

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-519928

(P2005-519928A)

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/00	A 6 1 K 33/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/18	A 6 1 K 31/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/192	A 6 1 K 31/192	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/616	A 6 1 K 31/616	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-565491 (P2003-565491)	(71) 出願人	504297962
(86) (22) 出願日	平成15年2月3日 (2003.2.3)		ハース, ベルナー
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月21日 (2004.9.21)		ポルトガル国, ペー-2780 オエイラ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/000932		ス, サン アマーロ デ オエイラス ロ
(87) 国際公開番号	W02003/066067		テ-9-プリメイロ エスクワイアー, ル
(87) 国際公開日	平成15年8月14日 (2003.8.14)		ア ゴンカロ メンデス ダ マイア
(31) 優先権主張番号	60/353, 233	(71) 出願人	504297984
(32) 優先日	平成14年2月4日 (2002.2.4)		ホマーオ, カルロス
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ポルトガル国, ペー-1600-642
			リスボア, 3, 6 ベ, エヒ. プロフェッ
			サー, マニュエル カバレイロ フェレイ
			ラ
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CO放出能力を有する化合物の投与によって哺乳動物を治療する方法と、CO放出能力を有する化合物ならびにその医薬組成物

(57) 【要約】

生体内で一酸化炭素を放出する化合物のいくつかのクラスは、慢性炎症性疾患（例えば関節リウマチ）や、強力な炎症因子を有する疾患（例えばアテローム硬化症、脳卒中、冠動脈疾患、アルツハイマー病）の治療および/または予防に役立つ。生体内で一酸化炭素を放出するこれら化合物は、公知の薬剤ベクターおよび/または公知の抗炎症薬（例えばアスピリン）に付着させることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物の疾患を予防および/または治療する方法であって、その哺乳動物に対し、自発的プロセスまたは代謝プロセスによって生体内にCOを放出する能力を有する化合物を投与するステップを含む方法。

【請求項2】

上記化合物がCOを含む部分を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

上記化合物の選択を、

クラス1 - CO含有有機金属錯体；

クラス2 - CO含有有機金属錯体を薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子と結合させたもの；

クラス3 - 複数のCO含有有機金属錯体からなる超分子集合体；

クラス4 - 可逆的なCO担体として機能するNDナーおよび/またはSドナーを含むリガンドを有するCO含有無機錯体；

クラス5 - 可逆的なCO担体として機能するNDナーおよび/またはSドナーを含むリガンドを有するCO含有無機錯体を薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子と結合させたものの中から行なう、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

上記化合物が、生体内でCOを発生させる能力を有する部分を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

上記化合物の選択を、

クラス6 - 酵素プロセスまたは脱カルボニル反応によってCOを放出する有機物質；

クラス7 - 酵素プロセスまたは脱カルボニル反応によってCOを放出する有機物質の中から行なう、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

COを放出する能力を有する上記化合物が、少なくとも1つのCO放出部分と、担体および/または薬理的に重要な第2の分子とを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

薬理的に重要な上記第2の分子が抗炎症薬である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

上記抗炎症薬が、シクロオキシゲナーゼ阻害薬またはホスホジエステラーゼ阻害薬である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

上記シクロオキシゲナーゼ阻害薬の選択を、アスピリン、ニメスリド、ナプロキセンを含むグループの中から行なう、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

薬理的に重要な上記第2の分子が、ピホスホン酸塩またはピホスホン酸塩誘導体である、請求項6に記載の方法。

【請求項11】

上記疾患が、炎症性疾患、強力な炎症因子を有する疾患、喘息、外傷、梗塞、循環疾患である、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

強力な炎症因子を有する上記疾患が、アテローム硬化症、脳卒中、冠動脈疾患、アルツハイマー病である、請求項6に記載の方法。

【請求項13】

上記炎症性疾患が、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患である、請求項6に記載の方法。

【請求項14】

10

20

30

40

50

上記哺乳動物がヒトである、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

哺乳動物の疾患を予防および/または治療するための化合物であって、少なくとも1つのC0放出部分と、担体および/または薬理的に重要な第2の分子とを含んでおり、自発的プロセスまたは代謝プロセスによって生体内にC0を放出する能力を有する化合物。

【請求項16】

上記C0放出部分と薬理的に重要な上記第2の分子を接続する適切なスペーサをさらに含む、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

薬理的に重要な上記第2の分子が、薬の担体または薬である、請求項15に記載の化合物。 10

【請求項18】

上記薬剤が抗炎症薬である、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

上記抗炎症薬が、シクロオキシゲナーゼ阻害薬またはホスホジエステラーゼ阻害薬である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

上記シクロオキシゲナーゼ阻害薬の選択を、アスピリン、ニメスリド、ナプロキセンを含むグループの中に行なう、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

上記薬剤がビホスホン酸塩またはビホスホン酸塩誘導体である、請求項17に記載の化合物。 20

【請求項22】

上記C0放出部分が有機金属錯体である、請求項15に記載の化合物。

【請求項23】

上記C0放出部分が無機錯体である、請求項15に記載の化合物。

【請求項24】

炎症性疾患を予防および/または治療するための化合物であって、この化合物が請求項15に記載の化合物である化合物。

【請求項25】

請求項15に記載の化合物を含む医薬組成物。 30

【請求項26】

炎症性疾患、強力な炎症因子を有する疾患、喘息、外傷、梗塞、循環疾患を予防および/または治療するために使用される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

上記炎症性疾患が、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患である、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項28】

強力な炎症因子を有する上記疾患が、アテローム硬化症、脳卒中、冠動脈疾患、アルツハイマー病である、請求項25に記載の医薬組成物。 40

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

関連する出願の相互参照

【0002】

本出願は、2002年2月4日に出願されたアメリカ合衆国仮出願第60/353,233号（弁理士事件番号第08907.6000号）に基づいており、この出願の利益を主張するものである。本明細書はこの出願の全開示内容に依拠しており、参考としてその内容が本明細書に組み込まれている。

【0003】

発明の背景

鎮痛薬および抗炎症薬の歴史は、古代ギリシャと古代ローマの医者がサリチル酸塩を含む植物を煎じて使用したときに始まった。発熱と痛みに対処するため、紀元前300年にはヤナギの樹皮がすでに使用されていた。サリチル酸ナトリウムが1875年に解熱剤として導入された。ドイツ国のバイエル社で副作用がより弱いアセチルサリチル酸が合成され、アスピリンの名前で1899年に医学に導入された。

【0004】

アスピリンには劇的な抗炎症効果、鎮痛効果、解熱効果があるため、研究者たちは先を争って多数の関連化合物（そのうちの多くは有機酸）を開発した。アスピリン様医薬品または非ステロイド抗炎症薬（NSAID）と呼ばれるこれらの化合物は、共通する化学的性質は持たないが、同じ治療効果と同じ望ましくない副作用を有する異種物質のグループである。1971年、Vaneとその共同研究者たちは、アスピリンなどのNSAIDがプロスタグランジンの合成を抑制することを示した。プロスタグランジンは体内の異なる多数の機能に参与しており、血栓形成、排卵、分娩開始、骨代謝、神経の成長と発生、傷の治癒、腎機能、血管の緊張、免疫応答において重要な役割を担っている（DuBois R.N.他、FASEB J.、1998年、第12巻、1063ページ）。プロスタグランジンは、タイプの異なる多数の組織で局所的に産生され、異なる局所的な作用を有する。PGE₂は、組織の膨脹、発熱、痛覚過敏（痛みに対する感度が大きいこと）に参与する最も重要な炎症促進性プロスタグランジンであると一般に考えられている。しかし他のプロスタノイドも同様に重要である可能性がある。例えばプロスタサイクリン（PGI₂）は、炎症性の痛みの発生において重要な役割を果たしているようである（K.R. Bley、J.C. Hunter、R.M. Eglen、J.A.M. Smith、1998年、Trends in Pharmacological Science、第19巻、141～147ページ）。別のプロスタノイドであるトロンボキサンは血小板によって産生され、血栓形成に関する事象において極めて重要な役割を果たしている。プロスタグランジン合成経路における第1の酵素は、脂肪酸シクロオキシゲナーゼである。この酵素には、COX-1とCOX-2という2つの形態がある。COX-1は、多数の細胞や組織（例えば胃、腎臓、血小板）において構成的に発現するのに対し、COX-2は、外傷部位において外来性および内在性の炎症メディエータによって誘導される。アスピリンはCOX-1とCOX-2のセリン残基をアセチル化するため、これら酵素が不可逆的に抑制される。他のNSAIDは、シクロオキシゲナーゼの可逆的で競合的な阻害薬である。

10

20

【0005】

アスピリンなどのNSAIDは有機酸であってタンパク質と結合する能力が大きいこと、炎症組織、胃腸粘膜、腎皮質、血液、骨髄に蓄積する。このような事実はよく知られており、薬理学の教科書（例えば『グッドマンとギルマンによる治療法の薬理学的基礎』、マグローヒル社、ニューヨーク）に見いだすことができる。

30

【0006】

アスピリンは肝臓によって素早く脱アセチル化される。しかし血小板にあるCOX-1は、門脈循環する低用量のアスピリンによって抑制することができるため、COX-1は内皮細胞に残らず、プロスタサイクリンが合成されない（Benett、2001年）。NSAIDは世界中で最もよく用いられている。処方されたNSAIDを毎日約7000万人が摂取しており、薬局で売られているNSAIDを毎日約2億人が摂取している（Smith T.G.、Rheum. Dis. Clin. North Am.、1998年、第24巻、501～523ページ）。アメリカ合衆国では、毎年800億錠のアスピリン錠剤が消費されており（Flieger K.、FDA Consum.、1月～2月号、1994年）、約5000万人がNSAIDに毎年50億～100億ドルを支出している（DuBois R.N.他、FASEB J.、1998年、第12巻、1063ページ）。1999年にこの数字が明らかになって以来、NSAIDの使用がさらに増えたのは非常に確かなようである。人口調査により、65歳以上の全人口の10～20%が、非ステロイド系抗炎症薬の処方を現在受けているか、最近受けたことがわかった。今後20年の間に65歳以上の人口は3800万人から6000万人に増加すると予測されている。

40

【0007】

NSAIDが頻繁に使用されるのは、多くの疾患に適応があるからである。例えば、軽い頭痛、月経痛、発熱、慢性多発性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、痛風、

50

炎症性の軽い組織リウマチ、腰痛、手術後および外傷後の炎症、血栓性静脈炎、脈管炎などに適応がある（Juergen Steinmeyer、2000年、Arthritis Research、第2巻、379～385ページ）。NSAIDは、上記の疾患に一般に用いられていることに加え、血管疾患の予防にも効果があることがわかった。アスピリンは最もよく用いられている血小板の機能阻害薬であるため、他の薬を判定する際の基準となる。抗血小板被験者共同研究（急性心筋梗塞、前壁心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作の患者を対象とした合計で46の臨床試験）では、アスピリンにより、心筋梗塞の再発や脳卒中の長期リスク、血管が原因の死者数が25%低下した。アスピリンは、血小板においてだけでなく、内皮細胞においてもCOX-1をアセチル化するため、強力な血管拡張剤であり血小板阻害薬でもあるプロスタサイクリンの合成が阻止される。プロスタサイクリンが抑制されるにもかかわらず、アスピリンは血小板内でトロンボキサンA2の合成を抑制することによって確かに抗血小板効果を持つ（Benett、2001年）。

10

【0008】

NSAIDのすべての生物学的効果がシクロオキシゲナーゼの抑制と関係しているわけではない。他の潜在的な標的として、核受容体（例えばペルオキシソーム増殖因子活性化受容体と（PPARと）、キナーゼ（例えばI κ Bキナーゼ（IKK））、ある種のホスホジエステラーゼ（例えばPDE5と2）などがある。NSAIDとこのような標的の相互作用はそのNSAIDの構造と投与量に依存するため、効果をもたらす場合とよくない結果をもたらす場合がありうる。

【0009】

NSAIDは一般に患者にとっての許容度が大きい。しかし不都合な反応が、少ないとはいえないかなりの割合の患者に実際に起こっている。NSAIDは非常に広い範囲で用いられているため、罹患者と死亡者はかなりの数になる。アスピリンおよびアスピリン関連NSAIDの最も深刻な副作用は、胃腸疾患、中でも胃十二指腸潰瘍の誘導である。アスピリンを長期にわたって投与すると出血性脳卒中の数もわずかに増加する。どちらの合併症も投与量に依存している。これらの合併症は、アスピリンが効果をもたらす最少量を投与することによって最少にできるが、なくすことはできない。アメリカ合衆国においてNSAIDの使用による重い胃腸合併症で入院する患者の年間数は、少なくとも100,000人であり、そのような合併症の直接的な年間コストは20億ドルを超える。NSAIDによって誘導された胃腸上部出血で入院する人の死亡率は、約5～10%である（元になった論文として、Wolke M.M.、Lichtenstein D.R.、G. Singh、1999年、The New England Journal of Medicine、第340巻、1888～1899ページを参照のこと）。

20

30

【0010】

NSAIDの不都合な効果を阻止するため、多くの努力がなされてきている。有効であることがわかった1つの戦略は、NSAIDに加えて保護用プロスタグランジン誘導体（例えばミソプロストール）またはプロトンポンプ阻害薬（例えばラニチジン）を投与することである。別の戦略は、NSAIDそのものを修飾することにより、NSAIDの選択性がより大きくなるようにすること、またはNSAIDに保護部分を付加することである。誘導型シクロオキシゲナーゼCOX-2だけを抑制するより安全なNSAIDが開発された。選択的COX-2阻害薬の安全プロファイルが大きくなったのは、外傷部位においてCOX-2によって産生されるプロスタグランジンが組織の膨脹、痛み、炎症を引き起こす一方で、血小板と粘膜内のCOX-1によって産生されるプロスタグランジンは保護機能を有するという事実によると考えられている。選択的COX-2阻害薬としてセレコキシブ（セレブレックス（登録商標））とロフェコキシブ（ビオックス）（登録商標）の2つが入手できるようになっており、関連したいくつかの化合物が開発されて初期臨床段階にある。セレコキシブとロフェコキシブは、投与量が大きくてもCOX-2に対する選択性を維持している。いくつかの臨床試験において、新規なこれらのNSAIDが、非選択的COX阻害薬よりも確かに胃腸合併症を起こしにくいことが明らかにされている。

40

【0011】

選択的COX-2阻害薬がきっかけとなって、最近の研究により、NSAIDを広範囲にわたる新

50

たな疾患に適用できる可能性のあることが明らかにされた。アルツハイマー病における脳の広範囲にわたる変性は、COX-2が関与して起こっていると考えられる。選択的COX-2阻害薬は、結腸直腸癌の治療にも使用できる可能性がある。COX-2の発現は、胃癌や乳癌でも増大している。これは、選択的COX-2阻害薬が、このような腫瘍の治療にも役立つ可能性があることを示唆している。最近、アメリカ合衆国のFDAは、選択的COX-2阻害薬であるセレコキシブを、家族性腺腫性ポリポーシスと呼ばれる稀な遺伝子疾患の治療に使用することを許可した。動物実験により、COX-2阻害薬が、血管新生と腫瘍の増殖を投与量に依存した形で抑制することがわかっている。COX-2は、腫瘍の増殖に必要な新しく作られた血管（特に内皮細胞）で発現する。

【0012】

COX-2選択化合物の出現により、研究者たちは既知の2つのシクロオキシゲナーゼ・アイソザイムの生理学的役割と病理学的役割を見直すに至った。その結果、シクロオキシゲナーゼ阻害薬全般、中でも選択的COX-2阻害薬の潜在的な欠点がいくつか明らかになった。選択的COX-2阻害薬は大腸がんの予防に有効であり、おそらくアルツハイマー病にも有効であるが（Tocco G., Freire-Moar J., Schreiber S.S., 1997年、Exp. Neurol., 第144巻、339ページ）、血小板におけるトロンボキサンA₂の合成によるCOX-1の減少に全面的にはないにせよかなりの程度基づく血管疾患に対してアスピリンが持つ予防効果はない。COX-2は炎症促進特性だけでなく、抗炎症特性も持っていることが示された（P.R. Colville-NashとD.W. Gilroy, 2001年、BioDrugs, 第15巻、1~9ページにまとめられている）。カラギーナンで誘導したラットの胸膜炎モデルでは、COX-2がまずPGE₂を発生させ、その結果としてNFκBのトランス活性化機能が増大し、そのことによって多数の炎症メディエータの発現が上方調節された。その後、PGE₂の産生が未知のメカニズムによって下方調節されるというシフトが起こる一方で、シクロペンタノンプロスタグランジンの産生が増大した。この“後期”プロスタグランジン（その中にはPGD₂とその誘導体、特にPGJ₂が含まれる）は、NFκBのシグナル伝達を少なくとも部分的に抑制することによって炎症を抑制する（A. Rossi, P. Kapahi, G. Natoli, T. Takahashi, Y. Chen, M. Karin, M.G. Santoro, 2000年、Nature, 第403巻、103~108ページ）。これらの知見は、シクロオキシゲナーゼ阻害薬が炎症の消失を遅らせている可能性のあることを示している（B. PoligoneとA.S. Baldwin, 2001年、The Journal of Biological Chemistry, 第276巻、38658~38664ページを参照のこと）。実際、シクロオキシゲナーゼ阻害薬は、マウスで胃潰瘍の治癒を遅らせること（H. Mizunonet, 1997年、Gastroenterology, 第112巻、387~397ページ）と、ラットの誘導された大腸炎を悪化させること（A. Schmassmann, B.M. Peskar, C. Stettler他, 1998年、Br. J. Pharmacology, 第123巻、795~804ページ；M.N. Ajuebor, A. Singh, J.L. Wallace, 2000年、Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 第279巻、G238~244ページ）がわかっている。選択的COX-2阻害薬で治療した何人かの患者では、潰瘍がさらに進行して穴があいた。

【0013】

さらに最近の研究によると、食品抗原に対する経口寛容を実現するTGF β 産生調節T細胞を発生させるのに、COX-2を触媒とするプロスタグランジンの産生が必要であることが示唆されている（参考として、O. Morteau, 1999年、Nature Medicine, 第5巻、867~868ページを参照のこと）。スガワらは、COX-2阻害薬がロイコトリエン（例えば最も強力な走行性/炎症性因子の1つであるロイコトリエンB₄（LTB₄））の産生を増大させる可能性があることを指摘した（K. Sugawa, T. Uz, V. Kumar, H. Manev, 2000年、Jpn. J. Pharmacol., 第82巻、85ページ）。慢性の炎症になった肺組織では、NSAIDによってロイコトリエンの産生が増大してプロスタグランジンの合成が抑制されるために喘息に似た反応が起こる。COX-2は、レニン-アンギオテンシン系の調節に関与するとともに、血管作用性アテローム発生防止特性を持っているという報告もある（G. DannhardtとW. Kiefer, 2001年、European Journal of Medicinal Chemistry, 第36巻、109~126ページ）。これらの知見に基づくと、COX-2阻害薬は炎症性の外傷が消えるのを遅らせ、高血圧とアテローム性硬化症を悪化させると考えられよう。したがってCOX-2を選択的に抑制することは、サリ

10

20

30

40

50

チル酸ナトリウムの改良版を求めるといふ100年以上も前に始まった研究の最終的勝利ではないようである。

【0014】

アスピリンとアスピリン様医薬品の副作用を減らす別の戦略は、NSAIDに保護化合物を付加することである。NSAIDの毒性の少なくとも一部は、粘膜のゲル層に濡れない性質を付与する両性イオン性リン脂質に結合できることが原因であるとされている。NSAIDに外来性の両性イオン性リン脂質をあらかじめ結合させると、粘膜のゲル層が濡れにくくなるため、胃腸を傷つけるNSAIDの副作用からラットを保護する一方で、脂質透過性、解熱活性、抗炎症活性を増大させることができた(L.M. Lichtenberg, Z.M. Wang, J.J. Romeo, C. Ulloa, J.C. Rerez, M.N. Giraud, J.C. Baretto, 1995年, Nat. Medicine, 第1巻、154ページ)。

10

【0015】

現在臨床試験が行なわれている別の方法では、一酸化窒素(NO)放出部分を共有結合させることによって誘導体化したNSAID(NO-NSAID)を用いる。一連の特許文献(アメリカ合衆国特許第5,621,100号;第5,700,947号;第5,861,426号;第6,040,341号;第6,218,417 B1号;第6,242,432号)に記載されているこの戦略は、NOが細胞保護特性を有するという観察結果に基づいている。特に胃では、NOが、粘膜分泌の促進や粘膜の血流維持など、プロスタグランジンが示す作用の多くと同じ作用を示す。実際、NO-NSAIDは動物では胃腸をまったく傷つけることがなく、しかも親化合物以上の抗炎症効果と鎮痛効果を示した(参考として、P. del Soldano, R. Sorrentino, A. Pinto, 1999年, Trends In Pharmacological Science, 第20巻、319ページを参照のこと)。こうした化合物からのNO放出は、自発的プロセスではなく代謝プロセスである。こうした化合物の抗炎症効果は、一部がシクロオキシゲナーゼの抑制に起因し、一部がカスパーゼ1のニトロ化と不活性化に起因すると考えられている(S. Fiorucci, 2001, Trends in Immunology, 第22巻、232~235ページ)。なおカスパーゼ1というのは、少なくとも2つの炎症促進サイトカイン、すなわちインターロイキン1とインターロイキン18の発生に必要な酵素である。安全プロファイルと治療効果に関してNO-NSAIDとその親となる薬を比較するために臨床研究を行なう必要がある。

20

【0016】

ニトロ-アスピリンは、COX-2阻害薬とは異なり、心臓血管疾患に対するアスピリンの予防効果を保持している、それどころか凌駕していることが期待される。ニトロ-アスピリン化合物の1つでNC4016と呼ばれる化合物は、アラキドン酸の刺激によって起こる血小板の凝集を100 μ Mの濃度で抑制したのに対し、アスピリンは同じ効果を10 μ Mの濃度で誘導した。しかしNC4016は、トロンピンによって誘導される血小板の凝集と接着の抑制に関してアスピリンよりも有効であった。NC4016の抗血栓効果の少なくとも一部は、NOの放出によって血小板内のcGMPが増大することと、プロスタノイドの合成が抑制されることによるように思われる。

30

【0017】

多様な多くの効果が、体内でのNOの生成と、治療のために投与されるNOまたはNOドナーに帰されている。効果としては、血流の調節、血管の緊張状態の維持、血小板の凝集制御、中枢神経系および末梢神経系におけるさまざまな役割などが挙げられる。文献に記載されている現象論はかなり複雑である。NOが炎症の促進効果または抑制効果を持つこと(H. KolbとV. Kolb-Bachofen, 1998年, Immunology Today, 第19巻、556ページ)と、NOがアテローム発生の促進効果または抑制効果を持つこと(R.P. Patel, A. Levonen, J.H. Crawford, V.M. Darleysmar, 2000年, Cardiovascular Research, 第47巻、465~474ページ)が報告されている。したがって、NOを持続放出する化合物の長期効果を予測することは難しい。

40

【0018】

疾患(例えば炎症性疾患)を予防および/または治療する方法が従来技術において必要とされている。さらに、疾患(例えば炎症性疾患)を予防および/または治療する化合物

50

および医薬組成物が必要とされている。

【0019】

発明の概要

本発明は、哺乳動物の疾患を予防および/または治療する方法であって、その哺乳動物に対し、自発的プロセスまたは代謝プロセスによって生体内に一酸化炭素(CO)を放出する能力を有する化合物を投与するステップを含む方法を提供することにより、従来技術における上記の必要性を満たすことを支援する。この化合物は、生体の標的部位(例えば炎症部位または炎症になりそうな部位)においてCOを放出する能力を有する。

【0020】

好ましい実施態様では、炎症性疾患、強力な炎症因子を有する疾患、喘息、外傷、梗塞、循環疾患の予防および/または治療にこの方法を用いる。 10

【0021】

この明細書では、標的部位は、本発明の化合物を用いることによって治療効果が予想される部位を意味する。このような治療効果の少なくとも一部は、活性成分としてのCOが放出されることによって生じている可能性がある。

【0022】

したがって本発明の方法で使用する化合物は、少なくとも1つのCO放出部分を含むことを特徴としている。

【0023】

この明細書では、CO放出部分とは、生体内で一酸化炭素を放出する能力を有する部分を意味する。そのような部分の具体例は、COを含む部分である。CO放出部分の別の具体例は、COを発生させることのできる部分である。COは、ある条件において放出させることができる(例えば標的となる炎症部位または炎症になりそうな部位の酸化性条件)。 20

【0024】

特別な一実施態様では、CO放出部分が第2の部分と結合している。この第2の部分は、例えば薬の担体および/または治療薬(例えば抗炎症薬)である。この第2の部分は、治療効果が予想される部位/組織への到達に関して知られている能力に応じて選択するとよい。例えば抗炎症薬は、炎症性外傷部位への蓄積に関して知られている能力によって選択することができる。

【0025】

炎症組織に蓄積する抗炎症薬としては、アスピリン、インドメタシン、ニメスリド、ピオックス、セレコキシブや、これら以外の非ステロイド抗炎症薬(有機酸)などが挙げられる。 30

【0026】

CO放出部分は、ピホスホン酸塩を担体として用いて骨に到達させることもできる。

【0027】

CO放出部分は、タンパク質を担体として用いてあらゆる組織またはあらゆるタイプの細胞に到達させることもできる。担体となるタンパク質としては、細胞表面タンパク質または細胞外マトリックスの要素に対して特異的な抗体が挙げられるが、これだけに限られるわけではない。 40

【0028】

好ましい一実施態様では、生体内で一酸化炭素を放出する能力を有する化合物を以下のクラスの中から選択する。

クラス1 - CO含有有機金属錯体。このような化合物は、生理学的に適合性のある溶媒に溶かすことができる。

クラス2 - CO含有有機金属錯体を薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子と結合させたもの。薬理的に重要なこの分子は、例えば担体や薬である(例えば抗炎症薬)。さらに、CO含有有機金属錯体と薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子は、必要に応じて適切なスペーサによって結合している。

クラス3 - 複数のCO含有有機金属錯体からなる超分子集合体。この超分子集合体は、必要 50

に応じて、シクロデキストリン・ホストおよび/または別の適切な無機または有機の支持体に取り囲まれる。

クラス4 - 可逆的なCO担体として機能するNDナーおよび/またはSDナーを含むリガンド(例えばポリドント酸塩リガンド)を有するCO含有無機錯体。

クラス5 - 可逆的なCO担体として機能するNDナーおよび/またはSDナーを含むリガンドを有するCO含有無機錯体を薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子と結合させたもの。薬理的に重要なこの分子は、例えば担体や薬である(例えば抗炎症薬)。さらに、CO含有有機金属錯体と薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子は、必要に応じて適切なスペーサによって結合している。

クラス6 - 酵素プロセスまたは脱カルボニル化によってCOを放出する有機物質。このような化合物は、生理学的に適合性のある溶媒に溶かすことができる。 10

クラス7 - 酵素プロセスまたは脱カルボニル化によってCOを放出する有機物質(例えばジクロロメタン)を必要に応じてシクロデキストリン・ホストおよび/または別の適切な無機または有機の支持体で取り囲んだもの。

【0029】

本発明により、生体内で一酸化炭素を放出する能力を有する本発明の化合物を含む医薬組成物も提供される。好ましい一実施態様では、この医薬組成物を用いて炎症性疾患の予防および/または治療を行なうことができる。本発明の一実施態様では、炎症性疾患は、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患である。別の実施態様では、この医薬組成物を用いて喘息、外傷、梗塞、循環疾患の予防および/または治療を行なうことができる。 20

【0030】

一実施態様では、哺乳動物の疾患を予防および/または治療するための本発明による方法は、その哺乳動物に本発明の医薬組成物を投与するステップを含んでいる。この方法は、本発明の医薬組成物を哺乳動物(ヒトや多彩な動物種(例えばネコ、イヌ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ))に投与する操作を含んでいる。好ましい一実施態様では、本発明により、炎症性疾患(例えば慢性炎症性疾患で、具体的には関節リウマチなど)を予防および/または治療するための方法が提供される。

【0031】

発明の詳細な説明

本発明では、生体内で一酸化炭素(CO)を放出するように設計されたいくつかのクラスの化合物について記述する。本発明は、一酸化炭素が、抗炎症特性と抗血栓特性を有する内在性メディエータであるという最近の知見に基づいている。一酸化炭素がヒト血小板の凝集を抑制することはかなり以前から知られていた(BruneとUllrich、1987年、Mol. Pharmacol.、第32巻、497ページ)。過去10年の間に、COが多彩な生理学的プロセスの内在性メディエータであることを示唆する知見が集まっている。COが血管拡張を引き起こすこと(Sammut他、1998年、British Journal of Pharmacology、第125巻、1437ページ)、同種宿主または異種宿主における移植片の生存を支援すること(Soares他、1998年、Nature Medicine、第4巻、1073ページ)、炎症反応を改善すること(Otterbein他、2000年、Nature Medicine、第6巻、422ページ)が示された。一酸化炭素(CO)は、拡散性がある無色の二原子気体である。治療手段および予防手段のメディエータとしてのCOの主な利点は、安定性と限定された反応性である。COの生物学的効果は、より安定な中間的メディエータが形成されるかどうかには依存しない。治療医学および予防医学におけるCO放出化合物の潜在力は、COに関して知られている事実と、生理学的プロセスおよび病理学的プロセスにおけるCOの役割を簡単に概観するだけで明らかになる。 30 40

【0032】

体内では、COの発生にヘムオキシゲナーゼが必要とされる。この酵素は、古くなった赤血球細胞に含まれるヘムの分解に関与していることがまず最初に見いだされた。この酵素は、酸素およびNADPH-シトクロムP450レダクターゼと協力してヘム分子を酸化させる。ヘムオキシゲナーゼはヘムによって誘導され、溶血または組織の破壊に应答できるようになる。すると赤血球のヘモグロビンと有核細胞のミトコンドリア酵素のそれぞれからヘムが 50

放出される。ヘムが触媒によって分解されてできる産物は、CO、鉄イオン、ビリルビンであり、ビリルビンは、すぐにビリベルジンに変換される。したがってヘムオキシゲナーゼは、細胞内の触媒機能と同化機能に関係する。触媒として機能するときには、細胞のヘムとヘムタンパク質のレベルを下方調節することにより、フリーラジカルの形成に最も効果的な触媒であるヘム分子を不活性にする。同化機能を実現するときには、胆汁色素、CO、鉄を生成させる。これらはすべて、生物学的に活性である。胆汁色素であるビリルビンとビリベルジンは、酸化防止剤として機能する。鉄は、さまざまな遺伝子の発現を調節する。そのような遺伝子として、H0-1そのもののほか、トランスフェリン受容体、フェリチン、NOシンターゼなどがある。本発明で非常に重要なのは、2番目に挙げた一酸化炭素(CO)という生成物である。COは、シグナル変換器として機能する。

10

【0033】

ヘムは体内で知られている唯一のCO源であるだけでなく、知られている唯一の標的でもある。生理学的システムでは、ヘムは、酸素を鉄原子の部位に結合させるタンパク質や、膜結合電子輸送系の要素として機能するタンパク質と結合する。細胞の呼吸、エネルギーの発生、化学的酸化は、ヘムタンパク質に依存する。ヘムタンパク質には、ヘモグロビン、ミオグロビン、カタラーゼ、シトクロムb5、すべてのシトクロムP450、トリプトファンピロラーゼ、NOシンターゼのアイソザイム群、可溶性グラニル酸シクラーゼ(sGC)などがある。最後に挙げた酵素は、NOとCOの生物学的効果のメディエータであることを最大の特徴とする。sGCの補欠ヘム基にNOが結合するとこの酵素が活性化し、グアノシン3',5'-リン酸(サイクリックGMP、すなわちcGMP)が生成する。するとcGMPは、1つ以上のタンパク質キナーゼを活性化させ、そのうちの少なくともいくつかは、Ca²⁺の流れに関するタンパク質をリン酸化する。COは、試験管内では、精製されたsGCを活性化させる力がNOよりもはるかに弱い。しかしYC-1と名づけられた小分子量の化合物が付着することによって、さらに、未知の内在性補因子がおそらく付着することによって、この酵素の感度は劇的に増大し、COによって活性化されるようになる。サイクリックGMPは分解され、したがって組織特異的発現パターンを示すいくつかのホスホジエステラーゼによって不活性化される。NOとCOを媒介とするシグナル伝達は、NO生成酵素およびCO生成酵素と、cGMPを不活性化するホスホジエステラーゼの制御下にある。本発明の文脈では、cGMPを媒介としたCO放出化合物の効果は、公知のホスホジエステラーゼ(以下の説明を参照のこと)にこのような化合物を付着させることによって大きくすることができる。ホスホジエステラーゼ(PDE)は組織特異的に発現するため、この戦略により、放出されたCOを特定の組織に到達させることが可能になる。

20

30

【0034】

PDE3アイソザイムとPDE4アイソザイムは、例えば、気道、血管平滑筋細胞、心臓、肝臓、内皮細胞、単球、T細胞で発現する。PDE4アイソザイムはさらに、脳、血小板、好中球、好酸球、マスト細胞でも発現し(Conti M.とJin L.、1999年、Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.、第63巻、1~38ページ)、PDE7はT細胞において誘導される(Li L.、Yee C.、Beavo J.A.、1999年、Science、第283巻、848~851ページ)。1つのPDE、または一群のPDEを同時に抑制することにより、特定のタイプの細胞におけるCOの効果を増大させることができる。CO放出部分をcGMP選択的PDEの阻害薬に付着させるとき、特に大きな増大効果が予想される。

40

【0035】

COの生物学的効果の多くは、ヘムオキシゲナーゼ(HO)の研究を通じて明らかにされている。ヘムオキシゲナーゼには3つのアイソフォームが知られている。すなわちH0-1、H0-2、H0-3である。H0-1(熱ショックタンパク質32、すなわちHSP32としても知られる)は、ヘムによって誘導されるだけでなく、内在性および外来性の多彩な物質によっても誘導される。そのような物質としては、炎症応答を誘導する物質、あるいは強力な炎症因子を有する病理学的疾患(例えばアテローム性硬化症、アルツハイマー病)に存在する物質がある。H0-1欠損マウスは、血清中の鉄のレベルが低いことに伴う貧血を起こす。鉄は特に腎臓と肝臓に蓄積し、酸化傷害、組織の損傷、慢性の炎症を引き起こす(K.D. PossとS.

50

Tonegawa, 1997年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、第94巻、10919～10924ページ)。

【0036】

H0-2は、あらゆるタイプの細胞で構成的に発現し、その発現は、H0-1を誘導する刺激に影響されることがない。H0-2を調節することが知られている唯一の物質は、副腎グルココルチコイドである。H0-2は、ヘム調節モチーフ (HRM) と想定される2つの部分と、1つの部位 (24残基が保存された“ヘム・ポケット”触媒ドメイン) を有する血液タンパクである。ヘムは、特にタンパク質と結合した形態において、分子酸素を活性化し、反応性酸素ラジカルを形成する。したがってH0-2はヘムのセンサーとして機能し、そのままヘム応答遺伝子 (例えばH0-1をコードしている遺伝子) を調節する。H0-2の酸素ラジカル生成機能には、ヒドロキシル基に機能状態が左右される精子細胞における生理学的な役割があると考えられている。H0-2は中枢神経系と末梢神経系のさまざまな部位で発現する。H0-2遺伝子を欠失させることで、H0-2とその産物であるCOが、腸管筋の神経節において、非アドレナリン作動性で非コリン作動性の (NANC) 伝送に関して果たす重要な機能が明らかになった。H0阻害薬が欠乏した状態の嗅覚ニューロンにおけるcGMPのレベルに関する研究は、COがこれら細胞の中で神経伝達物質として機能していることを示唆していた (D.E. BaranoとS.H. Snyder、2001年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、第98巻、10996～11002ページに概説がある)。

10

【0037】

H0-3転写物は、脾臓、肝臓、胸腺、前立腺、心臓、腎臓、脳、精巣に見いだされる。このアイソフォームは、無視できるほどの酵素活性しか持っていない。H0-3は、ヘム結合部位と想定される部位を2つ持っており、ヘムに依存した細胞プロセスを調節する役割を有すると考えられている。

20

【0038】

過去5年の間に、動物のさまざまな疾患モデルでCOの保護効果が多数の研究によって明らかにされた。リポ多糖類 (LPS) は、グラム陰性細菌の細胞壁を構成している成分であり、炎症を強力に誘導する。L. Otterbeinらは、ネズミのマクロファージを用いた試験管内での実験と、生きたマウスを用いた実験において、低濃度のCOは、LPSによって誘導される2つの炎症促進サイトカイン (腫瘍壊死因子 とインターロイキン1-) の産生を抑制するが、抗炎症サイトカインであるインターロイキン10の産生は増大させることを示した (L.E. Otterbein、F.H. Bach、J. Alam、M. Soares、H.T. Lu、M. Wysk、R.J. Davis、R.A. Flavell、A.M.K. Choi、2000年、Nature Medicine、第6巻、422～428ページ)。

30

【0039】

フジタらは、マウスを用い、虚血/再灌流によって誘導される肺損傷モデルにおけるCOの効果を研究した。H0-1欠損マウスは虚血性肺損傷によって死亡したが、COの吸入によって救うことができた。COのこの好ましい効果は、血小板の付着が減少し、微小循環血流が増加し、プラスミノゲンアクチベーター1 (PAI-1) の発現が抑制されることでフィブリンの溶解が増え、血管内の血栓形成が減少することに起因することがわかった。死亡率の低下に関し、ほんの65ppmのNOを吸入させるだけで500～1000ppmのCOを吸入させるのと同じ効果があったことに注意されたい (T. Fujita、K. Toda、A. Karimova、S.-F. Yan、Y. Naka、S.-F. Yet、D.J. Pinsky、2001年、Nature Medicine、第7巻、598～604ページ)

40

【0040】

Otterbeinらは、ラットの同様のモデルを用い、COの吸入によって好中球の浸潤と肺の損傷が減少し、ラットの生存期間が延びることを明らかにした。治療効果は、COが毒性をもたらす濃度よりもはるかに小さい濃度で実現され、しかもその濃度は、ヒトの肺機能テストで用いた濃度よりも小さな値でさえあった (L.E. Otterbein、L.L. Mantell、A.M.K. Choi、1999年、Lung Cell. Mol. Physiol.、第20巻、L688～L694ページ)。1987年という早い時期に、B. BruneとV. Ullrichは、COが血小板の凝集を抑制することを見いだしていた (B. BruneとV. Ullrich、1987年、Mol. Pharmacol. 第32巻、497～504ページ)。Steinerらの研究は、COが、ラットの炎症を起こした手足において抗痛覚過敏効果を有する

50

ことを示している (A.A. Steiner, L.G. Branco, F.Q. Cunha, S.H. Ferreira, 2000年、Br. J. Pharmacol., 第132巻、1673~1682ページ)。最近のいくつかの研究により、H0-1とC0が血管、内皮細胞、血管平滑筋細胞に及ぼす驚くべき効果が明らかにされている。Duckersらは、遺伝子導入技術と遺伝子ノックアウト技術を利用し、H0-1の発現が動脈の傷の修復において果たす保護効果を明らかにした。H0-1の効果のすべてまたは一部は、その産物であるC0によって伝えられる。H0-1の効果としては、血管収縮の抑制や平滑筋細胞の増殖抑制などが挙げられる (H., J. Duckers, M. Boehm, A.L. True, S.-F. Yet, H. San, J.L. Park, R.C. Webb, M.-E. Lee, G.J. Nabel, E.G. Nabel, 2001年、Nature Medicine, 第7巻、693~698ページ)。トガネらは、バルーンによる傷害の後にC0が血管平滑筋細胞の増殖と新たな内膜の形成を抑制することを示した (T.Y. Togane, T. Morita, M. S uematsu, J.I. Yamazaki, S. Katayama, 2000年、Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 第278巻、H623~632ページ)。いくつかの研究グループは、低濃度のC0が内皮細胞の死を阻止することを明らかにした (例えばS. Brouard, L.E. Otterbein, F. Anrather, E. Tobiasch, F.H. Bach, A.M.K. Choi, M.P. Soares, 2000年、J. Exp. Med., 第192巻、1015~1025ページを参照のこと)。M. Soaresらは、H0-1の発現が異種移植片の生存にとって本質的であることも示している。ラットに移植したマウスの心臓は、レシピエントであるラットをコブラの毒因子とシクロスポリンで治療すると、長期にわたって生存する。スズ・プロトポルフィリンでヘモオキシゲナーゼを抑制すると3~7日後に急性の拒絶が起こった。拒絶には、血小板の凝集、冠状細動脈の血栓形成、心筋梗塞、内皮細胞と心筋細胞のアポトーシスが伴っていた。移植片に対するこのような外傷と移植片の拒絶は、C0を 400ppm含む空気にレシピエントを曝すことによって予防された (K. Sato, J. Balla, L. Otterbein他, 2001年、J. Immunology, 第166巻、4185~4194ページ)。

【0041】

上記の知見は、ヘモオキシゲナーゼが、多彩な病的状態において役立つ薬の潜在的な標的であることを示唆している。薬候補としては、H0-1の発現を誘導または抑制する化合物、ヘモオキシゲナーゼの触媒活性を抑制または促進する化合物などが挙げられる。H0-1の発現阻害薬またはその酵素活性の阻害薬は、ヘモオキシゲナーゼによる3種類の産物 (C0、ビリルビン、鉄) のうちの1つが過剰であることが少なくとも原因の一部である病的状態の治療に役立つ可能性がある。内毒素性ショックは、細菌の細胞壁に由来するリポ多糖 (LPS、内毒素としても知られる) によって誘導される。LPSによって誘導されたH0-1はC0を生成させ、このC0が、敗血症の間の血管の緊張を小さくすることに寄与する可能性がある。アメリカ合衆国特許第5,888,982号には、H0-1の転写阻害薬 (例えばアンチセンス・オリゴヌクレオチド) および/またはヘモオキシゲナーゼの触媒活性阻害薬により、敗血症によって誘導される低血圧を抑制する戦略が記載されている。ヘムがヘモオキシゲナーゼに結合するのを阻止するヘモオキシゲナーゼ阻害薬を用いてヘムの異化作用を低下させ、そのことによって鉄およびビリルビンの放出を阻止し、ヘムと鉄が腸に分泌される速度を増大させることもできる。そのような化合物は、例えばスズ・メソポルフィリン (SnMP、アメリカ合衆国特許第4,657,902号) やジイド重水素化ポルフィリン (SnI2DP、アメリカ合衆国特許第4,699,903号) であり、これらの化合物を用いると、新生児高ビリルビン血症や、ビリルビンが毒性を持つレベルで起こる他の疾患 (例えばさまざまな形態の貧血や肝臓疾患) を治療することができる。ヘモオキシゲナーゼ阻害薬は、免疫が抑制された患者の治療 (例えばエイズ患者の治療) に用いることも以前から提案されている (アメリカ合衆国特許第6,066,333号)。ヘモオキシゲナーゼの発現を誘導する化合物および/またはヘモオキシゲナーゼの触媒活性を増大させる化合物は、慢性炎症性疾患、喘息、外傷、アテローム性硬化症、梗塞の治療に役立つ。アメリカ合衆国特許第6,066,333号に記載されているヘモオキシゲナーゼの誘導物質としては、Aシリーズのプロスタグランジン、ビタミンB12、ヘミン、ヘミン誘導体、一酸化窒素の合成を減らす化合物などが挙げられる。ヘムを含む微粒子を用いて薬を肝臓内のヘム受容体を持つ細胞に到達させ、ウイルス性肝炎とヘパトームを治療することが提案されている (アメリカ合衆国特許第5,891,689号)。このような化合物はH0-1の発現を誘導することができる。治療のためにH0-1を発現

させることは、アメリカ合衆国特許第6,203,991号に記載されているような遺伝子導入によっても実現できよう。H0-1の活性を大きくすることを目的とした上記の戦略は複雑である。というのも、ヘモオキシゲナーゼはCOだけでなく、潜在的な2つの毒性化合物（ビリルビンと鉄）も生成させるからである。

【0042】

別の方法として、COは、ガスとして投与することができよう。その場合にCOは、アメリカ合衆国特許第5,664,563号に記載されている空気システムを用いて投与する場合と、ステントを入れた冠状動脈または移植前の臓器に局所的に適用する場合がある。COガスは、内在性メディエータとしての機能が認識されるよりもはるかに前から、治療薬として評価されてきた。25年以上前、Beutlerは、1000~2000ppmの濃度のCOを2人の鎌状赤血球病の患者に投与した。両方の患者において、鎌状赤血球を抑える顕著な効果と、赤血球の寿命延長が観察された。Beutlerは鎌状赤血球病の治療にCOを勧めなかったが、注意深く制御した条件下でさらに実験を行なうべきであることを提案した（E. Beutler、1975年、Blood、第46巻、253~259ページ）。さらに最近になり、Thiemermannは、嚙歯類の肺虚血/再灌流モデルにおけるCO吸入の好ましい効果に関してコメントし、患者に対してCO吸入療法を行なうことに賛成ではないと述べている。というのも、彼はCO吸入の危険が利益を上回ると考えているからである（C. Thiemermann、2001年、Nature Medicine、第7巻、535~536ページ）。しかしCOガスは臨床への多くの用途（例えば臓器移植または虚血性肺傷害）で有効である可能性がある（上記文献を参照のこと）。

10

【0043】

本発明は、新しい戦略を提示する。すなわち、治療効果を示す化合物であって、その治療効果の全部または一部が一酸化炭素（CO）の生成による化合物を使用するという戦略である。一酸化炭素は、前駆体化合物から自発的放出または代謝プロセス（すなわち1つ以上の酵素が関与する）によって生成される。

20

【0044】

この明細書では、“自発的放出”という用語は、熱的、化学的、酸化的に誘導された放出を意味し、いくつかの場合には（例えば光力学療法の下では）、光誘導反応による放出も意味する。化合物からCOが放出されると、生体内で水の中からタンパク質やヌクレオチドの中まで至るところに存在していて不可避なドナー分子がただちにアシストする。

【0045】

この明細書では、“代謝プロセスによる放出”という用語は、1つ以上の酵素（例えばシトクロムP450やグルタチオンS-トランスフェラーゼ）が関与した放出を意味する。本発明の好ましい実施態様は、CO放出部分と、薬理的に重要な第2の分子（例えば薬の担体として知られているもの、および/または既知の抗炎症薬）という2つの要素を含む化合物である。COドナーにとって好ましいタイプの共役パートナーは、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）であり、例えばアスピリンが挙げられる。このような薬は炎症性外傷部位に蓄積することが知られている。COドナーは、他の抗炎症薬に付着させることもできる。そのような抗炎症薬としては、例えばステロイドやホスホジエステラーゼ（PDE）阻害薬などがあるが、特に挙げるならばPDE4阻害薬である。

30

【0046】

COを生体内で標的とする組織（例えば傷ついた血管や炎症性外傷部位）に到達させるのは、多くの疾患において安全な行為であり、そのことによって利益がもたらされる。COドナーによって治療できる疾患は、慢性炎症性疾患（例えば関節リウマチ、多発性硬化症など）、強力な炎症因子を有する病理学的な疾患（例えば脳卒中、アルツハイマー病、冠状アテローム性硬化症、移植に付随するアテローム性硬化症、冠状動脈にステントを移植した後の再狭窄など）である。多くの徴候、中でもアテローム性硬化症とアルツハイマー病に関する徴候が見られる場合に、本発明の化合物が予防に有効である。

40

【0047】

本発明には多数の異なるクラスの化合物が含まれるが、どの場合にも活性成分は一酸化炭素（CO）である。一酸化炭素は、単独で作用するか、あるいはこの明細書に開示した化

50

化合物の部分のうちでCOの放出後も残る部分と組み合わせさせて作用する。したがってこの明細書での用語法に従うと、この明細書に開示した化合物は、哺乳動物に投与した後に修飾され、CO(生成物1)と、少なくとも1つの別の化合物(生成物2)になる。この生成物2は、薬理学的効果を持っていてもよいし、持っていないてもよい。この明細書に開示した化合物の好ましい一実施態様では、この明細書に開示した化合物は、哺乳動物に投与した後にCOと生成物2を生成させる。生成物2は、既知の薬または薬理学的効果が知られている化合物と同一である、あるいは密接な関係がある。生成物2は、核受容体、Gタンパク質結合受容体、シクロオキシゲナーゼ、ホスホジエステラーゼのいずれかと相互作用することによって抗炎症効果を持つ既知の薬と同一である、あるいは密接な関係があってもよい。生成物2の具体例は、アスピリン、インドメタシン、ニメスリド、ピロキシカム、フルルビプロフェン、メロキシカム、ナプロキセン、ピオックス、セレコキシブ、ならびにその他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬である。生成物2のさらに別の具体例は、コルチゾール、プレドニソロン、デキサメタゾン、ベータメタゾン、デヒドロエピアンドロステロン(DH EA)、エストラジオール、ジエチルスチルベストロール(DES)、タモキシフェンまたはそれ以外の選択的エストロゲン受容体調節剤(SERM)、1,25ジヒドロキシビタミンD、トログリタゾンまたはそれ以外のチアゾリジンジオン(TZD)、シクロペンテノンと同一である、あるいは密接な関係がある化合物である。生成物2のさらに別の具体例は、ペントキシフィリン、ロリプラム、あるいはその他のホスホジエステラーゼ阻害薬と同一である、あるいは密接な関係がある化合物である。生成物2のさらに別の具体例は、アレンドロ酸塩、あるいはそれ以外のビホスホン酸塩である。CO(生成物1)は、生成物2の薬理学的効果を補足すること、あるいは増大させること、あるいは抑制することができる。いくつかの場合には、生成物2をCO放出部分なしで単独で使用した場合には生成物2が好ましくない効果を及ぼすため、治療への応用が制限されるが、COはその好ましくない効果を減らすことができる。COは、自発的放出または代謝プロセスによって生成する。

【0048】

COが環境中および血液中で高いレベルになると毒性を持つことはよく知られている。COの毒性は、ヒトの血液中で酸素を運ぶ分子であるヘモグロビンのヘム基と結合できるからである。COと結合したヘモグロビンは、カルボキシヘモグロビンまたはCOHbと呼ばれる。COがヘモグロビンと結合する親和性は酸素との結合の親和性よりも250倍大きいため、CO濃度が比較的小さな空気に長期にわたって曝されると、血液中のCOHb濃度がかなり大きくなる可能性がある。COHbのレベルが上昇するにつれ、酸素の運搬に利用できるヘモグロビンが少なくなる。COに曝されたときの健康に対する急性効果は、頭痛、めまい、注意力低下、手と目の調和低下、衰弱、混乱、失見当、眠気、胸部痛(心臓病患者)、吐き気、視覚傷害である。症状の重さは、主にCO濃度と曝露時間に依存する。成人の非喫煙者ではCOHbが0.5%~3%で飽和しうることが見いだされたが、喫煙者や溶血性貧血患者ではその値が5~6%のレベルであることが報告されている。CO中毒の症状は、通常はCOHbのレベルが約10%になって初めて見られる。環境中で毒となるCOレベルの一般的な発生源は、換気が不適切な内燃機関、ガス湯沸かし器、ガストーブからの排出物である。

【0049】

別のCO中毒発生源は、ジクロロメタン(DCM)である。DCMは、塩化メチレンとも呼ばれる。DCMは、どろりとした無色の有機溶媒である。マイルドで甘い香りがし、非常に早く蒸発する。塗料の剥離剤として広く用いられており、ある種のエーロゾル、殺虫剤の成分でもあり、写真フィルムの製造に使用される。DCMは、吸入したり摂取したりすることによって体内に入る可能性がある。DCMは、体膜(例えば胃、腸、肺)を通じて容易に吸収され、血流に素早く取り込まれる。シトクロムP450とグルタチオンS-トランスフェラーゼは、両方とも、代謝によりDCMを一酸化炭素または二酸化炭素にする。500ppm(空気100万部に対して500部)を超えるレベルのDCMを吸入すると、CO中毒によって起こるのと非常によく似た効果が起こる可能性がある。DCMの毒性、発癌性、催奇性に関する広範な研究が続けられてきている。嚙歯類での研究は、DCMに頻繁に曝されると肝臓と腎臓に変化が起こる可能性のあることを示唆している。しかしDCMに曝される労働者に関する研究は、非

常に高濃度のDCMに曝されるのでなければDCMがヒトの肝臓または腎臓に深刻なダメージを与えることはありそうにないことを示している（毒性物質・疾患登録庁、毒物学部門、アトランタ、ジョージア州、アメリカ合衆国）。一生を通じて高濃度のDCMに曝されたラットとマウスが何匹かがんになった。しかし職業的レベルでDCMに曝されたヒトががんになることは示されていない。マウスとラットでの奇形研究として、懐胎期間中の6日目～15日目に1日につき7時間、1250ppmのDCMを含む大気に曝した効果を調べた。DCMへの曝露が原因であると特定できる材料または胎児中毒は報告されなかった（Schwetz他、1975年、Toxicol. Appl. Pharmacol.、第32巻、84ページ）。職業上の健康・安全省（OSHA、1991年）は、DCMを用いて仕事をする人の曝露の上限を設定した。例えば、仕事場の空気中に（任意の2時間のうちの5分間で）8時間重み付き平均（TWA）が25ppm、最高限度よりも上の許容可能な最大値が125ppmという値が挙げられる。1976年、国立職業上の健康・安全研究所（NIOSH、1976年）が推奨しているのは、10時間TWA曝露の上限が1立方メートルにつき261ミリグラム（75ppm）、9.9ppm以下のCOが存在している場合のピーク値（15分間のサンプリング）が1立方メートルにつき1,737ミリグラム（500ppm）である。

10

20

30

40

50

【0050】

この明細書に記載したすべての化合物にとっての1つの活性成分はCOであり、いくつかの活性成分はDCMに関係している。しかし上に説明したCOとDCMの毒性は、治療効果と予防効果を実現するのに必要とされるよりもはるかに上のレベルで現われる。さらに、この明細書に記載したCO放出部分は、体内の特定の部位（例えば炎症組織、または動脈のアテローム性硬化症になりそうな病変部位）でCOを放出するように設計されている。この明細書に記載したCO放出部分のいくつかは、アスピリンや既知のNSAIDの多くと同様、炎症部位に蓄積する。他のCO放出部分は、特定の組織（例えばピロホスホン酸塩誘導体の場合には骨）を標的とする。さらに別のCO放出部分は、炎症部位とアテローム性硬化症の病変部位で発生することが知られている反応性酸素種の存在下において優先的にCOを放出する。この明細書に記載した化合物の臨床用途を開発すると、COとDCMの毒物学に関して以前になされた大量の研究から大きな利益が得られるであろう。

【0051】

上記の考察に基づき、本発明により、生体内で現在炎症プロセスが進行している生きた組織にCOを到達させることのできる化合物が提供される。本発明により、この目的を実現することを可能にする多数の異なる化学系が提供される。好ましい化学系としては、例えば以下のものがある。

クラス1 - 生理学的に適合性のある溶媒に溶かしたCO含有有機金属錯体。

クラス2 - CO含有有機金属錯体を薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子と結合させたもの。薬理的に重要なこの分子は、例えば担体や薬である（例えば抗炎症薬）。さらに、CO含有有機金属錯体と薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子は、必要に応じて適切なスペーサによって結合している。

クラス3 - 複数のCO含有有機金属錯体からなる超分子集合体をシクロデキストリン・ホストおよび/または別の適切な無機または有機の支持体で取り囲んだもの。

クラス4 - 可逆的なCO担体として機能するNDナーおよび/またはSDナーを含むリガンドを有するCO含有無機錯体。

クラス5 - 可逆的なCO担体として機能するNDナーおよび/またはSDナーを含むリガンドを有するCO含有無機錯体を薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子と結合させたもの。薬理的に重要なこの分子は、例えば担体や薬である（例えば抗炎症薬）。さらに、CO含有有機金属錯体と薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子は、必要に応じて適切なスペーサによって結合している。

クラス6 - 酵素プロセスまたは脱カルボニル化によってCOを放出する有機物質を生理学的に適合性のある溶媒に溶かしたもの。

クラス7 - 酵素プロセスまたは脱カルボニル化によってCOを放出する有機物質（例えばジクロロメタン）をシクロデキストリン・ホストおよび/または別の適切な無機または有機の支持体で取り囲んだもの。

【0052】

以下の部分では、これらのクラスの化合物を選択するための方針を説明し、具体的な実施例を提示する。

【0053】

有機金属錯体を用いた、炎症組織へのCOのデリバリー

医学における遷移金属錯体の役割は多くの研究者によってよく認識されており、現在も着実に知識が増えている(C. Orvig, M.J. Abrams, Chem. Rev., 1999年、第99巻、2201ページと以下に示す論文)。中でも金属をベースとした抗がん剤が最もよく知られており、特に白金誘導體(例えばシスプラチンとカルボプラチン)が挙げられる(E. Wong, C.M. Giandomenico, Chem. Rev., 1999年、第99巻、2451ページ; E.R. Jamieson, S.J. Lippard, Chem. Rev., 1999年、第99巻、2467ページ; J. Reedijk, Chem. Rev., 1999年、第99巻、2499ページ)。有機金属錯体の医学への応用の展開はゆっくりとしていたが、以前から定評のある既知の有機金属錯体の2つの最適なファミリー、すなわちメタロセンとカルボニルを用いた重要な進展が見られた。いくつかのメタロセンで抗発癌特性が見いだされた。その最高の具体例が、二塩化チタノセンの抗発癌特性である(M.J. Clarke, F. Zhu, D.R. Frasca, Chem. Rev., 1999年、第99巻、2511ページ)。本発明に係る遷移金属のカルボニルに関しては、研究の進展がよりゆっくりとしている。遷移金属のカルボニル錯体は昔から知られており、その誘導體が、基礎有機金属化学と、触媒としての多彩な応用分野の両方において広く研究されてきた。1888年にC. LangerとL. MondによってそのようなカルボニルであるNi(CO)₄が最初に発見されたことで、Niの工業的精製法(モンド法)が生まれた。この方法は、非常に有害で毒性のあるNi(CO)₄を取り扱うために非常に注意深い操作と安全確保手続きを必要とする(W.E. Trout, Jr., J. Chem. Ed., 1938年、77ページ)。この化合物の毒性は、CO単独の場合の毒性をはるかに上回る。もちろん、COはよく知られた毒性分子であり、ヘムタンパク質(ヘモグロビンなど)の金属中心をブロックすることができる(E. Di Cera, M.L. Doyle, P.R. Connelly, S.J. Jill, Biochemistry, 1987年、第26巻、6494ページ)。一連のCr、Mn、Fe、Ni有機金属カルボニルの毒性が、マウスとラットで研究されてきた。観察された効果としては、おとなしくなっていない気管支上皮(クララ)細胞の選択的壊死や、それ以外の有害な効果が投与から24時間以内に現われることなどがある(W.M. Haschek, P.J. Hakkinen, H.P. Witschi, R.P. Hanzlik, G.J. Traiger, Toxicol. Lett., 1982年、第14巻、85ページ)。しかし鉄カルボニルは、鉄サプリメントとしてヒトの治療食で使用することができる。この化合物は、鉄欠乏ラットにヘモグロビンを十分に与えた測定から、大きな生物学的利用能を有することがわかっている(P.V. Sacks, D.N. Houchin, Am. J. Clin. Nutr., 1978年、第31巻、566ページ)。その後になされた研究では、鉄カルボニル粉末は毒性が低く、ラットの腸粘膜によって吸収されることが強調されており(H.A. Hubers, G.M. Brittenham, E. Csiba, C.A. Finch, J. Lab. Clin. Med., 1986年、第108巻、473ページ)、鉄の欠乏によって起こるヒトの貧血を治療する際には無機鉄塩よりも有効かつ有利であることがわかっている(V.R. Gordeuk, G.M. Brittenham, C.E. McLaren, M.A. Hughes, J.L.J. Keating, Blood, 1986年、第67巻、745ページ)。

【0054】

アメリカ合衆国特許第5,086,060号には、アクネと乾癬の治療にいくつかのポリエン分子の鉄カルボニル誘導體を使用することが記載されている。しかし有機金属カルボニルを生物に応用する研究は1980年代後半になってようやく始まり、カルボニルメタロイムノアッセイ(CMIA)と一般に呼ばれるイムノアッセイのための有機金属試薬の開発に関するJaouenとVeesieresらの研究が最初である(G. Jaouen, A. Veesieres, I.S. Butler, Acc. Chem. Res., 1993年、第26巻、361ページ)。これらの研究により、有機金属化合物を生物系に応用することに関するいくつかの発見が続き、その結果として生物有機金属化学という新しい分野が生まれることになった。最近の応用としては、イムノアッセイのための新しい分子の開発だけでなく、放射性薬品、放射線療法、イメージング、あるいはその他の目的(例えば生物活性分子やマーカー)のための新しい分子の開発が挙げられる(K. Sev

10

20

30

40

50

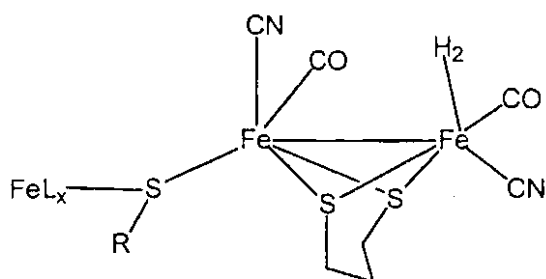
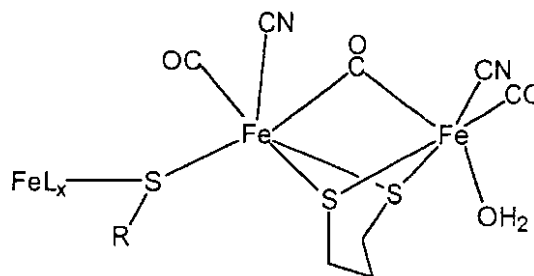
erin, R. Bergs, W. Beck, Angew. Chem. Int. Ed., 1998年、第37巻、1634ページ ; N. Metzler, Nolte, Angew. Chem. Int. Ed., 2001年、第40巻、1040ページ ; G. Jaouen, S. Top, A. Veiesieres, R. Alberto, J. Organomet. Chem., 2000年、第600巻、23ページ)。カルボニル含有誘導体は、使用にあたって非常に利用価値があり、しかも柔軟性があることがわかった。この誘導体に安定性と生理学的媒体との適合性があると、試験管内実験への応用と生体への応用の両方にとって十分であることがわかった。これらの知見は、金属カルボニルはあまりに毒性が強すぎて、生物、中でも臨床には応用できないと一般に考えている医薬品化学の研究者にとって非常に興味深い。

【0055】

実際、金属を含む酵素に関するごく最近の研究により、自然界におけるカルボニル錯体の予想されていなかった役割が明らかになり、酵素の中には活性部位にM-CO結合を有するものが存在することが発見された。そのような酵素の具体例は、鉄-ニッケル・ヒドロゲナーゼと鉄のみのヒドロゲナーゼである（『金属タンパク質のハンドブック』（A. Messerschmidt, R. Huber, T. Poulos, K. Wieghardt編、J.ワイリー・アンド・サンズ社、2001年）の中のM. Frey, J.C. Fontecilla-Camps, A. Volbedaによる部分、880ページ ; B.J. Lemon, J.W. Peters, 同文献、738ページ）。

【0056】

【化1】

*Desulfovibrio desulfuricans**Clostridium pasteurianum*

【0057】

COデヒドロゲナーゼは、COを酸化してCO₂ + 電子2個 + 2H⁺にする。このタイプの酵素のうち2つについては構造も明らかにされている。その2つは、活性中心にCuとNiを持っており、中間体であるM-CO種と関係している（『金属タンパク質のハンドブック』（A. Messerschmidt, R. Huber, T. Poulos, K. Wieghardt編、J.ワイリー・アンド・サンズ社、2001年）の中のH. Dobbek, L. Gremer, O. Meyer, R. Huberによる部分、1136ページ ; H. Dobbek, V. Svetlitchnyi, L. Gremer, R. Huber, O. Meyer, Science, 2001年、第293巻、1281ページ）。

【0058】

今や、多くの18電子有機金属CO誘導体は、生理的条件下で安定であることが明確になっている。他方、これら錯体の一般的な性質は、光照射と酸化的条件下における分解と素早いCO放出である。酸素をベースとしたラジカルが炎症プロセスにおいて発生し、そのラジカルがアテローム性硬化症の病因として決定的な役割を演じていることは周知である。したがって有機金属カルボニル誘導体は、炎症組織とアテローム性硬化症病変部位においてCOを放出する。この考え方の延長線上で、3つの異なるクラスの有機金属薬が発見された。

【0059】

クラス1 - 生理学的に適合性のある溶媒に溶かしたCO含有有機金属錯体

このクラスの化合物としては、生理学的媒体に対する溶解度が大きくなるように設計した、あるいは膜、生体分子、組織に対する適合性が増すように設計した単純な18電子有機金属カルボニル錯体またはそれを修飾したものが挙げられる。使用可能な金属としては、生物学的活性があってCOリガンドに適切に結合する第1行目の遷移金属(V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu)、第2行目の遷移金属(Mo、Ru、Rh、Pd)、第3行目の遷移金属(W、Re、Pt、Au)が挙げられる。これらの化合物のうちの多くは、シクロペンタジエニル・リガンド(Cp)またはその誘導体(インデニル、CpR₅など(これらをこの明細書ではCpR(X)と略記する))を含んでいる。それゆえ上記の修飾が可能になり、金属中心が幾分か立体的に保護され、それに対応して反応性をよりよく制御することができる。たいていの錯体に含まれる金属の酸化状態は生体条件下で通常見られる酸化状態と似ているため、CO放出後に代謝を行なうことが容易になる。

10

【0060】

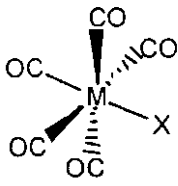
すぐ下に示す具体例の中で、“擬ハロゲン化物”という用語は、ハロゲン化物と等電子的な一価のアニオン性リガンド(例えばチオシアン酸塩、シアン酸塩、シアン化物、アジ化物)の一般名である。“ヒドロカルビル鎖”という用語は、脂肪族CH₂および/または芳香族残基を含む炭化水素基(例えば(CH₂)_n(n=2、3など)、(CH₂)_n、(C₆H₄)_m、C₆H₅CH₂など)の一般名である。アルキルは、脂肪族炭化水素鎖(例えばメチル、エチルなど)の一般名である。アリールは、芳香族環(フェニル、トリル、キシリルなど)の一般名である。

【0061】

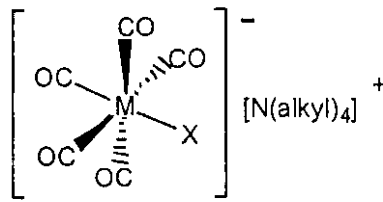
リード化合物例

20

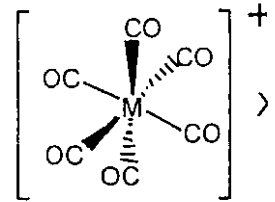
【化2】



M=Mn, Re
 X=Cl, Br, I, アルキル, アリール,
 アシル, C-ケリコシト,
 カルボキシルート, SR, OR
 (R=アルキル, アリール)

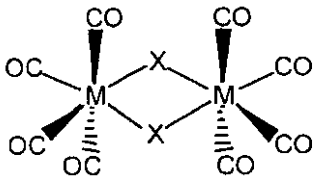


M=Cr, Mo, W
 X=Cl, Br, I, OR, SR,
 (R=アルキル, アリール)
 カルボキシルート, 糖

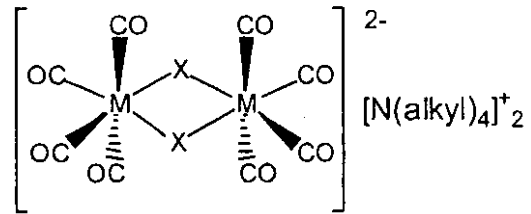


M=Mn, Re
 X=ハライド⁻ 又は
 弱く配位したアニオン

10

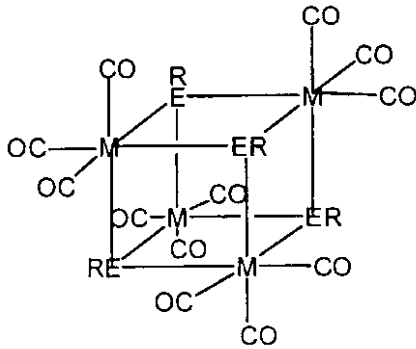


M=Mn, Re
 X=ハライド⁻, SR, OR
 R=アルキル, アリール

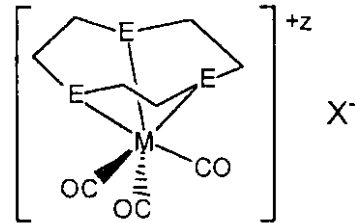


M=Mo, W
 X=SR, OR
 R=アルキル, アリール

20



M=Mn, Re
 E=S, O
 R=H, アルキル, アリール

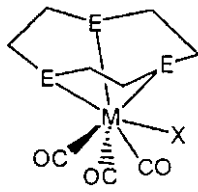


M=Mn, Re (Z=+1); Cr, Mo, W (Z=0)
 E=N, S及びOのそれぞれ1~3個づつの組合せ
 X=ハライド⁻ 又は弱く配位したアニオン
 (Z=+1に関して)

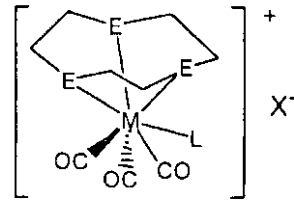
30

【0062】

【化3】

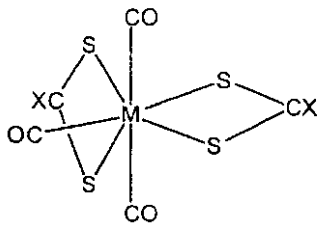


M=Cr, Mo, W
 E=N, S及びOのそれぞれ1~3個
 づつの組合せ
 X=ハライド⁻, シュート⁻ハライド⁻, OR, SR,
 カルボ⁻キシレート, R=アルキル, アリール

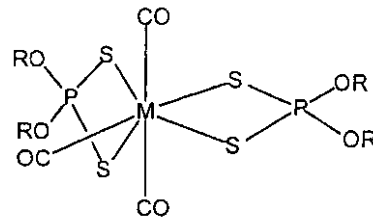


M=Cr, Mo, W
 E=N, S及びOのそれぞれ1~3個
 づつの組合せ
 L=CO, オレフィン, アルキン又はO, S, Nも
 しくはPのモノ⁻ンテート2電子ドナー
 X=ハライド⁻ 又は弱く配位したアニオン

10

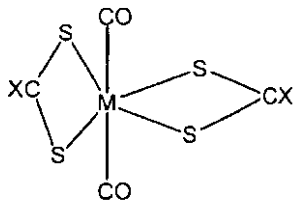


M=Mo, W
 X=NR₂, OR
 R=アルキル, アリール

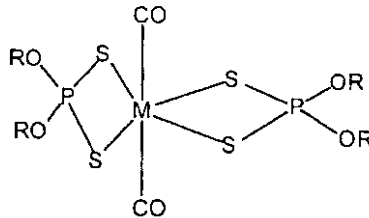


M=Mo, W
 R=アルキル, アリール

20

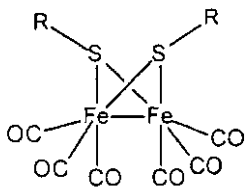


M=Mo, W
 X=NR₂, OR
 R=アルキル, アリール

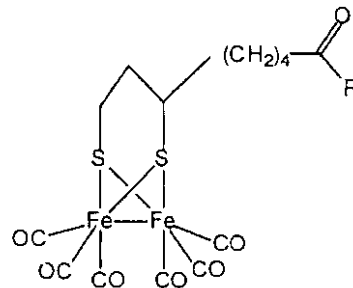


M=Mo, W
 R=アルキル, アリール

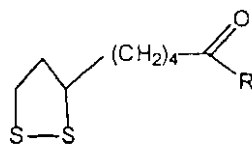
30



R=アルキル, アリール

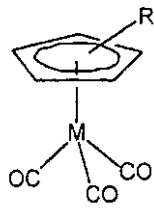


40

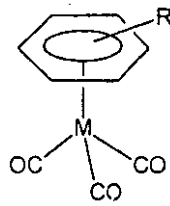


=α-リホ⁻酸, アミト⁻ 又はエステル

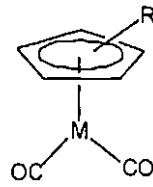
【化4】



M = Mn, Re



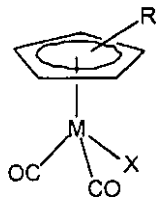
M = Cr, Mo, W



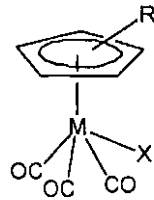
M = Co, Rh

R=H, アルキル, アシル, ホルミル, カルボキシルート, 糖, ヘプチド, ハライド

10



M = Fe, Ru

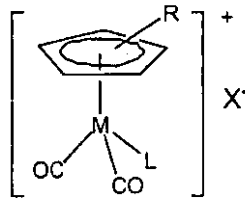


M = Cr, Mo, W

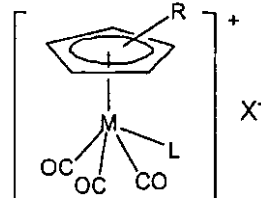
X=アルキル, アリール, ハライド, OR', SR', O₂CR', S₂CNR'₂, S₂P(OR')₂
R'=アルキル, アリール

20

R=H, アルキル, アシル, ホルミル, カルボキシルート, 糖, ヘプチド, ハライド

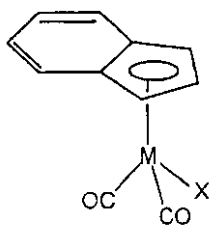


M = Fe, Ru

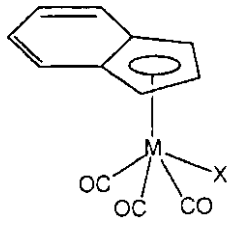


M = Cr, Mo, W

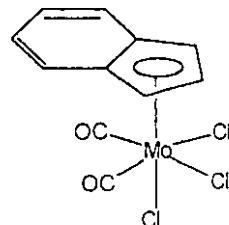
30

R=H, アルキル, アシル, ホルミル, カルボキシルート, 糖, ヘプチド, ハライド
L=CO, オレフィン, アルキル, 又はO, S, NもしくはPのモノデントート2
電子ドナー
X=ハライド 又は弱く配位したアニオン

M = Fe, Ru

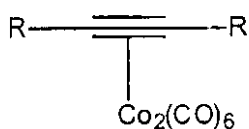


M = Cr, Mo, W

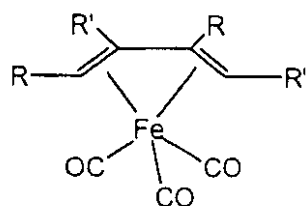
X=アルキル, アリール, ハライド, OR', SR', O₂CR', S₂CNR'₂, S₂P(OR')₂
R'=アルキル, アリール

40

【化5】

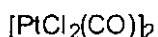


R=H, アルキル, アリール, OR, CO₂R



R or R' = H, ハイドロカルビル鎖
R'' = H, アルキル, アリール, OR, CO₂R

10



M = Cu, Au

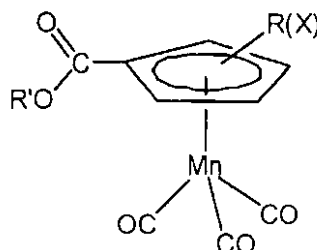
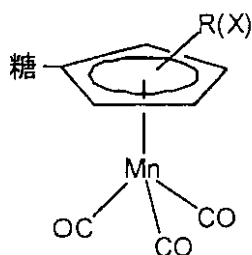
【0065】

生物学的適合性と溶解性を高めるため、修飾をいくつか施すことが可能である。好ましい1つの可能性は、カルボキシル、ペプチド、糖誘導体のいずれかをシクロペンタジエニル部分に付着させることである。1つのMn錯体についての具体例を下に示す。他の金属を含む化合物を用いて同様の誘導体を作ることや、インデニルその他の誘導体CpR(X)の場合に同様の誘導体を作ることができる。

20

【0066】

【化6】



30

R(X) = H, アルキル, アリール, ホルミル, アシル, カルボキシルート又は縮合C6芳香環
(インデニルリガント)
R' = H, アルキル, ペプチド, 糖

40

【0067】

クラス2 - CO含有有機金属錯体で、薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子と結合しているもの

【0068】

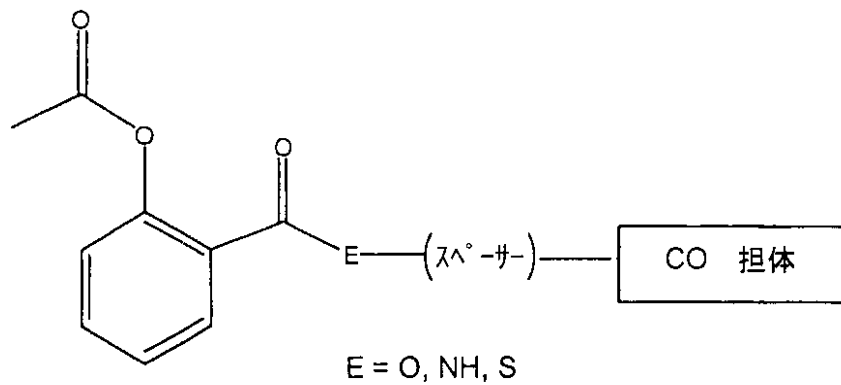
このクラスの化合物には、生物活性のある2つの分子(どちらの分子も好ましい効果を有する)の組み合わせから生まれる相乗効果という利点がある。このような薬-薬共役体の具体例は、アメリカ合衆国特許第6,051,576号に記載されている。

【0069】

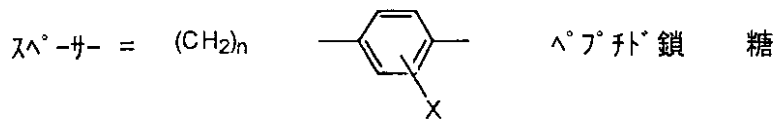
50

考え方を示すスキーム

【化7】



10



20

【0070】

上記のスペーサには、以下のような条件のさまざまな官能基が含まれる：直鎖型炭化水素の“n”の値は整数であり、さらに特定するならば1、2、3、4であり；Xは芳香族環の置換基（すなわち、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン原子、チオラート）を表わす記号であり；“ペプチド鎖”は、1～4個の天然アミノ酸からなる短鎖を表わし；“糖”は、親油性を大きくするため、および/または薬-薬共役体分子の化学的安定性を保証するため、例えばエステル、アセタール、シリル誘導体などの保護基を用いて保護するか、あるいは十分な保護がなされるよう修飾した単糖、二糖、多糖の使用を意味する。

30

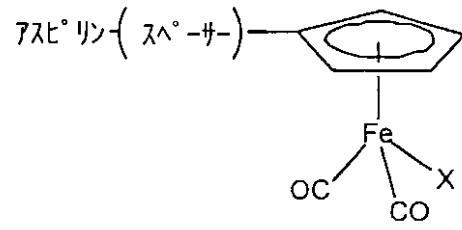
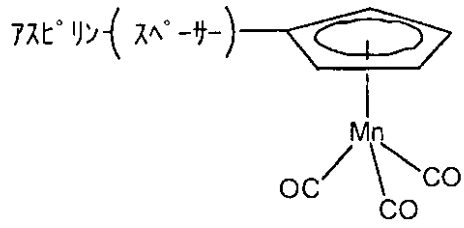
【0071】

すぐ上に挙げたXの定義は、Xが金属に直接結合している場合には、カルボン酸塩とアミノ酸に拡張することができる。そのリード化合物例をいくつか次のスキームに示してある。

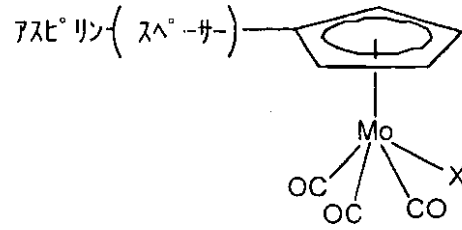
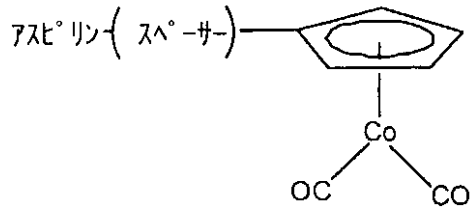
【0072】

リード化合物例

【化 8】



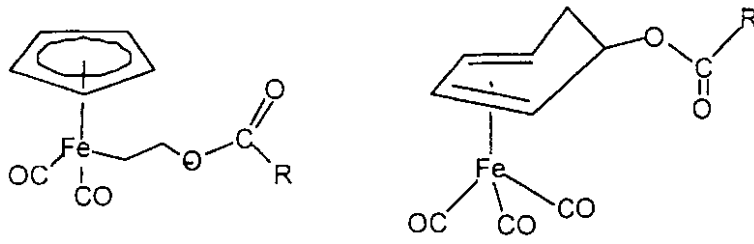
10



20

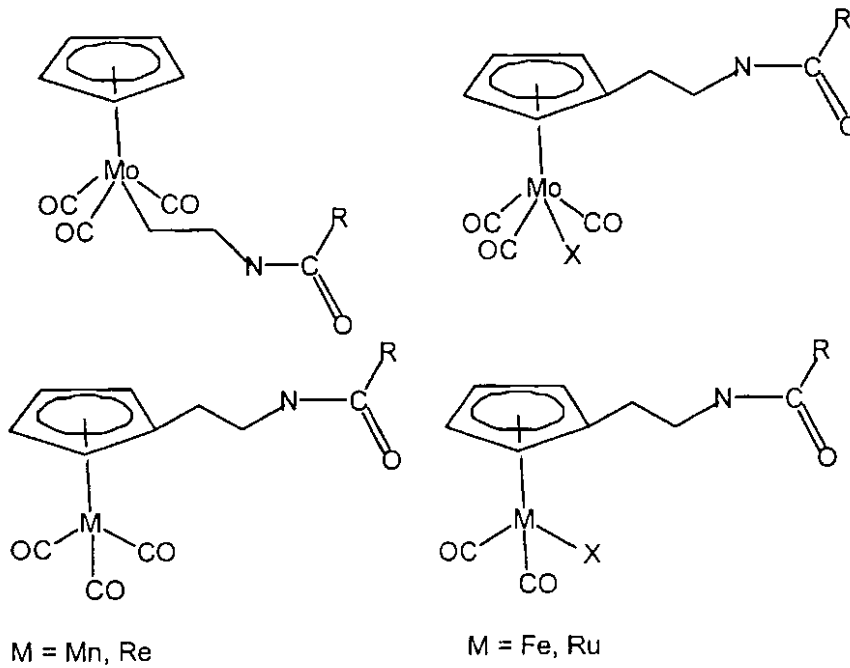
【 0 0 7 3 】

【化9】



10

RC(O)O=カルボン酸基を有するNSAID薬
 例えばアスピリン, フルビプロフェン, ナプロキセン, イブuprofen



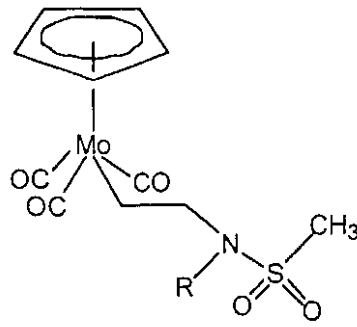
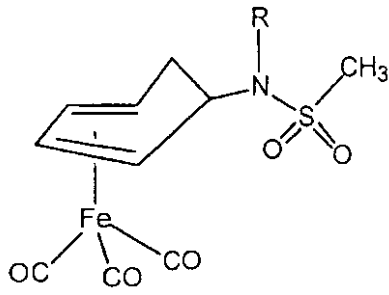
20

30

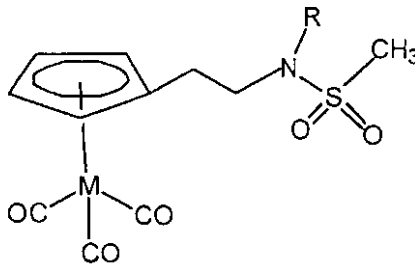
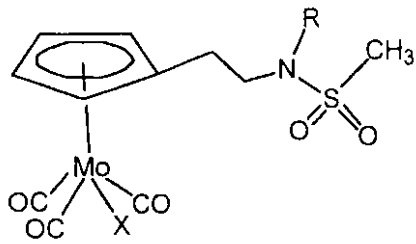
RC(O)NH=カルボン酸基を有するNSAID薬のアミド
 例えばアスピリン, フルビプロフェン, ナプロキセン, イブuprofen

【0074】

【化10】

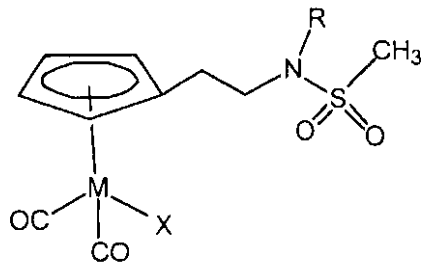


10

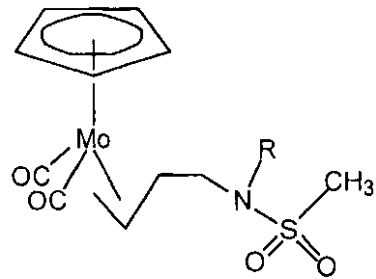


M = Mn, Re

20



M = Fe, Ru

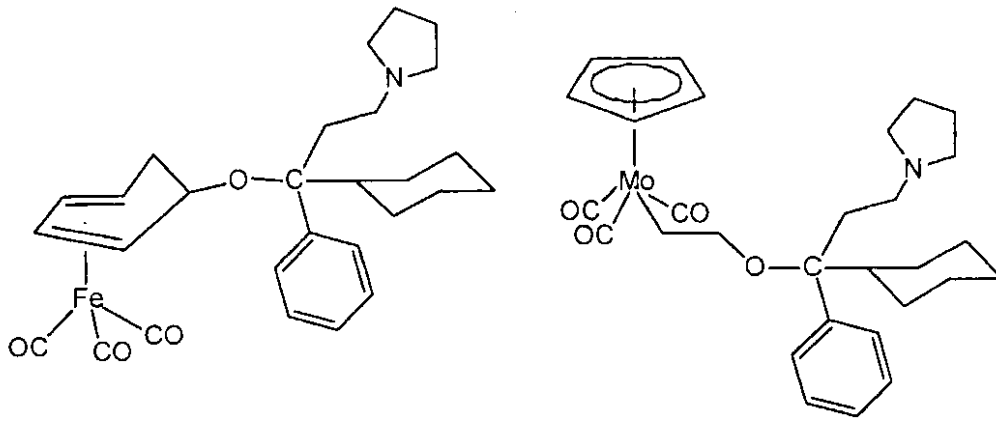


30

$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NR}$ = ニスリドのアニオン, 又はCox-2阻害剤, 例えばNS398, L-745, 337

【0075】

【化 1 1】



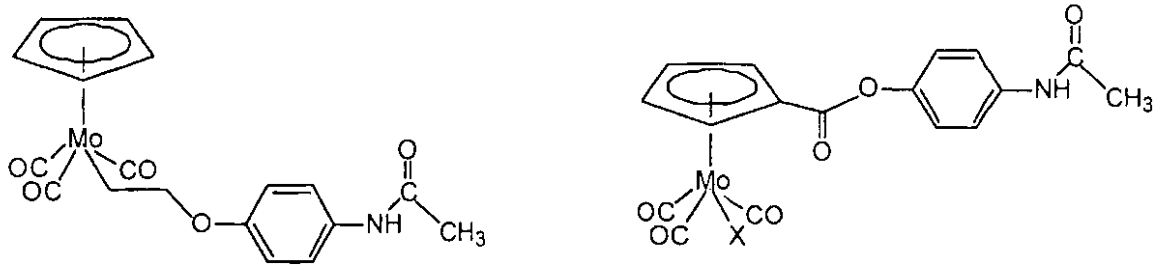
10

アンチコリ作用性薬、とりわけプロシクリジン誘導体

【 0 0 7 6 】

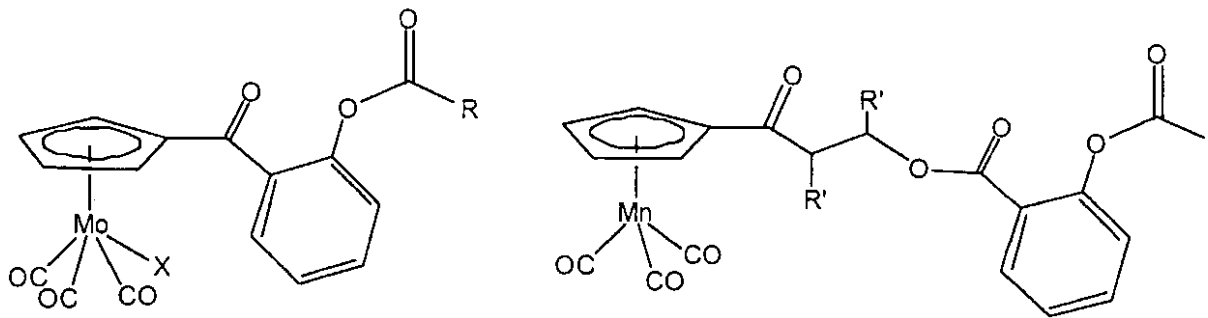
20

【化 1 2】

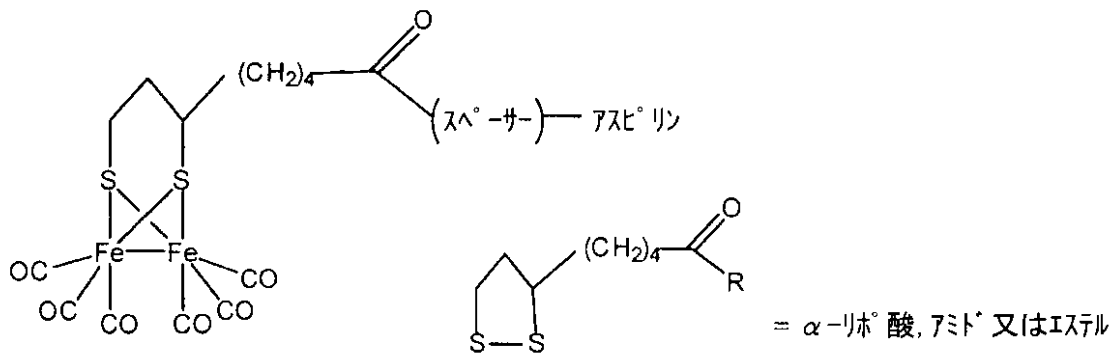


パラセタモール誘導体；X=ハライド^{*}，OR，SR (R=アルキル，アリール)

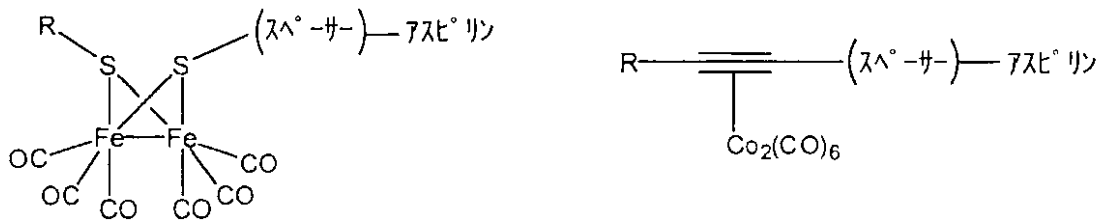
10



20



30



40

アスピ^{*}リン由来共役体 R, R' =アルキル；X=ハライド^{*}，OR，SR

【0077】

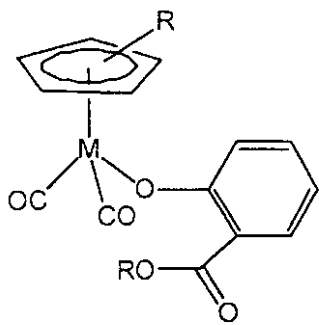
第2のグループの化合物は、金属に直接結合した生物活性のある分子（例えばアスピリン、ジホスホン酸塩）を含んでいる。これは、異なったいくつかの方法で実現できる。そ

50

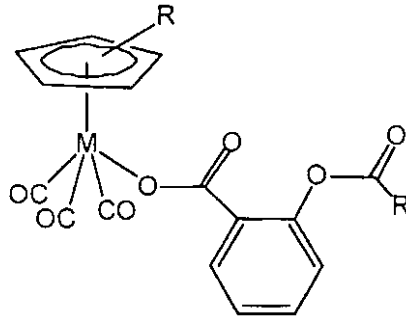
の具体例を、特に鉄とモリブデンのいくつかのシクロペンタジエニルカルボニルの場合について以下に図示してある。“ヒドロカルボニル鎖”という用語は、脂肪族CH₂および/または芳香族残基を含む炭化水素基（例えば(CH₂)_n (n=2, 3など)、(CH₂)_n、(C₆H₄)_m、C₆H₅CH₂など)の一般名である。

【0078】

【化13】

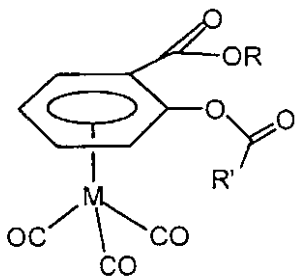


M = Fe, Ru



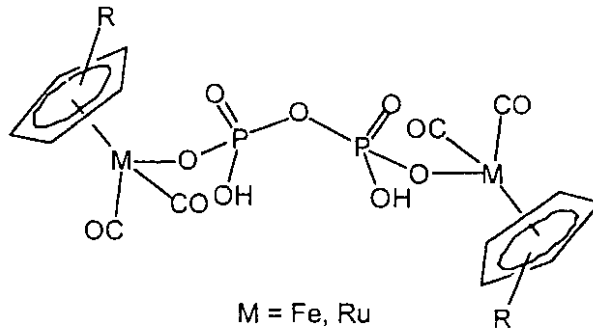
M = Cr, Mo, W

10



M = Cr, Mo, W

R or R' = H, ハイド*カルビ*ル鎖

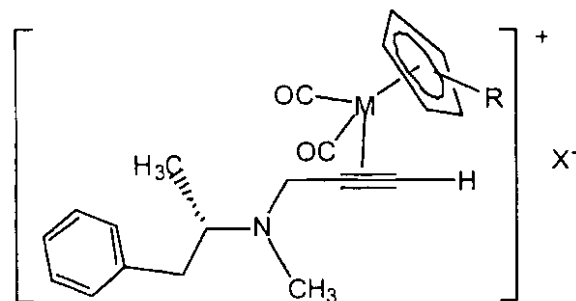


M = Fe, Ru

ジ*ホス*ホ*ネ*ト*誘*導*体

20

30

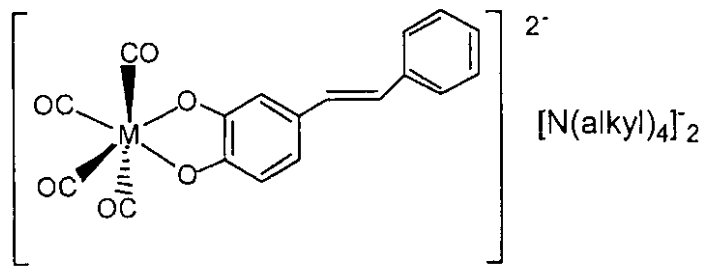


A ゼ*リ*コ*ニ*ウ*ム*の*誘*導*体；X=ハイ*ド* または弱く配位したアニオン

40

【0079】

【化14】



M = Mo, W

抗酸化剤3,4-ジヒドロキシ-trans-スチレンの誘導体

10

【0080】

クラス3 - 複数のCO含有有機金属錯体からなる、取り囲まれた状態の超分子集合体

薬を制御した状態で生体内に供給することは重要な問題である。これは、特に、全身に存在した場合、または局所的に高濃度で存在した場合に望ましくない毒性効果を示す薬にとって重要な問題である。COは高濃度になると毒性を持つ可能性がある（上記の説明を参照のこと）ため、COの放出は潜在的な問題点である。用途によっては、COを血液または特定の標的組織の中にゆっくりと放出させることが望ましい。毒性のないホスト分子で取り囲むことは、生体内で活性のある薬を持続放出させる1つの方法である。この戦略により、潜在的に毒性のある薬の濃度および/または利用能が突然大きくなることから生じる可能性のある望ましくない効果が最少になる。

20

【0081】

シクロデキストリンは、多数の薬および有機分子のホストとしてよく知られており、近年、有機金属分子を受け入れて生理学的障壁または膜を通じた供給を容易にするのに用いられている。この点に関し、シクロデキストリンは、皮膚障壁から親油性の薬を供給しやすくするのに有効であることがわかっている（T. Loftsson、M. Masson、Int. J. Pharm.、2001年、第225巻、15ページ）。シクロデキストリンを用いて超分子の構成にすると、有機金属分子が保護される時間が長くなり、反応性がマスクされるため、特定の試薬に対する選択性が大きくなる。上記のクラス1として例示したカルボニル錯体の疎水性部分は、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、あるいはそれと同様の構造の内部で、反応媒体と向かい合うCO基と凹部に埋もれた有機リガンドにフィットする。その結果として反応性が低下するため、治療用CO放出錯体の範囲をカチオン錯体とアニオン錯体に拡張することができる。このように帯電した錯体は反応性がより大きく、保護されていない中性の錯体よりもCOを早く失う。

30

【0082】

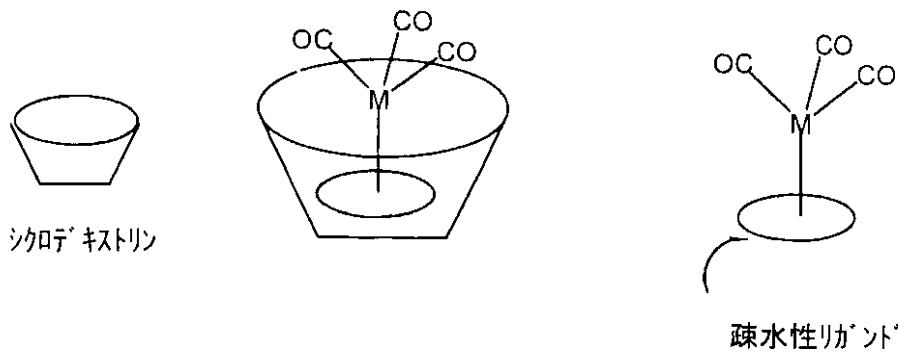
リポソームとそれ以外のポリマー性ナノ粒子凝集体もCO放出有機金属錯体を標的に到達させるのに有用な担体である。そのためシクロデキストリンをこのような凝集体と組み合わせることは、薬を放出させる上で非常に有望であると考えられている（D. Duchene、G. Ponchel、D. Wouessidjewe、Adv. Drug Delivery Rev.、1999年、第36巻、29ページ）。

40

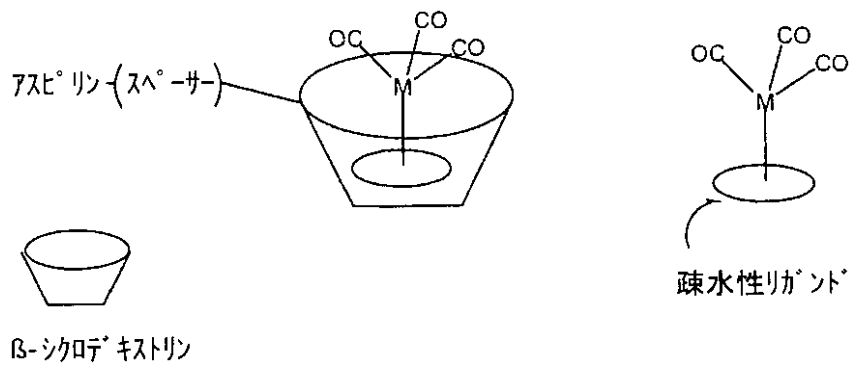
【0083】

考え方を示す例

【化15】



10



20

【0084】

具体例としては、 $(C_6H_6-xR_x)M(CO)_3$ (Mは、Cr、Mo、W)； $(CpR_5)M(CO)_3X$ (Mは、Cr、Mo、W)； $(CpR_5)M(CO)_2X$ (Mは、Fe、Ru)； $(CpR_5)M(CO)_2$ (Mは、Co、Rh) などの有機金属分子が挙げられる。ただしRは、H、アルキル、それ以外の小さな官能基（メトキシド、ハロゲン化物、カルボン酸エステルなど）のいずれかを表わす。

30

【0085】

中間細孔材料は、無限に並んだ原子が、孔のサイズがはっきりと決まったチャンネルとキャビティを作り出している化学的に不活性な三次元分子である。この分子は、その孔の中に有機分子と有機金属分子を留めておくのに非常に適している。より小さな分子は、体液の存在下で孔の内壁と酸-塩基相互作用および/または極性相互作用し、その分子の内部に含まれている薬をゆっくりと移動させるため、活性成分が制御された状態で供給される。このような凝集体は、上のクラス1に示したような有機金属分子を用いてM41S材料から調製されてきた。具体例としては、MCM-41（まっすぐなチューブ）とMCM-48（キャビティと孔）などが挙げられる。

40

【0086】

クラス4 - 可逆的なCO担体として機能するNDナーおよび/またはSDナーを含むリガンドを有するCO含有無機錯体

八面体配位の球の赤道平面上に大環状リガンドを有する従来の無機錯体は、ヘモグロビンと同様、COと可逆的に結合する。COに対する結合能力は、COに対する大環と補助リガンドの両方の性質によって“調節する”ことができる。似たような挙動が、ヘモグロビンやそれ以外のヘム含有タンパク質のCO受容部位となるポルフィリン大環よりもはるかに単純なリガンドを有する他の鉄(II)錯体でも報告されている。適切なCO供給薬を開発するため、最新型の非ヘム錯体を選択し、生物学的ヘム担体との干渉、ヘムの代謝、ヘムまたはヘ

50

ム様分子の潜在的な毒性を避けた。選択した錯体は、生物学的に重要な二座Nドナー（ジアミン、ジグリオキシム）または二座N,Sドナーと（例えばアミノチオールやシステイン）を有する。補助的なりガンドは、やはり生物学的に重要なNドナー（例えばイミダゾール、ヒスチジンなど）である。これらの錯体は、水性媒体に溶ける。

【0087】

すぐ下に示す具体例では、ピリジンという用語は、置換基としてのアルキル（R）、アルコキシ（OR）、カルボキシ（C(O)OR）、ニトロ（NO₂）、ハロゲン（X）がC5炭素環の1つ以上の位置に直接結合したC₅H₅N環（ピリジン）の誘導体（例えばCH₃C₅H₄N、O₂NC₅H₄N）を意味する。アミノチオールは、NH₂（アミノ）基とSH（チオール）基の両方が炭化水素骨格に結合した化合物（例えばH₂NCH₂CH₂SH、1,2-C₆H₄(NH₂)(OH)）を意味する。同様の定義が、アミノアルコールにも当てはまる。この場合、SH基の代わりにOH（アルコール）基になっている。アミノ酸という用語は、図示したように、NH₂基とCOOH基が二座配位した天然の1個のアミノ酸を意味する。グリオキシムは、ジアリールグリオキシムに関して下に示した第1の具体例のように、2個のN原子が結合した炭化水素鎖上にアルキル置換基またはアリール置換基を有する二座Nドナーである。ジイミンも似た構造であるが、ジグリオキシムのOH基の代わりにアルキル基またはアリール基になっている。このファミリーのりガンドとしては、2,2'-ビピリジン（例えば2,2'-ジピリジル）、フェナントロリンなども挙げられる。

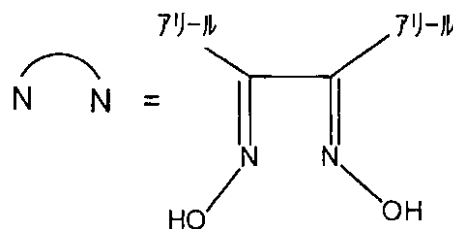
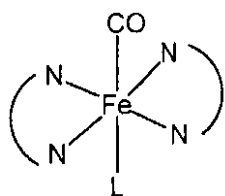
10

【0088】

リード化合物例

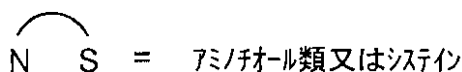
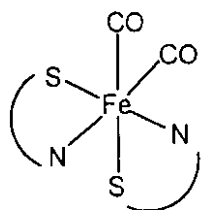
20

【化16】



30

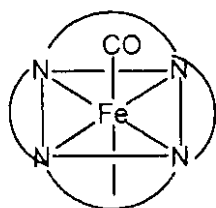
L = N リガンド、例えばイミダゾール、ヒスチジン、ニコチン、ピリジン



アミノチオール類又はシステイン

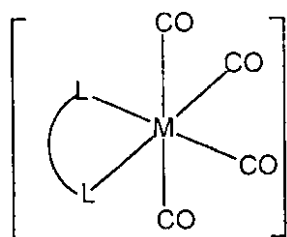
40

【化17】



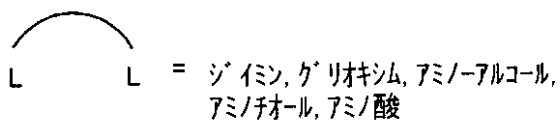
鉄巨大環式錯体

10



M = Cr, Mo, Mn, Re

20



【0089】

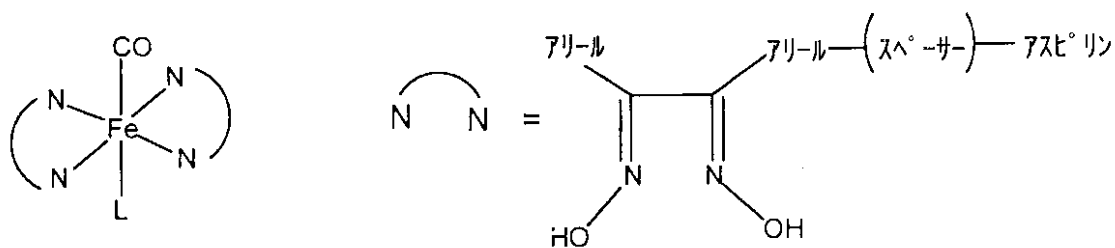
クラス5 - 可逆的なCO担体として機能するNドナーおよび/またはSドナーを含むリガンドを有するCO含有無機錯体で、薬理的に重要な少なくとも1つの他の分子と結合するという修飾がなされたもの 30

クラス2の化合物に関して上に概略を示した考え方に従い、クラス4で説明したタイプの新しいCO担体を調製したが、適切なスペーサを介してリガンドを生物活性のある他の分子と結合させるといった修飾を行なった。

【0090】

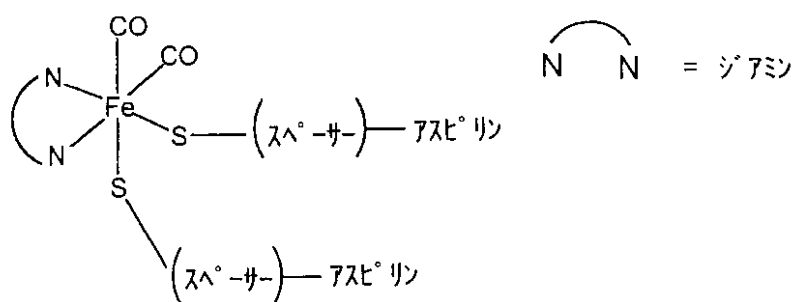
リード化合物例

【化18】

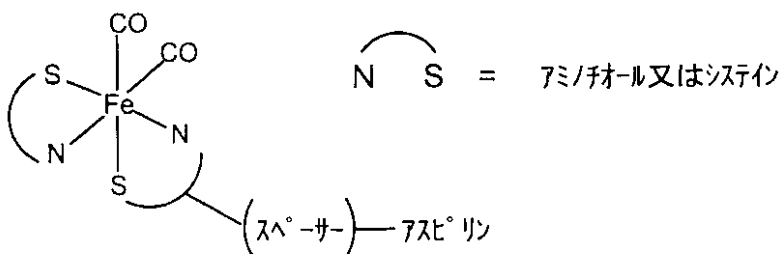


L = Nリガンド, 例えばイタゾール, ヒスチジン, ニコチン, ピリミジン

10



20



30

【0091】

クラス6 - 酵素プロセスまたは脱カルボニル化によってCOを放出する有機物質

脱カルボニル化は有機化学ではあまり一般的なタイプの反応ではないが、いくつかの有機物質は、その性質に応じて塩基、酸、ラジカル開始剤のいずれかで処理することによりCOを放出することが知られている。このような有機物質は、以下に示すグループに分類される。すなわち、酸条件下での、一般式 $CH_nX_yX'_{4-(n+y)}$ （ただしXおよび/またはX'は、F、Cl、Br、Iである）のポリハロメタン、トリクロロ酢酸とその塩、有機エステルおよび無機エステルとそのスルフィン酸塩、トリアリールカルボン酸、ギ酸、シュウ酸、 α -ヒドロキシ酸、 β -ケト酸と、これらの酸のエステルおよび塩；酸触媒反応下でのトリアルキルとトリアルコキシベンズアルデヒド；ラジカル開始剤（例えば過氧化物または光）で処理する脂肪族アルデヒド、である。ポリハロメタンについては、nとyの値が以下のように変化する：n=0の場合には、y=1、2、3、4；n=1の場合には、y=1、2、3；n=2の場合には、y=1、2；n=3の場合には、y=1。上記の具体例では、“塩”という用語は、所定のプロトン酸の共役塩基のイオン性誘導体（すなわち、主族元素のイオン（すなわち Na^+ 、 K^+ ）を含むカルボン酸塩）に当てはまる。アルキルは、脂肪族炭化水素鎖からなる基（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルなど）の一般名である。アルキル基は、分岐鎖または直鎖が可能である。アリール基は、一般に約6～約10個の炭素原子を含んでいる。エステル

40

50

は、 $-C(O)OR$ (ただしRはアルキルまたはアリールである) という官能基の一般名である。

【0092】

最初の2つのカテゴリーからはジクロロカルベンが生まれる。ジクロロカルベンは、生理学的条件下で代謝されてCOになる。ジクロロメタンの場合には、シトクロムP-450が生体内でのCOの放出に重要な役割を担っていることが明らかにされている。

【0093】

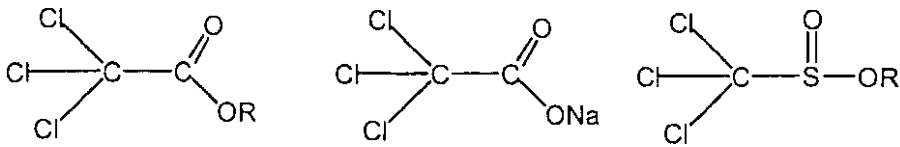
第3のグループの化合物は、酸触媒反応下でCOを放出し、アリール置換のパターンに敏感である。これは、トリアルキル置換されたアルデヒドとトリアリール置換されたアルデヒドを含む第4のグループにも十分に当てはまりそうである。アリール環上の強力な活性基は、酸条件下におけるCOの放出を促進する。より重要なのは、ラジカルによって開始される(過酸化物または光によって誘導される)脂肪族アルデヒドの分解により、非常に穏やかな条件下でCOが発生することである。芳香族環上の置換基(アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ)の数である“n”の値は、0~5の範囲で変化することができるが、1、2、3のいずれかであることが好ましい。

10

【0094】

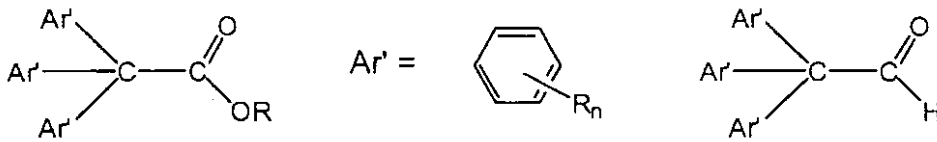
リード化合物例

【化19】



R = H, アルキル, アリール

10



20



R, R' = アルキル



R, R' = H, アルキル, パ°-フルオロアルキル

30

【0095】

クラス7 - 酵素プロセスまたは脱カルボニル化によってCOを放出する、取り囲まれた状態の有機物質

40

この系にはクラス6と同じ分子が含まれるが、それ以外に、ホスト-ゲスト超分子で取り囲んだもの、リポソームで取り囲んだもの、シクロデキストリンで取り囲んだものや、ナノサイズのカプセルに入った薬剤デリバリー用ベクターを作製することのできる他のポリマー材料で取り囲んだものが含まれる。

【0096】

本発明による化合物の特性は、当業者に知られている方法を用いて評価する。例えば抗炎症活性は、Winterら (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 第111巻、544ページ、1962年) またはPatronoら (Thrombosis Res., 第17巻、317ページ、1980年) が記載している方法を用いて測定することができる。

【0097】

50

医薬組成物

本発明の実施に役立つ化合物は、薬理的に許容可能な固体または液体の経口投与用基剤とともに、あるいは薬理的に許容可能な静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、経皮投与用、局所投与用の基剤と組み合わせて医薬組成物にすることができる。基剤は経口投与用の基剤が好ましい。

【0098】

薬理的に許容可能な経口投与用の基剤としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末、トローチ、粒子などが挙げられる。固体投与形態の場合には、基剤は、少なくとも1種類の不活性な希釈剤（例えばスクロース、ラクトース、デンプン）を含むことができる。このような基剤は、常法通り、希釈剤以外の追加物質、例えば潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム）も含むことができる。カプセル、錠剤、トローチ、ピルの場合には、基剤は緩衝剤も含むことができる。錠剤、ピル、粒子などの基剤は、その錠剤、ピル、粒子の表面に腸溶性コーティングを施すことができる。別の方法として、腸溶性コーティングした化合物をプレスして錠剤、ピル、粒子にすることもできる。薬理的に許容可能な基剤としては、経口投与用の液体投与形態、すなわち従来技術で一般に用いられている水などの不活性な希釈剤を含むエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシルなどが挙げられる。組成物は、不活性な希釈剤に加え、アジュバントとして湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、着香剤なども含むことができる。

【0099】

薬理的に許容可能な局所投与用の基剤としては、DMSO、アルコール、プロピレングリコールなどが挙げられる。これらの基剤は、パッチで使用することや、薬を皮膚の所定の位置に保持するための、パッチ以外の液体保持材料で使用するすることができる。ナノ粒子やナノカプセルなどに基づいた新しい方法も、活性成分を保護して生体または特定の組織に活性成分をゆっくりと放出させるには便利であると考えられる。

【0100】

薬理的に許容可能な静脈内投与用の基剤としては、薬理的に許容可能な塩または糖を含む溶液が挙げられる。

【0101】

薬理的に許容可能な筋肉内注射用または皮下注射用の基剤としては、塩、油、糖などが挙げられる。

【0102】

本発明の化合物は、酸の形態で使用する場合には、その酸の薬理的に許容可能な塩の形態で使用するすることができる。基剤として、溶媒、水、緩衝液、アルカノール、シクロデキストリン、アラルカノールなどを使用することができる。毒性のない他の助剤として、例えばポリエチレングリコールや湿潤剤も含まれていてよい。

【0103】

本発明で説明した薬理的に許容可能な基剤と化合物は、患者に投与するため、単位投与量の形態の製剤にする。望ましい投与方法に従って治療効果を実現する上で有効な活性成分の量が得られるようにするため、単位投与量に含まれる活性成分（すなわち本発明の化合物）の量は変えることができる。したがって選択した投与量のレベルは、主として、活性成分の性質、投与経路、望ましい治療期間に応じて異なる。望むのであれば、単位投与量は、1日に必要な活性化合物が1回分の投与量に含まれるようにすること、あるいは複数回（例えば1日に2~4回）で投与されるように分割することができる。

【0104】

本発明の化合物は、1日に1回投与することが好ましい。好ましい投与量は、それぞれのクラスからの代表的な化合物について動物を用いて決めることになろう。本発明で説明したすべての化合物は、体内に投与した後にCOを発生させる。COは炎症部位において好んで発生するが、発生するCOの一部は赤血球細胞の中にあるヘモグロビンと結合することになろう。したがって、投与量を見いだす研究は、最初は、血液に含まれるカルボキシヘモグロビン（COHb）のレベルの測定値を手がかりにすることになろう。血液に含まれるCOHbの

10

20

30

40

50

レベルを測定する方法はよく知られており、診断における常法として利用されている。通常の健康なヒトでは、COHbのレベルは、非喫煙者で約0.5%であるが、喫煙者では9%に上昇する。本発明による化合物の好ましい投与レベルは、COHbのレベルに有意な上昇が観察されないレベルである。しかし用途によっては、COHbのレベルが一時的に10%まで上昇することが許容される。このレベルのCOHbは、いかなる症状とも関係がない。

【0105】

クラス1とクラス4の化合物は、CO含有化合物の性質とCO含有量に応じ、5~25ミリモル/日の範囲の量を投与する。クラス3の化合物でも、CO含有分子を同じ範囲の投与量にする。クラス2とクラス5のアスピリン共役体については、投与量を120mg/日~10g/日の範囲で変えることができる。好ましい値は、成人で1g/日である。これらの値はCO担体分子断片の性質によって異なる参考値であるが、アスピリンを投与量する際の一般的な範囲と一致している。クラス6に含まれるポリハロメタンとそれに似た化合物(例えばジクロロメタン)については、投与量の範囲は、骨1kgにつき0.01~10ミリモルの範囲である。しかし好ましい投与レベルは0.1ミリモル/kgである。クラス7の化合物でも、活性成分の投与量の範囲はこれと同じにする。

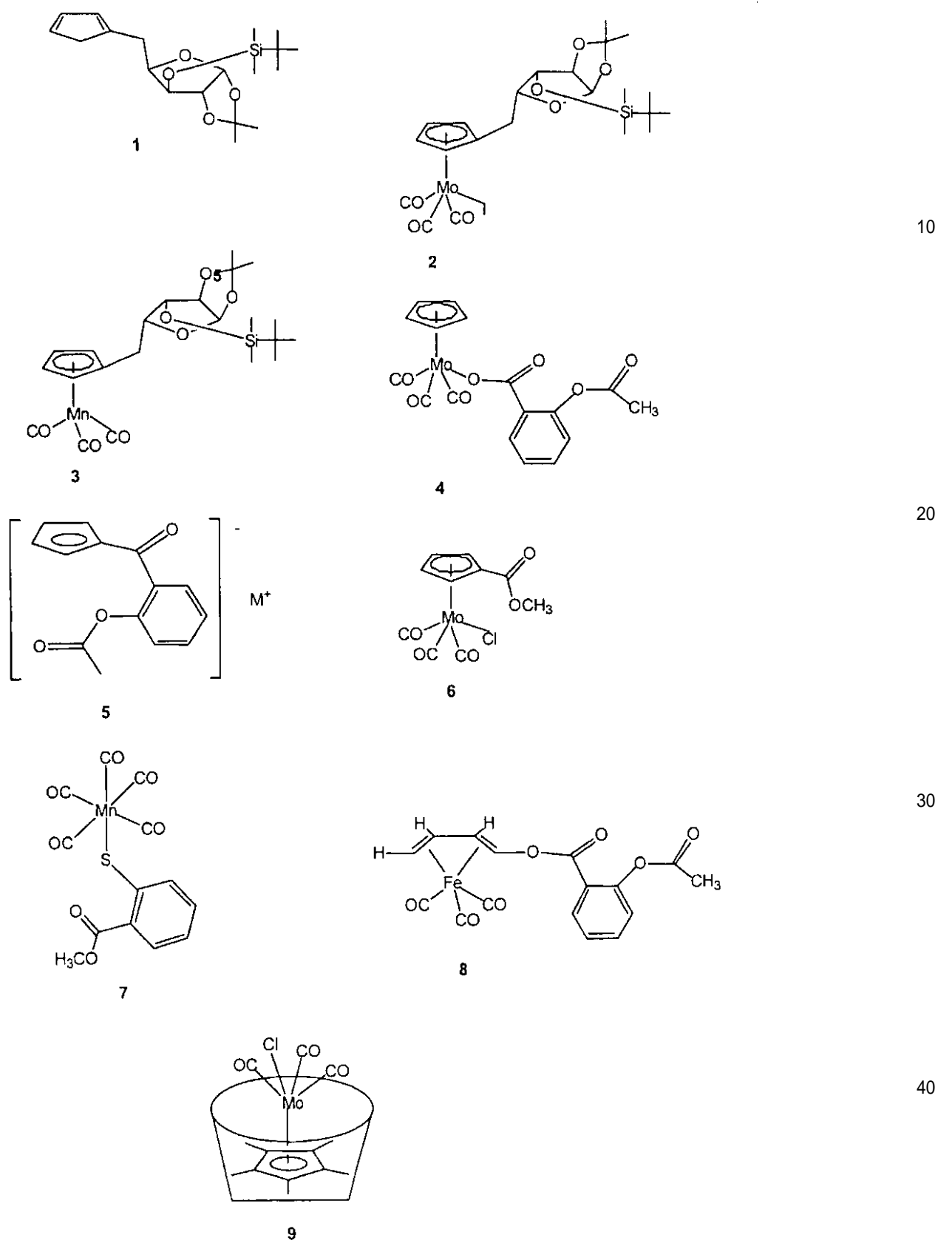
10

【0106】

以下のスキームに示した具体例に基づき、本発明をさらに詳しく説明する。なお実施例は、単なる説明用である。

【0107】

【化20】



【実施例1】

【0108】

糖で誘導体化したシクロペンタジエン・リガンド1の調製

DMF (8ml) に CpNa (2.2g、24.3ミリモル) を溶かした溶液に、DMF (20ml) に保護された糖 (3.7g、8.1ミリモル) が含まれた溶液を -30 にて添加した。この反応混合物を低温で15分間にわたって攪拌した後、放置して室温まで温め、さらに2時間にわたって攪拌した。蒸留水 (40ml) をこの混合物に添加して過剰な CpNa を壊した。この混合物をジクロロメタン (2×100ml) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、DMF を真空下で蒸発させた。残留物をシリカ上のカラムクロマトグラフィ (AcOEt/n-ヘキサン=1:8) で精製すると、表題の化合物1が黄色い油として得られた (75%)。本発明の化合物には異性体がいくつが存在しているため、TiOC₂H₅ の作用で Ti⁺ 塩に変換することによって、あるいは NaH の作用で Na⁺ 塩に変換することによって、最も安定していて特徴が最もよくわかる状態になった。Ti⁺ 塩 (この明細書では Cp^sTi と略記する) としてのシクロペンタジエン1のイオン性誘導体は、純粋な形態が容易に得られた。C₁₉H₃₁SiO₄Ti に関する分析の計算値: C、41.12; H、5.41; 測定値: C、40.71; H、5.29。

10

【0109】

シクロペンタジエン・リガンド1から、環上に糖置換基を有するクラス1の他のシクロペンタジエニル錯体を、キシロス保護誘導体に関する以下の実施例2に示した標準的な有機金属法によって調製する。

【0110】

TiOC₂H₅ の作用で Ti⁺ 塩として、あるいは NaH の作用で Na⁺ 塩として調製したシクロペンタジエン誘導体1 (この明細書では Cp^s と略記する) のアニオンから、環上に糖置換基を有する多彩なクラス1のシクロペンタジエニル錯体を、以下の実施例3に示した標準的な有機金属法によって調製する。

20

【実施例2】

【0111】

化合物2の調製

トルエン (20ml) に Mo(CO)₃(NCMe)₃ (0.4g、1.14ミリモル) を溶かした溶液に対し、トルエン (20ml) に Cp^sH (0.4g、1.14ミリモル) を溶かした溶液を室温にて添加した。この反応混合物を2時間にわたって攪拌し、オレンジ色の溶液をセライトで濾過した。濾液を濃縮して乾燥させ、残留物をジクロロメタン (50ml) に溶かした。固体 CHI₃ (0.37g、2.64ミリモル) をこのジクロロメタン溶液に添加すると、色がただちに濃い赤に変化した。この反応混合物をさらに30分間攪拌して反応を完了させ、溶媒を真空下で除去した。表題の化合物3を赤い固形物として単離した。収率 (68%)。C₂₂H₃₁MoO₇Si に関する分析の計算値: C40.13; H、4.75; 測定値: C、39.84; H、4.45。選択した IR (KBr, cm⁻¹): 2039、1963、1884、vs、(CO)。

30

【実施例3】

【0112】

化合物3の調製

THF (40ml) に Cp^sTi (0.3g、0.54ミリモル) を溶かして攪拌している溶液に、固体の MnBr(CO)₅ (0.14g、0.54ミリモル) を室温にて添加した。この反応混合物を16時間にわたって攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残留物をジクロロメタンの中に抽出すると、表題の化合物2がろう状の黄色い固体として得られた。収率 (73%)。C₂₂H₃₁MnO₇Si に関する分析の計算値: C、53.98; H、6.32; 測定値: C、53.51; H、6.15。選択した IR (KBr, cm⁻¹): 2019、1928、vs、(CO)。

40

【実施例4】

【0113】

化合物4の調製

(C₅H₅)Mo(CO)₃Cl (0.40g、1.42ミリモル) と o-アセチルサリチル酸の銀塩 (0.40g、1.42ミリモル) の混合物にジクロロメタン (20ml) を添加し、この反応混合物を室温にて2時間にわたって攪拌した。沈殿した白い AgCl を濾過により分離し、濾液を濃縮して乾燥させると、化合物4が85%の収率で得られた (0.51g)。C₁₇H₁₂O₇Mo に関する分析の計算値: C、48.12; H、2.83; 測定値: C、47.90; H、2.76。

50

【実施例 5】

【0114】

アスピリンで誘導体化したシクロペンタジエニル・リガンド5の調製

CpTi (1g、3.71ミリモル)と塩化アセチルサリチロイル (0.73g、3.71ミリモル)の混合物にトルエン (30ml)を添加した。この反応混合物を室温にて一晩にわたって攪拌した。この溶液をセライトで濾過し、濾液を濃縮して乾燥させると、アスピリンで誘導体化したシクロペンタジエンが白色の固形物として82%の収率で得られた (0.69g)。この化合物には異性体がいくつが存在しているため、Ti誘導体になると特徴が最もよくわかる。このTi誘導体は、この化合物をテトラヒドロフラン (30ml)に溶かし、TiOC₂H₅で処理することによって調製される。Ti⁺塩としての黄色い沈殿物5⁻がただちに形成された。収率は77%であった。

【0115】

直接的な有機金属化学の方法を利用し、化合物5のTi塩またはそのNaアナログ (TiOC₂H₅の代わりにNaHを用いることによって調製する)から、シクロペンタジエニル環に結合したアスピリンを含む多彩な化合物を製造することができる。

【実施例 6】

【0116】

化合物6の調製

[Bu₄N][Mo(CO)₅I] (0.96g、1.60ミリモル)と[Cp(COOMe)]Na (0.28g、1.90ミリモル)をそれぞれ20mlのTHFに溶かす。この2つの溶液を反応フラスコの中で混合し、一晩にわたって還流させる (18時間)。黄茶色の溶液を真空下で蒸発させると、油状の残留物が得られる。これを、20mlのエーテル、20mlの蒸溜水、0.1mlの酢酸で処理する。20分間にわたって攪拌した後、5mlのCCl₄を添加すると、エマルジョンの色が赤くなる。この混合物をさらに20分間にわたって攪拌すると、エーテル相が分離する。残った水相をエーテル (5×20ml)で抽出する。このエーテル抽出液を1つにまとめ、真空下で蒸発させる。赤い残留物を20mlのアセトンに再び溶かした後、少量の活性炭と無水Na₂SO₄を添加する。この混合物を30分間にわたって攪拌した後、カニユーレを用いて濾過する。赤い濾液を蒸発させて乾燥させ、冷たいヘキサンで洗浄する。([Me₄N][Mo(CO)₅I]を基準にした) 収率: 41%。C₁₀H₇ClMoO₅ (338.56)に関する分析の計算値: C、35.48; H、2.08; 測定値: C、35.83; H、2.50。選択したIR (KBr, cm⁻¹): =2058 (s)、1961 (s)、1974 (s)、1856 (w)、1725 (s)、¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, 室温): =6.04~6.02 (m, 2H, Cp-H_{3,4}); 5.74~5.69 (m, 2H, Cp-H_{1,5}); 3.83 (s, 3H, H_{COOCH₃})。

【実施例 7】

【0117】

化合物7の調製

NaSC₆H₄C(O)OMeのナトリウム塩を以下のようにして調製した。1.66mlのHSC₆H₄C(O)OMe (2.035g、12.097ミリモル)にTHF (100ml)を添加した。得られた淡黄色の溶液を-10に冷却し、NaH (0.290g、純度95%、1当量)をゆっくりと添加した。この混合物は明るい黄色の懸濁液になり、数分もしないうちにこの懸濁液から黄色い固形物が沈殿した。1時間後、溶媒を蒸発させ、粉末残留物を真空下で乾燥させた (多い収量)。NaSC₆H₄C(O)OMe (0.384g、2.017ミリモル)をシュレンク管に充填し、THF (30ml)を添加した。得られた黄色い懸濁液を0に冷却し、固体状態のMn(CO)₅Br (0.554g、2.017ミリモル)をゆっくりと添加した。この反応混合物はただちに緑色になり、その後徐々に黄色くなっていった。室温にて18時間にわたって攪拌を続けた後、オレンジ色になった懸濁液を濾過した。得られたオレンジ色の溶液を-30に冷却すると、少量の不純物が沈殿した。この不純物を濾過して除去し、溶液を蒸発させて乾燥させると、[Mn(CO)₅SC₆H₄C(O)OMe]が80%の収率で得られた。C₁₃H₇MnO₇Sに関する分析の計算値: C、43.11; H、1.95; S、8.85; 測定値: C、42.87; H、1.84; S、8.26。選択したIR (KBr, cm⁻¹): 2046 (m)、1994 (s)、1928 (s)、1904 (s)、1708 (m)。¹H NMR (アセトン-d₆; 300MHz): 8.53 (d, 1H, 3J=7.8Hz, SCH); 7.40~7.31 (m, 2H, C₆H₄); 7.21 (dd, 1H, C₆H₄); 3.96 (s, 3H, CH₃)。

【実施例 8】

【0118】

化合物8の調製

ジクロロメタン (15ml) に塩化アセチルサリチロイル (1.1g、1.1当量) を溶かした溶液を、0 にて、ジクロロメタン (15ml) とトリエチルアミン (4ml) にトランス,トランス-2,4-ヘキサジエン-1-オール (0.574g、5.1ミリモル) を溶かした溶液に一滴ずつ添加した。室温にて一晩にわたって攪拌した後、この混合物を蒸発させて乾燥させた。残留物を酢酸エチルに入れ、水で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて乾燥させた。溶離液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:5) を用い、粗生成物をカラムクロマトグラフィで精製した。蒸発後、アセチルサリチル酸のトランス,トランス-2,4-ヘキサジエン-1-オキシエステルが油として得られた (0.99g、収率75%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 7.95 (d, 1H, J=7.8Hz, H (芳香族)); 7.49~7.44 (m, 1H, H (芳香族)); 7.22 (t, 1H, J=7.5Hz, J=7.5Hz, H (芳香族)); 7.01 (d, 1H, J=8.1Hz, H (芳香族)); 6.28~6.20 (m, 1H, H (ジエン)); 5.99 (t, 1H, J=14.4Hz, J=11.4Hz, H_β); 5.76~5.58 (m, 2H, H (ジエン)); 4.71 (d, 2H, J=6.6Hz, CH₂); 2.24 (s, 3H, CH₃OAc); 1.69 (d, 3H, J=6.6Hz, CH₃)。

10

【0119】

このジエンエステル (0.4g、1.54ミリモル)、Me₃NO (0.3g、2当量)、Fe(CO)₅ (0.20ml、1当量) をTHFに溶かした溶液を室温にて一晩にわたって攪拌した。得られた混合物を濾過し、蒸発させて乾燥させると、暗赤色の油になった化合物8が得られた (0.39g、収率62%)。IR (KBrペレット, cm⁻¹): 2046 (s)、1954 (s)、1928 (s)、1770 (s)、1722 (s)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): 7.94~7.91 (m, 1H, H (芳香族)); 7.58~7.52 (m, 1H, H (芳香族)); 7.32~7.27 (m, 1H, H (芳香族)); 7.09~7.07 (m, 1H, H (芳香族)); 6.30~6.25 (m, 1H, H (ジエン)); 6.04~6.01 (m, 1H, H (ジエン)); 5.77~5.62 (m, 2H, H (ジエン)); 4.69 (d, 2H, J=6.0Hz, CH₂); 2.20 (s, 3H, CH₃OAc); 1.70 (d, 3H, J=6.0Hz, CH₃)。

20

【実施例 9】

【0120】

-CD/Cp*Mo(CO)₃Cl6の調製

水 (18.5ml) に -CD水和物 (1.36g、1.20ミリモル) を溶かした溶液を、CH₂Cl₂ (8ml) にCp*Mo(CO)₃Cl (0.42g、1.20ミリモル) を溶かした溶液で処理し、この混合物を6時間にわたって60 に維持した。CH₂Cl₂を蒸発させた後、エタノール (4ml) を添加し、得られた混合物を室温にて12時間にわたって攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、淡赤色の粉末をCH₂Cl₂と水で数回洗浄し、真空乾燥させた。収率: 80%。

30

【0121】

まとめると、COのさまざまな効果がこれまでに証明されているが、体内でCOの量を増やす方法は限られたままである。したがって本発明には、この問題を解決するための実施態様がいくつか含まれている。1つの実施態様は、COを含んでいるためにCOを放出する能力を有する化合物 (クラス1、2、3、4、5) を用いて、あるいはCOを生成させることができるためにCOを放出する能力を有する化合物 (クラス6、7) を用いてCOを投与する新規な方法である。これらの化合物 (COを放出する能力を有する任意の化合物) は、抗炎症薬として使用することが好ましい。しかし他の徴候に対してCOの放出を利用してよい。本発明による化合物のすべてがすでに知られているわけではない。新規な化合物としては、錯体が別の薬理的に重要な他の分子に結合したものが挙げられる (クラス2、5)。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IB 03/00932										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/7048 A61K31/695 A61K31/7135 A61K31/603 A61K31/28 A61K31/60 A61K33/32 A61K33/14 A61P29/00 A61K47/48												
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P												
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched												
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	US 5 882 674 A (LIST HARALD ET AL) 16 March 1999 (1999-03-16) abstract claims 1,6,8 column 1, line 14 - line 27	1-4,6, 11,12,14										
A	OTTERBEIN LEO E ET AL: "Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway." NATURE MEDICINE, vol. 6, no. 4, April 2000 (2000-04), pages 422-428, XP002249546 ISSN: 1078-8956 cited in the application page 426, column 2, paragraph 3 -/-	1-4,6-14										
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>*I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>*E* earlier document but published on or after the international filing date</td> <td>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>*G* document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	*E* earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.	*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*G* document member of the same patent family	*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
E earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.											
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*G* document member of the same patent family											
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 21 November 2003		Date of mailing of the international search report 12.12.03										
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sindel, U										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/00932

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MEDER H-J ET AL: "METALLKOMPLEXE MIT BIOLOGISCH WICHTIGEN LIGANDEN, XLII U1 CARBONYLMETALLKOMPLEXE MIT ANIONEN VON MEHRFUNKTIONELLEN ALPHA- AMINOSAEUREN. METAL COMPLEXES WITH BIOLOGICALLY IMPORTANT LIGANDS, XLII U1 CARBONYL METAL COMPLEXES WITH ANIONS OF POLYFUNCTIONAL ALPHA-AMINO ACIDS"</p> <p>ZEITSCHRIFT FUR NATURFORSCHUNG, TEIL B: ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, VERLAG DER ZEITSCHRIFT FUR NATURFORSCHUNG. TUBINGEN, DE, 1986, pages 1247-1254, XP002043521 ISSN: 0932-0776 page 1249, paragraph C</p>	15,17,22
X	<p>VERONA I ET AL: "Regioselectivity in the nucleophilic functionalization of dibenzofuran, dibenzothiophene and xanthene complexes of Mn(CO)3"</p> <p>JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH, vol. 524, no. 1-2, 1 November 1996 (1996-11-01), pages 71-80, XP004217578 ISSN: 0022-328X page 72, column 1, paragraph 1</p>	15,17,22
X	<p>US 5 086 060 A (NAIR XINA ET AL) 4 February 1992 (1992-02-04) column 8, line 7 - line 19 example 1</p>	15,17
P,X	<p>WO 02 092075 A (UNIV SHEFFIELD ;NORTHWICK PARK INST FOR MEDICA (GB)) 21 November 2002 (2002-11-21)</p> <p>page 6, line 18 -page 7, line 7 page 11, line 15 - line 17 claims 1-5,11-13,17</p>	1-4,6, 11,12, 14,15, 17,22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/00932

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-4, 6-22, 24-28 (all partially)

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-4, 6-15, 17-22, 24-28 (all partially)

CO-releasing organometallic complexes, a pharmaceutical composition comprising these complexes and their use for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory diseases, asthma, injury, infarction or a circulatory disease

2. Claims: 1-4, 6-22, 24-28 (all partially)

CO-releasing organometallic complexes linked to at least another pharmacologically important molecule, a pharmaceutical composition comprising these complexes and their use for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory diseases, asthma, injury, infarction or a circulatory disease

3. Claims: 1-4, 6-15, 17-22, 24-28 (all partially)

Supramolecules made of CO-releasing organometallic complexes, a pharmaceutical composition comprising these supramolecules and their use for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory diseases, asthma, injury, infarction or a circulatory disease

4. Claims: 1-4, 6-15, 17-21, 23-28 (all partially)

CO-releasing inorganic complexes bearing ligands containing N and/or S donors that function as reversible CO-carriers, a pharmaceutical composition comprising these complexes and their use for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory diseases, asthma, injury, infarction or a circulatory disease

5. Claims: 1-4, 6-21, 23-28 (all partially)

CO-releasing inorganic complexes bearing ligands containing N and/or S donors that function as reversible CO-carriers, linked to at least another pharmacologically important molecule, a pharmaceutical composition comprising these complexes and their use for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory diseases, asthma, injury, infarction or a circulatory disease

6. Claims: 1-2, 4-15, 17-21, 24-28 (all partially)

Organic substances releasing CO either by an enzymatic

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

process or by decarbonylation, a pharmaceutical composition comprising these substances and their use for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory diseases, asthma, injury, infarction or a circulatory disease

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 03/00932

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5882674	A	16-03-1999	DE 4421433 C1	08-06-1995
			CA 2193100 A1	28-12-1995
			WO 9535105 A1	28-12-1995
			EP 0766558 A1	09-04-1997
			JP 10501539 T	10-02-1998
US 5086060	A	04-02-1992	CA 2035451 A1	26-01-1991
			EP 0436011 A1	10-07-1991
			HU 58696 A2	30-03-1992
			JP 4501122 T	27-02-1992
			WO 9101301 A1	07-02-1991
WO 02092075	A	21-11-2002	WO 02092075 A2	21-11-2002
			US 2003064114 A1	03-04-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 29/00	1 0 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, M X, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (71) 出願人 504298017
 ホーヨ, ベアトリス
 ポルトガル国, ペー - 2 7 8 0 - 4 1 9 オエイラス, 4, 1 エスクワイアー, エヒ. アントニ
 オ パッサボルテ
- (71) 出願人 504298040
 フェルナンデス, アナ クリスティーナ
 ポルトガル国, ペー - 2 7 0 0 アマドーラ, 2 0, 1 デート, エヒ. ドクトル マルセリノ
 メスキータ
- (71) 出願人 504298062
 ゴンカルベス, イザベル
 ポルトガル国, ペー - 2 7 8 0 - 1 5 1 オエイラス, 3 フレンテ, ルア キンタ ダス パル
 ベイラス, ヌメロ 6 3
- (71) 出願人 504298095
 アルファーマ - インベスティガカーオ エ デゼンボルビメント デ プロドゥーツス ファルマ
 セウティコス ハミタダ
 ポルトガル国, オエイラス 2 7 8 1 - 9 0 1, アベニダ ダ レパブリカ, ベエター
- (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
- (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
- (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
- (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
- (74) 代理人 100082898
 弁理士 西山 雅也
- (72) 発明者 ハース, ベルナー
 ポルトガル国, ペー - 2 7 8 0 オエイラス, サン アマーロ デ オエイラス ロテ - 9 - プリ
 メイロ エスクワイアー, ルア ゴンカロ メンデス ダ マイア
- (72) 発明者 ホマーオ, カルロス
 ポルトガル国, ペー - 1 6 0 0 - 6 4 2 リスポア, 3, 6 ベ, エヒ. プロフェッサー, マニユ
 エル カバレイロ フェレイラ
- (72) 発明者 ホーヨ, ベアトリス

ポルトガル国, ペー - 2 7 8 0 - 4 1 9 オエイラス, 4, 1 エスクワイアー, エヒ. アントニ
オ パッサボルテ

(72)発明者 フェルナンデス, アナ クリスティーナ

ポルトガル国, ペー - 2 7 0 0 アマドーラ, 2 0, 1 デート, エヒ. ドクトル マルセリノ
メスキータ

(72)発明者 ゴンカルベス, イザベル

ポルトガル国, ペー - 2 7 8 0 - 1 5 1 オエイラス, 3 フレンテ, ルア キンタ ダス パル
ペイラス, ヌメロ 6 3

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA20 MA02 NA05 NA14 ZA36 ZA45 ZA59 ZB11 ZB15
4C086 AA01 AA02 HA06 MA01 MA02 NA05 NA14 ZA36 ZA45 ZA59
ZB11 ZB15
4C206 AA01 AA02 DA23 JA11 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA36
ZA45 ZA59 ZB11 ZB15