

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61K 33/24  
A61K 31/28

(45) 공고일자 2002년09월26일  
(11) 등록번호 10-0331978  
(24) 등록일자 2002년03월27일

|             |   |             |               |
|-------------|---|-------------|---------------|
| (21) 출원번호   | 10-1996-0700936   | (65) 공개번호   | 특1996-0703609 |
| (22) 출원일자   | 1996년02월26일   | (43) 공개일자   | 1996년08월31일   |
| 번역문제출일자     | 1996년02월26일   |             |               |
| (86) 국제출원번호 | PCT/GB1994/01817  | (87) 국제공개번호 | WO 1995/05814 |
| (86) 국제출원일자 | 1994년08월19일   | (87) 국제공개일자 | 1995년03월02일   |
| (81) 지정국    | 국내특허 : 기네 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다<br>체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이<br>뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미국 베트남<br>중국 그루지아 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 케냐<br>EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 아르메니아 키르기스<br>EP 유럽특허 : 오스트리아 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드<br>영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투갈 스웨덴<br>OA OAPI특허 : 코트디부와르 |             |               |

(30) 우선권주장 9317686.5 1993년08월25일 영국(GB)

(73) 특허권자 아노메드 인코포레이티드

캐나다 브이2와이 1엔5 랭그리 비씨 64애비뉴 20353, 200

(72) 발명자 마이클 제프리 아브람스

미합중국 펜실베이니아 19343 글렌모어 박스31 알디 넘버 2크릭 로드  
사이먼 폴 프릭커

영국 리딩 알지4 0엑스에이치 소닝-온-템즈 글리브 로드 30

배리 앤터니 머러

영국 리딩 알지1 5에스비 카너번 로드 17

오인 존 본

스웨덴 스톡홀름에스-114 44 중프루게턴48

(74) 대리인 박종혁, 정진상, 장용식

**심사관 : 이재정**

**(54) 금속착체를 포함하는 의약 조성물**

**요약**

신규한 의약 조성물 및 체내 산화질소의 과잉생산 또는 국소화된 고농도에 의해 유발되거나 그와 연관된 질환에 대해 활성을 갖는 금속 착체를 포함하는 의약 조성물.

**대표도**

**도1**

**명세서**

**도면의 간단한 설명**

제 1도는 본 발명에 따른 화합물에 대한 NO의 결합을 암시하는 시간에 따른 압력감소를 나타내고,

제 2도는 백그라운드, 대조군 및 본 발명에 따른 화합물에 의한 유효산화질소의 감소를 나타낸다.

**발명의 상세한 설명**

본 발명은 신규한 의약 조성물 및 체내 산화질소의 과잉생산 또는 국소화된 고농도에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 질환에 대해 활성을 갖는 의약 조성물에 관한 것이다.

산화질소(NO)는 인체내에서 다양하고도 매우 중요한 역할을 한다. 예를 들면 NO는 혈압 조절에서 매우 중요한 역할을 한다. 그것은 신경전달물질로서 작용하며 혈소판응집의 저해(혈전증 또는 혈관폐색에 중요) 및 세포성 색전(종양 박멸에 중요)에 있어서 일정한 역할을 한다. 그러나 NO의 과잉생산은 패혈성 쇼크, 허혈후 뇌손상, 편두통 및 투석유발 신장성 저혈압증과 같은 혈관/혈압상승 질환; 염증 및 패혈증에서의

간손상, 동종이식편거부, 이식편대숙주병, 당뇨 및 창상치유와 같은 면역병리학적질환; 뇌허혈, 외상, 만성간질, 알츠하이머병, 헌팅턴무도병 및 AIDS치매복합체와 같은 신경변성 질환; 그리고 혈관형성치료후의 재협착증 및 시토킨요법후의 2차 저혈압증과 같은 치료의 부작용을 포함하여 많은 질환 상태에 관련되어 왔다.

이들 질환중 어느 것에 있어서도 산화질소의 약리학적 조절은 극히 이로움을 보여줄 것이다.

NO의 과잉생산에 관련한 상기 질환중 하나가 패혈성 쇼크이다. 이것은 국소 패혈증 또는 내독소증(높은 국소레벨의 세균 내독소)에 의해 촉진된다. 그 결과 대식세포, 임파구, 내피세포 및 NO를 생산할 수 있는 기타 세포타입들이 활성화되고, 이 활성화는 이들 세포에 의한 시토킨 생성으로 더욱 매개된다. 활성화된 대식세포는 과잉의 NO를 생산하여 혈관확장을 야기하고 국소적 혈관손상 및 혈관허탈을 가져온다. 이러한 혈관 통합성의 파괴는 혈액 동력학적 항상성의 파괴, 사망을 초래할 정도로 클 수도 있다.

이러한 질환에서의 산화질소의 약리학적 조절에 통용되고 있는 관념은 시토킨, 내독소 및 혈소판활성화인자(PAF)와 같은 패혈성 쇼크의 매개자를 다루는 것에 기초를 두고 있다. 이 접근법은 종양괴사성인자(TNF)와 같은 시토킨에 대한 항체, 인터루킨1(IL-1)과 같은 수용체 길항제, 리포다당류(그람 음성균에 의해 생산되는 내독소)에 대한 항체, 및 PAF길항제의 사용을 포함한다. 패혈성 쇼크를 매개하는 인자를 문 제삼으면서도 모든 이러한 접근법은 질환의 병인 또는 원인은 다루려고 하지 않는다. 최근의 NO의 인식 진보로 N<sup>6</sup>-모노메틸-L-아르기닌(L-NMMA)과 같은 NO신타아제 효소의 저해제가 NO생산을 저해하기 때문에 패혈성 쇼크 및 기타 NO과잉생산연관 질환의 치료에 유용할 수 있다는 제안이 있어 왔다. 이들 저해제는 동물 모델 및 예비적 임상연구에서는 다소 유용성을 보여 왔으나 바람직하지 않게도 체내에서는 전체 NO합성을 저해하는 단점이 있다.

본 발명의 목적은 위험한 초과량을 제거하면서 필요한 NO합성은 계속되도록 원위치에서 NO를 제거함으로써 체내의 NO레벨을 조절할 수 있는 신규한 그리고 앞서 지적한 의약조성물을 제공하는 것이다. 본 발명자들은 일정한 금속착체가 이러한 중요한 역할을 하는 능력을 가지고 있음을 알았다.

인체의 질환을 치료하기 위한 의약조성물에 있어서 몇몇 금속착체가 공지되어 있다. 예를 들면 백금 및 루테튬의 일정 착체는 암치료에서 사용되거나 지적되어 왔다. 그러나 금속착체는 NO과잉생산연관 질환의 치료에서는 이전에 지적되지 않았다.

본 발명은 NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약 제조에서의 다음 식 I의, NO와의 배위를 위한 적어도 하나의 부위를 갖는 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속착체의 사용을 제공한다.



식 I

(식에서, M은 금속이온 또는 금속이온의 혼합물이고,

X는 양이온 또는 양이온의 혼합물이고,

L은 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족의 원소로부터 선택된 적어도 두개의 상이한 주개(donor) 원자를 각각 함유하는 리간드 또는 리간드의 혼합물이고,

Y는 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족의 원소로부터 선택되는 적어도 하나의 주개원자 또는 하나보다 많은 주개원자를 각각 함유하는 리간드 또는 동일 또는 상이한 리간드의 혼합물이고,

Z는 할로겐화물 이온, 유사할로겐화물(pseudohalide) 이온 또는 할로겐화물 이온과 유사할로겐화물 이온의 혼합물이고,

a=1-3, b=0-12, c=0-18, d=0-18, e=0-18 및 n=0-10이되,

c, d 및 e중의 적어도 하나는 1 이상이고,

c가 0인 경우 b도 또한 0이고,

a가 1인 경우 c, d 및 e는 9 이하이고,

a가 2인 경우 e는 12 이하이다.)

본 명세서에서 '착체'는 중성 착체 또는 음이온성 또는 양이온성 종을 의미한다.

여기서 사용되는 용어 '족'은 주기율표의 세로란으로서 이해해야 하고 각 족의 원소는 유사한 물리적 및 화학적 성질을 가지고 있다. 주기율표의 정의는 멘델레예프의 업적이다; Chambers Dictionary of Science and Technology, 1974, W & R Chambers사 출판.

본 발명은 또한 식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속착체를 함유하는 의약조성물을 투여하는 것으로 이루어지는, NO가 인체의 질환에 관련되어 있는 경우의 NO레벨 감소방법을 제공하는 것으로서 기재될 수도 있다.

본 발명은 또한 NO과잉생산연관 질환의 치료를 위한 의약 제조에서의 식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속착체의 사용을 제공할 수도 있다.

본 발명은 또한 식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속착체를 함유하는 의약조성물을 투여하는 것으로 이루어지는, 인체내 NO의 과잉생산으로 생기는 인체 질환의 치료방법을 제공하는 것으로서 기재될 수도 있다.

식 I이 음이온성 종을 나타내는 경우 양이온도 또한 존재할 것이다. 식 I이 양이온성 종을 나타내는 경우 음이온도 또한 존재할 것이다. 금속착체는 수화될 수도 있다.

바람직하게는 M은 제 1, 제 2 또는 제 3열 전이금속이온이다. 예를 들면 M은 Rh, Ru, Os, Mn, Co, Cr 또는 Re 이온일 수 있으며 바람직하게는 Rh, Ru 또는 Os 이온이다.

적당하게는 M은 산화상태 III에 있다. 본 발명자들은 놀랍게도 금속이온 예를 들면 루테튬이 산화상태 III에 있을 때 그것이 NO와 결합하는 속도는 산화상태 II에 있는 때보다 현저히 더 빠름을 알았다.

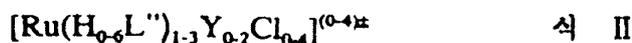
X는 1, 2 또는 3가 양이온과 같은 어떠한 양이온이라도 좋다. 적당한 양이온은  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $NH_4^+$  또는  $Ca^{2+}$  일 수 있다. 편리하게는 X는  $H^+$ ,  $K^+$  또는  $Na^+$  일 수 있다.

바람직하게는 L은 질소주개원자와 산소주개원자 둘 다를 함유하는 리간드이다. 적당한 그러한 리간드의 예로는 에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(edda), 에틸렌디아민테트라아세트산(edta), 니트릴로트리아세트산(NTA), 디피콜린산(dipic), 피콜린산(pic), 디에틸렌트리아민펜타아세트산(dtpa), 티오비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(tedta), 디티오에탄비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(dtedta) 및 N-(2-히드록시에틸)에틸렌디아민트리아세트산(hedtra)을 들 수 있다.

바람직하게는 Y는 질소, 산소, 황, 탄소 또는 인주개기를 함유하는 리간드이다. 적당한 질소주개기는 예를 들면 암민, 아민, 니트릴 및 니트리드 또는 그 유도체일 수 있다. 적당한 산소주개기는 예를 들면 카르복실산, 그 에스테르 또는 유도체, 물, 산화물, 숯폭시드, 수산화물, 아세테이트, 락테이트, 프로피오네이트, 옥살레이트 및 말톨레이트일 수 있다. 적당한 황주개기는 예를 들면 숯폭시드, 디알킬숯폭시드, 디티오카르바메이트 또는 디티오포스페이트일 수 있다. 적당한 탄소주개기는 예를 들면 일산화탄소 또는 이소시아니드일 수 있다. 적당한 인주개기는 예를 들면 트리알킬포스핀일 수 있다.

Z는 어떠한 할로겐화물이라도 좋고 바람직하게는 염화물, 브롬화물 또는 요오드화물이다. 가장 편리하게는 Z는 염화물이다.

본 발명에 따른 사용을 위한 금속착체의 예로는 다음 식II의 임의로 수화된 루테튬착체를 들 수 있다.



(식에서, L'는 아마이드 또는 그 에스테르 또는 유도체, 또는 여러자리 아미노카르복실레이트 리간드, 예를 들면 edta, nta, dipic, pic, edda, 트로폴론, dtpa, hedtra, tedta 또는 dtedta, 또는 edta 또는 dtpa의 디아미드, 또는 이들중 어느 것의 혼합물이고, Y는 상기 정의와 같으며 예를 들면 아세틸아세톤(acac),  $\beta$ -디케토네이트, 물, 디메틸숯폭시드(dmsO), 카르복실레이트, 두자리 카르복실레이트, 카테콜, 코지산, 말톨, 수산화물, 트로폴론, 말론산, 옥살산, 2,3-디히드록시나프탈렌, 스쿠아르산, 아세테이트, 숯페이트, 글리콜레이트로부터 선택될 수 있다.) 속련된 자는 Y에서 다른 공지된 리간드를 치환시킬 수 있을 것이며 이것은 본 발명의 범주내에 든다. tedta, dtedta 그리고 edta 및 dtpa의 디아미드 제조방법은 다음 참고문헌에 각각 기재되어 있다.

P Tse & JE Powell, *Inorg Chem*, (1985), 24, 2727

G Schwartzenbach, H Senner, G Anderegg, *Helv Chim Acta* 1957,

40, 1886

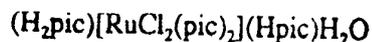
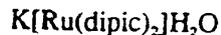
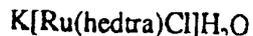
MS Konings, WC Dow, DB Love, KN Raymond, SC Quay and

SM Rocklage, *Inorg Chem* (1990), 29, 1488-1491

PN Turowski, SJ Rodgers, RC Scarrow and KN Raymond, *Inorg*

*Chem* (1988), 27, 474-481

식II의 착체가 음이온인 경우에는 양이온이 요구될 것이다. 예를 들면 식II의 착체는



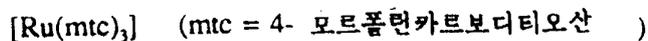
으로 존재한다.

이전에 식II의 착체는 본 발명자들이 알고 있는 한 어떤 의약 조성물에서도 지적되지 않았다. 그러므로 본 발명은 또한 식II의 임의로 수화된 루테늄착체를 함유하는 의약 조성물을 제공하기도 한다.

본 발명에 따른 사용을 위한 금속착체의 추가예로는 다음 식III의 임의로 수화된 착체를 들 수 있다.



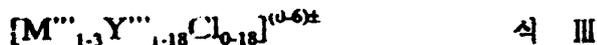
식에서 Y는 황주개리간드이다. 예를들면 그러한 착체는



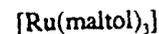
로 존재한다.

이전에 Y가 황주개리간드인 식III의 착체는 본 발명자들이 알고 있는 한 어떤 의약 조성물에서도 지적되지 않았다. 그러므로 본 발명은 또한 Y가 황주개리간드인 식III의 임의로 수화된 착체를 함유하는 의약 조성물을 제공하기도 한다.

본 발명에 따른 사용을 위한 금속착체의 더 추가의 예로는 다음 식III의 임의로 수화된 루테늄 착체를 들 수 있다.



(식에서, M''는 루테늄이고 Y''는 아세테이트, 락테이트, 물, 산화물, 프로피오네이트(COEt), 옥살레이트(ox) 또는 말톨레이트(maltol) 또는 이들의 조합물과 같은 산소주개 리간드이다.) 예를 들면 식III의 착체는



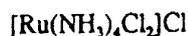
으로 존재한다.

이전에 식III의 몇몇 착체는 본 발명자들이 알고 있는 한 어떤 의약 조성물에서도 지적되지 않았다. 그러므로 본 발명은 또한 M<sup>IV</sup>가 루테늄이고 Y<sup>IV</sup>가 기 아세테이트, 락테이트, 산화물, 프로피오네이트 및 말톨레이트로부터 선택된 산소주개 리간드인 식III의 임의로 수화된 루테늄 착체를 함유하는 의약 조성물을 제공하기도 한다.

본 발명에 따른 사용을 위한 금속착체의 추가예로는 다음식 IV의 임의로 수화된 루테늄 착체를 들 수 있다.



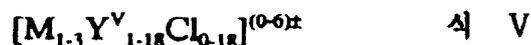
(식에서, Y<sup>IV</sup>는 암민, 에틸렌디아민(en), 피리딘(py), 1,10-페난트롤린(phen), 2,2'-비피리딘(bipy) 또는 1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데칸(cyclam), 2,3,7,8,12,13,17,18-옥타에틸포르피린(oep) 또는 이들의 조합물과 같은 질소주개리간드이다.) 예를 들면 식IV의 착체는



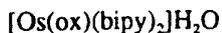
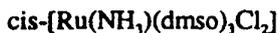
으로 존재한다.

이전에 식IV의 몇몇 착체는 본 발명자들이 알고 있는 한 어떤 의약 조성물에서도 지적되지 않았다. 그러므로, 본 발명은 또한 Y<sup>IV</sup>가 기 eu, py, phen, bipy, cyclam 및 oep로부터 선택된 질소주개리간드인 식IV의 임의로 수화된 루테늄 착체를 함유하는 의약 조성물을 제공하기도 한다. 이들 리간드의 유도체는 숙련된 자에 의해 제조될 수 있으며 이것은 본 발명의 범주내에 든다.

본 발명에 따른 사용을 위한 금속착체의 더 추가의 예로는 다음 일반식V의 임의로 수화된 루테늄 또는 오스뮴 착체를 들 수 있다.



(식에서 Y<sup>V</sup>는 상기한 바와같은 주개리간드, 예를들면 암민, dmsO, 옥살레이트, bipy, acac 및 MeCN의 조합물이다.) 식V의 착체는 예를 들면



으로 존재한다.

이전에 상기 후자의 두 화합물의 착이온은 본 발명자들이 알고 있는 한 어떤 의약 조성물에서도 지적되지 않았다. 그러므로 본 발명은 또한 식  $[\text{Os}(\text{ox})(\text{bipy})_2]$ 의 임의로 수화된 착체를 함유하는 의약 조성물 및 식  $[\text{Ru}(\text{acac})_2(\text{MeCN})_2]$ 의 임의로 수화된 착체를 함유하는 의약 조성물을 제공하기도 한다.

사용시에 본 발명의 착체는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합하여 식 I-V 중의 어느 것의 임의로 수화된 착체를 함유하는 의약 조성물에 활성성분으로서 포함될 수 있다. 상기 의약 조성물은 잘 알려진 원리에 따라 조제될 수 있으며, 1회 또는 반복 투여량의 비경구 투여용 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있거나, 경구투여용 캡슐, 정제, 당의정 또는 기타 고체조성물 또는 용액 또는 현탁액일 수 있거나, 질좌약 또는 좌약으로 조제될 수 있거나, 상기중 어느것의 서방성 형태일 수 있다. 용액 또는 현탁액은 1회의 또는 반복적인 일시 주사 또는 연속적 주입이나 어떤 다른 원하는 스케줄로 투여될 수 있다. 적당한 희석제, 담체, 부형제 및 기타성분은 공지되어 있다. 상기 의약 조성물은 1일 1mg 내지 10g의 사람 투여량 범위로 활성 착체를 제공하는데 적합한, 종래의 약리학적 방법에 따라 결정된 투여량을 함유할 수 있다. 실제 요구되는 투여량은 체내 어디에 과농도의 NO가 존재하는지와 얼마나 오랫동안 과잉생산이 계속되는지 또는 NO가 질환에 관련되어 있는 경우 얼마나 오랫동안 NO 레벨의 감소가 요구되는지에 크게 좌우된다.

이제 본 발명을 실시예에 의해 예시한다.

본 발명의 착체를 포함하여, 많은 시중에서 입수가능한 화합물 및 문헌에 공지된 경로로 제조된 화합물을 NO와 배위하는 능력을 측정하기 위해 시험관내, 시험관내 세포배양물 및 생체외에서 시험하였다. 시험한 착체는 다음과 같았다.

| <u>실시예</u> | <u>화합물</u>                          | <u>제조에 관한 참고문헌</u>  |
|------------|-------------------------------------|---|
| 1          | $K[Ru(Hedta)Cl]2H_2O$               | AA Diamantis & JV Dubrawski,<br>Inorg.Chem.,(1981), <u>20</u> ,1142-50    |
| 2          | $[Ru(H_2edta)(acac)]$               | AA Diamantis & JV Dubrawski,<br>Inorg.Chem.,(1983), <u>22</u> ,1934-36    |
| 3          | $K[Ru(hedtra)Cl]H_2O$               | HC Bajaj & R van Eldik,<br>Inorg.Chem.(1982), <u>28</u> ,1980-3           |
| 4          | $K[Ru(dipic)_2]H_2O$                | NH Williams & JK Yandell,<br>Aust.J.Chem.(1983), <u>36</u> (12),2377-2386 |
| 5          | $(H_2pic)[RuCl_2(pic)_2](Hpic)H_2O$ | JD Gilbert, D Rose & G Wilkinson,<br>J.Chem.Soc.(A),(1970),2765-9         |

- 6       $\text{K}[\text{Ru}(\text{H}_2\text{edta})\text{Cl}_2]\text{H}_2\text{O}$       AA Diamantis & JV Dubrawski,  
Inorg.Chem.(1981),20,1142-50
- 7       $\text{K}[\text{Ru}(\text{Hnta})_2]\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$       MM Taqui Khan, A Kumar &  
Z Shirin,  
J. Chem. Research (M), (1986),1001-  
1009
- 8       $\text{K}[\text{Ru}(\text{H}_2\text{dtpa})\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$       MM Taqui Khan, A Kumar &  
Z Shirin,  
J. Chem. Research (M). (1986), 1001-  
1009
- 9       $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{lac})_6](\text{lac})$       A Spencer & G Wilkinson,  
J. Chem. Soc. Dalton Trans, (1972),  
1570-77
- 10      $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{OAc})_6](\text{OAc})$       A Spencer & G Wilkinson,  
J.Chem. Soc. Dalton Trans. (1972),  
1570-77
- 11      $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4]\text{NO}_3$       M Mukaida, T Nomura & T Ishimori,  
Bull. Chem. Soc. Japan, (1972) 45,  
2143-7
- 12      $[\text{Ru}_2(\text{OCOEt})_4]\text{NO}_3$       A Bino, FA Cotton & TR Felthouse,  
Inorg. Chem. (1979), 18, 2599-2604
- 13      $\text{K}_3[\text{Ru}(\text{ox})_3]$       CM Che, SS Kwong, CK Poon,  
TF Lai & TCW Mak  
Inorg. Chem. (1985), 24, 1359-63

- 14      $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4]\text{Cl}$                      RW Mitchell, A Spencer &  
G Wilkinson  
J. Chem. Soc. Dalton Trans., (1973),  
846-54
- 15      $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]\text{Cl}_2$                  AD Allen, F Bottomley, RO Harris,  
VP Reinsalu & CV Senoff  
J. Amer. Chem. Soc. (1967), 89,  
5595-5599
- 16      $[\text{Ru}(\text{en})_3]\text{I}_3$                          TJ Meyer & H Taube  
Inorg. Chem. (1968), 7, 2369-2379
- 17      $\text{K}[\text{RuCl}_4(\text{phen})]\text{H}_2\text{O}$                  BR James & RS McMillan  
Inorg. Nucl. Chem. Lett. (1975),  
11(12) 837-9
- 18      $[\text{Ru}(\text{cyclam})\text{Cl}_2]\text{Cl}$                      PK Chan, DA Isabirye & CK Poon  
Inorg. Chem. (1975), 14, 2579-80
- 19      $\text{K}[\text{RuCl}_4(\text{bipy})]$                          BR James & RS McMillan  
Inorg. Nucl. Chem. Lett. (1975),  
11(12), 837-9
- 20      $[\text{RuCl}_3(\text{dmsO})_2(\text{NH}_3)]$                  Patent: International Publication No  
WO 91/13553
- 21      $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$                          Matthey Catalogue Sales: Cat No  
[190245]

- 22     $\text{cis-[RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$                     EA Alessio, G Mestroni, G Nardin,  
WM Attia, M Calligaris, G Sava &  
S Zorget  
Inorg. Chem. (1988), 27, 4099-4106
- 23     $\text{cis-[RuCl}_2(\text{dmsO})_3(\text{NH}_3)]$             M Henn, E Alessio, G Mestroni,  
M Calligaris & WM Attia  
Inorg. Chim. Acta, (1991), 187, 39-50
- 24     $[\text{RuCl}_3(\text{dmsO})_3]$                         E Alessio, G Balducci, M Calligaris,  
G Costa, WM Attia & G Mestroni  
Inorg. Chem. (1991), 30, 609-618
- 25     $[\text{Ru}(\text{mtc})_3]$                                 AR Hendrickson, JM Hope &  
RL Martin  
J. Chem. Soc. Dalton Trans. (1976),  
20, 2032-9
- 26     $[\text{Ru}(\text{maltol})_3]$                             WP Griffith & SJ Greaves  
Polyhedron, (1988), 7(19), 1973-9
- 27     $[\text{Ru}(\text{acac})_2(\text{MeCN})_2]\text{CF}_3\text{SO}_3$         Y Kasahara, T Hoshino, K Shimizu &  
GP Sato  
Chem. Lett. (1990), 3, 381-4
- 28     $\text{K}_2[\text{RuCl}_5(\text{H}_2\text{O})]$                         Matthey Catalogue Sales: Cat No  
[190094]



K[RuHHBEDC1]3H<sub>2</sub>O의 제조

K<sub>2</sub>[RuCl<sub>5</sub>]xH<sub>2</sub>O 0.41g을 물(20ml)에 용해하였다. 이 용액에 KOH(0.12g) 및 MeOH(1ml)와 함께 물(50ml)중에 용해된 N,N'-디(2-히드록시벤질)에틸렌디아민 N,N-디아세트산(hbed) 1 당량(0.39g)을 가하였다. 이 혼합물을 90분동안 가열환류하였다. 냉각시 어둡고 불용성인 침전물이 생성되었다. 이 물질을 여과에 의해 제거하여 얻어지는 적자색 용액을 회전증발에 의해 건조시켰다. 물로 분쇄하고 아세톤으로 세척하여 어두운 고체 90mg을 얻었다. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>RuClK의 분석이론치: C, 36.89; H, 3.96; N, 4.78; Cl, 6.04 실측치: C, 37.09; H, 4.23; N, 4.92; Cl, 6.28.

Ru(S<sub>2</sub>CNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>1/2H<sub>2</sub>O의 제조

Me<sub>4</sub>N[S<sub>2</sub>CNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>를 표준방법으로 제조하고 메탄올-에테르로부터 71%의 수율로 결정화하였다.

RuCl<sub>3</sub>xH<sub>2</sub>O 50g, 2.15mmol을 메탄올 30ml중에서 10분동안 환류시키고 냉각하였다. Me<sub>4</sub>N[S<sub>2</sub>CNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub> 1.87g, 7.50mmol을 가하고 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 냉각 후 미정제 생성물 0.72g을 여과제거하고 디클로로메탄에 용해하여 여과하였다. 여액을 15cc의 염기성 알루미늄에 부하하고 디클로로메탄으로 용출하였다. 용매를 제거하고 증기상 확산에 의해 에테르와 디클로로메탄으로부터 결정화하여 흑갈색 결정 Ru(S<sub>2</sub>CNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>1/2H<sub>2</sub>O 0.51g, 0.80mmol, 37%를 얻었다.

C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> RuS<sub>6</sub>의 분석: 이론치: C, 34.00; H, 5.39; N, 13.22; S, 30.25. 실측치: C, 34.21; H, 5.47; N, 13.12; S, 30.36.

Ru[S<sub>2</sub>P(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OMe)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>의 제조

K[S<sub>2</sub>P(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OMe)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>를 표준방법으로 제조하여 메탄올로부터 76%의 수율로 결정화하였다.

RuCl<sub>3</sub>xH<sub>2</sub>O 1.00g, 4.30mmol을 메탄올 1ml와 함께 0.1N HCl 50ml중에서 20분동안 환류시키고 냉각하였다. 이 용액에 5.28g의 (과잉의) K[S<sub>2</sub>P(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OMe)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>를 가하고 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 용매를 제거하였다. 잔류물을 에테르-헥산으로 추출하고 용매를 제거하였다. 이 잔류물을 뜨거운 에테르 25ml로부터 -20°C로 냉각하여 결정화해서 적색 결정 2.98g을 얻었다. 미정제 생성물 2.41g을 에테르중의 5% 에탄올과 함께 60cc의 실리카겔상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 첫 번째 밴드를 채취하여 건조시키고 에테르로부터 -20°C로 냉각하여 결정화하였다. 적색결정 Ru(S<sub>2</sub>P{OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OMe}<sub>2</sub>)<sub>3</sub>의 수율은 2.16g, 56%였다.

C<sub>30</sub>H<sub>66</sub>O<sub>18</sub>P<sub>3</sub>RuS<sub>6</sub>의 분석: 이론치: C, 32.72; H, 6.04; S, 17.47 실측치: C, 32.68; H, 6.08; S, 17.16.

아르곤 분위기에서 실시한 시험관내 시험에서는 각 화합물(1 × 10<sup>4</sup>몰)을 이중 증류한 탈이온탈산수에 용해하였다. 얻어지는 용액을 배형(pear-shaped) 삼목 플라스크에 넣고 자기교반기에 의해 1000rpm의 일정 속도, 20°C-24°C 범위의 일정온도에서 교반하였다. 플라스크에 마노미터를 부착하고, 정제하여 건조시킨 산화질소가스(3-5cm<sup>3</sup> 범위의 기지의 부피)를 대기압에서 가스 시린지를 사용하여 중격을 경유해서 반응용액 위의 두격에 도입하였다. 플라스크내의 압력을 1시간에 걸쳐 주기적으로 기록하였다.

대조실험은 상기에 따라 그러나 어떠한 착체도 존재함이 없이 실시하였다.

시험한 각 화합물에 대해 NO흡수속도를 시간의 함수로서 결정하기 위해 대조실험의 결과와 함께 기록된 압력을 분석하였다.

각 시험관내 시험의 종료시 반응용액을 동결건조시켰다. 동결건조된 생성물의 적외선 스펙트럼으로 금속-NO 결합형성에 대한 정보를 제공하였다.

시험관내 세포배양시험에서는 산화질소를 생산하도록 유도될 수 있는 쥐과(RAW264)대식세포주를 이글의 변형된 최소 필수배지(MEM) 및 페놀레드를 함유하지 않는 10% 우태아 혈청중에서 웰당 2ml부피의 24웰 배양플레이트상에 웰당 10<sup>6</sup>개의 세포를 시딩하였다.

세포를 10 μg/ml의 리포다당류 및 100단위/ml의 인터페론γ에 의해 18시간 동안 산화질소를 생산하도록 활성화시켰다. 동시에 MEM 중에서 만들어진 시험화합물을 비세포독성 농도로 가하였다.

상기와 같이 산화질소를 생산하도록 활성화되었으나 시험화합물이 첨가되지 않은 상기와 같은 대조세포를 시험동안 세포에 의해 생산된 산화질소량의 측정군으로서 사용하였다.

백그라운드 산화질소는 활성화되지 않은 세포내 질산염 및 아질산염의 측정으로 평가하였다.

배양기간 말기에 트리판 블루 염료배제에 의해 세포생존력을 확인하였다.

산화질소는 세포상청액내 질산염 및 아질산염의 측정으로 측정하였다. 이들 음이온은 용액중 NO 반응의 안정한 최종생성물이다. 이러한 반응은 생물학적 시스템에서 촉매될 수도 있고 안될 수도 있다. 아질산염 농도와 질산염 농도의 합계로 총 NO 생산량을 구한다. 아질산염은 아질산염을 5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/0.1% 나프틸에틸렌디아민 2염산염중에서 1% 술파닐아미드와 반응시켜 540nm에서 흡수하는 크로모포르를 생성하는 Griess 반응을 사용하여 측정하였다. 질산염은 Pseudomonas oleovorans로부터 세균 질산염 환원효소에 의해 아질산염을 질산염으로 환원시킨 다음 Griess반응에 의해 아질산염을 측정함으로써 측정하였다. 시험화합물의 부재중에서는 아질산염 농도와 질산염 농도를 더한 것이 총 산화질소 생산량과 동일하였다. 유효산화질소(아질산염+질산염으로서 측정)에 대한 시험화합물의 효과를 측정하였다. 대조 레벨과 비교한 유효산화질소의 감소량을 시험화합물에 의한 NO 결합도를 나타내는 것으로 생각할 수도 있다.

생체의 시험에서는 정상혈압의 성체 위스타 쥐에서 제거된 쥐꼬리 동맥(0.8-1.5cm)의 단편을 분석하였다. 동맥에 일정한 흐름의 관류장치로 크레브스 용액(mM: NaCl 118, KCl 4.7, NaHCO<sub>3</sub> 25, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.15, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgCl<sub>2</sub> 1.1, 글루코스 5.6. pH 7.4를 유지하도록 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>로 가스처리함)을 내부에 관류시켰다. 혈관의 상류에 위치한 시차 압력 변환기로 배압의 변화를 탐지하였다. 쥐꼬리 동맥 제제를 6.5/μM 페닐 에프린으로 사전 수축시켜 100-120mmHg의 생리학적 정상압력을 얻었다. 다음에 사전수축된 혈관에 시험화합물을 관류시켰다. 시험화합물을 시험화합물을 세척하는데 적용시키는 사이에 크레브스 용액을 동맥에 관류시켰다.

계의 압력변화는 동맥 혈관수축을 나타내는데 도움이 되었다. 혈관수축은 쥐꼬리 동맥의 내피세포로부터 내생 산화질소(edrf)를 제거한 것의 직접적인 결과이다.

#### 결과

시험관내, 시험관내 세포배양 및 생체의 시험의 결과는 다음과 같았다.

#### 시험관내 시험

실시예 1 : K[Ru(Hedta)Cl]<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O

압력감소로 금속화합물에 대한 NO의 결합을 알 수 있었다. 이것을 제 1도에 예시한다. IR스펙트럼은 1897cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 2 : [Ru(H<sub>2</sub>edta)(acac)]

IR스펙트럼은 1896cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 3 : K[Ru(hedtra)Cl]H<sub>2</sub>O

압력감소로 금속화합물에 대한 NO의 결합을 알 수 있었다. 이것을 제 1도에 예시한다.

IR스펙트럼은 1889cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 4 : K[Ru(dipic)<sub>2</sub>]H<sub>2</sub>O

압력감소로 금속산화물에 대한 NO의 결합을 알 수 있었다. 이것을 제 1도에 예시한다.

IR스펙트럼은 1915cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 5 : (H<sub>2</sub>pic)[RuCl<sub>2</sub>(pic)<sub>2</sub>]Hpic]H<sub>2</sub>O

IR스펙트럼은 1888cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 6 : K[Ru(H<sub>2</sub>edta)Cl]<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O

압력감소로 금속산화물에 대한 NO의 결합을 알 수 있었다. 이것을 제 1도에 예시한다.

IR스펙트럼은 1896cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 7 : K[Ru(Hnta)<sub>2</sub>]<sub>1/2</sub>H<sub>2</sub>O

압력감소로 금속산화물에 대한 NO의 결합을 알 수 있었다. 이것을 제 1도에 예시한다.

IR스펙트럼은 1889cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 8 : K[Ru(H<sub>2</sub>dtpa)Cl]H<sub>2</sub>O

압력감소로 금속산화물에 대한 NO의 결합을 알 수 있었다. 이것을 제 1도에 예시한다.

IR스펙트럼은 1905cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 9 : [Ru<sub>3</sub>O(lac)<sub>6</sub>](lac)

IR스펙트럼은 1884cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 10 : [Ru<sub>3</sub>O(OAc)<sub>6</sub>](OAc)

IR스펙트럼은 1877cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 11 : [Ru<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>]NO<sub>3</sub>

IR스펙트럼은 1891cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 12 : [Ru(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>]NO<sub>3</sub>

IR스펙트럼은 1891cm<sup>-1</sup>에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 13 :  $K_3[Ru(ox)_3]$

IR스펙트럼은  $1889cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 14 :  $[Ru_2(OAc)_4]Cl$

IR스펙트럼은  $1895cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 15 :  $[Ru(NH_3)_5Cl]Cl_2$

IR스펙트럼은  $1909cm^{-1}$  및  $1928cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 16 :  $[Ru(en)_3]I_3$

IR스펙트럼은  $1906cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 17 :  $K[RuCl_4(phen)]H_2O$

IR스펙트럼은  $1904cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 18 :  $[Ru(cyclam)Cl_2]Cl$

IR스펙트럼은  $1895cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 19 :  $K[RuCl_4(bipy)]$

IR스펙트럼은  $1885cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 20 :  $[RuCl_3(dmsO)_2(NH_3)]$

IR스펙트럼은  $1889cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 21 :  $[Ru(NH_3)_6]Cl_3$

IR스펙트럼은  $1910cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 22 :  $cis-[RuCl_2(dmsO)_4]$

IR스펙트럼은  $1881cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 23 :  $cis-[RuCl_2(dmsO)_3(NH_3)]$

IR스펙트럼은  $1893cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 24 :  $[RuCl_3(dmsO)_3]$

IR스펙트럼은  $1880cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 25 :  $[Ru(mtc)_3]$

IR스펙트럼은  $1862cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 26 :  $[Ru(maltol)_3]$

IR스펙트럼은  $1866cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 27 :  $[Ru(acac)_2(MeCN)_2]CF_3SO_3$

IR스펙트럼은  $1899cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 28 :  $K_2[RuCl_5(H_2O)]$

IR스펙트럼은  $1903cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Ru-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

실시예 29 :  $[Os(ox)(bipy)_2]H_2O$

IR스펙트럼은  $1894cm^{-1}$ 에서 피크를 보여 Os-NO 결합의 존재를 알 수 있었다.

시험관내 세포배양시험

결과를 표 1 및 제 2도에 나타낸다.

실시예 1 :  $K[Ru(Hedta)Cl]2H_2O$

유효산화질소는  $100 \mu M$ 의 농도에서 75%의 최대감소를 보이면서 투여량의존 방식으로 감소되었다.

실시예 2 :  $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{edta})(\text{acac})]$

유효산화질소는 100  $\mu\text{M}$  시험화합물에서 82% 감소되었다.

실시예 3 :  $\text{K}[\text{Ru}(\text{Hedtra})\text{Cl}]\text{H}_2\text{O}$

유효산화질소는 100  $\mu\text{M}$  에서 42% 감소되었다.

실시예 6 :  $\text{K}[\text{Ru}(\text{H}_2\text{edta})\text{Cl}_2]\text{H}_2\text{O}$

유효산화질소는 100  $\mu\text{M}$  시험화합물에서 77% 감소되었다.

실시예 14 :  $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_2]\text{Cl}$

유효산화질소는 100  $\mu\text{M}$ 에서 47% 감소되었다.

실시예 15 :  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]\text{Cl}_2$

유효산화질소는 100  $\mu\text{M}$  시험화합물에서 86% 감소되었다.

실시예 26 :  $[\text{Ru}(\text{maltolato})_3]$

유효산화질소는 100  $\mu\text{M}$  에서 71% 감소되었다.

## 표 1

### 유효산화질소의 %감소

|        |                   |    |
|--------|-------------------|----|
| 실시예 1  | 25 $\mu\text{M}$  | 12 |
|        | 50 $\mu\text{M}$  | 23 |
|        | 100 $\mu\text{M}$ | 75 |
| 실시예 2  | 100 $\mu\text{M}$ | 82 |
| 실시예 3  | 100 $\mu\text{M}$ | 42 |
| 실시예 6  | 100 $\mu\text{M}$ | 77 |
| 실시예 14 | 100 $\mu\text{M}$ | 47 |
| 실시예 15 | 100 $\mu\text{M}$ | 86 |
| 실시예 26 | 100 $\mu\text{M}$ | 71 |

생체외시험

실시예 2

시험화합물의 적용으로 10  $\mu\text{M}$  및 100  $\mu\text{M}$ 에서 투여량의존성 혈관수축이 일어났다. 이 효과는 크레브스용액에 의한 세척으로 가역가능하였다.

실시예 3

시험화합물의 적용으로 10  $\mu\text{M}$  및 100  $\mu\text{M}$ 에서 투여량의존성 혈관수축이 일어났다. 이 효과는 크레브스용액에 의한 세척으로 가역가능하였다.

실시예 14

시험화합물의 적용으로 10  $\mu\text{M}$  및 100  $\mu\text{M}$ 에서 투여량의존성 혈관수축이 일어났다. 이 효과는 크레브스용액에 의한 세척으로 가역가능하였다.

실시예 15

시험화합물의 적용으로 100  $\mu\text{M}$  및 100  $\mu\text{M}$ 에서 투여량의존성 혈관수축이 일어났다. 이 효과는 크레브스용액에 의한 세척으로 가역가능하였다.

실시예 26

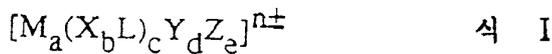
시험화합물의 적용으로 10  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$  및 1000  $\mu\text{M}$ 에서 투여량의존성 혈관수축이 일어났다. 이 효과는 크레브스용액에 의한 세척으로 가역가능하였다.

표 2

|        |              | % 혈관수축 |
|--------|--------------|--------|
| 실시예 2  | 10 $\mu$ M   | 20     |
|        | 100 $\mu$ M  | 69     |
| 실시예 3  | 10 $\mu$ M   | 17     |
|        | 100 $\mu$ M  | 59     |
| 실시예 14 | 10 $\mu$ M   | 11     |
|        | 100 $\mu$ M  | 40     |
| 실시예 15 | 10 $\mu$ M   | 16     |
|        | 100 $\mu$ M  | 86     |
| 실시예 26 | 10 $\mu$ M   | 10     |
|        | 100 $\mu$ M  | 18     |
|        | 1000 $\mu$ M | 25     |

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

다음 식 I의, NO와의 배위를 위한 적어도 하나의 부위를 갖는 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.



(식에서, M은 루테튬이온이고,

X는 1, 2 또는 3가 양이온 또는 이들 양이온의 혼합물이고,

L은 여러자리 아미노카르복실레이트 리간드이고,

Y는 질소, 산소, 황, 탄소 또는 인 주개기를 함유하는 리간드이고, 상기 질소주개기는 암민, 아민, 아미드, 니트릴 또는 니트리드 또는 그 유도체이고, 상기 산소주개기는 카르복실산, 그것의 에스테르 또는 유도체, 물, 산화물, 수산화물, 아세테이트, 락테이트, 프로피오네이트, 옥살레이트 또는 말톨레이트이고, 상기 황주개기는 디알킬술폰아이드, 디알킬카르바메이트, 디티오카르바메이트 또는 디티오포스페이트이고, 상기 탄소주개기는 일산화탄소 또는 이소시아나이드이며, 인주개기는 트리알킬포스핀이고,

Z는 할로겐화 이온, 유사할로겐화 이온 또는 할로겐화 이온과 유사할로겐화 이온의 혼합물이고,

a=1-3, b=0-12, c=0-18, d=0-18, e=0-18 및 n=0-10이 되,

c, d 및 e중의 적어도 하나는 1 이상이고,

c가 0인 경우 b도 또한 0이고,

a가 1인 경우 c, d 및 e는 합계하여 9 이하이고,

a가 2인 경우 c, d 및 e는 합계하여 12 이하이고,

a가 3인 경우 c, d 및 e는 합계하여 18 이하이고,

d가 3인 경우 Y는 적어도 하나의 질소원자를 함유하는 염기성 헤테로고리화합물이 아니다.)

**청구항 2**

식 I의 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO 과잉생산연관 질환의 치료를 위한 의약의 제조방법.

**청구항 3**

제 1항에 있어서, 루테튬이온이 산화상태 III에 있는 식 I의 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.

**청구항 4**

제 1항에 있어서, X가  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $NH_4^+$  또는  $Ca^{2+}$ 인 식 I의 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.

**청구항 5**

제 1항에 있어서, L이 edda, edta, nta, dipic, pic, dtpa, hedtra, tedta 또는 dtedta인 식 I의 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.

**청구항 6**

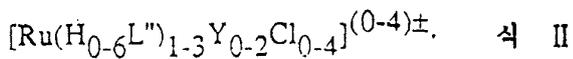
제 1항 내지 제 3항, 제 4항 및 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 할로겐화물인 식 I의 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.

**청구항 7**

제 6항에 있어서, Z가 염화이온인 식 I의 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.

**청구항 8**

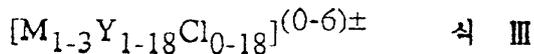
다음 식 II의 임의로 수화된 루테늄 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.



(식에서, L''는 아마이드 또는 그 에스테르 또는 유도체, 또는 여러자리 아미노카르복실레이트 리간드, 예를 들면 edda, edta, nta, dipic, pic, dtpa, hedtra, tedta 또는 dtedta 또는 이들중 어느것의 혼합물이고, Y는 상기 정의와 같으며 예를 들면 아세틸아세톤(acac),  $\beta$ -디케토네이트, 물, 카르복실레이트, 두자리 카르복실레이트, 카테콜, 코지산, 말톨, 수산화물, 트로폴론, 말론산, 옥살산, 2,3-디히드록시나프탈렌, 스쿠아르산, 아세테이트, 술페이트 및 글리콜레이트로부터 선택될 수 있다.)

**청구항 9**

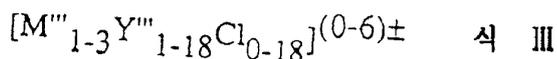
다음 식 III의 임의로 수화된 착체를 함유하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약 조성물.



(식에서, M은 루테늄 이온이고, Y는 술폭시드기 이외의 황주개 리간드이다.)

**청구항 10**

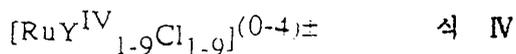
다음 식 III의 임의로 수화된 루테늄 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.



(식에서, M'''는 루테늄이고, Y'''는 아세테이트, 락테이트, 물, 산화물, 프로피오네이트, 옥살레이트 또는 말톨레이트 또는 이들의 조합물과 같은 산소주개 리간드이다.)

**청구항 11**

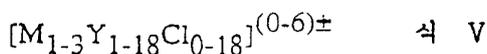
다음 식 IV의 임의로 수화된 루테늄 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.



(식에서,  $Y^{IV}$ 는 암민, 에틸렌디아민(en), 피리딘(py), 1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데칸(cyclam), 2,3,7,8,12,13,17,18-옥타에틸포르피린(oep) 또는 이들의 조합물과 같은 질소주개 리간드이고, 단 착체가 식  $[RuY^{IV}_{3}Cl_{1-9}]^{(0-4)\pm}$ 일 때 Y는 적어도 하나의 질소원자를 함유하는 염기성 헤테로고리 화합물이 아니다.)

**청구항 12**

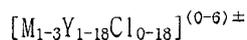
다음 일반식 V의 임의로 수화된 루테늄 착체를 사용하는 것을 포함하는, NO가 질환에 관련되어 있는 경우 NO레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.



(식에서, M은 루테튬 이온이고, Y는 제 8항 내지 제 11항중의 어느 한 항에 따른 조합물이다.)

### 청구항 13

다음 일반식:



(식에서, M은 루테튬 이온이고, Y는 슐폭시드기 이외의 황주개 리간드이다.)

의 임의로 수화된 착체의 사용을 포함하는, N0가 질환에 관련되어 있는 경우 N0레벨을 감소시키기 위한 의약의 제조방법.

### 청구항 14

제 8항에 기재된 바와 같은 임의로 수화된 루테튬 착체를 함유하는, N0가 질환에 관련되어 있는 경우 N0레벨을 감소시키기 위한 의약 조성물.

### 청구항 15

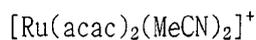
Y<sup>IV</sup>가 아세테이트, 락테이트, 산화물, 프로피오네이트 및 말톨레이트기로부터 선택된 산소주개 리간드인 제 10항에 기재된 임의로 수화된 루테튬 착체를 함유하는, N0가 질환에 관련되어 있는 경우 N0레벨을 감소시키기 위한 의약 조성물.

### 청구항 16

Y<sup>IV</sup>가 en, py, cyclam 또는 oep기로부터 선택된 질소주개 리간드인 제 18항에 기재된 임의로 수화된 루테튬 착체를 함유하는, N0가 질환에 관련되어 있는 경우 N0레벨을 감소시키기 위한 의약 조성물.

### 청구항 17

식



의 임의로 수화된 착체를 함유하는, N0가 질환에 관련되어 있는 경우 N0레벨을 감소시키기 위한 의약 조성물.

**도면**

도면1

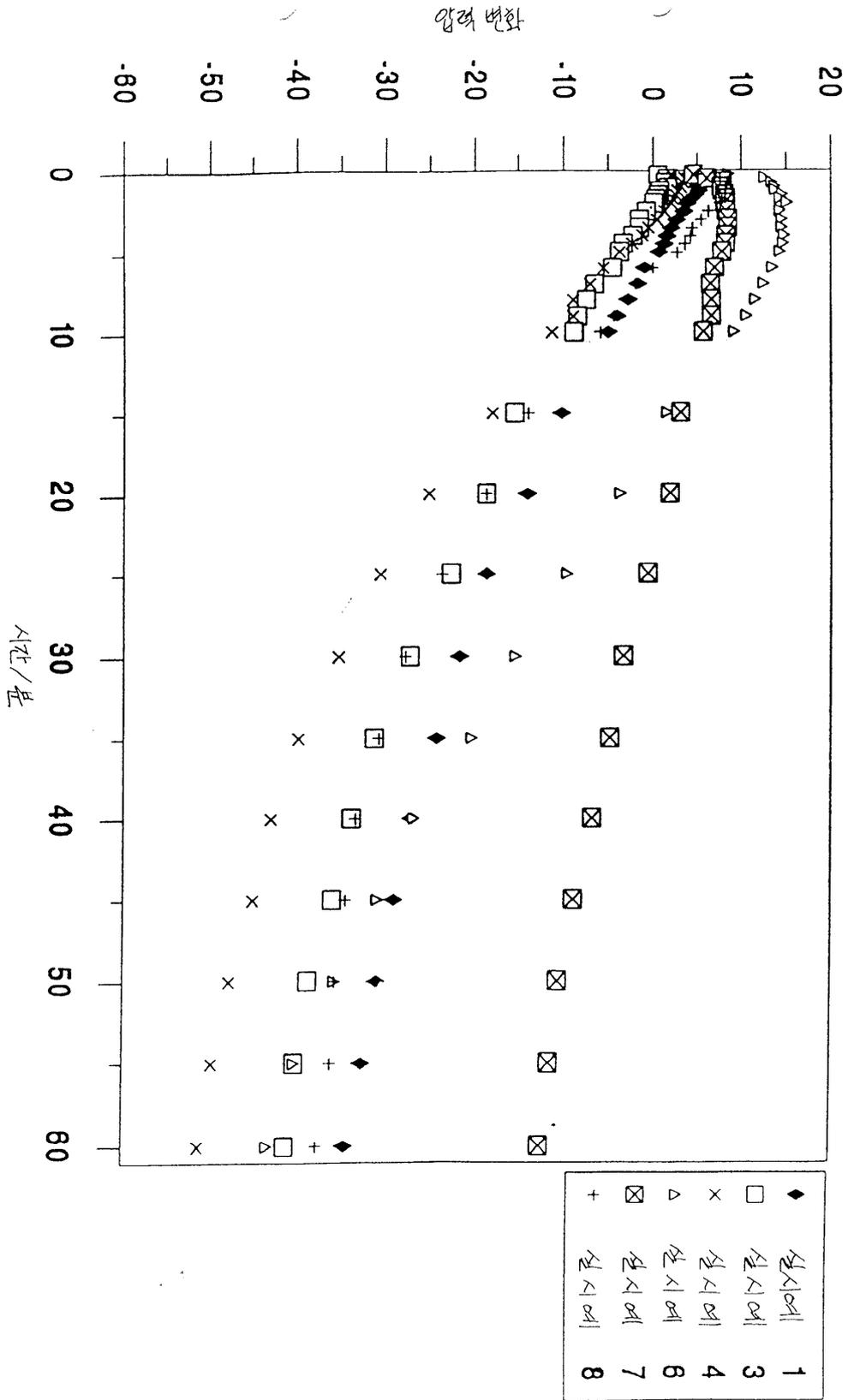


Figure 1

도면2

유형 산화질소 (μM/l)

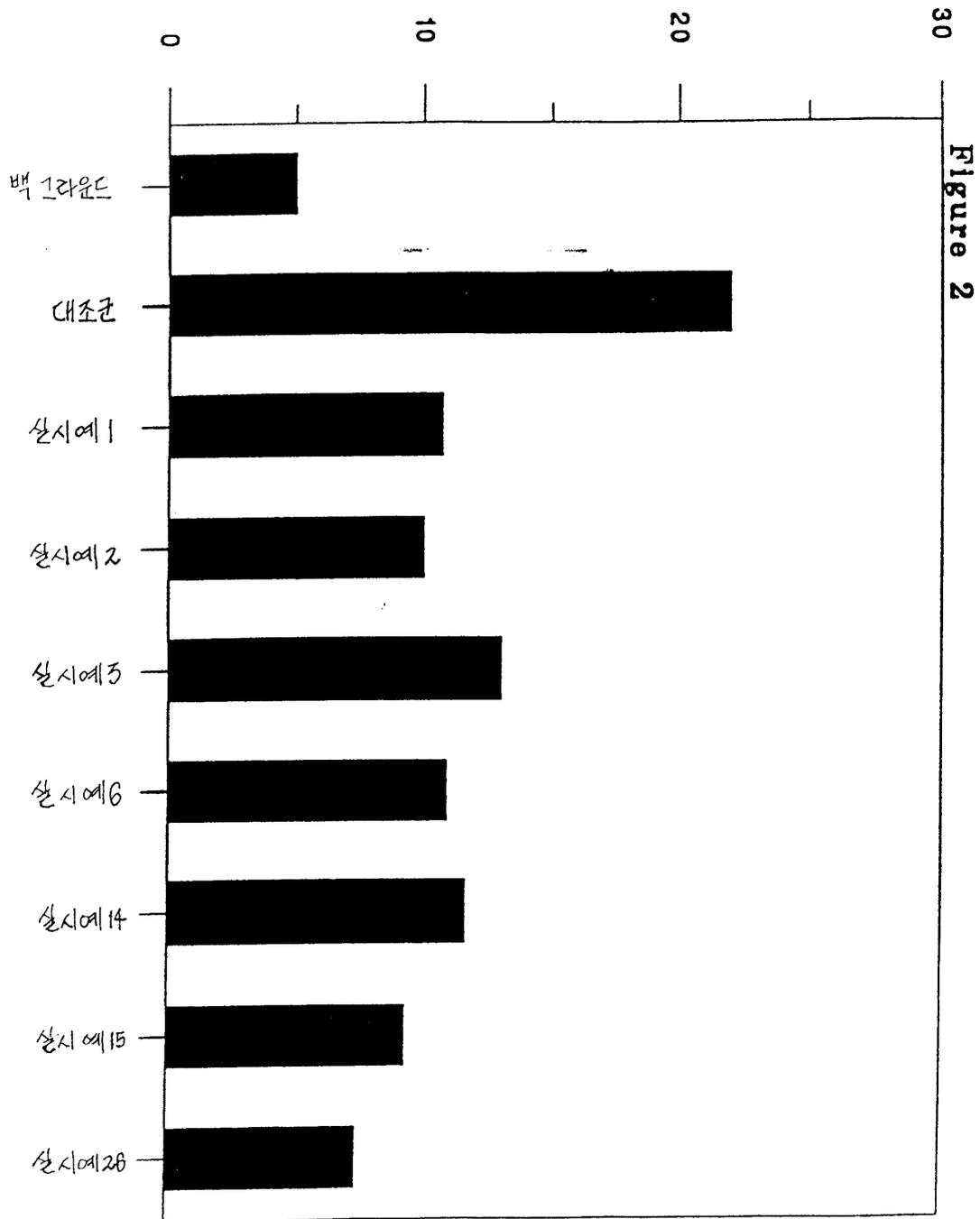


Figure 2