(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3637418号
(P3637418)
(45)発行日　平成17年4月13日(2005.4.13)　(24)登録日　平成17年1月21日(2005.1.21)

(51)Int.Cl.[7]	F I	
C07F 1/08	C07F 1/08	B
A61K 31/28	A61K 31/28	
A61K 31/30	A61K 31/30	
A61P 9/04	A61P 9/04	
A61P 9/10	A61P 9/10	

請求項の数 15　(全 15 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平5-517541
(86)(22)出願日　平成5年3月24日(1993.3.24)
(65)公表番号　特表平8-501276
(43)公表日　平成8年2月13日(1996.2.13)
(86)国際出願番号　PCT/US1993/002768
(87)国際公開番号　WO1993/020088
(87)国際公開日　平成5年10月14日(1993.10.14)
審査請求日　平成12年3月21日(2000.3.21)
(31)優先権主張番号　858,885
(32)優先日　平成4年3月27日(1992.3.27)
(33)優先権主張国　米国(US)

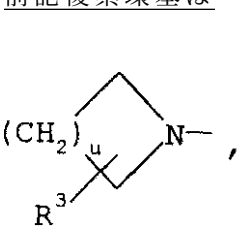
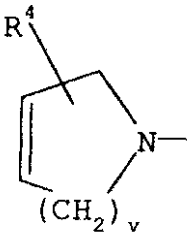
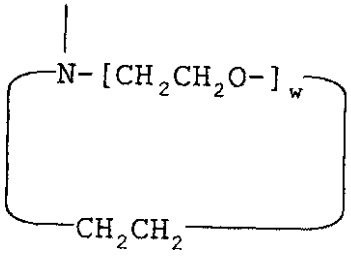
(73)特許権者
アメリカ合衆国
アメリカ合衆国、メリーランド州　２０８９２―９９０２、ベセスダ、ナショナル　インスティテューツ　オヴ　ヘルス、オフィス　オヴ　テクノロジー　トランスファー、ボックス　オーティーティー（番地なし）
(74)代理人
弁理士　高島　一
(72)発明者　クリストドウロウ、ダナエ　ディー.
アメリカ合衆国、メリーランド州　２１７０２、フレデリック、ウィロウデイル　ドライヴ　ナンバー４２、１４７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】心臓血管作用薬として有用な酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
KA
〔式中、Ａは
［（Ｍ）$^{x'}{}_{x}$（Ｌ）$_{y}$（$R^1R^2N-N_2O_2$）$_{z}$］
（式中、
Ｍはアルカリ金属、アルカリ土類金属、III族金属、IV族金属および遷移金属からなる群より選ばれる医薬的に許容される金属、またはｘが少なくとも２のとき、異なる二つの前記医薬的に許容される金属の混合物であり、
Ｌは少なくとも一つの金属に結合する配位子であり、C_1～C_{20}アルコキシ、C_1～C_{20}カルボキシラート、C_1～C_{20}アルコール、C_1～C_{20}アミン、C_1～C_{20}エーテル、C_1～C_{20}エステル、C_1～C_{20}アミド、硫黄またはリン含有配位子、ハライド、アンモニア、アクア、ヒドロキソおよびオキソ配位子からなる群より選ばれ、
前記硫黄含有配位子はスルフヒドリル基、チオラート基、スルフィド配位子およびジスルフィド配位子からなる群より選ばれ、
前記リン含有配位子はリン酸塩および核酸からなる群より選ばれ、
R^1およびR^2はそれぞれ同一または異なり、低級アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選ばれ、R^1およびR^2は、それらが結合する窒素原子と共に複素環基を形成してもよく、１つの配位子Ｌは、R^1およびR^2の少なくとも一方に付加していてもよい、

前記複素環基は



および


（式中、ｕは１から12、ｖは１から３、ｗは１から５、R^3は水素、１から18個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、３から６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基、３から８個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニルまたはトリルを示し、R^4は水素、１から６個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、または３から６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基を示す。）からなる群より選ばれ、

ｘは１から10の整数であり、

x'は金属Ｍの形式上の酸化状態であり、１から６の整数であり、

ｙは１から18の整数であり、ｙが少なくとも２のとき、配位子Ｌは同一または異なっていてもよい、

ｚは１から20の整数である。

但し、第一にＭが銅またはコバルト、ｘが１、Ｌがメタノール、およびｙが１のとき、R^1またはR^2の少なくとも一つはエチルではない。第二にＬがアクアおよびｘが１のとき、Ｍはナトリウム、カリウム、カルシウム、銅、ストロンチウム、コバルト、鉄またはニッケルではない。）であり、

Ｋは、Ａの全体の電荷が０でないとき組成中に存在する医薬的に許容される対イオンであり、対イオンＫはＡを中和する量だけ存在する。〕

で示される化合物。

【請求項２】

R^1およびR^2が、それらが結合する窒素原子と共に複素環基を形成する請求の範囲第１項記載の化合物。

【請求項３】

金属Ｍが銅、亜鉛、マンガンおよびマグネシウムからなる群より選ばれ、

ｘが１から４の整数であり、

ＬがC_1～C_{20}アルコキシ、C_1～C_{20}カルボキシラート、C_1～C_{20}アルコールおよびC_1～C_{20}アミンからなる群より選ばれ、

ｙが１から６の整数であり、

R^1およびR^2が低級アルキルであり、

ｚが２から10の整数である請求の範囲第１項記載の化合物。

【請求項４】

該金属が亜鉛、マンガンおよびマグネシウムからなる群より選ばれる請求の範囲第３項記載の化合物。

【請求項５】

少なくとも１つの配位子ＬがR^1およびR^2の少なくとも一方に付加している請求の範囲第１項記載の化合物。

【請求項６】

治療有効量の式：

KA

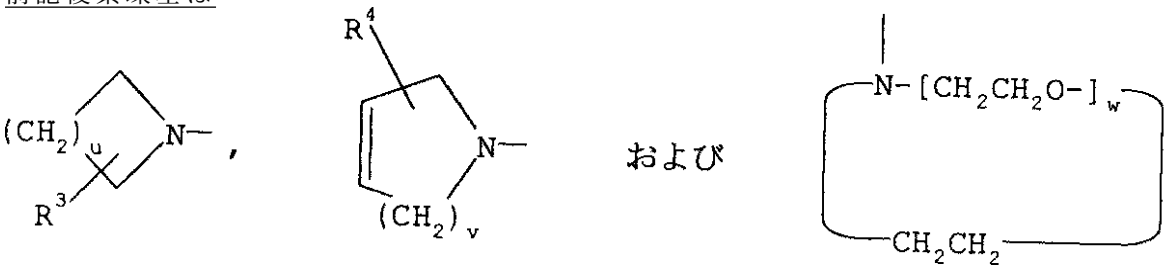
〔式中、Ａは

［（Ｍ）$^{x'}{}_x$（Ｌ）$_y$（$R^1R^2N-N_2O_2$）$_z$］

（式中、

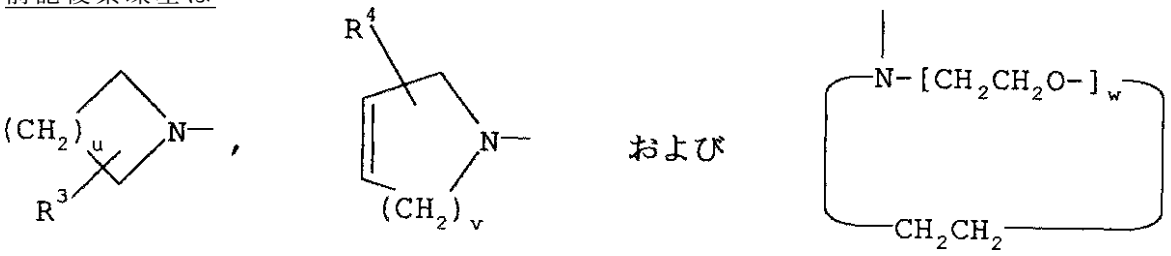
Ｍはアルカリ金属、アルカリ土類金属、III族金属、IV族金属および遷移金属からなる群より選ばれる医薬的に許容される金属、またはｘが少なくとも２のとき、異なる二つの前

記医薬的に許容される金属の混合物であり、
Ｌは少なくとも一つの金属に結合する配位子であり、C_1～C_{20}アルコキシ、C_1～C_{20}カルボキシラート、C_1～C_{20}アルコール、C_1～C_{20}アミン、C_1～C_{20}エーテル、C_1～C_{20}エステル、C_1～C_{20}アミド、硫黄またはリン含有配位子、ハライド、アンモニア、アクア、ヒドロキソおよびオキソ配位子からなる群より選ばれ、
前記硫黄含有配位子はスルフヒドリル基、チオラート基、スルフィド配位子およびジスルフィド配位子からなる群より選ばれ、
前記リン含有配位子はリン酸塩および核酸からなる群より選ばれ、
R^1およびR^2はそれぞれ同一または異なり、低級アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選ばれ、R^1およびR^2は、それらが結合する窒素原子と共に複素環基を形成してもよく、１つの配位子Ｌは、R^1およびR^2の少なくとも一方に付加していてもよい、
前記複素環基は



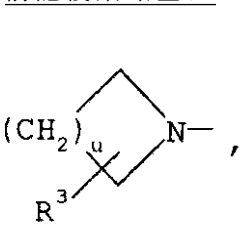
（式中、ｕは１から12、ｖは１から３、ｗは１から５、R^3は水素、１から18個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、３から６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基、３から８個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニルまたはトリルを示し、R^4は水素、１から６個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、または３から６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基を示す。）からなる群より選ばれ、
ｘは１から10の整数であり、
x'は金属Ｍの形式上の酸化状態であり、１から６の整数であり、
ｙは１から18の整数であり、ｙが少なくとも２のとき、配位子Ｌは同一または異なっていてもよい、
ｚは１から20の整数である。）であり、
Ｋは、Ａの全体の電荷が０でないとき組成中に存在する医薬的に許容される対イオンであり、対イオンＫはＡを中和する量だけ存在する。〕
で示される化合物、および医薬的に許容される担体を含有する心臓血管疾患治療用医薬組成物。
【請求項７】
R^1およびR^2が、それらが結合する窒素原子と共に複素環基を形成する請求の範囲第６項記載の医薬組成物。
【請求項８】
金属Ｍが銅、亜鉛、マンガンおよびマグネシウムからなる群より選ばれ、
ｘが１から４の整数であり、
ＬがC_1～C_{20}アルコキシ、C_1～C_{20}カルボキシラート、C_1～C_{20}アルコールおよびC_1～C_{20}アミンからなる群より選ばれ、
ｙが１から６の整数であり、
R^1およびR^2が低級アルキルであり、
ｚが２から10の整数である請求の範囲第６項記載の医薬組成物。
【請求項９】
該金属が亜鉛、マンガンおよびマグネシウムからなる群より選ばれる請求の範囲第８項記載の医薬組成物。
【請求項１０】
少なくとも一つの配位子ＬがR^1およびR^2の少なくとも一方に付加している請求の範囲第８項記載の医薬組成物。

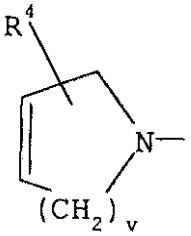
【請求項１１】
該組成物が静脈内注射に適している請求の範囲第６項記載の医薬組成物。
【請求項１２】
式：
KA
〔式中、Ａは
$[(M)^{x'}{}_x(L)_y(R^1R^2N-N_2O_2)_z]$
（式中、
Ｍはアルカリ金属、アルカリ土類金属、III族金属、IV族金属および遷移金属からなる群より選ばれる医薬的に許容される金属、またはｘが少なくとも２のとき、異なる二つの前記医薬的に許容される金属の混合物であり、
Ｌは少なくとも一つの金属に結合する配位子であり、C_1～C_{20}アルコキシ、C_1～C_{20}カルボキシラート、C_1～C_{20}アルコール、C_1～C_{20}アミン、C_1～C_{20}エーテル、C_1～C_{20}エステル、C_1～C_{20}アミド、硫黄またはリン含有配位子、ハライド、アンモニア、アクア、ヒドロキソおよびオキソ配位子からなる群より選ばれ、
前記硫黄含有配位子はスルフヒドリル基、チオラート基、スルフィド配位子およびジスルフィド配位子からなる群より選ばれ、
前記リン含有配位子はリン酸塩および核酸からなる群より選ばれ、
R^1およびR^2は、それらが結合する窒素原子と共に複素環基を形成し、
前記複素環基は

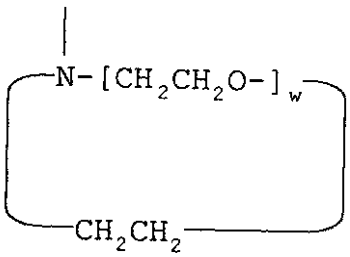


（式中、ｕは１から12、ｖは１から３、ｗは１から５、R^3は水素、１から18個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、３から６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基、３から８個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニルまたはトリルを示し、R^4は水素、１から６個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、または３から６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基を示す。）からなる群より選ばれ、
ｘは１から10の整数であり、
x'は金属Ｍの形式上の酸化状態であり、１から６の整数であり、
ｙは１から18の整数であり、ｙが少なくとも２のとき、配位子Ｌは同一または異なっていてもよい、
ｚは１から20の整数である。
但し、Ｌがアクアおよびｘが１のとき、Ｍはナトリウム、カリウム、カルシウム、銅、ストロンチウム、コバルト、鉄またはニッケルではない。）であり、
Ｋは、Ａの全体の電荷が０でないとき組成中に存在する医薬的に許容される対イオンであり、対イオンＫはＡを中和する量だけ存在する。〕
で示される化合物。
【請求項１３】
式：
KA
〔式中、Ａは
$[(M)^{x'}{}_x(L)_y(R^1R^2N-N_2O_2)_z]$
（式中、
Ｍはアルカリ金属、アルカリ土類金属、III族金属、IV族金属および遷移金属からなる群より選ばれる医薬的に許容される金属、またはｘが少なくとも２のとき、異なる二つの前

記医薬的に許容される金属の混合物であり、
Ｌは少なくとも一つの金属に結合する配位子であり、C_1～C_{20}アルコキシ、C_1～C_{20}カルボキシラート、C_1～C_{20}アルコール、C_1～C_{20}アミン、C_1～C_{20}エーテル、C_1～C_{20}エステル、C_1～C_{20}アミド、硫黄またはリン含有配位子、ハライド、アンモニア、アクア、ヒドロキソおよびオキソ配位子からなる群より選ばれ、
前記硫黄含有配位子はスルフヒドリル基、チオラート基、スルフィド配位子およびジスルフィド配位子からなる群より選ばれ、
前記リン含有配位子はリン酸塩および核酸からなる群より選ばれ、
R^1およびR^2はそれぞれ同一または異なり、低級アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選ばれ、１つの配位子Ｌは、R^1およびR^2の少なくとも一方に付加している、
ｘは１から10の整数であり、
x'は金属Ｍの形式上の酸化状態であり、１から６の整数であり、
ｙは１から18の整数であり、ｙが少なくとも２のとき、配位子Ｌは同一または異なっていてもよい、
ｚは１から20の整数である。
但し、第一にＭが銅、ｘが１、Ｌがメタノール、およびｙが１のとき、R^1またはR^2の少なくとも一つはエチルではない。第二にＬがアクアおよびｘが１のとき、Ｍはナトリウム、カリウム、カルシウムまたはニッケルではない。）であり、
Ｋは、Ａの全体の電荷が０でないとき組成中に存在する医薬的に許容される対イオンであり、対イオンＫはＡを中和する量だけ存在する。〕
で示される化合物。
【請求項１４】
治療有効量の式：
KA
〔式中、Ａは
［（Ｍ）$^{x'}{}_x$（Ｌ）$_y$（$R^1R^2N-N_2O_2$）$_z$］
（式中、
Ｍはアルカリ金属、アルカリ土類金属、III族金属、IV族金属および遷移金属からなる群より選ばれる医薬的に許容される金属、またはｘが少なくとも２のとき、異なる二つの前記医薬的に許容される金属の混合物であり、
Ｌは少なくとも一つの金属に結合する配位子であり、C_1～C_{20}アルコキシ、C_1～C_{20}カルボキシラート、C_1～C_{20}アルコール、C_1～C_{20}アミン、C_1～C_{20}エーテル、C_1～C_{20}エステル、C_1～C_{20}アミド、硫黄またはリン含有配位子、ハライド、アンモニア、アクア、ヒドロキソおよびオキソ配位子からなる群より選ばれ、
前記硫黄含有配位子はスルフヒドリル基、チオラート基、スルフィド配位子およびジスルフィド配位子からなる群より選ばれ、
前記リン含有配位子はリン酸塩および核酸からなる群より選ばれ、
R^1およびR^2は、それらが結合する窒素原子と共に複素環基を形成し、
前記複素環基は



，


および


（式中、ｕは１から12、ｖは１から３、ｗは１から５、R^3は水素、１から18個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、３から６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基、３から８個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニルまたはトリルを示し、R^4は水素、１から

６個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、または３から６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基を示す。）からなる群より選ばれ、
ｘは１から10の整数であり、
x'は金属Ｍの形式上の酸化状態であり、１から６の整数であり、
ｙは１から18の整数であり、ｙが少なくとも２のとき、配位子Ｌは同一または異なっていてもよい、
ｚは１から20の整数である。）であり、
Ｋは、Ａの全体の電荷が０でないとき組成中に存在する医薬的に許容される対イオンであり、対イオンＫはＡを中和する量だけ存在する。〕
で示される化合物、および医薬的に許容される担体を含有する心臓血管疾患治療用医薬組成物。

【請求項１５】
治療有効量の式：
KA
〔式中、Ａは
［（Ｍ）$^{x'}{}_{x}$（Ｌ）$_{y}$（$R^1R^2N-N_2O_2$）$_{z}$］
（式中、
Ｍはアルカリ金属、アルカリ土類金属、III族金属、IV族金属および遷移金属からなる群より選ばれる医薬的に許容される金属、またはｘが少なくとも２のとき、異なる二つの前記医薬的に許容される金属の混合物であり、
Ｌは少なくとも一つの金属に結合する配位子であり、C_1～C_{20}アルコキシ、C_1～C_{20}カルボキシラート、C_1～C_{20}アルコール、C_1～C_{20}アミン、C_1～C_{20}エーテル、C_1～C_{20}エステル、C_1～C_{20}アミド、硫黄またはリン含有配位子、ハライド、アンモニア、アクア、ヒドロキソおよびオキソ配位子からなる群より選ばれ、
前記硫黄含有配位子はスルフヒドリル基、チオラート基、スルフィド配位子およびジスルフィド配位子からなる群より選ばれ、
前記リン含有配位子はリン酸塩および核酸からなる群より選ばれ、
R^1およびR^2はそれぞれ同一または異なり、低級アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選ばれ、１つの配位子Ｌは、R^1およびR^2の少なくとも一方に付加している、
ｘは１から10の整数であり、
x'は金属Ｍの形式上の酸化状態であり、１から６の整数であり、
ｙは１から18の整数であり、ｙが少なくとも２のとき、配位子Ｌは同一または異なっていてもよい、
ｚは１から20の整数である。）であり、
Ｋは、Ａの全体の電荷が０でないとき組成中に存在する医薬的に許容される対イオンであり、対イオンＫはＡを中和する量だけ存在する。〕
で示される化合物、および医薬的に許容される担体を含有する心臓血管疾患治療用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】
発明の背景
1.発明の分野
本発明は心臓血管作用薬（cardiovascular agent）として有用な新規化合物、新規医薬組成物および心臓血管疾患の新規な治療方法に関する。
2.先行技術の説明
血管内皮由来弛緩因子（endothelium－derived relaxing factor;EDRF）は体液性の不安定な作用因子であり、血管平滑筋の弛緩に関与する相互作用因子のカスケードの一部である。従って、EDRFは血流に対する血管抵抗の制御および血圧の制御に重要である。幾つかの血管拡張薬は、血管内皮細胞からEDRFを放出させることにより作用する（Furchgott,Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.24,175－197,1984参照）。1987年にPalmerらは、EDRFが単純な

分子である酸化窒素、NOと同一である証拠を示したが（Nature 317,524－526,1987）、最近になってこの結論には異論があがっている（Myersら,Nature,345,161－163,1990）。この数年、グリセリルトリニトラート、亜硝酸アミル、$NaNO_2$およびニトロプルシドナトリウム（SNP）のような、EDRFの効果を模倣した多くのニトロ血管拡張薬は、共通した部分、すなわちNO（これもまた血管拡張薬である）に変換されることにより作用するという仮説がたてられている（Krus－zynaら,Tox.& Appl.Pharmacol.,91,429－438,1987;Ignarro,FASEB J.3,31－36,1989;およびIgnarroら,J.Pharmacol.Exper.Therapeutics 218（3）,739－749,1981参照）。

多くの酸化窒素－求核剤錯体が報告されている（例えば、Drago,ACS Adv.Chem.Ser.,Vol.36,p.143－149（1962））。R.LonghiおよびR.S.Drago,Inorg.Chem.2 85,（1963）も参照。これらの錯体の幾つかは加熱または加水分解により酸化窒素を放出することが知られている（例えば、Hansenら,IARC SCI.PUBL.,Vol.41,p.21－29（1982））。

血管内皮細胞から酸化窒素が放出され、これが血管平滑筋の弛緩の原因となり、従って血圧を制御するという証拠は、生体内で酸化窒素を伝達することのできる人工的な薬剤の開発につながった。このような薬剤の非常に重要なものは、酸化窒素－求核剤錯体である。最近、酸化窒素－求核剤錯体による哺乳動物の心臓血管疾患の治療方法が米国特許第4,954,526号に開示されている。

米国特許第4,954,526号に記載された心臓血管作用薬は、酸化窒素と第一級アミンから形成される錯体、およびその生成付加物のエステル、エーテルまたはその他の誘導体である。これらの化合物は生体内で自発的に酸化窒素を放出し、この放出が該化合物の生物学的活性の要因となる。これらの酸化窒素－求核剤錯体は酸化窒素を放出することにより生物学的活性を示すことが見出されているが、これらの酸化窒素－求核剤錯体の新規な誘導体もまた酸化窒素を放出し、改良された効力および／または安定性を示すものであり、有益である。

従って、本発明の第一の目的は、心臓血管疾患の治療に有用な新規な心臓血管作用薬を提供することにある。

本発明の他の目的は、改良された効力を有する新規な心臓血管作用薬を提供することにある。

さらに本発明の目的は、改良された安定性を有する新規な心臓血管作用薬を提供することにある。

本発明のいま一つの目的は、心臓血管疾患の治療で使用するために適した医薬組成物を提供することにある。

また本発明の目的は、心臓血管疾患の治療方法を提供することにある。

これらのおよび他の目的、ならびに利点は本発明の下記の説明から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

図１は後記の薬理実験で得られた用量－反応曲線である。

発明の要旨

本発明のある側面によれば、新規な種類の酸化窒素－求核剤付加物（nitric oxide－nucleophile adduct）の混合配位子金属錯体（mixed ligand metal complex）が提供される。本発明の化合物は種々の核（nuclearities）、すなわち一またはそれ以上の金属中心を有しうる。酸化窒素－求核剤付加物配位子に加えて、本化合物は第二配位子も有する。この配位子は不安定であってもよく、従って組織成分の供与体原子で置換されてもよい。あるいはこの配位子は、金属中心から解離することなく、組織成分の特定の供与体原子に対する金属中心の親和性を高めてもよい。金属中心は、その組成の二座－N_2O_2基と第二配位子との両者に配位する。

本発明の酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体は、他の酸化窒素－求核剤付加物と比較して改良された効力および／または安定性を示す。本発明の化合物は強力な抗高血圧薬であり、従って血圧の降下が有益な結果をもたらす心臓血管疾患の治療に有用である。これらの組成は、注射後、血液および／または血管組織中でNOを放出することにより作

用すると考えられる。また種々の金属中心の独特な性質が、化合物から標的組織へのNO放出の促進に利用されているとも考えられる。これは、金属中心により制御された還元および酸化経路によるか、あるいは金属中心からの不安定な配位子が蛋白質の供与体原子に置換されることによる、もしくは先の配位子が解離することなく、これらの供与体原子が化合物の空の配位部位に結合することによる金属中心と蛋白質との相互作用によるものと考えられる。

また本発明の別の側面によれば、ここで説明する酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体を含有する医薬組成物が提供される。

本発明はさらに、治療有効量の酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体を投与することによる心臓血管疾患の治療方法を提供する。

好ましい実施態様の詳細な説明

本発明は、酸化窒素－求核剤錯体配位子が二座－N_2O_2官能基の酸素供与体原子を介して金属中心に配位し、さらに該金属中心が一またはそれ以上の付加的配位子に結合している新規な化合物を提供する。本発明の化合物は酸化窒素を放出することができる。本発明による組成は式：

KA

〔式中、Aは

$$[(M)_x^{x'}(L)_y(R^1R^2N-N_2O_2)_z]$$

（式中、

Mは医薬的に許容される金属であるか、またはxが少なくとも２のとき、Mは異なる二つの医薬的に許容される金属の混合物であってもよい、

Lは（$R^1R^2N-N_2O_2$）と異なる配位子であり、少なくとも一つの金属に結合する、

R^1およびR^2はそれぞれ有機基であり、同一または異なっていてもよい、

xは１から10の整数、好ましくは１から４の整数であり、

x'は金属Mの形式上の酸化状態（formal oxidation state）であり、１から６の整数、好ましくは１から３の整数であり、

yは１から18の整数、好ましくは１から６の整数であり、yが少なくとも２のとき、Lは同一の配位子または異なる配位子の混合物であってもよい、

zは１から20の整数、好ましくは２から10の整数である。

但し、Mが銅、xが１、Lがメタノール、およびyが１のとき、R^1またはR^2の少なくとも一つはエチルではない。）であり、

Kは、Aの全体の電荷が０でないとき組成中に存在する医薬的に許容される対イオンであり、対イオンKはAを中和する量だけ存在する。〕を有する。従って、Aの全体の電荷が０のとき、本発明の新規な組成には対イオンKが含まれない。

金属中心Mは医薬的に許容される金属イオンである。配位子$R^1R^2N-N_2O_2$は、$-N_2O_2$官能基の酸素供与体原子を介して金属中心Mに配位している。第二配位子Lは配位子L上の供与体原子を介して金属中心Mに配位している。配位子Lは架橋および／または末端配位子である。第二配位子Lは配位子（$R^1R^2N-N_2O_2$）のR^1およびR^2のいずれか一方または両方に付加していてもよい。本発明による化合物の構造例を後記の実施例１～３に示す。これらの構造はX線結晶解析により決定した。

医薬的に許容される金属中心は、当業者に公知の医薬的に許容される金属であればいずれでもよい。選択される医薬的に許容される金属中心の唯一の要件は、哺乳動物における生物学的適合性である。生物学的に許容される金属中心としては、ナトリウム、カリウム、リチウムなどのようなアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのようなアルカリ土類金属、アルミニウムのようなIII族金属、スズのようなIV族金属、鉄、銅、マンガン、亜鉛、コバルト、バナジウム、モリブデン、白金などのような遷移金属が挙げられる。好ましくは、金属中心は銅、亜鉛、マンガンまたはマグネシウムである。毒性があると考えられる金属であっても、その酸化窒素－求核剤付加物との錯体が薬理学的に十分な効力を有し、投与時の金属の総濃度が該金属の毒性閾値より低いならば、医薬的に許容されるものであり、従って本発明の範囲に包含される。

第二配位子Ｌは金属中心Ｍに配位し、配位子（$R^1R^2N-N_2O_2$）のR^1およびR^2のいずれか一方または両方に付加していてもよい。金属錯体に二以上の配位子Ｌが含まれるとき、該配位子は同一であってもよいし、あるいは異なっていてもよい。

出願人は特定の理論にしばられることは望まないが、本発明の酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体の予想し得ない効力の増加は、金属中心Ｍが哺乳動物組織上の利用可能な部位と相互作用し得る結果であると考えられる。この相互作用は第二配位子Ｌにより増大するのであろう。第二配位子Ｌが不安定な場合、該配位子は哺乳動物組織からの活性部分により置換されうると考えられる。この場合、酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体は標的組織と相互作用すると考えられる。酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体と標的組織との相互作用は、対象とする組織における酸化窒素の局所的濃度を潜在的に増大させ、これにより治療的反応を改善する。従って、この点から第二配位子Ｌは、哺乳動物組織中の供与体原子と容易に交換可能なものであればいかなる化学基であってもよいと考えられる。しかしながら、第二配位子Ｌが金属中心から解離しない酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体も活性であると考えられる。第二配位子Ｌが金属中心から解離しない化合物においては、金属中心Ｍが配位的不飽和であり、哺乳動物組織中の供与体原子が金属の配位領域の空の部位に結合しうると考えられる。従って、金属錯体からの酸化窒素の放出が、標的組織において増大し、必然的に反応が改善される。

（$R^1R^2N-N_2O_2$）配位子は、ここで説明する二次配位子金属錯体において他の生物学的に重要な第二配位子Ｌと共存することができる。これは、例えば後記実施例３の金属錯体$Et_2NH_2^+[Cu_2(OAc)_3(Et_2N-N_2O_2)_2]^-$（式中、Etはエチル基（$CH_2CH_2-$）を示し、OAcはアセタート基（$CH_3C(O)O^-$）を示す）の単離および構造的特徴で説明される。

本発明によれば、第二配位子Ｌは１～20個の炭素原子を有するアルキルオキシ、１～20個の炭素原子を有するカルボキシラート、１～20個の炭素原子を有するアルコール、アミン（１～20個の炭素原子を有する第一級、第二級および第三級アミンを含む）、１～20個の炭素原子を有するエーテル、１～20個の炭素原子を有するエステル、１～20個の炭素原子を有するアミド、硫黄またはリン含有配位子、上記に挙げた基の置換誘導体、またはハライド、アンモニア、アクア（アコ）、ヒドロキソ、およびオキソ配位子である。該配位子は直鎖または分岐鎖または環状の置換有機基を有していてもよい。

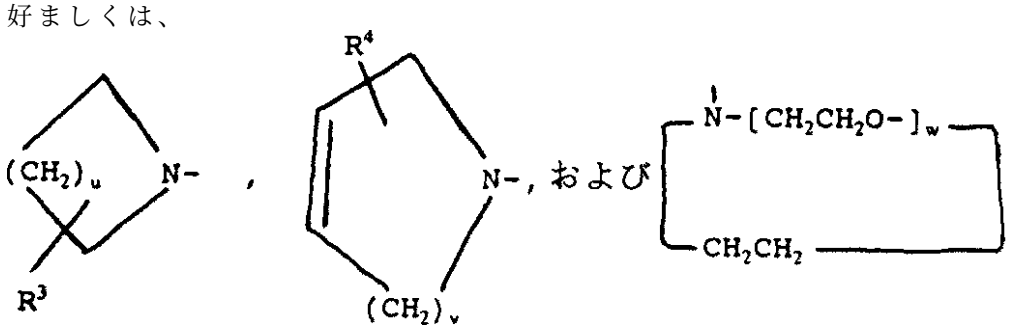
アルキルオキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシなどが挙げられる。カルボキシラートとしては、例えば、アセトキシ、２－アミノプロピオンオキシ、オキサラトなどが挙げられる。アルコールとしては、メタノール、エタノール、フェノールなどが挙げられる。アミンとしては、スペルミン、ポルフィリン類、ピリジン、アデニンなどが挙げられる。エーテルとしては、テトラヒドロフラン、クラウンエーテル類などが挙げられる。リン含有配位子としては、リン酸塩、核酸などが挙げられる。硫黄含有配位子としては、スルフヒドリルまたはチオラート基、スルフィドまたはジスルフィド配位子などが挙げられる。アミドとしては、ペプチド基、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

R^1およびR^2は同一または異なっていてもよく有機基を示す。R^1およびR^2は低級アルキル、アリール、またはアリールアルキルであってよく、R^1およびR^2の一方または両方は、１から３個の置換基で置換されていてもよい。該置換基は同一または異なっていてもよく、ハロゲン（すなわち、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、水酸基、置換または非置換アルコキシ、アミノ、アミド、アンモニウムまたはアシルから選ばれる。

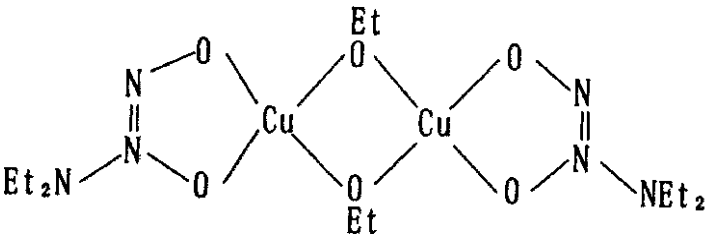
低級アルキルは１～12個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の基を意味する。但し、アルキル基のα炭素上では分岐しない。直鎖アルキルは分岐のないメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－デシルなどのような基を意味する。分岐鎖アルキルは３－メチルペンチル、２－エチルヘキシルなどのような基を意味する。但し、イソプロピルまたは１－メチルブチルのような基を除く。２～６個の炭素原子を有するアルキル基が好ましい。

アリール基は置換または非置換フェニル、ナフチル、ピロリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニルなどを意味する。アリールアルキルはアリール基で置換された１～３個

の炭素原子を有するアルキル基を意味する。
R^1およびR^2はそれらが結合する窒素原子と共に複素環基を形成してもよい。該複素環基は好ましくは、



（式中、ｕは１～12、ｖは１～３、ｗは１～５、R^3は水素、１～18個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、３～６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニルまたはトリルを示し、R^4は水素、１～６個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、または３～６個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基を示す）からなる群より選ばれる。上記の式で示されるR^1R^2N－複素環基としては、例えば、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、アザシクロオクチル、置換ピペリジノ（例、２－メチル、３－メチル、４－メチル、２－エチル、４－フェニル、２－プロピル、４－プロピルおよび４－tert－ブチルピペリジノ）、置換ピロリジノ（例、２－メチルおよび３－メチルピロリジノ）、1,2,3,6－テトラヒドロピリジノ、３－ピロリノ、モルホリノ、１－アザ－９－クラウン、３、１－アザ－12－クラウン－４、１－アザ－15－クラウン－５および１－アザ－18－クラウン－６が挙げられる。モルホリノが好ましいR^1R^2N－部分である。R^1R^2N－が複素環基である化合物を調製するために、多くの市販の窒素含有複素環化合物を使用することができる。
Ｋは、Ａの全体の電荷が０でないとき組成中に存在する医薬的に許容される対イオンであり、対イオンＫはＡを中和する量だけ存在する。Ｋはカチオンまたはアニオンのいずれでもよく、Ａが負または正のいずれに帯電しているかによりそれぞれ決まる。従って、例えば、Ｋはアルカリ金属イオン、アンモニウムまたは置換アンモニウムイオン、アルカリ土類金属イオンなどのカチオンであってよく、またはＫはハライド、硝酸アニオン、亜硝酸アニオン、水酸化物アニオン、炭酸アニオン、重炭酸アニオン、リン酸アニオン、テトラフルオロホウ酸アニオン、ヘキサフルオロリン酸アニオン、およびテトラフェニルホウ素アニオンなどのアニオンであってもよい。
ここで説明する酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体は強力な抗高血圧薬である。これらの組成は、従来公知の酸化窒素－求核剤錯体に比べて有意に効力が高い。それらの効力はその強さを１オーダー以上改善される。本発明の組成は血圧を降下させるために、および血圧の降下が有益な結果をもたらす心臓血管疾患の治療に有用である。本発明は、哺乳動物に該化合物を投与することによる血圧を降下させる有効な方法を提供する。
本発明の化合物は、例えば、式Q^+（$R^1R^2N-N_2O_2$）$^-$（式中、Ｑはナトリウムまたはジエチルアンモニウムを示す）の化合物を、第二配位子を供給する溶媒存在下で金属イオンと反応させることにより合成できるが、これに限定されない。化合物の合成および単離は、好ましくは乾燥、非水性溶媒中、嫌気的条件下で行う。これにより、配位子（$R^1R^2N-N_2O_2$）および生成物の半減期が延長される。一般に、貯蔵期間を延長するために冷蔵保存することが望ましい。
以下の実施例は本発明の例示であり、これらに限定されるものではない。
実施例１
本実施例は、下記の構造：



(I)

（式中、Etはエチル基CH_3CH_2－を示す）で表されるCu_2（OCH_2CH_3）$_2$（（CH_3CH_2）$_2N-N_2O_2$）$_2$の製造を説明する。

本合成では、Na（CH_3CH_2）$_2N-N_2O_2$1.5g（9.6mmol）を、乾燥、脱気したメタノール30mlに－20℃で溶解した。メタノール20mlに$CuCl_2・2H_2O$　1.09g（6.3mmol）を溶解した溶液をカニューレを介して上記溶液に移した。得られた暗青色の溶液をアルゴン下で30分攪拌した。溶液を冷却しながら溶媒を減圧蒸留によって除去した。ドライ－ラブ（Dri－Lab）グローブボックス中で、残渣を合計50mlの無水エタノールで抽出し、濾過した。－20℃に保ちながら、青色の濾液を容量が1/3になるまでさらに濃縮した。この溶液をアルゴン下、－30℃で冷凍した。生成物を一週間に渡って青色プリズム状晶として晶出させた。不活性雰囲気下、上澄み液を除去し、結晶をヘキサンで洗浄することによって生成物を単離した。収量:0.88g、57%

$C_{12}H_{30}N_6O_6Cu_2$（分子量481）

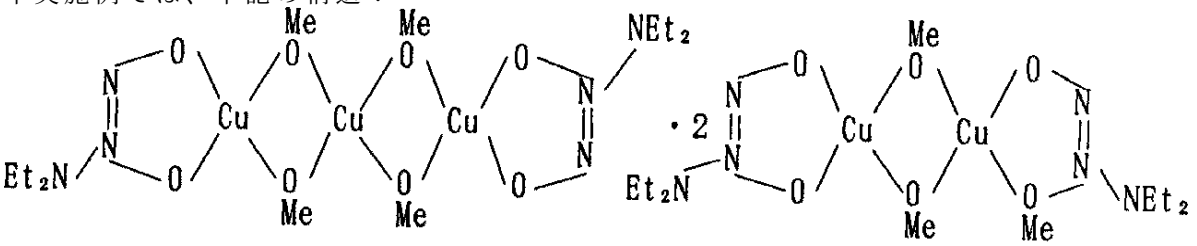
理論値:C、29.93;H、6.23;N、17.46;Cu、26.40

測定値:C、29.84;H、6.11;N、17.42;Cu、26.69

本実施例の化合物では、一般式によって定義された基Ａは中性であり、したがって対イオンＫは存在しない。

実施例２

本実施例では、下記の構造：



(II)

（式中、Etはエチル基CH_3CH_2－を、およびMeはメチル基CH_3－を示す）で表されるCu_3（OCH_3）$_4$（（CH_3CH_2）$_2N-N_2O_2$）$_2$・２［Cu_2（OCH_3）$_2$（（CH_3CH_2）$_2N-N_2O_2$）$_2$の製造を説明する。

この生成物は、実施例１の二核種をメタノール中、－30℃で変換することによって得られた。実施例１の化合物0.18g（0.37mmol）を室温すなわち25℃、不活性雰囲気下で20mlのメタノールに溶解した。青色溶液を濾過し、アルゴン下、－30℃で放置し、混合種（II）を２週間に渡って晶出させた。混合化合物（II）を上澄み液を除去することによって冷溶液から単離し、ヘキサンで洗浄し、不活性雰囲気下で乾燥した。収量:77mg、49%

$C_{32}H_{84}N_{18}O_{20}Cu_7$（分子量1484.5）

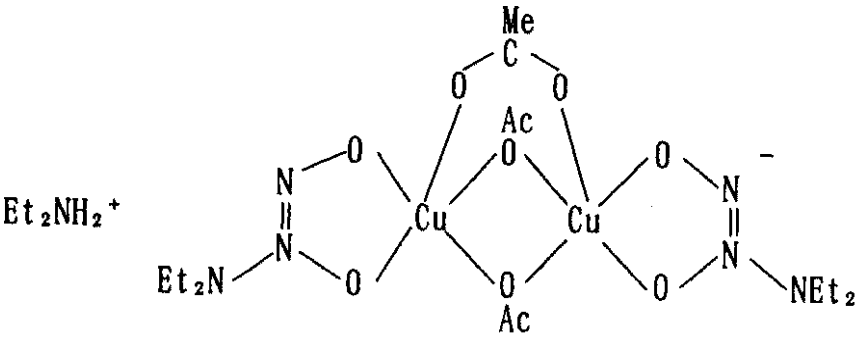
理論値:C、25.87;H、5.65;N、16.97;Cu、29.94

測定値:C、25.92;H、5.69;N、16.68;Cu、30.88

本実施例の化合物では、一般式によって定義された基Ａは中性であり、したがって対イオンＫは存在しない。

実施例３

本実施例では、下記の構造：



(III)

（式中、Meはメチル基CH_3－を、Etはエチル基CH_3CH_2－を、およびAcはアセチル基CH_3C（O）－を示す）で表される$(CH_3CH_2)_2NH_2^+$［$Cu_2(OCOCH_3)_3$（$(CH_3CH_2)_2N-N_2O_2)_2$］$^-$の製造を説明する。

本合成では、$(CH_3CH_2)_2NH_2^+$（$(CH_3CH_2)_2N-N_2O_2)^-$0.54g（2.6mmol）を、乾燥、脱気されたアセトニトリル20mlに－50℃で溶解した。溶媒（アセトニトリル）20mlにCu（CH_3C（O）O）$_2$・H_2O 0.51g（2.6mmol）を溶解した溶液を、カニューレを介して上記溶液に移した。得られた青色溶液を１時間攪拌し、溶媒を－30℃、減圧下で除去した。濃縮溶液（～5ml）をドライーラブグローブボックス中で、不活性雰囲気下、冷却しながら濾過した。青色の濾液をアルゴン下、－30℃で放置した。生成物を10日間にわたって晶出させ、不活性雰囲気下、上澄み液を除去することによって冷溶液から単離した。半透明の青緑色結晶をジエチルエーテルで２回洗浄し、乾燥した。収量:0.22g、26%

$C_{18}H_{41}N_7O_{10}Cu_2$（分子量642）

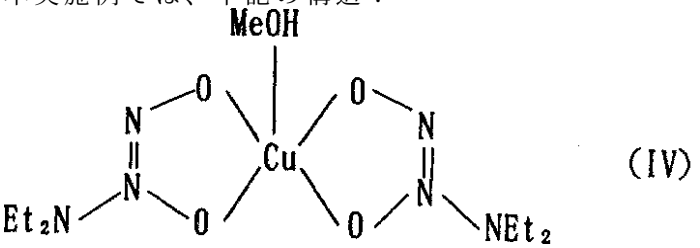
理論値:C、33.64;H、6.38;N、15.26;Cu、19.78

測定値:C、33.56;H、6.28;N、15.19;Cu、19.98

本実施例の化合物では、一般式によって定義された基Ａは負に帯電し、したがって該化合物は（$Et_2NH_2^+$）である対イオンＫを含んでいる。

実施例４

本実施例では、下記の構造：



(IV)

（式中、Etはエチル基CH_3CH_2－を、およびMeOHはメタノールを示す）で表されるCu（CH_3OH）（$(CH_3CH_2)_2N-N_2O_2)_2$の製造を説明する。

本合成では、$Cu_2(OCH_2CH_3)_2$（$(CH_3CH_2)_2N-N_2O_2)_2$0.47g（1mmol）を、乾燥、脱気されたメタノール20mlに－20℃で溶解した。MeOH20mlにKOAc0.20g（2mmol）を溶解した溶液を、上記溶液に加えた。得られた明るい青色をした溶液を冷却し、容量が1/2になるまで濃縮し、濾過した。青色の濾液をアルゴン下、－30℃で一週間放置した。生成物を青色の固まりとして晶出させ、不活性雰囲気下、上澄み液を除去することによって冷溶液から単離した。生成物をヘキサンで洗浄し、乾燥した。収量:0.14g、40%

$C_9H_{34}N_6O_5Cu$（分子量359.5）

理論値:C、30.04;H、6.67;N、23.36;Cu、17.66

測定値:C、29.11;H、6.56;N、22.79;Cu、18.47

本実施例の化合物では、一般式によって定義された基Ａは中性であり、したがって該化合物は対イオンＫを含まない。

実施例５

本実施例は、第二配位子Ｌが配位子（$R^1R^2N-N_2O_2$）のR^1に付加した本発明の酸化窒素－求核剤付加物の二次配位子金属錯体の製造を説明する。本実施例で、pyは２－ピリジル基を、およびMeはメチル基を示す。

本実施例では、［$pyCH_2CH_2NH_2Me$］$^+$［$pyCH_2CH_2N$（Me）N_2O_2］$^-$1.0g（3mmol）を－20℃でメタノールに溶解した。この溶液に、バナジルアセチルアセトナート［VO（acac）$_2$］0.42g（1.6mmol）をメタノールに溶解した溶液を加えた。淡青緑色から黄緑色に変色した。反応混合物を緑色の油状物になるまで濃縮した。油状物をアセトニトリルで２回続けて再結晶し、白色の副生物、（$pyCH_2CH_2NH_2Me^+$）（acac）を除去した。緑色の油状物は式：

VO［$pyCH_2CH_2N$（Me）N_2O_2］$_2$

で表される化合物と考えられる。

薬理学的実験

本発明の組成の血管弛緩活性を標準的な単離血管輪標本を用いて試験した。

用いた試験方法では、ニュージーランド白兎の胸郭大動脈輪をpH7.4の緩衝液中、37℃で懸架し、それぞれに10gの荷重を予めかけた。２時間かけて平衡させた後、ノルエピネフリンで輪を予め収縮させた。錯体を10^{-11}から10^{-5}Mに濃度を連続的に増加させて臓器浴に添加することにより誘導された弛緩のグラム数を測定した。各化合物について用量－反応曲線を作図した。図１に示す。

図１において、

－○－はDEA/NO、すなわち、Na（（CH_3CH_2）$_2N-N_2O_2$）である。

－●－はSNAP、すなわち、Ｓ－ニトロソ－Ｎ－アセチルペニシラミン（血管作動性であると報告され、Myersら（上記引用文中、Nature,345,161－163,1990）によりEDRFであると主張された化合物に構造的に類似するＳ－ニトロソチオール）である。

－△－は実施例４の化合物、すなわち、Cu（CH_3OH）（（CH_3CH_2）$_2N-N_2O_2$）$_2$（前記構造式IV）である。

－▲－は実施例３の化合物、すなわち、（CH_3CH_2）$_2NH_2^+$［Cu_2（OAc）$_3$（（CH_3CH_2）$_2N-N_2O_2$）$_2$］$^-$（前記構造式III）である。

－■－は実施例１の化合物、すなわち、Cu_2（OCH_2CH_3）$_2$（（CH_3CH_2）$_2N-N_2O_2$）$_2$（前記構造式Ｉ）である。

これらのデータからわかるように、本発明の酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体、すなわち実施例１および３の化合物はDEA/NOおよびSNAPより有意に高い効力を示した。

従って、DEA/NOにおけるデータに反映されるように、遊離の（$R^1R^2N-N_2O_2$）イオンの効力は、上記ＩおよびIIIのような混合配位子金属錯体中の金属イオンと結合することにより実質的に増加する。化合物ＩおよびIIIまたは、内因性EDRFに構造的関連が近いと示唆されているSNAPより実質的に効力が高い。

実施例４の化合物が、DEA/NOおよびSNAPと比べてより効力が高いことも判明した。

医薬組成物

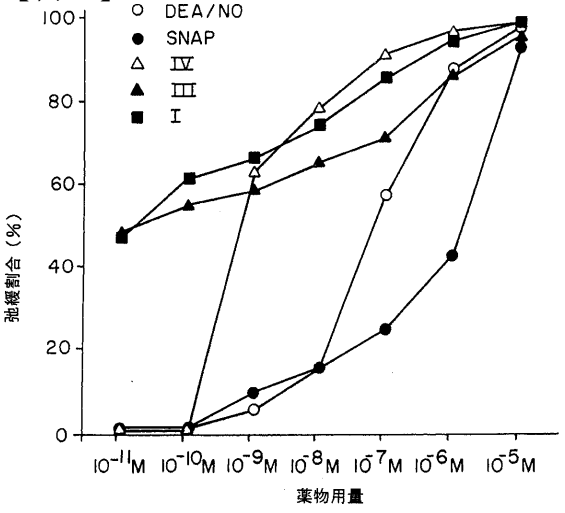
本発明の新規な酸化窒素－求核剤付加物の混合配位子金属錯体および実施例４の化合物は、血圧の降下に対して有利に反応する心臓血管疾患の治療に有用である。これらの疾患には、慢性高血圧、高血圧危機（急性高血圧緊急症）、急性うっ血性心不全、狭心症、急性心筋梗塞、左心室不全、大脳血管不全および頭蓋内出血が含まれる。本発明の組成は高血圧危機、妊娠中毒症および急性うっ血性心不全のような急性疾患の治療に特に有利である。本組成はいかなる適した経路で投与してもよい。例えば、注射、吸入、および経口投与である。好ましい投与方法は循環系への注射であり、特に好ましくは静脈内注射である。慢性疾患は連続的に静脈内注入することにより治療することができる。

本発明の医薬組成物は、酸化窒素－求核剤付加物の混合配合子金属錯体および医薬担体を含んでなる。担体は従来使用されているいかなるものでも使用可能であり、溶解性や本発明の化合物との反応性の欠如など物理化学的配慮および投与経路によってのみ限定される。静脈内投与の場合、担体は水性であり、溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、酸化防止剤、キレート剤、およびデキストロースや塩化ナトリウムなどの毒性調整剤を含んでもよい。注

射用組成物の有効医薬担体の要件は当業者には周知である。（“Pharmaceutics and Pharmacy Practice",J.B.Lippincott Company,Philadelphia,1982,BankerおよびChalmer編,p238－250－これらは言及により本明細書に組み入れられるものである；またASHP“Hand－book on Injectable Drugs"第４版,Trissel,p622－630－これには市販の静脈内輸液が列挙され、これらの該当ページもまた言及により本明細書に組み入れられるものである。）本発明の化合物は、例えばシクロデキストリン包接錯体のように、包接錯体として製剤化することもできる。あるいはリポソーム中に担持してもよい。注射剤用の好ましい医薬担体として、PBS（リン酸緩衝生理食塩水）、５％デキストロース、無菌水などが挙げられる。本発明の化合物および実施例４の化合物は酸素によって酸化されやすいので、アスコルビン酸塩のような酸化防止剤を担体に加え、貯蔵期間を延ばすことができる。

経口製剤のばあい、本発明の化合物は単独であるいは適切な添加物、例えばラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプンあるいはバレイショデンプンのような慣用の添加剤、結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプンあるいはゼラチンのような結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプンあるいはカルボキシメチルセルロースナトリウムのような崩壊剤、タルクやステアリン酸マグネシウムのような滑剤、さらに必要に応じて希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、香料などと組み合わせて使用され、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤に製造されうる。医薬組成物中で使用される化合物の量は、治療すべき心臓血管疾患および選択した投与経路により当然変わりうる。適当な投与量は、高血圧、アテローム性動脈硬化症、脳血管痙攣または冠血管痙攣を治療するとき、投与経路が静脈内投与の場合で約0.01～10.0mg/kg/日体重と考えられる。好ましい投与量は、当然、特定の心臓血管疾患を治療するのに正に十分な量であり、好ましくは約0.05～5.0mg/kg/日である。

【図１】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]		FI		
Ａ６１Ｐ	9/12	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ｃ０７Ｆ	3/02	Ｃ０７Ｆ	3/02	Ｚ
Ｃ０７Ｆ	3/06	Ｃ０７Ｆ	3/06	
Ｃ０７Ｆ	9/00	Ｃ０７Ｆ	9/00	Ａ
Ｃ０７Ｆ	13/00	Ｃ０７Ｆ	13/00	Ａ

(72)発明者　ウィンク、ディビッド　エイ．、ジュニア
アメリカ合衆国、メリーランド州　２１７４２、ヘイガースタウン、ウェスト　マグノリア、１１６
(72)発明者　キーファー、ラリー　ケイ．
アメリカ合衆国、メリーランド州　２０８１７、ベセスダ、リヴァー　ロード、７０１６

審査官　前田　憲彦

(56)参考文献　英国特許第００８６７９９２（ＧＢ，Ｂ）
Inorg. Chem., 1963, Vol.2, 85-88

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C07F 1/00
A61K 31/00
C07F 3/00
C07F 9/00
C07F 13/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)