M.等  
10 1993, McGurk J.F.1990)以及蛋白激酶 C 的活性(Mezzetti G.等 1988, Moruzzi M.S.等 1990, 1995)。

多胺通过结合谷胱苷肽调节氧化还原稳态(Dubin D.T.1959)。这些与多胺不足相关的主要缺陷，通过生长因子水平或比率的变化引起了  
15 这些疾病中神经元的去分化过程，通过 MK801 离子通道引起钙的快速进入，以及引起损伤的 RNA 转录本产生的缺陷的细胞色素的代谢结果。

其次，缺陷的细胞色素被水解，产物释放出脑啡肽，同时也释放出游离的铁进入线粒体基质。铁从损伤的满载钙的线粒体透滤到神经元的细胞液中。NMDA 受体的活化导致过量的钙进入到细胞中。  
20

第三，一种金属例如铁的游离水平的总的升高导致其它金属例如铜、镍、钴和铅从其结合的位点上被置换。这些金属中的一种或多种  
25 过度活化天冬氨酸蛋白酶前体(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.等 1988, Press E.M. 1960, Rabbazoni B.L. 1992, Rose C. 1988, Rose C. 1989, Scanu A.M. 1987, Whitaker J,N, 1979)，它能够产生 $\beta$ -淀粉样蛋白和密切相关的其它蛋白。在帕金森氏症和阿尔茨海姆氏病中，游离的铜的  
30

水平增加了，而铜的绝对水平没有增加，或者在全部组织中铜的水平实际上更可能是降低了，这是由于它在脑脊液中损失了。游离的铜可以活化胺氧化酶、酪氨酸酶、铜锌超氧化物歧化酶和单胺氧化酶 B。天冬氨酸蛋白酶前体可以被几种二价金属离子激活，包括例如锌、铁、钙、钴。关于这些蛋白酶的文献表明锌、钙和铜特别有可能。在这个模型中假定了二价金属在活化天冬氨酸蛋白酶前体和产生淀粉样蛋白中的作用作为第三个事件，这与病人先出现帕金森氏症然后出现阿尔茨海默氏病而不是反过来这样的临床状况是一致的。在 Guamanian 帕金森氏症痴呆中，在运动神经元和帕金森氏症病理学后许多年或几十年后同样地出现噬斑的形成。

具体来说，治疗的多胺化合物象 2,3,2-四胺在这个从 DNA 损伤到淀粉样蛋白产生的顺序发生的事件中具有多重作用：

a)在多胺运输位点竞争性地抑制异型生物质的摄取，例如作为色素分解和 DNA 损伤的一个原因的有机分子；b)通过压缩 DNA 在空间立体上屏蔽 DNA 远离有机分子；c)在存在多胺的情况下通过除去游离的铜、铁、镍、汞和铅离子限制线粒体 DNA 的损伤；d)诱导金属硫蛋白基因的转录；e)诱导神经生长因子、脑产生的神经元营养因子和神经元营养因子-3 基因的转录；f)调节 NMDA 受体的亲和性，以及阻断 MK801 离子通道；g)抑制蛋白激酶 C；h)线粒体重新摄入钙；i)结合和保存还原型谷胱苷肽；j)通过谷胱苷肽诱导鸟氨酸脱羧酶；k)维持脑中的氧化还原环境的稳态；l)非毒性地螯合脑中的二价金属；m)调节天冬氨酸蛋白酶前体的活性；n)抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶；o)阻断蕈毒碱 M<sub>2</sub> 受体；p)维持膜磷脂酰胆碱：磷脂酰丝氨酸的比率；q)通过结合游离的铜抑制超氧化物歧化酶、胺氧化酶和单胺氧化酶 B；r)在痴呆症中调节脑的多胺水平并维持内源的多胺水平；s)阻断神经元的 n 型和 p 型钙通道。

成功的疗法必须防止谷胱苷肽损失、防止线粒体 DNA 损伤或细胞色素酶功能失常、防止金属包括钙从线粒体释放、阻断 NMDA 受

体、防止过度的色素化作用和随后的色素分解作用、防止氧化酶和产生淀粉样蛋白的酶的活化。此处描述的多胺化合物独一无二地具有与上面的作用相关的特性，在动物模型中能够防止 MPTP 诱导的多巴胺的损失。

5

因为在帕金森氏症或阿尔茨海姆氏病中没有病症学上的变化，还因为在帕金森氏症、Guamanian 帕金森氏症痴呆、阿尔茨海姆氏病、宾斯万格氏病、Lewy 体病、遗传性脑溢血-荷兰型、橄榄体脑桥小脑萎缩和 Batten 氏病中重叠的线粒体和细胞质事件组，预计这些化合物在控制痴呆症的发展中将会是有益的。在帕金森氏症和阿尔茨海姆氏病的病理学特征之间的主要病理区别是在阿尔茨海姆氏病中出现了淀粉样蛋白，这些病之间是有密切联系的，淀粉样蛋白的沉积是帕金森氏症演化成阿尔茨海姆氏病的前期发展。尸体解剖中 40%的帕金森氏症病人的脑中有淀粉样蛋白沉积。

10

15

神经变性的过程——通过多胺预防和治疗：

下面概述在帕金森氏症、阿尔茨海姆氏病和 Lou Gehrig 氏病中主要的同时发生和连续发生的神经变性作用的组成部分、细胞损伤的位点以及神经毒素与多胺之间在降低和防止神经变性中的至关重要的关系。

20

过度暴露到通过多胺运输泵迁移到细胞中的异型生物物质会启动色素的解聚作用。在色素分解过程中更多的有机分子和储存的重金属被释放到细胞内。过量的外源(异型生物物质)和内源的醌和半醌(神经递质副产品)有机物在被重金属催化时随机地使线粒体 DNA 碱基突变。

25

当线粒体 DNA 被损伤时，产生的细胞色素蛋白是功能不正常的。这些蛋白的分解释放出铁到线粒体内，随后进入细胞内。失活的细胞色素不能产生操纵细胞的各种代谢过程的能量储存化合物三磷酸腺苷(ATP)。

30

从色素释放出的金属和从线粒体释放出的铁激活多种酶，包括分解多胺的胺氧化酶和从前体蛋白产生淀粉样蛋白的天冬氨酸蛋白酶前体。过量的胺氧化酶活性将多胺的水平降低到阈值水平以下，导致了使多胺进一步失去的正反馈循环，这是因为多胺结合和保存谷胱苷肽 (GSH)，而谷胱苷肽可以激活多胺生产的限速酶鸟氨酸脱羧酶。

除了调节异型生物质的流入和流出以及结合有毒的游离金属之外，多胺也可以将不象核 DNA 那样螺旋或超螺旋化的线粒体 DNA 压缩；它们促进几种神经元生长因子的转录；它们调节几种细胞表面受体系统包括正甲基-d-天冬氨酸(NMDA)受体的活性。所有这些神经变性作用的组成部分都可以使用一个最适化的多胺来控制。

#### 外周神经疾病

外周神经疾病的发生与线粒体脑肌病有关(Chu C.等 1997)。背根神经节细胞的空泡状变性可能由变性的线粒体组成。线粒体 DNA 的突变可以由脂质的过氧化作用引起。 $\alpha$ -硫辛酸在链脲霉素-糖尿病性神经疾病中影响病情的改善(Low P.A.等 1997)。谷胱苷肽治疗试验性的糖尿病性神经疾病(Brabenboer B.等 1995)。

20

丙丁酚(probuticol)和维生素 E 改善神经血流和电生理学(Cameron N.E.等 1994, Karasu C.等 1995)。羟基甲苯和 carvidilol 在糖尿病性神经疾病中防止损伤也是有效的(Cameron N.E.等 1993 和 Cotter M.A.等 1995)。

25

#### 视神经疾病

视神经疾病发生在多发性硬化病人中，有时这些多发性硬化病人具有与 LHON 相关的线粒体 DNA 突变。

30

视神经疾病也发生于暴露在烟草和甲醇的有毒环境时，例如在古

巴流行性视神经疾病(CEON)中(Sadun A.和 John D.R.等 1994)。甲醇导致甲醛的产生,它抑制细胞色素氧化酶,以及三磷酸腺苷的产生减少。ATP 的减少导致线粒体的运输减少,关闭了轴突的运输。

## 5 青光眼

在青光眼中视网膜的 M 神经节细胞退化,轴浆流有缺陷(Quigley H. A.1995)。在青光眼病人的玻璃体中谷氨酸升高(Dreyer E.B.等 1996),谷氨酸对 M 神经节细胞毒性更强(Dreyer E.B.等 1994)。

10 在视神经中由 NMDA 受体活化引起的兴奋毒性级联反应导致了过度的钙内流,一氧化氮合成增加和氧自由基的产生(Sucher N.J.等 1997)。

## 糖尿病

### 15 糖尿病人中线粒体 DNA 的损伤

在非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)中与对照相比观察到的在外周血中的线粒体 DNA 含量低 35%(Lee H.K.等 1998),而且下降发生在糖尿病发病之前。葡萄糖的氧化处置减少,导致在骨骼肌中产生胰岛素抗性和/或在胰岛中胰岛素的分泌缺陷。在可用脂肪酸增加的情况下,20 线粒体 DNA 含量的降低损伤了脂肪的氧化,脂酰辅酶 A 在细胞液中积累,从而引起胰岛素抗性(Park K.S.等 1999)。

链脲霉素引起氧化剂介导的对线粒体转录的抑制(Kristal B.S.等 1997),在有糖尿病倾向的 GK 大鼠的胰岛中线粒体 DNA 的量减少了25 (Serradas P.等 1995)。已经有 42 个不同的线粒体 DNA 点突变、缺失和取代与 NIDDM 相联系上了(Matthews C.E.等 1998)。线粒体 DNA 突变例如 M3243 碱基取代也可以引起年轻人的成熟期发病的糖尿病(MODY)和自身抗体阳性的胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)(Oka Y.1993 和 1994)。自由基可以引起线粒体基因组的缺失(Wei Y.H.等 1996)。对环境30 试剂作出反应产生一氧化氮和羟基基团,被 Gerbitz K.D.(1992)建议

成是在 1 型糖尿病中产生线粒体 DNA 损伤、表达能够引起 MHC 限制的免疫反应和 $\beta$ 细胞死亡的突变蛋白的一种途径。在 NIDDM 病人中 $\beta$ 细胞数量的减少和含有胰岛淀粉样多肽的胰岛淀粉样变性病以高百分率发生(Clark A.等 1995)。

5

这些缺陷减弱了氧化磷酸化作用，这样的减弱降低了胰岛素的分泌。已经报道了在带有 M3243 从 A 变为 G 的突变的病人中，用辅酶 Q10 进行治疗是成功的(Suzuki Y.等 1995)。在与线粒体 DNA 缺陷有关的糖尿病中胰高血糖素的分泌也减少了(Odawara M.等 1996)。

10

在带有 M3243 突变的胰岛素依赖性糖尿病病人中也发生自身抗体阳性(Oka Y.等 1993)。8-羟基脱氧鸟嘌呤核苷(8OHdG)含量和线粒体 DNA 碱基 4977 缺失的缺失程度，与 NIDDM 的持续时间和糖尿病性增殖性和单一性视网膜病和肾病的频率相关(Suzuki Y.等 1999)。高血糖引起对血管平滑肌的线粒体 DNA 的氧化损伤和内皮细胞沉淀性血管病(Fukagawa N.K.等 1999)。高的胰岛素水平也与平滑肌和内皮细胞的损伤有牵连(O'Brien S.F.等 1997)。单饱和的棕榈酸在培养中引起大鼠胰岛细胞的 DNA 片段化。它也减少了由胰高血糖素引起的 $\beta$ 细胞的增殖。棕榈酸也减少细胞色素 c 的释放和 $\beta$ 细胞的凋亡(Maedler K.等 2001)。

20

#### 胰岛素的胞吐作用

琥珀酸甲酯可以绕过葡萄糖运输、磷酸化和进一步分解代谢中的缺陷，并刺激胰岛素的分泌和释放(McDonald J.等 1988 和 Malaisse W.J.等 1994)。琥珀酸酯为三羧酸循环增加了琥珀酸和乙酰辅酶 A(Malaisse W.J. 1993a)的供给，它们刺激胰岛素的合成和释放(Malaisse W.J.等 1993b)，它们在葡萄糖浓度高时增加胰岛素的输出(Akkan A.G.等 1993)，它们在用链脲霉素刺激 $\beta$ 细胞时维持胰岛素的分泌(Malaisse W.J.1994)，它们增强血糖过低的磺酰脲化合物的促胰岛素效应(Vicent D.等 1994)，当在使用链脲霉素前给药时，它们增加外分泌胰腺的分

25

30

泌能力(Akkan A.G.等 1993), 它们保护细胞抵抗白细胞介素-1 的细胞毒性效应(Eizirik D.L.等 1994), 以及它们不显示任何促胰高血糖素效应(Vicent D.等 1994)。

5 谷氨酸也刺激胰岛素的胞吐作用, 主要是通过一种作用于线粒体代谢下游的细胞内机制, 因为能够破坏对琥珀酸作出反应释放胰岛素的寡霉素不能抑制由谷氨酸引起的胰岛素的释放(Maechler P.等 2000)。谷氨酸诱导的胰岛素的释放似乎也需要其它的因素, 例如 ATP 诱导的钾通道的关闭以及随后钙的内流和胞吐作用。

10

#### 蛋白激酶 C 和胰岛素抗性

高血糖增加蛋白激酶 C 的活性(Lee T.S.等 1989)。蛋白激酶 C 的活化增强了蛋白例如白蛋白跨越内皮细胞的穿透能力(Lynch J.J.等 1990)。白蛋白、高血糖、 $H_2O_2$  可以引起与 4977bp 线粒体 DNA 缺失相关的糖尿病(Egawhary, D.N.等 1995 和 Swoboda, B.E.等 1995)。在患有肾脏病和外周血管病的病人中含有这种缺失的循环的内皮细胞特别普遍。同样的缺失在衰老过程中也出现, 并且在患有受损的葡萄糖耐受性或胰岛素抗性, 高血糖的病人中出现得更频繁, 而自由基是它们的沉淀剂(Liang P.等 1997)。

20

甘油三酯的水解产生二脂酰甘油, 它活化蛋白激酶 C, 促进丝氨酸/苏氨酸磷酸化, 从而降低酪氨酸激酶的活性。给动物喂食高脂肪饮食将膜结合于细胞质的蛋白激酶 C 的比率提高了 6 倍。在喂食富含脂肪饮食的大鼠(Schmitz-Pfeiffer C.等 1997)和正常喂食的 Goto-Kakizaki 大鼠——一种胰岛素抗性的大鼠(Avignon A 等 1996)——的肌肉中, 蛋白激酶 C  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$ 和 $\delta$ 增加了。在大鼠的脂细胞中抑制蛋白激酶 C 防止了胰岛素抗性(Muller H.K.等 1991)。在 *Psammomys* 中在明显的胰岛素抗性出现之前, 蛋白激酶 C  $\epsilon$ 被过量表达, 是糖尿病的前期阶段(Ikeda Y 等 1999)。蛋白激酶 C 在糖尿病患者中引起视网膜病、神经疾病和肾病(Koya D 等 1998)。

30

### 多胺和胰岛素浓度

在胰岛素依赖性糖尿病病人和患有微蛋白尿、大蛋白尿和视网膜病的病人中，红细胞的亚精胺水平升高了(Seghieri G.等 1992)。精胺氧化酶活性在胰岛素依赖性糖尿病病人中较低，尽管在患有增殖性视网膜炎的病人中没有降低(Seghieri G.等 1990)。多胺在 B 细胞中以高浓度存在，并在分泌粒中浓缩(Hougaard D.M.等 1986)。丁二胺、亚精胺和精胺增加了(前)胰岛素的合成，但是精胺增加了胰岛素的 mRNA 水平并促进胰岛素的释放(Welsh N.等 1988)。精胺保护胰岛素 mRNA 不受降解(Welsh N. 1990)。

### 致糖尿病的毒素

在一个链脲霉素诱导的糖尿病大鼠模型中，牛磺酸(Trachtman H.等 1995)和维生素 C(Craven P.A.等 1997)减少了肾小球肥大、蛋白尿、肾小球胶原蛋白和 TGF- $\beta$ 1 的积累。

在链脲霉素诱导的糖尿病中金属的分布被改变了，肝中的铜、锌、锰、肾中的铜和锌以及血浆中的锌的量增加了。给药胰岛素使金属的水平回复到正常范围内(Failla M.I.等 1981)。与糖尿病妊娠大鼠肝中和肾中锌浓度升高相反，它们的胎儿肝中具有较低浓度的锌(Uriu-Hare J.等 1988)。地下水中较高的锌浓度降低了胰岛素依赖性糖尿病在儿童期的发病率(Haglund B.等 1996)。已经报道了在 I 型糖尿病的起始阶段血清中的锌降低并出现高锌尿(Hagglof B.等 1983)。在 II 型糖尿病中也发生高锌尿和临界的锌缺陷(Kinlaw W.B.等 1983)。给动物预先添加锌，诱导了金属硫蛋白的合成，金属硫蛋白是一种自由基清除剂，可以部分地防止链脲霉素诱导的糖尿病(Yang Y.等 1994)。升高的金属硫蛋白增加了对 DNA 损伤和 NAD<sup>+</sup>贫化的抗性，增加了对高血糖的抗性、减少了 $\beta$ 细胞的脱粒作用和坏死(Chen H.等 2001)。金属硫蛋白是高度可诱导的，并在高浓度时似乎没有有害的效应。

在阿脉诱导的糖尿病中，二亚乙基三胺五乙酸抑制高血糖反应(Grankvist K.等 1983)。在糖尿病中螺海因衍生的醛糖还原酶抑制剂的细胞保护作用部分可能与它们螯合铜离子从而抑制抗坏血酸氧化的能力有关(Jiang Z.Y.等 1991)。

5

铁催化的过氧化作用可以解释糖尿病被发现是输入性铁质沉着病、饮食铁过载和先天性血色素沉着症的常见副效应(Mclaren G.D.等 1983)。在糖尿病病人中血浆铜水平较高，而在患有血管病的糖尿病人和脂类代谢变异的糖尿病人中最高(Mateo M.C.M.等 1978, Noto R.等 1983)。在糖尿病人的皮肤胶原中，羧甲基赖氨酸(CML)的水平是同年龄对照组的两倍(Dyer G.D.等)，并且与视网膜病和肾病的出现呈正相关(McCance D.R.等 1993)。

10

在非胰岛素依赖性糖尿病中，在微蛋白尿发展之前基质的金属蛋白酶-9(MMP-9)浓度增加(Ebihara I.等 1998)。这种蛋白酶被锌、钙和氧化性应激所活化。

15

用抗氧化剂聚乙二醇-超氧化物歧化酶和 N-乙酰-L-半胱氨酸治疗降低了 MMP-9 活性(Uemura S.等 2001)。在心肌梗塞、反复性心绞痛和动脉粥样硬化中也观察到了 MMP-9 活性的增加。

20

多胺作为异型物质摄入的阻断剂、作为压缩 DNA 的分子和作为氧化还原金属的螯合剂将金属重新分配到储存位点并诱导金属硫蛋白，可以防止有机毒素引起的损伤和金属诱导的氧化还原损伤。

25

#### 钒和胰岛素敏感性

钒在糖尿病人中降低血糖和 D-3-羟基丁酸的水平，它也恢复糖尿病动物的流体摄入和体重。这些代谢效应的发生是因为钒减少了磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶(PEPCK)的转录，因而降低了葡糖异生作用；其次，它降低了酪氨酸氨基转移酶基因的表达；第三，它增加了葡萄

30

糖激酶基因的表达；第四，它诱导了丙酮酸激酶；第五，它降低了线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶(HMGCoAS)基因的表达；第六，它在糖尿病动物中将肝和胰腺中的葡萄糖转运蛋白 GLUT-2 基因的表达降低到对照组中观察到的水平(Valera A 等 2001)；第七，它通过刺激转录增加了胰岛素敏感性的葡萄糖转运蛋白 GLUT4 的量；第八，钒的代谢效应是通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)介导的。过氧钒化合物使 PTP 催化位点上重要的半胱氨酸的巯基不可逆地氧化(Fantus I.G.等 1998)。钒是磷酸的结构类似物。钒不表现出胰岛素的生长效应和促有丝分裂效应，因而可以避免高胰岛素血症的大血管病结果，并在临床上可用于由于胰岛素信号途径缺陷引起胰岛素抗性的疾病。钒模拟胰岛素恢复 G 蛋白和增加环 AMP 水平的腺苷环化酶活性的效应(Anand-Srivastava M.B.等 1995)；第九，钒氧基离子抑制巨噬细胞产生一氧化氮(Tsuji A.等 1996)；第十，它有正的收缩力效应(Heyliger C.E.等 1985)；第十一，在糖尿病动物中钒通过增加肝的核因子 1(HNF 1)恢复白蛋白 mRNA 的水平(Barrera Hernandez G.等 1998)；第十二，它恢复三碘甲状腺氨酸 T<sub>3</sub> 的水平(Moustaid N.等 1991)。

在 I 型糖尿病中钒表现出从属于慢性胰岛素缺陷和高血糖症的反转缺陷，并可以用于新诊断的仍然有胰腺储备的糖尿病人(Cam M.C.等 2000)。在链脲霉素糖尿病大鼠中钒也具有β细胞保护性(Cam M.C.等 1999)。在 II 型糖尿病中钒改善了葡萄糖耐受性，同时降低了血浆胰岛素水平。改善发生在禁食的血浆葡萄糖、糖基化的血红蛋白水平、胰岛素刺激的葡萄糖摄入和肝葡萄糖输出的减少方面(Cohen N.等 1995)。在糖尿病动物中游离脂肪酸和甘油三酯的水平比葡萄糖水平控制得更快(Cam M.C.等 1993)。用钒治疗的 I 型和 II 型糖尿病病人对胰岛素的需要显著地减少了(Goldfine A.B.等 1995 和 2000)。

将钒酸以其螯合的形式 4,5-二羟基苯-1,3-二磺酸钠盐(Tiron)给药可以降低它的毒性(Domingo J.L.等 1995)。钒的有机形式在校正高血糖和受损的肝糖酵解方面比硫酸钒更安全和更有力(Reul B.A.等

1999)。在链脲霉素处理的大鼠中，与双缩脲药物二甲双胍络合的钒在降低血糖方面并不比双-(2-甲基-3-羟基- $\gamma$ -吡喃酮)-氧络钒(IV)盐更有效(Lenny C.Y.等 1999)。钒作为磷酸的类似物起作用，并与磷酰基转移酶结合，其中它被假设具有一个三角形的双金字塔结构。过氧化氢可以与钒复合，形成过钒酸，它可以氧化酪氨酸磷酸酶的催化性半胱氨酸(Huyer G.等 1997)。

### 酪氨酸磷酸酶的抑制和胰岛素敏感性

酪氨酸磷酸酶和酪氨酸激酶在细胞生长和分化、信号传导、代谢、运动性、细胞骨架的组织、细胞细胞相互作用、基因转录和免疫反应方面发挥重要作用(Zhang Z. 1998, Li L. 2000, den Hertog J. 1999)。据估计在人类基因组中可能有编码 500 个这样的酪氨酸磷酸酶蛋白。有几百个的催化结构域已经被测序，并在氨基端由大约 240 个氨基酸组成(Walchli S.等 2000)，其中含有活性位点序列(I/V)HCXXGXXR(S/T)，被称为 C(X)5R 基元(Dixon J.E 1995)。羧基末端是一个调控结构域。

在被测序的蛋白酪氨酸磷酸酶中有两组：a)680-2000 个氨基酸的跨膜蛋白，其带有的细胞外结构域可能具有作为细胞外信号的受体的功能；b)360-930 个氨基酸的蛋白，显示为完全的细胞质蛋白(Krueger N.等 1990)。调节胰岛素敏感性的蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PT-1B)与微粒体膜相连，其磷酸酶结构域指向细胞质。C-端的 35 个氨基酸靶向内质网(Frangioni J.V.等 1992)。它也能调节内质网的功能，例如蛋白合成、翻译后蛋白修饰、脂类合成和囊泡运输。除了将自磷酸化的胰岛素脱磷酸化外，PTP-1B 还能将表皮生长因子的受体脱磷酸化(Tappia P.S 等 1991, Milarski K.L.等 1993)。

### 糖尿病中的自身抗原

在超过 70%的新诊断病人中存在针对谷氨酸脱羧酶(一种 64kDa 的自身抗原)的胰岛素依赖性糖尿病(IDM)抗体，并且在临床疾病发作之前多达 7 年就已经被检测到了(Baekkeskov S.等 1990)。在 54%的新

诊断的 IDDM 病人中发现了酪氨酸磷酸酶 IA-2(一个 37/40kDa 的抗原) (Passini N.等 1995, Payton M.A.等 1995)。88%的 IDDM 病人具有针对这些抗原中的一种或两种的抗体(Bonifacio E.等 1995)。另一种抗原, 与胰岛瘤相关的蛋白 IA-2 $\beta$  (phogrin), 是一种胰岛素颗粒膜酪氨酸磷酸酶, 也已经在 IDDM 病人中观察到了, 它是 37 kDa 的抗原, 而 IA-2 是 40 kDa 的抗原(Lu J.等 1996)。Phogrin 与 IA-2 蛋白具有高度的同源性。新发病的 IDDM 病人中有 56%具有针对 phogrin 的抗体(Kawasaki E.等 1996)。

在同卵双胞胎中, 针对 IA-2、IA-2ic、GAD<sub>65</sub> 和 ICA 的抗体都可以用来预测糖尿病的发展(Hawa M 等 1997)。IA-2 和 GAD 抗体测量结合使用, 在临床上与胰岛细胞抗体(ICA)测量同样可用于预测糖尿病的发病(Borg. H.等 1997)。IA-2 抗体在 I 型糖尿病发病期间似乎先于 IA-2 $\beta$ 抗体的出现(Bonifacio E.等 1998)。

在 18%的 IDDM 病人中观察到了胰岛素结合抗体(Palmer J.等 1983)。单唾液酰神经节苷脂(GM2-1)在胰岛中的表达水平比剩余的胰脏中高 100 倍, 并在非肥胖性糖尿病小鼠模型中它在小鼠胰岛中高表达(Dotta F.等 1995)。在前糖尿病病人中观察到了针对羧肽酶——胰岛素分泌颗粒中的主要蛋白, 帮助将前胰岛素转化为胰岛素——的抗体 (Castano L.等 1991)。在新诊断的 IDDM 病人中一种 38 kDa 的线粒体自身抗原被过量表达(Arden S.等 1996)。

在 IDDM 发病时, 当测量外周血淋巴细胞样品时有针对 IA-2 的剂量依赖性的 T 细胞反应。这种反应与年龄、性别或 HLA-DR 类型无关(Dotta F.等 1999)。5 个被 IA-2 人单克隆抗体识别的抗原决定簇中的 4 个位于 IA-2 的 PTP 类似结构域中, 这是酪氨酸磷酸酶蛋白最保守的区域。第五个抗原决定簇位于 IA-2 近膜的区域(Kolm-Litty V.等 2000)。IA-2 特异性的 INF- $\gamma$ 的产生, 这是 T 细胞反应的一个特征, 在非肥胖性糖尿病小鼠(NOD)的脾脏细胞中发生了, 在反应达到峰值后

数星期糖尿病开始发展(Trembleau S.等 2000)。

低剂量的链脲霉素诱导一种免疫性的、非抗原特异性的糖尿病。当给药低剂量的链脲霉素时，ICA 512 蛋白酪氨酸磷酸酶在第三天减少，而不诱导 ICA 特异性的细胞毒性 T 细胞。B 细胞的毒性破裂刺激了巨噬细胞的补充，产生了单核因子例如 IL-1 和 TNF- $\alpha$ ，它们对胰岛细胞具有细胞病变的作用(Li Z.等 2000)。巨噬细胞刺激 T 辅助细胞释放 IFN- $\gamma$ ，这种细胞因子在内分泌细胞中很可能负责对 I 类 MHC 表达的诱导。在 CBA 小鼠模型中观察到了 IFN- $\gamma$ 诱导胰岛细胞 MHC 抗原，并增强了链脲霉素诱导的糖尿病(Campbell I.等 1988)。

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的水平在肥胖的非糖尿病人中增加，并在肥胖的糖尿病人中进一步增加。但是在肥胖性非糖尿病人和肥胖性糖尿病人中每个单位的 PTP-1B 蛋白的 PTP-1B 活性明显地降低。体重指数与每个单位 PTP-1B 蛋白的 PTP-1B 活性相关。因此对于胰岛素抗性来说受损的 PTP-1B 活性可能是病源性的(Cheung A.等 1999)。来自非糖尿病患者的亚细胞级分的 PTP 酶活性增加了，而来自肥胖性非胰岛素型糖尿病人的 PTP 酶活性降低了(Ahmad F.等 1997)。胰岛素在大鼠的肝细胞瘤(Hashimoto N.等 1992)和大鼠 L6 肌肉细胞(Kenner K.A.等 1993)中增加酪氨酸磷酸酶活性。在 ob/ob 小鼠模型中胰岛素受体和酪氨酸磷酸酶 PTP-1B 的水平降低了，以至于与 ob+对照小鼠相比肌肉中的 PTP-1B 与胰岛素受体的比率增加了 6 倍(Kennedy B.P.等 2000)。

#### 蛋白酪氨酸磷酸酶的催化

过氧钒化合物是 PTP-1B 的潜在的抑制剂，例如 mpV(2,6-pdc)和 mpV(pic)是选择性抑制剂，引起对表皮生长因子受体(EGFR)去磷酸化作用的较小的抑制(Posner B.I.等 1994)。215 位的半胱氨酸残基和它周围的残基，从 214 位的组氨酸到 221 位的精氨酸处于一个疏水的口袋中，补充磷酸化的酪氨酸。217 位的丙氨酸和 262 位的谷氨酰胺残基对疏水性有特别的贡献。半胱氨酸残基在催化转换中通过一个硫代磷

酸酯键被磷酸化，而磷酸酶中间体随后被一个攻击刚刚空出来的离去位点的水分子所水解。半胱氨酸残基(Cys215)形成一个共价的半胱氨酰基磷酸酶中间体。Asp181 作为一个通用酸为苯酚/醇基上的氧提供一个质子，并在磷酸酪氨酸苯酚基上的氧和埋藏的水分子之间形成一个氢键的网络。Asp 残基的位置在第一个水解步骤中为酪氨酸离去基团提供一个质子。Asp 残基在脱磷酸化步骤中也作为一个通用碱发挥作用，活化亲核的水分子。精氨酸在底物识别和稳定过渡态中发挥作用。

10           利用二氟磷酸酯，用一个萘环取代磷酸酪氨酰基中的苯环，在萘基的 4 位上加上一个羟基，可以增强 PTP-1B 抑制剂的抑制潜力(Burke T.R.等 1996)。氟与 181 位的 Asp 和 182 位的 Phe 之间酰胺氮引入了氢键相互作用，置换了一个水分子，减小了第二个磷酸酯离子化常数( $pK_{a2}$ )。羟基置换了两个水分子。2-O-酪氨酰丙二酸酯、特别是当在亚甲基桥上含有二氟取代时，增强了作为抑制剂的效力(Burke T.R.等 15 1996b)。在可水解的磷酸对位的苯甲基和带负电荷的取代基极大地增加了 PTP 酶的亲和性(Montserat J.等 1996)。一种不含磷的 PTP 抑制剂(2-草酰基-氨基)-苯甲酸在四氢吡啶环上含有一个碱性的氮取代，与 PTP-1B 的 Asp-48 形成一个盐桥。大多数其它的 PTP 酶在该位置上含有一个天冬酰胺。这产生了一种有效的 PTP-1B 的选择竞争性抑制剂(Iversen L.G.等 2000)。第二个靠近催化位点的芳基磷酸结合位点已经被鉴定，其结合例如磷酸酪氨酸和双-(对-磷酸苯基)甲烷(BPPM)这样的底物(Puius Y.等 1997)。观察到了 11-芳基苯并[b]萘并[2,3-d]咪唑和 11-芳基苯并[b]萘并[2,3-d]噻吩可以作为 PTP 酶的有效抑制剂(Wrobel J. 20 等 1999)。

25           包括多胺的聚阳离子被观察到能够增加酪氨酸磷酸酶的活性(Tonks 等 1988)。发现用 DFMO 反过来抑制多胺的合成能够增加酪氨酸磷酸酶，降低酪氨酸磷酸化作用，在培养基中加入丁二胺使酪氨酸磷酸酶活性降低，以及增强了酪氨酸磷酸化作用(Oetken C.等 1992)。

酪氨酸磷酸酶抑制剂/PPAR $\alpha$ 和 PPAR $\gamma$ 部分激动剂/部分拮抗剂

5 多胺与谷胱苷肽共价结合，但是它们也与甾醇共价结合，并在鲨鱼中鉴定出来一种结合精胺的胆固醇代谢物。它在遗传性肥胖小鼠中具有潜在的中枢神经系统食欲抑制效应(Zasloff M.等 2001)。

10 前列腺素 J2 是一种内源的 PPAR $\gamma$ ，能够刺激脂肪细胞分化(Wolf G 1996)。四氢噻唑二酮药物是 PPAR $\gamma$ 的刺激物，并可以用于胰岛素抗性综合症，也被称为心血管去代谢综合症或 X 综合症的治疗(Fujiwara T.等 2000)。PPAR $\gamma$ 不容易被脂肪酸所刺激，但是肝脏和肌肉中的 PPAR $\alpha$ 则可以(Forman B.M.等 1996)。

胰岛素抗性综合症

15 胰岛素抗性综合症包括高胰岛素血症、受损的葡萄糖耐受性、高血压、异常脂血症、高尿酸血症、高纤维蛋白原水平和升高的血纤维溶酶原激活剂抑制剂-1 浓度(Reaven G.M.1993)。所有这些因素都与腹部肥胖有关，是冠状动脉疾病的危险因子(Van Gaal L.F.等 1999)。在糖尿病临床症状之前蛋白激酶 C 活性过高引起线粒体 DNA 的损伤和线粒体数量的下降，这些是关键的事件，促成了胰岛素抗性。

20

铬的代谢效应

25 如同低的锌消耗预示着 IDDM 一样，饮食中铬的缺陷已经与动脉粥样硬化和葡萄糖不耐受相联系上了。在生命的前 20 年后人类组织中的铬的浓度下降得相当明显。此外，在口服葡萄糖之后肾脏排出的铬增加(Schroeder H.A.1967)。现代饮食中含有精制的碳水化合物，它们含有的铬已经被除去了。在胰岛素依赖性糖尿病儿童的头发中铬的浓度明显低于对照组(Hambidge K.M.等 1968)。肝中的铬浓度在糖尿病病人中明显降低，而在动脉粥样硬化病人中不那么明显(Morgan J.M.1972)。死于心血管疾病的病人主动脉中的铬浓度比对照组低  
30 (Schroeder H.A.1970)。具有受损的葡萄糖耐受性的人类患者在受损的

葡萄糖耐受性夸大的胰岛素对服用葡萄糖的反应降低，以及在血清胆固醇对铬的反应降低方面得到明显改善(Freiberg J.M.等 1975)。在自发高血压的大鼠中，在腹膜内葡萄糖攻击后铬导致了血浆葡萄糖的明显减少，同时对血浆胰岛素没有明显影响(Yoshimoto S.等 1992)。在糖尿病病人中铬的补充增强了葡萄糖耐受性、降低了血液的胆固醇和甘油三酯、以及增加了高密度脂蛋白(HDL)(Abraham A.S.等 1992)。

在口服葡萄糖后血浆的铬水平和胰岛素水平在肥胖的对照组中比瘦的对照组中高，在肥胖的和瘦的胰岛素依赖性糖尿病人(IDD)中血浆的铬水平相同，在瘦的非胰岛素依赖性糖尿病人(NIDD)中血浆的铬水平比对照组高。铬的水平与体重指数(BMI)相关，并且对胰岛素抗性作出反应时在肥胖的和非胰岛素依赖性糖尿病人(NIDD)中升高。在瘦的胰岛素依赖性糖尿病人(IDD)中铬的排泄明显增加(Earle K.E.等 1989)。

因此糖尿病的主要生化组分包括线粒体机能障碍和力能学机能障碍、胰岛素胞吐作用的损伤、受损的葡萄糖耐受性和降低的胰岛素敏感性，以及随之而来的改变了的碳水化合物和脂肪代谢、神经元、微血管和大血管的并发症。

### 动脉粥样硬化

在患有冠状动脉疾病的病人的心脏中线粒体 DNA M4977、M7436 和 M10422 缺失的水平明显增加，特别是在左心室肌肉中，与左心房相比该区域积累了 27 倍多的缺失(Corral-Debrinski M 等 1992)。局部缺血导致心脏中还原性谷胱苷肽和超氧化物歧化酶活性的降低(Ferrari R.等 1985)。经历过急性心肌梗塞的心脏中线粒体 DNA 的水平高于对照组，尽管升高的幅度低于冠状动脉疾病心脏中的升高幅度(Ferrari R.等 1996)。乳酸的积累和 ATP 的水解导致 pH 的降低和磷酸的增加。pH 的降低和磷酸的增加对收缩性进行下调节，引起了缺血区域的运动不能。GF-109293X 保护心肌细胞免于缺氧诱导的凋亡(Chen S.J.等

1998)。

临床症状的严重性和存活时间与心肌症病人中的线粒体 DNA 的缺陷相关，观察到了几百个不同的 DNA 微环(Ozawa T.等 1995)。在遗传了线粒体 DNA 突变或缺失(Marin-Garcia J.等 1999)以及耗尽了线粒体 DNA(Marin-Garcia J.等 1988)的心肌症病人中发生了复合物 I、III、IV 和 V 活性水平的降低。50%患有肥厚性心肌症的病人被观察到具有呼吸链异常(Zeviani M.等 1995)。酒精、缺血和阿霉素也引起带有线粒体 DNA 缺失的心肌症。在扩张性心肌症中线粒体 DNA 缺损的发生频率低于肥大性心肌症中的缺损(Arbustini E.1998 和 2000)。已经发现辅酶 Q<sub>10</sub> 在心肌症和充血性心力衰竭的治疗中是一种有效的疗法(Langsjoen P.H.等 1988)。

在血管平滑肌中，PPAR $\gamma$ 的活化抑制了基质的金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达和活性(Marx N.等 1998)。PPAR $\gamma$ 的激活剂通过增加清除剂受体 CD36 的活性刺激巨噬细胞摄入氧化的低密度脂蛋白(Tontonoz P.等 1998)。Troglitazone、Rosiglitazone 和 15-脱氧-PGJ-2 抑制血管平滑肌和单核细胞的迁移(Hsueh W.A.2001)。PPAR $\alpha$ 的激活剂例如 fibrate 药物可以降低 atherosclerotic 损害的发展，而 PPAR $\gamma$ 的激活剂例如 troglitazone 可以减少人类颈动脉的内膜厚度(Law R.deng 1998)。

### 中风

在中风时或中风后会发生 ATP 水平的降低、pH 降低、细胞内谷氨酸、细胞内钙离子和自由基以及蛋白激酶 C 活性水平的升高。DNA 片段化和氧化损伤也发生(Chen J.等 1997 和 Cui J.等 2000)。线粒体的损伤和细胞死亡引起大量氧化还原金属就地释放在病变区域内。内质网释放钙，这在实验性中风中可以用丹曲林防止(Tasker R.C.等 1998)。尿酸——一种过氧亚硝酸和羟基自由基的消除剂(Yu F.等 1998)、维生素 E(Tagami M.等 1999)和雌激素(Goodman Y.等 1996)在中风模型中可

以防止细胞凋亡。丁二胺、精胺和亚精胺在一个沙鼠中风模型中全面的局部缺血后保护在海马的 CA1 层和纹状体的中侧体中的神经元免于退化(Gilad G.等 1991), 以及一种合成的多胺 N,N-二(4-氨基丁基)-1-aminoindian 在沙鼠中对全面的前脑局部缺血后神经元的损伤更具有保护作用(Gilad G.M., Gilad V.H.1999)。在一个过量表达鸟氨酸脱羧酶的转基因小鼠中, 增加的鸟氨酸脱羧酶和因此在海马中诱导的转录因子 c-Fos 和 zif-268 不具有破坏性(Lukkarainen J 等 1995)。

### 老年性耳聋

老年性耳聋源自线粒体 DNA 的突变, 例如 M3243 点突变(Bonte C.A.等 1997)。乙酰-L-肉毒碱和 $\alpha$ -硫辛酸可以保护大鼠免于进一步的听力损失, 并减少在衰老过程中积累的线粒体 DNA 缺失的量(Seidman M.D.等 2000)。这些化合物在上调控耳蜗线粒体功能方面可能是有效的。

15

### 癌症

#### 细胞分裂/生长因子

在细胞分裂的合成期中, 甲硫氨酸被越来越多地转化为高半胱氨酸硫代内酯, thioretinaco 被转化为 thioco, 结合到线粒体和内质网膜上的钴胺素被移除。因此产生了增加的氧自由基物种的量。高半胱氨酸硫代内酯被氧化形成高半胱氨酸(McCully K.S.1971)。高半胱氨酸刺激生长因子例如胰岛素样生长因子的释放(Clopath P.等 1976)。

20

#### 消除衰老和癌症中的 thioretinaco

从线粒体和微粒体膜上耗损 thioretinaco 导致的氧自由基的形成增加, 它们释放到赘生的和衰老的细胞中(Olszewski A.J.等 1993)。从线粒体和微粒体膜上消除 thioretinaco 还引起: 过量的高半胱氨酸硫代内酯的合成; thioretinaco 被更多地转化为 thioco; 对氧化磷酸化作用的抑制; 以及有毒的氧自由基物种的积累(McCully 1994a)。恶性细胞积累高半胱氨酸硫代内酯。在恶性细胞中缺陷细胞内甲硫氨酸和腺苷

30

甲硫氨酸可能是由于甲硫氨酸被过度转化为高半胱氨酸硫代内酯。

#### 代谢物和视黄酸

5 将高半胱氨酸转化为甲硫氨酸需要叶酸和核黄素。还原型叶酸的摄取与增加的心脏病和中风的发病率相关。由于缺陷腺苷甲硫氨酸也发生由甲基化不足引起的 DNA 损伤。

#### 前致癌化合物和抗致癌化合物

10 Thioretinaco 和 thioretinamide 在培养的恶性细胞中是抑制细胞生长的(McCully K.S.1992)。高半胱氨酸硫代内酯引起纤维变性、坏死、炎症、鳞状上皮化生、发育异常、肿瘤形成、钙化作用和血管生成(McCully K.S.等 1989, 1994a)。高半胱氨酸诱导细胞凋亡(Kruman I.等 2000)。高半胱氨酸硫代内酯的间接增加导致与氨基酸形成二硫键。高半胱氨酸是由高半胱氨酸硫代内酯氧化产生的。

15

#### 新血管形成

20 氧自由基在新血管形成过程中引起组织损伤。当癌症生长和侵入时在新的脉管系统中观察到了动脉粥样硬化。动脉粥样化形成与总的高半胱氨酸相关。高半胱氨酸与总胆固醇和低密度脂蛋白(LDL)与高密度脂蛋白(HDL)胆固醇相关(McCully K.S.1990)。高半胱氨酸硫代内酯合成的增加使动脉粥样化形成增加，这是由于低密度脂蛋白的 apoB 的氨基酸的硫醇化使 LDL 聚集并被巨噬细胞摄取。

#### ATP 的形成和含氧物种的保持

25 在正常环境下 thioretinaco 的二硫形式在存在抗坏血酸时是亲电性的，催化氧自由基物种还原为水，并伴随着从 F1 复合物上结合 ATP(1994a, b)。ATP 近端和末端磷酸中的氧负离子与二硫复合物结合从 F1 的结合位点释放出 ATP(McCully K.S.1994a)。腺苷三磷酸键的水解导致了腺苷甲硫氨酸的形成，并进一步导致 thioretinaco 的形成。

30

### 疾病的毒性模型

百草枯在大肠杆菌中引起细胞死亡，它的活动被铜(Kohen R.等 1985)和铁(Korbashi P.等 1989)所促进。百草枯在小鼠成淋巴细胞中引起单链 DNA 的断裂(Ross W.E.等 1979)。在大肠杆菌中锌取代了一个氧化还原金属，并可以有效防止百草枯的毒性(Korbashi P.等)。

组氨酸在大肠杆菌中可以成功地防止 MPP<sup>+</sup>诱导的损伤(Haskel Y.等)。MPTP 的单胺氧化酶代谢物 MPDP<sup>+</sup>也有诱变性(Cashman J.R.1986)。聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)活性的增加引起 NAD<sup>+</sup>和 ATP 耗尽。PARP 抑制剂在啮齿动物的黑体中防止 MPTP 诱导的损伤(Zhang J 等 1995)。

鱼藤酮在动物中诱导帕金森病，是电子传递链中 NADH 脱氢酶组分的抑制剂(Leach C.K.等 1970, Erikson S.E.1982, Phillips M.K.等 1982)。二氮嗪通过抑制胰腺的甘油磷酸脱氢酶(MacDonald M.J.1981)，进而抑制胰岛素的释放(Steinke J.等 1968)，从而诱导糖尿病。

在动物中诱导糖尿病的链脲霉素(N-(甲基亚硝基氨甲酰基)-D-葡萄糖胺)减少 DNA 的合成(Rosenkranz H.S.等 1970)，并诱导 DNA 链的断裂(Reusser F1971)。链脲霉素通过促使 DNA 链的断裂增加了聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的活性，导致 NAD<sup>+</sup>和 ATP 耗尽(Pieper AA.等 1999, Cardinal J.W.等 1999)。

葡萄糖的氧化代谢在暴露到阿脲后被破坏(Borg L.A.等 1979)。阿脲诱导 DNA 链的断裂和聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的活性，使 NAD 耗尽(Yamamoto H.等 1981a, 1981b 和 Uchigata Y 等 1982)。阿脲引起线粒体吡啶核苷酸的氧化(Frei B.等 1985)以及线粒体钙的外流。阿脲降低线粒体的谷胱苷肽含量(Boquist L.等 1983)。阿脲抑制葡萄糖诱导的胰岛素释放，并激活 ATP 敏感的 K<sup>+</sup>通道(Carroll P.B.等 1994)。

### 造影剂

用于放射性检查的造影剂包括下列金属的复合物：三价的钆、铁、三价的镧(Aime S.等 2002, Villringer A.等 1988 和 Desreux J.F.等 1988)、锰、钨。对人类使用来说基本的要求是：化合物为非离子的(Parvez Z 等 1991, Lloyd K.1994)，不含 COO 基团，在分子周围的不同位置有 OH 基团(Almen T.1990)，并且是水溶性的。次要的组成可能性是：它们可以是单体、二体、三体或四体(Morris T.1993)，可以被加入到脂质体中，具有低的粘度，表现出低的重量摩尔渗透压浓度(Matthai W.H.1994)，以及颗粒大小在 0.6 到 3 微米之间以避免毛细管栓塞。

造影剂的毒性是由下列特征和活动所引起的：与蛋白结合、抑制酶、释放组胺、改变电解质环境、渗透压重量浓度过高、以剂量依赖方式延长全血凝结时间、抑制血小板的聚集、打开血脑屏障、从内皮细胞释放作用于血管的物质、活化补体、改变 Gibbs Donnan 平衡、减少血浆中的钙和镁、抑制胆碱酯酶、刺激前列腺素的释放、免疫系统反应、血管迷走神经反应、血小板活化、第二信使系统的改变、抑制凝血因子、脂溶解性和膜的改变。碘造影剂的毒性已经引起了人们的兴趣，以开发其它金属复合物作为替代物在人类和兽医中发挥特定的和更广泛的作用。

链状多胺(Kim E.E.等 1981)和聚偶氮大环多胺(Sherry A.D.等, Kiefer G.E.等)已经被成功地用作造影剂。本文中合成的多胺的联苯家族在作为造影剂方面可能具有广泛的临床应用。

一种铁多胺复合物可以被用在肝的 MRI 成像中(Zhang X.L.等 2002, Chang D.等 2002)。

除了其它的用途之外，一种锰多胺复合物可以用作肝脏和胰腺的对照 MRI 试剂(Gong J.等 2002, Diehl S.J.等 1999, Wang C.等 1998)。该复合物的脂质体制剂可以使用。

一种钆多胺复合物可以用于血管造影术、关节内的检查和肝胆MRI。与碘介质相比它没有肾脏毒性，并可以用于以前对碘介质有过敏反应的病人(Spinosa D.J.等 2002)。

5

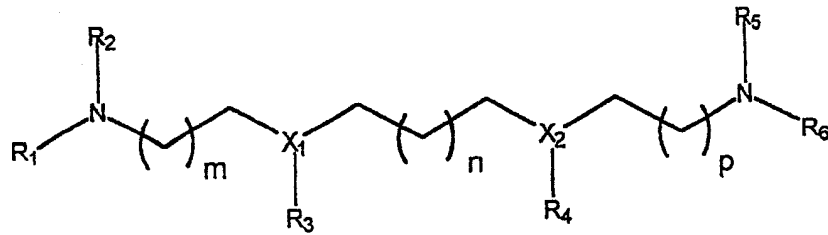
一种钆多胺复合物可以用于检测和评估心肌局部缺血的病人。链状多胺三乙烯四胺已经被用作一种含钆的胃部造影剂(Kim E.E.等 1981)。

## 10 发明概述

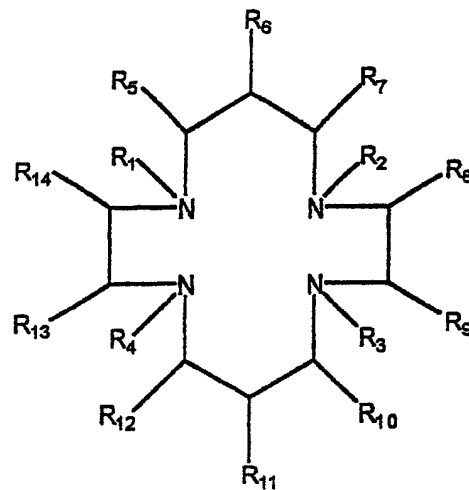
本发明是通过一系列取代反应合成多胺化合物，优化该化合物的生物可利用率和生物活性的方法，以及其作为治疗试剂用于治疗帕金森氏病，阿尔茨海默氏病，Lou Gehrig 氏病，宾斯万格氏病，橄榄体脑桥小脑变性，Lewy 体病，糖尿病，中风，动脉粥样硬化，心肌局部缺血，心肌症，肾病，局部缺血，青光眼，老年性耳聋，癌症，骨质疏松症，类风湿性关节炎，炎症性肠病，多发性硬化和毒素接触。这里生成的四胺和多胺是用作碱的化合物，它们可通过无环和环状胺或烷基卤与各种可加成入胺中或取代卤化物的底物反应而制备得到。这些四胺分成许多结构类别，这些类别是：(1)以 1,3-丙烯和/或乙烯基团连接的线性占优的四胺和多胺；(2)以 1,3-丙烯和/或乙烯基团连接的支链占优的四胺和多胺；(3)以 1,3-丙烯和/或乙烯基团连接的环多胺；(4)通过一个或多个 1,3-丙烯和/或乙烯基团连接的线性，支链和环状多胺的组合；(5)取代的多胺；(6)由多胺衍生形成的连接有直链或支链的酪氨酸磷酸酶抑制剂分子和/或 PPAR 部分激动剂-部分拮抗剂，以及(7)连接有直链或支链的 2,2'-二氨基联苯的多胺衍生物。进一步地，连接的四胺可有一个或多个空悬的烷基，芳基环烷基或杂环部分附着于氮上。

相应地，本发明的一个方面涉及如下通式的化合物：

30



或



其中

$R_1$  和  $R_2$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 谷氨酸, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮, 高半胱氨酸, 甲萘醌, idebenone, 丹曲林(dantrolen),  $-(CH_2)_n[X(CH_2)_n]NH_2$  其中  $n=3-6$  而  $X=$ 
  
 氮、硫、磷或碳; 或者  $R_1$  和  $R_2$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n$ -的杂环, 其中
   
 $n=3-6$ ,  $X=$ 氮、硫、磷或碳。

20

25

$R_3$  和  $R_4$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 谷氨酸, 琥珀酸, 乙酰-L-

30

肉毒碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮, 高半胱氨酸, 甲萘醌, idebenone, 丹曲林, 或者  $R_3$  和  $R_4$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n-$  的杂环, 其中  $n=3-6$ ,  $X=$ 氮、硫、磷或碳。

5  $R_5$  和  $R_6$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 谷氨酸, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮, 高半胱氨酸, 甲萘醌, idebenone, 丹曲林,  $-(CH_2)_n[X(CH_2)_n]NH_2$  其中  $n=3-6$  而  $X=$ 氮、硫、磷或碳; 或者  $R_5$  和  $R_6$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n-$  的杂环, 其中  $n=3-6$ ,  $X=$ 氮、硫、磷或碳。

15  $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$  和  $R_{14}$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 谷氨酸, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮, 高半胱氨酸, 甲萘醌, idebenone, 丹曲林,  $-(CH_2)_n[X(CH_2)_n]NH_2$  其中  $n=3-6$  而  $X=$ 氮、硫、磷或碳; 或者  $R_5$  和  $R_6$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n-$  的杂环, 其中  $n=3-6$ ,  $X=$ 氮、硫、磷或碳。

25  $M, n$  和  $p$  可以相同或不同, 并且是从 3 到 12 个碳原子的各种长度的桥接基团。

$X_1$  和  $X_2$  可以相同或不同, 并且是氮, 硫, 磷或碳。

这里使用的“烷基”传统意义是作为直链或支链饱和烃基残基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 异丁基, 叔丁基, 辛基, 癸基等等。30 本发明中的烷基取代基含 1-12 个碳原子, 可与 1-2 个取代基发生取代。

“环烷基”是指含 3-25 个碳原子的环形烷基结构。这种环形结构可在任何位置存在烷基取代基。代表性的基团包括环丙基，环戊基，环己基，4-甲基环己基，环辛基等等。

5

“芳基”是指芳香环体系，例如苯基，萘基，吡啶基，喹啉基，吲哚基等等；芳烷基是指芳基残基通过烷基残基连接至某一指定位置。

10

“杂环”是指有环部分，环上带 3-12 个原子，并且含有氮，硫，磷或氧。

15

如以上结构所示，实例包括 1,3-双-[(2'-氨基)-氨基]丙烷衍生物(下文称为 2,3,2-四胺)；1,4-双-[(3'-氨基)-氨基]丁烷(称为 3,3,3-四胺)；以及 1,4,8,11-四氮杂环十四烷(cyclam)。特殊的实例包括 N,N',N'',N'''-四甲基 2,3,2-四胺；N,N'''-二甲基 2,3,2-四胺；N,N'''-二哌啶基-2,3,2-四胺；N,N',N'',N'''-四甲基 cyclam 和 N,N',N'',N'''-四金刚烷 cyclam。

20

$R_1$  和  $R_4$  特别优选的实施方案为哌啶，哌嗪或者金刚烷。在这种实施方案中， $N_1$  和  $N_4$  是哌啶或哌嗪环的一部分，而对于金刚烷的情况， $N_1$  和  $N_4$  则附着于环上。

25

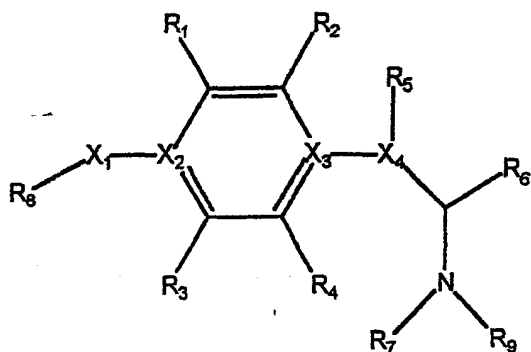
可以理解，化合物 1 和 2 由于含有碱性胺基基团，可与非毒性酸形成盐，这种盐也在本发明的范围之内。这些盐可增强这些化合物的药物应用。这种盐的代表有氯化物，溴化物，硫酸盐，磷酸盐，醋酸盐，谷氨酸盐，琥珀酸盐，丙酸盐，酒石酸盐，水杨酸盐，柠檬酸盐和碳酸氢盐。

30

本发明中开发有三种结构基元。1,3-双-[(2'-氨基)-氨基]丙烷

(2,3,2-四胺)及其衍生物是已知的具有大量生理作用的四胺类。已知它们是金属离子结合剂并可与各种过渡金属形成很稳定络合物。其次,聚氮杂大环(polyazamacrocyles)例如 1,4,8,11-四甲基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷(cyclam), 由于其具有与过渡金属诸如铜, 钴, 铁, 锌, 镉, 5 锰和铬形成强络合物的能力, 因此值得关注。

相应地, 本发明的第二方面涉及如下通式的化合物:



其中,

$R_1$ - $R_4$ 可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮,  $-(CH_2)_n[X(CH_2)_n]NH_2$ , 其中 $n=3-12$ , 而 $X$ =氮、硫、磷或碳; 或者 $R_1$ 和 $R_2$ 合起来为 $-(CH_2XCH_2)_n$ -的杂环, 其中 $n=3-12$ ,  $X$ =氮、硫、磷或碳。 $R_5$ 和 $R_6$ 可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮, 或者 $R_5$ 和 $R_4$ 合起来为 $-(CH_2XCH_2)_n$ -的杂环, 其中 $n=3-12$ , 而 $X$ =氮、硫、磷或碳。

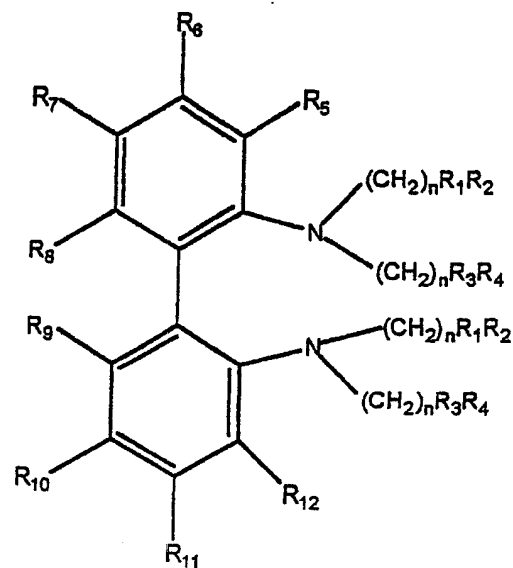
$R_7$ 和 $R_8$ 可以相同或不同，并且是氢，烷基，芳基，环烷基，羟基，  
 巯基，氨基酸，谷胱苷肽，磷酸，麟酸，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，  
 雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫  
 辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，meanadione，琥珀  
 5 酸，乙酰-L-肉毒碱，辅酶Q，lazeroids，多元苯酚类黄酮，  
 $-(CH_2)_n[X(CH_2)_n]NH_2$ ，其中 $n=3-12$ ，而 $X=$ 氮、硫、磷或碳；或者 $R_5$ 和 $R_6$   
 合起来为 $-(CH_2XCH_2)_n-$ 的杂环，其中 $n=3-12$ ， $X=$ 氮、硫、磷或碳。

$R_9$ 是氢，烷基，芳基，环烷基，羟基，巯基，氨基酸，谷胱苷肽，  
 10 磷酸，麟酸，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁  
 酚，维生素E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，  
 叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，meanadione，琥珀酸，乙酰-L-肉毒碱，辅酶Q，  
 lazeroids，多元苯酚类黄酮， $-(CH_2)_n[X(CH_2)_n]NH_2$ 其中 $n=3-12$ ，而 $X=$   
 氮、硫、磷或碳；或者 $R_5$ 和 $R_6$ 合起来为 $-(CH_2XCH_2)_n-$ 的杂环，其中  
 15  $n=3-12$ ， $X=$ 氮、硫、磷或碳。

$X_1-X_4$ 可以相同或者不同，并且是氮，硫，磷或碳。  
 或者

20

25



30

其中

$R_1$ - $R_4$ 可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 3,5-二甲基吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和5-X-苯酚, 其中X=氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基; 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮,  $-(CH_2)_n[X(CH_2)_n]NH_2$  其中 $n=3-6$ , 而X=氮、硫、磷或碳; 或者 $R_1$ 和 $R_2$ 合起来为 $-(CH_2XCH_2)_n$ -的杂环, 其中 $n=3-12$ , X=氮、硫、磷或碳。

10

$R_5$  和  $R_6$  可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 3,5-二甲基吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中 X=氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基; 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮, 或者  $R_3$  和  $R_4$  合起来为 $-(CH_2XCH_2)_n$ -的杂环, 其中  $n=3-6$ , X=氮、硫、磷或碳。

20

$R_5$ - $R_{12}$ 可以相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中 X=氯, 溴, 硝基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 氨基, 羟基; 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮,  $-(CH_2)_n[X(CH_2)_n]NH_2$  其中  $n=3-6$ , 而 X=氮、硫、磷或碳; 或者  $R_5$  和  $R_6$  合起来为 $-(CH_2XCH_2)_n$ -的杂环, 其中  $n=3-6$ , X=氮、硫、磷或碳。

30

N 是一个整数，值为 0-10。

#### 附图简述

5 图 1-41 描述了用于制备本发明所述的各种中间体及其后的多胺的反应方案，而图 42-46 描述了多胺对毒素诱导的细菌灭活的影响。如下所示：

图 1. 1,3-双-[(2'-氨基乙基)-氨基]丙烷及其类似化合物的合成途径

图 2. [2-(甲基乙基氨基)乙基](3-{[2-(甲氨基)乙基]氨基}丙基)胺及其类似化合物的合成途径

10 图 3. (2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺及其类似化合物的合成途径

图 4. (2-哌嗪基乙基)-{3-[(2-哌嗪基乙基)氨基]丙基}胺及其类似化合物的合成途径

15 图 5. (2-氨基乙基){3-[(2-氨基乙基)甲氨基]丙基}甲胺及其类似化合物的合成途径

图 6. [2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基](3-{2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基}氨基)丙基)胺及其类似化合物的合成途径

图 7. (2-氨基乙基){3-[(2-氨基乙基)氨基]-1-甲基丁基}胺及其类似化合物的合成途径

20 图 8. (2-吡啶基甲基){3-[(2-吡啶基甲基)氨基]丙基}胺及其类似化合物的合成途径

图 9. 甲基(3-[甲基(2-吡啶基甲基)氨基]丙基)(2-吡啶基甲基)胺及其类似化合物的合成途径

25 图 10. [2-(二甲氨基)乙基](3-{[2-(二甲氨基)乙基]甲氨基}丙基)甲胺及其类似化合物的合成途径

图 11. 2-[3[(2-氨基乙基硫代)丙基硫代]乙胺及其类似化合物的合成途径

图 12. 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四甲基环十四烷及其类似化合物的合成途径

30 图 13. 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四(2-哌啶基乙基)环十四烷及其类

似化合物的合成途径

图 14. 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷及其类似化合物的合成途径

5 图 15. 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四乙基环十四烷及其类似化合物的合成途径

图 16. N,N'-(2'-二甲基磷基乙基)-丙邻二胺及其类似化合物的合成途径

图 17. 3-(3-(2-氨基乙氧基)丙氧基)丙胺及其类似化合物的合成途径

10 图 18. 氧钒基 2,3,2-四胺及其类似化合物的合成途径

图 19. 铬 2,3,2-四胺及其类似化合物的合成途径

图 20. 氧钒基(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺(Cl)<sub>2</sub>及其类似化合物的合成途径

15 图 21. 铬(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺(Cl)<sub>2</sub>]Cl及其类似化合物的合成途径

图 22. 氧钒基(1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷)(Cl)<sub>2</sub>及其类似化合物的合成途径

图 23. (铬 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷)(Cl)<sub>2</sub>]Cl及其类似化合物的合成途径

20 图 24. p-(磷酰基甲基)-DL-苯丙氨酸-丁胺盐及其类似化合物的合成途径

图 25. 2-氨基-N-(2-{[3-(2-氨基-3-(4-磷酰基甲基苯基)丙醇基氨基)}乙基)氨基)丙基)氨基)乙基-3-(4-磷酰基甲基苯基)丙酰胺及其类似化合物的合成途径

25 图 26. 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯及其类似化合物的合成途径

图 27. 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)-6,6'-二甲基联苯及其类似化合物的合成途径

30 图 28. 2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯及其类似化合物的合成途径

图 29. [(3,5-二甲基吡啶基)甲基][2-(2-[(3,5-二甲基吡啶基)甲基]氨基)苯基]胺及其类似化合物的合成途径

图 30. 2-[(2-(2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基)氨基)甲基]苯酚及其类似化合物的合成途径

5 图 31. 2-([2-(2-[2-羟基苯基]甲基)氨基)苯基]氨基)甲基)苯酚及其类似化合物的合成途径

图 32. 4-甲基-2-[(2-(2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基)氨基)甲基]苯酚及其类似化合物的合成途径

10 图 33. 3-硝基-2-[(2-(2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基)氨基)甲基]苯酚及其类似化合物的合成途径

图 34. 4-氯-2-[(2-(2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基)氨基)甲基]苯酚及其类似化合物的合成途径

图 35. 2,氨基-3-(-(4-磷酸基甲基苯基)-N-(2-{2-[苄基氨基]苯基}苯基)丙酰胺及其类似化合物的合成途径

15 图 36. 锰(2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub> 及其类似化合物的合成途径

图 37. 铁(4-氯-2-[(2-(2-吡啶基甲氨基))苯基]-苯基)氨基)甲基)苯酚)(Cl)<sub>2</sub>]Cl 及其类似化合物的合成途径

20 图 38. 氧钒基(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)Cl<sub>2</sub> 及其类似化合物的合成

图 39. 钼(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)Cl<sub>2</sub>]Cl 及其类似化合物的合成

图 40. 铬(2-([2-(2-([2-羟基苯基]))甲基)氨基)苯基)苯基)氨基)甲基)苯酚)(Cl)<sub>2</sub>]Cl 及其类似化合物的合成途径

25 图 41. 2,3,2-四胺; 1,3-双-[(2'-氨基乙基)-氨基]丙烷结构示意图

图 42. 亚精胺对二氮嗪诱导的细菌灭活的影响

图 43. 2,3,2-哌啶对二氮嗪诱导的细菌灭活的影响

图 44. 2,3,2-吡啶对二氮嗪诱导的细菌灭活的影响

图 45. 2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 对二氮嗪诱导的细菌灭活的影响

30 图 46. cyclam 金刚烷对二氮嗪诱导的细菌灭活的影响

## 优选实施方案描述

### 生成热

5 挑选用于这些制剂的化合物的原因之一是运用分子生成热得到的一系列计算结果。需要确定化合物的相对稳定性，从而当其与金属，例如铜，钴，铁，锌，镉，锰和铬发生反应的时候，可以预测哪一种可以形成最稳定的金属络合物。这些金属由于其在神经疾病学及其他疾病中的重要性因而具有特别的用处。

10 生成热( $\Delta H^0$ )可通过观察从其组成原子形成化合物而计算得到。生成热越低，化合物越稳定。这种计算工作假定络合物的计算生成热与该有机化合物在生物体系内络合金属离子的能力有关。结合发生得越强，有机分子就越有可能与可选择的金属离子发生相互作用。也有其他一些因素构成有机分子的实际结合能力，但是生成热可以帮助说明有机分子的行为有多大区别。通过改变有机分子，可以对比络合物的生成热，并且可以找出络合物的稳定性与其结构之间的关联。有机化合物相对稳定性的代表性调查见于表 I，其金属络合物的生成热见于表 II-VIII。

20 表 I 有机化合物的生成热

化合物	$\Delta H^0(\text{Kcal/mol})$
2,3,2-四胺	-18.24
2,2,2-四胺	-17.09
3,3,3-四胺	-32.70
25 2,3,2-N1/N4 位甲基化	-13.81
2,3,2-N2/N3 位甲基化	-10.35
2,3,2-哌啶	-32.47
2,3,2-哌嗪	4.33
2,3,2-四硫	-26.25
30 cyclam	-15.65

cyclam-甲基化	18.73
cyclam-金刚烷	-40.02

表 II 铜络合物的生成热

5	化合物	$\Delta H^0(\text{Kcal/mol})$
	铜 2,3,2-四胺	244.10
	铜 2,2,2-四胺	252.36
	铜 3,3,3-四胺	224.16
	铜 2,3,2-N1/N4 位甲基化	243.98
10	铜 2,3,2-N2/N3 位甲基化	241.42
	铜 2,3,2-N1/N4 位异丙基化	207.69
	铜 2,3,2-N2/N3 位异丙基化	250.17
	铜 2,3,2-N2/N3 位联苄基	314.08
	铜 2,3,2-四甲基	273.85
15	铜 2,3,2-四异丙基	229.83
	铜 2,3,2-苄基化	380.10
	铜 2,3,2-哌啶	255.10
	铜 2,3,2-哌嗪	288.68
	铜 2,3,2-金刚烷	269.53
20	铜 2,3,2-C5/7 位甲基化	227.45
	铜 2,3,2-四硫	210.42
	铜 cyclam	260.20
	铜 cyclam-甲基化	298.97
	铜 cyclam-苄基化	405.60
25	铜 cyclam-金刚烷	254.55
	铜 cyclam-异丙基	271.59
	铜 cyclam-S4	207.15
	Cu cyclen	285.10
	铜 cyclam3,3,3	245.28

30

表III 铁络合物的生成热

	化合物	$\Delta H^0(\text{Kcal/mol})$
	铁 2,3,2	12.16
	铁 2,2,2	37.16
5	铁 3,3,3	-1.39
	铁 2,3,2-N1/N4 位甲基化	-8.19
	铁 2,3,2-哌啶	-54.23
	铁 2,3,2-哌嗪	-18.51
	铁 2,3,2-金刚烷	-19.16
10	铁 2,3,2-碳 5/7 位甲基	7.99
	铁 2,3,2-四硫	87.39
	铁 cyclam	-5.75
	铁 cyclam-甲基化	-69.53
	铁 cyclam-金刚烷	-92.82
15	铁 cyclam-异丙基	-83.02
	铁 cyclam-S4	137.13
	Fe cyclen	17.76
	铁 cyclam3,3,3	-31.73

20 表IV 锌络合物的生成热

	化合物	$\Delta H^0(\text{Kcal/mol})$
	锌 2,3,2	355.75
	锌 2,2,2	352.45
	锌 3,3,3	328.73
25	锌 2,3,2-N1/N4 位甲基化	336.55
	锌 2,3,2-N1/N4 位异丙基	316.18
	锌 2,3,2-N2/N3 位异丙基	330.81
	锌 2,3,2-四甲基	351.00
	锌 2,3,2-苄基化	478.96
30	锌 2,3,2-哌嗪	351.70

	锌 2,3,2-碳 5/7 位甲基	342.21
	锌 2,3,2-四硫	329.15
	锌 cyclam	358.25
	锌 cyclam-甲基化	388.64
5	锌 cyclam-苄基化	485.39
	锌 cyclam-金刚烷	347.52
	锌 cyclam-异丙基	330.81
	锌 cyclam-S4	339.04
	锌 cyclam3,3,3	351.89

10

表 V 锰络合物的生成热

化合物	$\Delta H^0$ (Kcal/mol)
锰 2,3,2	266.79
锰 2,2,2	235.44
15 锰 3,3,3	194.42
锰 2,3,2-四硫	264.50
锰 cyclam	215.97
锰 cyclam-甲基化	198.40
锰 cyclam-S4	248.57

20

表 VI 钴络合物的生成热

化合物	$\Delta H^0$ (Kcal/mol)
钴 2,3,2	-1250.81
钴 2,2,2	-1236.41
25 钴 3,3,3	-1265.92
钴 2,3,2-N1/N4 位甲基化	-1269.13
钴 2,3,2-哌啶	-1300.69
钴 2,3,2-金刚烷	-1250.92
钴 2,3,2-碳 5/7 位甲基	-1268.45
30 钴 2,3,2-四硫	-1258.52

钴 cyclam	-1187.9
钴 cyclam-甲基化	-1265.64
钴 cyclam-异丙基	
钴 cyclam-S4	-1265.56

5

表VII 镉络合物的生成热

化合物	$\Delta H^0$ (Kcal/mol)
镉 2,3,2	393.21
镉 2,2,2	401.00
10 镉 3,3,3	382.04
镉 2,3,2-N1/N4 位异丙基	366.86
镉 2,3,2-N2/N3 位异丙基	376.40
镉 2,3,2-哌啶	374.06
镉 2,3,2-金刚烷	354.51
15 镉 2,3,2-四硫	357.79
镉 cyclam	411.95
镉 cyclam-异丙基	376.40
镉 cyclam-S4	356.13

20

表VIII 铬络合物的生成热

化合物	$\Delta H^0$ (Kcal/mol)
铬 2,3,2	398.73
铬 2,3,2-N1/N4 位异丙基	379.87
铬 2,3,2-哌啶	403.22
25 铬 cyclam	399.99
铬 cyclam-异丙基	430.05

此表数据可通过比较分子的各种结构特征来进行分析，如下面实例 19-24 所示。

30

### 本发明化合物的制备

本发明叙述了多种化合物，但通常，本发明化合物通过将如下通式的起始二胺或四胺进行转化而得到。

5           化合物的制备采用了各种反应。化合物 1 的制备方法是亲核取代反应后将游离胺转化成其盐酸盐。胺在一个通用反应——二烷基卤取代中用作亲核试剂。化合物 2 也包括一个亲核取代反应，这次是在碱性溶液中进行，并且在合成中也包括一个保护/去保护顺序。可以利用乙酰基对胺的保护作用对四胺进行烷基化。

10

化合物 3 和 4 的合成是通过 1,3-二氨基丙烷作为亲核试剂与哌啶或哌嗪上的  $\alpha$  碳原子置换作用。在这种类型分子中其  $\beta$  位尤其容易受亲核攻击。以合适的  $\beta$  乙基杂环为起始物，可以以相似的方式加成入其他杂环部分。

15

在亲核取代反应中采用胺攻击烷基卤的主题也实施于化合物 6 和 14 的生成中。溴金刚烷的 1 位比预想的更有反应活性，因此金刚烷部分可以以这种方式加成入许多胺中。化合物 7 包含一种已有化合物的新型制备方法，我们将亲核试剂和亲电试剂的特性颠倒过来，从而得到高产率的该种产品。在所述情况中，1,3 取代部分是烷基卤，而胺则用来生成末端的氮。

20

化合物 8 和 9 采用取代反应制备得到，而非以前报道的(用于化合物 8)亚胺生成反应后再进行还原。嘧啶环上的  $\alpha$  碳原子由于对任何生成的中间体的共振稳定化作用，因而具有极端的反应活性。这是一种常用的方法，许多其他的芳香杂环可以这种方式加成。

25

我们继续利用亲核取代反应，采用亲电的 2-氯乙胺来制备化合物 11。这种方案再一次表明了胺上的  $\beta$ -碳原子在取代反应中的极端反应活性。2-氯乙胺可加成入许多胺类中生成其他的四胺，其中包括许多

30

不对称的。

化合物 13 的制备方法类似于化合物 3 的合成。此处的起始胺为大环 cyclam。该反应表明，在该方案中采用大环的取代能力可直接生成四胺。化合物 15 通过在强碱性条件下采用 cyclam 的阴离子作为亲核试剂攻击烷基卤而制备得到。当然，在这一步骤中，任何初始的烷基卤都能被取代。磷也可以掺入这些分子中，该方法已用于制备化合物 16。这种分子通过以胺为初始原料，采用一个加成/还原步骤而制备得到。该反应可用于本发明所涵盖的许多胺中。采用该方法将氧掺入分子的内部位置，可用于制备化合物 17。

化合物 1-17 可用来制备金属络合物。其实例包括钒络合物 18, 20 和 22 的制备，其中 2,3,2-四胺通过用钒前体处理转化成其钒络合物。化合物 19, 21 和 23 以铬前体为起始物通过相似的方法制备得到。许多金属络合物，诸如铜，钴，铁，锰，都可以从化合物 1-17 的任何一种出发通过用合适金属盐处理这些化合物，然后分离金属络合物而制备得到。

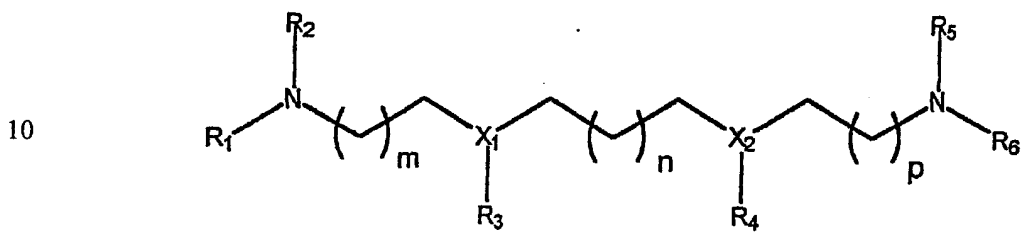
本工作中制备的化合物 24 是酪氨酸磷酸酶抑制剂分子。将其通过保护-取代-去保护顺序附着于胺上，可分离得到化合物 25 和 35。这些新型化合物包括多胺主链和酪氨酸磷酸两个部分。

化合物 26 在多胺化合物中掺入了一个联苯部分。这种化合物通过联苯前体与氯甲基化吡啶的亲核取代反应制备得到。杂环吡啶的  $\alpha$  位特别具有反应活性，我们在化合物 26 合成中利用了这一事实。

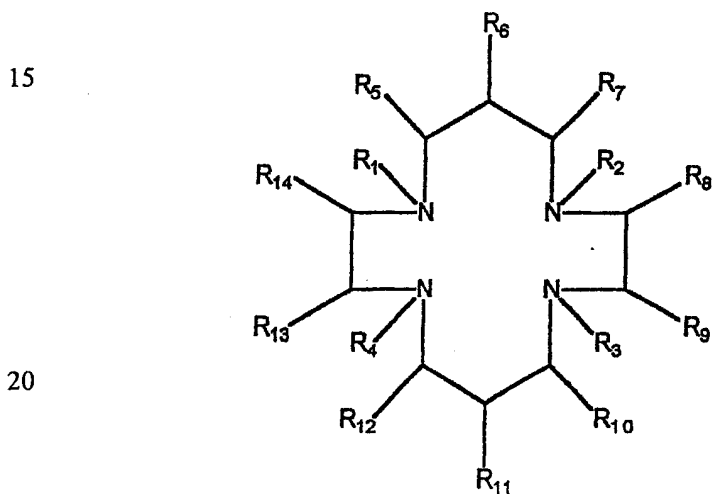
相关的化合物 27 通过两步工艺制备得到，首先生成亚胺，分离纯化然后进行还原。这个两步反应顺序也用于从合适的取代杂环和取代联苯制备化合物 28, 30, 31, 32, 33 和 34。采用相似的步骤顺序，可以生成许多其他亚胺，并转化成所需的胺类。

化合物 29 通过一个不寻常的亲核取代反应合成，反应中采用羟甲基吡啶中的羟基作为离去基团，并且为联苯所取代。

5 化合物 36-40 是从前述化合物制备得到的金属络合物。这些 Mn, Fe, V, Gd 和 Cr 络合物是利用化合物 24-35 作为金属离子的电子给体的代表。同样可以制备许多其他金属络合物。



或



(其中 A 和 B 相同，为氢或烷基，以及 m,n 和 p 可相同或不同)

通过这些化合物与烷基卤在影响转化的条件下进行处理，得到对应的 N-取代化合物。

25

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>和R<sub>14</sub>可以相同或不同，并且是氢，烷基，芳基，环烷基，氨基酸，谷胱甘肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素E，羟甲苯，carvidilol，α-硫辛酸，α-生育苯酚，泛醌，叶绿醌，

30

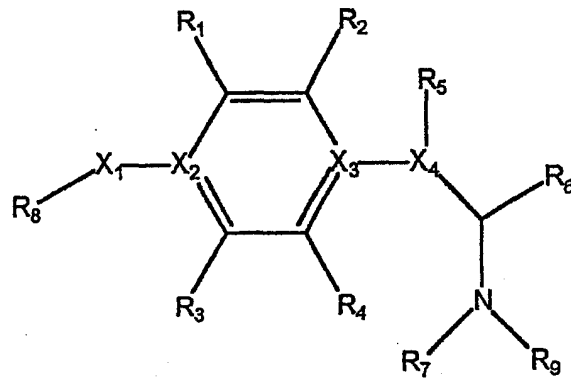
$\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 谷氨酸, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮, 高半胱氨酸, 甲萘醌, idebenone, 丹曲林,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{X}(\text{CH}_2)_n]\text{NH}_2$ , 其中 $n=3-6$ , 而 $\text{X}=\text{氮}$ 、 $\text{硫}$ 、 $\text{磷}$ 或 $\text{碳}$ ; 或者 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 合起来为 $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n$ -的杂环, 其中 $n=3-6$ , 而 $\text{X}=\text{氮}$ 、 $\text{硫}$ 、 $\text{磷}$ 或 $\text{碳}$ 。

5 M,  $n$  和  $p$  可以相同或不同, 并且是带 3-12 个碳原子的各种长度的桥接基团。

$\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  可以相同或不同, 并且是氮, 硫, 磷或碳。

对应地, 本发明的第二部分涉及如下通式的化合物:

10



15

其中,  $\text{R}_1$ - $\text{R}_4$ 可相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{X}(\text{CH}_2)_n]\text{NH}_2$ , 其中 $n=3-12$ , 而 $\text{X}=\text{氮}$ 、 $\text{硫}$ 、 $\text{磷}$ 或 $\text{碳}$ ; 或者 $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 合起来为 $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n$ -的杂环, 其中 $n=3-12$ , 而 $\text{X}=\text{氮}$ 、 $\text{硫}$ 、 $\text{磷}$ 或 $\text{碳}$ 。  
 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 可相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 谷胱苷肽, 磷酸, 膦酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meanadione, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮, 或者 $\text{R}_3$ 和 $\text{R}_4$ 合起来为

30

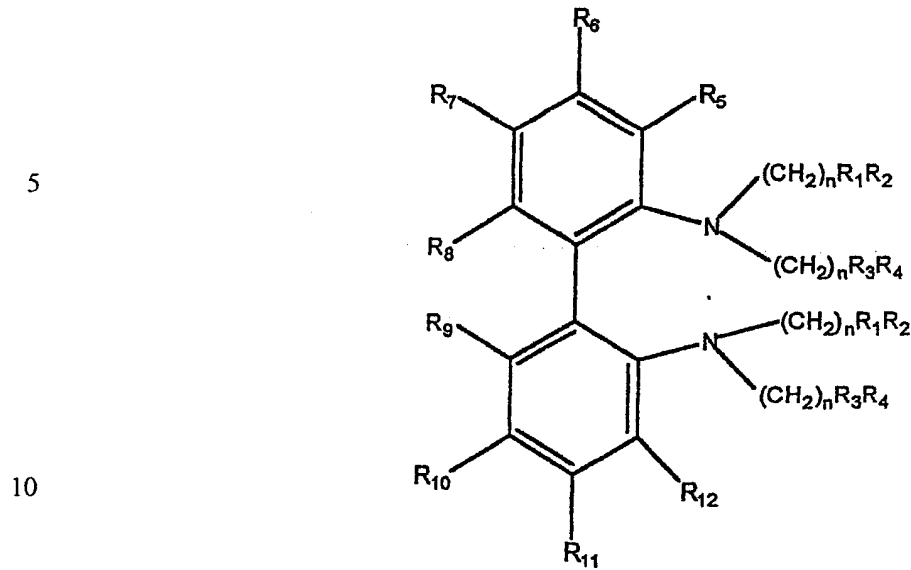
$-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$ 的杂环，其中 $n=3-12$ ，而 $X=\text{氮、硫、磷或碳}$ 。

$R_7$ 和 $R_8$ 可相同或不同，并且是氢，烷基，芳基，环烷基，羟基，巯基，氨基酸，谷胱苷肽，磷酸，膦酸，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，meanadione，琥珀酸，乙酰-L-肉毒碱，辅酶Q，lazeroids，多元苯酚类黄酮， $-(\text{CH}_2)_n[\text{X}(\text{CH}_2)_n]\text{NH}_2$ ，其中 $n=3-12$ ，而 $X=\text{氮、硫、磷或碳}$ ；或者 $R_5$ 和 $R_6$ 合起来为 $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$ 的杂环，其中 $n=3-12$ ，而 $X=\text{氮、硫、磷或碳}$ 。

$R_9$ 是氢，烷基，芳基，环烷基，羟基，巯基，氨基酸，谷胱苷肽，磷酸，膦酸，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，meanadione，琥珀酸，乙酰-L-肉毒碱，辅酶Q，lazeroids，多元苯酚类黄酮， $-(\text{CH}_2)_n[\text{X}(\text{CH}_2)_n]\text{NH}_2$ ，其中 $n=3-12$ ，而 $X=\text{氮、硫、磷或碳}$ ；或者 $R_5$ 和 $R_6$ 合起来为 $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n-$ 的杂环，其中 $n=3-12$ ，而 $X=\text{氮、硫、磷或碳}$ 。

$X_1-X_4$ 可相同或不同，并且是氮，硫，磷或碳。

或者



其中

15  $R_1$ - $R_4$  可相同或不同，并且是氢，烷基，芳基，环烷基，羟基，巯基，氨基酸，吡啶，吡唑，3,5-二甲基吡唑，咪唑，喹啉，苯酚，4-X-苯酚和 5-X-苯酚，其中 X=氯，溴，硝基，甲基，乙基，甲氧基，氨基，羟基；谷胱苷肽，磷酸，麟酸，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，meanadione，琥珀酸，乙酰-L-肉毒碱，辅酶 Q，lazeroids，多元苯酚类黄酮， $-(CH_2)_n[X(CH_2)_n]NH_2$ ，其中  $n=3-12$ ，而 X=氮、硫、磷或碳；或者  $R_1$  和  $R_2$  合起来为  $-(CH_2XCH_2)_n-$  的杂环，其中  $n=3-6$ ，而 X=氮、硫、磷或碳。

25  $R_5$  和  $R_5$  可相同或不同，并且是氢，烷基，芳基，环烷基，羟基，巯基，氨基酸，吡啶，吡唑，3,5-二甲基吡唑，咪唑，喹啉，苯酚，4-X-苯酚和 5-X-苯酚，其中 X=氯，溴，硝基，甲基，乙基，甲氧基，氨基，羟基；谷胱苷肽，磷酸，麟酸，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素 E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，meanadione，琥珀酸，乙酰-L-肉毒碱，辅酶 Q，lazeroids，多元苯酚类黄酮，或者  $R_3$  和  $R_4$  合

30

起来为 $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n$ -的杂环, 其中  $n=3-6$ , 而  $\text{X}=\text{氮}$ 、硫、磷或碳。  
 $\text{R}_5\text{-R}_{12}$  可相同或不同, 并且是氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 羟基, 巯基, 氨基酸, 吡啶, 吡唑, 咪唑, 喹啉, 苯酚, 4-X-苯酚和 5-X-苯酚, 其中  $\text{X}=\text{氯}$ 、溴、硝基、甲基、乙基、甲氧基、氨基、羟基; 谷胱甘肽, 5 磷酸, 麟酸, 尿酸, 抗坏血酸, 牛磺酸, 雌激素, 脱氢表雄酮, 丙丁酚, 维生素 E, 羟甲苯, carvidilol,  $\alpha$ -硫辛酸,  $\alpha$ -生育苯酚, 泛醌, 叶绿醌,  $\beta$ -胡萝卜素, meandione, 琥珀酸, 乙酰-L-肉毒碱, 辅酶 Q, lazeroids, 多元苯酚类黄酮,  $-(\text{CH}_2)_n[\text{X}(\text{CH}_2)_n]\text{NH}_2$ , 其中  $n=3-12$ , 而  $\text{X}=\text{氮}$ 、硫、磷或碳; 或者  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  合起来为 $-(\text{CH}_2\text{XCH}_2)_n$ -的杂环, 其中  $n=3-6$ , 而  $\text{X}=\text{氮}$ 、硫、磷或碳。  
10 N 是整数, 其值为 0-10。

也存在某些情况下, 一些形式的 2,3,2-四胺在各种基团加成前需要进行保护, 对化合物 2 和 6 的制备即是如此。对于 cyclam 类型的分子, 通常采用亲核取代反应来制备化合物(化合物 10-15)。  
15

在本发明中, 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 是首次制备。对于此处描述的已知化合物, 大部分(5, 20 7, 8, 10, 11, 12, 15, 26, 30, 31)采用的制备方法与文献中已有方法都有明显不同。另外, 本发明包括的但未用作实施例的许多化合物, 在别的文献中一直得以制备, 将作为本发明的一部分进行首次制备。

化合物 1, 碱性化合物 1,3-双-[(2'-氨基乙基)-氨基]丙烷, 采用与文献(Van Alphen J.1936)中类似的方法制备得到。然而, 在原始文献的制备中, 发现存在一种杂质可显著降低产品的纯度。此后的制备方法为得到纯品采用了许多措施。我们开发了一个纯化路线, 通过盐酸盐的作用, 可得到纯度非常高的单一产品, 从而消除了这一问题。  
25

30 为了制备新型化合物 2, [2-(甲基乙氨基)乙基](3-{2-(甲氨基)乙

基]氨基}丙基)胺, 在 N2 和 N3 位甲基化前, 需对反应活性更强的末端 N1 和 N4 保护为其乙酰基衍生物。用 KOH 对乙酰基团的去保护作用可得到需要的化合物。

5 化合物 3, (2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺, 和化合物 4, (2-哌嗪基乙基)-{3-[(2-哌嗪基乙基)氨基]丙基}胺, 采用类似的方法进行制备, 方法为通过 1,3-二氨基丙烷与 1-(2-氯乙基)哌啶(得到 3)或 1-(2-氯乙基)哌嗪(得到 4)的亲核取代反应。通过类似的方法, 采用性质各不相同的胺, 可得到许多其他的四胺。

10

化合物 5, (2-氨乙基){3-[(2-氨乙基)甲氨基]丙基}甲胺, 是一种已知化合物(Barefield E.K 等 1976), 但此处采用新型的方法进行制备。我们的化合物物理特性与文献报道并不匹配, 但是文献中的 NMR 数据与化合物的结构完全不吻合, 而我们的 NMR 和质谱数据则与公式

15

化合物 6, [2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基]{3-[2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基]氨基}丙基)胺, 以及化合物 14, 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷, 以类似的方法制备。1-溴金刚烷与合适胺类的直接胺化作用(Krumkalns E.V.等 1968)可以得到纯品。

20

化合物 7, (2-氨乙基){3-[(2-氨乙基)氨基]-1-甲基丁基}胺, 之前已通过 N,N'-双(氯乙酰基)-2,4-戊烷二胺与甲胺(Mikukami F.1975)的反应制备得到。我们采用了完全不同的方法, 通过与化合物 1 所采用的类似步骤制备得到这种化合物。

25

化合物 8, (2-吡啶基甲基){3-[(2-吡啶基甲基)氨基]丙基}胺, 是一种已知化合物, 但是这里的制备方法与文献中的完全不同。文献制备这种化合物的方法为两个步骤, 先通过吡啶-2-羧基醛与 1,3-丙烷二胺进行席夫碱缩合作用, 然后进行还原作用(Fischer H.R.等 1984), 而

30

本发明人直接通过甲基吡啶氯化物与 1,3-丙烷二胺的亲核取代反应制备得到。由于我们采用了单步工艺，因而可以得到更高的总收率。

5 新型化合物 9，甲基(3-[甲基(2-吡啶基甲基)氨基]丙基)(2-吡啶基甲基)胺的制备，与化合物 8 的合成方法类似。该产品纯度高，分析数据与想要的结构吻合。

10 化合物 10，[2-(二甲氨基)乙基](3-{{2-(二甲氨基)乙基}甲氨基}丙基)甲胺的制备采用了文献方法(Golub G.等 1992)，合成得到了高收率的纯品。虽然文献未提供该化合物的物理数据，但我们的结果与该化合物结构一致。

15 化合物 11，2-[3[(2-氨基乙基硫代)丙基硫代]乙胺，是一种已知化合物(Hay R.W.等 1975)，但此处采用了新型的制备方法。通过 1,3-二巯基丙烷和 2-氯乙胺的亲核取代反应生成了化合物 11，其物理特性与报道类似。

20 化合物 12，1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四甲基环十四烷，采用的制备方式与文献报道类似(Barefield K.等 1973)。该化合物分析数据与前已发现的吻合。

25 化合物 13，1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四(2-哌啶基乙基)环十四烷，采用与化合物 4 制备方法类似的亲核取代反应从 cyclam 进行制备。cyclam 的其他许多衍生物也可采用这种类型的反应进行制备。

30 化合物 15，1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四乙基环十四烷，是一种已知化合物(Oberholzer M.R.等 1995)，但此处通过修改的方法进行制备，采用了类似的试剂，但反应条件和纯化步骤却与以前的不一样。

化合物 16 是一种新型化合物，在分子的两个氮位上掺入了磷原

子。这种内部取代通过加成/还原方法来完成，并且如果需要，也可以换成氧或其他给体。

5 化合物 17, 3-(3-(2-氨基乙氧基)丙氧基)丙胺，是一种新型化合物，它在 2,3,2-四胺分子的两个氮位上掺入了氧。这种内部取代通过 Williamson 型化学法(Williamson-type chemistry)，以二-醇盐和二-烷基卤为起始物进行。

10 新型钒络合物 18, 20 和 22 的制备方法以直接方式将钒前体与合适的起始原料混合，新型铬络合物 19, 21 和 23 以类似的方法利用铬前体进行制备。

15 化合物 24, p-(磷酰基甲基)-DL-苯丙氨酸，是一种已知化合物(Marseigne, I.等 1988)，原有制备方法为以 p-氰苄基溴为原料经六个步骤得到。将化合物 24 与丁胺水溶液进行处理，然后沉淀，可将该化合物转化成其丁胺盐。可制备得到该化合物的许多其他盐类，所有的这些盐类特性基本上有所改变。

20 化合物 24 可作为前体之一用于制备化合物 25, 2-氨基-N-(2-{[3-(2-氨基-3-(4-磷酰基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基}氨基)丙基]氨基}乙基-3-(4-磷酰基甲基苯基)丙酰胺，在其羧酸基团活化后，通过将 Boc 保护的化合物 24 与化合物 1, 2,3,2-四胺，进行反应而得到。这种新型化合物 25 在四胺主链上掺入了酪氨酸磷酸抑制剂。化合物 24 可加成入

25

30 化合物 26, 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯的制备，以前已见有描述(Malachowski M.R.等 1999)。新型化合物 27, 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)-6,6'-二甲基联苯是将加成取代基掺入联苯环上的实例，在此情况下为 6,6'-位上的甲基基团。这将更促使环偏离平面。化合物 27 通过将被取代的苯进行 Ullman 偶联，然后通过两步方法，包

括催化氢化作用然后胺与 2-吡啶羧基醛及  $\text{NaBH}_4$  的反应，而制备得到。

5 新型化合物 28，2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯的制备方法为：以 2,2'-二氨基联苯与 2-喹啉羧基醛为原料，通过取代-消去途径得到中间体亚胺，然后利用  $\text{NaBH}_4$  对亚胺进行还原作用。化合物 28 是一种与化合物 26 相关的新型化合物，其吡啶环位被一个更大的喹啉环所置换。

10 化合物 29，[3,5-二甲基吡啶基]甲基][2-(2-[(3,5-二甲基吡啶基)甲基]氨基}苯基)苯基]胺，是首次进行制备，其以 2,2'-二氨基联苯和 3,5-二甲基-N-羟甲基吡啶为原料，通过一个亲核取代途径掺入了一个吡啶环。化合物 30，2-[(2-[(2-[(2-吡啶基甲氨基))苯基]-苯基]氨基}甲基)苯基]氨基}甲基)苯酚，是一种已知化合物，通过先制备席夫碱，然后与氢硼化钠进行还原而生成(GoodwinA.等 1960)。

生成低对称性的多胺化合物，从而联苯的两个环为不同的基团所取代，也具有价值。化合物 31，2-[(2-[(2-[(2-羟基苯基)甲基]氨基}苯基)苯基]氨基}甲基)苯基]氨基}甲基)苯酚，是一种含 3 个氮和一个氧的已知化合物  
20 (Melby L.R 等 1975)。化合物 31 的衍生物，其中苯酚环 4 位为一个- $\text{CH}_3$  所取代，即为新化合物 32，4-甲基-2-[(2-[(2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基)氨基]甲基}苯基]氨基}甲基)苯酚。这种化合物通过 N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯与取代的水杨醛反应而生成。

25 化合物 33，3-硝基-2-[(2-[(2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基)氨基]甲基}苯基]氨基}甲基)苯酚，采用类似的制备方法，通过氮取代的水杨醛和与化合物 32 相同的多胺进行处理而合成得到，而化合物 34，4-氯-2-[(2-[(2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基)氨基]甲基}苯基]氨基}甲基)苯酚，采用合适的氯取代的前体化合物制备得到。这种加成-消去-还原顺序可实施用于大量取代的水杨  
30 醛中。

化合物 35, 2,氨基-3-(-(4-磷酰基甲基苯基)-N-(2-{2-[苄基氨基]苯基}苯基)丙酰胺, 通过将酪氨酸磷酸抑制剂的组分和联苯环结合而生成此种多胺。化合物 35 通过将 N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯和 Boc 保护的氨基酸分子 24 进行反应, 然后用酸进行去保护而制备得到。结合有联苯主链的许多相关多胺都可以这种方式制备。

制备了上述实例的各种金属络合物。化合物 36 通过在取代反应中将  $MnCl_2$  与 2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯(28)进行反应而得到。化合物 37 通过  $FeCl_3$  的反应将铁掺入化合物 34 的络合物中, 而化合物 38 则通过  $VCl_2$  与化合物 26 反应而生成。钆络合物 39 通过化合物 26 与  $GdCl_3$  的反应而制备。化合物 40 通过  $CrCl_3$  与化合物 30 的反应生成铬络合物而制备得到。许多其他金属, 例如铜, 钴, 镉和其他过渡金属通过与化合物 1-17 和 24-35 的反应可顺利得到新型的金属络合物。

化合物 1-40 与图 1-40 和实施例 1-40 相对应。

下面的实施例将阐述本发明范围内的众多化合物, 但并不限于此。

### 实施例 1

#### 1,3-双-[(2'-氨基乙基)-氨基]丙烷[图 1]

将 15 克 1,3-二溴丙烷和 50ml 无水乙醇的混合物缓慢加入 25 克的 1,2-二氨基乙烷水合物中。混合物迅速发热。然后加热至  $50^{\circ}C$ , 历时 1 小时, 加入 20g KCl, 再持续加热 30 分钟。将混合物滤去 KBr, 在减压下进行蒸馏。残留物形成两个可分离层。将上面一层进行蒸馏, 产品沸点为  $115-116^{\circ}C(1mm)$ 。通过加入 6M HCl 将游离胺转化成其四盐酸盐, 该化合物得以进一步纯化。该盐的熔点为  $278-283^{\circ}C$ 。通过与  $NH_4OH$  的作用可将其转化回游离胺。质谱分析显示  $m/e=160$ 。 $^1H$

NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.26(6H, s), 1.60(2H, quin), 2.60(4H, t), 2.71(8H, t)。

## 实施例 2

[2-(甲基乙氨基)乙基](3-{[2-(甲氨基)乙基]氨基}丙基)胺 [图 2]

5 将 0.37g(0.0155 摩尔)锰 turnings, 5.0g(0.031 摩尔)1,3-双-[(2'-氨基乙基)-氨基]丙烷, 50mL 苯和 3.76g(0.047 摩尔)乙酰氯的混合物回流加热 2 小时。将反应混合物冰浴冷却, 液体部分倒入一个分离漏斗中。烧瓶中的残留物用 50mL 乙醚洗涤 2 次, 乙醚溶液倒在冰上。然后将醚-水混合物加入分离漏斗中的苯溶液中并进行分离。有机相先用 50mL  
10 5%碳酸氢钠洗涤一次, 再用水洗一次, 并对 CaCl<sub>2</sub> 干燥。将溶液进行过滤, 无需进一步纯化可直接使用。

将 5.0g(8.67 毫摩尔)上面制备的乙酰化 2,3,2-四胺与 2.0g(80.7 毫摩尔)氢氧化钠的 75 毫升 N,N'-二甲基甲酰胺的混合物进行磁搅拌, 并在通入氮气条件下 60°C 下加热 3 小时。所得混合物用 19.8g(0.164 摩尔)碘甲烷进行处理, 并在 50°C 下搅拌。50°C 下 24 小时后, 加入 95%乙醇猝灭反应。易挥发物在减压下去除, 残留物中加入 50mL 水。所得产物用 3x50mL 氯仿进行萃取, 混合的有机萃取物顺序用水和 NaCl 进行洗涤, 对无水硫酸钠干燥, 浓缩至 6.3g 淡黄色油。将此油用 1:4  
15 己烷-乙酸乙酯作为洗脱剂进行快速层析, 可纯化得到油状的乙酰化  
20 [2-(甲基乙氨基)乙基](3-{[2-(甲氨基)乙基]氨基}丙基)胺。

将 3.0g(4.54 毫摩尔)乙酰化[2-(甲基乙氨基)乙基](3-{[2-(甲氨基)乙基]氨基}丙基)胺, 10.0g(0.178 摩尔)氢氧化钾, 70mL 甲醇和 15mL  
25 水的搅拌溶液加热回流 24 小时, 甲醇在减压下去除, 产物萃取入 2x50mL 的乙醚中。将混合的萃取物用 NaCl 进行洗涤, 对硫酸钠干燥, 并进行真空浓缩。粗混合物用 5:1 己烷-乙酸乙酯作为洗脱剂进行快速层析纯化。溶剂蒸发后, 可得到 0.79g(71%)无色油状产物。质谱分析显示  $m/e=244$ 。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 1.03(12H, d), 1.26(6H, s), 1.60(2H,  
30 quin), 2.60(4H, t), 2.71(8H, t), 3.23(2H, m)。

## 实施例 3

(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺 (图 3)

向 0.5g(6.75 毫摩尔)1,3-二氨基丙烷和 50mL 无水乙醇的混合物中  
5 加入 1.62g(40.5 毫摩尔)NaOH。将 2.48g(13.45 毫摩尔)的 1-(2-氯乙基)  
哌啶的 50mL 乙醇滴加入该溶液中,持续 30 分钟以上。所得溶液可搅  
拌 24 小时。将溶剂蒸发,所得残留物用 2x50mL 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行提取,  
对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,并蒸发至干燥态。加入 HCl,可将化合物转化成其盐  
10 酸盐而得以纯化。该盐熔点超过 300℃。通过用 NH<sub>4</sub>OH 进行处理可使  
其转化回游离胺。对所生成的油(1.04g, 52%)进行分析。质谱分析显  
示 m/e=297(M<sup>+</sup>+1)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40-1.82(14H, m), 2.40-  
2.58(14H, quin), 2.60-2.72(10H, m)。

## 实施例 4

15 (2-哌嗪基乙基)-{3-[(2-哌嗪基乙基)氨基]丙基}胺 [图 4]

向 0.5g(6.75 毫摩尔)1,3-二氨基丙烷和 50mL 无水乙醇的混合物中  
加入 1.62g(40.5 毫摩尔)NaOH。将 2.48g(13.45 毫摩尔)的 1-(2-氯乙基)  
哌嗪的 50mL 乙醇滴加入该溶液中,持续 30 分钟以上。所得溶液可搅  
拌 24 小时。将溶剂蒸发,所得残留物用 2x50mL 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行提取,  
20 对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,并蒸发至干燥态。加入 HCl,可将化合物转化成其盐  
酸盐而得以纯化。该盐熔点超过 300℃。通过用 NH<sub>4</sub>OH 进行处理可使  
其转化回游离胺。对所生成的油(0.82g, 41%)进行分析。质谱分析显  
示 m/e=299(M<sup>+</sup>+1)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40-1.82(10H, m), 2.42-2.55(14H,  
quin), 2.58-2.77(10H, m)。

25

## 实施例 5

(2-氨基乙基){3-[(2-氨基乙基)甲氨基]丙基}甲胺 [图 5]

向 1.0g(0.0128 摩尔)N,N'-二甲基-1,3-丙烷二胺的 50 毫升乙醇溶  
液中滴加入 2.96g(25.6 毫摩尔)2-氯乙胺的 50 毫升乙醇溶液,持续 40  
30 分钟以上。所得溶液在室温下搅拌 20 小时。将溶剂蒸发,残留物用 2x

50mL 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  进行提取, 对  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并蒸发至干燥态。将所生成的油(1.52g, 63%)进行蒸馏(沸点 145-148, 1mm)。质谱分析显示  $m/e=189(M^++1)$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CdCl}_3)$ :  $\delta$  1.20(4H, s), 1.60(2H, quin), 2.29(6H, s), 2.57(4H, t), 2.73(8H, t)。

5

### 实施例 6

[2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基](3-{2-(双环[3.3.1]壬-3-基氨基)乙基}氨基)丙基)胺 [图 6]

10 将 0.06 摩尔 1-溴金刚烷和 0.30 摩尔乙酰化 2,3,2-四胺的混合物在不锈钢瓶中  $215^\circ\text{C}$  下加热 6 小时。产物倒入 250mL 的 2N HCl 和 200mL 乙醚的混合物中。将水层分离, 用 200mL 的 50% NaOH 水溶液处理成碱性。混合物用乙醚萃取, 萃取物对  $\text{K}_2\text{CO}_3$  干燥, 并蒸发得到油(1.32g, 33%)。质谱分析显示  $m/e=406$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.24-1.30(4H, s), 1.50-2.12(32H, m), 2.62(4H, t), 2.75(8H, t)。

15

### 实施例 7

(2-氨乙基){3-[(2-氨乙基)氨基]-1-甲基丁基}胺 [图 7]

20 将 2.34g(10 毫摩尔)2,4-二溴戊烷和 50mL 无水乙醇的混合物缓慢加入 1.2g(20 毫摩尔)1,2-二氨基乙烷水合物中。混合物迅速变热。然后加热至  $50^\circ\text{C}$ , 历时 1 小时, 加入 10g KCl 并继续加热 30 分钟。将混合物过滤除去 KBr 并在减压条件下蒸馏。加入 HCl, 可使化合物转化成其盐酸盐而得以纯化。该盐熔点超过  $300^\circ\text{C}$ 。通过用  $\text{NH}_4\text{OH}$  进行处理可使其转化回游离胺。对所生成的油(1.28g, 68%)进行质谱分析显示  $m/e=188$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.12(6H, d), 1.30-1.37(6H, s), 1.60(2H, t), 2.60(2H, m), 2.74(8H, t)。

25

### 实施例 8

(2-吡啶基甲基){3-[(2-吡啶基甲基)氨基]丙基}胺 [图 8]

30 向 1.0g(0.0135 摩尔)1,3-二氨基丙烷的 50mL 乙醇溶液中加入 4.43g(27.0 毫摩尔)2-氯甲基吡啶的 25mL 水溶液。加入 10% NaOH 至

pH 到 9。溶液在室温下搅拌 3 天以上，并加入 NaOH 以保持 pH 在 8-9。将溶剂蒸发，残留物用 3x30mL 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行提取，对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并蒸发至干燥态。将所生成的油(2.63g, 76%)进行分析。质谱分析显示 m/e=257(M<sup>+</sup>+1)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.60(2H, quin), 2.62(4H, t),  
5 4.06(4H, s), 7.15-7.80(6H, m), 8.44-8.63(2H, d)。

### 实施例 9

甲基(3-[甲基(2-吡啶基甲基)氨基]丙基)(2-吡啶基甲基)胺[图 9]

向 1.0g(0.0128 摩尔)N,N'-二甲基-1,3-丙烷二胺的 50mL 乙醇溶液  
10 中加入 4.19g(25.6 毫摩尔)2-氯甲基吡啶的 25 毫升水溶液。加入 10% NaOH 至 pH 到 9。溶液在室温下搅拌 3 天以上，并加入 NaOH 以保持 pH 在 8-9。将溶剂蒸发，残留物用 3x30mL 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行提取，对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并蒸发至干燥态。将所生成的油(2.69g, 74%)进行分析。质谱分析显示 m/e=285(M<sup>+</sup>+1)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 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)。  
15

### 实施例 10

[2-(二甲氨基)乙基](3-{[2-(二甲氨基)乙基]甲氨基}丙基)甲胺[图 10]

20 将 1.0g(6.23 毫摩尔)2,3,2-四胺, 10mL 甲酸, 10mL 37%甲醛和 1mL 水的溶液回流 20 小时。将溶剂蒸发，溶液用 3M NaOH 调节成碱性，并用 3x30mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行萃取，对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并蒸发至干燥态。将所生成的油(0.88g, 58%)进行分析。质谱分析显示 m/e=244(M<sup>+</sup>+1)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.62(2H, quin), 2.24-2.30(18H, s), 2.60(4H, t),  
25 2.71-2.75(8H, t)。

### 实施例 11

2-[3-(2-氨基乙基硫代)丙基硫代]乙胺 [图 11]

向 1.0g(0.0128 摩尔)1,3-二巯基丙烷的 50mL 乙醇溶液中加入 1.48g  
30 NaOH 的 10 毫升水溶液。在所得溶液中加入 214g(18.48 毫摩尔)2-氯

乙胺的 25mL 乙醇溶液。溶液回流 8 小时。将溶剂蒸发, 残留物用 3x25mL 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  进行提取, 对  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并蒸发至干燥态。将所生成的油在 165-173(1mm)下蒸馏得到 1.81g, 73%。质谱分析显示  $m/e=194$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.48(4H, s), 2.34-2.86(14H, m)。

5

#### 实施例 12

##### 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四甲基环十四烷 [图 12]

由 1.0g(0.005 摩尔)cyclam, 5.3mL 甲酸, 4.5mL 37%甲醛和 1mL 水组成的溶液回流 18 小时。反应混合物用 6mL 水移至烧杯中, 在冰浴中冷却至  $5^\circ\text{C}$ 。边搅拌边缓慢加入浓 NaOH 溶液至  $\text{pH}>12$ , 加入过程中保持温度低于  $25^\circ\text{C}$ , 然后用 3x30mL 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 对  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并蒸发至干燥态。将所生成的油(0.98g, 71%)进行分析。质谱分析显示  $m/e=256$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.68(4H, quin), 2.22(12H, s), 2.64(8H, t), 2.75(8H, t)。

15

#### 实施例 13

##### 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四(2-吡啶基乙基)环十四烷[图 13]

向 0.5g(2.5 毫摩尔)cyclam 的 25mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中加入含 0.8g NaOH 的 25 毫升水溶液。室温下滴加入 1.83g(9.98 毫摩尔)1-(2-氯乙基)吡啶的 25mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。继续搅拌 24 小时。将溶剂蒸发, 残留物用 3x50mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  提取, 对  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并蒸发至干燥态。将所生成的油(0.725g, 45%)进行分析。质谱分析显示  $m/e=646(\text{M}^++1)$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.28(8H, q), 1.46-1.72(24H, m), 1.72(4H, m), 2.42-2.80(24H, m), 2.64(8H, t), 2.75(8H, t)。

25

#### 实施例 14

##### 1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷[图 14]

向 0.5g(2.5 毫摩尔)cyclam 的 50mL 乙醇溶液中滴加入 2.15g(10.0 毫摩尔)1-溴金刚烷的 50mL 乙醇, 持续 30 分钟以上。溶液加热至回流并加热 20 小时。将溶液在减压下进行蒸发, 用 3x35mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  进

30

行提取, 对  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并蒸发至干燥态。将所生成的油(0.53g, 31%) 进行分析。质谱分析显示  $m/e=690(\text{M}^++1)$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.24-1.58(56H, m), 1.66(4H, quin), 2.62(8H, t), 2.70(8H, t)。

## 5 实施例 15

1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四乙基环十四烷 [图 15]

向 1.0g(5.0 毫摩尔)cyclam 的 50mL DMF 搅拌溶液中以小份加入 4.0g(0.1 摩尔)NaH。溶液在通氮条件下 60°C 加热 3 小时。然后每份溶液加入 3.12g(20 毫摩尔)碘代乙烷。溶液在 60°C 下加热 18 小时。用 95% 乙醇猝灭反应, 用 3x35mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  进行提取, 对  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并蒸发至干燥态。将所生成的油用乙酸乙酯/甲醇进行快速层析纯化。对该油(0.72g, 46%)的质谱分析显示  $m/e=312$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.38(12H, t), 2.16(8H, q), 3.38(4H, quin), 3.54(8H, t), 3.80(8H, t)。

## 15 实施例 16

$\text{N,N}'$ -(2'-二甲基磷乙基)-丙邻二胺 [图 16]

将丙邻二胺(4.0g)溶于 200mL 乙醇中。向溶液中加入 9.4g 二甲基乙烯基磷硫化物, 混合物回流加热 72 小时。溶剂在减压条件下进行蒸发, 残留物溶于 400mL 氯仿中, 并用 50mL 2M 的 NaOH 洗涤, 以及对  $\text{MgSO}_4$  干燥。溶剂在减压条件下被除去, 给出油, 它从乙酸乙酯溶液中结晶出来从而得到 6.8g(51%)纯产物。向  $\text{LiAlH}_4$ (1.2g)的 125mL 无水二噁烷的悬浮液中加入  $\text{N,N}'$ -(2'-二甲基硫磷基乙基)-丙邻二胺(如上述制备)。混合物回流 36 小时。混合物冷却, 加入二噁烷/水, 加入 3mL 2M 的 NaOH, 然后将溶液过滤得到纯的磷化氢。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.64(2H, quin), 2.10(12H, s), 2.57(4H, t), 2.55-2.80(8H, m)。

## 实施例 17

3-(3-(2-氨基乙氧基)丙氧基)丙胺 [图 17]

在 50mL 乙醇中以小份加入 0.20g(8.6 毫摩尔)钠。待氢气释放完毕后, 加入 0.33g(4.3 毫摩尔)1,3 丙二醇, 搅拌 1 小时。将 2-氯乙胺(1.0g,

8.6 毫摩尔)的 50mL 乙醇溶液以滴加方式加入 30 分钟以上。溶液回流 8 小时, 将溶剂蒸发。所生成的油溶于 50mL 水中, 用 2x50mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  进行提取, 对  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并进行过滤与蒸发。将该油用 1:1 乙酸乙酯/己烷进行快速层析纯化而得到 0.32g(46%)的 3-(3-(2-氨基乙氧基)丙氧基)丙胺。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.32(4H, s), 1.68(2H, q), 2.71(2H, t), 2.96(8H, t), MS m/z 162(计算值 162)。

### 实施例 18

氧钒基 2,3,2-四胺 [图 18]

向 1.0g(0.624 摩尔)2,3,2-四胺的 20mL 乙醇中加入 0.073g(0.0624 摩尔)氧钒基乙酰基丙酮酸盐的 20mL 乙醇。将所得溶液回流 30 分钟, 冷却至室温。过夜后可得到红-褐色固体沉淀。络合物用公式表示为[钒(2,3,2-四胺)acac]。

### 实施例 19

铬 2,3,2-四胺 [图 19]

向 1.0g(0.0624 摩尔)2,3,2-四胺的 20mL 乙醇中加入 0.245g(0.0624 摩尔)三价硝酸铬的 20mL 乙醇。将所得溶液回流 30 分钟, 冷却至室温。过夜后可得到固体沉淀。络合物用公式表示为[铬(2,3,2-四胺)( $\text{NO}_3$ )<sub>2</sub>] $\text{NO}_3$ 。

### 实施例 20

氧钒基(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺)(Cl)<sub>2</sub> [图 20]

向 200mg(0.67 毫摩尔)2,3,2-磷脂酰肌醇磷酸(pip)的 25mL 甲醇中加入 82mg(0.67 毫摩尔)V(II)Cl<sub>2</sub> 的 15mL 甲醇溶液。溶液加热 30 分钟, 冷却至室温。过夜后可生成氧钒基(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺)(Cl)<sub>2</sub> 晶体, 收集并干燥。对  $\text{VC}_{15}\text{Cl}_2\text{H}_{34}\text{N}_6$  的计算值为: C, 42.86; H, 8.17; N, 19.98, 测定值为: C, 42.33; H, 8.24; N, 20.03。

## 实施例 21

铬(2-哌啶基乙基)-{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺(Cl)<sub>2</sub>Cl[图 21]  
向 200mg(0.67 毫摩尔)2,3,2-磷脂酰肌醇磷酸的 25mL 甲醇中加入  
178mg(0.67 毫摩尔)Cr(III)Cl<sub>3</sub> 的 25mL 甲醇溶液。溶液加热 30 分钟，  
5 冷却至室温，将溶剂蒸发至 20mL。过夜后可生成[铬(2-哌啶基乙基)-  
{3-[(2-哌啶基乙基)氨基]丙基}胺(Cl)<sub>2</sub>]Cl 晶体，收集并干燥。对  
CrC<sub>15</sub>Cl<sub>13</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub> 的计算值为：C, 39.43; H, 7.52; N, 18.39, 测定值为：C,  
39.05; H, 7.19; N, 8.54。

## 10 实施例 22

氧钒基(1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四  
烷)(Cl)<sub>2</sub> [图 22]

向 300mg(0.41 毫摩尔)cyclam-ad 的 25mL 甲醇中加入 50mg(0.41  
毫摩尔)V(II)Cl<sub>2</sub> 的 10mL 甲醇溶液。溶液加热 30 分钟，冷却至室温，  
15 溶剂蒸发至 10mL。72 小时内可生成氧钒基(1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-  
四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷)(Cl)<sub>2</sub> 的晶体，收集并干燥。对  
VC<sub>50</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>80</sub>N<sub>4</sub> 的计算值为：C, 69.24; H, 9.32; N, 6.45, 测定值为：C, 69.01;  
H, 9.45; N, 6.88

## 20 实施例 23

铬(1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环[3.3.1]壬-3-基环十四烷)(Cl)<sub>2</sub>Cl  
[图 23]

向 300mg(0.41 毫摩尔)cyclam-ad 的 25mL 甲醇中加入 108mg(0.41  
毫摩尔)Cr(III)Cl<sub>3</sub> 的 20mL 甲醇溶液。溶液加热 30 分钟，冷却至室温，  
25 溶剂蒸发至 10mL。过夜后可生成铬(1,4,8,11-四氮杂-1,4,8,11-四双环  
[3.3.1]壬-3-基环十四烷)(Cl)<sub>2</sub>Cl 的晶体，收集并干燥。对 CrC<sub>50</sub>Cl<sub>3</sub>H<sub>80</sub>N<sub>4</sub>  
的计算值为：C, 67.04; H, 9.02; N, 6.25, 测定值为：C, 67.11; H, 8.89; N,  
6.41。

## 30 实施例 24

## p-(磷酰基甲基)-DL-苯丙氨酸-丁胺盐 [图 24]

将 Na(0.26g, 0.011 摩尔), 二乙基乙酰氨基丙二酸酯(2.17g, 0.01 摩尔)和 p-氰苄基溴(1)(1.96g, 0.01 摩尔)的 25mL 乙醇溶液在 110°C 下回流搅拌 17 小时。冷却并加入水(50mL)后, 过滤收集晶体物质, 并用水洗涤两次, 得到 2.89g(87%)白色固体二乙基(4-氰苄基)乙酰氨基丙二酸酯。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

在大气压及室温下, 二乙基(4-氰苄基)乙酰氨基丙二酸酯(996mg, 3 毫摩尔)在乙醇(25mL)和浓 HCl(1.5mL)中发生氢化作用 22 小时, 以 10% Pd/C 作为催化剂(200mg)。过滤后, 使溶液至干燥态。于残留物中加入水(60mL)并通过过滤去除未反应物质。再次将滤液浓缩至干燥, 可得到 956mg(85%)的白色固体二乙基[4-(氨甲基)苄基]乙酰氨基丙二酸酯。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

将二乙基[4-(氨甲基)苄基]乙酰氨基丙二酸酯(2.06g, 5.5 毫摩尔), NaNO<sub>2</sub>(535mg)和水(100mL)的溶液于 110°C 下加热 3 小时, 冷却, 用乙酸乙酯进行萃取。萃取物用 1M HCl, 水, 5%NaHCO<sub>3</sub>, 水和盐水进行洗涤, 对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 使至干燥态, 可得到白色晶体状固体二乙基[4-(羟甲基)苄基]乙酰氨基丙二酸酯 1.55g(83%); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

将二乙基[4-(羟甲基)苄基]乙酰氨基丙二酸酯(210mg, 0.6 毫摩尔)和亚硫酸氯(1.4mL, 30 当量)的二氯甲烷(15mL)的溶液回流 18 小时, 浓缩至干燥态。残留物用二乙醚洗涤两次, 得到白色固体二乙基[4-(氯甲基)苄基]乙酰氨基丙二酸酯 152mg(68%); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

将二乙基[4-(氯甲基)苄基]乙酰氨基丙二酸酯(50mg, 0.14 毫摩尔)溶于三乙基亚磷酸酯(4mL)中, 回流 22 小时。去除三乙基亚磷酸酯后, 油状残留物在硅胶上以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(90:10)$  作为洗脱剂进行快速层析纯化, 得到 45.6mg(71%)白色固体二乙基[4-[(二乙氧基氧磷基)甲基]苄基]乙酰氨基丙二酸酯。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  1.11(t, 12H), 1.88(s, 3H), 3.12 和 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)。

将二乙基[4-[(二乙氧基氧磷基)甲基]苄基]乙酰氨基丙二酸酯(55mg, 0.06 毫摩尔), 1N NaOH(0.5mL, 4 当量)的水(2mL)及甲醇(2mL)的溶液在室温下搅拌 3 小时。加入 8mL 水和 5mL 浓 HCl 后, 反应混合物回流 4 小时(110°C), 冷却, 加入 20mL 水, 然后用 10% NaOH 调 pH 至 4。冷冻干燥后, 在硅胶上以 2-丙醇/ $\text{NH}_4\text{OH}(28\%)(60:40)$  作为洗脱剂进行快速层析纯化, 从而得到白色产物(14.2mg, 40%产率)p-(磷酰基甲基)-DL-苯丙氨酸:  $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})(\text{TMS}$  作为外部参比)  $\delta$  2.70 和 2.83(s, 2H), 2.88 和 3.12(dd, 2H), 3.74(m, 1H), 7.10 和 7.22(d, 4H); 质谱(FAB),  $m/e(\text{MH})^+$  计算值 296, 测定值 296。该化合物可通过与丁胺作用, 然后从水溶液中沉淀而转化成其丁胺盐。

20

### 实施例 25

2-氨基-N-(2-[[3-(2-[2-氨基-3-(4-磷酰基甲基苄基)丙醇基氨基]乙基}氨基)丙基]氨基}乙基-3-(4-磷酰基甲基苄基)丙酰胺[图 25]

向 5mL 的二噁烷中加入 2.0g(7.7 毫摩尔)p-(磷酰基甲基)-DL-苯丙氨酸, 0.82g(8.1 毫摩尔)三乙胺和 1.68g(7.7 毫摩尔)二-叔-丁基二碳酸酯。溶液在室温下搅拌 3 小时。溶液在减压下蒸发至干燥态。将所生成的油用甲醇/氯仿进行柱层析, 得到 2.1g(77%)Boc-p-磷酰基甲基-DL-苯丙氨酸。

30

0°C 在氮气气氛下, 向 0.5g(3.1 毫摩尔)2,3,2-四胺的 10mL DMF

溶液中加入 2.24g(6.2 毫摩尔)Boc-p-磷酸基甲基-DL-苯丙氨酸。在所得溶液中加入 DPPA(1mL, 3.2 毫摩尔)的 10mL DMF 和 0.35g(3.2 毫摩尔)粉末 NaHCO<sub>3</sub> 的溶液。该溶液在 0℃下剧烈搅拌 24 小时。溶液用乙酸乙酯进行稀释, 先用 1 N HCl 进行洗涤, 然后用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤。溶液对 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 然后在减压下蒸发。所生成的油通过快速层析得到 1.2g(46%)无色油状物 Boc-2-氨基-N-(2-{{3-(2-[2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基)氨基}丙基}氨基)乙基)-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙酰胺。

10 将 Boc-2-氨基-N-(2-{{3-(2-[2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基)氨基}丙基}氨基)乙基)-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙酰胺(0.5g, 0.59 毫摩尔)的 10mL 二氯甲烷和 2mL 三氟乙酸的溶液中在室温下搅拌 30 分钟。溶剂在减压下蒸发。2-氨基-N-(2-{{3-(2-[2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基)氨基}丙基}氨基)乙基)-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙酰胺以三氟乙酸盐的形式被分离, 用氨水处理后得到 0.20g(52%)2-氨基-N-(2-{{3-(2-[2-氨基-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙醇基氨基]乙基)氨基}丙基}氨基)乙基)-3-(4-磷酸基甲基苯基)丙酰胺。<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O)(TMS 作为外部参比) δ 1.32(8H, s), 1.62(2H, quin), 2.57(4H, s), 2.66(8H, t) 2.75(4H, s), 2.82 和 3.10(4H, dd), 3.76(2H, m), 7.12-7.28(8H, m)。

## 实施例 26

### 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯 [图 26]

25 向 1.0g(5.43 毫摩尔)2,2'-二氨基联苯的 50mL 乙醇溶液中加入 3.56g(21.7 毫摩尔)2-吡啶甲基氯化物盐酸盐的 15mL 水溶液。溶液搅拌中滴加入 10% NaOH 溶液直至 pH 达 8-9。在 pH8 时可观察到从浅黄到橘红色的颜色变化。溶液在室温下搅拌并加入 NaOH 维持 pH 为 8, 持续 5 天以上。在此期间, 可出现灰白色的固体沉淀。当 pH 不再下降低于 8 时, 反应结束。过滤收集沉淀并从乙醇中重结晶, 可得到 1.51g(75.9%产率)白色晶体 2,2'-(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯, 熔点 135-136

℃, 极限熔点 137℃。<sup>8b</sup> 质谱(FAB, MS), m/z(相对强度); 367(100), 274(35), 195(23), 180(29)。C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub> 的 HRMS(FAB, mNBA)计算值 ([M+H]<sup>+</sup>)为: 366.1922, 测定值为: 366.1923。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): □1.62(2H, broad s), 4.48(4H, s), 6.61-6.83(8H, m), 7.04-8.50(6H, m), 8.53(2H, d)。  
5 MS m/z 367(计算值 367)。C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub> 的计算值为: C, 78.65; H, 6.06; N, 15.28。测定值为: C, 79.00; H, 5.84; N, 15.62。

### 实施例 27

#### 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)-6,6'-二甲基联苯[图 27]

10 向 6.0g(8.2 毫摩尔)6,6'-二甲基-2,2'-二硝基联苯的 75mL 乙醇中加入 1.0g 钨碳。60psi 下, 溶液在 Parr 体系中氢化 4 小时。将催化剂过滤, 溶液在减压条件下被还原成油。该油从乙醇溶液中结晶出来, 得到 5.6g(75.0%)的灰白色产物(熔点 66-67℃)2,2'-二氨基-6,6'-二甲基联苯。

15

向 1.5g(7.06 毫摩尔)2,2'-二氨基-6,6'-二甲基联苯的 40mL 乙醇的回流溶液中, 加入含 1.48g(14.12 毫摩尔)2-吡啶羧基醛的 25mL 乙醇溶液。溶液回流 8 小时, 并转为黄色。将溶液冷却, 每份加入 1.1g NaBH<sub>4</sub>。溶液搅拌 2 天后转为无色。溶液在减压条件下蒸发, 残留物溶于水中, 并用 2x50mL 乙醚进行萃取。将乙醚蒸发, 残留物从乙酸乙酯/己烷中结晶出来, 得到白色晶体 2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)-6,6'-二甲基联苯。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): □2.21(6H, s), 4.23(4H, s), 7.02-8.13(14H, m)。

20

25

### 实施例 28

#### 2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯 [图 28]

向 1.0g(5.43 毫摩尔)2,2'-二氨基联苯的 50mL 乙醇中加入 1.71g(10.9 毫摩尔)2-喹啉羧基醛。溶液回流 30 分钟, 冷却至室温, 然后冷却至 0℃。收集晶体 1-氮杂-1-(2-(2-(1-氮杂-2-(3-异喹啉基)乙烯基)苯基)苯基)-2-(3-异喹啉基)乙烯, 熔点 138-140℃。

30

向 1.0g(3.62 毫摩尔)1-氮杂-1-(2-(2-(1-氮杂-2-(3-异喹啉基)乙烯基)苯基)苯基)-2-(3-异喹啉基)乙烯的 50mL 乙醇中，加入 0.2g NaBH<sub>4</sub>。将溶液回流 30 分钟，然后在室温下搅拌 22 小时。将溶液用浓 HCl 进行处理直至酸性，用 2x25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行萃取，对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并且减压条件下进行蒸发。所生成的油从乙醇溶液中结晶出来，得到 1.36g(64%)的 2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯，熔点 156-158°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 4.60(4H, d), 5.25(2H, t), 7.120-8.15(20H, m)。

#### 10 实施例 29

[(3,5-二甲基吡唑基)甲基][2-(2-[(3,5-二甲基吡唑基)甲基]氨基)苯基]胺 [图 29]

向 1.49g(8.09 毫摩尔)2,2'-二氨基联苯的 100mL 乙腈中，加入 2.0g(16.2 毫摩尔)的 N-羟甲基(3,5-二甲基)吡唑。溶液在室温下搅拌 3 天。溶液对 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤后在减压条件下蒸发至干燥态。所生成的油从乙酸乙酯中结晶出来，得到[(3,5-二甲基吡唑基)甲基][2-(2-[(3,5-二甲基吡唑基)甲基]氨基)苯基]胺，<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 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)。

20

#### 实施例 30

2-[(2-(2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基)氨基)甲基]苯酚 [图 30]

向 1.0g(5.68 毫摩尔)2,2'-二氨基联苯的 20mL 乙醇中加入 1.38g (11.3 毫摩尔)的水杨醛。溶液回流 30 分钟，在冰浴中冷却。可得到黄色晶体(1.76g)2-(2-氮杂-2-(2-(1-氮杂-2-(2-羟基苯基)乙烯基)苯基)苯基)乙烯基)苯酚，熔点 145-146°C。

25

向 1.0g(2.55 毫摩尔)2-(2-氮杂-2-(2-(1-氮杂-2-(2-羟基苯基)乙烯基)苯基)苯基)乙烯基)苯酚的 25mL 乙醇中加入 0.3g(7.93 毫摩尔)NaBH<sub>4</sub>。溶液回流 30 分钟，室温下搅拌 24 小时。将溶液用浓 HCl 进行处理直

30

至酸性，用 2x25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行萃取，对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并且减压条件下进行蒸发。所生成的油从乙酸乙酯/己烷中结晶出来，得到 0.72g(73%)的 2-{{(2-{{(2-{{(2-羟基苯基)甲基}氨基}苯基)苯基}氨基}甲基}苯基)氨基}甲基}苯酚。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): □1.72(2H, broad s), 4.25(4H, s), 7.12-7.70(16H, m)。

5

### 实施例 31

2-({(2-{{(2-{{(2-羟基苯基)甲基}氨基}苯基)苯基}氨基}甲基}苯基)氨基}甲基}苯酚 [图 31]

10 向 1.00g(3.63 毫摩尔)N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的 25mL 乙醇溶液中加入 0.48g(3.63 毫摩尔)水杨醛。溶液回流 30 分钟，冷却至室温。将溶液蒸发至 10mL，并于 0°C 下冷却。通过吸滤收集得到黄色晶体 2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)苯酚 0.90g(72%)，熔点 110-112°C。

15

向 2.0g(7.26 毫摩尔)2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)苯酚的 50mL 乙醇中加入 0.3g NaBH<sub>4</sub>。溶液在室温下搅拌 24 小时。将溶液用浓 HCl 进行处理直至酸性，用 2x25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行萃取，对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并且减压条件下进行蒸发。所生成的油从甲醇中结晶出来，得到 1.36g(64%)的 2-({(2-{{(2-{{(2-吡啶基甲基氨基}苯基}苯基)氨基}甲基}苯基)氨基}甲基}苯基)氨基}甲基}苯酚。熔点：154-156°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): □1.60(2H, broad s), 4.42(4H, s), 6.81-8.23(16H, m)。MS m/z 426(计算值 426)。

20

### 实施例 32

25 4-甲基-2-{{(2-{{(2-{{(2-吡啶基甲氨基}苯基)-苯基)氨基}甲基}苯基)氨基}甲基}苯酚 [图 32]

向 0.60g(2.18 毫摩尔)N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的 25mL 乙醇中加入 0.30g(2.18 毫摩尔)2-羟基-5-甲基苯甲醛。溶液回流 30 分钟，冷却至室温。将溶液蒸发至 10mL，于 0°C 下冷却。通过吸滤收集得到黄色晶体 2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)-

30

4-甲苯酚 0.90g(72%)，熔点 158-160℃。

向 2.0g(7.26 毫摩尔)2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)-4-甲苯酚的 50mL 乙醇中加入 0.3g NaBH<sub>4</sub>。溶液在室温下  
5 搅拌 24 小时。将溶液用浓 HCl 进行处理直至酸性，用 2x25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行萃取，对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并且减压条件下进行蒸发。所生成的油从甲醇中结晶出来，得到 1.36g(64%)的 4-甲基-2-[[2-(2-[[2-(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基]氨基)甲基]苯酚。熔点 135-137℃。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): □1.68(1H, broad s), 2.03(3H, s), 4.40(4H, s), 6.82-8.20(15H, m)。

10

### 实施例 33

3-硝基-2-[[2-(2-[[2-(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基]氨基)甲基]苯酚  
[图 33]

向 0.60g(2.18 毫摩尔)N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的 10mL  
15 乙醇中加入 0.36g(2.18 毫摩尔)2-羟基-6-硝基苯甲醛。溶液回流 30 分钟，冷却至室温。通过吸滤收集得到黄色晶体 2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)-5-硝基苯酚 0.36g(41%)，熔点 114-115℃。

20

向 0.36g(1.59 毫摩尔)2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)-5-硝基苯酚的 50mL 乙醇中加入 0.72g(19.0 毫摩尔)NaBH<sub>4</sub>。溶液在室温下搅拌 24 小时。将溶液用浓 HCl 进行处理直至酸性，用 2x25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取，对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并且减压条件下进行蒸发。所生成的油从甲醇中结晶出来，得到 0.24g(61%)的 3-硝基-2-[[2-(2-[[2-(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基]氨基)甲基]苯酚，熔点 178-180℃。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): □1.53(1H, broad s), 4.16(4H, s), 6.92-8.01(15H, m)。

25

### 实施例 34

4-氯-2-[[2-(2-[[2-(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基]氨基)甲基]苯酚  
30 [图 34]

向 0.60g(2.18 毫摩尔) N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的 10mL 乙醇中加入 0.34g(2.18 毫摩尔)5-氯水杨醛。溶液回流 30 分钟, 冷却至室温。通过吸滤收集得到黄色晶体 2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)-4-氯苯酚 1.06g(77%), 熔点 115-116°C。

5

向 0.35g(0.91 毫摩尔)2-(2-氮杂-2-(2-(2-吡啶基甲基)氨基)苯基)苯基)乙烯基)-4-氯苯酚的 50mL 乙醇中加入 0.19g NaBH<sub>4</sub>。溶液在室温下搅拌 24 小时。将溶液用浓 HCl 进行处理直至酸性, 用 2x25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 对 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 并且减压条件下进行蒸发。所生成的油从乙酸乙酯中结晶出来, 得到 0.20g(57%)的 4-氯-2-[(2-{2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基}氨基)甲基]苯酚, 熔点 172-174°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): □1.62(1H, broad s), 4.52(4H, s), 7.02-8.31(15H, m)。

10

### 实施例 35

15 2-氨基-3-(-(4-磷酸基甲基苯基)-N-(2-{2-[苄基氨基]苯基}苯基)丙酰胺[图 35]

向 5mL 二噁烷中加入 2.0g(7.7 毫摩尔)p-(磷酸基甲基)-DL-苯丙氨酸, 0.82g(8.1 毫摩尔)三乙胺和 1.68g(7.7 毫摩尔)的二-叔-丁基二碳酸酯。溶液在室温下搅拌 3 小时, 将所得溶液减压条件下进行蒸发至干燥态。所生成的油用甲醇/氯仿经柱层析加以纯化, 得到 2.1g(77%)的 Boc-p-(磷酸基甲基)-DL-苯丙氨酸。

20

0°C和氮气气氛条件下, 向 0.77g(2.78 毫摩尔)N-(2-吡啶基甲基)-2,2'-二氨基联苯的 10mL DMF 溶液中加入 0.1g(2.78 毫摩尔)Boc-p-(磷酸基甲基)-DL-苯丙氨酸。于所得溶液中加入 DPPA(1mL, 2.88 毫摩尔)的 10mL DMF 和 0.3g(2.88 毫摩尔)粉末碳酸氢钠的溶液。该溶液在 0°C下剧烈搅拌 30 小时。溶液用乙酸乙酯稀释, 先用 1N HCl 进行洗涤, 然后用饱和碳酸氢钠洗涤。溶液对 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并减压蒸发。所生成的油通过快速层析纯化得到 1.0g(62%)无色油状物 Boc-2-氨基-3-(-(4-磷酸基甲基苯基)-N-(2-{2-[苄基氨基]苯基}苯基)丙酰胺。

25

30

将 Boc-2-氨基-3-(-(-4-磷酸基甲基苯基)-N-(2-{2-[苄基氨基]苯基}苯基)丙酰胺(0.5g, 0.81 毫摩尔)的 10mL 二氯甲烷和 2mL 三氟乙酸的溶液在室温下搅拌 20 分钟。溶剂在减压条件下进行蒸发。分离得到 2-氨基-3-(-(-4-磷酸基甲基苯基)-N-(2-{2-[苄基氨基]苯基}苯基)丙酰胺的三氟乙酸盐, 用氨水对其进行处理即可得到 0.27g(65%)2-氨基-3-(-(-4-磷酸基甲基苯基)-N-(2-{2-[苄基氨基]苯基}苯基)丙酰胺。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.72(2H, broad s), 2.78(2H, s), 2.86 和 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)。

### 实施例 36

锰(2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub> [图 36]

向 100mg(0.27 毫摩尔)2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯的 15mL 甲醇中加入 44mg(0.27 毫摩尔)Mn(II)Cl<sub>2</sub> 的 10mL 甲醇溶液。溶液加热 30 分钟, 冷却至室温, 并将溶剂蒸发至 10mL。7 天后可形成锰(2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub> 晶体, 收集并干燥。MnC<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub> 的分析计算值为: C, 64.87; H, 4.43; N, 9.45。测定值为: C, 64.78; H, 4.40; N, 9.94。

### 实施例 37

铁(4-氯-2-{(2-{2-[(2-吡啶基甲氨基]苯基}-苯基)氨基]甲基}苯酚)(Cl)<sub>2</sub>Cl [图 37]

向 100mg(0.26 毫摩尔)4-氯-2-{(2-{2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基}氨基)甲基}苯酚的 15mL 甲醇中加入 70mg(0.27 毫摩尔)Fe(III)Cl<sub>2</sub> 的 10mL 甲醇溶液。溶液加热 30 分钟, 冷却至室温, 并将溶剂蒸发至 10mL。2 天后可形成晶体铁(4-氯-2-{(2-{2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基}氨基)甲基}苯酚)(Cl)<sub>2</sub>Cl, 收集并干燥。FeC<sub>25</sub>Cl<sub>4</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O 的分析计算值为: C, 51.94; H, 3.84; N, 7.26。测定值为: C, 52.33; H, 3.38; N, 7.41。

## 实施例 38

[钒(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub>] [图 38]

5 向 100mg(0.27 毫摩尔)2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯的  
15mL 甲醇中加入 33mg(0.27 毫摩尔)V(II)Cl<sub>2</sub> 的 10mL 甲醇溶液。溶  
液加热 30 分钟, 冷却至室温, 并将溶剂蒸发至 10mL。过夜后可形成  
晶体钒(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub>(78mg, 69%), 收  
集并干燥。VC<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>的分析计算值为: C, 59.00; H, 4.55; N, 11.47。  
测定值为: C, 59.43; H, 4.12; N, 11.37。

10

## 实施例 39

[钆(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub>]Cl [图 39]

15 向 100mg(0.27 毫摩尔)2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯的  
15mL 甲醇中加入 100mg(0.27 毫摩尔)Gd(III)Cl<sub>3</sub> 的 20mL 甲醇溶液。  
溶液加热 30 分钟, 冷却至室温, 并将溶剂蒸发至 10mL。过夜后可形  
成晶体[钆(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub>]Cl(78mg,  
69%), 收集并干燥。GdC<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>的分析计算值为: C, 45.74; H, 3.53;  
N, 8.89。测定值为: C, 45.33; H, 3.78; N, 8.82。

20

## 实施例 40

[铬(2-({[2-(2-{{[2-羟基苯基]甲基}氨基}苯基)苯基]氨基}甲基)苯  
酚)(Cl)<sub>2</sub>]Cl [图 40]

25 向 200mg(0.50 毫摩尔)2-({[2-(2-{{[2-羟基苯基]甲基}氨基}苯基)苯  
基}氨基}甲基)苯酚的 25mL 甲醇中加入 133mg(0.50 毫摩尔)Cr(III)Cl<sub>3</sub>  
的 20mL 甲醇溶液。溶液加热 30 分钟, 冷却至室温, 并将溶剂蒸发至  
20mL。两星期后可形成晶体[铬(2-({[2-(2-{{[2-羟基苯基]甲基}氨基}苯  
基)苯基}氨基}甲基)苯酚)(Cl)<sub>2</sub>]Cl(174mg, 63%), 收集并干燥。  
CrC<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的分析计算值为: C, 56.29; H, 4.37; N, 5.05。测定值  
为: C, 56.78; H, 4.42; N, 5.01。

30

#### 实施例 41

##### 金属离子络合物稳定性的比较

根据生成热，首先需要注意的变化是改变金属离子如何影响生成热。从图中的数据非常清楚的显示出相对稳定性：  
5 Co>Fe>Mn>Cu>Zn>Cd。Cu 络合物偶尔会比 Mn 更稳定，而其他任何一种络合物彼此之间则与这种趋势完全一致。这种由于金属变化而导致的稳定性的变化趋势可通过识别有机化合物分子体内对各种金属离子所具有的亲和性得以使用。

10 表III中非常明显的看出，铁 2,3,2-哌啶和铁 2,3,2-金刚烷具有低的生成热，因而非常适用于对付神经变性病中的过量铁淤积和中风后死亡神经元溶解后造成的过量铁释放入脑组织，金刚烷对 NMDA 受体还另有作用。

15 类似地，表 II 和表IV非常明显的看出，Fe cyclam 甲基化物和 Fe cyclam 金刚烷非常稳定，Zn cyclam 甲基化物和 Zn cyclam 金刚烷则稳定性适当。这种行为在治疗心肌梗塞后的局部出血损伤中可能有用，在该疾病中铁会发挥毒性的氧化还原作用，并且组织中的锌储备急剧减少。

20 从表 II 和表 V 非常明显的看出，有一些结合铜和锰的链(开环)分子，N1/N4 位 Cu<sub>2,3,2</sub>-异丙基和 Mn<sub>3,3,3</sub> 分别与闭环分子一样稳定。这样链(开环)分子在对付神经变性病和中风中的游离金属过量的能力方面将与闭环分子具有可比性。

25

#### 实施例 42

##### 环尺寸

对于 2,3,2-四胺类化合物，当结合于金属离子形成 6 员环可增加金属络合物的稳定性。这可通过比较 3,3,3-四胺金属络合物与相应的  
30 2,3,2-四胺和 2,2,2-四胺化合物而看出。在所有情况下，3,3,3-四胺络合

物都比其 2,3,2-四胺对应物更稳定。同样, 2,3,2-四胺络合物通常也比 2,2,2-四胺络合物更稳定。这表明 3,3,3-四胺化合物作为 2,3,2-四胺化合物的同类物可能受到相当的关注。Schugar H. 与其合作者(Inorg. Chem.19,940,1980)已通过稳定性常数表明, 改变螯合环的尺寸对所生成的金属络合物的稳定性会有影响。

对 cyclam 环进行修饰使环变小或变大也会影响生成热。cyclen 络合物稳定性要低于 cyclam, 这在别的文献中已有记录。增加环尺寸, 例如对 cyclam 3,3,3-四胺络合物增加尺寸, 相比较于 cyclam 稳定性也会增加。

这些与稳定性改变相关的尺寸也影响到一些化合物的设计, 以用来治疗神经退行性功能紊乱, 中风, 青光眼, 动脉粥样硬化, 心肌症, 局部出血, 视神经疾病, 外周神经疾病, 老年性耳聋和癌症。

#### 实施例 43

##### 链(开环)分子上侧基的加成

与改变环尺寸一道, 也可将各种烷基基团置于氮或碳位上, 以观察这些修饰如何影响络合物的稳定性。从数据中可得到许多规律。首先, 将小烷基置于氮上通常会增加其稳定性。这可通过 2,3,2-四胺化合物与 N1/N4 位或 N2/N3 位被甲基取代的该化合物的比较看出来。这种结果对于异丙基团取代于 N1/N4 位以及取代于 N2/N3 位都同样有效。将大基团加成于氮上也有限制, 如见于带苄基取代基的化合物。这些络合物比未取代的 2,3,2-四胺络合物稳定性差得多。

烷基基团在碳原子上的置换只研究了几种情况, 但对于所有这些已研究的情况而言, 甲基的加成都会增加其稳定性, 并且增加程度与甲基加成在氮上的结果具有可比性。

##### 闭环分子上侧基的加成

cyclam 络合物生成热的趋势与 2,3,2-四胺络合物不太一致。例如，在某些情况下，将甲基置于氮上会增加稳定性，而在另一些情况下则稳定性降低。对于异丙烷加成入氮位上的络合物的情况也一样。然而，苜基又一次大大降低络合物的稳定性，这表明存在一个上限，使得在络合物稳定性大大降低前取代基究竟可有多大。令人惊讶的是，金刚烷加成入 cyclam 在所有情况下都会增加稳定性。金刚烷是一个非常大的基团，然而它却能找到一种存在方式使得结构实际上非常稳定。这种 cyclam 金刚烷化合物的稳定性在某些情况下可能有用，例如中风和青光眼，此时其 NMDA 受体需要拮抗作用。

从生物通道的观点来看，2,3,2-异丙基络合物和环的氮或碳位上连接有碳侧链的分子的稳定性对于开发亲脂性化合物是非常有价值的，这样它就可以更好地通过胃肠道，血脑屏障，以及血与视网膜的屏障，这对于治疗此处描述的帕金森氏病，阿尔茨海姆氏病，Lou Gehrig 氏病，宾斯万格氏病，Lewy 体病，橄榄体脑桥小脑变性，中风，青光眼和视神经疾病是非常重要的。

#### 实施例 44

##### 末端氮修饰

另一个重要结果是将 N1/N4 改变为哌啶或哌嗪氮所示结果。需要声明的是，这些化合物与上面所述的有一些区别，区别在于哌啶基团不是加成入 N1/N4，而是 N1/N4 被哌啶或哌嗪所置换。除铜络合物外，这些络合物比碱 2,3,2-四胺络合物都更稳定。对于金刚烷化合物无明显规律，但值得注意的是，即使它们非常庞大，但对比 2,3,2-四胺化合物，它们并非极度不稳定(实际上，其铁络合物更稳定，而钴络合物稳定性则相当)。这表明，即使将庞大的烷基置于氮位上，也可能不会负面影响其特性，它们应该值得进一步研究。

哌啶，哌嗪和金刚烷衍生物分子很有吸引力，因为除了改变受体结合特性外，其末端基团基本上可改变碱性度，亲脂性和过膜通道。

当需要选择性的除铁而非去除储备铜时，这些衍生物也具有吸引力。这可适用于治疗心肌梗塞后的局部缺血，动脉粥样硬化和神经变性病。

5           进一步地，末端取代衍生物的稳定性的提供了与谷胱苷肽，尿酸，抗坏血酸，牛磺酸，雌激素，脱氢表雄酮，丙丁酚，维生素E，羟甲苯，carvidilol， $\alpha$ -硫辛酸， $\alpha$ -生育苯酚，泛醌，叶绿醌， $\beta$ -胡萝卜素，meanadione，谷氨酸，琥珀酸，乙酰-L-肉毒碱，辅酶Q，lazeroids，以及多元苯酚类黄酮，或高半胱氨酸，甲萘醌，idebenone，丹曲林取代的机会。

10

这些多胺的特殊衍生物可用作作为化合物治疗下列疾病，但并不限于此：

谷胱苷肽多胺用于外周神经疾病和局部缺血

15           尿酸多胺用于中风

              抗坏血酸多胺用于糖尿病性神经症和局部缺血

              牛磺酸多胺用于糖尿病性神经症

              雌激素多胺用于中风

              脱氢表雄酮多胺用于中风

20           丙丁酚多胺用于神经疾病

              维生素 E 多胺用于外周神经疾病，阿尔茨海姆氏病，中风和局部缺血

              羟甲苯多胺用于外周神经疾病

              carvidilol 多胺用于外周神经疾病

25            $\alpha$ -硫辛酸多胺用于老年性耳聋，外周神经疾病，糖尿病性神经症和阿尔茨海姆氏病

$\alpha$ -生育苯酚多胺用于动脉粥样硬化和局部缺血

              甲萘醌多胺用于糖尿病

              泛醌多胺用于局部缺血

30           叶绿醌(维生素 K1)多胺用于动脉粥样硬化和心肌症

- 5  $\beta$ -胡萝卜素多胺用于局部缺血  
 谷氨酸多胺用于糖尿病  
 琥珀酸多胺用于糖尿病  
 乙酰-L-肉毒碱多胺用于阿尔茨海姆氏病和老年性耳聋  
 辅酶Q多胺用于糖尿病，心肌症和充血性心脏衰竭  
 lazeroid(21氨基醌)多胺用于中风  
 多元苯酚类黄酮(栎精，儿茶苯酚，表儿茶苯酚)多胺用于抗氧化剂  
 高半胱氨酸多胺用于癌症  
 甲萘醌(维生素K3)多胺用于心肌症  
 10 idebenone多胺用于心肌症，MELAS和中风  
 丹曲林多胺用于中风  
 memantine多胺，rimantidine多胺用于青光眼

#### 实施例45

- 15 开链(环)分子中的内部取代  
 也可用其他给体例如硫取代氮。结果显示，这种类型的络合物中，除铁以外的其他金属络合物比氮形式的络合物稳定性明显更强。末端以高半胱氨酸衍生的含硫多胺可用作抗癌剂。

- 20 闭环分子的内部取代  
 用硫取代氮可以增强某些络合物的稳定性(Cu, Zn, Co)，但对其他络合物则不是(Fe, Mn)。这个结果表明在有机化合物中可选择性的构建入一些金属离子，而对其他离子则不行。同样，以高半胱氨酸衍生的含硫闭环多胺可用作抗癌剂。

25

#### 实施例46

- 衍生物的药代动力学优点对比其稳定性  
 末端修饰和侧链加成可改变pKa，亲脂性以及这些化合物的代谢，因此可以改变其体内半衰期。2,2,2-四胺可快速被代谢成乙酰基2,2,2-四胺并被快速排泄，体内半衰期只有几个小时(Kodama H.等1977)。在

30

末端衍生的化合物中这种代谢可明显地发生改变，在附有侧链的分子和内部衍生的分子中某种程度上也有改变。在治疗上述疾病中，更长的半衰期和更低的给药频率，例如每天给药一次，对于治疗效果和病人顺从度来讲具有很高的优越性。

5

#### 附加评论

表 I 到表 VIII 中的结果阐明了这些分子的稳定性，并且对某种特定的疾病情况，基于金属离子选择性和药理学作用，有助于确定哪一种分子适合用于治疗；以及如何增强口服或肠胃外传送药物和药物穿过特定膜，例如血脑屏障和血与视网膜的屏障时的生物可利用率。

10

#### 实施例47

##### 油水分配系数

分配系数的确定通过将化合物溶于 1:1 辛醇/水混合物中，将溶液振摇 12 小时，用 HPLC 来确定分配系数。报告值为辛醇/水分配对数值。

15

表 IX 油水分配系数

化合物	分配系数对数
	辛醇:水
2,2,2-四胺	1.6
2,3,2-四胺	2.1
2,3,2-吡啶	2.7
2,3,2-CH <sub>3</sub> 在 N1/N4 位	0.4
25 cyclam-哌啶	0.7

20

辛醇:水分配系数对数值为 2 对于穿过脂膜和组织屏障是最适的。介于 0.5 到 4 之间的分子可作体内使用的潜在候选物。这样，2,2,2-四胺，2,3,2-四胺和 2,3,2-吡啶具有最适的脂水分配性，从而可促使其通过胃肠屏障和血脑屏障。

30

## 实施例 48

### pKa

5 pKa 值在 25°C 下离子强度为 0.10 的水溶液中通过标准电位滴定法来确定。报告值为平衡常数对数值  $\log K$ 。

		表 X pKa 值			
		pKa(1)	pKa(2)	pKa(3)	pKa(4)
	2,2,2-四胺	9.7	9.1	6.6	3.3
10	2,3,2-四胺	10.3	9.5	7.3	6.0
	2,3,2-吡啶	8.3	7.4		
	2,3,2-哌啶	9.9	9.3	6.4	3.6
	2,3,2-四甲基	10.2	9.4	6.1	2.9
	四甲基 cyclam	9.7	9.3	3.1	2.6

15

2,3,2-吡啶碱性更低，因此其在中性 pH 中比其他一些胺类更稳定。

可选择合适 pKa's 的化合物用于治疗低 pKa's 较为有效的各种疾病。可选择合适 pKa's 的化合物用于治疗高 pKa's 较为有效的各种疾病，例如糖尿病和后心肌梗塞。

20

### 实施例 49-54 中细菌存活率测量的实验方法

将细菌接种并培养在琼脂营养物上培养 8 小时，采用 140rpm 和 35°C 的摇式恒温箱。培养基含 10mM pH 为 7 的 HEPES 缓冲液。细胞在 Sorval RC-5 离心机上以 12000rpm × 15 分钟 4°C 下离心两次，并在 10 $\mu$ M HEPES 缓冲液中洗涤两次。重悬浮细胞采用 Hemocrit 进行计数，并稀释在 10 $\mu$ M HEPES 中至每毫升含 5 × 10<sup>1</sup> 个细胞的水平。将细胞和以下毒素加入 Eppendorf 管中：甲基紫罗碱(百草枯)，甲基紫罗碱(MPP<sup>+</sup>)，鱼藤酮，二氮嗪，链脲霉素，阿脉和解毒剂，至最终

30

间，于样品中加入 10 $\mu$ M 二乙烯三胺五醋酸终止反应。将 300 $\mu$ L 细胞铺在含琼脂营养物的培养板上，并在 35 $^{\circ}$ C 下培养过夜。20 小时后对菌落计数，每组实验三次，取平均值，并与培养对照组进行对比计算存活率百分比。使用的细菌为大肠杆菌(E.coli)，金黄色葡萄球菌(S.aureus), M.luteus ATCC 株和 GM7359 alkA 标记的大肠杆菌突变株(Marinus M.G.等 1988 及 1989)。组氨酸用于比较目的，因为已有报道它可中和大肠杆菌内的 MPP<sup>+</sup>和百草枯毒素(Haskel Y.等 1991)。

#### 实施例 49

表 XI 毒素和解毒剂 百草枯

生物体：大肠杆菌 (ATCC 35150)

毒素：百草枯

解毒剂：组氨酸，精胺和 2,3,2-四胺

培养时间：60 分钟

#### 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	11	3.546	.322	35.864
组内	24	.216	.009	P=.0001
总计	35	3.762		

组间方差模型 II 估计=.104

样品

平均%

PLSD

Fisher 氏存活率

培养物

100

0.5mM 组氨酸

100

1mM 组氨酸

100

0.5mM 精胺

100

	1mM 精胺	96	
	1mM 2,3,2-四胺	100	
	0.5mM 百草枯	16	
	1mM 百草枯	10	
5	0.5mM 百草枯+0.5mM 组氨酸	30	0.217
	0.5mM 百草枯+1.0mM 组氨酸	37	0.217
	0.5mM 百草枯+0.5mM 精胺	60	0.217 显著性 99%
	1.0mM 百草枯+0.5mM 精胺	100	0.217 显著性 99%
	1.0mM 百草枯+1.0mM 2,3,2-四胺	100	0.217 显著性 99%

10

在可比较的剂量中，精胺和 2,3,2-四胺在防止细胞损失方面比组氨酸更有效。

表XII 毒素和解毒剂 百草枯

15

生物体：金黄色葡萄球菌(S.aureus) (ATCC 29213)

毒素：百草枯

解毒剂：2,3,2-四胺和 cyclam

培养时间：60 分钟

20

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	6	.884	.147	66.512
组内	14	.031	.002	P=.0001
总计	20	.915		

组间方差的模型 II 估计=.048

25

样品

平均%

PLSD

Fisher 氏存活率

培养物

100



	0.5mM 组氨酸	90
	7.5 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100
	30 $\mu$ M cyclam	81
	30 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100
5	0.1mM MPP <sup>+</sup>	31
	0.15mM MPP <sup>+</sup>	5
	0.2mM MPP <sup>+</sup>	6
	0.25mM MPP <sup>+</sup>	3
	0.15mM MPP <sup>+</sup> +0.5mM 组氨酸	64, 0.242 显著性 99.5%
10	0.25mM MPP <sup>+</sup> +1 $\mu$ M2,3,2-哌啶	54, 0.242 显著性 99.5%
	0.25mM MPP <sup>+</sup> +2 $\mu$ M2,3,2-哌啶	54, 0.242 显著性 99.5%
	0.25mM MPP <sup>+</sup> +5 $\mu$ M2,3,2-哌啶	69, 0.242 显著性 99.5%
	0.25mM MPP <sup>+</sup> +7 $\mu$ M2,3,2-哌啶	100, 0.191 显著性 99.5%
	0.15mM MPP <sup>+</sup> +30 $\mu$ M cyclam	79, 0.242 显著性 99.5%
15	0.2mM MPP <sup>+</sup> +1 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100, 0.242 显著性 99.5%
	0.2mM MPP <sup>+</sup> +2.5 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100, 0.242 显著性 99.5%
	0.2mM MPP <sup>+</sup> +5.0 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100, 0.242 显著性 99.5%
	0.2mM MPP <sup>+</sup> +7.5 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100, 0.242 显著性 99.5%
20	微摩尔剂量的 2,3,2-哌啶和 cyclam 金刚烷即可免于 200 $\mu$ M 剂量的 MPP <sup>+</sup> ，然而组氨酸只在更高剂量下才有效。	

### 实施例 51

表 X IV 毒素和解毒剂 鱼藤酮

25

生物体：大肠杆菌(GM 7359)alkA 标记的大肠杆菌突变株

毒素：鱼藤酮

解毒剂：2,3,2-哌啶，2,3,2-吡啶，铬 2,3,2-吡啶，2,2,2-四胺，2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 和 cyclam 金刚烷

30

培养时间：60 分钟

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	31	.911	.029	5.955
组内	103	.508	.005	P=.0001
总计	134	1.419		

组间方差的模型 II 估计=.006

5

样品 平均%  
PLSD Fisher 氏存活率

	培养物	100
10	50 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100
	50 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100
	1 $\mu$ M 铬 2,3,2-吡啶	100
	2mM 2,2,2-四胺	100
	25 $\mu$ M 2,3,2 二 CH <sub>3</sub>	100
15	25 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100
	100 $\mu$ M 鱼藤酮	60
	100 $\mu$ M 鱼藤酮+2.5 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100, 0.182 显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 鱼藤酮+5 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100, 0.182 显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 鱼藤酮+20 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100, 0.182 显著性 99.8%
20	100 $\mu$ M 鱼藤酮+50 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100, 0.182 显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 鱼藤酮+2.5 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100, 0.182 显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 鱼藤酮+5 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100, 0.182 显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 鱼藤酮+20 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100, 0.182 显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 鱼藤酮+50 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100, 0.182 显著性 99.8%
25	100 $\mu$ M 鱼藤酮+1 $\mu$ M 铬 2,3,2-吡啶	100, 0.182 显著性 99.8%
	100mM 鱼藤酮+0.5mM 2,2,2-四胺	67, 0.182
	100mM 鱼藤酮+2mM 2,2,2-四胺	100, 0.182 显著性 99.8%

	100μM 鱼藤酮+2.5u M 2,3,2 二 CH <sub>3</sub>	100, 0.182 显著性 99.8%
	100μM 鱼藤酮+5u M 2,3,2 二 CH <sub>3</sub>	89, 0.182 显著性 99.8%
	100μM 鱼藤酮+12.5u M 2,3,2 二 CH <sub>3</sub>	100, 0.182 显著性 99.8%
	100μM 鱼藤酮+25u M 2,3,2 二 CH <sub>3</sub>	100, 0.182 显著性 99.8%
5	100μM 鱼藤酮+2.5μM cyclam 金刚烷	97, 0.182 显著性 99.8%
	100μM 鱼藤酮+5μM cyclam 金刚烷	89, 0.182 显著性 99.8%
	100μM 鱼藤酮+12.5μM cyclam 金刚烷	100, 0.182 显著性 99.8%
	100μM 鱼藤酮+25μM cyclam 金刚烷	100, 0.182 显著性 99.8%

10 低摩尔剂量的 2,3,2-吡啶, 2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 和 cyclam 金刚烷即可防止鱼藤酮诱导的细胞杀伤。

实施例 52

表 X V 毒素和解毒剂 二氮嗪

15

生物体: 金黄色葡萄球菌(S.aureus) (ATCC 29213)

毒素: 二氮嗪

解毒剂: 组氨酸, 精胺, 2,3,2-四胺, 2,3,2-哌啶, 2,3,2-吡啶和 cyclam

培养时间: 60 分钟

20

方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	25	2.688	.108	5.668
组内	76	1.442	.019	P=.0001
总计	101	4.13		

组分间方差的模型 II 估计=.023

25

样品

平均%

PLSD

Fisher 氏存活率

	培养物	100
	0.5mM 组氨酸	100
	5μM 精胺	99
	20μM 2,3,2-四胺	99
5	10μM 2,3,2-哌啶	100
	5μM 2,3,2-吡啶	99
	10μM cyclam	100
	0.15mM 二氮嗪	25
	0.15mM 二氮嗪+500μM 组氨酸	58, 0.36
10	0.15mM 二氮嗪+5μM 精胺	71, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+2.5μM 2,3,2-四胺	65, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+5μM 2,3,2-四胺	78, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+10μM 2,3,2-四胺	78, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+20μM 2,3,2-四胺	75, 0.36 显著性 99.8%
15	0.15mM 二氮嗪+2.5μM 2,3,2-哌啶	100, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+5μM 2,3,2-哌啶	91, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+10μM 2,3,2-哌啶	92, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+2.5μM 2,3,2-吡啶	61, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+5μM 2,3,2-吡啶	84, 0.36 显著性 99.8%
20	0.15mM 二氮嗪+2.5μM cyclam	99, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+5μM cyclam	85, 0.36 显著性 99.8%
	0.15mM 二氮嗪+10μM cyclam	98, 0.36 显著性 99.8%

25 2,3,2-四胺, 2,3,2-哌啶, 2,3,2-吡啶和 cyclam 在低的微摩尔剂量下可阻止二氮嗪诱导的细胞杀伤, 而组氨酸在更高剂量下基本上仍只有部分保护性。

表 X VI 毒素和解毒剂 二氮嗪

30 生物体: M.Luteus(ATCC 499732)

毒素：二氮嗪

解毒剂：组氨酸，亚精胺，2,3,2-哌啶，2,3,2-吡啶，铬 2,3,2-吡啶，2,3,2-二 CH<sub>3</sub>，2,3,2-硫，cyclam 金刚烷，钒 cyclam 金刚烷和 cyclam 哌啶。

5	<p>培养时间：20 和 60 分钟</p> <p>T20：培养时间 20 分钟</p> <p>T60：培养时间 60 分钟</p> <p>见图 43-47</p>	
10	<p>T20</p> <p>样品</p> <p>PLSD</p>	<p>平均%</p> <p>Fisher 氏存活率</p>
15	<p>培养物</p> <p>200μM 组氨酸</p> <p>200μM 亚精胺</p> <p>50μM 2,3,2-哌啶</p> <p>40μM 2,3,2-吡啶</p> <p>5μM 铬 2,3,2-吡啶</p>	<p>100</p> <p>100</p> <p>100</p> <p>100</p> <p>100</p> <p>100</p>
20	<p>5μM 钒 2,3,2-吡啶</p> <p>40μM 2,3,2-二 CH<sub>3</sub></p> <p>100μM 2,3,2-硫</p> <p>100μM cyclam 金刚烷</p> <p>200μM 钒 cyclam 金刚烷</p>	<p>100</p> <p>100</p> <p>100</p> <p>100</p> <p>100</p>
25	<p>500nM cyclam 哌啶</p> <p>0.2mM 二氮嗪</p>	<p>100</p> <p>22</p>
30	<p>T60</p> <p>培养物</p> <p>200μM 组氨酸</p>	<p>100</p> <p>100</p>

	200μM 亚精胺	100
	50μM 2,3,2-哌啶	100
	40μM 2,3,2-吡啶	100
	5μM 铬 2,3,2-吡啶	100
5	5μM 钒 2,3,2-吡啶	100
	40μM 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100
	100μM 2,3,2-硫	100
	100μM cyclam 金刚烷	100
	200μM 钒 cyclam 金刚烷	100
10	500nM cyclam 哌啶	100
	0.2mM 二氮嗪	1

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	2	1.478	.739	86.793
组内	6	.051	.009	P=.0001
总计	8	1.53		

15 组分间方差的模型 II 估计=.244

T60

组氨酸

0.2mM 二氮嗪+200μM 组氨酸 54 0.184 显著性 95%

20

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	4	1.496	.374	2467.867
组内	11	.002	1.515E-4	P=.0001
总计	15	1.497		

组分间方差的模型 II 估计=.117

T20

亚精胺

0.2 mM 二氮嗪+1 $\mu$ M 亚精胺	100	0.031	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+2.5 $\mu$ M 亚精胺	100	0.031	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+200 $\mu$ M 亚精胺	100	0.031	显著性 99%

5

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	3	2.141	.714	189.358
组内	8	.03	.004	P=.0001
总计	11	2.171		

组间方差的模型 II 估计=.237

10

T60

亚精胺

0.2 mM 二氮嗪+1 $\mu$ M 亚精胺	96	0.168	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+2.5 $\mu$ M 亚精胺	100	0.168	显著性 99%

15

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	7	1.1	.183	16.948
组内	16	.151	.011	P=.0001
总计	23	1.251		

组间方差的模型 II 估计=.058

20

T20

2,3,2-哌啶

0.2 mM 二氮嗪+1 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	81	0.253	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+2.5 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	81	0.253	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+5 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100	0.253	显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+10 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100	0.253	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+20 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100	0.253	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+50 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100	0.253	显著性 99%

5

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	5	2.736	.547	22.431
组内	12	.293	.024	P=.0001
总计	17	3.029		

组间方差的模型 II 估计=.174

## T60

10

## 2,3,2-哌啶

0.2 mM 二氮嗪+2.5 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	41	0.39	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+5 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100	0.39	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+10 $\mu$ M 2,3 -哌啶	100	0.39	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+20 $\mu$ M 2,3 -哌啶	100	0.39	显著性 99%

15

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	6	1.067	.178	21.751
组内	14	.114	.008	P=.0001
总计	20	1.182		

组间方差的模型 II 估计=.057

20

## T20

## 2,3,2-吡啶

0.2 mM 二氮嗪+2.5 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	96	0.22	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+5 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	93	0.22	显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+10 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100	0.22	显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+20 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100	0.22 显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+40 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100	0.22 显著性 99%

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	6	2.481	.413	10.74
组内	14	.539	.038	P=.0001
总计	20	3.02		

组间方差的模型 II 估计=.125

T60

2,3,2-吡啶

0.2 mM 二氮嗪+2.5 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	99	0.477 显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+5 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100	0.477 显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+10 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100	0.477 显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+20 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100	0.477 显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+40 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	70	0.477 显著性 99%

15

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	3	2.217	.739	354.556
组内	8	.017	.002	P=.0001
总计	11	2.234		

组间方差的模型 II 估计=.246

20

T60

铬 2,3,2-吡啶

0.2 mM 二氮嗪+1 $\mu$ M 铬 2,3,2-吡啶	100	0.125 显著性 99%
0.2 mM 二氮嗪+5 $\mu$ M 铬 2,3,2-吡啶	100	0.125 显著性 99%

方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	2	1.63	.815	81.248
组内	6	.06	.01	P=.0001
总计	8	1.691		

组间方差的模型 II 估计=.268

5

钒 2,3,2-吡啶

0.2 mM 二氮嗪+5 $\mu$ M 钒 2,3,2-吡啶 80 0.303 显著性 99%

方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	5	1.113	.223	40.179
组内	15	.083	.006	P=.0001
总计	20	1.196		

10

组间方差的模型 II 估计=.063

T20

2,3,2-二 CH<sub>3</sub>

0.2 mM 二氮嗪+5 $\mu$ M 2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 100 0.155 显著性 99%

15

0.2 mM 二氮嗪+10 $\mu$ M 2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 100 0.179 显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+20 $\mu$ M 2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 100 0.179 显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+40 $\mu$ M 2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 100 0.179 显著性 99%

方差表分析

20

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	5	2.353	.471	8.407
组内	12	.672	.056	P=.0013
总计	17	3.025		

组间方差的模型 II 估计=.138

T60

2,3,2-二 CH<sub>3</sub>

	0.2 mM 二氮嗪+5 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	68	0.59	显著性 99%
5	0.2 mM 二氮嗪+10 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100	0.59	显著性 99%
	0.2 mM 二氮嗪+20 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100	0.59	显著性 99%
	0.2 mM 二氮嗪+40 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	95	0.59	显著性 99%

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	4	1.664	.416	9.477
组内	13	.57	.044	P=.0008
总计	17	2.234		

组间方差的模型 II 估计=.106

T60

2,3,2-硫

15	0.2 mM 二氮嗪+12.5 $\mu$ M 2,3,2-硫	32	0.446	
	0.2 mM 二氮嗪+100 $\mu$ M 2,3,2-硫	67	0.515	显著性 99%

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	6	1.349	.337	351
组内	17	.012	.001	P=.0001
总计	23	1.362		

组间方差的模型 II 估计=.096

T20

cyclam 金刚烷

	0.2 mM 二氮嗪+12.5 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100	0.076	显著性 99%
--	------------------------------------	-----	-------	---------

0.2 mM 二氮嗪+50 $\mu$ M cyclam 金刚烷 100 0.076 显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+100 $\mu$ M cyclam 金刚烷 100 0.076 显著性 99%

#### 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	6	2.478	.413	4.892
组内	23	1.942	.084	P=.0023
总计	29	4.42		

组间方差的模型 II 估计=.084

#### T60

cyclam 金刚烷

0.2 mM 二氮嗪+500nM cyclam 金刚烷 47 0.666

0.2 mM 二氮嗪+12.5 $\mu$ M cyclam 金刚烷 100 0.666 显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+100 $\mu$ M cyclam 金刚烷 100 0.666 显著性 99%

#### 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	7	2.71	.387	650.019
组内	28	.017	.001	P=.0001
总计	35	2.727		

组间方差的模型 II 估计=.097

#### T60

钒 cyclam 金刚烷

0.2 mM 二氮嗪+1 $\mu$ M 钒 cyclam 金刚烷 100 0.055 显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+5 $\mu$ M 钒 cyclam 金刚烷 100 0.055 显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+10 $\mu$ M 钒 cyclam 金刚烷 100 0.055 显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+50 $\mu$ M 钒 cyclam 金刚烷 100 0.055 显著性 99%

0.2 mM 二氮嗪+200 $\mu$ M 钒 cyclam 金刚烷 100 0.055 显著性 99%

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	2	1.481	.741	661.484
组内	6	.007	.001	P=.0001
总计	8	1.488		

组间方差模型 II 估计=.246

5

T60

cyclam 哌啶

0.2 mM 二氮嗪+500nM cyclam 哌啶 53 0.101 显著性 99%

10

亚精胺, 2,3,2-哌啶, 2,3,2-吡啶, 钒 2,3,2-吡啶, 铬 2,3,2-吡啶, 2,3,2-二 CH<sub>3</sub>, 2,3,2-硫, cyclam 金刚烷, 钒 cyclam 金刚烷和 cyclam 哌啶可在低的微摩尔剂量下阻止二氮嗪诱导的细胞杀伤, 而组氨酸需要较高的剂量才能阻止细胞杀伤。

15

### 实施例 53

#### 表 X VII 毒素和解毒剂 链脲霉素

生物体: 大肠杆菌(GM 7359)alkA 标记的大肠杆菌突变株

毒素: 链脲霉素

20

解毒剂: 亚精胺, 2,3,2-哌啶, 2,3,2-吡啶, 2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 和 cyclam 金刚烷

培养时间: 60 分钟

样品

平均%

25

PLSD

Fisher 氏存活率

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	23	.803	.035	1.806
组内	72	1.393	.019	P=.0305
总计	95	2.196		

组分间方差的模型 II 估计=.004

5	培养物	100	
	5 $\mu$ M 亚精胺	97	
	20 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100	
	20 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100	
	12.5 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100	
10	12.5 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100	
	100 $\mu$ M 链脲霉素	57	
	100 $\mu$ M 链脲霉素+5 $\mu$ M 亚精胺	87, 0.297	显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 2.5 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	70, 0.297	
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 5 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100, 0.364	显著性 99.8%
15	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 20 $\mu$ M 2,3,2-哌啶	100, 0.364	显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 2.5 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100, 0.364	显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 5 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100, 0.364	显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 20 $\mu$ M 2,3,2-吡啶	100, 0.364	显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 1 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100, 0.364	显著性 99.8%
20	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 5 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100, 0.364	显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 12.5 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100, 0.364	显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 1 $\mu$ M cyclam 金刚烷	93, 0.297	显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 5 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100, 0.364	显著性 99.8%
	100 $\mu$ M 链脲霉素+ 12.5 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100, 0.364	显著性 99.8%

25

亚精胺, 2,3,2-哌啶, 2,3,2-吡啶, 2,3,2-二 CH<sub>3</sub>, cyclam 金刚烷可在低的微摩尔剂量下阻止链脲霉素诱导的细胞杀伤。

## 实施例 54

表 X VIII 毒素和解毒剂 阿脲

- 5 生物体：大肠杆菌(GM 7359)alkA 标记的大肠杆菌突变株  
 毒素：阿脲  
 解毒剂： 2,3,2-四胺金刚烷，2,3,2-吡啶，铬 2,3,2-吡啶，2,3,2-二  
 10 CH<sub>3</sub> 和 cyclam 金刚烷  
 培养时间：60 分钟

## 方差表分析

来源	DF:	平方值总和	平均平方值	F-测试
组间	20	4.243	.212	22.912
组内	60	.556	.009	P=.0305
总计	80	4.798		

组分间方差的模型 II 估计=.053

15	样品	平均%
		Fisher 氏存活率 PLSD
	培养物	100
	100μM 2,3,2-四胺金刚烷	100
	10μM 2,3,2-吡啶	100
20	100μM 铬 2,3,2-吡啶	100
	10μM 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100
	10μM cyclam 金刚烷	100
	2mM 阿脲	20
	2mM 阿脲+1μM 2,3,2-四胺金刚烷	51 0.229 显著性 99.5%
25	2mM 阿脲+100μM 2,3,2-四胺金刚烷	69 0.229 显著性 99.5%
	2mM 阿脲+10μM 2,3,2-吡啶	100 0.229 显著性 99.5%
	2mM 阿脲+5μM 铬 2,3,2-吡啶	57 0.229 显著性 99.5%

	2mM 阿脲+25 $\mu$ M 铬 2,3,2-吡啶	52	0.229 显著性 99.5%
	2mM 阿脲+100 $\mu$ M 铬 2,3,2-吡啶	70	0.229 显著性 99.5%
	2mM 阿脲+2.5 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100	0.229 显著性 99.5%
	2mM 阿脲+10 $\mu$ M 2,3,2-二 CH <sub>3</sub>	100	0.229 显著性 99.5%
5	2mM 阿脲+2.5 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100	0.229 显著性 99.5%
	2mM 阿脲+10 $\mu$ M cyclam 金刚烷	100	0.229 显著性 99.5%

2,3,2-四胺金刚烷, 2,3,2-吡啶, 铬 2,3,2-吡啶, 2,3,2-二 CH<sub>3</sub> 和 cyclam 金刚烷在很低的微摩尔浓度下即可阻止阿脲诱导的细胞杀伤。

10

疾病与个体作用机理

以下是多胺在各种疾病中的治疗作用实例:

#### 实施例 55

15 神经变性病——帕金森氏病, 阿尔茨海姆氏病, Lou Gehrig 氏病, 宾斯万格氏病, 橄榄体脑桥小脑变性, Lewy 体病。

多胺通过以下方式治疗这些疾病:

20 a)多胺的转运部位可竞争性抑制异型生物质的摄入, 这类有机分子是引起去色素和 DNA 损伤的原因; b)通过压缩 DNA, 立体空间上防护 DNA 免受有机分子损害; c)在多胺存在条件下, 通过去除游离铜, 铁, 镍, 汞和铅离子, 限制线粒体 DNA 损伤; d)诱导金属硫蛋白的基因转录; e)诱导神经生长因子, 脑衍生的亲神经元因子(Brain derived  
25 neuronotrophic factor)和亲神经元-3 的基因转录; f)调节 NMDA 受体亲和性, 阻断 MK801 离子通道; g)抑制蛋白激酶 C; h)线粒体对钙的重摄取; i)结合与保护还原型谷胱苷肽; j)通过谷胱苷肽诱导鸟氨酸脱羧酶; k)维护大脑中氧化还原环境的内稳定; l)对大脑中二价金属的非毒性螯合; m)调节前谷氨酸蛋白酶的活性; n)抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶; o)阻断毒蕈碱 M2 受体; p)维持膜磷脂酰胆碱:磷脂酰丝氨酸的比例; q)通过结合游离铜, 抑制超氧化物歧化酶, 胺氧化酶,  
30

单胺氧化酶 B; r)调节痴呆症患者大脑多胺水平并维持内源性多胺水平; s)阻断神经元 n 和 p 型钙通道。为了治疗神经变性病, 需要防止线粒体 DNA 受损, 维持细胞的氧化性磷酸化作用活性, 诱导细胞修复机制, 调节受体和酶活性。

5

#### 实施例 56

中风

多胺以下列方式治疗中风引起的后果:

10 a)诱导金属硫蛋白基因转录; b)诱导神经生长因子, 脑衍生的亲神经元因子和亲神经元-3 的基因转录; c)调节 NMDA 受体亲和性, 并且阻断 MK801 离子通道; d)抑制蛋白激酶 C; e)线粒体对钙的重摄取; f)结合与保护还原型谷胱苷肽; g)通过谷胱苷肽诱导鸟氨酸脱羧酶; h)维护大脑中氧化还原环境的内稳定; i)对大脑中二价金属的非毒性螯合; j)抑制超氧化物歧化酶和胺氧; k)调节痴呆症患者大  
15 脑多胺水平, 同时维持内源性多胺水平; l)阻断神经元 n 和 p 型钙通道。

在局部缺血后的重灌注过程中, 防止氧化性损伤, 以及去除死亡细胞释放的但组织收集的氧化还原金属是很重要的目标。

20

#### 实施例 57

糖尿病

25 年龄, 生长和新陈代谢需要, 体重和体质, 动脉粥样硬化和血管并发症的倾向会影响糖尿病患者的治疗选择。有几种开发的药物用来治疗 I 型和 II 型糖尿病及其血管和神经元并发症, 治疗选择与年龄, 体重, 体质和疾病的临床期有关; 这些药物包括提供线粒体保护的合成物; 额外促进胰岛素产出的合成物; 增强葡萄糖耐受性的合成物, 减少胰岛素需求的合成物以及防止糖尿病性肾病, 微血管损伤, 大血管损伤和神经疾病的合成物。

30

### 线粒体保护

a)多胺的转运部位竞争性抑制异型生物质的摄入，这类有机分子是引起线粒体 DNA 损伤的原因；b)通过压缩 DNA，立体空间上防护 DNA 免受有机分子损害；c)在多胺存在条件下，通过去除游离铜，铁，镍，汞和铅离子，限制线粒体 DNA 损伤；d)诱导金属硫蛋白的基因转录；e)抑制蛋白激酶 C；f)线粒体对钙的重摄取；g)结合与保护还原型谷胱苷肽；h)通过谷胱苷肽诱导鸟氨酸脱羧酶；i)维护氧化还原环境的内稳定；j)通过结合游离铜，抑制超氧化物歧化酶，胺氧化酶。琥珀酸和谷氨酸衍生的多胺可以刺激胰岛素释放。防止线粒体 DNA 受损，维持氧化性磷酸化作用，使线粒体膜免受自由基诱导的损伤从而维持其完整性，以及通过胞吐作用刺激胰岛素分泌或在胰岛素分泌过多的状态下减少胰岛素分泌是治疗糖尿病的重要目标。

### 增加胰岛素释放

琥珀酸多胺可增加三羧酸循环中的琥珀酸和乙酰辅酶 A 的供给，它们刺激胰岛素合成与释放，它们在高浓度葡萄糖下可增加胰岛素产出。谷氨酸多胺通过促进胞吐作用刺激胰岛素释放。

然而对于与胰岛素分泌过多有关的糖尿病类型，则并不希望胰岛素更多的分泌，因为它可能进一步损害  $\beta$  胰岛细胞，这样会引起胰岛淀粉样蛋白沉积，并且导致大血管受损。能增加葡萄糖耐受性但不增加胰岛素产出的试剂对控制该疾病可以是有益的。这样，铬和钒多胺络合物在这方面应有效。

### 肥胖和胰岛素过多症及脂平衡

铬多胺络合物可递送三价铬至其靶标位点，其中在体质指数高于平均值的情况下，它促进葡萄糖耐受性。三价铬多胺络合物可增加葡萄糖耐受性，减少血液胆固醇和甘油三酯，并提高平均体质指数以上的糖尿病患者和患有初期糖尿病的肥胖患者中的高密度脂蛋白。多胺酪氨酸磷酸酶抑制剂和铬多胺组合可保护线粒体，提高葡萄糖耐受

性，加强脂代谢以及碳水化合物代谢的调节。

#### 减少胰岛素需求，碳水化合物吸收以及维持脂平衡

四价钒多胺络合物可用于 I 型和 II 型糖尿病，以达到代谢控制并  
5 减少胰岛素需求。氧钒基多胺络合物可以其阳离子氧钒基 V(IV)形式  
递送钒至组织中，比起以其他盐形式给药，这样所需的钒剂量更少。  
钒可减少糖尿病患者的血糖和 D-3-羟丁酸盐水平，它也可恢复糖尿病  
动物的液体摄取和体重。出现这些代谢效应是因为钒 a)减少 P-烯醇式  
丙酮酸羧基激酶(PEPCK)的转录，这样减少了糖异生；b)减少酪氨酸  
10 转氨酶的基因表达；c)增加葡萄糖激酶的基因表达；d)诱导丙酮酸激  
酶；e)减少线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶 A(HMGCoAS)的基因表  
达；f)减少糖尿病动物肝和胰腺葡萄糖转运蛋白 GLUT-2 的基因表达  
至对照水平；g)通过刺激转录，增加胰岛素敏感的葡萄糖转运蛋白  
GLUT4 的量；h)通过抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP)介导钒的胰岛素  
15 样代谢作用。过氧钒化合物能不可逆地氧化 PTP 催化部位的必需半胱  
氨酸的巯基基团。钒是磷酸盐的结构类似物。钒对胰岛素并不具有生  
长作用和有丝分裂作用，由此可避免胰岛素过多症所致的大血管疾病  
后果，并在由于胰岛素信号传导途径缺陷而致的胰岛素抗性疾病中应  
具有临床价值。钒可模拟胰岛素的作用，恢复 G 蛋白以及腺苷酸环化  
20 酶活性从而增加 cAMP 水平；I)氧钒基离子可通过巨噬细胞抑制一氧  
化氮的产生；j)它具有积极的心脏收缩力作用；k)通过增加肝核因子  
1(HNF1)，钒可恢复患糖尿病动物的白蛋白 mRNA 水平；I)可恢复三  
碘甲状腺氨酸 T3 水平。氧钒基多胺具有保护线粒体的优点，以及调  
节胰岛素信号传导途径的能力，以及对葡萄糖，碳水化合物和脂肪代  
25 谢的作用。它能降低胰岛素需求，这样可克服胰岛素过多症所致的血  
管后果，允许有生存能力的  $\beta$  细胞继续发挥功能，并且施加这些功能，  
与体质指数无关。

#### 糖尿病性肾病

30 较之其他物质能更有效减少蛋白激酶 C 活性的多胺可用于治疗糖

尿病性肾病。在糖尿病性肾病中，蛋白激酶 C 引起凋亡，而多胺减少蛋白激酶 C 活化。引起蛋白激酶 C 过度活化的原因是由于从葡萄糖生成过量的二酰基甘油(DAG)。

- 5           糖尿病的主要组成部分包括线粒体机能障碍，力能学障碍，胰岛素胞外分泌减少，葡萄糖耐受性受损，胰岛素敏感度降低以及后续的碳水化合物和脂肪代谢改变，神经疾病，微血管和大血管并发症，都可以这种类型的化合物进行治疗，尤其通过在一种治疗用化合物中使线粒体保护，蛋白激酶 C 抑制，酪氨酸磷酸酶 1B 抑制和 PPAR  $\alpha$  及 PPAR
- 10            $\gamma$  部分激动剂/部分拮抗剂活性达到最优化。

### 实施例 58

动脉粥样硬化，心肌局部缺血，心肌症和局部缺血

多胺通过如下机制治疗动脉粥样硬化症发作和发展：

- 15           a)通过压缩 DNA，立体空间上防护 DNA 免受有机分子损害；b)在多胺存在条件下，通过去除游离铜，铁，和镉离子，限制线粒体 DNA 损伤；c)诱导金属硫蛋白的基因转录；d)抑制蛋白激酶 C；e)线粒体对钙的重摄取；f)结合与保护还原型谷胱苷肽；g)通过谷胱苷肽诱导鸟氨酸脱羧酶；h)维护氧化还原环境的内稳定；i)通过结合游离铜，抑制超氧化物歧化酶和胺氧化酶。阻止线粒体 DNA 损伤，维持氧化性磷酸化作用，维持正常的低密度脂蛋白:高密度脂蛋白的脂类比例，以及保护线粒体膜的完整性，免受自由基损伤是治疗这些疾病的主要目的。在动脉粥样硬化中，防止低密度脂蛋白的氧化也很重要。
- 20

- 25           上面提到的有关糖尿病治疗的酪氨酸磷酸酶抑制剂多胺和铬多胺对于提高脂蛋白比例，防止动脉粥样硬化斑生成具有作用。PPAR  $\alpha$  可刺激肝脏，心脏和褐色脂肪组织中的脂肪酸代谢，而 PPAR  $\gamma$  可刺激脂肪组织中的脂肪酸代谢，或以甘油三酯形式储存。游离脂肪酸会引起肝脏和肌肉中的胰岛素抗性，并且伴随有肝脏中糖异生的增加。PPAR
- 30            $\alpha$  可与胰岛素发生相互作用。因此可从此处描述的多胺类酪氨酸磷酸

酶抑制剂合成得到作为 PPAR  $\alpha$  和 PPAR  $\gamma$  部分激动剂/部分拮抗剂的酪氨酸磷酸酶抑制剂，并用于治疗糖尿病和动脉粥样硬化。

#### 实施例 59

##### 5 青光眼

多胺通过如下机制治疗青光眼：

- a)在多胺存在条件下，通过去除游离金属，限制线粒体 DNA 损伤；  
b)诱导金属硫蛋白的基因转录；c)调节 NMDA 受体亲和性并且阻断 MK801 离子通道；d)线粒体对钙的重摄取；e)结合与保护还原型谷胱  
10 苷肽；f)通过谷胱苷肽诱导鸟氨酸脱羧酶；g)维护氧化还原环境的内  
稳定；h)对二价金属的非毒性螯合；i)通过结合游离铜，抑制超氧化物歧化酶和胺氧化酶；j)调节 M 神经节细胞中的多胺水平，同时维持  
内源性多胺水平。M 神经节细胞富含色素和金属离子，易产生谷氨酸  
毒性。

15

#### 实施例 60

##### 老年性耳聋

多胺通过如下机制治疗老年性耳聋：

- a)通过压缩 DNA，立体空间上防护 DNA 免受有机分子损害；b)  
20 在多胺存在条件下，通过去除游离铜和铁离子，限制线粒体 DNA 损  
伤；c)诱导金属硫蛋白的基因转录；d)抑制蛋白激酶 C；e)线粒体对钙  
的重摄取；f)结合与保护还原型谷胱苷肽；g)通过谷胱苷肽诱导鸟氨  
酸脱羧酶；h)维持氧化还原环境的内稳定；i)通过结合游离铜，抑制  
超氧化物歧化酶和胺氧化酶。a, b)和 c)阻止了耳蜗中随衰老而增加并  
25 引起耳聋的线粒体 DNA 损伤。

#### 实施例 61

##### 视神经疾病

多胺通过如下机制治疗视神经疾病：

- a)通过压缩 DNA，立体空间上防护 DNA 免受有机分子损害；b)

30

在多胺存在条件下，通过去除游离铜和铁离子，限制线粒体 DNA 损伤；c)诱导金属硫蛋白的基因转录；d)抑制蛋白激酶 C；e)线粒体对钙的重摄取；f)结合与保护还原型谷胱苷肽；g)通过谷胱苷肽诱导鸟氨酸脱羧酶；h)维持氧化还原环境的内稳定；i)通过结合游离铜，抑制超氧化物歧化酶和胺氧化酶；j)中和对线粒体有毒性的试剂。a，b)和c)阻止了线粒体 DNA 的损伤。

### 实施例 62

#### 外周神经疾病

多胺通过如下机制治疗外周神经疾病：

a)通过压缩 DNA，立体空间上防护 DNA 免受有机分子损害；b)在多胺存在条件下，通过去除游离铜和铁离子，限制线粒体 DNA 损伤；c)诱导金属硫蛋白的基因转录；d)抑制蛋白激酶 C；e)线粒体对钙的重摄取；f)结合与保护还原型谷胱苷肽；g)通过谷胱苷肽诱导鸟氨酸脱羧酶；h)维持氧化还原环境的内稳定；i)通过结合游离铜，抑制超氧化物歧化酶和胺氧化酶；j)中和对线粒体有毒性的试剂。a，b)和c)阻止了线粒体 DNA 的损伤。

### 实施例 63

#### 癌症

生成热表明，多胺与钴可形成极端稳定的络合物。钴二高半胱氨酸多胺络合物可与 thioretinaco 具有类似的行为。作为一种无毒的胞内亲电试剂，它会促进 ATP 生成，并且防止由毒素，辐射和癌细胞产生的游离氧类。进一步地，它可减少促进生长因子活性的高半胱氨酸的生成，因此可阻止由癌细胞引起的侵入(invasiveness)和新血管生成(neovascularization)。

### 实施例 64

#### 治疗遗传性线粒体疾病

线粒体缺失，取代，突变会引起以下疾病。这种缺陷在不同病人

身上的表现各不相同。如本发明所示，采用六种线粒体毒素对细胞活力进行研究，多胺可限制对线粒体大分子的损伤。多胺可用于治疗遗传性线粒体缺陷引起的结果。这些遗传性疾病包括：Alpers 综合症，阿尔茨海默氏病，动脉粥样硬化，Barth 氏病，Batten 氏病， $\beta$  氧化紊乱症，肉毒碱缺陷症，心肌症，COX(细胞色素 C 氧化酶缺陷)，糖尿病，青光眼，戊二酸尿症，杭廷顿氏舞蹈病，Kearns-Sayre/CPEO，莱内氏病，利伯氏视神经疾病/LHON，MELAS，线粒体心肌症，线粒体细胞病，线粒体脑肌病，线粒体肌病，视神经疾病，帕金森氏病，外周神经疾病，老年性耳聋，呼吸链紊乱症：综合征I，II，III，IV和/或V，癫痫和中风。

#### 实施例 65

治疗骨质疏松，多发性硬化，类风湿性关节炎和肠炎症疾病

酪氨酸磷酸酶抑制剂，例如原钒酸盐可防止糖皮质激素诱导的骨质疏松症，(Hulley P.A.等 2002)。钒酸盐可刺激成骨细胞的生成，但不影响破骨细胞生成。PPAR  $\gamma$  激动剂可减少实验小鼠中自身免疫的脑脊髓炎，并伴有淋巴细胞浸润减少，髓鞘作用减少，趋化因子和细胞因子表达减少(Feinstein D.L.等 2002)。基于 PPAR  $\gamma$  部分激动剂/部分拮抗剂的多胺可用于治疗 T 细胞介导的免疫疾病。

#### 实施例 66

有机毒素和重金属的解毒剂

这里细菌实验证明了多胺类对于对抗线粒体毒素具有广泛的效应。百草枯会引起人体肺、肝脏和大脑损伤，MPTP/MPP<sup>+</sup>和鱼藤酮则引起帕金森氏病，二氮嗪、链脲霉素和阿脲会引起糖尿病。重金属可加重百草枯和 MPTP 的毒性。重金属通过流行病学方式与一些疾病相关联，例如帕金森氏病和一些癌症。多胺可用于治疗一次和累次接触线粒体损伤的有机物和重金属。

#### 实施例 67

### 放射学用途

用于放射学检验的造影剂包括以下金属的络合物：

三价钆，铁，三价镧系元素，锰，钨在实施例 36，37 和 39 中已有叙述。合成用于人类使用的这些多胺衍生物的基本要求是：化合物  
5 是非离子性的，没有 COO 基团，在分子的各个部位都有 OH 基团，并且是水溶性的。其次，合成物的可能性是：它们可以单体，二聚体，三聚体或四聚体的形式制备，它们可以掺入脂质体中，它们粘度低，它们表现出低的同渗重量摩尔浓度，并且粒径在 0.6-3 微米之间，以避免毛细管栓塞。锰多胺可用于肝脏和胰腺的 MRI 造影剂等用途。可  
10 以使用该络合物的脂质体制剂。铁多胺可用于肝脏 MRI 成像。钆多胺可用于血管造影术，内关节检查和肝胆管 MRI，它的肾毒性很低。

锰(2,2'-二氨基(双-N,N'-奎宁基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub>(实施例 36)可用于  
肝脏和胰腺 MRI 造影剂等用途。可以使用该络合物的脂质体制剂。[铁  
15 (4-氯-2-[(2-{2-[(2-吡啶基甲氨基)苯基]-苯基}氨基)甲基]苯酚)(Cl)<sub>2</sub>Cl(实施例 37)可用于肝脏 MRI 成像。钆(2,2'-二氨基(双-N,N'-吡啶基甲基)联苯)(Cl)<sub>2</sub>Cl(实施例 39)可用于血管造影术，内关节检查和肝胆管 MRI，它的肾毒性很低。

### 引用的参考文献

20 Abraham A.S. Brooks B.A., Eylath U. 补充铬对患有和不患有非胰岛素依赖性糖尿病患者中血糖和脂质的影响。Metabolism: Clin. Exper. (1992) Jul, 41 (7):768-71.

25 Abraham C.R., Driscoll J., Potter H., Van Nostrand W.E., Tempst P. 来自阿尔茨海默氏病大脑的钙活化的蛋白酶在淀粉样 B-蛋白的 N 端切割。Biochem. Biophys. Res. Commun. (1991), 174, 790-96.

30 Abraham C.R., Razzaboni B.L., Sisodia S.S., Koo E.H., Price D.L., Van Nostrand W.E., Papastoitsis G. 通过纯化自阿尔茨海默氏病大脑的

蛋白酶降解 B-蛋白前体的研究。Ann. New York Acad Sci. (1991), 640, 161-65.

5 Abraham C.R., Razzaboni B.I., Papastoitsis G., Picard E., Kanemaru K., Meckelein B., Mucke L. 纯化和克隆能够降解 B 淀粉样前体蛋白的脑蛋白酶。Ann. New York ACAD. SCI. (1992) 674, 174-179.

10 Ahmad F., Azevedo J.L., Cortright R., Dohm G.L., Goldstein B.J. 骨骼肌蛋白-酪氨酸磷酸酶活性中的变化和在胰岛素抗性人类肥胖和糖尿病中的表达。Jour. Clin. Invest. (1997), 100 (2), 449-58.

15 Aime S., Barge A., Delli Castelli D., Fedeli F., Mortillaro A., Nielsen F. U., Terreno E. 顺磁性镧(III)复合物作为 pH-灵敏的化学交换饱和转移(CEST)造影剂在 MRI 上的应用。Magn. Reson. Med. (2002), 47 (4), 639-48.

Akkan A.G., MALAISSE W.J. 给链脲霉素糖尿病大鼠反复脉冲给药琥珀酸单甲酯。Diabetes Res. (1993), 23 (2):55-63.

20 Aldrich, P., Hermann, E.C., Meier, W.E., 抗病毒剂。与 1-金刚胺相关的化合物的结构-活性关系。Jour. Med. Chem., (1971), 14, 535-543.

25 Atmen T. 造影剂:化学结构, 动物毒性和临床副作用的关系。Am J Cardiol. (1990), 66 (14), 2F-8F.

Anand-Srivastava M.B., Mcneill J.H. Yang X.P. 通过硫酸钒治疗, 缺陷性 G-蛋白和腺嘌呤基环化酶/cAMP 信号转导在糖尿病大鼠中的逆转。Molec. Cell. Biochem. (1995), Dec 6-20, 153 (1-2):113-9.

30 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. 扩张性心肌症中的线粒体 DNA 突变和线粒体异常。Amer. Jour. Path. (1998), Nov, 153 (5), 1501-10.
- 5 Arbustini, E; MORBINI, P; PILOTTO, A; Gavazzi, A; Tavazzi, L. 先天性扩张心肌症的遗传学。Herz (2000), May, 25 (3), 156-60.
- Arden S.D., Roep B.O., Neophytou P.I., Usac E.F., Duinkerken G., Devries R.P. Hutton J.C. Imogen 38:一种新型 38-kD 小岛线粒体自身抗原, 被来自新诊断的 I 型糖尿病患者的 T 细胞识别。Jour. Clin. Invest. 10 (1996), 97 (2), 555-61.
- Avignon A., Yamada K., Zhou X., Spencer B., Cardona O., Saba-Siddique S., Galloway L., Standaert M.L., Farese R.V. 蛋白激酶 C 在胰岛素抗性 II 型糖尿病的 Goto-Kakizaki (GK), 肥胖/年老和肥胖/Zucker 大鼠的比目鱼肌和其他组织中的慢性活化。抑制糖原合成的机制。Diabetes (1996), 45 (10), 1396-404.
- 15
- Baekkeskov S., Aanstoot H.J., Christgau S., Reetz. A., Solimena M., Cascalho M., Folli F., Richter-Olesen H. DeCamilli P. 作为 GABA-合成酶的胰岛素依赖性糖尿病的 64K 自身抗原识别成谷氨酸脱羧酶。Nature (1990), 347, 151-56.
- 20
- Baeza I., Ibanez M, Wong C., Chavez P., Gariglio P. 多胺在 DNA 的缩合, 保护, 封装和生物特性中的可能的生命出现前意义。Orig. LifeEvol. Spec. (1992), 21, 225-42.
- 25
- Barefield, K., Wagner, F., 1,4,8,11-四甲基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷, N-四甲基 cyclam 的金属络合物。Inorg. Chem., (1973), 12, 2435-2436.
- 30

Barefield, E.K., Wagner, F., Hodges, K.D., 通过金属离子催化的环化反应合成大环四胺。Inorg. Chem., (1976), 15, 1370-1377.

5 Barrera-Hernandez G., Wanke L.E., Wong N.C. 根皮苷或钒酸处理逆转白蛋白和肝细胞核因子 1 在糖尿病大鼠中的受损的表达。Diabetes (1996), Sep, 45 (9):1217-22.

Barren, G.M.等, 溶解金属还原酯为烷。Jour. Chem. Soc., Perkin 1, (1981), 1501-1509.

10

Beneviste M., Mayer M.L. 精胺对大鼠培养的海马趾神经元的 n-甲基-D-天冬氨酸受体反应的多重影响。Jour. Physiol. (1993), 464, 131-63.

15

Black R.A., Kronheim S., Merriam J., March C., Hopp T.A. 来自人类白细胞的前天冬氨酸蛋白酶切割前白介素-1B。Jour. Biol. Chem. (1989), 264, 5323-26.

20

Blomgren K., Nilsson E., Karlsson J. 在不同兔的器官中的 Calpain 和 calpastatin 水平。Compar. Biochem. Physiol. B. (1989), 93, 403-07.

25

Bonifacio E., Lampasona V., Genovese S., Ferrari M., Bosi E. 蛋白酪氨酸磷酸酶样 IA2 (小岛细胞抗原 512)识别成胰岛素依赖性糖尿病相关的 37/40K 自身抗原和小岛-细胞抗体的靶。Jour. Immunol (1995), 155, 5419-26.

30

Bonifacio E., Lampasona V., Bingley P.J. IA-2 (小岛细胞抗原 512) 是抗 I 型糖尿病相关的酪氨酸磷酸酶自身抗原的体液自身免疫性的初级靶。Jour. Immunol. (1998), 161 (5), 2648-54.

Bonte, CA; MATTHIJS, GL; Cassiman, JJ; Leys, AM. 在耳聋和糖尿病的患者中的斑点性营养不良。 *Retina* (1997), 17 (3):216-21.

5 Boquist L., Ponten E., Sandstroem E. 关于还原型谷胱苷肽和无机磷酸盐的线粒体内浓度, 分离的线粒体与标记的和非标记的阿脲温育的研究。 *Diab. METAB.* (1983), 9, 106-11.

Borg L.A., eide S.J., Anderson A, Hellerstrom C. 阿脲对小鼠胰腺 B-细胞的葡萄糖代谢的体外影响。 *Biochem. Jour.* (1979), 182, 797-802.

10

Borg H., Femlund P., Sundkvist G. 蛋白酪氨酸磷酸酶样蛋白 IA2-抗体加上谷氨酸脱羧酶 65 抗体(GADA)说明自身免疫性, 与在最近诊断为糖尿病的儿童中小岛细胞抗体分析一样频繁。 *Clin. Chem.* (1997), 43 (12), 2358-63.

15

Bradley W. G., Krasin F. 肌萎缩性侧索硬化的病因学的新假设。 *Arch. Neurol.* (1982), 39, 677-80.

20

Borthwick, GM; Johnson, MA; Ince, PG; Shaw, PJ; Turnbull, DM. 在肌萎缩性侧索硬化中的线粒体酶活性:参与线粒体在神经元细胞死亡中的作用。 *Ann. Neurol.* (1999), Nov, 46 (5):787-90.

25

Brabenboer B., Kappelle A.C., Harmers FPT, van Buren T., Erkelens D.W., Gispen W.H. 谷胱苷肽对预防和治疗链脲霉素诱导的糖尿病大鼠的糖尿病性神经疾病的潜在应用。 *Diabetologia* (1992), 35, 813-17.

30

Brantl V., Gramsch C., Lottspeich F., Henschen A., Jager RA., Herz A. 衍生自线粒体细胞色素 b 的新型 opioid 肽:cytrocrophins。 *Eur. Jour. Pharmacol.* (1985), III, 293-94.

Bu, X, Rotter, J.I. Wolfram 综合症:线粒体介导的紊乱? *Lancet*, (1993) Sep 4, 342 (8871):598-600.

5 Burke T. R JR, Ye B., Yan X., Wang S., Jia Z., Chen L., Zhang Z.Y., Barford D. 小分子与蛋白酪氨酸磷酸酶 PTP1B 的相互作用以及它们在抑制剂设计中的应用。 *Biochemistry* (1996A), 35 (50), 15989-96.

10 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-氟丙二酰基)]-L-酪氨酸:用于制备信号转导抑制肽的磷酸酪氨酸基模拟物。 *Jour. Med. Chem.* (1996b) 39 (5), 1021-7.

15 Bush, AI; Pettingell, WH; Multhaup, G; d Paradis, M; Vonsattel, JP; Gusella, JF; Beyreuther, K; Masters, CL; Tanzi, RE. 通过锌快速诱导阿尔茨海姆氏病  $\beta$ -淀粉样形成[参见注释]。 *Science* (1994), Sep 2, 265 (5177):1464-7.

20 Cam M. C., Rodrigues B., Mcneill J.H. 钒和食物限制在链脲霉素糖尿病中的独特的葡萄糖降低和  $\beta$  细胞保护作用。 *Eur. Jour. Endocrin.* (1999), Nov, 141 (5):546-54.

25 Cam M.C., Pederson R. A., Brownsey RW., Mcneill J.H. 在链脲霉素糖尿病性大鼠中口服硫酸钒的长期效果。 *Diabetologia* (1993), 36, 218-24.

Cam M. C. Brownsey, RW, Mcneill, JH. 钒的作用机制:胰岛素模拟剂或胰岛素增强剂? *Can. Jour. Physiol. Pharmacol.* (2000) Oct, 78 (10):829-47.

30 Cameron N.E., Cotter M.A., Maxfield E.K. 抗氧化处理预防外周神

经机能障碍在链脲霉素糖尿病性大鼠中的发展。Diabetologia (1993), 36, 299-304.

5 Cameron N.E., Cotter M.A., Archoibald V., Dines K.C., Maxfield E.K., 抗氧化剂和前氧化剂对非糖尿病性大鼠和链脲霉素糖尿病性大鼠中的神经传导速率, endoneurial 血流和氧压作用的影响。Diabetologia (1994), 37, 449-59.

10 Campbell L., Oxbrow L., Koulmanda M., Hrrison L.C. IFN- $\gamma$  诱导 小岛细胞 MHC 抗原和增强小鼠中的自身免疫, 链脲霉素诱导的糖尿病。Jour. Immunol. (1988), 140 (4), 1111-6.

15 Cardinal J.W., Allan D.J., Cameron D.P. 聚合(ADP-核糖)聚合酶活化决定了菌株对纯系小鼠中链脲霉素诱导的 B 细胞死亡的灵敏度。Jour. Molec. Endocr. (1999), 22, 65-70.

20 Carroll P.B., Moura A.S., Rojas E., Atwater I. 在小鼠胰腺  $\beta$  细胞, 通过包括活化 ATP-灵敏的 K(+)通道的机制, 糖尿病生成剂阿脉增加 K 渗透性。Mol Cell Biochem. 1994 Nov 23; 140 (2):127-36.

Cashman J.R. MPTP(1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)的诱变及其代谢物。Toxicology (1987), 173-82.

25 Castano L., Russo E., Zhou L., Lipes M.A., Eisenbarth G.S. 识别和克隆与 I 型糖尿病相关的颗粒自身抗原(羧肽酶-H)。Jour. Clin. Endocrin Metab. (1991), 73 (6), 1197-1201.

30 Cavanaugh P.F., Pavelic Z.P., Porter C.W. 在 L1210 白血病细胞中, 增强 1,3-双(2-氯乙基)-1-硝基脲诱导的细胞毒性和通过  $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸的 DNA 损伤。Cancer Res. (1984), 44, 3856-61.

Chakrabarti A.K., Banik N., Powers J., Hogan E. 钙活化的中性蛋白酶(CANP)在牛中枢神经系统中的区域性分布和亚细胞分布。 *Neurochem. Res.* (1989), 14, 259-66.

5

Chang D., Kim B., Yun Y., Hur Y., Lee Y., Choi M., Yoon J., Seong J. 肝在猎犬中的超顺磁性氧化铁-增强的核磁共振成像。 *Vet. Radiol. Ultras.* (2002), 43 (L), 37-42.

10

Chen H., Carlson E.C., Pellet L., Moritz, J.T., Epstein P.N. 金属硫蛋白在胰腺  $\beta$  细胞中的过表达降低了链脲霉素诱导的 DNA 损伤和糖尿病。 *Diabetes* 2001 Sep, 50 (9):2040-6.

15

Chen J., Jin K., Chen M., Pei W., Kawaguchi K., Greenberg D.A., Simon R.P. 在病灶短暂局部缺血后早期诊断大脑中 DNA 链断裂:涉及 DNA 损伤在细胞凋亡和神经元细胞死亡中的作用。 *Jour. Neurochem.* (1997), 69, 232-45.

20

Chen, SJ; Bradley, ME; Lee, TC. 化学缺氧引发培养的新生大鼠心肌细胞的程序性死亡:通过钙调节的蛋白酶和蛋白激酶调节。 *Molec. Cellul. Biochem.* (1998), Jan, 178 (1-2), 141-9.

25

Cheung A., Kusari J., Jansen D., Bandyopadhyay D., Kusari A., Bryer-Ash M. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 活性在患有和不患有 II 型糖尿病的肥胖个体的脂肪组织中的显著损伤。 *Jour. Lab. Clin. Med.* (1999), 134 (2), 115-23.

30

Chu P., CC; Huang, CC; Fang, W; Chu, NS; Pang, CY; Wei, YH. 线粒体脑肌病中的外周神经疾病。 *Eur. Neurol.* (1997), 37 (2):110-15.

Chu P., Saito H., Abe K. 多胺促进培养的大鼠海马趾神经元的受损轴突的再生。Brain Res. (1995), 673, 233-41.

5 Clark A; de Koning, EJ; Hattersley, AT; Hansen, BC; Yajnik, CS; Poulton, J. 非胰岛素依赖型糖尿病(NTDDM)中的胰腺病理学。Diabetes Res. Clin. Prac. (1995), Aug, 28 增刊, S39-47.

10 Clayton D. A., Doda J.N., Friedberg E.C. 嘧啶二聚体修复机制在哺乳动物线粒体中的缺陷。Proc. Natl. Acad. Sci. (1974), 71, 2777-81.

Clopath P., Smith V.C., McCully K.S. 由高半胱氨酸导致的生长促进。Science (1976), 373-74.

15 Cohen N., Halberstam M., Shlimovich P., Chang C. J., Shmoon H., Rossetti L. 口服硫酸钒在非胰岛素依赖型糖尿病患者中改善了肝脏和外周胰岛素灵敏度。Jour. Clin. Invest. (1995), Jun, 95 (6):2501-9.

20 Comi, GP; Bordoni, A; Salani, S; Franceschina, L; Sciacco, M; Prella, A; Fortunato, F; Zeviani, M; Napoli, L; Bresolin, N; Moggio, M; Ausenda, CD; Taanman, JW; Scarlato, G. 细胞色素 c 氧化酶亚基 I 在运动神经元疾病患者中的微缺失。Ann. Neurol. (1998), Jan, 43 (1):110-6.

25 Corral-Debrinski, M; Shoffner, JM; Lott, MT; Wallace, DC. 线粒体 DNA 损伤与衰老和冠状动脉粥样硬化心脏病的相关性。Mutat. Res. (1992), Sep, 275 (3-6), 169-80.

Conral-Debnnski M. 人大脑中的线粒体 DNA 缺失:随年龄增长的区域变异性和增加。Nat. Genet. (1992), Dec; 2 (4):324-9.

30 Corral-Debrinski, M; Horton, T; Lott, MT; Shoffner, JM; McKee, AC;

Beal, MF; Graham, BH; Wallace, DC. 线粒体 DNA 缺失水平在阿尔茨海姆大脑中的显著变化。 *Genomics* (1994), Sep 15, 23 (2):471-6.

5 Cotter M.A., Cameron N.E. 在糖尿病大鼠中的神经保护性作用, 预防缺陷性外周神经灌注和传导速率。 *Nauyn Schmiedbergs Arch. Pharmacol.* (1995), 351, 630-35.

10 Craven P.A., Derubertis F.R., Kagan V.E., Melhem M., Studer R.K. 补充有维生素 C 或 E 对糖尿病中蛋白尿, 肾小球 TGF- $\beta$  1 和肾小球大小的影响。 *Jour. Amer. Soc. Nephrol.* (1997), 8, 1405-11.

15 Cui, J; Holmes, EH; Greene, TG; Liu, PK. 在大鼠大脑中实验性中风后, 氧化性 DNA 损伤先于 DNA 断裂。 *Faseb Journal* (2000) May, 14 (7):955-67.

Dawson G., Glaser P. 组织蛋白酶 B 在神经元蜡样色素脂暗褐菌素炎(ceroid lipofuscinosis)中的明显不足可通过过氧化物抑制解释。 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1987), 147, 267-74.

20 Dawson G., Glaser P. Batten 氏疾病中的异常组织蛋白酶 B 活性。 *Amer. Jour. Mec. Genet. 增刊* (1988), 5, 209-20.

den Hertog J. 发育中的蛋白酪氨酸磷酸酶。 *Mech. Devel.* (1999), 95, 3-14.

25 Desreux J.F., Barthelemy P.P. 高稳定镧大环复合物:在搜索新的对比剂用于 NMR 成像中的应用。 *Int. Jour. Rad. Appl. Instrum B.* (1988), 15 (1), 9-15.

30 Diehl S.J., Lehmann K.J., Gaa J., Mcgill S., Hoffmann V., Georgi M.

胰腺损伤的 MR 成像。锰-DPDP 和钆螯合物的比较。Invest. RADIOL. (1999), 34 (9), 589-95.

5 Dixon J.E 蛋白酪氨酸磷酸酶的结构和催化特性。Ann N. Y. Acad. Sci. (1995), 766, 18-22.

Domingo J.L., Gomez M., Sanchez D.J., Llobet JM., Keen, C.L. 钆化合物在糖尿病大鼠中的毒理学:螯合剂对钆累积的作用。Molec. Cell. Biochem. (1995), Dec 6-20, 153 (1-2):233-40.

10

Dotta F., Previti M., Lenti L., Dionisi S., Casetta B., D'Erme M.D., Eisenbarth G.S., Dimario U. GM2-1 胰腺小岛神经节苷脂: 识别和鉴定新型小岛特异性分子。Diabetologia (1995), 38, 1117-21.

15

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. 在 I 型糖尿病中针对胰岛瘤相关的蛋白 2 小岛酪氨酸磷酸酶的 T 细胞介导的自身免疫性。Eur. Jour. ENDOCRINOL. (1999), 141(3), 272-8.

20

Dreyer E.B., Pan Z., Torm S., Lipton S.A. 更大的视网膜神经节细胞对 NMDA 介导的细胞死亡的较高灵敏度。NeuroReport (1994), 5, 629-31.

25 Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A., Podos S.M., Lipton S.A. 在患有青光眼的人和猴的玻璃质体中谷氨酸水平的提升。Arch. Ophthalmol. (1996), 114, 299-305.

Duara R., Lopez-Alberola R.F., Barker W.W. 比较家族式和偶发性阿尔茨海姆氏病。Neurology. (1993), JUL; 43 (7):1377-84.

30

Dubin D.T. 在 *E. Coli* 中谷胱苷肽和多胺之间结合的证据。  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1959), 1 (5), 262-65.

5 Dyer G.D., Dunn J.A., Thorpe S.R. maillard 反应产物在皮肤胶原蛋白 I 糖尿病和衰老中的积累。*Jour. Clin. Invest.* (1993), Jun, 91 (6):2463-9.

Earle K.E., Archer A.G., Baillie, JE. 在口服葡萄糖攻击后的铬的循环和排泄水平:身体质量指数, 血糖过低的药物, 以及存在和缺陷糖尿病的影响。*Amer. Jour. Clin. Nutr.* (1989), Apr, 49 (4):685-9.

10

Ebihara I., Nakamura T., Shimada N., Koide, H. 血浆金属蛋白酶-9(metalloproteinase-9)浓度增加先于微蛋白尿在非胰岛素依赖性糖尿病中的发展[注释在:*Am J Kidney Dis.* (1998), Oct; 32 (4):669-71] *Amer. Jour. Kidney Dis.* (1998) Oct, 32 (4):544-50.

15

Edelstein C., Kaiser M., Piras G., Scanu A. 转化载脂蛋白 A-1 的前体的酶由肝癌细胞系 hep G2 分泌。*Arch. Biochem. Biophys.* (1988), 267, 23-30.

20

Edland S.D., Silverman J. Peskind E.R., Tsuan G.D., Wijsman E., Morris J.C. 在阿尔茨海姆氏病例中痴呆的风险增加:母体遗传的证据。*Neurology* (1996), Jul; 47 (1):254-6.

25

Egawhary, DN; Swoboda, BE; Chen, J; Easton, AJ; Vince, FP. 糖尿病并发症和高血糖症诱导对培养的血管内皮细胞的 mt DNA 的损伤的机制:(1)表征 4977 碱基对缺失和 13 bp 侧翼重复。*Biochemical Soc. Trans.* (1995), Nov, 23 (4), 518S.

30

Eizirik D.L., Welsh N., Niemann A., Velloso L.A., Malaisse W.J. 琥珀酸单甲基酯保护大鼠胰腺小岛分泌潜力免于白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 而

不影响谷氨酸脱羧酶表达或氧化氮产生。FEBS Lett. (1994), 337, 298-302.

5 Englander, EW; Greeley, GH Jr; Wang, G; Perez-Polo, JR; Lee, HM. 在大鼠大脑中的缺氧诱导的线粒体和核 DNA 损伤。Jour. Neurosci. Res. (1999), Oct 15, 58 (2):262-9.

Erickson S.E. 厌氧固氮革兰氏阳性细菌黄色分支杆菌 301 的呼吸系统。Biochim. Biophys. Acta (1971), 245, 63-70.

10

Failla, M.L., Kiser R.A. 在实验性糖尿病中痕量金属的组织含量的变化和胞液分布。Jour. Nutr. (1981), Nov, 111 (11):1900-9.

15

Fantus I.G., Tsiani E. 钒化合物对胰岛素信号传导途径的多功能性作用:优先增强代谢作用对促有丝分裂作用的证据。Molec. Cell Biochem. (1998), May 182 (1-2):109-19.

Fawcett, T.G., Rudich, S.M., Toby, B.H., LaLancette, R.A., Potenza, J.A., Schugar, H.J. 螯合作用治疗的研究。Inorg. Chem. (1980), 19, 940.

20

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. 过氧化物酶体 proliferator-活化的受体- $\gamma$  激动剂防止实验性自身免疫性脑脊髓炎。Ann. Neurol.. (2002), 51 (6), 694-702.

25

Ferrari, R. 线粒体在局部缺血心脏病中的作用。Jour. Cardiovasc. Pharmacol. (1996), 28 增刊 1, S1-10.

30

Fischer, H.R., Hodgson, D.J., Michelsen, K., Pedersen, E., 合成和表征二聚体 Cr(III)复合物二-羟基双[ $\{N,N'$ -双(2-吡啶甲基)-1,3-丙烷二胺}

铬(高氯酸盐, *Inorg. Chim. Acta*, (1984), 88, 143-150.

Forman B.M., Chen J., Evans R.M. 过氧化物酶体 proliferator-活化的受体:配体和活化剂。 *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1996), 804, 266-75.

5

Fram R.J, Mack S.L, George M, Marinus M.G. 在大肠杆菌中通过链脲霉素影响细胞毒性的 DNA 修复机制。 *Mutat Res.* (1989), 218 (2), 125-33.

10

Fram R.J., Marinus M.G., Volkerthi. R. 在用链脲霉素处理后, 在大肠杆菌中的基因表达。 *Mutates.* (1988), 198 (1), 45-51.

Frangioni J.V., Beahm P.H., Shifrin V., Jost C.A., Neel B.G. 非跨膜酪氨酸磷酸酶 PTP-1B 通过 35 个氨基酸 C 端序列固定到内质网上。 *Cell.* (1992), 68 (3), 545-60.

15

Frei B., Winterhalter K.H., Richter C. 从大鼠肝脏线粒体中释放阿脉诱导的钙的机制。 *J Biol Chem.* (1985), 260 (12), 7394-401.

20

Freiberg J.M., Schneider T.R., Streeten D.H. 酿酒酵母对葡萄糖耐受性的影响。 *Ann. Meeting Amer. Diab. Assoc.* (1975)摘要.

Fujiwara T., Horikoshi H. Troglitazone 和相关化合物:糖尿病之外的治疗潜力。 *Life Sci.* (2000) 67 (20:2405-16.

25

Gai W.P., Blumbergs P.C., Blesing W.W. Lewy 神经突的超微结构。 *Mov. DISORD.* (1977), 12, 增刊 1:5.

Gerbitz, KD. 线粒体 DNA 在糖尿病的发病机理中发挥作用吗? *Diabetologia* (1992), Dec, 35 (12), 1181-6.

30

Gilad G., Domay M., Gilad V. 多胺诱导大鼠早熟发育。可能的与生长因子的相互作用。 *Int. Jour. Devl. Neurosci.* (1989), 7 (6), 641-53.

5 Gilad G., Gilad V.H. 在沙鼠前脑中, 多胺可防止局部缺血诱导的神经细胞死亡。 *Exper. Neurol.* (1991), 111, 349-55.

Gilad G.M, Gilad V.H. 新型多胺衍生物作为神经保护剂。 *Jour. Pharm. Exper. Therap.* (1999), 291 (1), 39-43.

10

Goering P.L., Tandon S.K., Klaassen C.D. 在给药螯合剂后, 肝金属硫蛋白在小鼠肝中的诱导。 *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1985), 80, 467-72.

15

Gong J., Xu J., Zhou K., Shen K. 利用 Mn-DPDP-增强的 MR 成像, 外分泌细胞在胰腺增强中的作用。 *Chin. Med. Jour. (ENGL)*. (2002), 115 (9), 1363-6.

20

Goldfine A.B., Simonson D.C., Folli F., Patti, M.E., Kahn C.R. 钒酸盐在人和啮齿动物糖尿病的体内和体外研究。 *Molec. Cell. Biochem.* (1995) Dec 6-20, 153 (1-2):217-31.

25

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. 硫酸钒在患有非胰岛素依赖性糖尿病的人中的代谢作用:体内和体外研究。 *Metabolism: Clin. Experim.* (2000) Mar, 49 (3):400-10.

30

Golub, G., Cohen, H., Meyerstein, D., 通过与饱和叔胺配体在水溶液中的络合使单价铜离子稳定。 *Jour. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1992), 397-398.

Goodwin, A., Lions, F. 四齿螯合化合物。 *Jour. Am. Chem. Soc.*, (1960), 82, 5013-23.

5 Goodman Y., Bruce A.J., Cheng B., Mattson M.P. 在海马趾神经元中雌激素减弱，而肾上腺酮加剧兴奋毒性，氧化性损伤和淀粉样  $\beta$  肽毒性。 *Jour. Neurochem.* (1996), 66, 1836-44.

10 Grankvist, K; Marklund, SL. 两种金属螯合剂对小鼠中阿脉诱导的糖尿病的相反作用。 *Life Sci.* (1983), Dec 19, 33 (25):2535-40.

15 Hagglof B., Hallmans G., Holmgren G., Ludvigsson J., Falkmer S. 在患有胰岛素依赖性糖尿病的年轻病人的血清，血液凝块，毛发和尿中，锌浓度的预期的和回顾的研究。 *Acta Endocrin. (Copenh)* (1983), 102, 88-95.

Haglund B; Ryckenberg, K; Selinus, O; Dahlquist, G. 儿时发作 I 型糖尿病和地下水低浓度锌之间的关系的证据。 *Diabetes Care* 1996 Aug, 19 (8):873-5.

20 Hamakubo T., Kannagi R., Murachi T., Matus A. calpain I 和 II 在大鼠大脑中的分布。 *Jour. Neurosci.* (1986), 6, 3103-11.

25 Hambidge, KM; Rodgerson, DO; O'Brien, D. 在正常儿童和患有幼稚糖尿病的儿童的毛发中的铬浓度。 *Diabetes* 1968 Aug, 17 (8):517-9.

30 Hashimoto N., Goldstein B.J. 通过胰岛素差异调节编码三种蛋白酪氨酸磷酸酶的 mRNAs 的调节以及活化蛋白激酶 C。 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1992), 188 (3), 1305-11.

Haskel Y., Udassin R., Chevion M. 大肠杆菌中 MPP<sup>+</sup>毒性的机械学方面:氧和过氧化氢的作用。Israel Jour. Med. Sci. (1991), 27 (4), 207-12.

5 Hanva M., Rowe R., Lan M.S., Notkins A.L., Pozzilli P., Christie M.R., Leslie R.D. 在预测 I 型糖尿病中, 针对小岛蛋白酪氨酸磷酸酶样分子的抗体的值。Diabetes (1997), 46 (8), 1270-5.

10 Hay, R.W., Gidney, P.M., Lawrance, G.A., 3,7-dithianonane-1,9-二胺的钴络合物。Jour. Chem. Soc., Dalton, (1975), 779-784.

Heyliger C.E., Tahiliani A.G., Mcneill J.H. 钒酸盐对糖尿病大鼠的血糖升高和心脏性能降低的影响。Science (1985), Mar 22, 227 (4693):1474-7.

15 Hougard D.M., Larsson L.I., 在蛋白和肽分泌细胞中多胺的定位和可能的功能。Med. Bio. (1986), 64, 89-94.

20 Hsueh WA. PPAR- $\gamma$  对脉管系统的影响。Jour. Investig. Med. (2001), 49 (1), 127-9.

25 Hulley P.A., Conradie M.M., Langeveldt C.R., Hough F.S., 大鼠中糖皮质激素诱导的骨质疏松症被酪氨酸磷酸酶抑制剂原钒酸钠预防。BONE. (2002), 31 (1), 220-9.

Husain S., Hadi S.M. 在 Cu (II)存在下, DNA 中的链切割被 L-DOPA 诱导。FEBS Lett. (1995), 364, 75-78.

30 Husain S., Hadi S.M. 通过 L-DOPA 和 Cu (II)断裂 DNA:由黑色素和噬菌体灭活导致的断裂。MUTAT Res. (1998), 397, 161-68.

Huyer G., Liu S., Kelly J., Moffat J., Payette P., Kennedy B., Tsaprailis G., Gresser M.J., Ramachandran C. 通过钒酸盐和过钒酸盐抑制蛋白酪氨酸磷酸酶的机制。 *Jour. Biol Chem.* (1997), 272 (2), 843-51.

5

Ikeda Y., Ziv E., Hanse L.L., Busch A.K., Hansen B.F., Shafrir E., Mosthaf L. 通过营养诱导的胰岛素抗性在 *Psammomys obesus* 中的细胞机制:蛋白激酶 C  $\epsilon$  在骨骼肌中的过表达先于 hyperinsulinemia 和高血糖症的发作。 *Diabetes* (1999), 48, A76.

10

Isobe, K; Ito, S; Hosaka, H; Iwamura, Y; Kondo, H; Kagawa, Y; Hayashi, JI. 参与线粒体翻译的因子的核隐性突变对与人皮肤成纤维细胞的年龄相关的呼吸作用缺陷负责。 *Jour. Biol. Chem.* (1998), Feb 20, 273 (8):4601-6.

15

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. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的低分子量, 非磷, 非肽和高度选择性抑制剂的基于结构的设计。 *Jour. Biol, Chem.* (2000), 275 (14), 10300-7.

20

Jiang Z.Y., Zhou Q.L., Eaton J.W., Koppenol W.H., Hunt J.V., Wolff S.P. 醛糖还原酶的螺乙内酰胺抑制剂体外抑制铁-和铜-催化的抗坏血酸盐氧化作用。 *Biochem. Pharmacol.* (1991), Aug 22, 42 (6):1273-8.

25

Johns, DR, Sadun, AA, 古巴流行性眼神经疾病。线粒体 DNA 分析。 *Jour. Neuro-Ophthalmol.*, (1994), Sep, 14 (3):130-4.

30

Karasu C., Dewhurst M., Stevens E.J., Tomlinson D.R., 抗氧化剂处理对链脲霉素糖尿病大鼠的坐骨神经机能障碍的影响; 必需脂肪酸的

比较。Diabetologia (1995), 38, 129-34.

Kawasaki E., Hutton J.C., Eisenbarth G.S. 分子克隆和表征人跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶同系物 phogrin, (一种 I 型糖尿病的自身抗原)。

5 Biochem. Biophys. Res. Commun. (1996), 227 (2), 440-7.

Kelner MJ., Bagnell R, Hale B., Alexander N.M. 通过螯合剂灭活胞内铜-锌超氧化物歧化酶而没有谷胱苷肽贫化和高铁血红蛋白形成。

Free Radical Biol. Med. (1989), 6 (4), 355-60.

10

Kennedy B.P., Ramachandran C. 糖尿病中的蛋白酪氨酸磷酸酶-1B。Biochem. Pharmacol. (2000), 60 (7), 877-83.

Kenner K.A., Hil D.E., Olefsky J.M., Kusari J. 通过胰岛素和胰岛素样因子 I 调节蛋白酪氨酸磷酸酶。Jour. Biol. Chem. (1993), 268 (34), 25455-62.

15

Khan A.U., Dimascio P., Medeiros M.H., Wilson T. 精胺和亚精胺保护质粒 DNA 离子免于被纯态氧诱导的单链断裂。Proc. Natl. Acad. Sci. (1992), 89, 11428-30.

20

Kiefer G.E. U. S.专利 No. 5,385,893 三环聚氮杂大环膦酸, 其复合物和衍生物用作对比剂。

25

Kiefer G. E. U. S.专利 No. 5,462,725. 2-吡啶亚甲基聚氮杂大环膦酸, 其复合物和衍生物用作对比剂。

Kim E.E., Choy Y.C., Domstad P.A., Beihn R., Coupal J., Yonts S., DeLand F.H. 在各种不同的临床条件下利用 Tc-99m TETA 聚苯乙烯树脂的生物空胃时间。Eur. Jour. Nucl. Med.. (1981), 6 (4), 155-8.

30

Kinlaw W.B., Levine A.S., Morley J.E., Silvs S.E., McClain C.J. 在 II 型糖尿病中异常锌代谢。Amer. Jour. Med. (1983), 75, 273-7.

5 Kodama, H; Murata, Y, Litsuka, T; Abe, T. 给药的三乙烯四胺二盐酸盐在人体中的代谢。Life Sciences, (1997), 61 (9):899-907.

Kohen R., Chevion M. 过渡金属加强百草枯毒性。Free Rad. Res. Commun. (1985), 1, 79-88.

10

Kooistra T., Van Hinsbergh V., Havekes L., Jan Kempen H. 体外研究对人前脱辅基蛋白 A-1 转化成脱辅基蛋白 A-1 负责的酶活性的起源和作用位点。FEBS Lett. (1984), 170, 109-13.

15

Kolm-Litty V, Berlo S, BONIFACIO E, Bearzatto M, Engel AM, Christie M, Ziegler AG, Wild T, Endl J. 分离自 I 型糖尿病患者的人单克隆抗体限定了蛋白酪氨酸磷酸酶样 IA-2 抗原中的多个表位。Jour. Immunol. (2000), 165 (8), 4676-84.

20

Koya D., King G. L. 蛋白激酶 C 活化和糖尿病并发症的发展。Diabetes. (1998), 47 (6), 859-66.

Korbashi P., Kohen R., Katzhendler J., Chevion M. 铁介导大肠杆菌中的百草枯毒性。Jour. Biol. Chem. (1986), 261 (27), 12472-476.

25

Korbashi P., Katzhendler J., Saltman P., Chevion M. 锌保护大肠杆菌免于铜介导的百草枯-诱导的损伤。Jour. Biol. Chem. (1989), 264 (15), 8479-82.

30

Kristal B.S., Koopmans S.J., Jackson Y., Ikeno B.J., Park B.J., Yu B.P.

氧化剂介导的阻遏线粒体在糖尿病大鼠中的转录。 *Free Radical Biol. Med.* (1997), 813-22.

5 Krueger N.X., Streuli M, Saito H. 人受体样蛋白酪氨酸磷酸酶的结构多样性和进化。 *EMBO Jour.* (1990), 9 (10), 3241-52.

10 Kruman, II; Culmsee, C; Chan, SL; Kruman, Y; Guo, Z; Penix, L; Mattson, M.P. 高半胱氨酸引发神经元中的 DNA 损伤反应, 所述反应促进细胞调亡和对兴奋毒性的超敏性。 *Journal of Neuroscience* (2000), Sep 15, 20 (18):6920-26.

Krumkalns, E.V., Pfeifer, W., 通过直接胺化 1-溴金刚烷得到金刚烷胺。 *Jour. Med. Chem.*, (1968), 11, 1103.

15 Langsjoen, PH; Folkers, K; Lyson, K; Muratsu, K; Lyson, T; Langsjoen, P. 用辅酶 Q10 对心肌症的有效和安全治疗。 *Klinische Wochenschrift* (1988), Jul 1, 66 (13):583-90.

20 Law R., Meehan W., Xi X., Graf K, Wuthrich D., Coats W., Faxon D., Hsueh W. Troglitazone 抑制血管平滑肌细胞生长和内膜增生。 *Jour. Clin. Invest.* (1998), 98, 1897-1905.

25 Leach CK, Carr NG. 在蓝绿藻项圈藻变种中的电子运输和氧化性磷酸化作用。 *Jour. Gen. Microbiol.* (1970), 64 (1), 55-70.

30 Leclerq-Meyer V., Malaisse W.J., 在 normoglycemic 和 hyperglycemic 大鼠的灌注胰腺中, 胰岛素的琥珀酸二甲酯增强由 D-葡萄糖引起胰岛素释放以及 glimepiride。 *Biochem. PHARMACOL.* (1993), 47, 1519-24.

Lee T.S., Saltsman K.A., Ohashi H. 通过提升葡萄糖浓度活化蛋白激酶 C:糖尿病性血管并发症发展机制的提议。Proc. Natl. Acad. Sci. (1989), Jul; 86 (13):5141-5.

5 Lee, HK; Song, JH; Shin, CS; Park, DJ; Park, KS; Lee, KU; Koh, CS. 外周血中线粒体 DNA 含量的降低先于非胰岛素依赖型糖尿病的发展。Diabetes Res. Clin. Prac. (1998) Dec, 42 (3):161-7.

10 Levay G., Ye Q., Bodell W.J. 通过铜介导的氧化多巴胺和 6-羟基多巴胺形成 DNA 加成物和氧化性碱损伤。Exper. Neurol. (1997), 146, 570-74.

Li L., Dixon J.E. 蛋白酪氨酸磷酸酶的形式, 功能和调节及其参与人疾病。Semin. Immunol. (2000), 12, 75-84.

15

Li Z., Zhao L., Sandler S., Karlsson F.A. 胰腺小岛 I 型 MHC, 胰岛素和 ICA 512 酪氨酸磷酸酶在低剂量链脲霉素诱导的糖尿病小鼠中的表达。Jour. Histochem. Cytochem. (2000), 48 (6), 761-7.

20 Lloyd K. Ionic VS. 非离子造影剂。Radiol Technol. (1994), 66 (1), 57-9.

25 Lovell M.A., Robertson J.D., Teesdale W.J., Campbell J.L., Markesbery W.R. 阿尔茨海姆氏病老年性斑中的铜, 铁和锌。Jour. Neur. Sci. (1998), 158, 47-52.

30 Lu J., Li Q., Xie H., Chen Z.J., Borovitskaya A.E., Maclaren N.K., Notkins A.L., Lan M.S. 第二跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶 IA-2  $\beta$  识别为胰岛素依赖型糖尿病中的自身抗原:37-kDa 胰蛋白酶片段的前体。Proc. Natl. Acad. Sci. (1996), 93 (6), 2307-11.

Lukkarainen J., Kauppinen R.A., Koistinaho J., Halmekyto M., Alhonen L. Janne J. 在过表达人鸟氨酸脱羧酶基因的转基因小鼠中, 大脑能量代谢和立即早期基因诱导后是严重的不完全局部缺血:腐胺不是体内神经毒性的证据。Eur. Jour. Neurosci. (1995), 7 (9), 1840-49.

Lynch J.J., Ferro T.J., Blumenstock F.A. 由蛋白激酶 C 活化介导的内皮细胞白蛋白通透性增加。Jour. Clin. Invest. (1990), Jun; 85 (6):1991-98.

Low, PA; Nickander, KK; Tritschler, HJ. 在试验糖尿病神经疾病中氧化性应激和抗氧化剂处理的作用。Diabetes (1997), Sep, 46 增刊 2:S38-42.

MacDonald M.J., Fahien L.A. 甘油醛磷酸和琥珀酸甲酯。两个“新”的有效的胰岛素促分泌素。Diabetes. (1988), Jul; 37 (7):997-9.

Maechler, P; Wollheim, CB. 在  $\beta$  细胞中葡萄糖刺激胰岛素分泌的线粒体信号。Jour. Physiol. (2000) Nov 15, 529 Pt 1:49-56.

Maedler, K; Spinas, GA; Dyntar, D; Moritz, W; Kaiser, N; Donath, MY. 饱和和非饱和脂肪酸对  $\beta$ -细胞周转和功用的独特作用。Diabetes (2001), Jan, 50 (1):69-76.

Malachowski, M.R., Adams, M., Elia, E., Rheingold, A.L., Kelly, R.S., 利用基于联苯配体对金属络合物强行几何限制。Jour. Chem. Soc., Dalton Trans., (1999), 2177.

Malaisse W.J., Sener A. 琥珀酸在胰腺小岛中的代谢作用和命运。Amer. Jour. Physiol. (1993), Mar; 264 (3 Pt 1):E434-40.

Malaisse W.J., Rassachaert J., Villaneuva-Penacarrillo M.I., Valverde I. 琥珀酸在胰腺小岛中的呼吸, 离子和功能性作用。Amer. Jour. Physiol. (1993), Mar; 264 (3 Pt 1):E428-33.

5

Malaisse, WJ. NIDDM 中的  $\beta$  细胞:给盲人带来光明。Diabetologia (1994), Sep, 37 增刊 2:S36-42.

Marin-Garcia, J; Goldenthal, MJ; Ananthakrishnan, R; Pierpont, ME. 先天性膨胀的心肌症中的 mtDNA 基因的完全序列显示新型错义和 tRNA 突变。Jour. Card. Fail. (2000), Dec, 6 (4), 321-9.

10

Marx N, Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. 过氧化物酶体增殖活化的受体  $\gamma$  活化剂抑制人血管平滑肌细胞中的基因表达和迁移。Circ Res. (1998), 83 (11), 1097-103.

15

Marseigne, I., Roques, B.P., 模拟硫酸化和磷酸化酪氨酸残基的新氨基酸的合成。Jour. Org. Chem., (1988), 53, 3621.

20

Mateo M.C.M., Bustamante J.B., Cantalapiedra M.A.G. 糖尿病中的血清锌, 铜和胰岛素。Biomed. (1978), 29, 56-58.

Matthai W.H. 在选择低渗造影剂时的临床和经济因素。Pharmacoeconomics. (1994), 5 (3), 188-97.

25

Mattson, MP; Culmsee, C; Yu, ZF. 中风中的凋亡和抗凋亡机制。Cell Tissue Res. (2000), Jul, 301 (1):173-87.

Matus A., Green G. 降解脑微管相关蛋白的组织蛋白酶 D 样蛋白酶的年龄相关的增加。Biochemistry (1987), 26, 8083-86.

30

Mccance D.R., Dyer D.G., Dunn J.A., Bailie K.E., Thorpe S.R., Baynes J.W., Lyons T.J. 在胰岛素依赖型糖尿病中 Maillard 反应产物及其与并发症的关系。 *Jour. Clin. Invest.* (1993), Jun 91 (6):2470-8.

5

McCully K.S. 在坏血病，生长和动脉粥样硬化症中的高半胱氨酸代谢。 *Nature* (1971), 23, 391-92.

McCully K.S., Vezeridis M.P., 高半胱氨酸硫代内酯在表皮和基质组织上的组织病理学效果。 *Exp. Molec. Pathol.* (1989), 51, 159-70.

10

McCully K.S., Olszewski A.J., Vezeridis M.P. 动脉粥样化形成中的高半胱氨酸和脂质代谢:高半胱氨酸 thiolactonyl 衍生物, thioretinaco 和 thioretinamide 的影响。 *Atherosclerosis* (1990), Aug, 83 (2-3):197-206.

15

McCully, K.S. Tzanakakis G.N., Vezeridis M.P. 合成的 N-高半胱氨酸 thiolactonyl 衍生物, thioretinaco, thioretinamide 和 thioco 对恶性细胞的生长和乳酸生产的影响。 *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* (1992), Jul, 77 (1):125-8.

20

McCully K.S. 高半胱氨酸的化学病理学。III.细胞功能和衰老。 *Ann. Clin. Lab. Sci.* (1994a), Mar-Apr, 24 (2):134-52.

McCully, K.S. 高半胱氨酸的化学病理学。II.癌发生和高半胱氨酸硫代内酯代谢。 *Ann. Clin. Lab. Sci.* (1994b), Jan-Feb, 24 (1):27-59.

25

McGurk J.F., Bennett M.V., Zukin R.S. 多胺强化对在 *Xenopus* 卵母细胞中表达的 N-甲基-D-aspartat 受体的反应。 *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1990), 87, 9971-74.

30

McLaren G.D. Muir W.A. Kellermeyer R.W. 铁过载紊乱:自然历史, 发病机理, 诊断和治疗。Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. (1982), 19, 205-266.

5 Macdonald M.J. 线粒体甘油-3-磷酸脱氢酶在胰腺小岛中的高含量及其通过二氮嗪的抑制。Jour. Biol. Chem. (1981), 256 (16), 8287-90.

Mecocci, P; Polidori, MG; Mgcgni, T; Cherubini, A; Chionne, F; Cecchetti, R; Senin, U. 对 AD 患者淋巴细胞中的 DNA 的氧化性损伤。Neurology (1998), Oct, 51 (4):1014-7.

10

Mecocci P., MacGarvey U., Kaufman A.E. 对线粒体 DNA 的氧化性损伤表明显著的年龄依赖性变化在人脑中增加。Neurol (1993), 34, 609-16.

15

Mecocci, P; MacGarvey, U; BEAL, MF. 在阿尔茨海姆氏病中对线粒体 DNA 的氧化性损伤。Annals Neurol. (1994), Nov, 36 (5):747-51.

Melby, L. R., 用于选择性螯合过渡金属的聚合物。Jour. Am. Chem. Soc., (1975), 97, 4044.

20

Mezzetti G., Monti MG., Moruzzi M.S. 多胺和蛋白激酶 C 的催化结构域。Life Sci. (1988), 42, 2293-98.

25 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. 通过蛋白酪氨酸磷酸酶 IB 在识别表皮生长因子受体中的序列特异性。Jour. Biol. Chem. (1993), 268 (31), 23634-9.

30 Mizukami, F., 含有六员螯合环的金属络合物。二氯钴(III)与衍生自 2,4-戊二胺的四胺的络合物的制备和结构。Bull. Chem. Soc. Jpn.,

(1975), 48, 1205-1212.

Mikukami, F., 含有六员螯合环的金属络合物。二氯钴(III)与衍生  
自 2,4-戊二胺的四胺的络合物的制备和结构。Bull. Chem. Soc. Jpn.,  
5 (1975), 48, 1205-1212.

Miyako, K; Kai, Y; Irie, T; Takeshige, K; Kang, D. 细胞内线粒体  
DNA 的含量通过通过 1-甲基-4-苯基吡啶盐离子(MPP<sup>+</sup>)降低。Jour. Biol.  
Chem. (1997), Apr 11, 272(125):9605-8.

10

Miyako, K; Irie, T; Muta, T; Umeda, S; Kai, Y; Fujiwara, T;  
Takeshige, K; Kang, D. 1-甲基-4-苯基吡啶盐离子(MPP<sup>+</sup>)选择性抑制线  
粒体 DNA 的复制。Eur. Jour. Biochem. (1999), Jan, 259 (1-2):412-8.

15

de la Monte, SM; Luong, T; Neely, TR; Robinson, D; Wands, JR. 线  
粒体 DNA 损伤作为细胞在阿尔茨海姆氏病中的丧失。Lab. Invest.  
(2000), Aug, 80 (8):1323-35.

20

Montserrat J., Chen L., Lawrence D.S., Zhang Z. 蛋白酪氨酸磷酸  
酶的有效低分子量底物。Jour. Biol. Chem. (1996), 271 (13), 7868-72.

Morgan J.M. 在糖尿病个体中肝的铬含量。Metabolism: Clin. Exper.  
(1972), Apr, 21 (4):313-6.

25

Morris T.W., X-射线造影剂:我们现在何处? 欲往何去? Radiology.  
1993, 188 (1), 11-6.

30

Moruzzi MS, Monti M.G., Piccinini G., Marverti G., Tadolini B. 精  
胺对蛋白激酶 C 与磷脂囊泡结合的影响。Life Sci. (1990), 47 (16),  
1475-82.

Moruzzi MS., MÀRVERH G., Piccinini G., Frassinetti C., Monti MG.  
精胺对蛋白激酶 C 与磷脂囊泡结合所需的钙的影响。International Jour.  
Biochem. Cell Biol. (1995), 27 (8), 783-8.

5

Moruzzi M.S, Piccinini G., Tadolini B., Monti M.G., Barbiroli B.,  
Mezzetti G. 多胺研究进展。多胺对蛋白激酶 C 活化过程的影响。Adv.  
Exp. Med. Biol. (1988), 250:469-80.

10

Moustaid N., sul H.S., 通过分化和三碘代甲腺原氨酸调节脂肪酸  
合成基因在 3T3-L1 细胞中的表达。Jour. Biol. Chem. (1991), 18550-554.

15

Muller H.K., Kellerer M., Ermel B., Muhlhofer A., Obermaier-Kusser  
B., Vogt B., Haring H.U. 通过蛋白激酶 C 抑制剂防止葡萄糖诱导的胰  
岛素受体酪氨酸激酶在大鼠脂肪细胞中的抗性。Daibetes (1991), 1440-  
48.

Naviaux, RK. 线粒体 DNA 紊乱。Eur. Jour. Ped. (2000), Dec, 159  
增刊 3:S219-26.

20

Noto R., Alicata R., Sfogliano L. 铜血在老年性糖尿病中的研究。  
Acta Diabetol. Latina (1983), 20, 81-85.

25

Oberholzer, M.R., Neuburger, M., Zehnder, M., Kaden, T.A., Cu (II)  
和 Ni (II)与四-N-烷基化的 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的络合物中的空间  
结构。Helv. Chim Acta, (1995), 78, 505.

Odawara, M; Yamashita, K. 线粒体基因畸形以及  $\alpha$  -和  $\beta$  -细胞机  
能不良。Diabetes Care (1996), Oct, 19 (10):1166-7.

30

Oetken C, Pessa-Morikawa T, Autero M, Andersson LC, Mustelin T. 在不补偿多胺的细胞中酪氨酸磷酸化作用降低。Exp Cell Res. (1992), 202 (2), 370-5.

5 Oka Y., Katagiri H., Yazaki Y., Murase T., Kobayashi T. 在最初非胰岛素依赖性糖尿病的小岛自身抗体阳性患者中的线粒体基因突变。Lancet (1993), 342, 527-28.

10 Oka, Y. NIDDM-基因标记, 葡萄糖转运蛋白, 葡萄糖激酶以及线粒体基因。Diabetes Res. Clin. Prac. (1994), Oct, 24 增刊, SL 17-21.

Olszewski A.J., McCully K.S. 高半胱氨酸代谢和蛋白和脂质的氧化性修饰。Free Rad. Biol. Med. (1993), JUN, 14 (6):683-93.

15 Ozawa, T. 心肌疾病中的线粒体 DNA 突变。European Heart Journal (1995), Dec, 16 增刊 O, 10-14.

20 Ozawa, T; Hayakawa, M; Katsumata, K; Yoneda, M; Ikebe, S; Mizuno, Y. 易断的线粒体 DNA:帕金森氏病中凋亡神经元细胞死亡的丢失的连接。Biochem. Biophys. Res. COMMUN. (1997), Jun 9, 235 (1):158-61.

25 Palmer J.P., Clemons P., Lyen K., Tatpati O. 在胰岛素处理前胰岛素依赖性糖尿病中的胰岛素抗体。Science (1983), 222, 1337-39.

Papadopoulou, LC; Theophilidis, G; Thomopoulos, GN; Tsiftoglou, AS. 在阿霉素诱导的心肌症的大鼠中线粒体的结构和功能性损伤:抑制细胞色素 c 氧化性 II 基因表达。Biochem. Pharmacol. (1999), Mar 1, 57 (5):481-9.

30

Park, KS; Lee, KU; SONG, JH; Choi, CS; Shin, CS; Park, DJ; KIM, SK; Koh, JJ; Lee, HK. 在健康青年人高血糖夹钳研究期间外周血线粒体 DNA 含有与胰岛素分泌的反比关系。Diabetes Res. Clin. Prac. (2001), May, 52 (2):97-102.

5

Parvez Z., Vik H. 非离子性造影剂和血液凝结。A critical review. Invest. Radiol. (1991), 增刊 1, S103-6; 讨论 S107-9.

Passini N., Larigan J.D., Genovese S., Appella E., Sinigaglia F., Rogge L. 胰岛素依赖性糖尿病中的 37/40-kDa 自身抗原为假定的酪氨酸磷酸酶 IA-2。Proc. Natl. Acad. Sci. (1995), 92 (20), 9412-6.

10

Payton M.A., Hawkes C.J., Christie M.R. 胰岛素依赖性糖尿病中小岛抗原的 37,000-和 40,000-M(r)胰蛋白酶片段与蛋白酪氨酸磷酸酶样分子 IA-2(ICA512)的关系。Jour. Clin. Invest. (1995), 96 (3), 1506-11.

15

Perlmutter L.S., Siman R., Gall C., Seubert P., Lynch G. 大鼠脑中钙活化的蛋白酶“calpain”的超结构和定位。Synapse (1988), 2, 78-88.

20

Pieper A.A., Brat D.J., Krug D.K., Watkins C.C., Gupta A., Blackshaw S., Verma A., Wang Z., Snyder S.H., 聚(ADP-核糖)聚合酶缺陷的小鼠免遭链脲霉素诱导的糖尿病。Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) (1999), 96 (6), 3059-64.

25

Philips M.K., Kell D.B. Paracoccus Denitrificans 中的 NADH 脱氢酶的新型抑制剂。FEBS Lett. (1982), 140 (2):248-50.

30

Posner B.I., Faure R., Burgess J.W., Bevan A.P., Lachance D., Zhang-Sun G., Fantus I.G., Ng J.B., Hall D.A., Lum B.S., Shaver A. 过氧钒化合物。胰岛素模拟物的新的一类有效磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂。

Jour. Biol. Chem. (1994), 269 (6), 4596-604.

Press E.M., Porter R., Cebra J. 来自牛脾的蛋白水解酶组织蛋白酶 D 的分离和特性。Biochem. Jour. (1960), 74, 501-14.

5

Puius Y.A., Zhao Y., Sullivan M., Lawrence D.S., Almo S.C., Zhang Z.Y. 识别蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 中的第二芳基磷酸结合位点:抑制剂设计的范例。Proc. Natl. Acad. Sci. (1997), 94 (25), 13420-5.

10

Quigley H.A. 青光眼中的神经节细胞死亡:病理学概括个体发生学。Aust. NZ J. Ophthalmol. (1995), 23, 85-91.

15

Razzaboni B.L., Papastoitsis G., Koo E.H., Abraham C.R, 来自猴脑的钙刺激的丝氨酸蛋白酶降解 B-淀粉样前体蛋白。Brain Res. (1992), 589, 207-16.

Reaven G.M. 胰岛素抗性在人疾病(综合症 X)中的作用:扩大的定义。Ann Rev. Med. (1993), 44, 121-31.

20

Reul, B.A., Amin S.S., Buchet, J.P., Ongemba L.N., Crans D.G., Brichard S.M. 钒与有机配体的复合物对葡萄糖代谢的影响:糖尿病大鼠中的对比研究。Brit. Jour. Pharmacol. (1999) Jan, 126 (2):467-77.

25

Reusser F. 链脲霉素的作用方式。Jour. Bacteriol. (1971), 105 (2), 580-8.

Rose C., Camus A., Schwartz J. C. 丝氨酸肽酶对大脑中的内源性肠促胰酶肽的灭活负责。Proc. Natl. Acad. Sci. (1988), 85 (21), 8326-30.

30

Rose C., Camus A., Schwartz J. 通过丝氨酸肽酶抑制剂保护从大

脑切片中释放的内源性肠促胰酶肽。Neuroscience (1989), 29 (3), 583-94.

5 Rosenkranz H.S., Carr H.S. 亚硝基甲基脲和链脲霉素作用的差异。Cancer Res. (1970), (1), 112-7.

Sadun, A. 获得性线粒体损伤作为视神经疾病的理由。Trans. Amer. Ophthalmol. Soc. (1998), 96:881-923.

10 Ross W.E., Block E.R., Chang R.Y. 哺乳动物细胞中百草枯-诱导的损伤。Biochem. Biophys. Res. Commun. (1979), 4, 1302-08.

Scanu A.M. 生源论中的前载脂蛋白转化酶和高密度脂蛋白早期事件。Amer. Heart Jour. (1987), 113, 527-33.

15

Schapira, AH. 帕金森氏病中线粒体机能不良的证据--评价。Movement Disorders (1994), Mar., 9 (2):125-38.

20 Schapira, AH. 神经变性紊乱中的线粒体机能不良。Biochim. Biophys. Acta (1998), Aug 10, 1366 (1-2):225-33.

Schmitz C; Axmacher B; Zunker U; Korr H. DNA 损伤和线粒体 DNA 合成在小鼠大脑中与年龄相关的变化。Acta Neuropath. (1999), Jan, 97 (1):71-81.

25

Schmitz-Pfeiffer C., Browne C.L., Oakes N.D., Watkinson A., Chisholm D.J., Kraegen E.W., Biden T.J. 蛋白激酶 c 同工酶  $\theta$  和  $\epsilon$  的表达和细胞定位的改变与高脂肪饲喂的大鼠骨骼肌中的胰岛素抗性相关。Diabetes (1997), 46, 169-78.

30

Schroeder H.A. 钒, 铬和心血管疾病。Circulation 1967 Mar, 35 (3):570-82.

5 Schroeder H.A. 铬缺陷作为动脉粥样硬化的因素。Jour. Chronic Dis. (1970), 23, 123-42.

10 Seghieri G., Gironi A., Mammini P., Alviggi L., De Giorgio L.A., Bartolomei G., Ignesti G., Franconi F. IDDM 患者中的红细胞亚精胺水平。Diab. Care. (1992), (4), 543-5.

15 Seghieri G., Gironi A., Niccolai M., Mammini P., Alviggi L., De Giorgio L.A., Caselli P., Bartolomei G. 患有胰岛素依赖性糖尿病和微脉管并发症的患者中血清亚精胺氧化酶活性。Acta Diabetol. Lat. (1990), (4), 303-8.

20 Seidman MD; Khan MJ; Bai U, Shirwany N; Quirk WS. 线粒体代谢物对衰老和与年龄相关的听力丧失的生物活性。Amer. Jour. Otol. (2000), Mar, 21 (2):161-7.

25 Serradas P., Girox M.H., Saulnier C., 线粒体脱氧核糖核酸含量在胰岛素依赖性糖尿病的遗传模型 Goto-Kakizaki 大鼠的成熟但不是胎儿的胰腺小岛中特异性降低。Endocrinology (1995), 136, 5623-31.

30 Sherry A.D. U.S.专利 No. 5,188,816 利用聚氮杂大环化合物和 MRI 对金属离子进行胞内测定。

Sherry A.D.等 U.S.专利 No. 5,342,606. 聚氮杂大环化合物用于络合金属离子。

35 Sherry A.D.等 U.S.专利 No. 5,362,476 MRI 的磷酸烷酯聚氮杂大

环螯合物。

Sherry A.D.等 U.S.专利 No. 5,630,997. 磷酸化聚氮杂大环化合物用于络合金属离子。

5

Shoffner, JM; Brown, MD; Torroni, A; Lott, MT; Cabell, MF; Mirra, SS; Beal, MF; Yang, CC; Gearing, M; Salvo, R 等 在阿尔茨海姆氏病和帕金森氏病患者中观察到的线粒体 DNA 变体。Genomics (1993), Jul, 17 (1):171-84.

10

Sjoholm A. 多胺在调节增殖和通过胰岛素分泌的细胞产生激素中的作用。Am J Physiol. (1993), 264 (3 Pt 1), C501-18.

15

Smith M.A., Harris P.L., Sayre L.M., Perry G. 阿尔茨海姆氏病中的铁积累为氧还生成的自由基的来源。Proc. Natl. Acad. Sci. (1997), 94, 9866-9868.

Snyder R.D. 在多胺贫化的 HeLa 细胞中抑制 X-射线诱导的 DNA 链断裂修复。Int. Jour. Radiat. Biol. (1989), 15 (5), 773-79.

20

Soong N.W., Hinton D.R., Cortopassi G.和 arnheim N. 在成人脑中特异体细胞线粒体 DNA 突变的镶嵌性。Nat. Genet. (1992), Dec; 2 (4):318-23.

25

Spinosa D.J., Kaufmann J.A., Hartwell G.D. 血管造影术和介入放射学中的钆螯合物:对碘化造影剂的有用替代物用于血管造影术。Radiology. 2002 223 (2), 319-25; 讨论 326-7.

30

Steinke J., Soeldner J.S. 二氮嗪在正常个体, 糖尿病患者和器官性低血糖症患者中的代谢作用。Ann. New York Acad. Sci. (1968), 150

(2), 326-36.

Strout H.V., Vicario P.P., Biswas C., Saperstein R., Brady E.J., Pilch P.F., Berger J. 链脲霉素糖尿病大鼠的钒酸处理恢复胰岛素反应葡萄糖转运蛋白在骨骼肌中的表达。Endocrin. (1990), 126, 2728-32.

Sucher N.J., Lipton S.A., Dreyer E.B., (1997), Molecular pathology of 谷氨酸毒性在视网膜神经节细胞的分子病理学。Vision Res. (1997), 37, 3483-93.

10

Suzuki Y., Kadowaki H., Atsumi Y., 胰岛素肌萎缩的情形与 3243 线粒体 tRNA(Leu UUR)突变相关以及用辅酶 Q10 的成功治疗。Endoc. Jour. (1995), 42, 141-45.

15

Suzuki S; Hinokio Y; Komatu K; Ohtomo M; Onoda M; Hirai S; Hirai M; Hirai A; Chiba M; Kasuga S; Akai H; Takahashi T., Hiratani K, Kimura E., N<sub>2</sub>-结合的单核 Ru(II)叔多胺络合物。Chemistry Letters, (1993), 1329-1332.

20

Swoboda BE; Egawhary DN; Chen J; Vince FP. 糖尿病性并发症和对培养的血管内皮细胞的 mt DNA 进行高血糖症诱导的损伤的机制:(II) 蛋白激酶 C 的参与。Biochem. Soc. Trans. (1995), Nov, 23 (4):519S.

Tagami M., Ikeda K., Yamagata K., Nara Y., Fujino H., Kubota A., Numano F., Yamori Y. 维生素 E 预防由大脑局部缺血和中风倾向的自发高血压大鼠中的再灌注引起的海马趾神经元的凋亡。Lab. Invest. (1999), 79, 609-15.

Tappia P.S., Sharma R.P., Sale G.J., 通过来自人胎盘的两个主要亚型的蛋白酪氨酸磷酸酶进行自磷酸化胰岛素以及表皮生长因子受体的

30

脱磷酸化作用。Biochem. Jour. (1991), 278, 69-74.

Tasker R.C., Sahota S.K., Cotter F.E., Williams S.R. 早期局部缺血后丹曲林诱导改善神经元大鼠脑切片中的聚(ADP-核糖)聚合酶相关的生物能衰竭。Jour. Cereb. Blood Flow Metab. (1998), 18, 1346-56.

Tonks N.K., Diltz C.D., Fischer E.H. 识别人胎盘的主要蛋白酪氨酸磷酸酶。Jour. Biol Chem. (1988), 263 (14), 6731-7.

Tontonoz P., Nagy L., Alvarez J.G., Thomazy V.A., Evans R.M., PPAR  $\gamma$  促进单核细胞/巨噬细胞分化和氧化的LDL的吸收。Cell. (1998), 93 (2), 241-52.

Toyota, T. 对线粒体 DNA 的氧化性损伤及其与糖尿病并发症的关系。Diabetes Res. Clin. Prac. (1999), Sep, 45 (2-3):161-8.

Trachtman H., Futterweit S., Maesake J. 牛磺酸改善了大鼠慢性链脲霉素诱导的糖尿病性肾病。Amer. Jour. Physiol. (1995), 269, F429-F438.

Trembleau S, Penna G, Gregori S, Magistrelli G, Isacchi A, Adorini L. 早期 TH1 在未灌注的非肥胖糖尿病小鼠中对 I 型糖尿病中自身抗原酪氨酸磷酸酶样胰岛瘤相关蛋白 2 的反应。Jour. Immunol. (2000), 165 (12), 6748-55.

Tsuji A., Sakurai H. 氧钒基离子抑制从链脲霉素诱导的糖尿病性小鼠的腹膜巨噬细胞中产生氧化氮。Biochem. Biophys. Res. Commun. (1996), Sep 13, 226 (2):506-11.

Uchigata Y., Yamamoto H., Kawamura A., Okamoto H. 通过过氧化

- 物歧化酶，催化酶和聚(ADP-核糖)合成酶抑制剂防止阿脉和链脲霉素诱导的小岛 DNA 链断裂和防止前胰岛素生物合成的抑制。 *Jour. Biol. Chem.* (1982), 257, 6084-88.
- 5 Uemura, S; Matsushita, H; LI, W, Glassford, AJ; Asagami, T; Lee, KH; Hamson, DG; Tsao, PS. 糖尿病增强血管基质金属蛋白酶活性:氧化性应激的作用。 *Circul. Res.* (2001), Jun 22, 88 (12):1291-8.
- 10 Umeda S; Muta T; Ohsato T; Takamatsu C; Hamasaki N; Kang D. 人 mt DNA 的 D-环结构直接被一种诱导帕金森氏病毒素 1-甲基-4-苯基吡啶盐离子(MPP<sup>+</sup>)稳定。 *Eur. Jour. Biochem.* (2000), Jan, 267 (1):200-6.
- 15 Uriu-Hare J.Y., Stern, J.S., Keen C.L. 糖尿病对大鼠中母体和胎儿的锌和铜金属蛋白的分子定位的影响。 *Trace Element Res.* (1988), Dec, 18:71-9.
- 20 Van Alphen J. 关于脂族多胺 III. *Jour. Rec. Trav. Chim.* (1936), 55, 835-40.
- 25 Valera A., Rodriguez-Gil T.E., Bosch F. 钒酸盐处理恢复对糖尿病大鼠肝中葡萄糖和酮体代谢至关重要的酶基因的表达。 *Jour. Clin. Invest.* (1992), 92, 4-11.
- 30 Van Gaal L.F., Vansant G.A. De Leeuw I.H. 止血法和内脏脂肪。肥胖研究进展 8。 Guy-Grand B., Ailhaud G. (编辑) London: John Libbey & CO., 1999, 577-85.
- 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. 在正常大鼠中用钆螯合物进行动力学成像:由于磁易感性作用的对比。 *Magn. Reson.*

Med. (1988), 6 (2), 164-74.

Vicent D., Villaneuva-Penacarillo M.L., Valverde I., Malaisse W.J.  
通过琥珀酸甲酯在麻醉大鼠中增强 glibenclamide 的促胰岛作用。Med.  
5 Sci. Res. (1993), 21, 517-18.

Walchli S., Colinge J., Hooft Van Huijsduinen R. 代谢：示踪蛋白  
酪氨酸磷酸酶基因族源从人到果蝇(*Drosophila melanogaster*)以及美丽  
10 线虫(*Caenorhabditis elegans*)基因组。Gene. (2000), 253 (2), 137-43.

Wallace, D.C. 线粒体遗传学:衰老和变性病的范例? Science  
(1992), May 1, 256 (5057):628-32.

Wang C. Mangafodipir 三钠(MnDPDP)-增强的核磁共振成像肝脏  
15 和胰腺。Acta Radiol. 增刊 (1998), 415:1-31.

Wei Y.H., Kao S.H. 在人衰老中的线粒体 DNA 突变和脂质过氧化  
作用。营养剂和基因表达。Berdanier C. D.编 Boca Raton FL: CRC Press,  
(1996); pp 165-88.

20 Wen G., Zhang X.L., Chang RM., XIA Q., Cang P., Zhang Y. 超顺磁  
铁氧化物(Feridex)-增强的 MRI 用于诊断病灶肝损害。Di Yi Jun Yi Da  
Xue Xue Bao. (2002), 22(5), 451-2.

25 Welsh N., Sjöholm A., 在分离的小鼠胰腺小岛中多胺和胰岛素生  
产。Biochem. Jour. 1988), 252 (3), 701-7.

Welsh N. 多胺在葡萄糖刺激的胰岛素基因表达中的作用。  
30 Biochem. Jour. (1990), 271, 393-97.

Whitaker J.N., Seyer J. 分离和识别牛脑组织蛋白酶 D. *Jour. Neurochem.* (1979), 32, 325-33.

5       Wo L.C., Yuen V.G., Thompson K.H., Mcneill J.H., Orvig C. 氧钒基-缩二胍复合物作为潜在的协同胰岛素模拟物。 *Jour. Inorg Biochem.* (1999), 76 (3-4), 251-57.

Wolf G. 脂细胞分化被配体到核过氧化物酶体增殖活化的受体的前列腺素调节。 *Nutr Rev.* (1996), 54 (9), 290-2.

10

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. 在新型 11-芳基苯并[b]萘并[2,3-d]咪唑和 11-芳基苯并[b]萘并[2,3-d]噻吩的 ob/ob 小鼠模型中, PTP1B 抑制和抗高血糖活性。 *J Med Chem.* 1999 Aug 26; 42 (17):3199-202.

15

Yamamoto H., Uchigata Y., Kamoto H. 在胰腺小岛中链脲霉素和阿脲诱导 DNA 链断裂和聚(ADP-核糖)合成酶。 *Nature* (1981a), 294, 284-86.

20

Yamamoto H., Uchigata Y., kamoto H 通过体内给药阿脲或链脲霉素 DNA 链在胰腺小岛中断裂。 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1981B), 103, 1014-20.

25

Yang, J; Cherian, MG.; 金属硫蛋白对链脲霉素诱导的糖尿病大鼠的保护性作用。 *Life Sci.* (1994), 55 (1):43-51.

30

Yoshimoto, S; Sakamoto, K; Wakabayashi, I; Masui, H. 在有中风倾向的自发高血压和链脲霉素诱导的糖尿病的大鼠中铬给药对葡萄糖耐受性的影响。 *Metabolism: Clin. Exper.* (1992), Jun, 41 (6):636-42.

Yu Z.F., Bruce-Keller A.J., Goodman Y., Mattson M.P. 尿酸保护神经元免于细胞培养物的兴奋毒性和代谢伤害以及免于体内病灶局部缺血脑损伤。 *Jour. Neurosci. Res.* (1998), 53, 613-25.

5

Zasloff K Williams Ji, Chen Q, Anderson M, Maeder T, Holroyd K, Jones S, Kinney W, Cheshire K, Mclane M. 来自鲨鱼的精胺偶联的胆固醇代谢物具有有效的食欲抑制和抗糖尿病特性。 *Int J Obes Relat Metab Disord.* (2001), 25 (5), 689-97.

10

Zeviani, M; Mariotti, C; Antozzi, C; Fratta, Gm; Rustin, P; Prella, A. 心肌症中 oxphos 缺陷和线粒体 DNA 突变。 *Muscle and Nerve* (1995), 3, S170-4.

15

Zeviani M., Amati P., Comi G., Fratta G., Mariotti C., Tiranti V. 检索影响线粒体基因组的结构完整性的基因。 *Biochim. Biophys. Acta* (1995), 1271, 153-58.

20

Zhang J., Pieper A., Snyder S.H. 聚(ADP-核糖)合成酶活化:神经毒性 DNA 损伤的早期指标。 *Jour. Neurochem.* (1995), 1411-14.

Zhang Z. 蛋白酪氨酸磷酸酶:生物功能, 结构特征和催化机制。 *Crit Rev Biochem Mol Biol.* (1998), 33 (1), 1-52.

图1

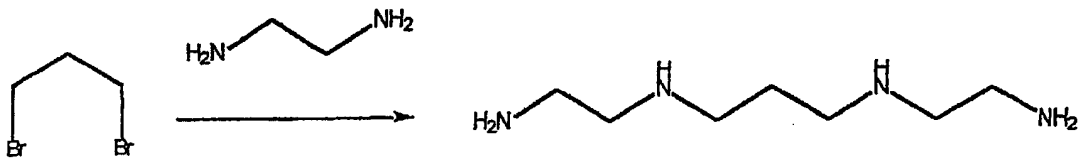


图2

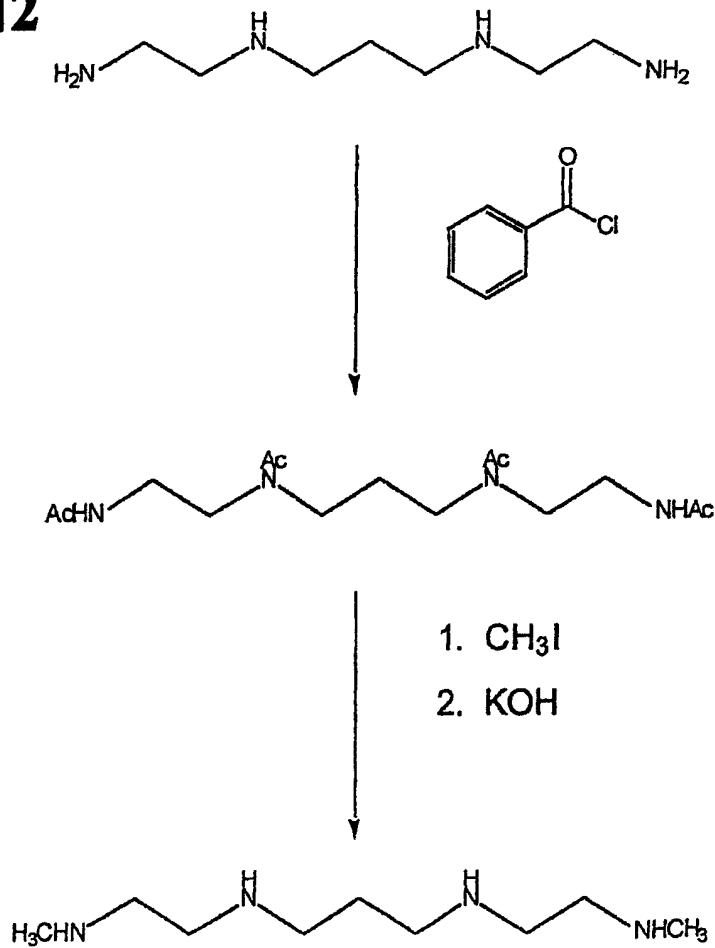


图3

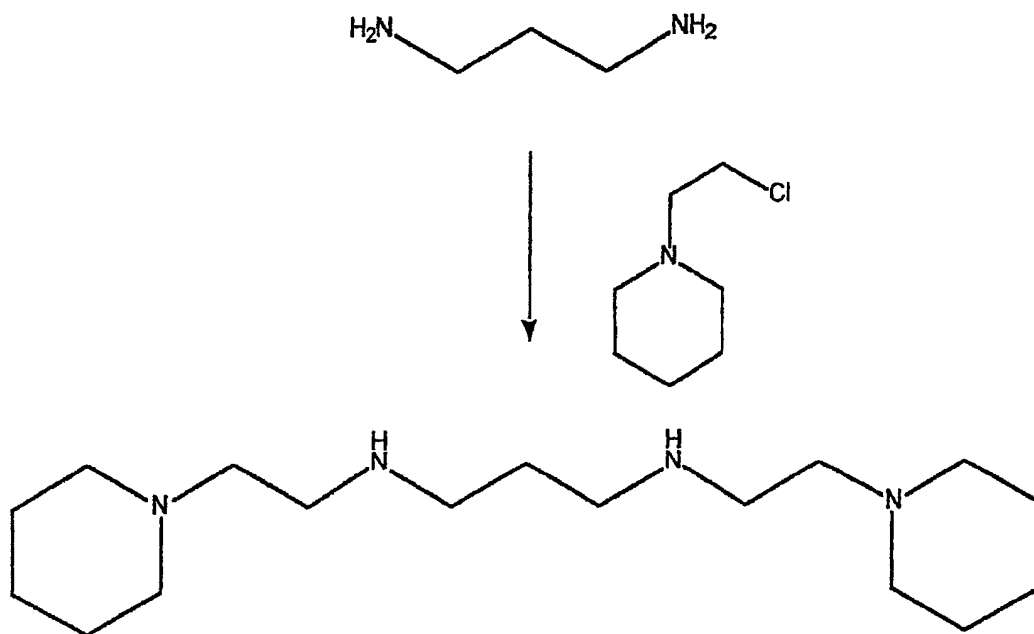


图4

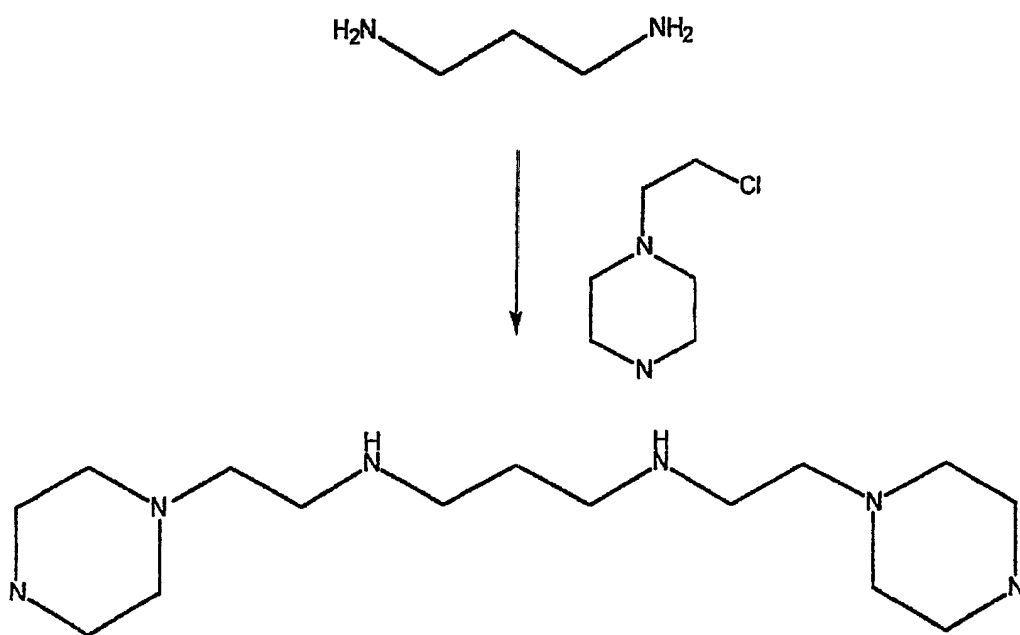


图5

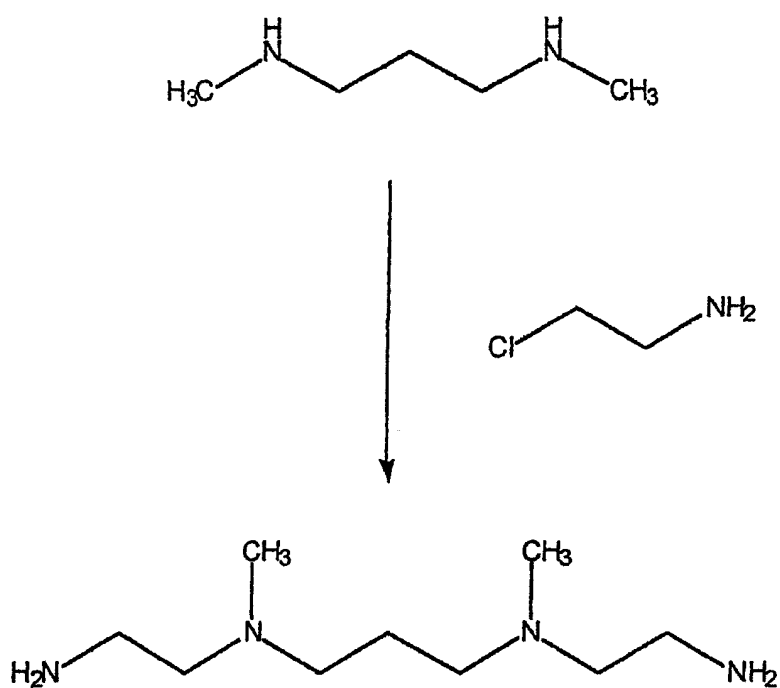


图6

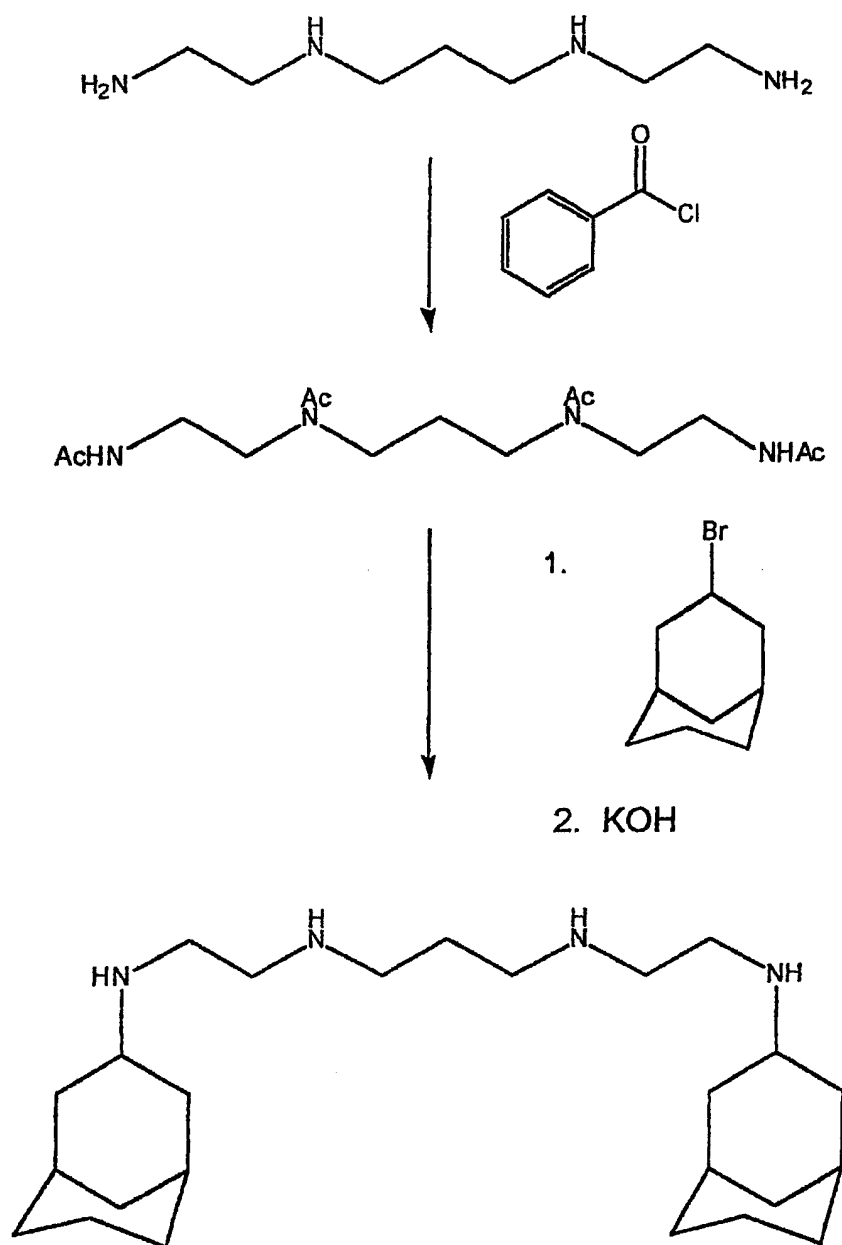


图7

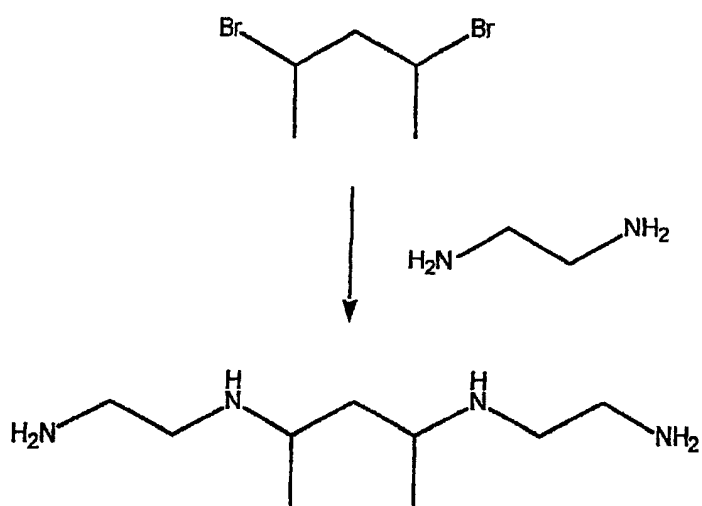


图8

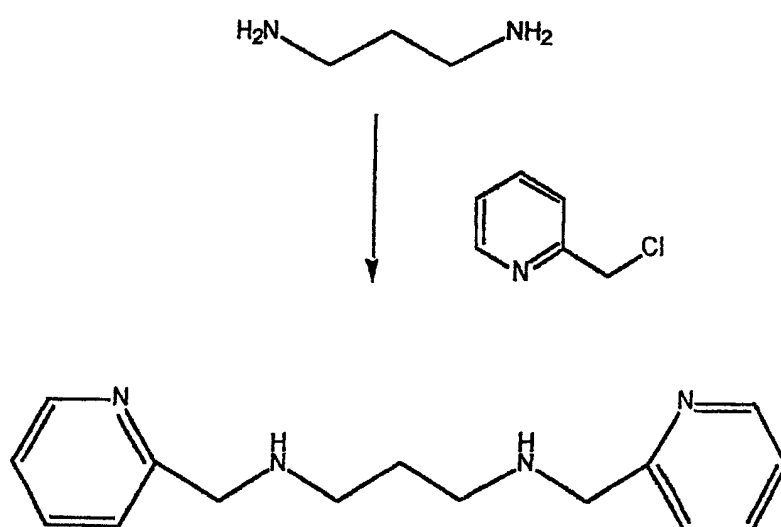




图11

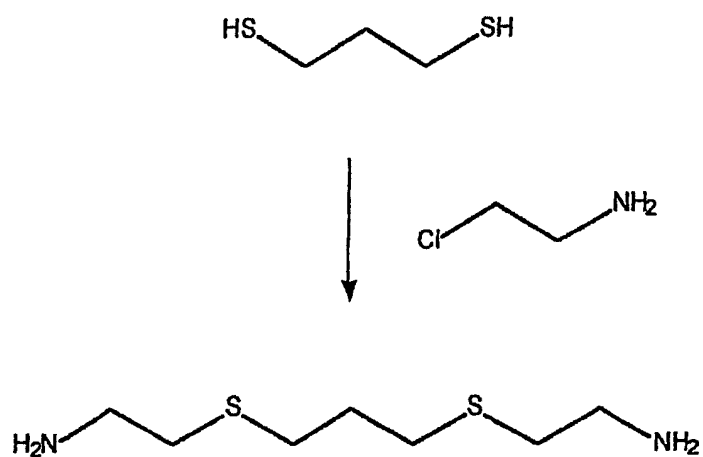


图12

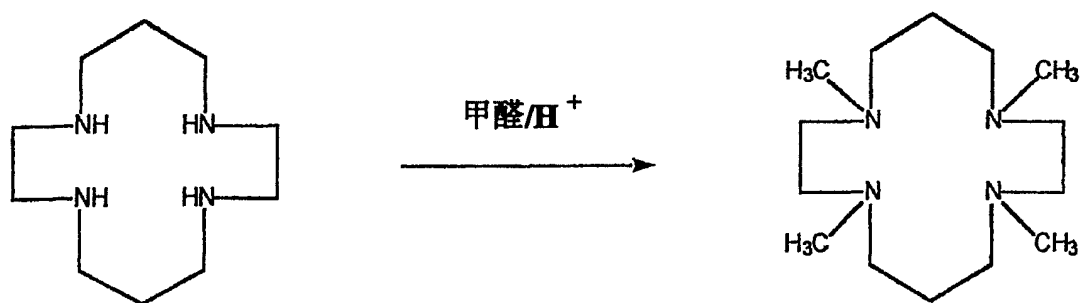


图13

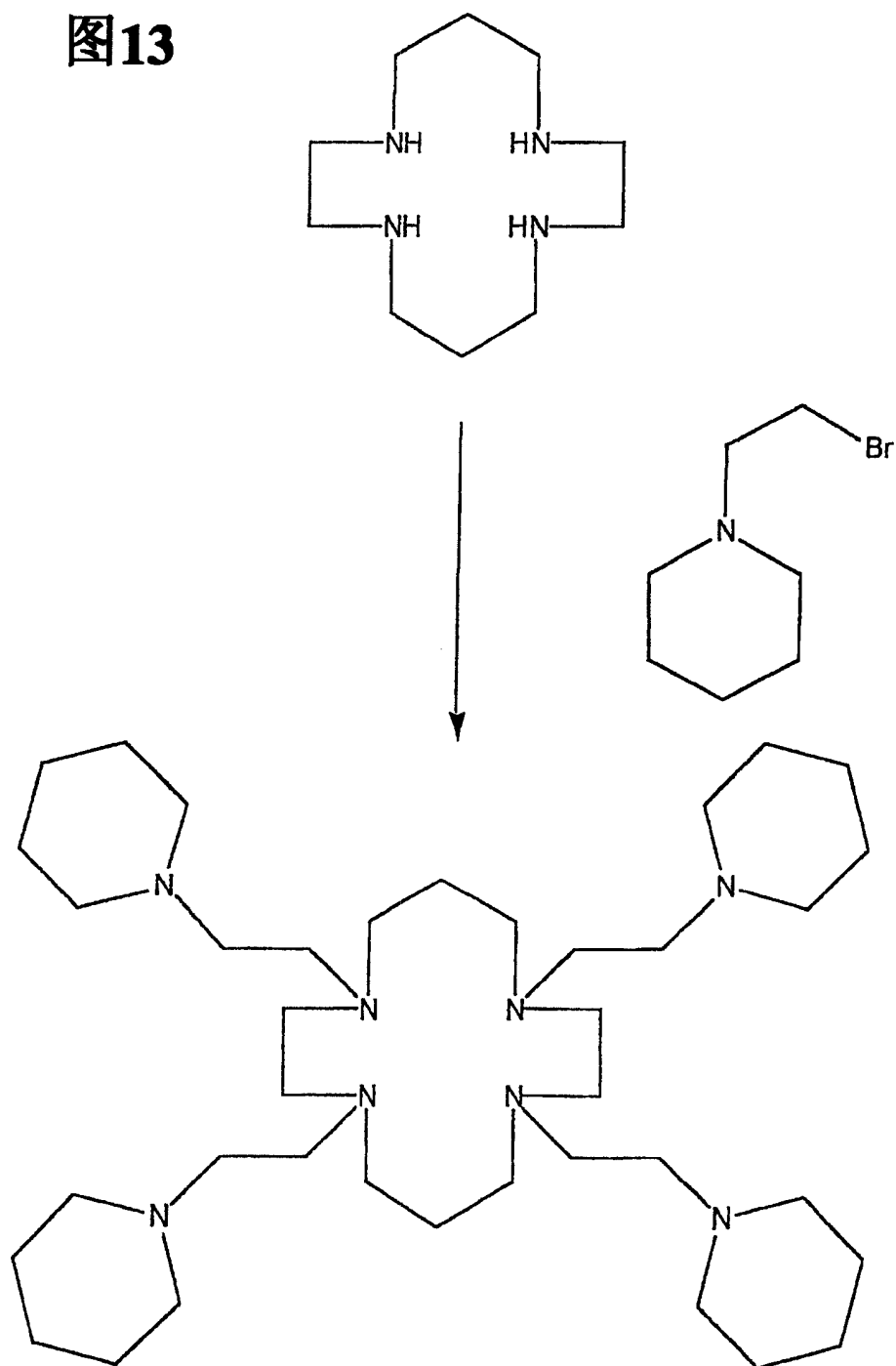


图14

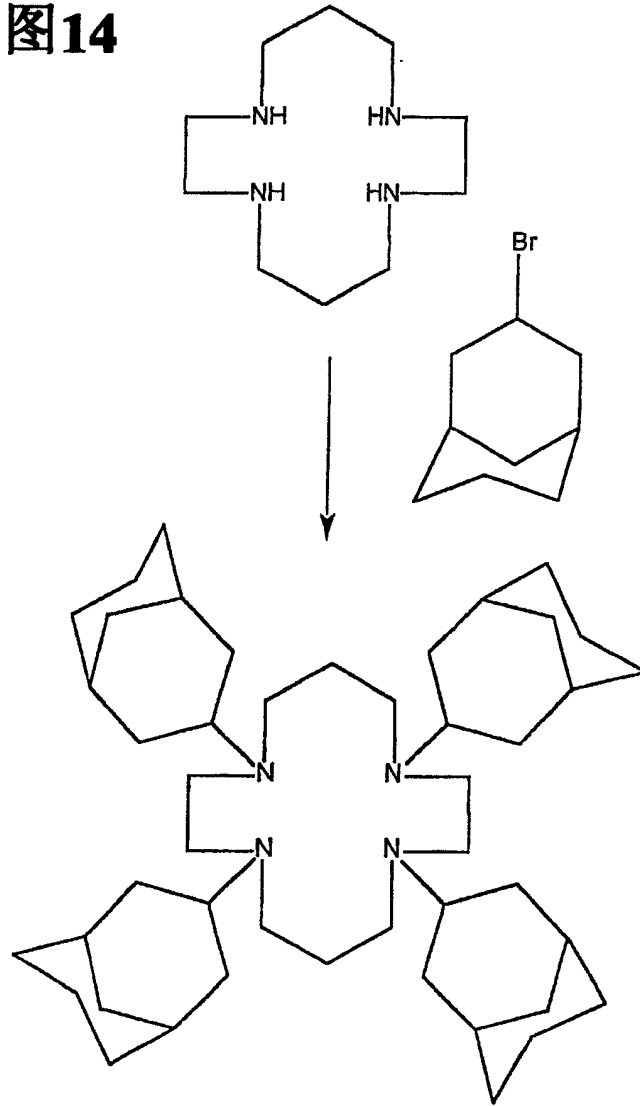


图15

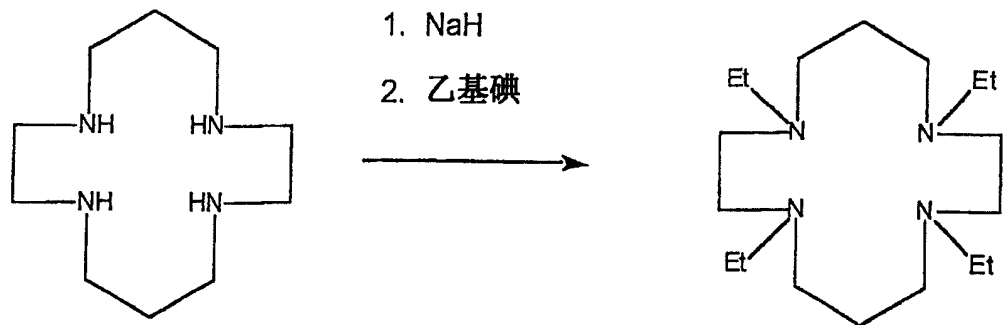


图16

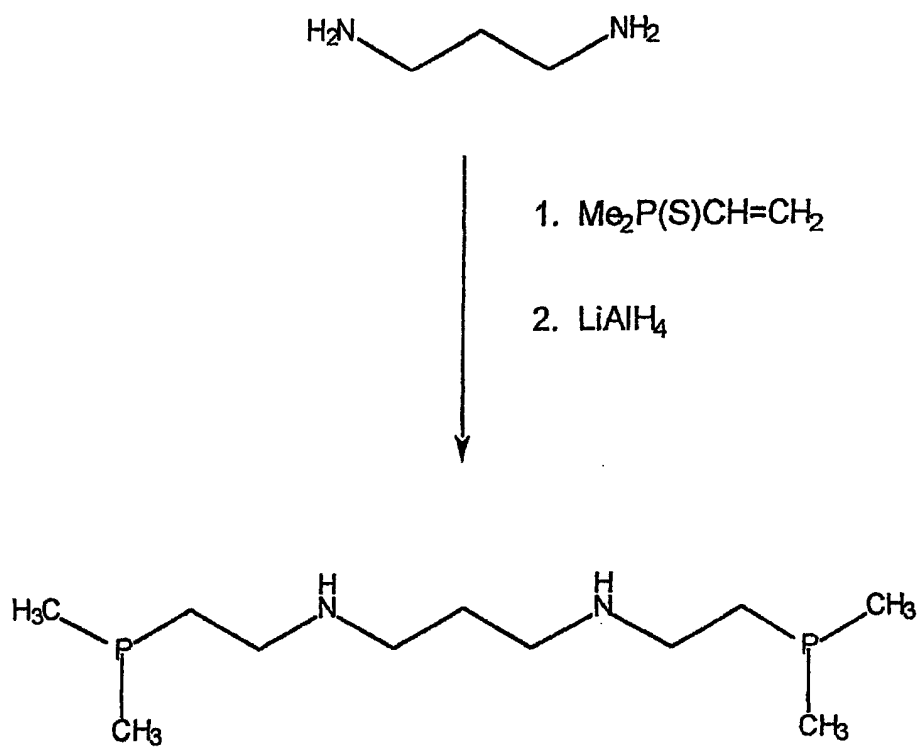
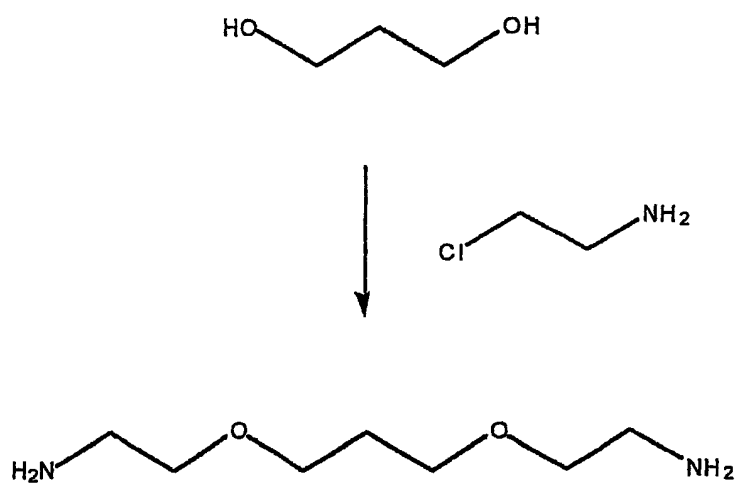


图17



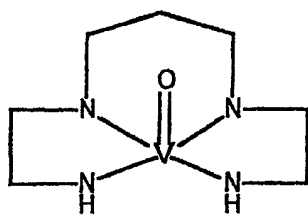
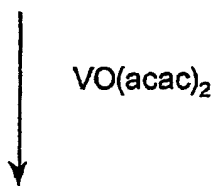
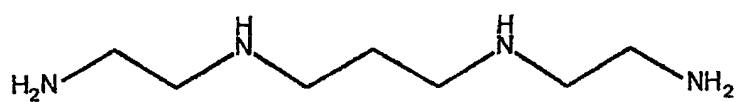
**图18**

图19

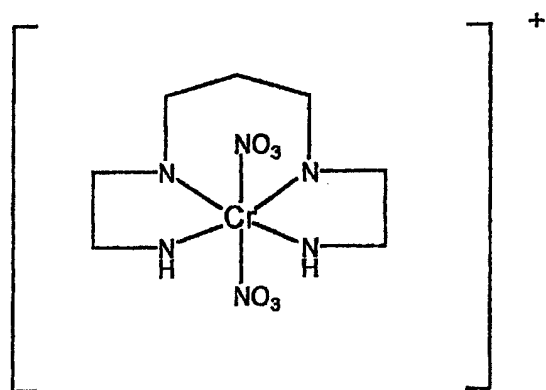
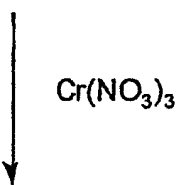
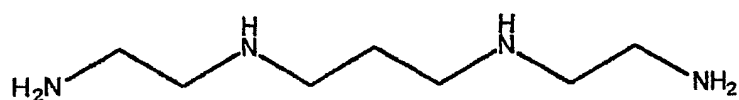


图20

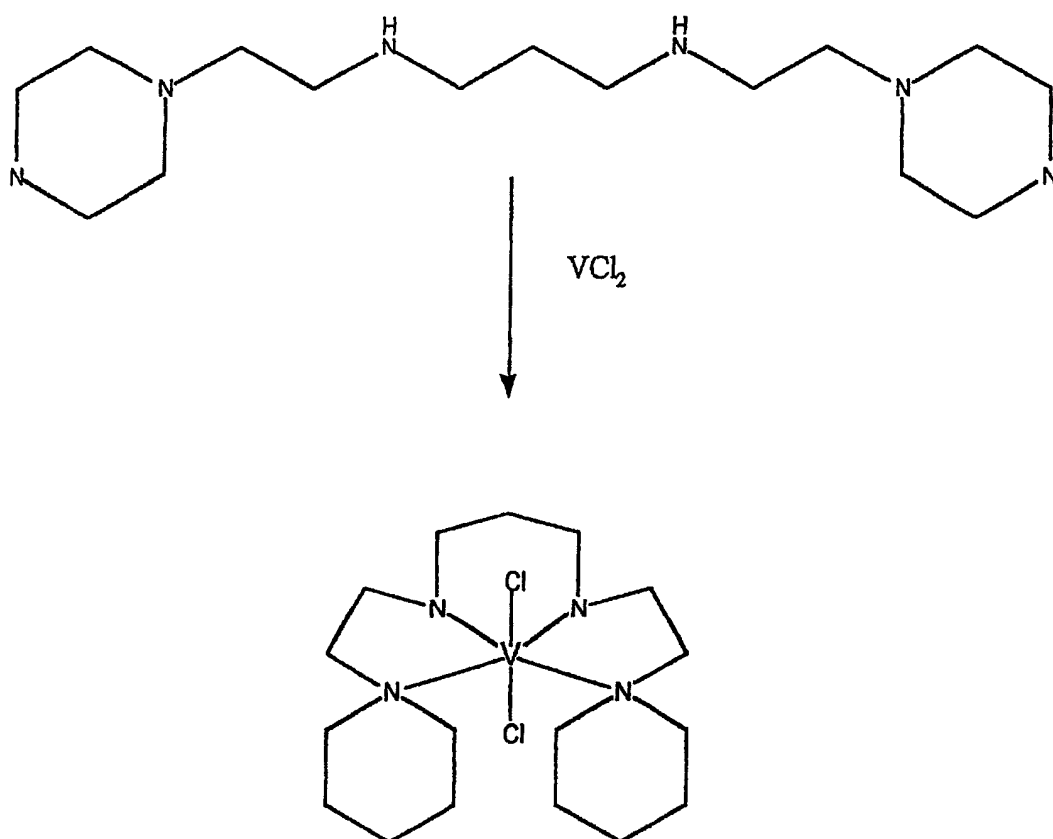


图21

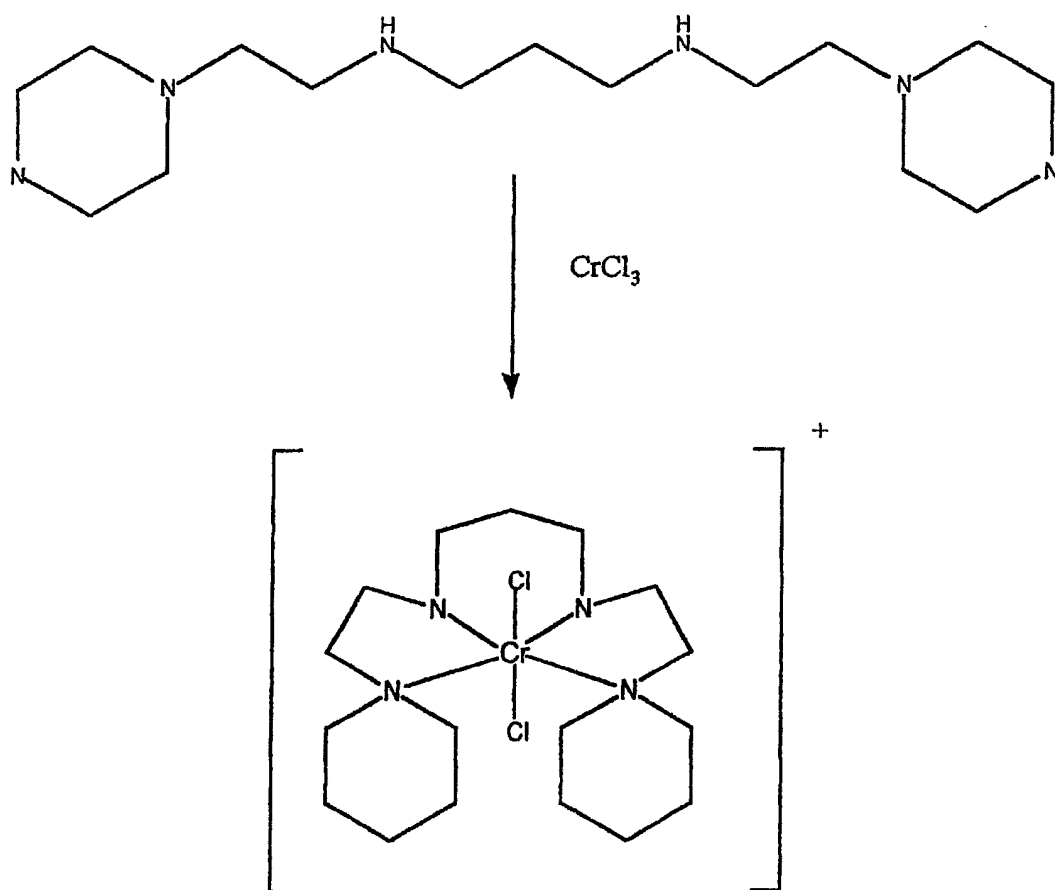


图22

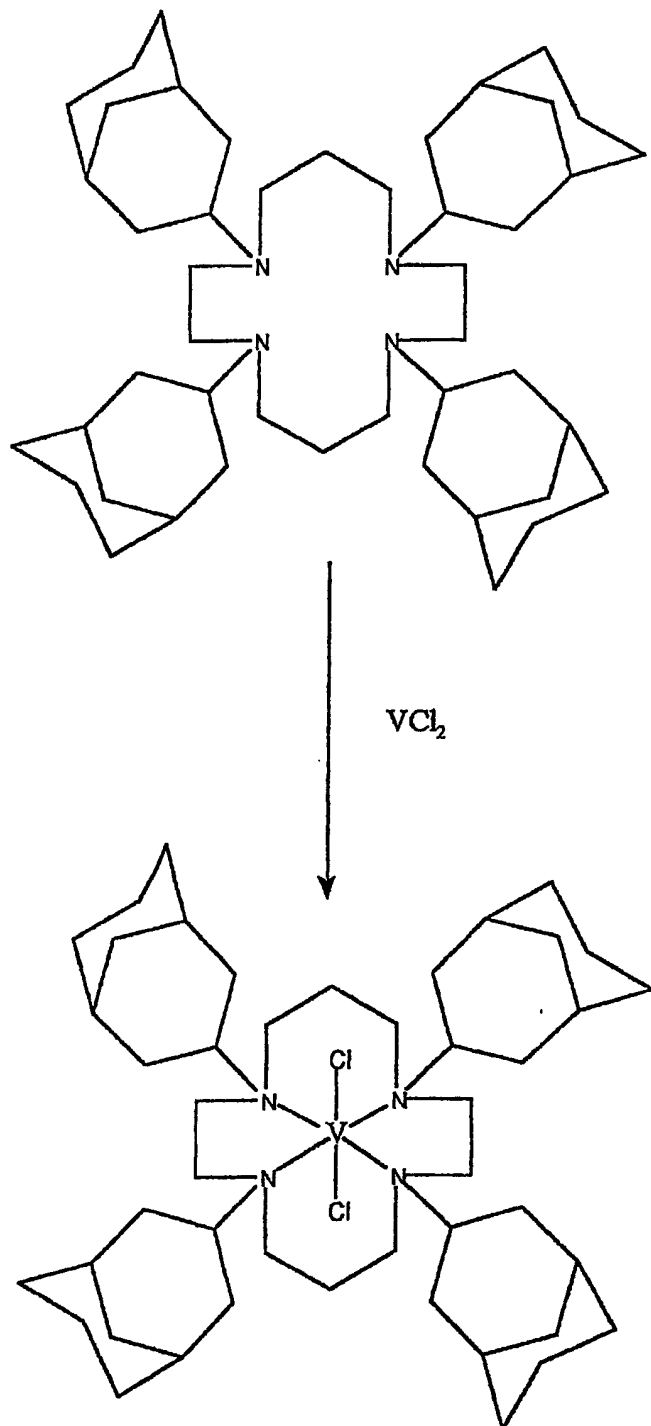


图23

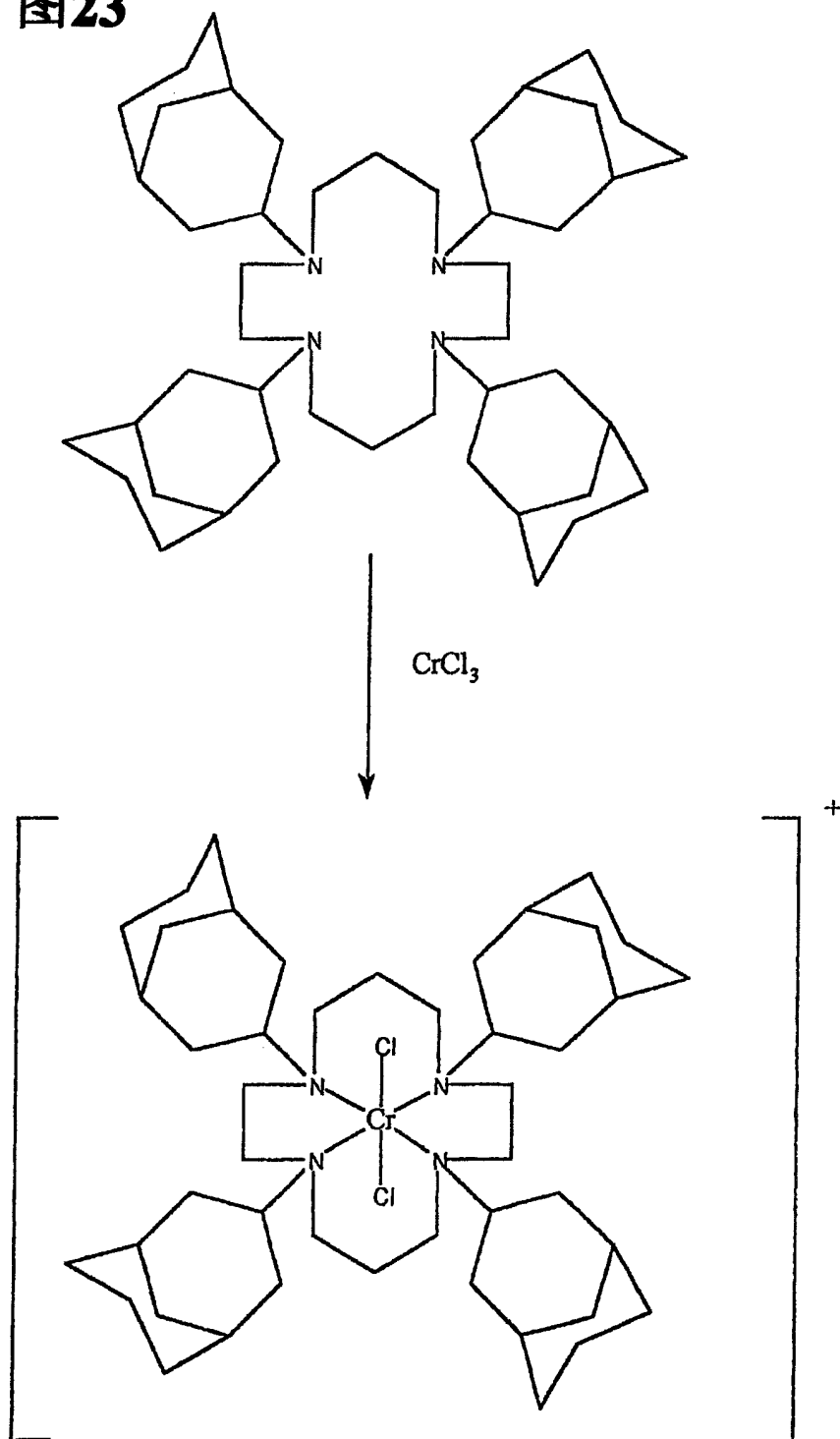


图24

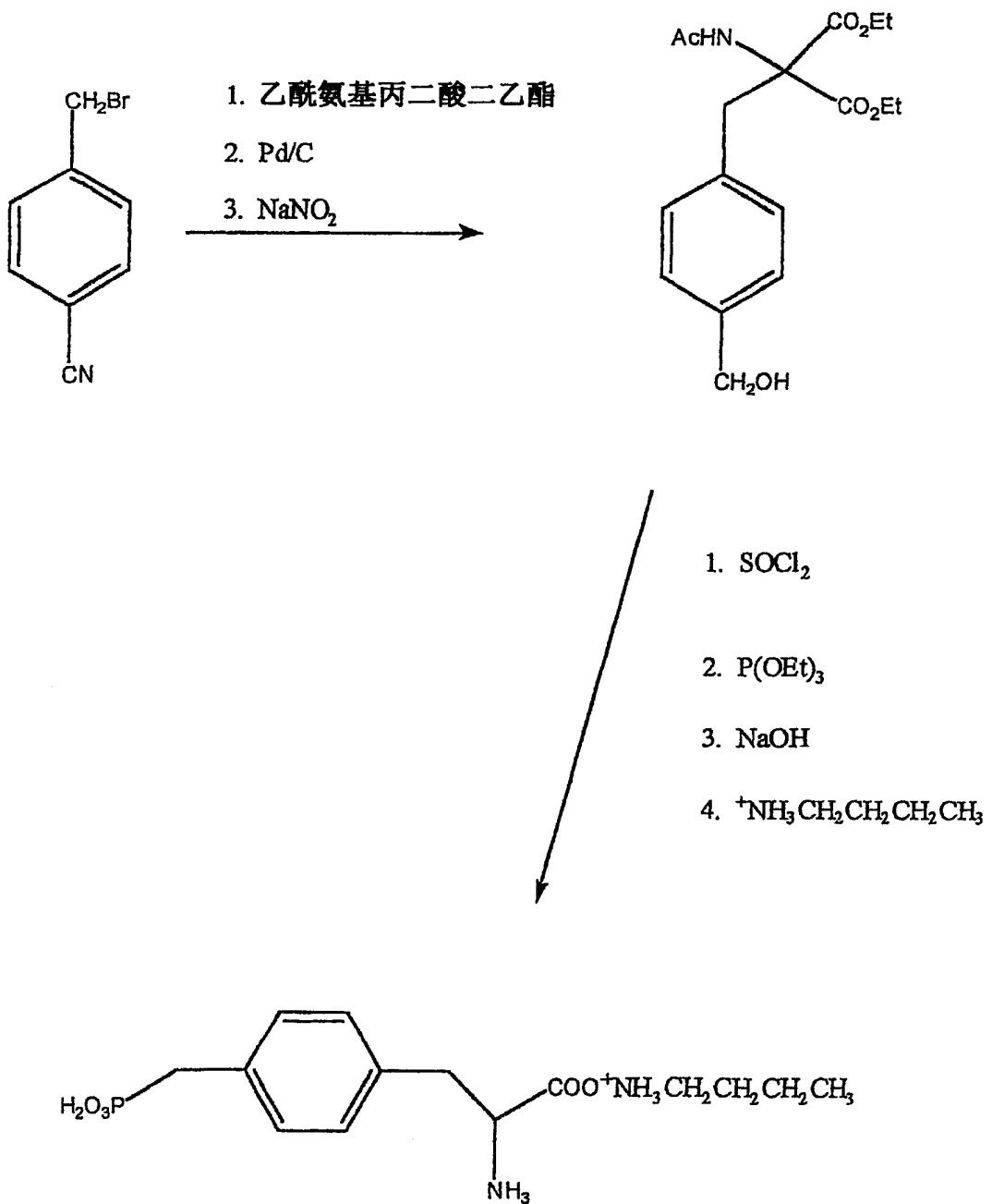


图26

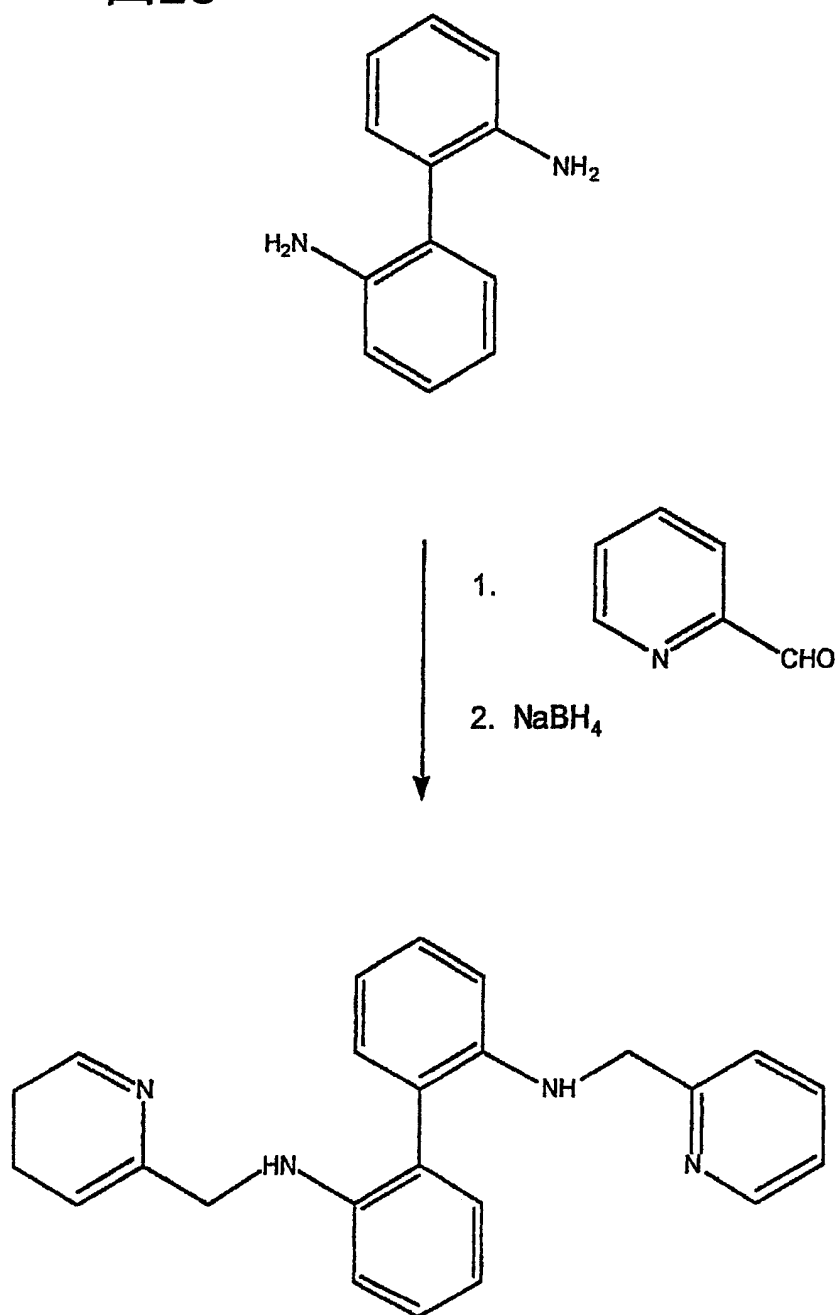


图27

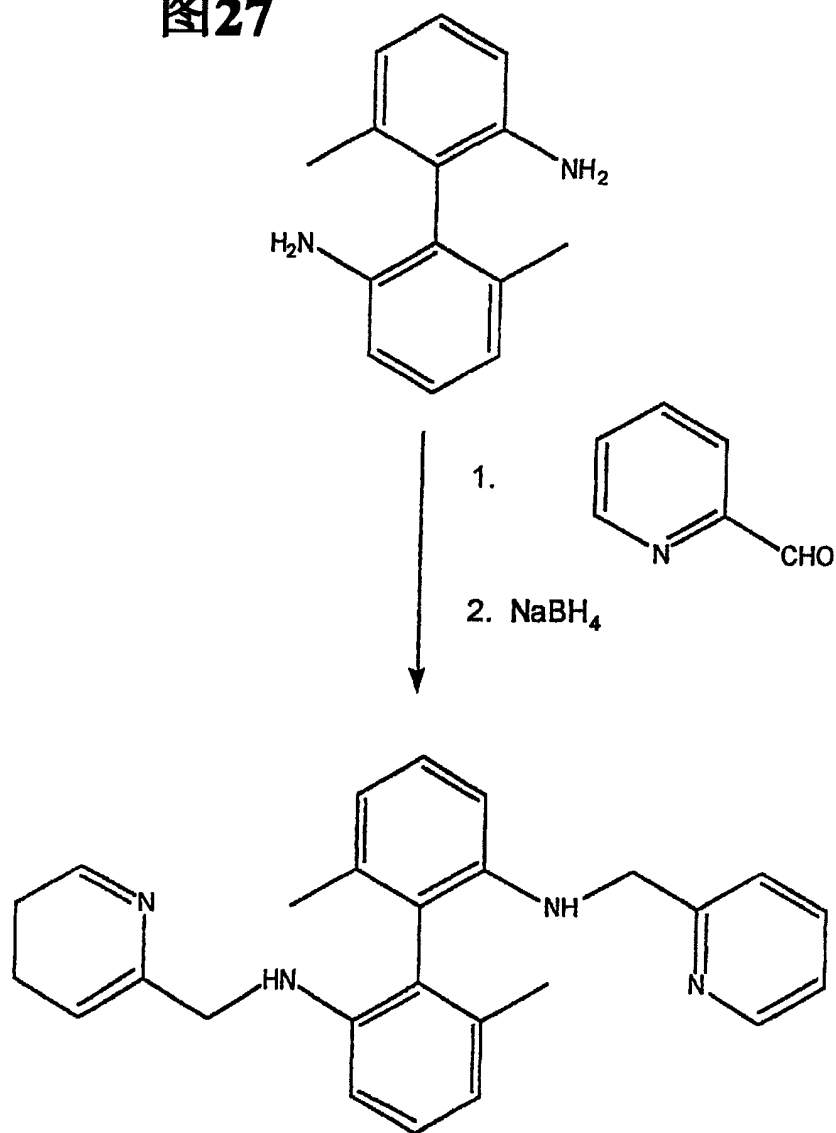


图28

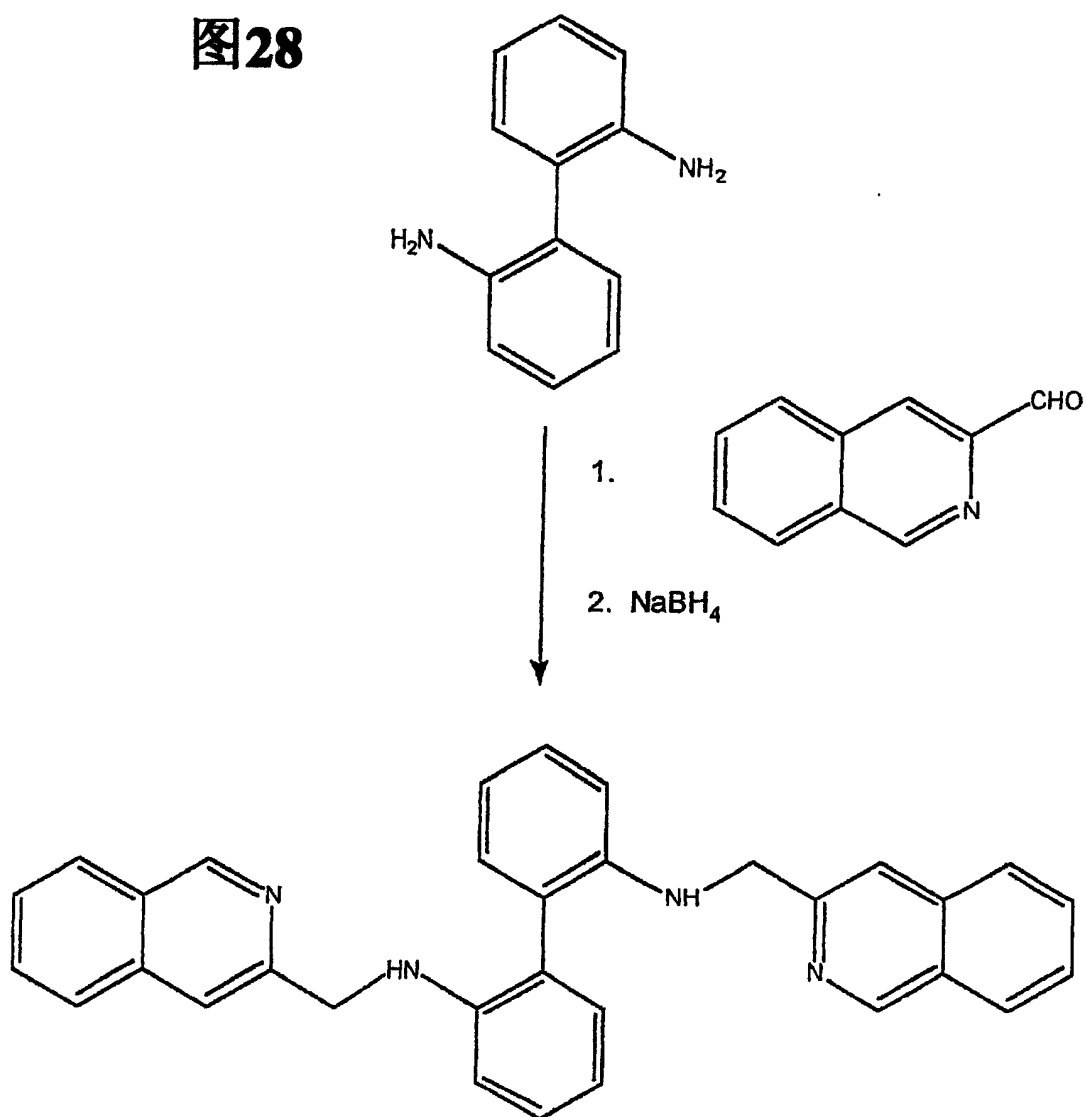


图29

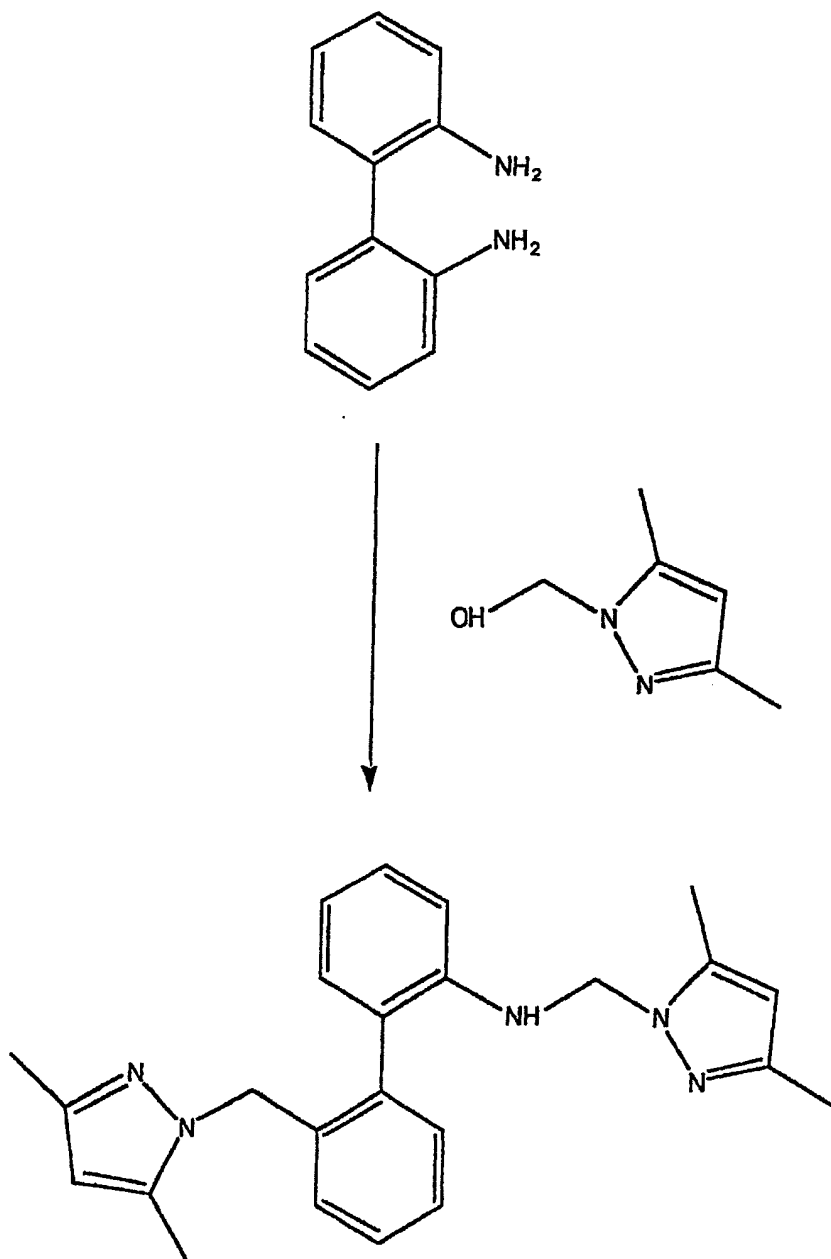


图30

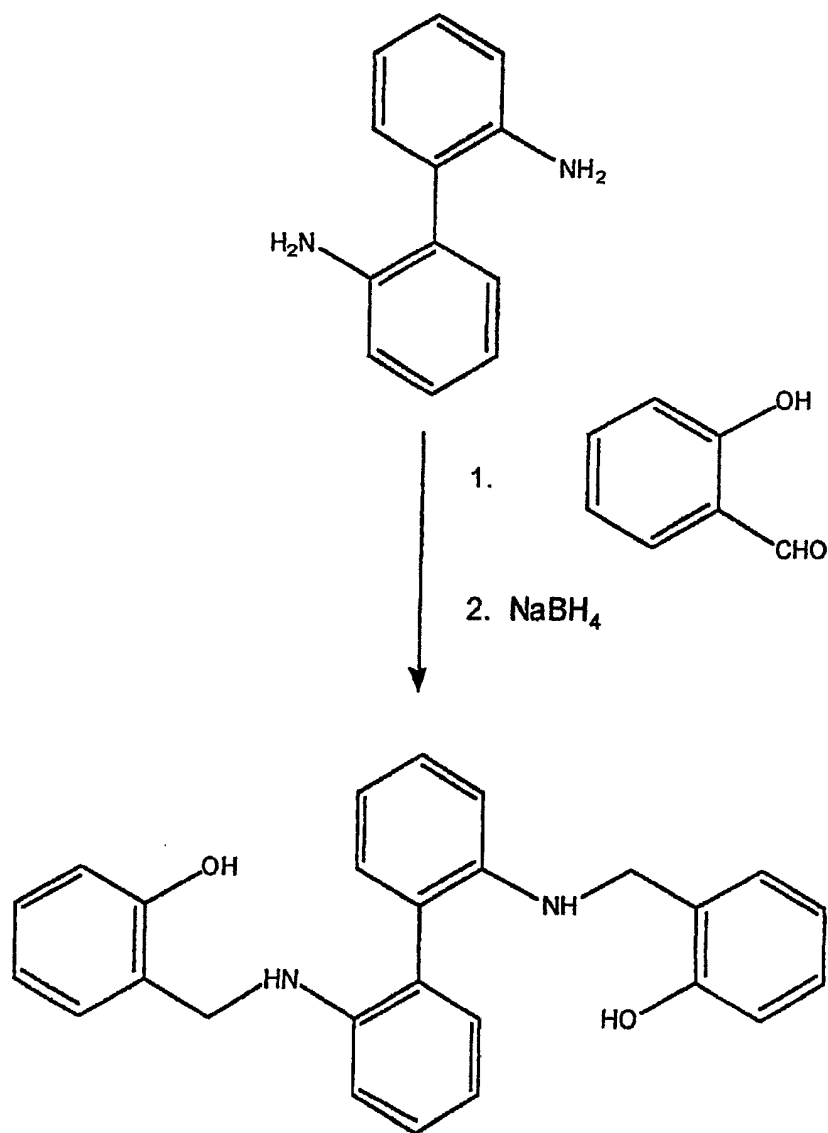


图31

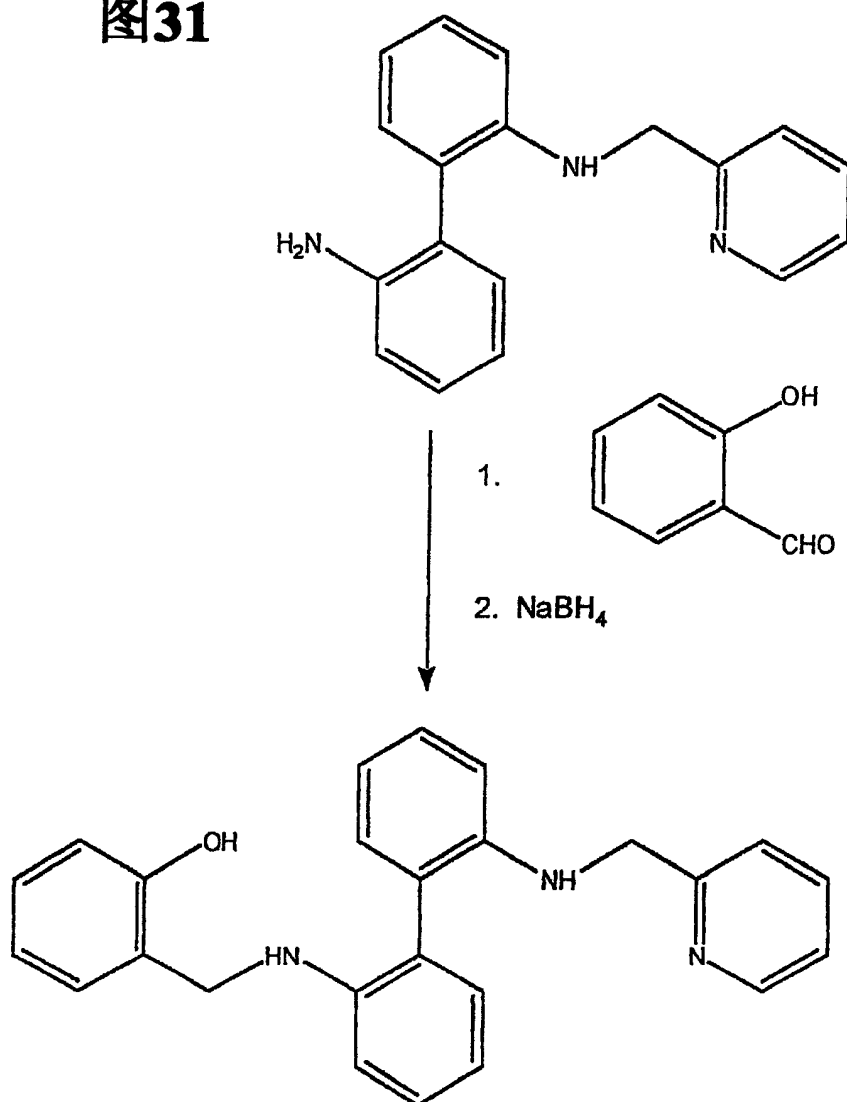


图32

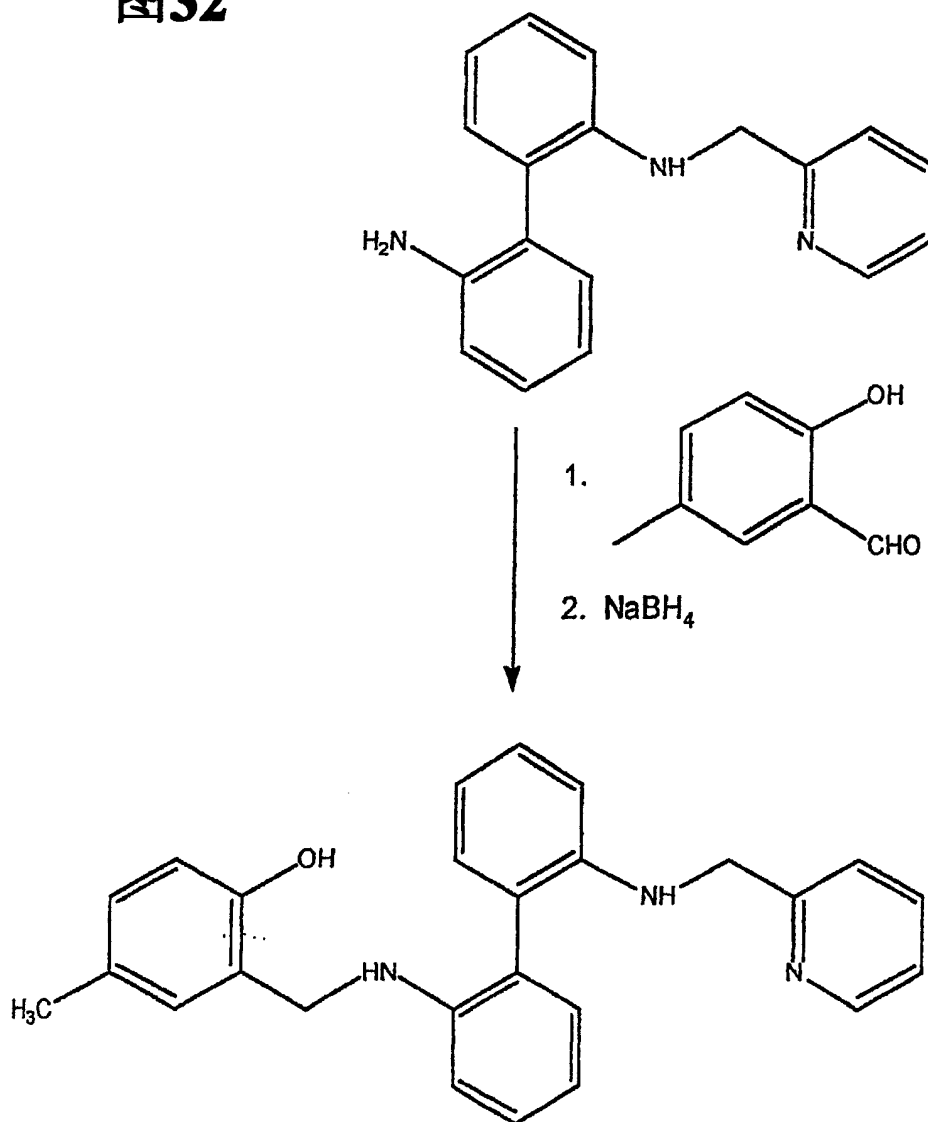


图33

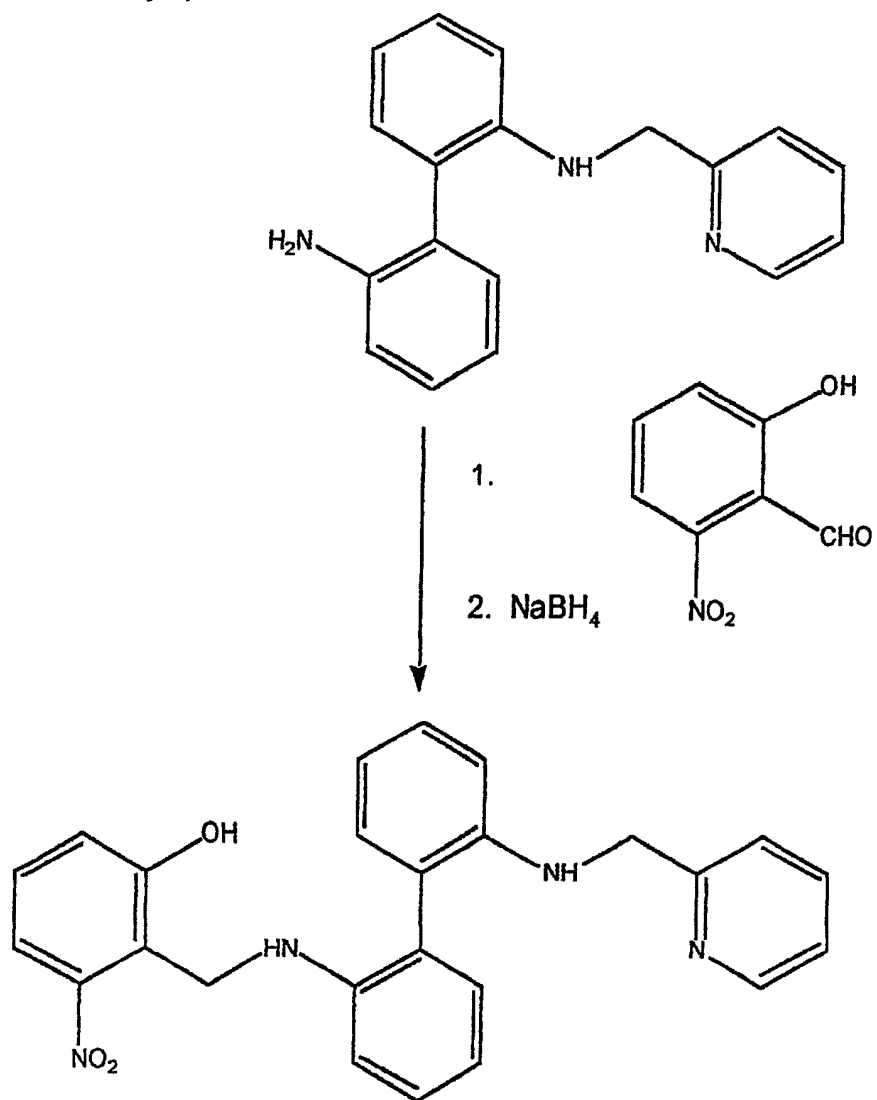


图34

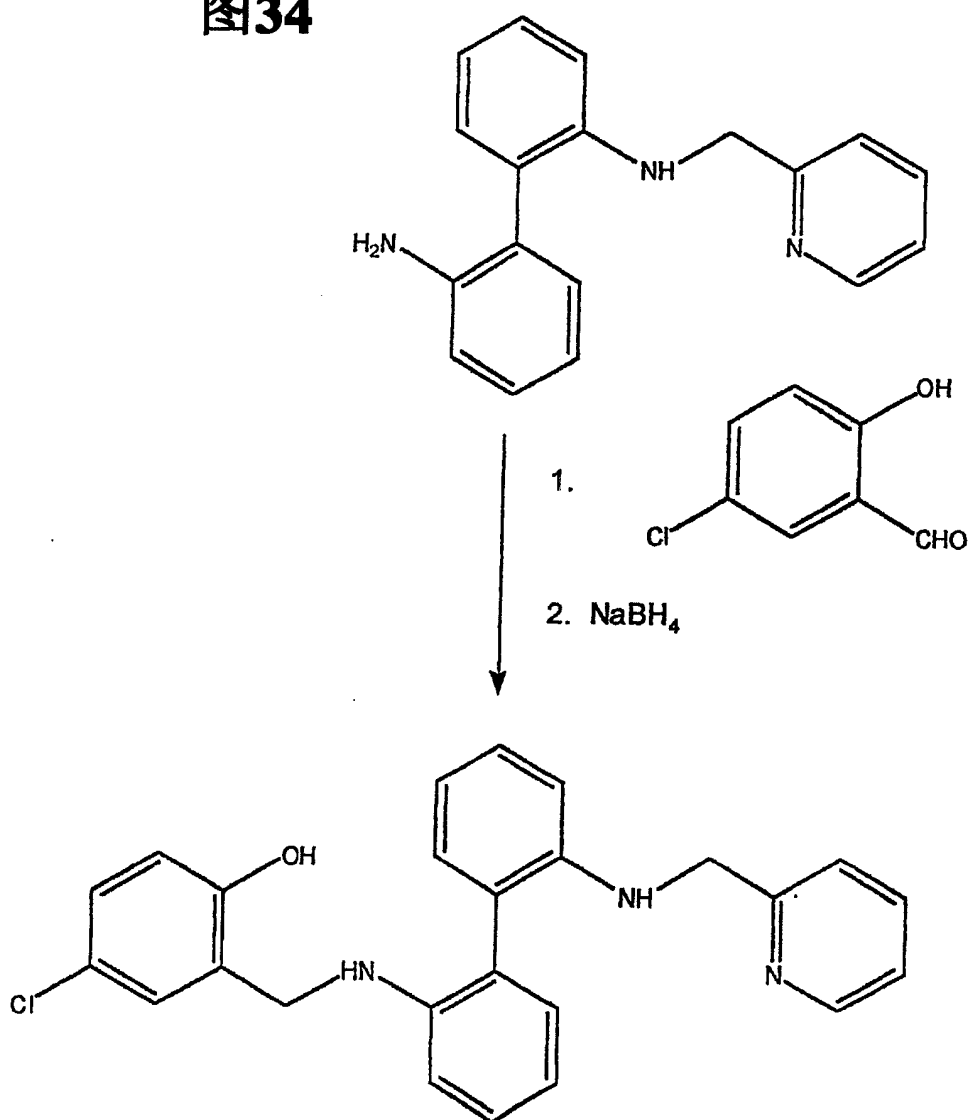


图35

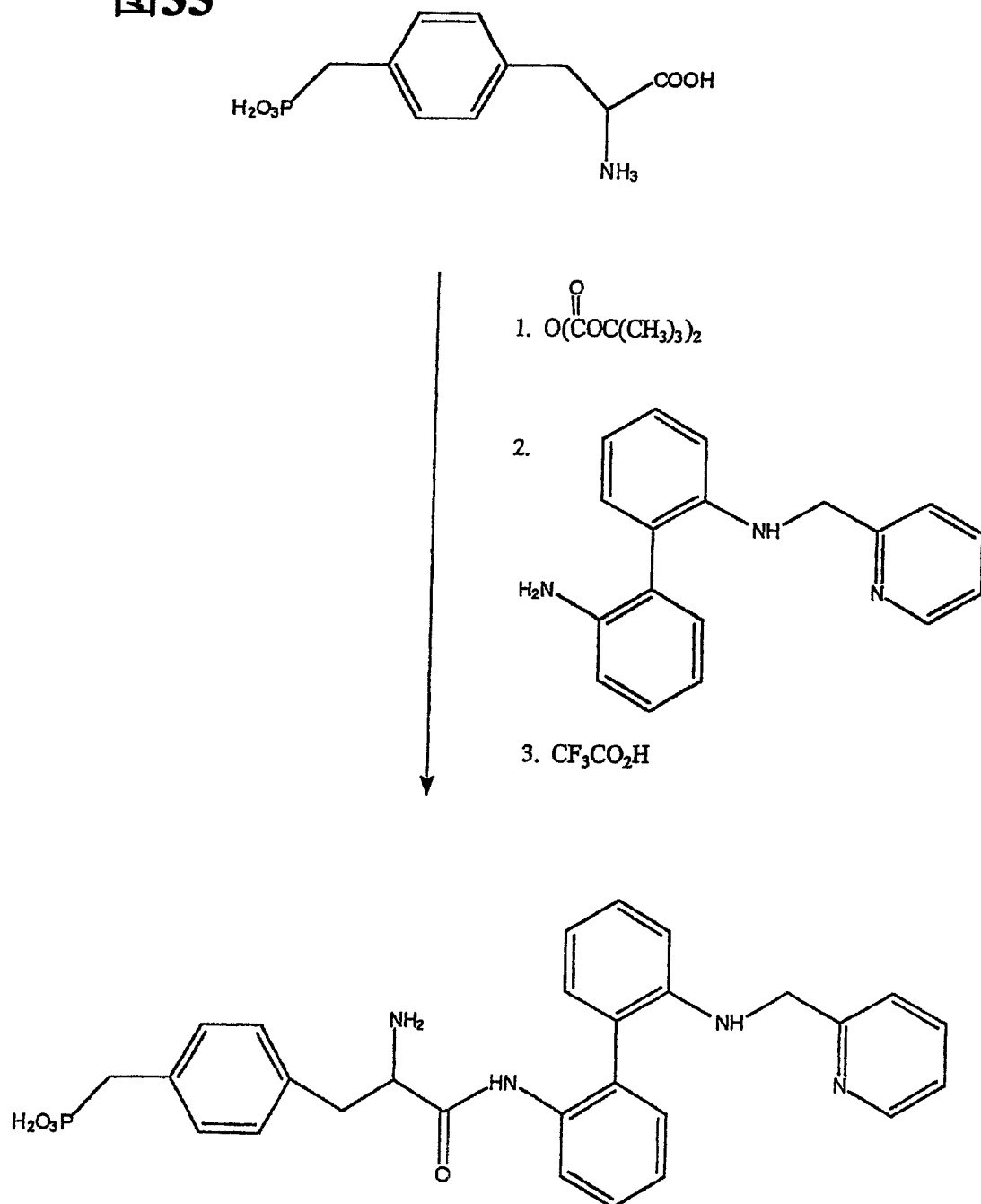
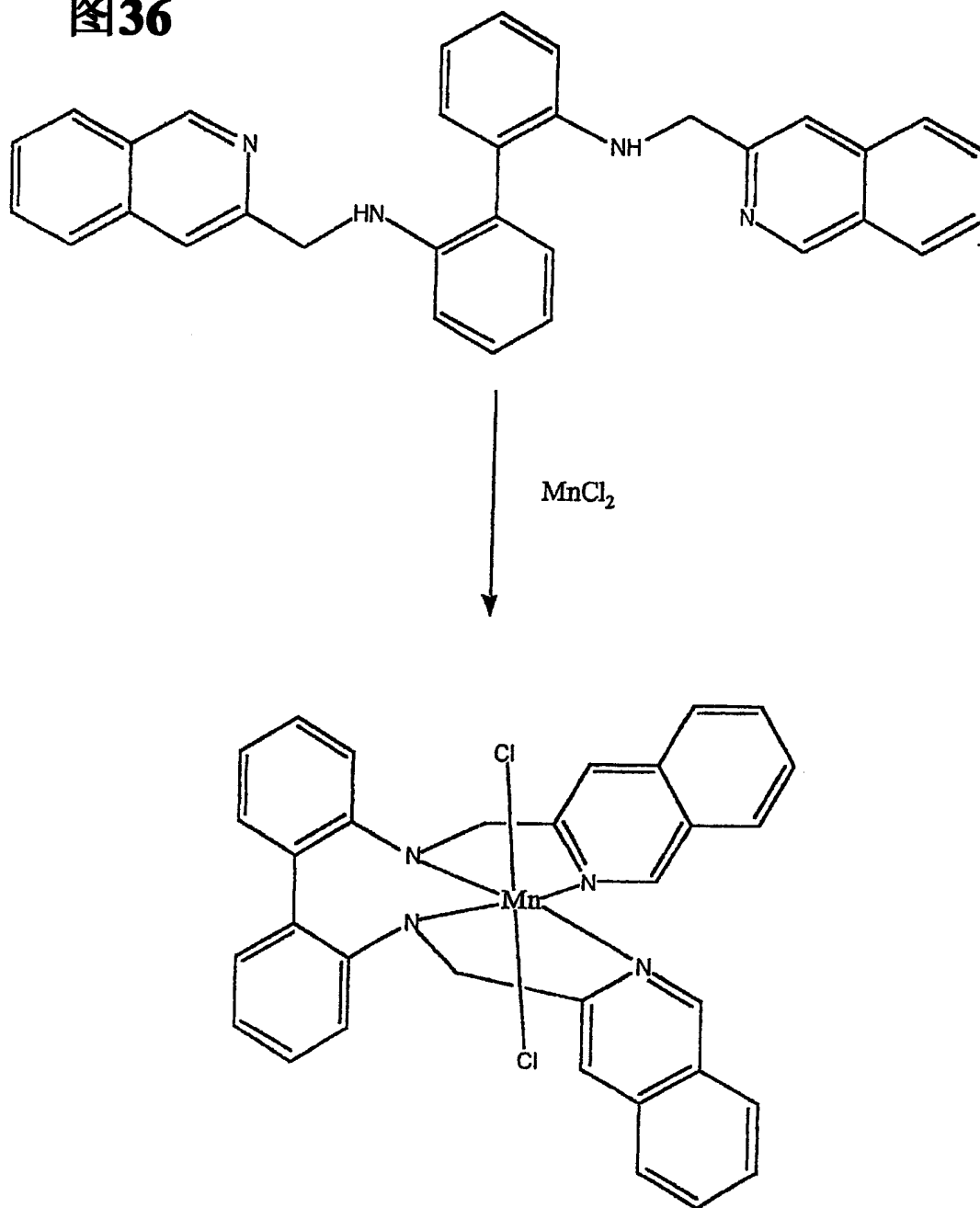


图36



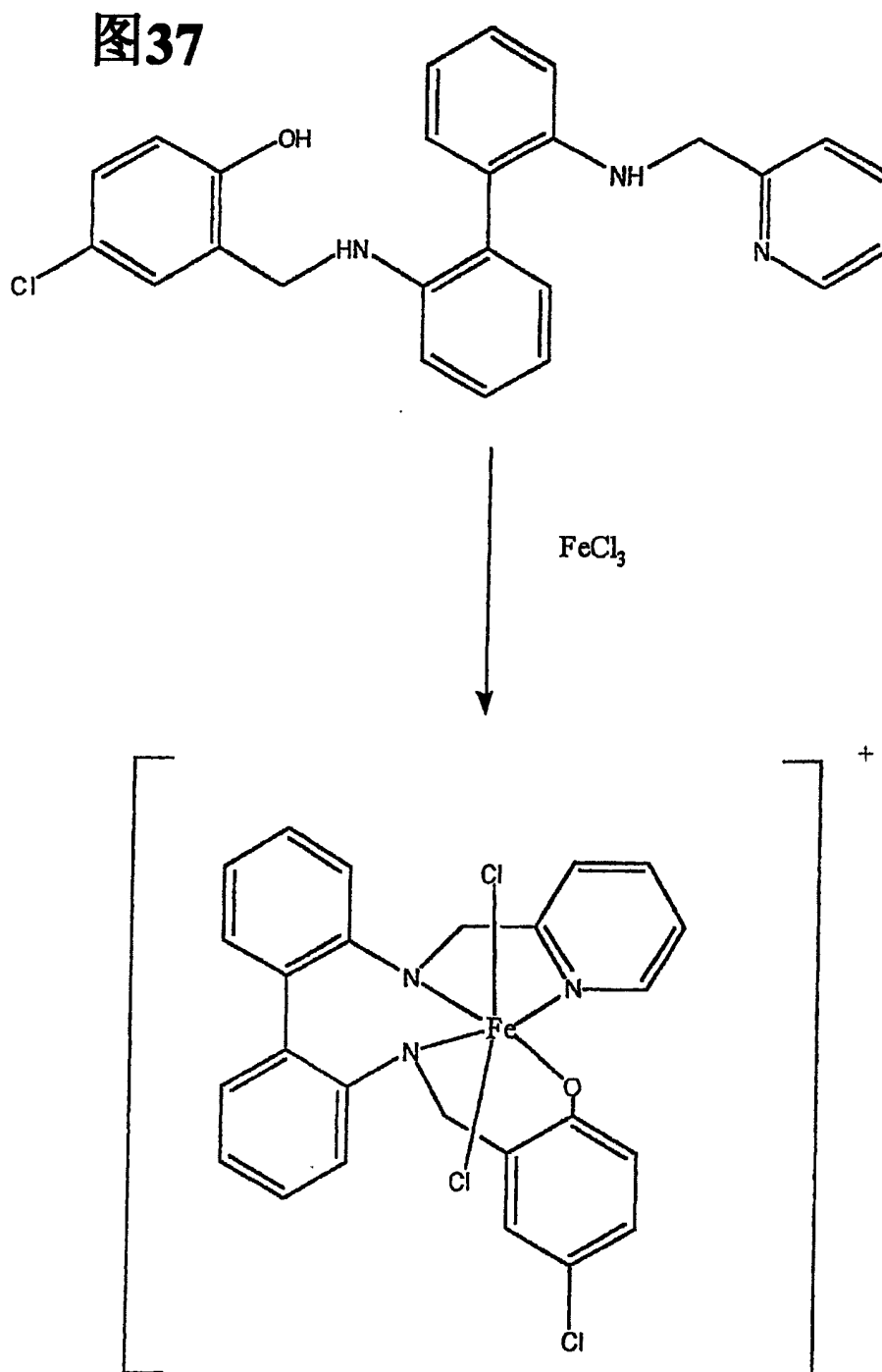


图38

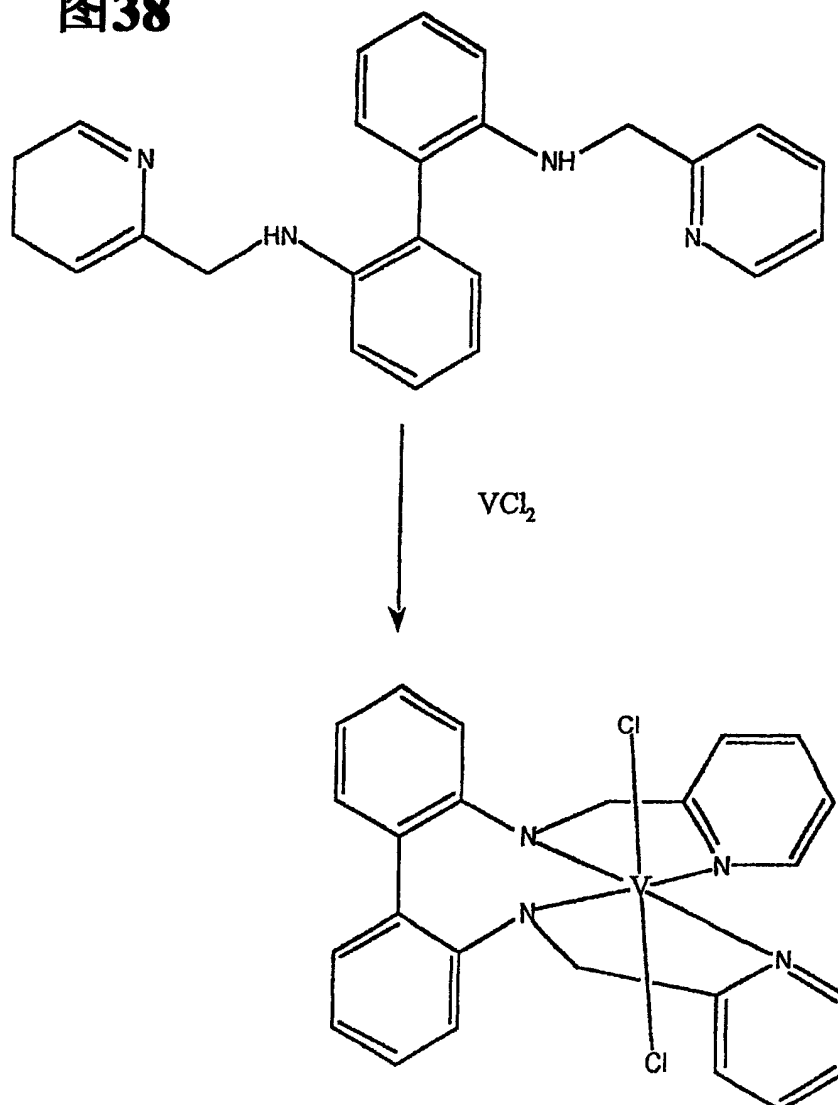


图39

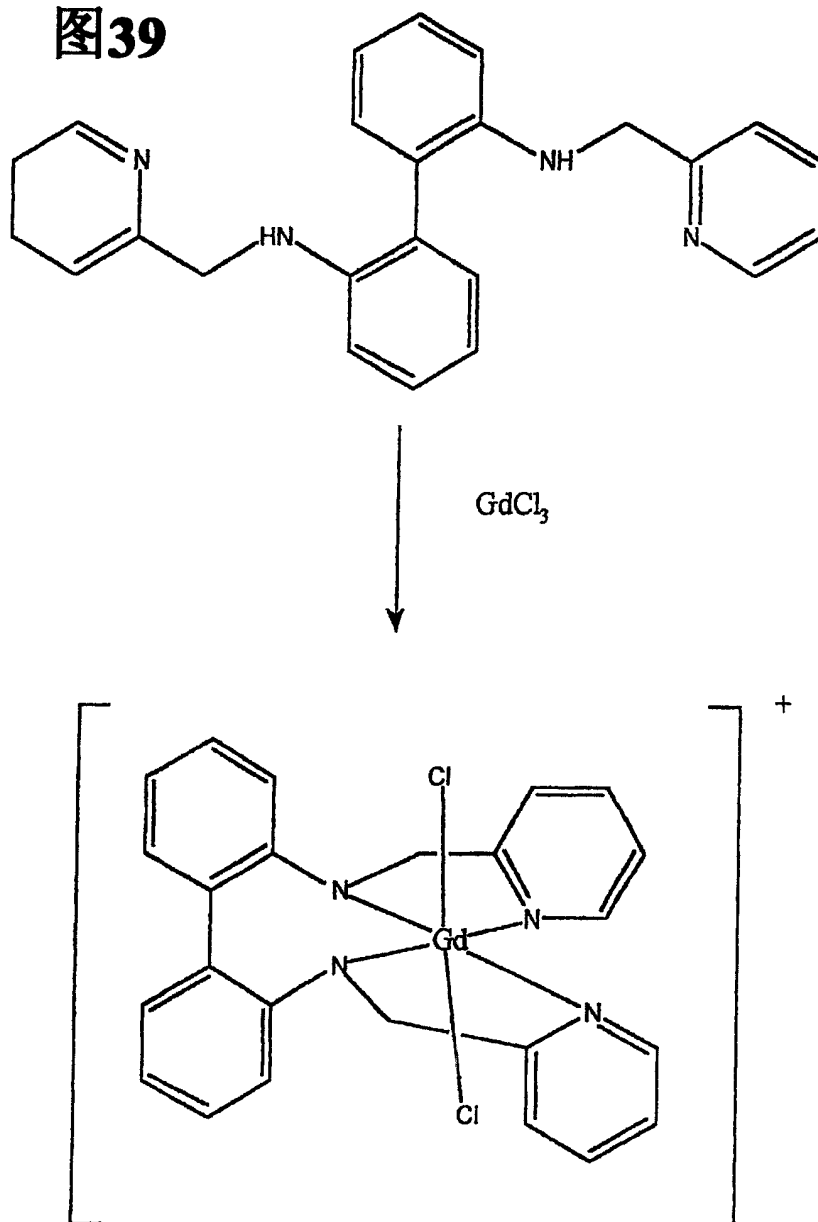


图40

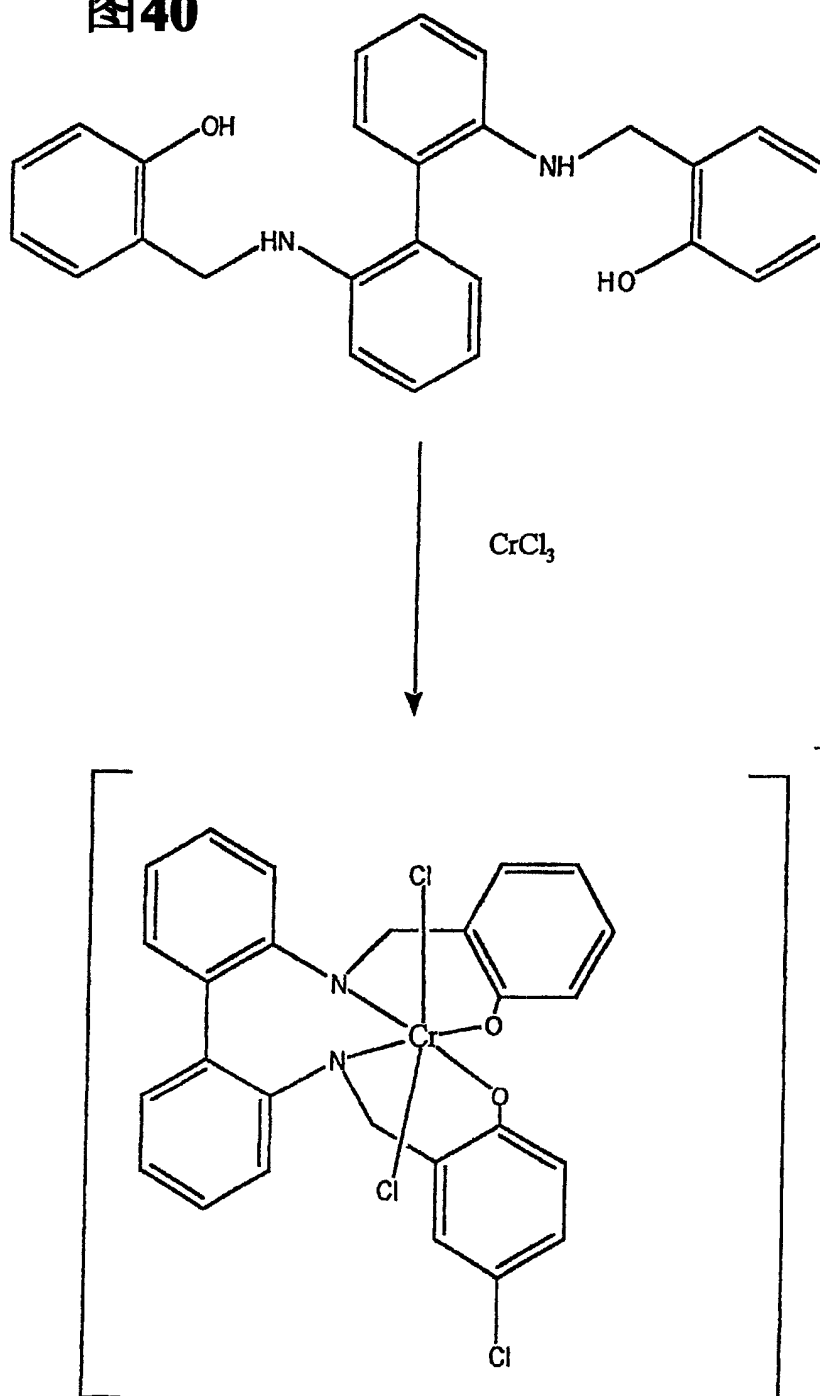


图41

2,3,2四胺1,3-双-[(2'-乙氨基)-氨基]丙烷

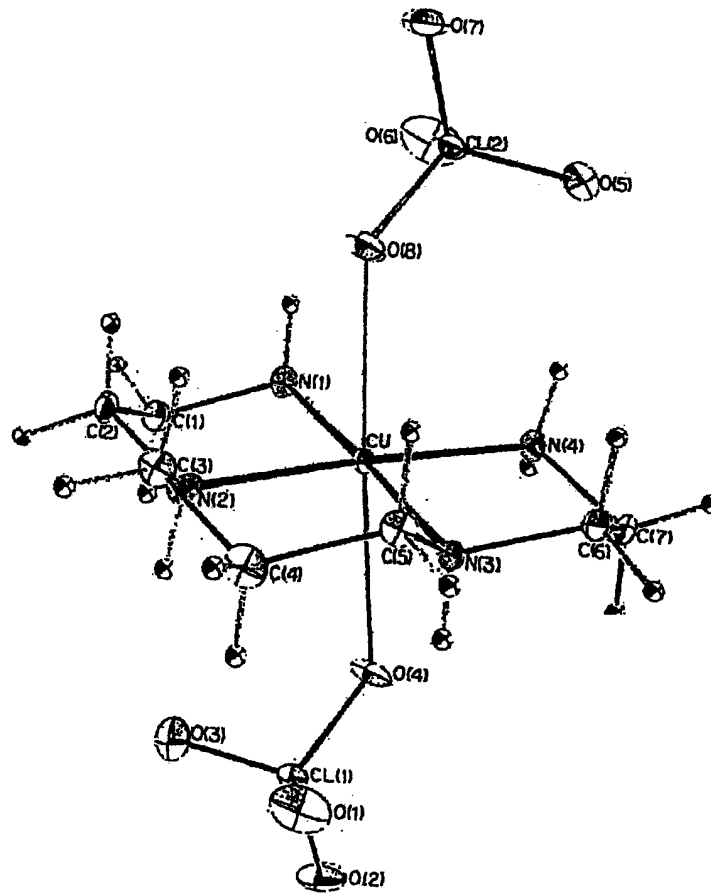


图42

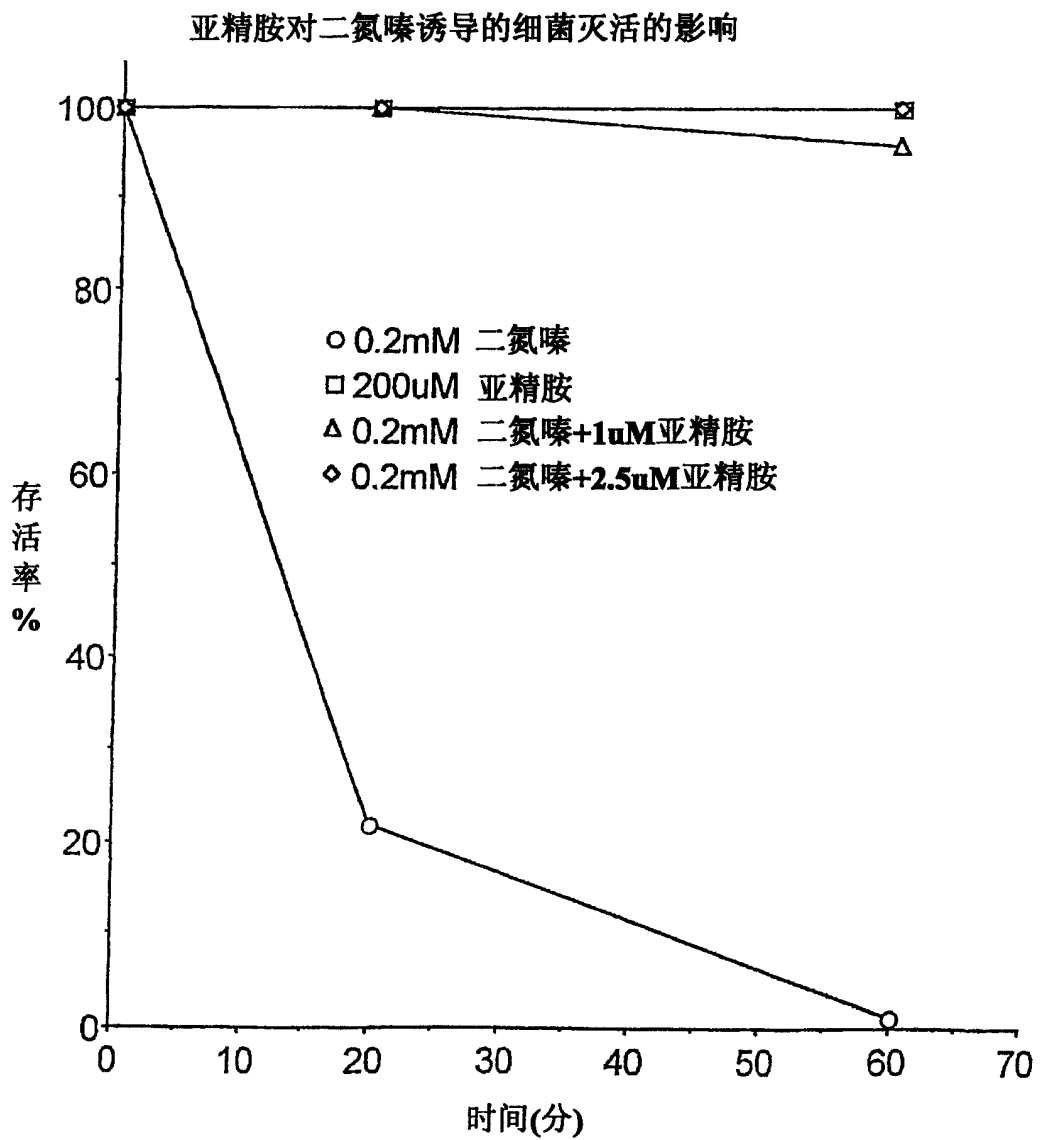


图43

2,3,2-哌啉对二氮嗪诱导的细菌灭活的影响

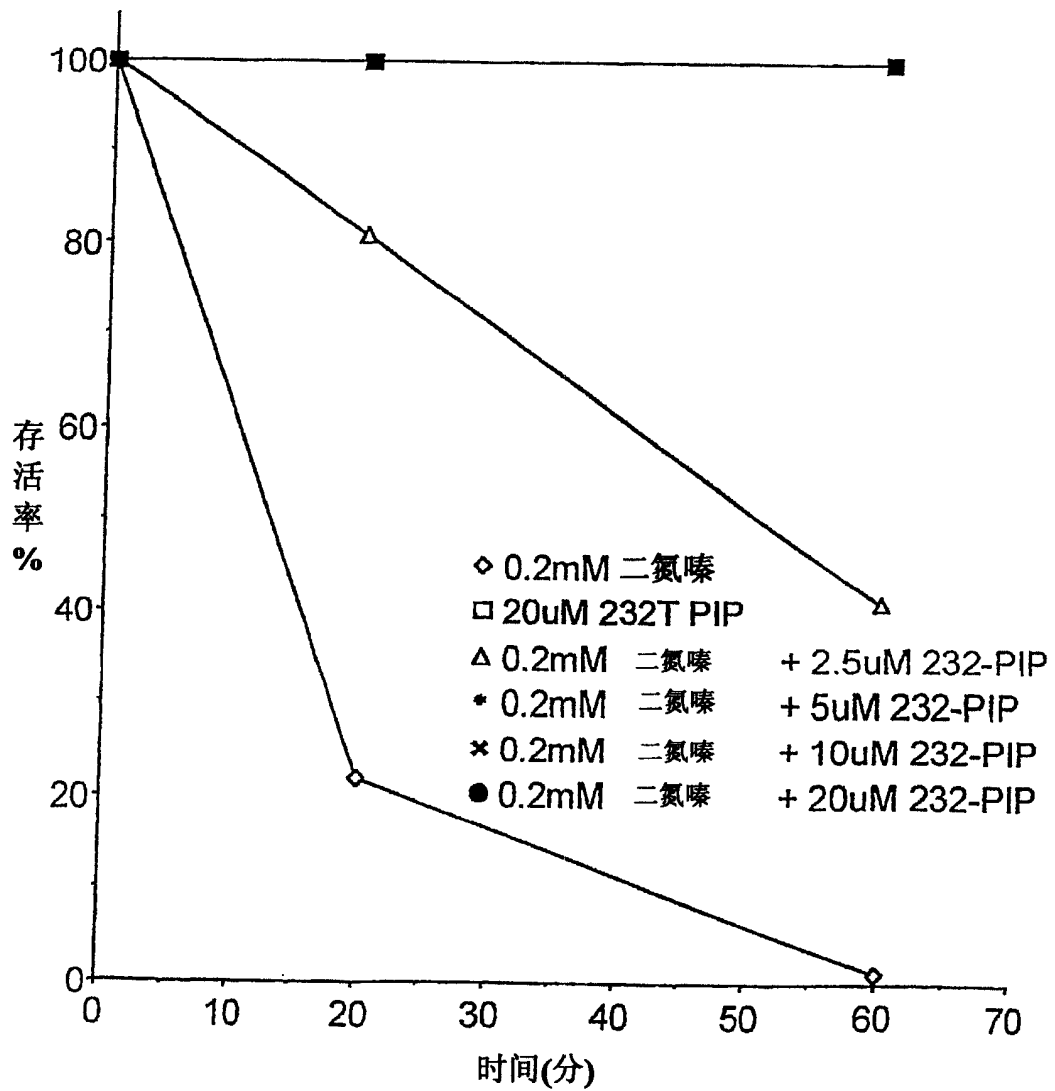


图44

2,3,2-吡啶对氯甲苯噻嗪诱导的细菌灭活的影响

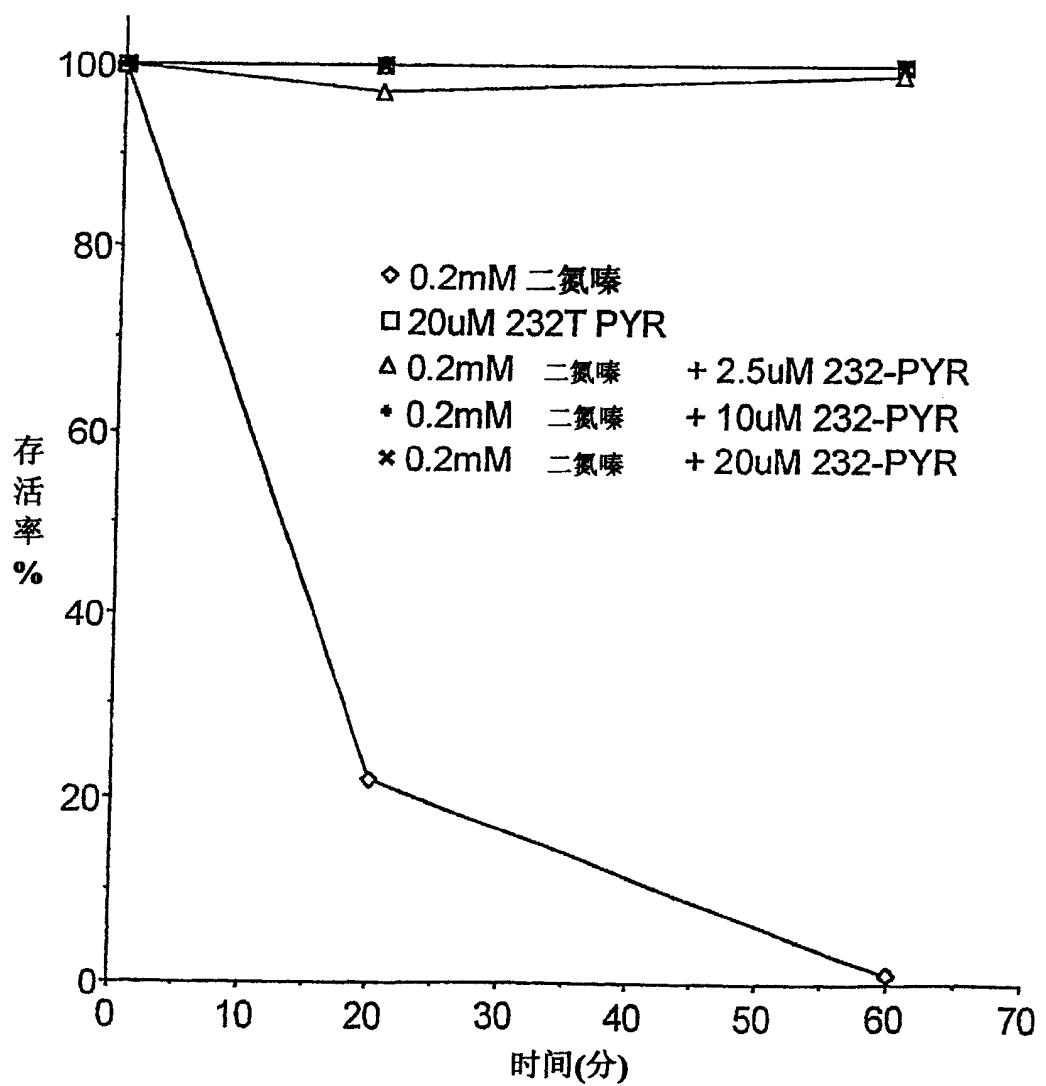


图45

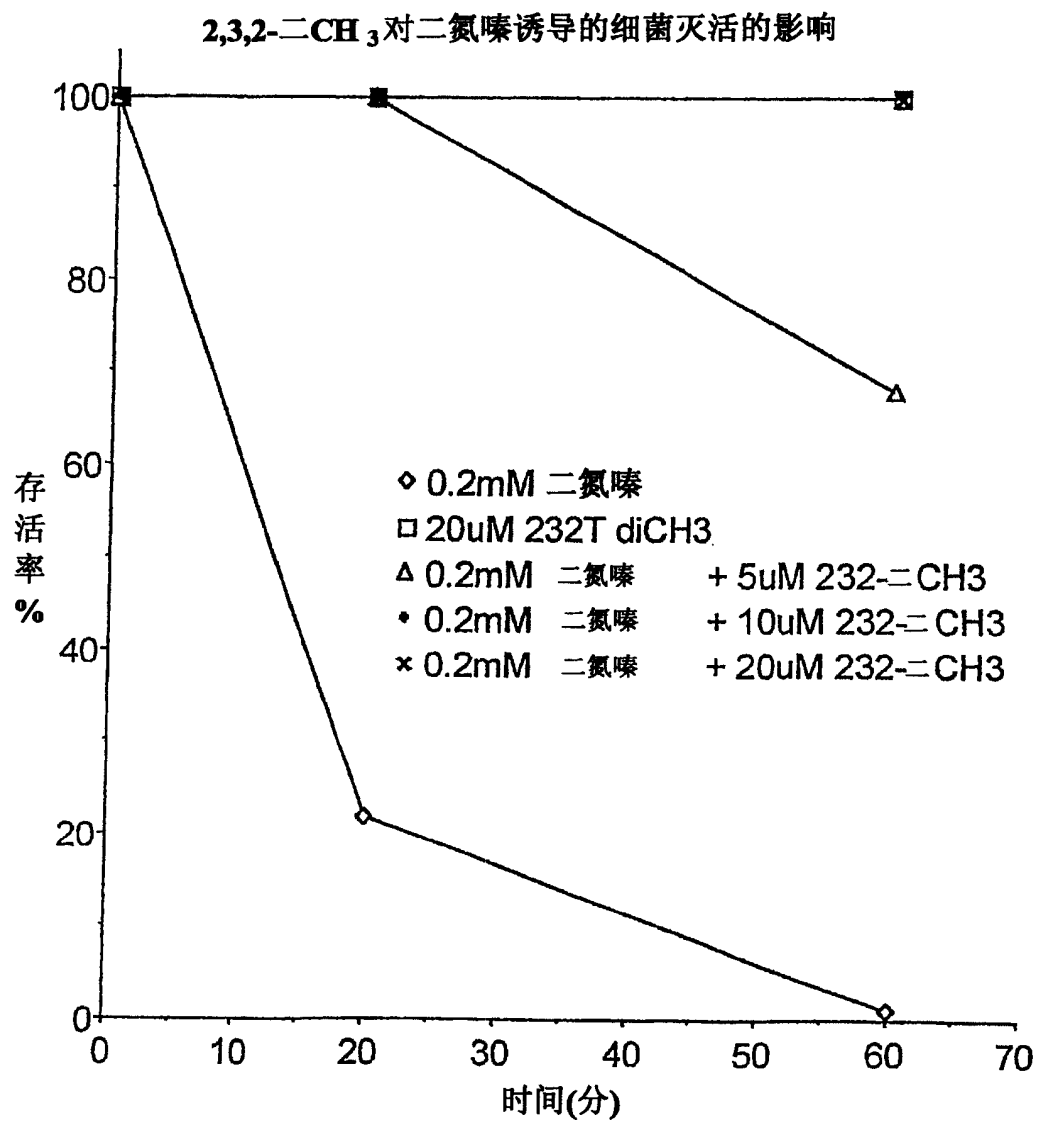


图46

