

明 細 書

発明の名称：

金属サレン錯体化合物、局所麻酔薬剤及び抗悪性腫瘍薬剤

技術分野

[0001] 本発明は、金属サレン錯体化合物に係り、自己磁性を有すると共に、軟膏組成物に適用可能な金属サレン錯体化合物、この金属サレン錯体化合物を有する局所麻酔薬剤、及びこの金属サレン錯体化合物を有する抗悪性腫瘍薬剤に関する。

背景技術

[0002] 一般に薬剤は生体内に投与され患部に到達し、その患部局所において薬理効果を発揮することで治療効果を引き起こすが、薬剤が患部以外の組織（つまり正常組織）に到達しても治療にはならない。したがって、いかにして効率的に患部に薬剤を誘導するかが重要である。

[0003] 薬剤を患部に誘導する技術は、ドラッグ・デリバリーと呼ばれ、近年研究開発が盛んに行われている分野である。このドラッグ・デリバリーには少なくとも二つの利点がある。一つは、患部組織において十分に高い薬剤濃度が得られることである。薬理効果は、患部における薬剤濃度が一定以上でないと生じないため、低い薬剤濃度では十分な治療効果が期待できない。二つめは、薬剤を患部組織のみに誘導して、正常組織への副作用を抑制することができることである。

[0004] このようなドラッグ・デリバリーが最も効果を発揮するのが、抗がん剤によるがん治療である。抗がん剤は、細胞分裂の活発ながん細胞の細胞増殖を抑制するものが大半であるため、正常組織においても細胞分裂の活発な組織、例えば骨髄あるいは毛根、消化管粘膜等の細胞増殖を抑制する。このため抗がん剤の投与を受けたがん患者には貧血、抜け毛、嘔吐等の副作用が発生する。これら副作用は患者にとって大きな負担となるため、投薬量を制限しなければならないと、抗がん剤の薬理効果を十分に得ることが出来ないという問題

がある。

- [0005] このような抗がん剤（抗悪性腫瘍薬）中で、アルキル系抗悪性腫瘍薬は、核酸蛋白等にアルキル基（ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）を結合させる能力を持つ抗がん剤の総称であり、DNAをアルキル化してDNA複製を阻害し、細胞死をもたらす作用がある。この作用は、細胞周期に無関係に働きG₀期の細胞にもおよび、増殖が盛んな細胞に対する作用が強く、骨髓、消化管粘膜、生殖細胞、毛根等に障害を与えやすい。
- [0006] また、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬は、核酸や蛋白合成過程の代謝物と類似の構造をもつ化合物であり、核酸合成を阻害する等して細胞を障害し、分裂期の細胞に特異的に作用する。
- [0007] 抗腫瘍性抗生物質は、微生物によって産生される化学物質であり、DNA合成抑制、DNA鎖切断等の作用をもち抗腫瘍活性を示す。
- [0008] また、微小管阻害薬は、細胞分裂の際に紡錘体を形成したり、細胞内小器官の配置や物質輸送等、細胞の正常機能の維持に重要な役割を果たしている微小管に直接作用することで抗腫瘍効果を示す。微小管阻害剤は細胞分裂が盛んな細胞や神経細胞等に作用を及ぼす。
- [0009] 白金製剤は、DNA鎖又は鎖間結合あるいはDNA蛋白結合を作ってDNA合成を阻害する。シスプラチンが代表的薬剤であるが腎障害が強く、多量の補液が必要とされる。
- [0010] また、ホルモン類似薬系抗悪性腫瘍薬は、ホルモン依存性の腫瘍に対して有効である。男性ホルモン依存性の前立腺がんに対して女性ホルモンを投与したり抗男性ホルモン剤を投与したりする。
- [0011] 分子標的薬は、それぞれの悪性腫瘍に特異的な分子生物学的特徴に対応する分子を標的とした治療法である。
- [0012] また、トポイソメラーゼ阻害薬は、DNAに一時的に切れ目を入れてDNA鎖のからまり数を変える酵素である。トポイソメラーゼⅠは、環状DNAの一方の鎖に切れ目を入れ、もう一方の鎖を通過させた後、切れ目を閉じる酵素であり、トポイソメラーゼ阻害薬ⅠⅠは環状DNAの2本鎖両方を一時

的に切断し、その間を別の2本鎖DNAを通過させ、再び切れ目をつなぎ直す酵素である。

[0013] さらにまた、非特異的免疫賦活薬は、免疫系を活性することによってがん細胞の増殖を抑制する。

[0014] また、ドラッグ・デリバリの利点は、局所麻酔剤でも存在する。局所麻酔剤は、痔疾患、口内炎、歯周病、虫歯、抜歯、あるいは手術等による粘膜や皮膚等の居所的なかゆみや疼痛を処理するために用いられている。代表的な居所麻酔剤としては、リドカイン（商品名：キシロカイン）が知られているが、このリドカインは即効性に優れているものの、抗不整脈作用を有する。また、脊椎麻酔を行う際、脊髄液の中に麻酔薬であるリドカインを注入すると脊髄液中を拡散し、最悪の場合は頸部の脊髄に達することで呼吸機能が停止し重篤副作用をもたらす懸念がある。

[0015] ドラッグ・デリバリの具体的な手法としては、例えば、担体（キャリア）を用いたものがある。これは患部に集中しやすい担体に薬剤を載せて、薬剤を患部まで運ばせようというものである。担体として有力視されているのが磁性体であり、薬剤に磁性体である担体を付着させ、磁場によって患部に集積される方法が提案されている（例えば、特許文献1参照）。

[0016] しかしながら、磁性体を担体（キャリア）として使用する場合、経口投与が困難なこと、担体分子が一般に巨大であること、担体と薬剤分子との間の結合強度、親和性に技術的な問題がある等の理由から、実用化が困難であった。

[0017] そこで、有機化合物の基本骨格に対して、正又は負のスピン電荷密度を付与する側鎖が結合され、全体として外部磁場に対して磁気共有誘導される範囲の適性を持ち、人体や動物に適用された際に、体外からの磁場によって局所的に磁場が与えられている領域で保持され、元来保有している医薬効果を前記領域において発揮するようにした局所治療薬が紹介されている。この技術では、薬剤として、鉄サレン錯体が挙げられている。（例えば、特許文献2参照）。

[0018] また、従来の金属磁性体より多くの平行スピンをもつ「高スピン分子」の合成によって、高分子材料で磁石を作るという有機磁性体の総説も紹介されている。（例えば、特許文献3参照）。

[0019] さらにまた、シスプラチンに含まれる白金を他の元素で置き換える技術も紹介されている。（例えば、特許文献4参照）。

先行技術文献

特許文献

[0020] 特許文献1：特開2001-10978号公報

特許文献2：WO2008/001851号公報

非特許文献1：岩村秀、「有機強磁性体をめざす分子設計」、1989年2月号、第76頁～88頁

非特許文献2：Kristy Cochran et al., Structural Chemistry, 13 (2002)、第133頁～140頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0021] しかしながら、例えば、舌がんや、後眼部組織等の治療のように、比較的患者への負担がかかる治療では、より優れた非侵襲性を有する薬物を疾患部位へ効率よく移行できる薬剤やドラッグ・デリバリー・システム等の開発が望まれている。

[0022] 本発明は、このような事情に鑑みなされたものであり、優れた非侵襲性を有し、疾患部位へ効率よく移行できる金属サレン錯体化合物、この金属サレン錯体化合物を有する局所麻酔薬剤、及びこの金属サレン錯体化合物を有する抗悪性腫瘍薬剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0023] この目的を達成するために、本発明は、金属サレン錯体又は当該金属サレン錯体の誘導体の複数分子がそれぞれの金属原子の部分で水を介して多量体化されており、基剤に混合されて軟膏となる金属サレン錯体化合物を提供す

るものである。

[0024] また、本発明に係る金属サレン錯体化合物は、前記複数分子が2分子であり、当該2分子がそれぞれの金属原子の部分で水を介して2量体化されていることがさらに望ましい。

[0025] この金属サレン錯体化合物は、基剤に混合されて軟膏とすることができるため、軟膏として患部に投与することができる。したがって、優れた非侵襲性を有し、疾患部位へ効率よく移行させることができる。

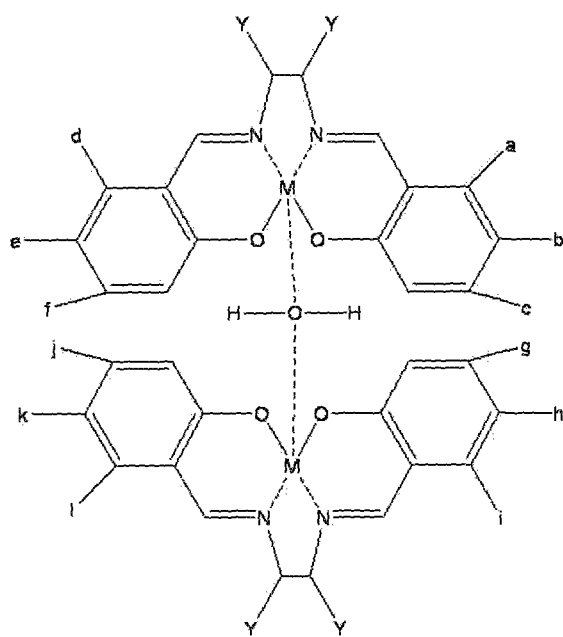
[0026] なお、本発明でいう「軟膏」とは、例えば、油脂性基剤を用いたものの他、日本薬局方で規定されているように、乳剤性基剤を用いたクリーム剤等も含まれるものである。軟膏を作成するための「基剤」は、皮膚に付着し、有効成分を長く皮膚にとどめる働きをするものであり、塗りやすく、皮膚に対する刺激性が無く、有効成分の安定性に影響しないものが求められる。

[0027] また、本発明に係る金属サレン錯体化合物は、口腔内に使用可能な基剤に混合することで、例えば、舌や歯茎、ほほの内側等に適用することもできる。

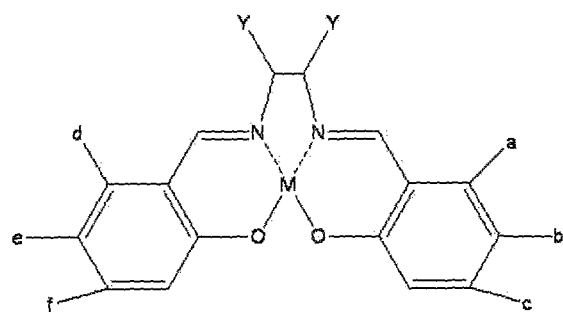
[0028] このような基剤としては、疎水性基剤（油脂性基剤）、親水性基剤（乳剤性基剤、水溶性基剤、懸濁性基剤）、特殊な剤型（糊膏（リニメント）、泥膏（パスタ）、硬膏、ローション・スプレー等）、口腔用軟膏剤、眼軟膏剤等が挙げられる。より具体的には、例えば、ワセリン（黄色ワセリン、親水ワセリン、白色ワセリン）、ケナログ、流動パラフィン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、マクロゴール、アル化炭化水素、等の軟膏基剤等が挙げられる。

[0029] 本発明の好適な形態は、下記式（I）、（II）、（III）で示される自己磁性金属サレン錯体及びその誘導体である。

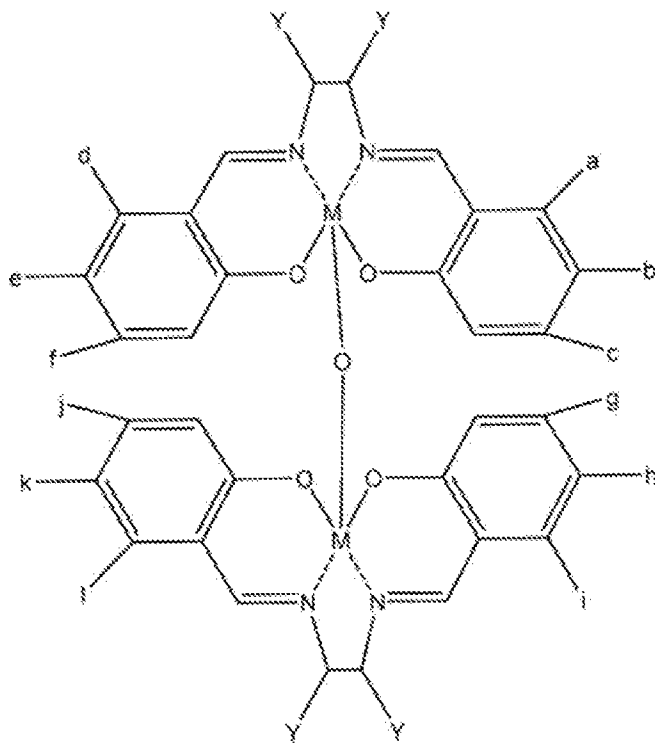
[0030] 式（I）



[0031] 式 (II)

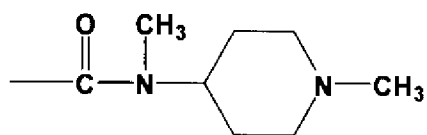


[0032] 式 (III)

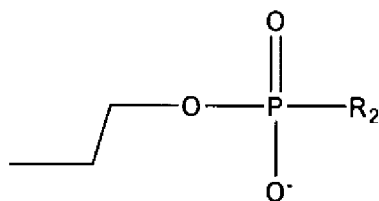


[0033] 但し、式 (I)、(II)、(III) 共に、Mは、Fe (鉄)、Cr (クロム)、Mn (マンガン)、Co (コバルト)、Ni (ニッケル)、Mo (モリブデン)、Ru (ルビジウム)、Rh (ロジウム)、Pd (パラジウム)、W (タングステン)、Re (レニウム)、Os (オスミウム)、Ir (イリジウム)、Pt (白金)、Nd (ニオブ)、Sm (サマリウム)、Eu (ユウロピウム)、又は、Gd (ガドリニウム) であり、a～f、Yのそれぞれは、水素 (MがFeの場合は、a～f、Yの全てが水素である場合を除く) であるか、下記 (イ)～(ト) のいずれかである。

- [0034] (イ) $-\text{CO}_2\text{Me}$
 (ロ) $-\text{CO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
 (ハ)



(ニ)



(但し、 R_2 はアデニン、グアニン、チミン、シトシン、ないしウラシルからなる核酸が複数結合されてなる)

(ホ) $-NHCOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1$ 、又は、 $-NR_1R_2$

(但し、 R_1 、 R_2 は同一又は炭素数1から6までのアルキル又はアルカン)

(ヘ) $-NHR_3$ 、 $-NHCO R_3$ 、又は、 $-R_3$

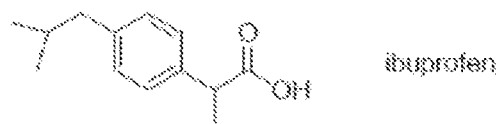
(但し、 R_3 は水素又は水酸基等の感応基が脱離して結合した置換基)

(ト) 塩素、臭素、弗素等のハロゲン原子

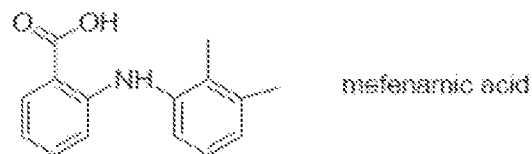
[0035] また、前記 R_3 は、電荷移動が0.5電子(e)未満であることが好ましい。

[0036] さらにまた、前記 R_3 としては、下記式(1)～(27)のいずれかの化合物を挙げることができる。

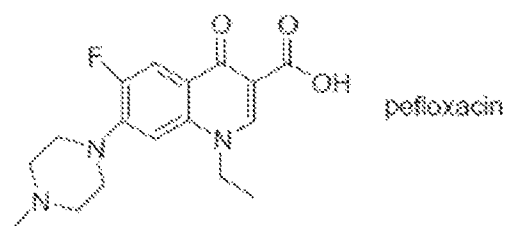
[0037] (1) イブプロフェンピコノール、フェニルプロピオン酸系鎮痛・消炎剤



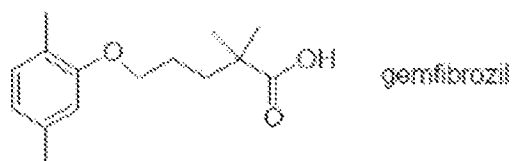
[0038] (2) メフェナム酸、アントラニル酸系解熱消炎鎮痛剤



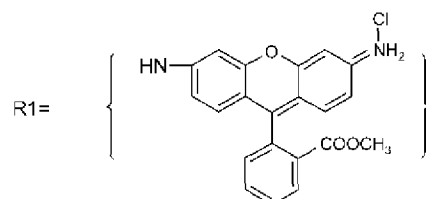
[0039] (3) 高脂血症治療剤



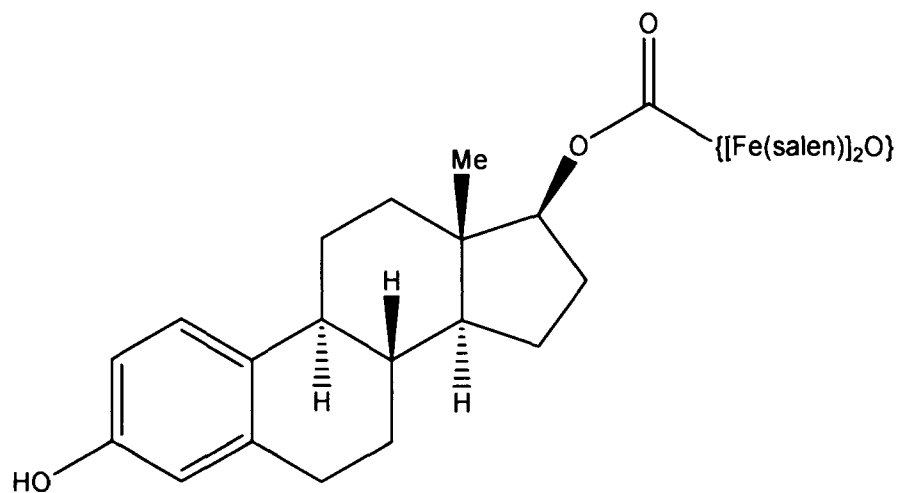
[0040] (4) 抗菌剤



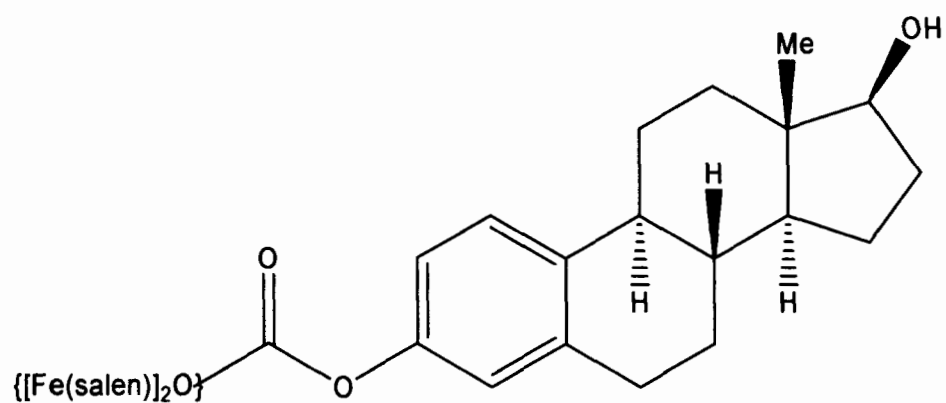
[0041] (5) 蛍光色素 (ローダミン)



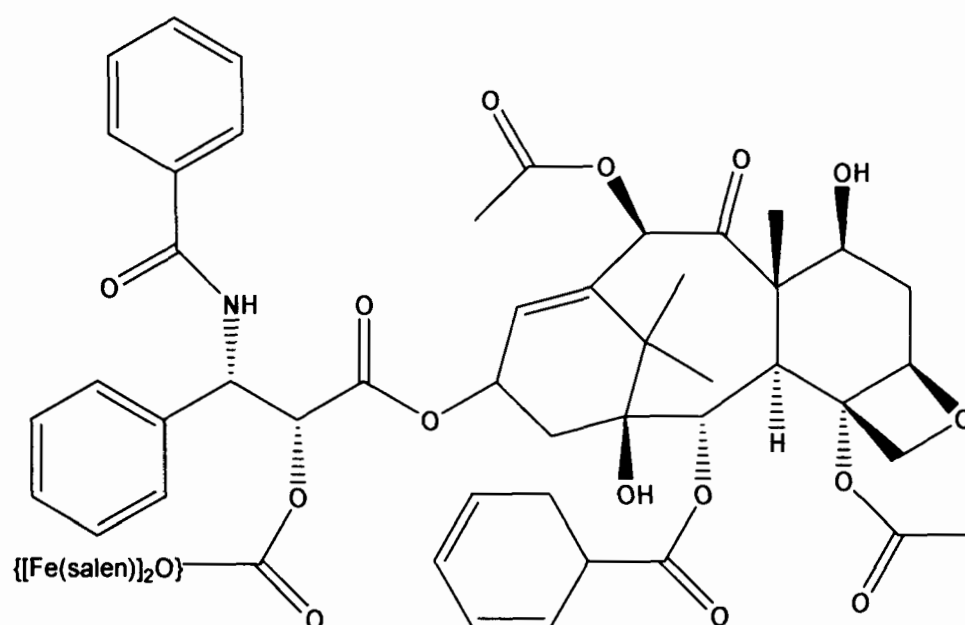
[0042] (6) ホルモン (エストロゲン)



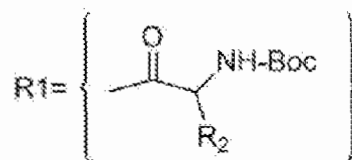
[0043] (7) ホルモン (エストロゲン)



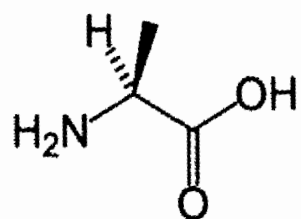
[0044] (8) タキソール (パクリタキセル)



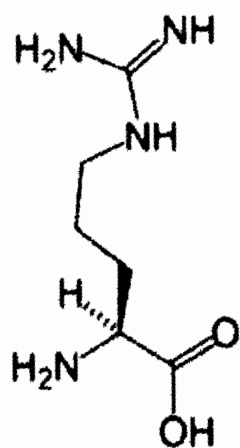
[0045] (9) アミノ酸 (グリシン)



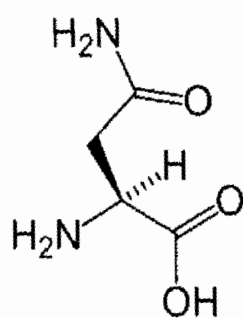
[0046] (10) アミノ酸 (アラニン)



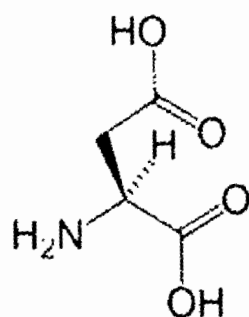
[0047] (1 1) アミノ酸 (アルギニン)



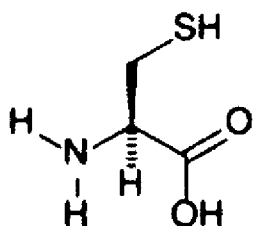
[0048] (1 2) アミノ酸 (アスパギン)



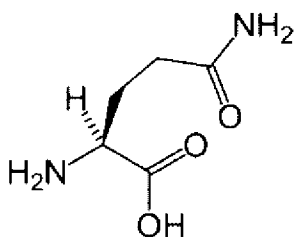
[0049] (1 3) アミノ酸 (アスパラギン酸)



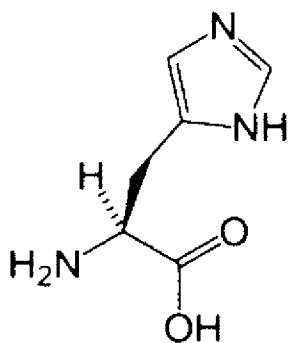
[0050] (14) アミノ酸 (システイン)



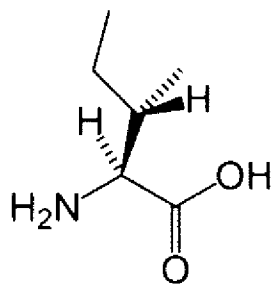
[0051] (15) アミノ酸 (グルタミン酸)



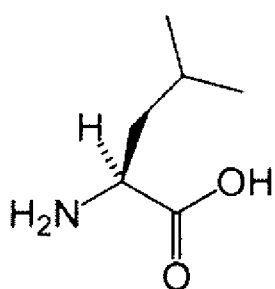
[0052] (16) アミノ酸 (ヒスチジン)



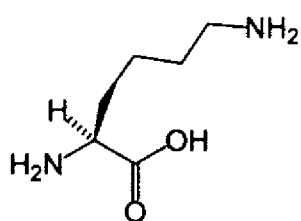
[0053] (17) アミノ酸 (イソロイシン)



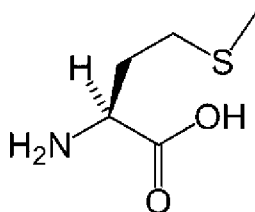
[0054] (18) アミノ酸 (ロイシン)



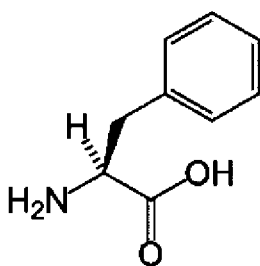
[0055] (19) アミノ酸 (リシン)



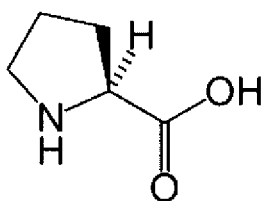
[0056] (20) アミノ酸 (メチオニン)



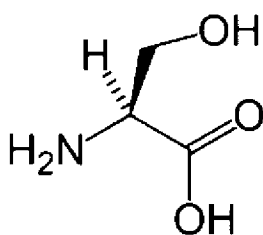
[0057] (21) アミノ酸 (フェニルアラニン)



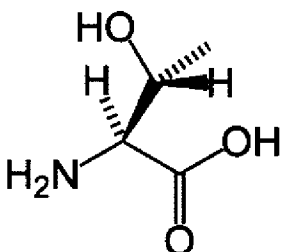
[0058] (22) アミノ酸 (プロリン)



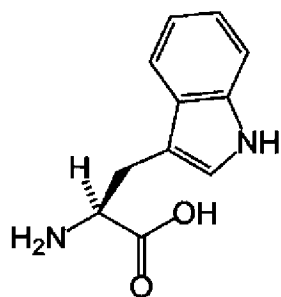
[0059] (23) アミノ酸 (セリン)



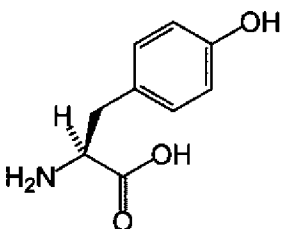
[0060] (24) アミノ酸 (トレオニン)



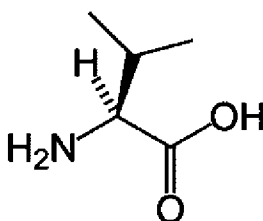
[0061] (25) アミノ酸 (トリプトファン)



[0062] (26) アミノ酸 (チロシン)



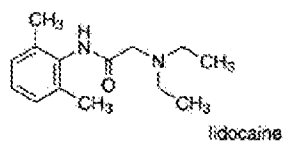
[0063] (27) アミノ酸 (バリン)



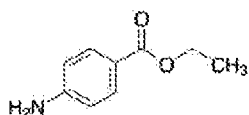
[0064] さらに、本発明は、前記R₃が、メチル基を有し、電荷移動が0.5電子 (e) 未満である化合物から水素が脱離した下記式 (28) ~ (38) の置換

基のいずれかである自己磁性金属サレン錯体化合物を有する局所麻酔薬剤である。

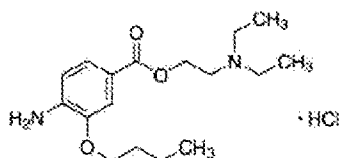
[0065] (28) 一般名：リドカイン



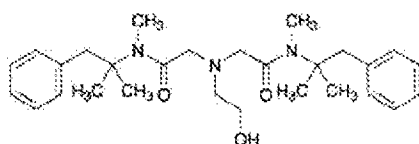
[0066] (29) 一般名：アミノ安息香酸エチル



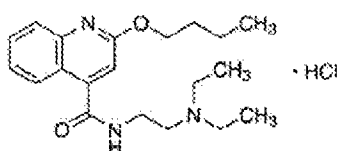
[0067] (30) 一般名：オキシブプロカイン塩酸塩



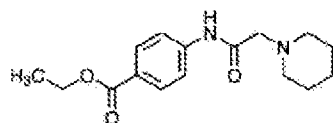
[0068] (31) 一般名：オキセサゼイン



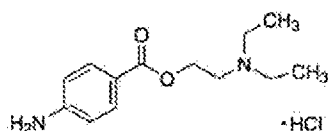
[0069] (32) 一般名：シブカイン



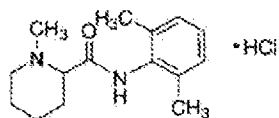
[0070] (33) 一般名：ビベリノアセチルアミノ安息香酸エチル



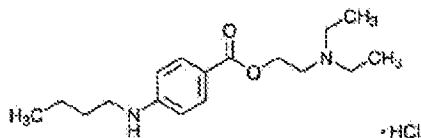
[0071] (34) 一般名：プロカイン



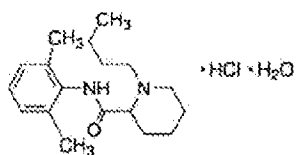
[0072] (35) 一般名：メビバカイン



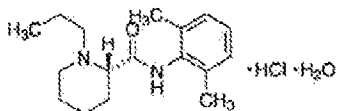
[0073] (36) 一般名：塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル



[0074] (37) 一般名：塩酸ブピバカイン



[0075] (38) 一般名：塩酸ロビバカイン水和物



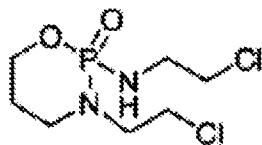
[0076] さらに、本発明は、 R_3 が、下記式(39)～(103)のいずれかの化合物であって、水素が脱離してなる結合基の部分で前記式Iの化合物の主骨格に結合してなるものである自己磁性金属サレン錯体化合物を有する抗悪性腫瘍薬剤である。

(但し、式(83)の化合物では、シアン基($-CN$)が結合基である。

)

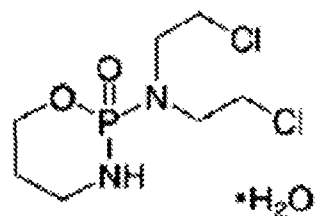
[0077] (39) 一般名：イホスファミド、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式3



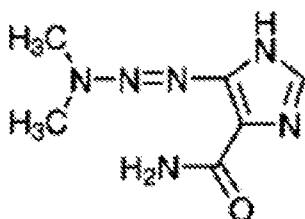
[0078] (40) 一般名：シクロホスファミド、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式4



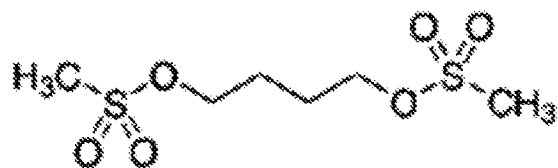
[0079] (4 1) 一般名：ダカルバジン、アルキル系抗悪性腫瘍

式5



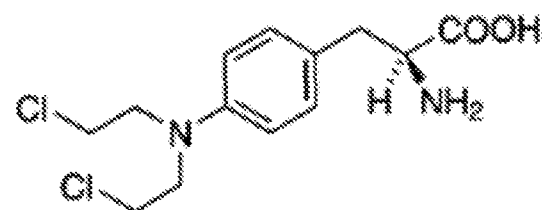
[0080] (4 2) 一般名：ブスルファン、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式6



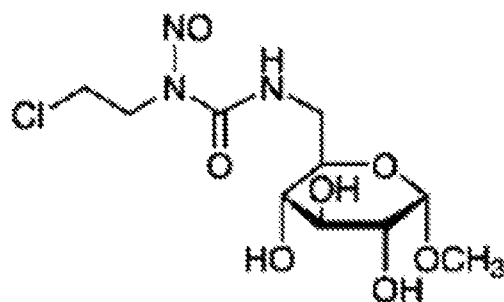
[0081] (4 3) 一般名：メルファラン、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式7



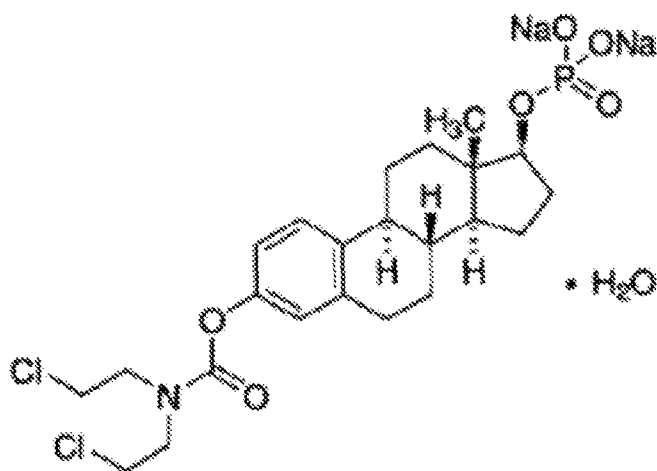
[0082] (4 4) 一般名：ラニムスチン、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式8



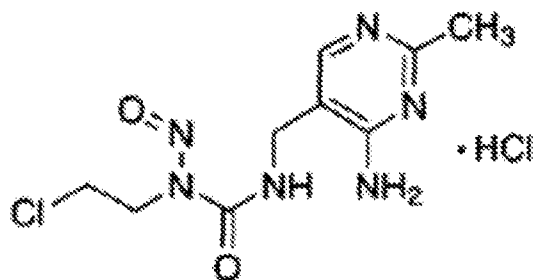
[0083] (45) 一般名：リン酸エストラムスチンナトリウム、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式9



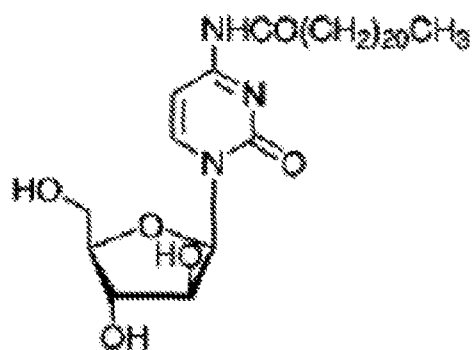
[0084] (46) 一般名：塩酸ニムスチン、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式10



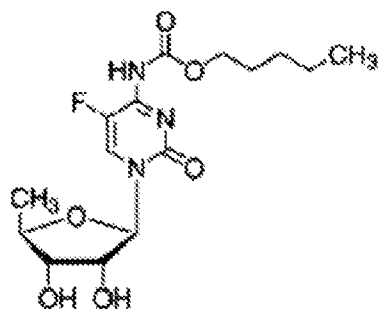
[0085] (47) 一般名：エノシタビン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式11



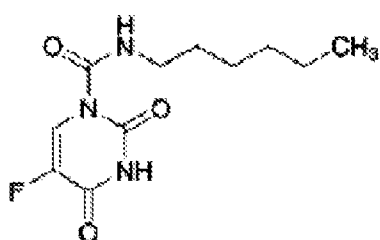
[0086] (48) 一般名：カベシタビン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式12



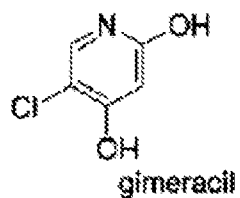
[0087] (49) 一般名：カモフル、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式13



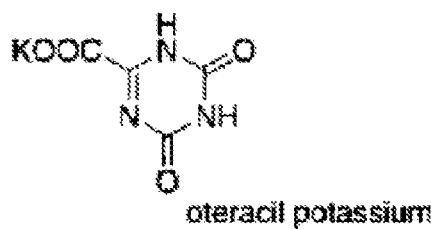
[0088] (50) 一般名：ギメラシル、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式14



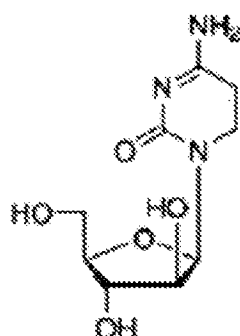
[0089] (51) 一般名：オテラシルカリウム、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式15



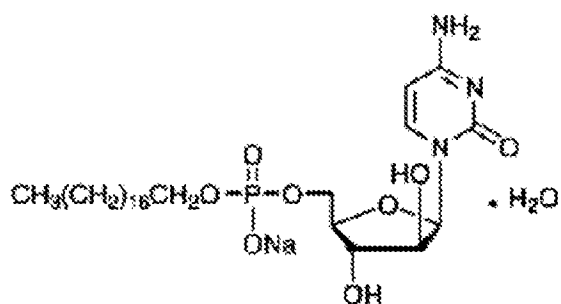
[0090] (52) 一般名：シタラビン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式16



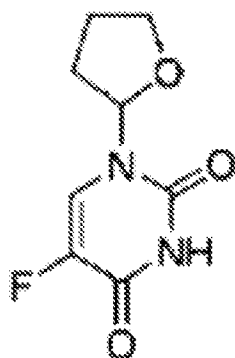
[0091] (53) 一般名：シタラビンオクホスファート、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式17



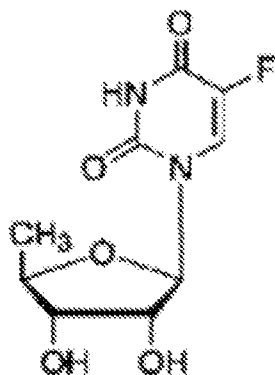
[0092] (54) 一般名：デガフル、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式18



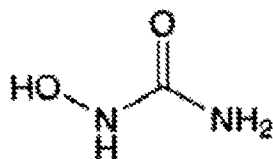
[0093] (55) 一般名：ドキシフルリジン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式19



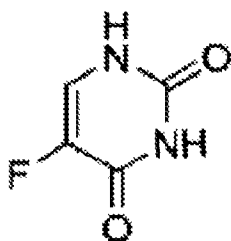
[0094] (56) 一般名：ヒドロキシカルバミド、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式20



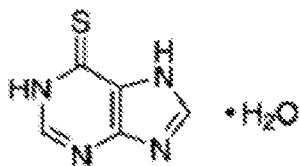
[0095] (57) 一般名：フルキロウラシル、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式21



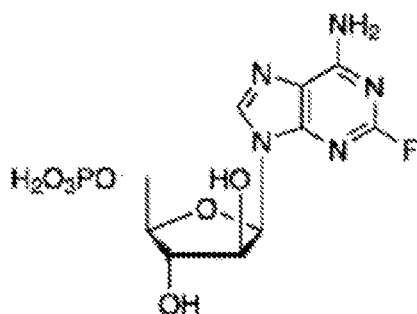
[0096] (58) 一般名：メルカプトプリン水和物、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式22



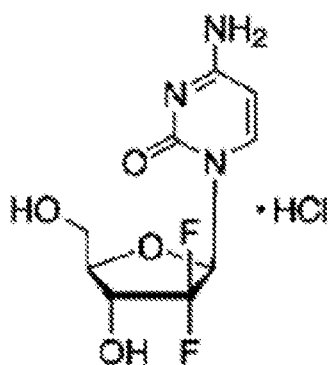
[0097] (59) 一般名：リン酸フルダラビン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式 2 3



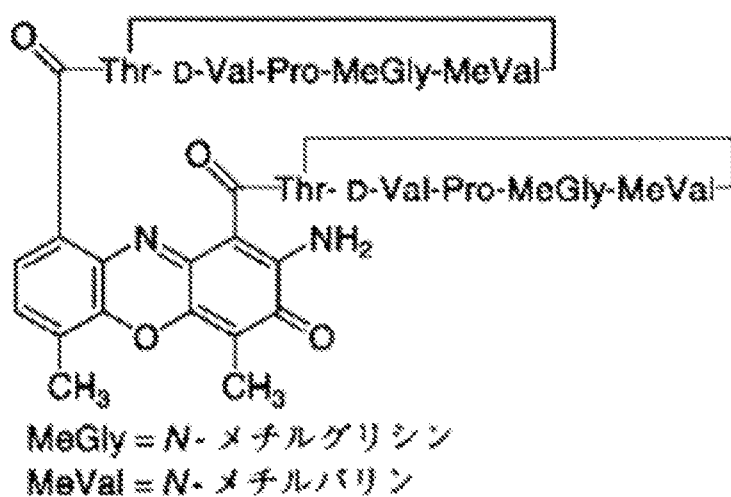
[0098] (60) 一般名：塩酸ゲムシタビン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式 2 4



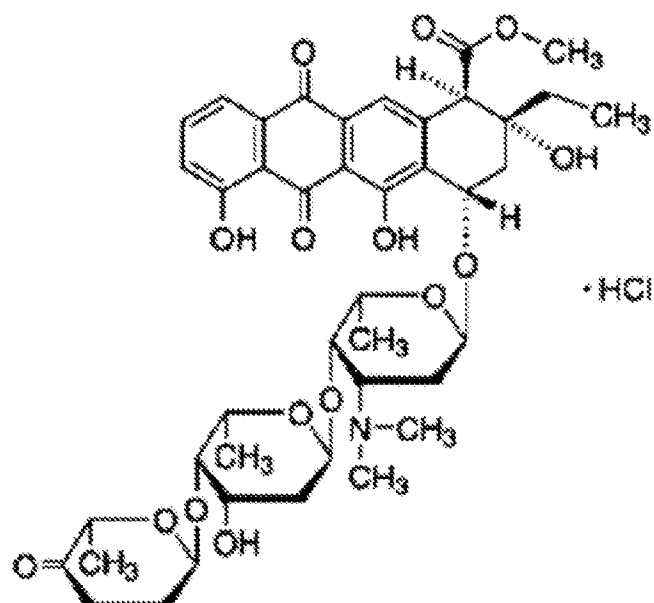
[0099] (61) 一般名：アクチノマイシンD、抗腫瘍性抗生物質

式 2 5



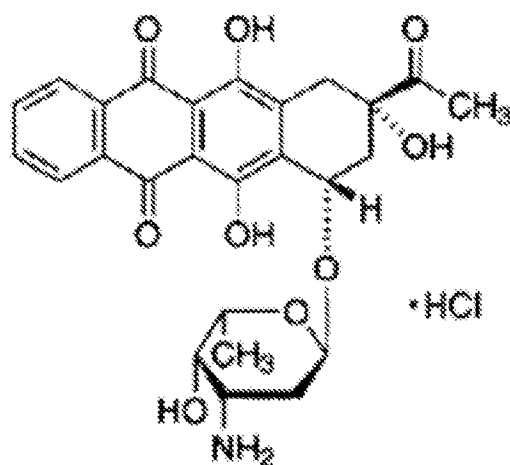
[0100] (62) 一般名：アクリルピシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 2 6



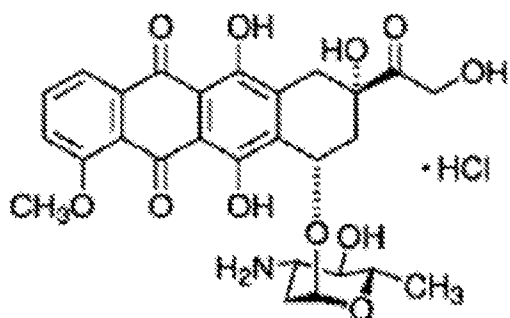
[0101] (63) 一般名：イダルビシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 2 7



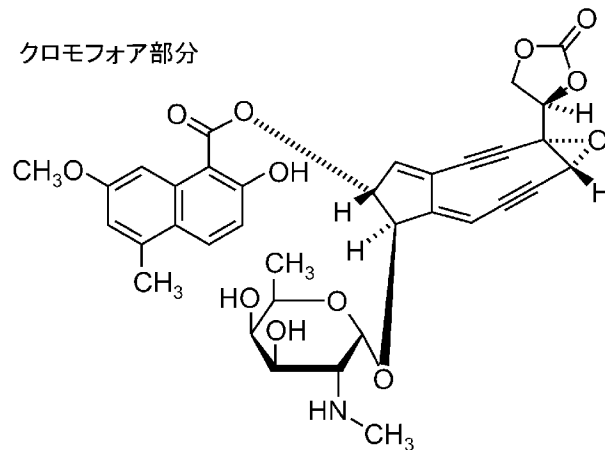
[0102] (64) 一般名：エビルビシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 2 8



[0103] (65) 一般名：ジノスタチンスチラマー、抗腫瘍性抗生物質

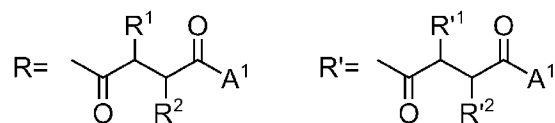
式29



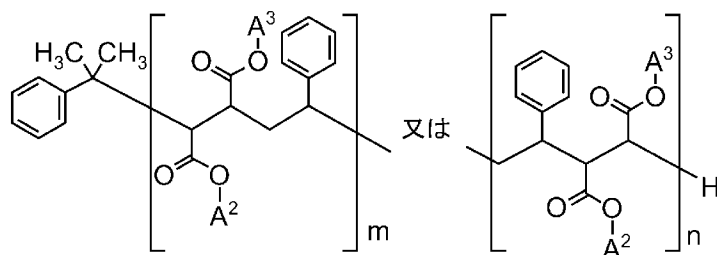
アポプロテイン部分

R-Ala-Ala-Pro-Thr-Ala-Thr-Val-Thr-Pro-Ser-Ser-

Gly-Leu-Ser-Asp-Gly-Thr-Val-Val-Lys-Val-Ala-Gly-
Ala-Gly-Leu-Gln-Ala-Gly-Thr-Ala-Tyr-Asp-Val-Gly-
Gln-Cys-Ala-Trp-Val-Asp-Thr-Gly-Val-Leu-Ala-Cys-
Asn-Pro-Ala-Asp-Phe-Ser-Ser-Val-Thr-Ala-Asp-Ala-
Asp-Gly-Ser-Ala-Ser-Thr-Ser-Leu-Thr-Val-Arg-Arg-
Ser-Phe-Glu-Gly-Phe-Leu-Phe-Asp-Gly-Thr-Arg-
Trp-Gly-Thr-Val-Asp-Cys-Thr-Thr-Ala-Ala-Cys-Gln-
Val-Gly-Leu-Ser-Asp-Ala-Ala-Gly-Asn-Gly-Pro-Glu-
Gly-Val-Ala-Ile-Ser-Phe-Asn



R¹及びR²は、互いに異なりそれぞれ



を表す、R¹及びR²も同様である。

A¹=H又はNH₄

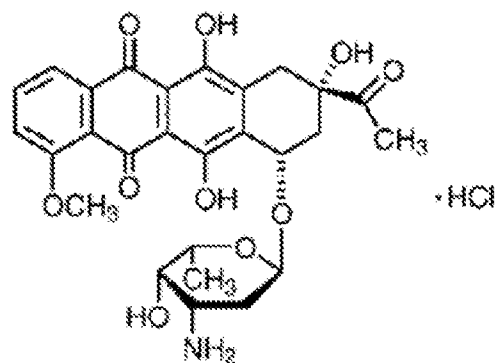
A², A³=H又はNH₄又はC₄H₉

(A², A³が共にC₄H₉を示すことはない)

m+n : 平均約5.5

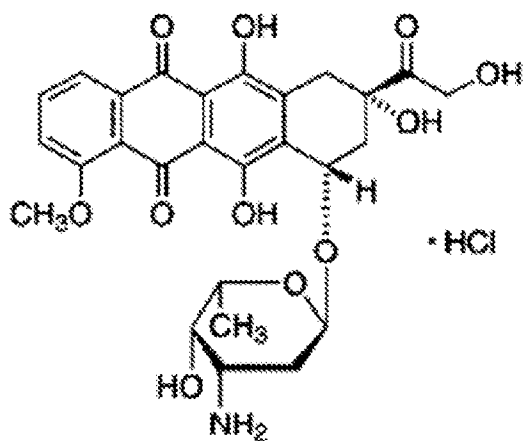
[0104] (66) 一般名：ダウノルビシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 3 0



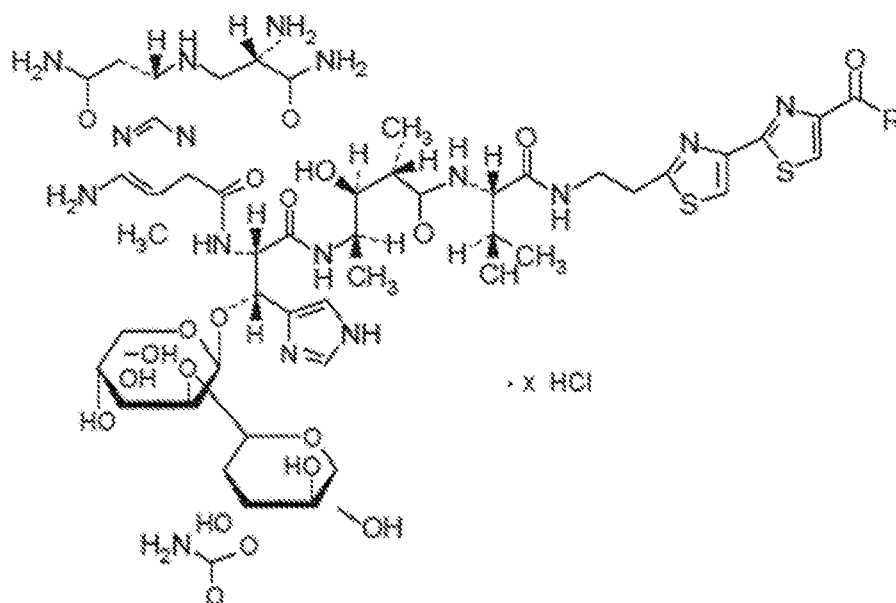
[0105] (67) 一般名：トキソルピシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 3 1



[0106] (68) 一般名：プレオマイシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

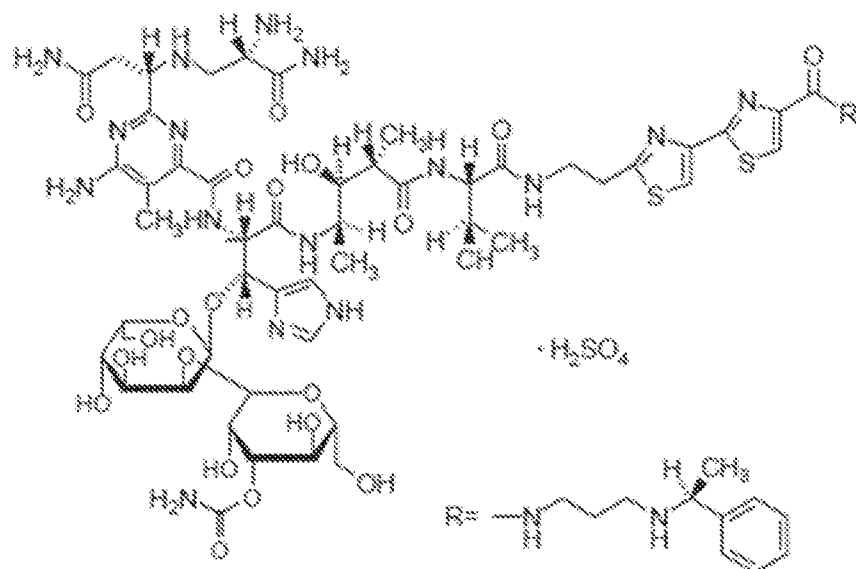
式32



プレオマイシン酸	:R=
プレオマイシンA ₁	:R=
プレオマイシンデメチル-A ₂	:R=
プレオマイシンA ₂	:R=
プレオマイシンA _{2a}	:R=
プレオマイシンA _{2b}	:R=
プレオマイシンA ₅	:R=
プレオマイシンB ₁	:R=
プレオマイシンB ₂	:R=
プレオマイシンB ₄	:R=

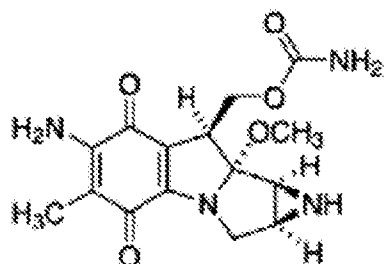
[0107] (69) 一般名：ペプロマイシン硫酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式33



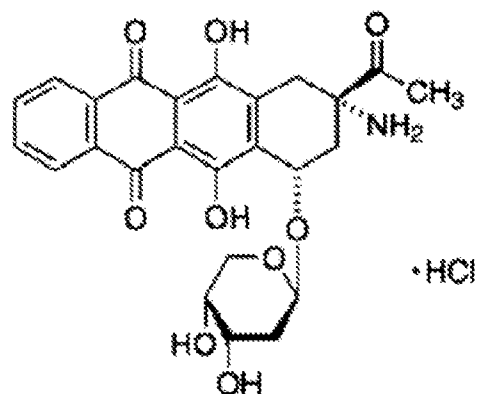
[0108] (70) 一般名：マイトマイシンC、抗腫瘍性抗生物質

式34



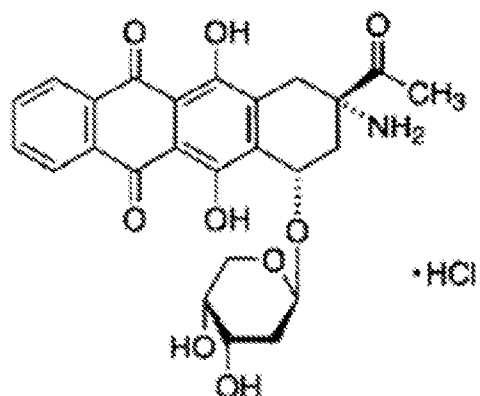
[0109] (71) 一般名：塩酸アムルピシン、抗腫瘍性抗生物質

式35



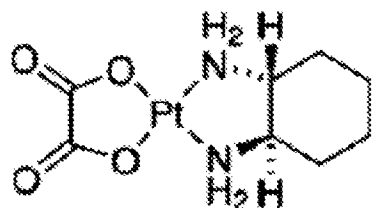
[0110] (72) 一般名：塩酸ビブラマイシン、抗腫瘍性抗生物質

式 3 6



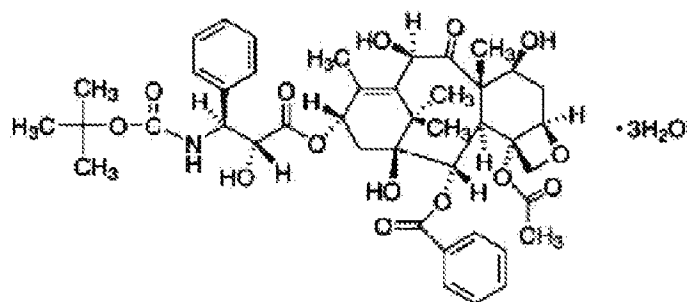
[0111] (7 3) 一般名：塩酸ビラルビシン、抗腫瘍性抗生物質

式 3 7



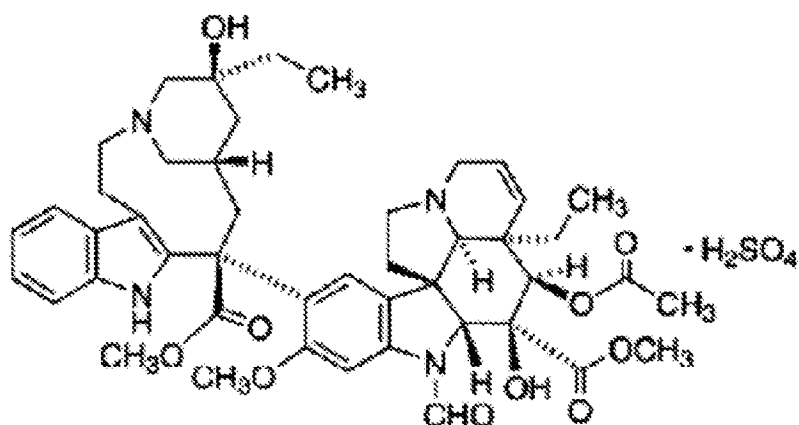
[0112] (7 4) 一般名：ドセタキセル水和物、微小管阻害薬

式 3 8



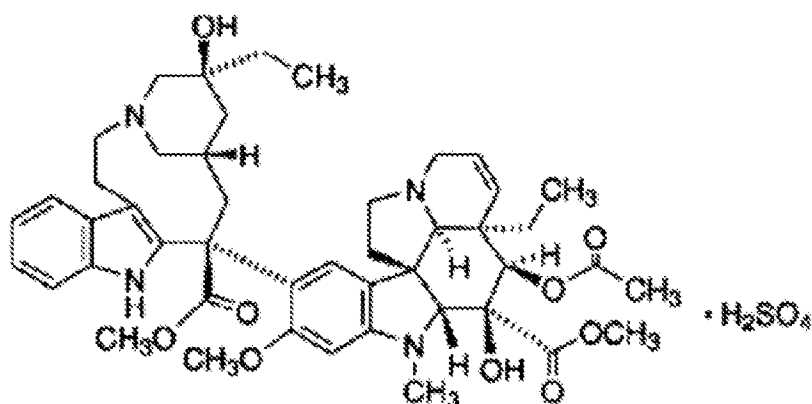
[0113] (7 5) 一般名：ビンクリスチン硫酸塩、微小管阻害薬

式 3 9



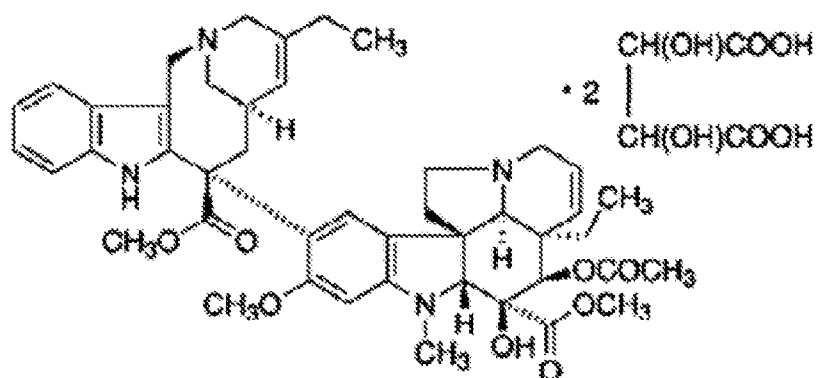
[0114] (76) 一般名：ビンブラスチン硫酸塩、微小管阻害薬

式 4 0



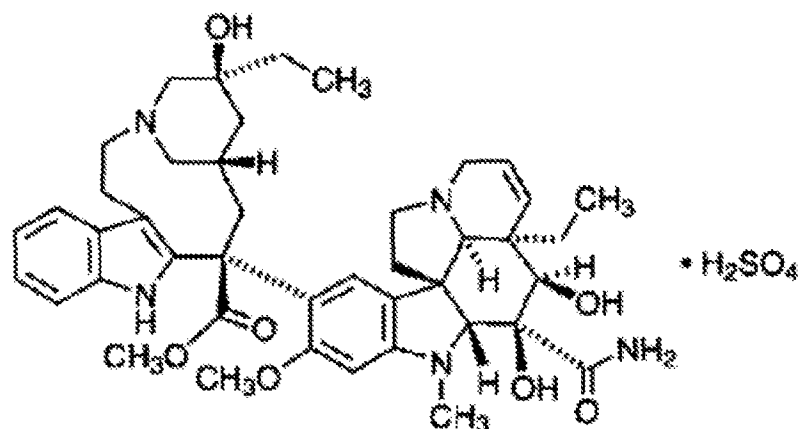
[0115] (77) 一般名：酒石酸ビンレルビン、微小管阻害薬

式 4 1



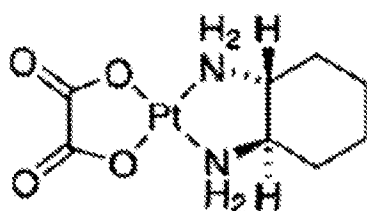
[0116] (78) 一般名：硫酸ヒンデシン、微小管阻害薬

式4 2



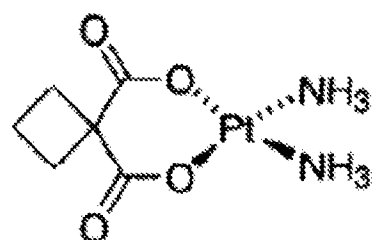
[0117] (79) 一般名：オキサプラチン、白金製剤

式4 3



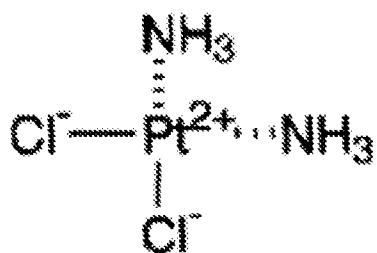
[0118] (80) 一般名：カルボプラチン、白金製剤

式4 4



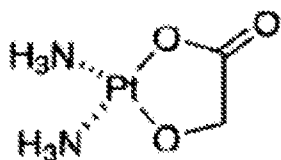
[0119] (81) 一般名：シスプラチン、白金製剤

式4 5



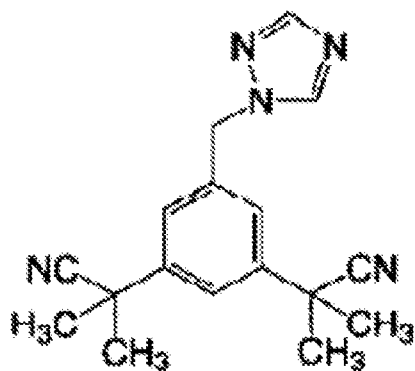
[0120] (82) 一般名：ネダプラチン、白金製剤

式46



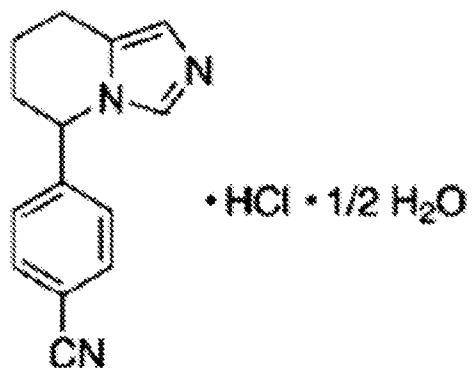
[0121] (83) 一般名：アナストロゾール、ホルモン類似薬

式47



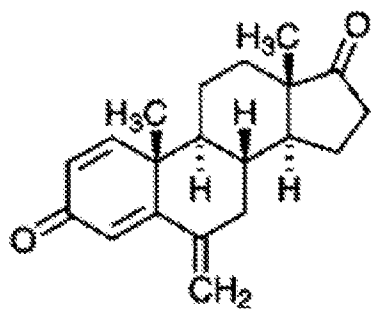
[0122] (84) 一般名：アフエマ、ホルモン類似薬

式48



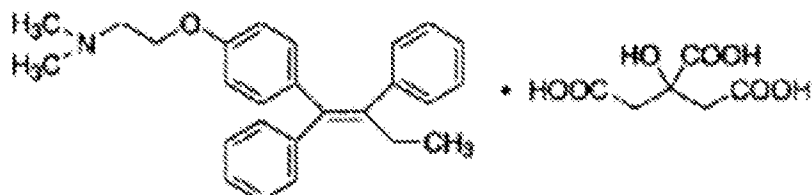
[0123] (85) 一般名：エキセメスタン、ホルモン類似薬

式49



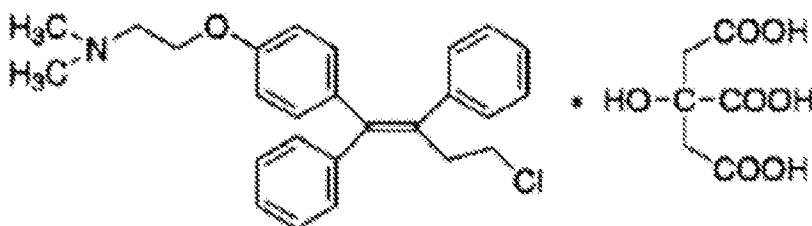
[0124] (86) 一般名：クエン酸タモキシフェン、ホルモン類似薬

式50



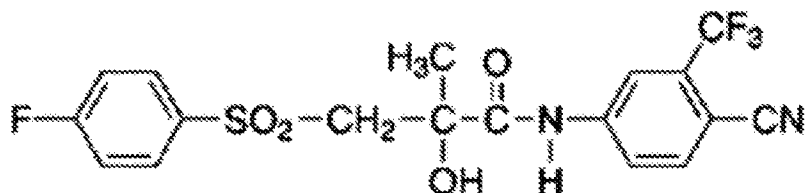
[0125] (87) 一般名：クエン酸トレミフェン、ホルモン類似薬

式51



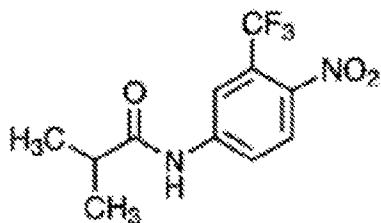
[0126] (88) 一般名：ピカルタミド、ホルモン類似薬

式52



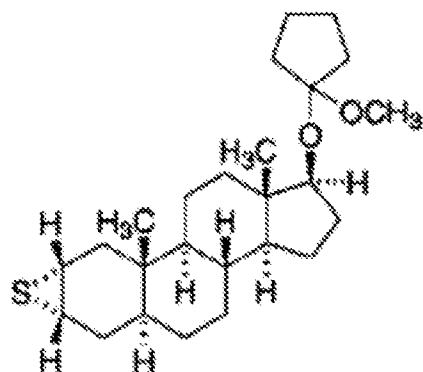
[0127] (89) 一般名：フルタミド、ホルモン類似薬

式53



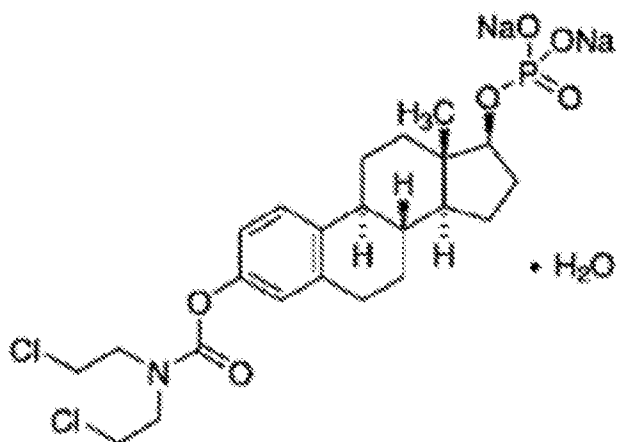
[0128] (90) 一般名：メビチオスタン、ホルモン類似薬

式 5 4



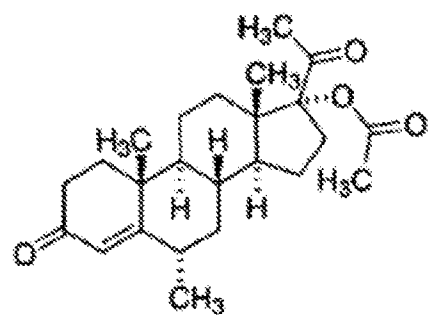
[0129] (9 1) 一般名：リン酸エストラムスチンナトリウム、ホルモン類似薬

式 5 5



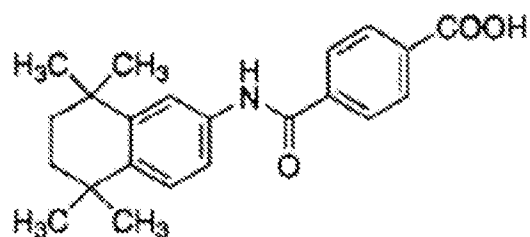
[0130] (9 2) 一般名：酢酸メドロキシプロゲステロン、ホルモン類似薬

式 5 6



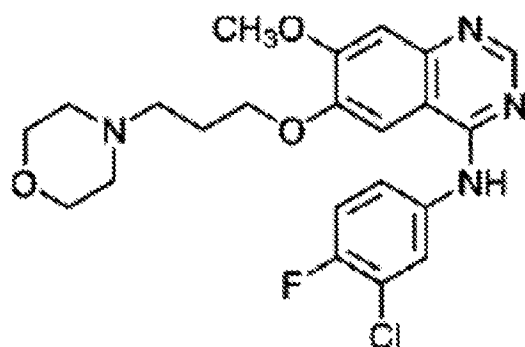
[0131] (9 3) 一般名：タミバロチン、分子標的治療薬

式57



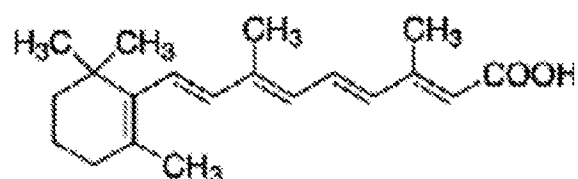
[0132] (94) 一般名：ゲフィチニブ、分子標的治療薬

式58



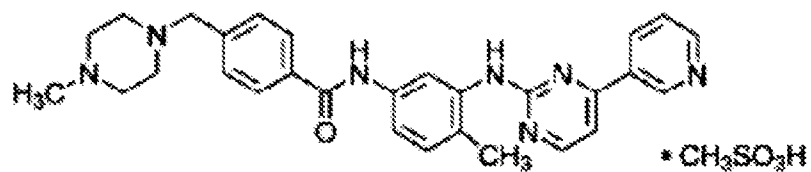
[0133] (95) 一般名：トレチノイン、分子標的治療薬

式59



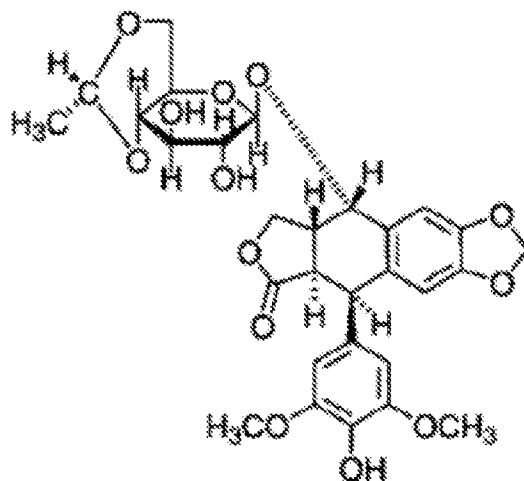
[0134] (96) 一般名：メシル酸イマチニブ、分子標的治療薬

式60



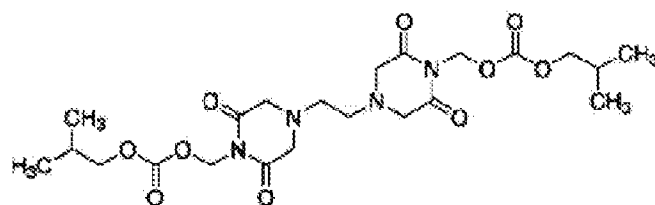
[0135] (97) 一般名：エトポシド、トポイソメラーゼ阻害薬

式 6 1



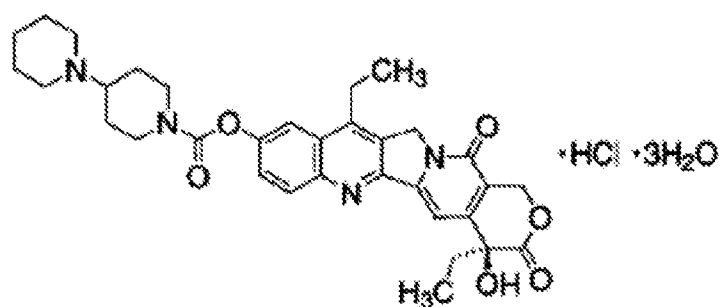
[0136] (98) 一般名：ソブゾキサン、トポイソメラーゼ阻害薬

式 6 2



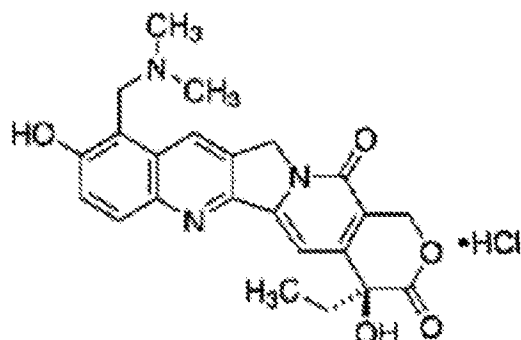
[0137] (99) 一般名：塩酸イリノカテン、トポイソメラーゼ阻害薬

式 6 3



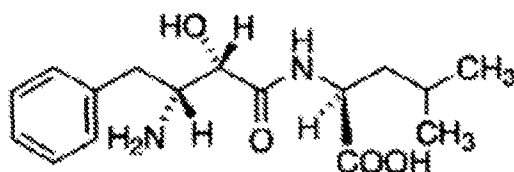
[0138] (100) 一般名：塩酸ノギテカン、トポイソメラーゼ阻害薬

式 6 4



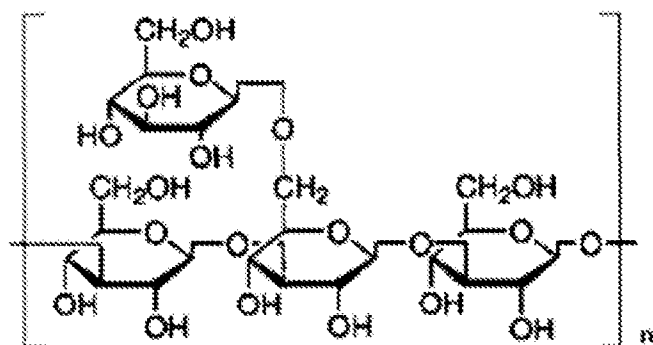
[0139] (101) 一般名：ウベニメクス、非特異的免疫賦活薬

式 6 5



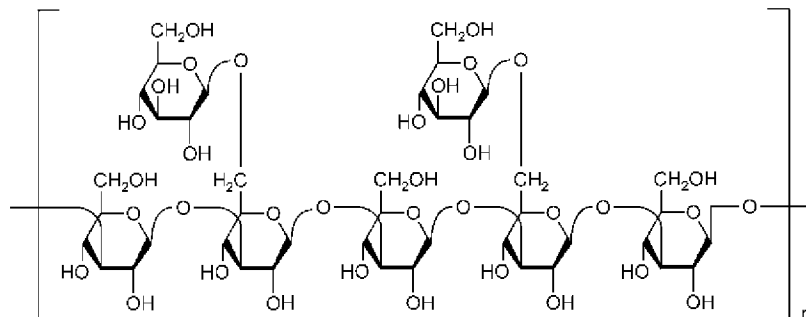
[0140] (102) 一般名：ジゾフィラン、非特異的免疫賦活薬

式 6 6



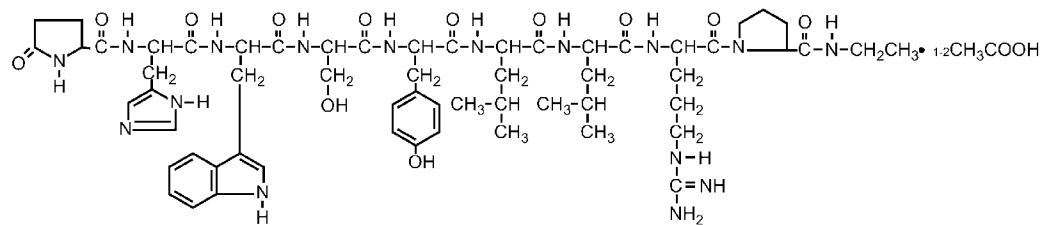
[0141] (103) 一般名：レンチナン、非特異的免疫賦活薬

式 6 7

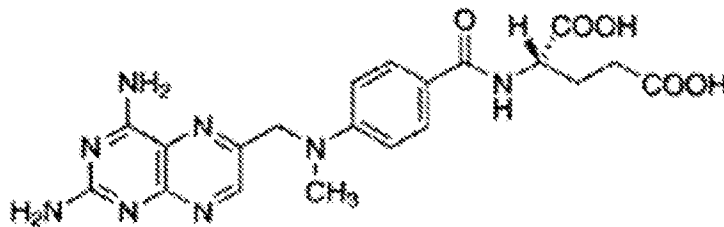


[0142] さらに、本発明は、 R_3 が、下記式（１０４）～（１０９）のいずれかの化合物からなる自己磁性金属サレン錯体化合物を有する抗悪性腫瘍薬である。

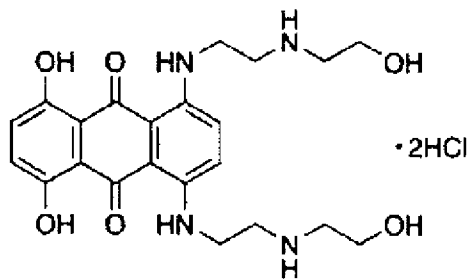
[0143] （１０４）製品名：リュープリン、一般名：酢酸リューププロレリン、抗がん剤



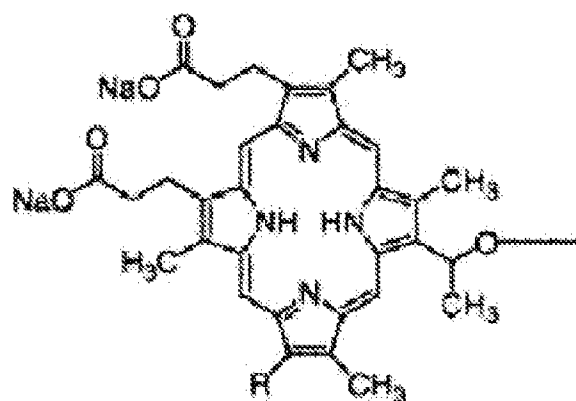
[0144] （１０５）製品名：メソトレキサート、一般名：メソトレキサート、抗がん剤



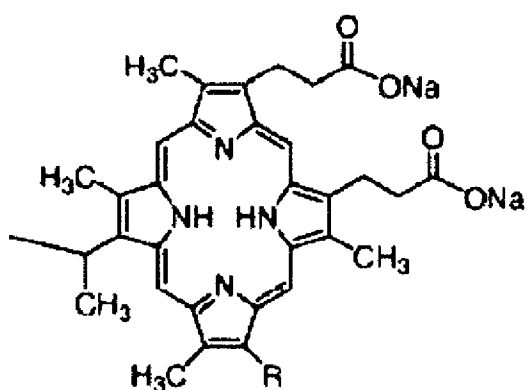
[0145] （１０６）製品名：ノバントロン、一般名：塩酸ミトキサントロン、抗がん剤



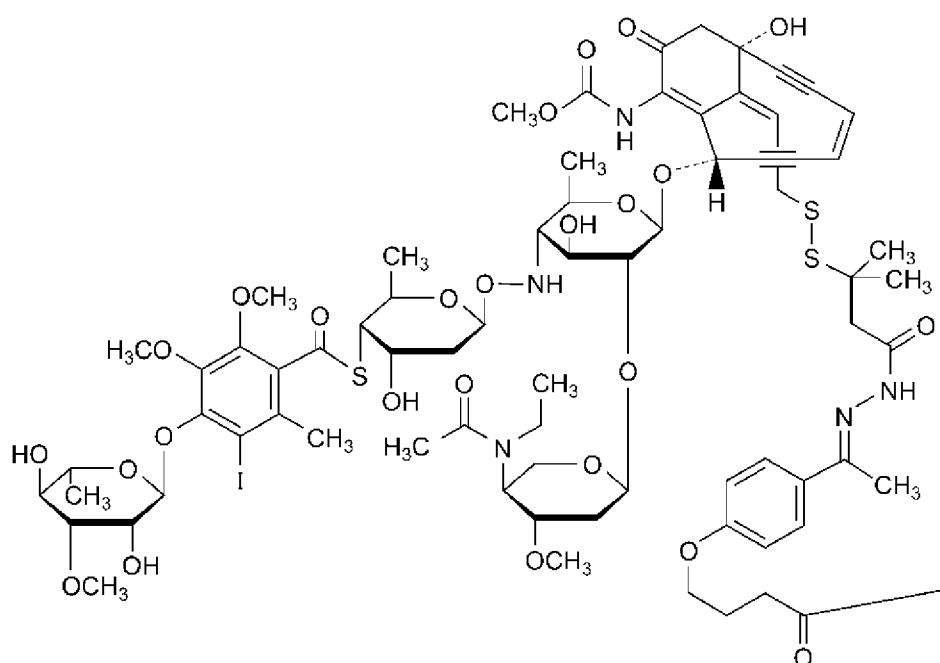
[0146] （１０７）製品名：フォトフリン、一般名：ポルフィマーナトリウム、抗がん剤



[0147] (108) 製品名：フォトフリン、一般名：ポルフィマーナトリウム、抗がん剤



[0148] (109) 製品名：マイロターグ、一般名：ゲムツズマブオゾガマイシン、抗がん剤



発明の効果

[0149] 本発明によれば、優れた非侵襲性を有し、疾患部位へ効率よく移行できる金属サレン錯体化合物、この金属サレン錯体化合物を有する局所麻酔薬剤、及びこの金属サレン錯体化合物を有する抗悪性腫瘍薬剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0150] [図1]本発明に係る金属サレン錯体化合物について、重量変化（TG）と示差熱分析（DTA）の結果を示す図である。

[図2]本発明に係る金属サレン錯体化合物の積分曲線を示す図である。

[図3]Mnサレン錯体化合物の磁場－磁化曲線を示す図である。

[図4]Crサレン錯体化合物の磁場－磁化曲線を示す図である。

[図5]Coサレン錯体化合物の37℃（310K）における磁場－磁化曲線を示す図である。

[図6]Feサレン錯体化合物の磁場－磁化曲線を示す図である。

[図7]角型フラスコに棒磁石を接触させた状態を示す模式図である。

[図8]磁石からの距離と単位面積当たりの細胞数（個）との関係を示す特性図である。

[図9]誘導装置の斜視図である。

[図10]誘導装置に置かれた後の組織のMRIでのSNR測定結果を示す特性図である。

[図11]マウスにおけるメラノーマ成長に対するFeサレン錯体化合物の効果を示す写真である。

[図12]メラノーマに対するFeサレン錯体化合物の効果を示す特性図である。

[図13]Feサレン錯体化合物に対するヒストロジカル試験の結果を示す図である。

[図14]Feサレン錯体化合物における磁場強度と温度上昇の関係を示す図である。

[図15]ワセリンを基剤としてF e サレン錯体化合物を混合した軟膏に交流磁場を印加した際の時間と温度上昇との関係を示す図である。

[図16]ケナログを基剤としてF e サレン錯体化合物を混合した軟膏に交流磁場を印加した際の時間と温度上昇との関係を示す図である。

[図17]ワセリン単独及びケナログ単独に交流磁場を印加した際の時間と温度上昇との関係を示す図である。

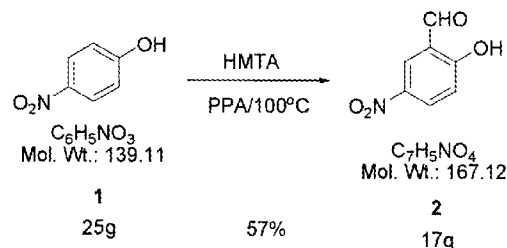
[図18]2 価のF e サレン錯体化合物をアガロースに溶解したサンプルに対し近赤外線を照射した際の時間と温度上昇との関係を示す図である。

発明を実施するための形態

[0151] (実施例 1)

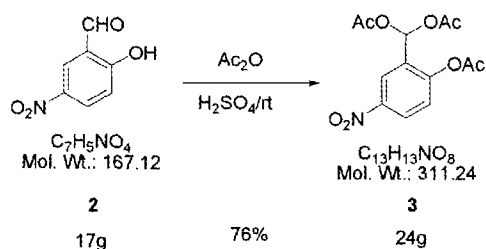
本発明の金属サレン錯体化合物の製造を次のように行った。

Step 1:



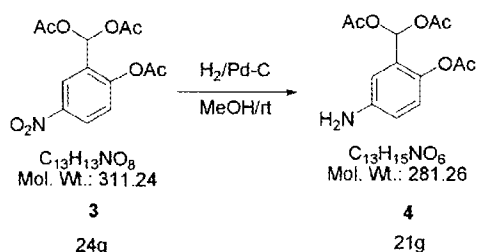
[0152] 4-ニトロフェノール (4-nitrophenol ; 化合物 1 (compound 1)) ; 25 g、0.18 mol、ヘキサメチレンテトラミン (hexamethylene tetramine) ; 25 g、0.18 mol、ポリリン酸 (polyphosphoric acid) ; 200 ml の混合物を 100°C で 1 時間攪拌した。その後、その混合物を 500 ml の酢酸エチルと 1 L (リットル) の水の中に入れ、完全に溶解するまで攪拌した。さらにその溶液に 400 ml の酢酸エチルを追加で加えたところ、その溶液は 2 つの相に分離した。次に、この 2 つの相に分離した溶液から水の相を取り除き、残りの化合物を塩性溶剤で 2 回洗浄し、無水 MgSO_4 (硫酸マグネシウム) で乾燥させた結果、化合物 2 (compound 2) が 17 g (収率 57%) 合成できた。

[0153] Step 2:



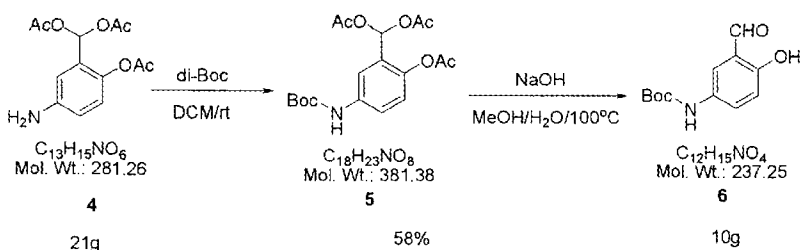
[0154] 化合物 2 (compound 2) ; 17 g、0.10 mol、無水酢酸 (acetic anhydride) ; 200 ml、 H_2SO_4 ; 少々、を室温で 1 時間攪拌させた。得られた溶液は、氷水 ; 2 L の中に 0.5 時間混ぜ、加水分解を行った。得られた溶液をフィルターにかけ、大気中で乾燥させたところ白い粉末状のものが得られた。酢酸エチルを含む溶液を使ってその粉末を再結晶化させたところ、化合物 3 (compound 3) の白い結晶を 24 g (収率 76%) 得ることができた。

[0155] Step 3:



[0156] 化合物 3 (compound 3) ; 24 g、77 mol と、メタノール ; 500 ml に 10% のパラジウムを担持したカーボン ; 2.4 g の混合物を一晩、1.5 気圧の水素還元雰囲気中で還元した。終了後、フィルターでろ過したところ茶色油状の化合物 4 (compound 4) が 21 g 合成できた。

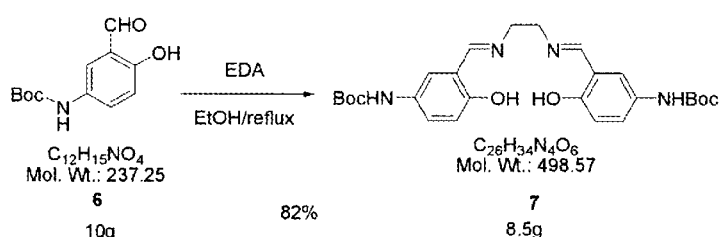
[0157] Step 4, 5:



[0158] 無水ジクロロメタン (DCM) ; 200 ml に化合物 4 (compound 4) ; 21 g、

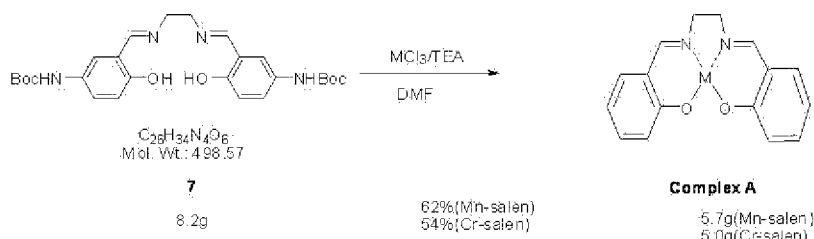
75 mmol、二炭酸ジ-tert-ブチル (di(tert-butyl) dicarbonate) ; 18 g、82 mmol を窒素雰囲気で一晩攪拌した。得られた溶液 (化合物5 (compound 5)) を真空中で蒸発させた後、メタノール ; 100 ml で溶解させた。その後、水酸化ナトリウム ; 15 g、374 mmol と水50 ml を加え、5時間還流させた。その後冷却し、フィルターでろ過し、水で洗浄後、真空中で乾燥させたところ茶色化合物がえられた。得られた化合物は、シリカゲルを使ったフラッシュクロマトグラフィーを2回行うことで、10 g (収率58%) の化合物6 (compound 6) が得られた。

[0159] Step 6:



[0160] 無水エタノール ; 400 ml の中に化合物6 (compound 6) ; 10 g、42 mmol を入れ、加熱しながら還流させ、無水エタノール ; 20 ml にエチレンジアミン ; 1.3 g、21 mmol を0.5時間攪拌しながら数滴加えた。そして、その混合溶液を氷の容器に入れて冷却し15分間かき混ぜた。その後、エタノール ; 200 ml で洗浄し、フィルターをかけ、真空中で乾燥させたところ化合物7 (compound 7) が8.5g (収率82%) で合成できた。

[0161] Step 7:



[0162] 通常メタノール (昭和化学製メタノール、純度99.5%以上) ; 50 ml の中に化合物7 (compound 7) ; 8.2 g、16 mmol、トリエチルアミン (triethylamine) ; 22 ml、160 mmol を入れ、メタノール ;

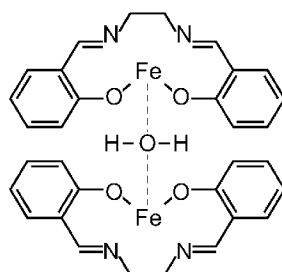
10 ml の中に、Fe サレン錯体化合物の場合は、 $\text{FeCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (塩化鉄 (III) 四水和物) ; 2.7 g、16 mmol を、Mn サレン錯体化合物の場合は、 $\text{MnCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (塩化マンガン (III) 四水和物) を、Cr サレン錯体化合物の場合は、 $\text{CrCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (塩化クロム (III) 四水和物) ; 2.7 g、16 mmol を、それぞれ加えた溶液を窒素雰囲気下で混合した。また、Co サレン錯体化合物の場合は、 CoCl_2 (Cobalt(II) chloride, Alfa Aesar 製)、Ni サレン錯体化合物の場合は、 NiCl_2 (Nickel(II) chloride, Alfa Aesar 製)、Mo サレン錯体化合物の場合は、 MoCl_3 (Molybdenum(III) chloride, Alfa Aesar 製)、Ru サレン錯体化合物の場合は、 RuCl_3 (Ruthenium(III) chloride, Alfa Aesar 製)、Rh サレン錯体化合物の場合は、 RhCl_3 (Rhodium(III) chloride, Alfa Aesar 製)、Pd サレン錯体化合物の場合は、 PdCl_2 (Palladium(II) chloride, Alfa Aesar 製)、W サレン錯体化合物の場合は、 WCl_6 (Tungsten(VI) chloride, Alfa Aesar 製)、Re サレン錯体化合物の場合は、 ReCl_5 (Rhenium(V) chloride, Alfa Aesar 製)、Os サレン錯体化合物の場合は、オスミウムサレン 3 水和物 (Osmium(III) chloride trihydrate, Alfa Aesar 製)、Ir サレン錯体化合物の場合は、 IrCl_3 (Iridium(III) chloride, Alfa Aesar 製)、Pt サレン錯体化合物の場合は、 PtCl_2 (Platinum(II) chloride, Alfa Aesar 製)、Nd サレン錯体化合物の場合は、 NdCl_3 (Neodymium(III) chloride, Alfa Aesar 製)、Sm サレン錯体化合物の場合は、 SmCl_3 (Samarium(III) chloride, Alfa Aesar 製)、Eu サレン錯体化合物の場合は、 EuCl_3 (Europium(III) chloride, Alfa Aesar 製)、Gd サレン錯体化合物の場合は、 GdCl_3 (Gadolinium(III) chloride, Alfa Aesar 製) を用いることができる。

[0163] 室温窒素雰囲気下で 1 時間混合したところ茶色の化合物が得られた。その後、真空中或いはマグネシウムを使う等して十分に水を乾燥或いはマグネシウムに吸着除去させた。得られた化合物をジクロロメタン ; 400 ml で希釈し、塩性溶液で 2 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で乾燥させたところ、水分子を含む 2 量体の金属サレン錯体化合物が得られた。得られた化

合物は、ジエチルエーテルとパラフィンの溶液中で再結晶させ高速液化クロマトグラフィーで測定したところ純度 95% 以上の水分子を含む 2 量体の金属サレン錯体化合物であった。

[0164] 得られた水分子を含む 2 量体は下記の化学構造式の通りである。

式 (I V)

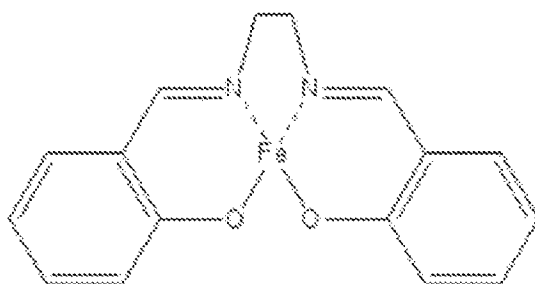


content H₂O: 2.7%

C₃₂H₃₀Fe₂N₄O₅
Exact Mass: 662.09
Mol. Wt: 662.29

m/e: 662.09 (100.0%), 663.09 (41.6%), 660.09 (12.9%), 664.10 (9.0%), 661.10 (4.7%), 665.10 (1.5%),
664.09 (1.3%), 662.10 (1.1%)
C, 58.03; H, 4.57; Fe, 16.86; N, 8.46; O, 12.08

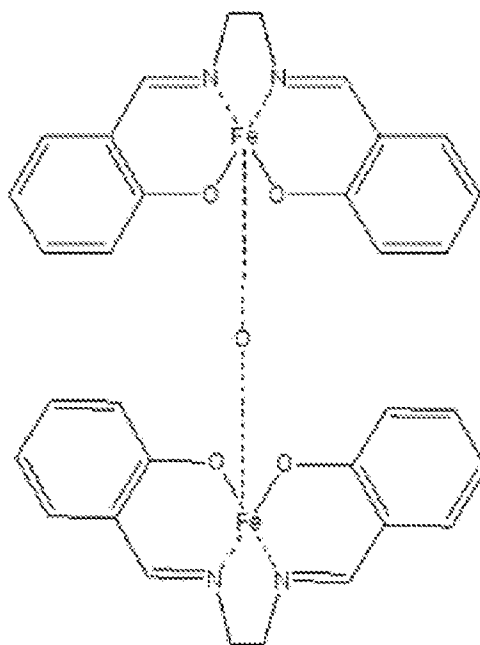
式 (V)



C₂₈H₁₄Fe₂N₂O₂
Exact Mass: 322.04
Mol. Wt: 322.14

m/e: 322.04 (100.0%), 323.04 (20.4%), 320.05 (6.4%), 324.05 (1.5%), 324.04 (1.3%),
321.05 (1.1%)
C, 59.65; H, 4.38; Fe, 17.34; N, 8.70; O, 9.93

式 (V I)



$C_{28}H_{20}Fe_2N_4O_5$
 Exact Mass: 675.1
 Mol. Wt.: 675.31

ms: 673.10 (100.0%), 676.10 (41.9%), 673.10 (12.7%), 677.11 (6.4%), 674.11 (4.6%), 677.10 (4.0%),
 678.11 (1.4%), 675.11 (1.0%)
 C, 58.69; H, 4.63; Fe, 16.54; N, 8.30; O, 11.85

[0165] なお、金属と酸素との間の結合は、共有結合と金属結合とが融合したものであると考えられる。得られた水分子付2量体の元素分析をしたところ、C ; 57.73%、H ; 4.42%、Fe ; 17.2%、N ; 8.49%、O ; 12.16%となり、計算値と実験値の違いはすべて絶対誤差の±0.4%以内に入っていた。

[0166] また、上記において、Mnサレン錯体化合物、Crサレン錯体化合物を使用した場合は、上記化学式のFeが、各々Mn、Crとなる。

[0167] 次に、水分子混入の存在を明らかにするためTG-Mass分析を行った。その結果、室温から260℃までの範囲で、水分子が検出されることが分かった。これは、水分子が結晶に取り込まれているからである。TG-Mass分析の結果を図1及び図2に示す。

[0168] なお、TG-Mass分析の実験条件は次の通りである。

TG装置：島津製作所 TG-40

MS装置：島津製作所 GC/MS QP2010(1)

測定条件

測定開始前：試料をTG装置にセット後、キャリアガスを15分以上流してから昇温開始

加熱条件：室温～500℃（昇温速度5℃/min）

試料重量：3.703mg

MS感度：1.80kV

質量数範囲： $m/z = 10 \sim 300$

雰囲気：ヘリウム（50ml/min）

標準物質：タンゲステン酸ナトリウム2水塩、1-ブテン、二酸化炭素

[0169]（実施例2）

既述の方法によって得られたMnサレン錯体化合物の37℃（310K）

における磁場-磁化曲線を、カンタムデザイン社のMPMS7を用いて測定

したところ常磁性であった。その結果を、図3に示す。

[0170]（実施例3）

既述の方法によって得られたCrサレン錯体化合物の37℃（310K）

における磁場-磁化曲線を、カンタムデザイン社のMPMS7を用いて測定

したところ常磁性であった。その結果を図4に示す。

[0171]（実施例4）

既述の方法によって得られたCoサレン錯体化合物の37℃（310K）

における磁場-磁化曲線を、カンタムデザイン社のMPMS7を用いて測定

したところ常磁性であった。その結果を図5に示す。

[0172]（実施例5）

F_eサレン錯体化合物の37℃（310K）における磁場-磁化曲線を図

6に示す。図3、図5及び図6から、F_eサレン錯体化合物と比較して、C

oサレン錯体化合物は、磁場が10000e（エルスラット；1T（テ

スラ））以上で磁化が多くなること分かる。また、Mnサレン錯体化合

物は、F_eサレン錯体化合物と比較して、磁場が30000e（3T）以

上で磁化が多くなること分かる。したがって、F_eサレン錯体化合物は、

磁場が10000e（1T）以下で最も磁化が大きく、ネオジウム永久磁

石等を用いる磁場誘導ドラッグ・デリバリ・システムに適している。また、磁場が100000e（1T）を超える場合は、Coサレン錯体化合物、Mnサレン錯体化合物の磁化が大きく、超伝導磁石を用いる磁場誘導ドラッグ・デリバリ・システムに最適となる。

[0173]（実施例6）

ラットL6細胞が30%のコンフルエントの状態の時に、既述の方法によって得られたFeサレン錯体化合物、Mnサレン錯体化合物、Crサレン錯体化合物、Coサレン錯体化合物のそれぞれについて、金属サレン錯体化合物の粉末を磁石に引き寄せられるのが目視できる程度の量を培地に散布して48時間後に培地の状態を写真撮影した。なお、図7は、ラットL6細胞の培地がある角型フラスコに棒磁石を接触させた状態を示している。

[0174] 次いで、48時間後、角型フラスコ底面の一端から他端までを撮影し、細胞数を算出した。この結果のうち、Feサレン錯体化合物の結果を図8に示す。なお、図8において、「磁石から近位」とは、角型フラスコ底面における磁石端面の投影面積内を示し、「磁石から遠位」とは、角型フラスコ底面において磁石端面と反対側にある領域を示す。

[0175] 図8に示すように、磁石から近位では、Mnサレン錯体が引き寄せられてFeサレン錯体の濃度が増しFeサレン錯体のDNA抑制作用によって細胞数が遠位よりも極端に低いことが分かる。また、Mnサレン錯体化合物、Crサレン錯体化合物、Coサレン錯体化合物のそれぞれについても、細胞数は、磁石から近位が遠位よりも極端に低い結果が得られた。この結果、本発明による、磁性を持った薬剤と、磁気発生手段とを備えたシステムによって、個体の目的とする患部や組織に薬剤を集中して存在させることが可能となる。

[0176] 次に、誘導装置を用いた誘導例について説明する。この誘導装置は、図9に示すように、重力方向に互いに向き合う一対の磁石230及び232がスタンド234とクランプ235とによって支持されており、磁石230と磁石232との間には金属板236が配置されている。一対の磁石230と磁

石 2 3 2 との間に金属板 2 3 6、特に鉄板を配置することにより、局所的に一様で強力な磁界を作り出すことができる。この誘導装置は、磁石の代わりに電磁石を用いて発生磁力を可変にすることができる。また、X Y Z 方向に一对の磁力発生手段を移動できるようにして、テーブル上の固体の目的とする位置に磁力発生手段を移動させることができる。この磁界の領域に固体の組織を置くことにより、この組織に薬剤を集中させることができる。

[0177] より具体的には、例えば、体重約 30 グラムのマウスに既述の Fe サレン錯体化合物（薬剤濃度 5 mg / ml (15 mmol)）を静注して開腹し、右の腎臓を前記一对の磁石 2 3 0 及び 2 3 2 の間に配置されるようにマウスを金属板 2 3 6 の上に置く。なお、使用した磁石は、信越化学工業株式会社製品番：N 50（ネオジウム系永久磁石）、残留磁束密度；1.39～1.44 T である。このとき、右側の腎臓に与えられた磁場は、約 0.3 T であり、左側の腎臓に与えられる磁場は、その約 1 / 10 である。

[0178] 左の腎臓及び磁界を適用しない腎臓（control）と共に、マウスの右腎に磁界を加えて 10 分後、MRI で SNR を T1 モード及び T2 モードで測定した。その結果、図 10 に示すように、磁界を加えた右腎（RT）が左腎（LT）及びコントロールに比較して薬剤を組織内に留め置くことができることが確認された。

[0179] また、Mn サレン錯体化合物、Cr サレン錯体化合物、Co サレン錯体化合物のそれぞれについても、前記と同様のマウスに静注して開腹し、図 9 に示す誘導装置により同様に磁場を与えたところ、磁界を加えた右腎（RT）が左腎（LT）及びコントロールに比較して薬剤を組織内に留め置くことができることが確認された。

[0180] 図 11 にマウスにおけるメラノーマ成長に対する Fe サレン錯体化合物の効果を示す。メラノーマは、培養メラノーマ細胞（クローン M3 メラノーマ細胞）の局所的移植によって、マウス尾腱においてインビボ（in vivo）に形成されたことが分かる。なお、図 11（1）は、Fe サレン錯体化合物の代わりに、塩水を注入した塩水グループ（saline）、図 11（2）は、磁場を

適用せずにFeサレン錯体化合物を注入したグループ(SC)、図11(3)は、磁場を適用しつつ($n=7\sim 10$)Feサレン錯体化合物を注入したグループ(SC+Mag)の効果を示す写真である。

[0181] Feサレン錯体化合物を尾腱の静脈から静脈投与(50mg/kg)し、市販の棒磁石(630mT、円筒状ネオジウム磁石;長さ150mm、直径20mm)を用いて、局所的に磁場を印加した。棒磁石の適用は、Feサレン錯体化合物を10~14日注入した直後に、メラノーマサイトに3時間穏やかに接触させることにより行った。

[0182] 棒磁石の適用は、磁場強度が、メラノーマ延長が予想される部位に最大強度となるように、150mm以下のマウス尾腱に対して2週間の成長期間行った。Feサレン錯体化合物の初回注入の12日後に、メラノーマ染色された部位を評価することによって、メラノーマの延長を評価した。

[0183] 図12に示すように、に示すように、Feサレン錯体化合物の代わりに、塩水を注入した塩水グループ(saline)では、メラノーマ拡張は最大であった($100\pm 17.2\%$)。一方、磁場を適用せずにFeサレン錯体化合物を注入したSCグループでは、メラノーマ拡張は緩やかに減少した($63.68\pm 16.3\%$)。これに対して、磁場を適用しつつ($n=7\sim 10$)Feサレン錯体化合物を注入したSC+Magグループでは、ほとんどのメラノーマが消失した($9.05\pm 3.42\%$)。

[0184] なお、Mnサレン錯体化合物、Crサレン錯体化合物、Coサレン錯体化合物のそれぞれについても同様の結果が得られた。

[0185] 図13に示すように、ヒストロジカル試験を、組織部の腫瘍増殖マーカーであるanti-Ki-67抗体及びanti-Cyclin D1抗体を用いて、ヘマトキシリン-エオジン染色及び免疫組織染色により行った。その結果、Feサレン錯体化合物を注入した場合(SC)においてメラノーマの腫瘍拡張が減少し、さらにFeサレン錯体化合物に磁場の適用が組み合わされた場合にはほとんどが消失することが分かった。

[0186] なお、Mnサレン錯体化合物、Crサレン錯体化合物、Coサレン錯体化

合物のそれぞれについても同様の結果が得られた。

[0187] また、薬剤（Feサレン錯体化合物；9.25mmol）に磁場強度；2000e、周波数；50kHz～200kHzの交流磁場を印加したところ、薬剤の温度が2℃～10℃上昇した（図14）。これは、体内投与時の温度に換算すると39℃～47℃に相当し、がん細胞を殺傷することが可能な温度域であることが確認された。なお、図14（1）は、薬剤に交流磁場をかけたときの、時間に関する温度の変化であり、図14（2）は、周波数を固定して、磁場のみを変化させたときの最大温度であり、図14（3）は、磁場を固定して、周波数のみを変化させたときの最大温度である。

[0188] なお、Mnサレン錯体化合物、Crサレン錯体化合物、Coサレン錯体化合物のそれぞれについても同様の結果が得られた。

[0189] （実施例7）

金属サレン錯体に結合する化合物の電子の移動は第一原理計算で求めることができる。このコンピュータシミュレーションを実現するシステムは、コンピュータとしての公知のハードウェア資源を備えるものであって、メモリとCPU等の演算回路を備える演算装置と、演算結果を出力する表示手段とを備えている。

[0190] メモリは、既存の有機化合物または3次元構造を特定するデータと、コンピュータシミュレーションを実現するソフトウェア・プログラムとを備えている。このソフトウェア・プログラムは、各化合物の側鎖を追加・変更・削除し、所定の側鎖間で架橋し、記述のスピン電荷密度の高い領域を計算し、構造全体としてのスピン電荷密度を決定可能なものである。このプログラムとして、例えば、市販品（Dmol3、アクセルリス社製）を利用することができる。

[0191] ユーザは化合物について、側鎖を追加する位置を入力し、または側鎖を変更し、あるいは削除するものを選択し、さらに、架橋を形成すべき箇所をメモリの支援プログラムを利用して演算装置に指定する。演算装置はこの入力値を受けて、スピン電荷密度を演算してその結果を表示画面に出力する。ま

た、ユーザが既存の化合物の構造データをコンピュータシステムに追加することによって、既知の化合物についてのスピノ電荷密度を得ることができる。

。

[0192] 金属サレン錯体に他の化合物が結合したものの電荷移動は、求めた上向き

と下向きのスピノ電荷密度を三次元空間で積分すると求めることができる。

前述した化学式 (I) 及び (II) の e、b、k、h、あるいは e、h に電荷移動した際の計算結果を次の各表に示す。なお、各表において、マイナス (−) は電子が増加していることを示し、プラス (+) は電子が減っていることを示す。

[0193]

[表1]

表 1

金属サレン錯体 (化学式 I)	結合する化合物	
	化合物名	電荷移動
-0.31	Ibuprofen 化学式(1)	+0.31
-0.31	Mefenamic acid 化学式(2)	+0.31
-0.32	Pefloxacin 化学式(3)	+0.32
-0.31	Gemfibrozil 化学式(4)	+0.31
-0.32	ローダミン 化学式(5)	+0.32
-0.35	エストロゲン 化学式(6)	+0.35
-0.35	エストロゲン 化学式(7)	+0.35
-0.34	タキソール 化学式(8)	+0.34
-0.28	グリシン 化学式(9)	+0.28
-0.28	アラニン 化学式(10)	+0.28
-0.27	アルギニン 化学式(11)	+0.27
-0.27	アスパラギン 化学式(12)	+0.27
-0.25	アスパラギン酸 化学式(13)	+0.25
-0.26	システイン 化学式(114)	+0.26
-0.26	グルタミン酸 化学式(15)	+0.26
-0.25	ヒスチジン 化学式(16)	+0.25
-0.27	イソロイシン 化学式(17)	+0.27
-0.26	ロイシン 化学式(18)	+0.26
-0.24	リシン 化学式(19)	+0.24
-0.28	メチオニン 化学式(20)	+0.28
-0.29	フェニルアラニン 化学式(21)	+0.29
-0.26	プロリン 化学式(22)	+0.26
-0.26	セリン 化学式(23)	+0.26
-0.25	トレオニン 化学式(24)	+0.25
-0.28	トリプトファン 化学式(25)	+0.28
-0.29	チロシン 化学式(26)	+0.29
-0.25	バリン 化学式(27)	+0.25

[0194]

[表2]

表 2

金属サレン錯体 (化学式 I)	結合する化合物	
電荷移動	化合物名	電荷移動
-0.33	イホスファミド	+0.33
-0.34	シクロホスファミド	+0.34
-0.32	ダカルバジン	+0.32
-0.33	ブスルファン	+0.33
-0.33	メルファラン	+0.33
-0.28	ラニムスチン	+0.28
-0.30	リン酸エストラムスチンナトリウム化学式	+0.30
-0.31	塩酸ニムスチン	+0.31
-0.39	ドセタキセル水和物	+0.39
-0.38	ビンクリスチン硫酸塩	+0.38
-0.38	ビンブラスチン硫酸塩	+0.38
-0.23	エビルビシン塩酸塩	+0.23
-0.33	酒石酸ビノレルビン	+0.33
-0.29	硫酸ビンデシン	+0.29
-0.25	オキサリプラチン	+0.25
-0.22	カルボプラチン	+0.22
-0.23	シスプラチン	+0.23
-0.24	ネダプラチン	+0.24

[0195]

[表3]

表 3

金属サレン錯体 (化学式 I)	結合する化合物	
電荷移動	化合物名	電荷移動
-0.19	アナストロゾール	+0.19
-0.18	アフエマ	+0.18
-0.28	エキセメスタン	+0.28
-0.13	クエン酸トレフェン	+0.13
-0.23	ビカルタミド	+0.23
-0.39	フルタミド	+0.39
-0.22	メビチオスタン	+0.22
-0.30	リン酸エストラムスチンナトリウム	+0.30
-0.31	酢酸メドロキシプロゲステロン	+0.31
-0.23	タミバロチン	+0.23
-0.22	ゲフィチニブ	+0.22
-0.24	トレチノイン	+0.24
-0.27	メシル酸イマチニブ	+0.27
-0.27	エトポシド	+0.27
-0.25	ソブゾキサン	+0.25
-0.22	塩酸イリノカテン	+0.22
-0.23	塩酸ノギカテン	+0.23

[0196]

[表4]

表 4

金属サレン錯体 (化学式 I)	結合する化合物	
電荷移動	化合物名	電荷移動
-0.33	ウベニメクス	+0.33
-0.31	ジゾフィラン	+0.31
-0.28	レンチナン	+0.28
-0.33	イホスファミド	+0.33
-0.34	シクロホスファミド	+0.34
-0.32	ダカルバジン	+0.32
-0.33	ブスルファン	+0.33
-0.33	メルファラン	+0.33
-0.28	ラニムスチン	+0.28
-0.30	リン酸エストラムスチンナトリウム	+0.30
-0.31	塩酸ニムスチン	+0.31

[0197]

[表5]

表 5

金属サレン錯体 (化学式 I)	結合する化合物	
電荷移動	化合物名	電荷移動
-0.23	エノシタビン 化学式(3)	+0.23
-0.24	カベシタビン 化学式(4)	+0.24
-0.22	カモフル 化学式(5)	+0.22
-0.23	ギメラシル 化学式(6)	+0.23
-0.33	オテラシルカリウム 化学式(7)	+0.33
-0.28	シタラビン 化学式(8)	+0.28
-0.30	シタラビンオクホスファート 化学式(9)	+0.30
-0.31	デガフル 化学式(10)	+0.31
-0.30	ドキシフルリジン 化学式(11)	+0.30
-0.32	ヒドロキシカルバミド 化学式(12)	+0.32
-0.33	フルオロウラシル 化学式(13)	+0.33
-0.35	メルカプトブリン水和物 化学式(14)	+0.35
-0.33	リン酸フルダラビン 化学式(15)	+0.33
-0.34	塩酸ゲムシタビン 化学式(16)	+0.34
-0.33	アクチノマイシンD	+0.33
-0.24	アクリルビシン塩酸塩	+0.24
-0.32	イダルビシン塩酸塩	+0.32
-0.23	エビルビシン塩酸塩	+0.23
-0.33	ジノスタチンスチラマー	+0.33
-0.29	ダウノルビシン塩酸塩	+0.29
-0.30	ドキソルビシン塩酸塩	+0.30
-0.31	ブレオマイシン塩酸塩	+0.31
-0.19	ベプロマイシン塩酸塩	+0.19
-0.30	マイトマイシンC	+0.30
-0.32	塩酸アムルビシン	+0.32
-0.33	塩酸ビラルビシン	+0.33

[0198]

[表6]

表 6

金属サレン錯体 (化学式 II)	結合する化合物	
電荷移動	化合物名	電荷移動
-0.23	エノシタビン	+0.23
-0.24	カベシタビン	+0.24
-0.22	カモフル	+0.22
-0.23	ギメラシル	+0.23
-0.33	オテラシルカリウム	+0.33
-0.28	シタラビン	+0.28
-0.30	シタラビンオクホスファート	+0.30
-0.31	デガフル	+0.31
-0.30	ドキシフルリジン	+0.30
-0.32	ヒドロキシカルバミド	+0.32
-0.33	フルオロウラシル	+0.33
-0.35	メルカプトプリン水和物	+0.35
-0.33	リン酸フルダラビン	+0.33
-0.34	塩酸ゲムシタビン	+0.34
-0.33	アクチノマイシンD	+0.33
-0.24	アクリルビシン塩酸塩	+0.24
-0.32	イダルビシン塩酸塩	+0.32
-0.23	エビルビシン塩酸塩	+0.23
-0.33	ジノスタチンスチラマー	+0.33
-0.29	ダウノルビシン塩酸塩	+0.29
-0.30	ドキソルビシン塩酸塩	+0.30
-0.31	ブレオマイシン塩酸塩	+0.31
-0.19	ベプロマイシン塩酸塩	+0.19
-0.30	マイトマイシンC	+0.30
-0.32	塩酸アムルビシン	+0.32
-0.33	塩酸ビラルビシン	+0.33

[0199]

[表7]

表 7

金属サレン錯体 (化学式 II)	結合する化合物	
電荷移動	化合物名	電荷移動
-0.39	ドセタキセル水和物	+0.39
-0.38	ビンクリスチン硫酸塩	+0.38
-0.38	ビンプラスチン硫酸塩	+0.38
-0.23	エビルピシン塩酸塩	+0.23
-0.33	酒石酸ビンノレルビン	+0.33
-0.29	硫酸ビンデシン	+0.29
-0.25	オキサリプラチン	+0.25
-0.22	カルボプラチン	+0.22
-0.23	シスプラチン	+0.23
-0.24	ネダプラチン	+0.24
-0.19	アナストロゾール	+0.19
-0.18	アフエマ	+0.18
-0.28	エキセメスタン	+0.28
-0.13	クエン酸トレフェン	+0.13
-0.23	ビカルタミド	+0.23
-0.39	フルタミド	+0.39
-0.22	メビチオスタン	+0.22
-0.30	リン酸エストラムスチンナトリウム	+0.30
-0.31	酢酸メドロキシプロゲステロン	+0.31

[0200]

[表8]

表 8

金属サレン錯体 (化学式 II)	結合する化合物	
	化合物名	電荷移動
-0.23	タミバロチン	+0.23
-0.22	ゲフィチニブ	+0.22
-0.24	トレチノイン	+0.24
-0.27	メシル酸イマチニブ	+0.27
-0.27	エトポシド	+0.27
-0.25	ソブゾキサン	+0.25
-0.22	塩酸イリノカテン	+0.22
-0.23	塩酸ノギカテン	+0.23
-0.33	ウベニメクス	+0.33
-0.31	ジゾフィラン	+0.31
-0.28	レンチナン	+0.28

[0201]

[表9]

表 9

金属サレン錯体 (化学式 I)	結合する化合物	
電荷移動	化合物名	電荷移動
-0.22	リドカイン	+0.22
-0.25	アミノ安息香酸エチル	+0.25
-0.25	オキシブプロカインエン塩酸	+0.25
-0.24	オキセサゼイン	+0.24
-0.23	シブカイン	+0.23
-0.28	ビベリノアセチルアミノ安息香酸エチル	+0.28
-0.25	ブロカイン	+0.25
-0.23	メビバカイン	+0.23
-0.24	塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチル アミノエチル	+0.24
-0.26	塩酸ブビバカイン	+0.26
-0.24	塩酸ロビバカイン水和物	+0.24
-0.12	リドカイン	+0.12
-0.15	アミノ安息香酸エチル	+0.15
-0.15	オキシブプロカインエン塩酸	+0.15
-0.14	オキセサゼイン	+0.14
-0.13	シブカイン	+0.13
-0.18	ビベリノアセチルアミノ安息香酸エチル	+0.18
-0.15	ブロカイン	+0.15
-0.13	メビバカイン	+0.13
-0.14	塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチル アミノエチル	+0.14
-0.16	塩酸ブビバカイン	+0.16
-0.14	塩酸ロビバカイン水和物	+0.14

[0202]

[表10]

表 10

金属サレン錯体 (化学式 1)	結合する化合物	化合物名	電荷移動	-0.32
				リユージリン 化学式 (3)
電荷移動	化合物名	電荷移動	電荷移動	-0.35
				メソトキセート 化学式 (4)
電荷移動	化合物名	電荷移動	電荷移動	-0.35
				ハントロン 化学式 (5)
電荷移動	化合物名	電荷移動	電荷移動	-0.34
				フオトリン 化学式 (6)
電荷移動	化合物名	電荷移動	電荷移動	-0.33
				フオトリン 化学式 (7)
電荷移動	化合物名	電荷移動	電荷移動	-0.28
				マイクロターグ 化学式 (8)

[0203] (実施例 8)

前述したフェサレン錯体化合物を、軟膏用の調整剤であるワセリンを基剤として 100mmol と 200mmol の濃度で各々混合した軟膏を作成した。次に、これらの軟膏に対し、258A、400kHz、51.74mT の条件で交流磁場を印加し、時間と温度上昇との関係を測定した。この結果を図 15 に示す。図 15 から、濃度が 100mmol 及び 200mmol の軟膏は、測定直後 (0 秒) の温度は 35℃であり、濃度が 200mmol の軟膏は、300 秒後に約 5℃の温度上昇が見られたことが分かる。

[0204]

次に、前述した式 (1) で示される化合物を、口内炎用の軟膏であるケナログを基剤として 100mmol と 200mmol の濃度で各々混合した軟膏を作成した。次いで、これらの軟膏に対し、258A、400kHz、51.74mT の条件で交流磁場を印加し、時間と温度上昇との関係を測定した。この結果を図 16 に示す。図 16 から、濃度が 100mmol 及び 200mmol の軟膏は、測定直後 (0 秒) の温度は 35℃であり、濃度が 200mmol の軟膏は、300 秒後に約 5℃の温度上昇が見られたことが分かる。

る。

[0205] 次に、比較として、ワセリン200mgと、ケナログ200mgの各々に対し、258A、400kHz、51.74mTの条件で交流磁場を印加し、時間と温度上昇との関係を測定した。この結果を図17に示す。図17から、ワセリン、ケナログ共に、測定直後（0秒）の温度は30℃であり、交流磁場を300秒間印加しても、温度上昇は2℃未満であったことが分かる。

[0206] 以上から、金属サレン錯体化合物を混入した軟膏は、ワセリン単独及びケナログ単独に比べ、測定直後の温度が5℃高く、抗がん剤として適していることが分かる。また、特に金属サレン錯体化合物の濃度が200mmolの軟膏は、交流磁場印加による温度上昇が顕著であり、抗がん剤としてより適していることが分かる。

[0207] なお、Mnサレン錯体化合物、Crサレン錯体化合物、Coサレン錯体化合物のそれぞれについても同様の結果が得られた。

[0208] また、本発明に係る他の金属サレン錯体化合物についても、本実施形態と同様の実験を行ったところ、上記に準じた良好な結果が得られた。

[0209] （実施例9）

次に、2価のFeサレン錯体化合物（CAS# 14167-12-5；東京化成製）を、アガロースに100mmolとなるように溶解したものを試験管に入れたサンプルを作成した。比較として、試験管に純水を入れたサンプルを作成した。次いで、これらのサンプルに対し、東京医研株式会社製の医療用近赤外線（波長600nm～1600nm）を出力10WのスーパーライザーPX Type Iで各々照射した。この時の時間と温度上昇の関係を図18に示す。

[0210] 図18から、2価のFeサレン錯体化合物を含有するサンプルは、測定直後（0秒）の温度は約26℃であり、300秒後には約53℃まで温度上昇したことが分かる。これに対し、純水を入れたサンプルは、測定直後（0秒）の温度は約19℃であり、300秒後の温度は約23℃であり、殆ど温度

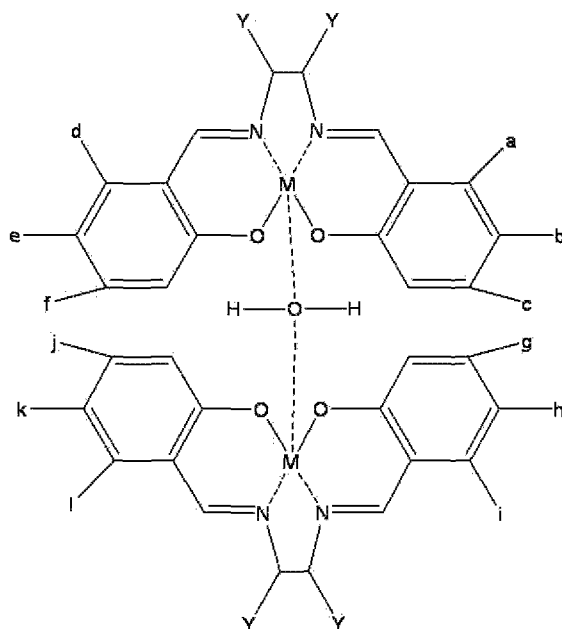
上昇していないことが分かる。

[0211] 以上から、2価のFeサレン錯体化合物をアガロースに溶解させたサンプルは、近赤外線照射に対する温度上昇が顕著であり、抗がん剤として適していることが分かる。

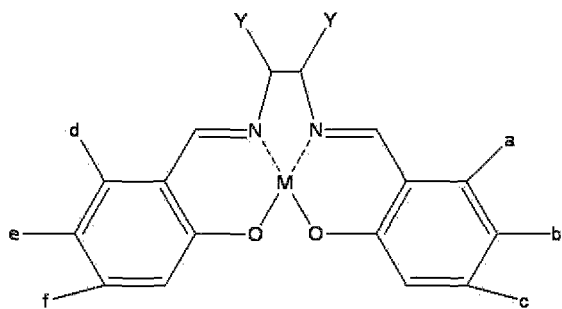
請求の範囲

- [請求項1] 金属サレン錯体又は当該金属サレン錯体の誘導体の複数分子がそれぞれの金属原子の部分で水を介して多量体化されており、基剤に混合されて軟膏となる金属サレン錯体化合物。
- [請求項2] 前記複数分子が2分子であり、当該2分子がそれぞれの金属原子の部分で水を介して2量体化されている請求項1記載の金属サレン錯体化合物。
- [請求項3] 下記式（I）、（II）、（III）のいずれか1つで示されると共に、基剤に混合されて軟膏となる金属サレン錯体化合物。

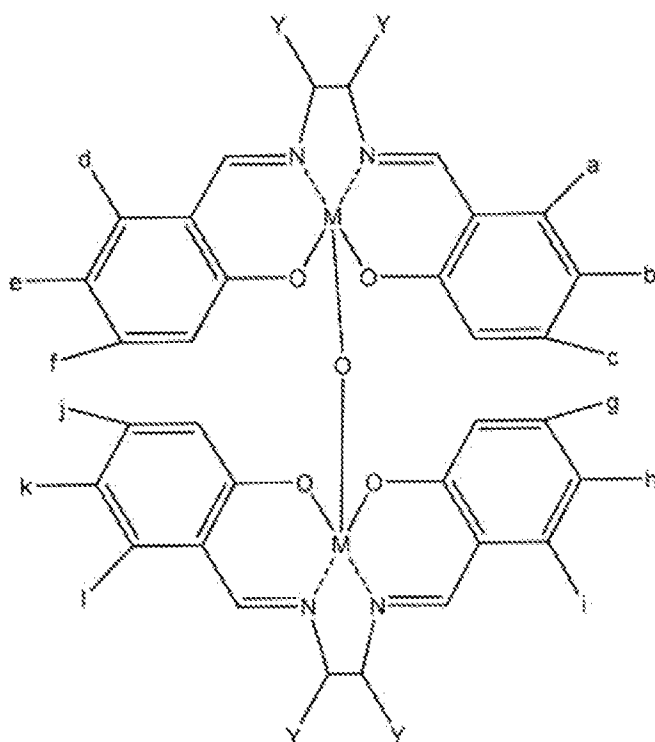
式（I）



式（II）



式（III）



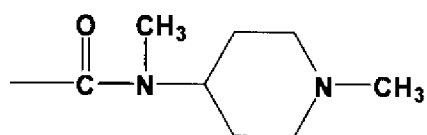
但し、式 (I)、(II)、(III) 共に、Mは、Fe、Cr、Mn、Co、Ni、Mo、Ru、Rh、Pd、W、Re、Os、Ir、Pt、Nd、Sm、Eu、又は、Gdであり、

a～f、Yのそれぞれは、水素 (MがFeの場合は、a～f、Yの全てが水素である場合を除く) であるか、下記 (イ)～(ト) のいずれかである。

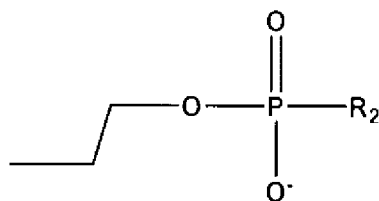
(イ) $-\text{CO}_2\text{Me}$

(ロ) $-\text{CO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$

(ハ)



(ニ)



(但し、 R_2 はアデニン、グアニン、チミン、シトシン、ないしウラシルからなる核酸が複数結合されてなる)

(ホ) $-NHCOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1$ 、又は、 $-NR_1R_2$

(但し、 R_1 、 R_2 は同一又は炭素数1から6までのアルキル又はアルカン)

(ヘ) $-NHR_3$ 、 $-NHCO R_3$ 、又は、 $-R_3$

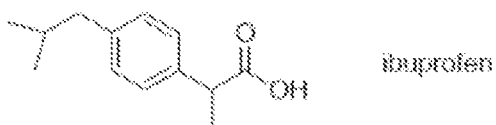
(但し、 R_3 は水素又は水酸基等の感応基が脱離して結合した置換基)

(ト) 塩素、臭素、弗素等のハロゲン原子

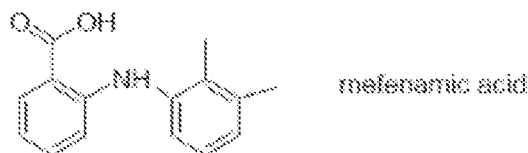
[請求項4] 前記 R_3 は、電荷移動が0.5電子(e)未満である、請求項3記載の自己磁性金属サレン錯体化合物。

[請求項5] 前記 R_3 は、下記式(1)～(27)のいずれかの化合物からなる、請求項3又は請求項4記載の自己磁性金属サレン錯体化合物。

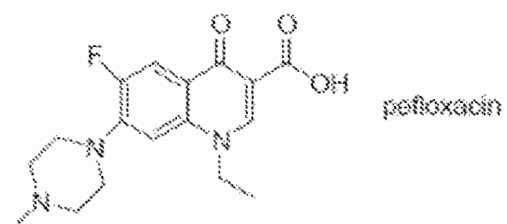
(1) イブプロフェンピコノール、フェニルプロピオン酸系鎮痛・消炎剤



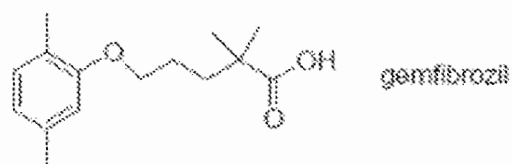
(2) メフェナム酸、アントラニル酸系解熱消炎鎮痛剤



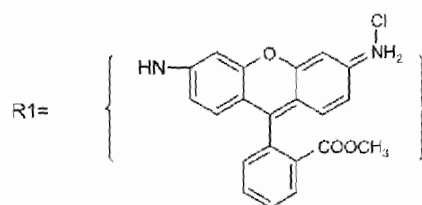
(3) 高脂血症治療剤



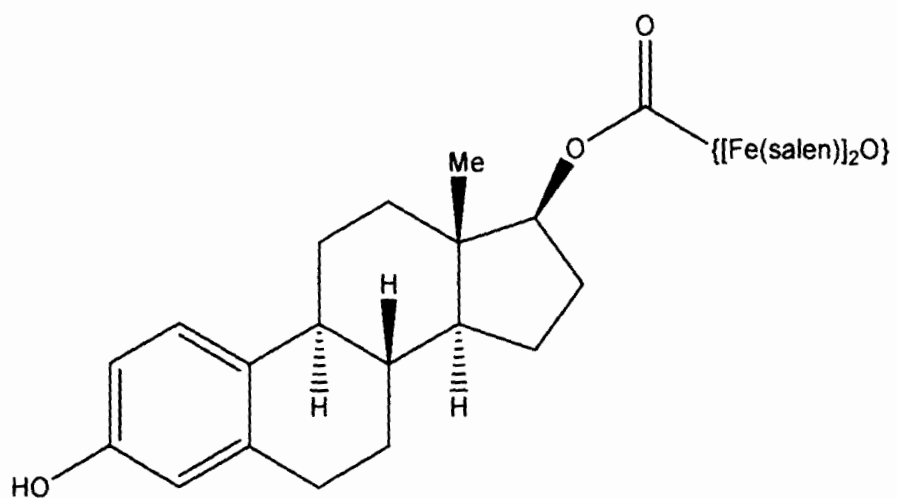
(4) 抗菌剤



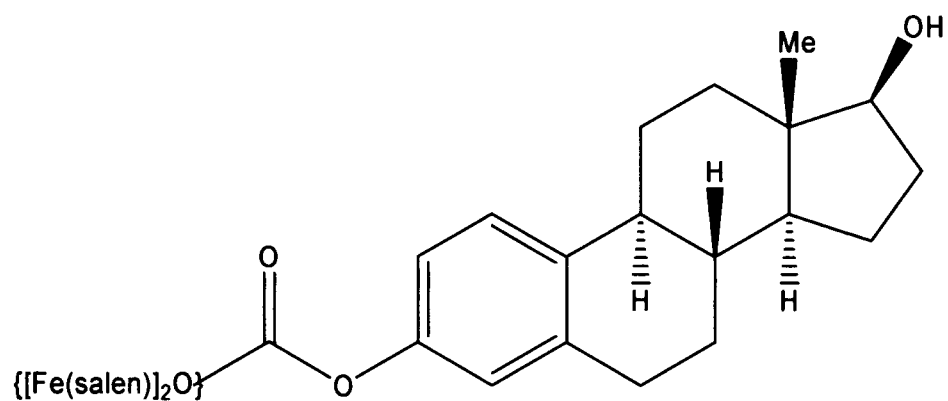
(5) 蛍光色素 (ローダミン)



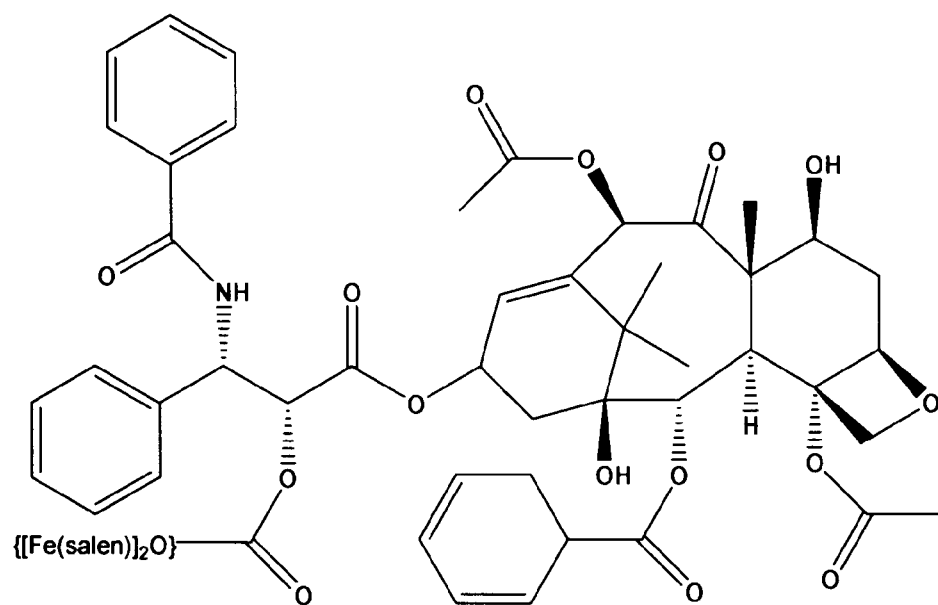
(6) ホルモン (エストロゲン)



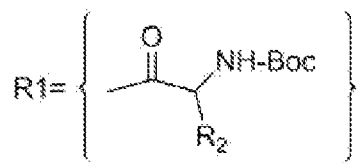
(7) ホルモン (エストロゲン)



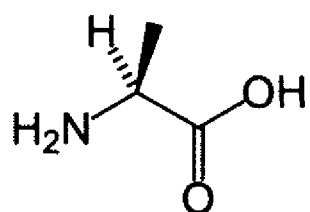
(8) タキソール (パクリタキセル)



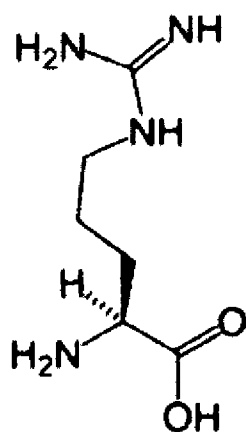
(9) アミノ酸 (グリシン)



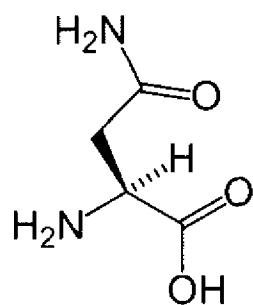
(10) アミノ酸 (アラニン)



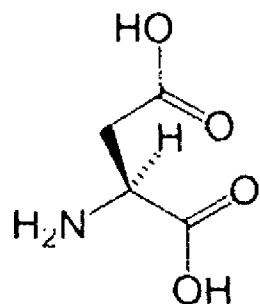
(11) アミノ酸 (アルギニン)



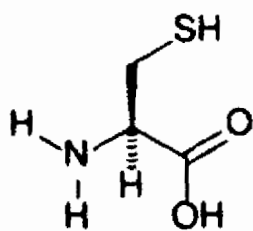
(12) アミノ酸 (アスパギン)



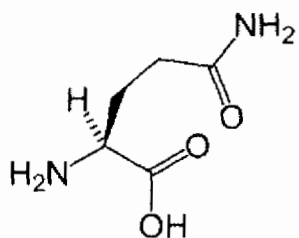
(13) アミノ酸 (アスパラギン酸)



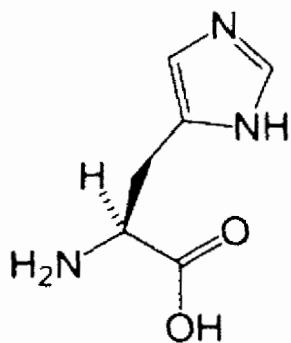
(14) アミノ酸 (システイン)



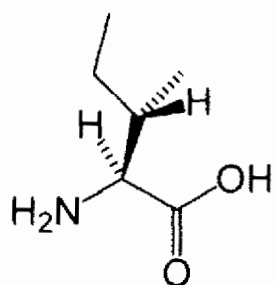
(15) アミノ酸 (グルタミン酸)



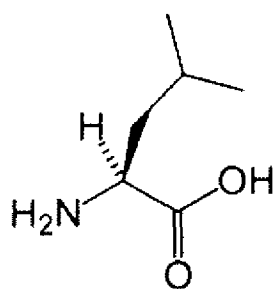
(16) アミノ酸 (ヒスチジン)



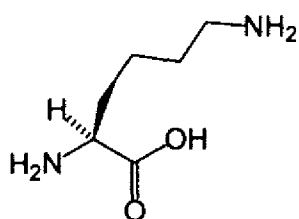
(17) アミノ酸 (イソロイシン)



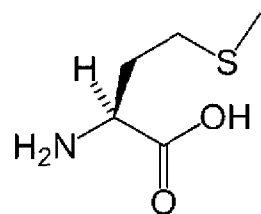
(18) アミノ酸 (ロイシン)



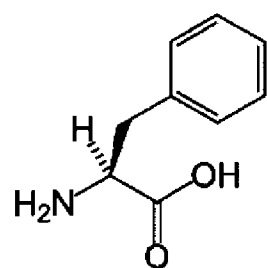
(19) アミノ酸 (リシン)



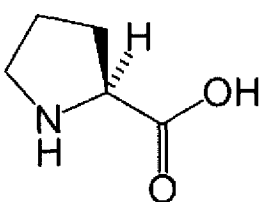
(20) アミノ酸 (メチオニン)



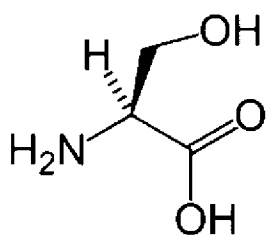
(21) アミノ酸 (フェニルアラニン)



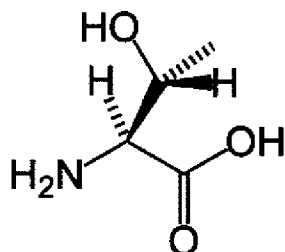
(22) アミノ酸 (プロリン)



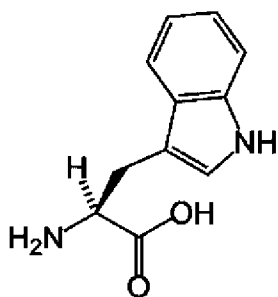
(23) アミノ酸 (セリン)



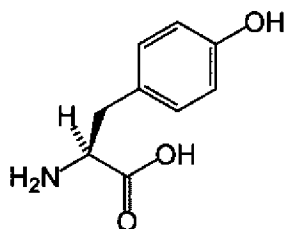
(24) アミノ酸 (トレオニン)



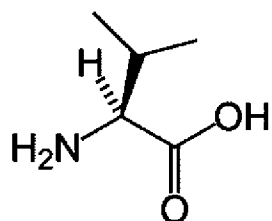
(25) アミノ酸 (トリプトファン)



(26) アミノ酸 (チロシン)



(27) アミノ酸 (バリン)

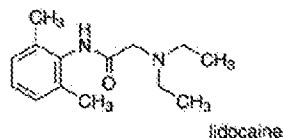


[請求項6]

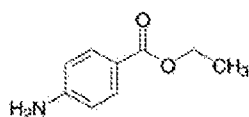
請求項1ないし請求項3のいずれか一項に記載のいずれか1つの自己磁性金属サレン錯体化合物を有し、前記R₃が、メチル基を有し、

電荷移動が0.5電子(e)未満である化合物から水素が脱離した下記式(28)～(38)の置換基のいずれかである化合物からなる局所麻酔薬剤。

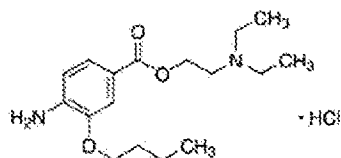
(28) 一般名：リドカイン



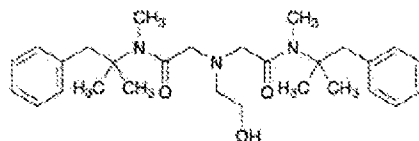
(29) 一般名：アミノ安息香酸エチル



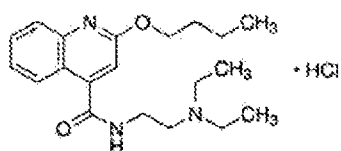
(30) 一般名：オキシブプロカイン塩酸塩



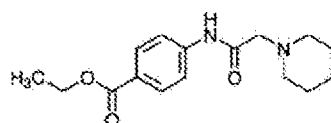
(31) 一般名：オキセサゼイン



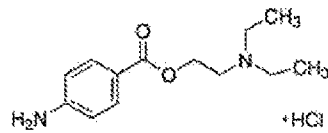
(32) 一般名：シブカイン



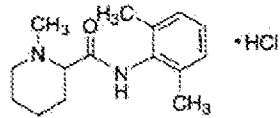
(33) 一般名：ビベリノアセチルアミノ安息香酸エチル



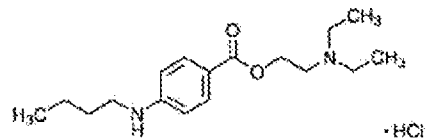
(34) 一般名：ブロカイン



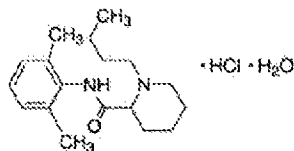
(35) 一般名：メピバカイン



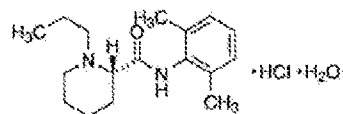
(36) 一般名：塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル



(37) 一般名：塩酸ブピバカイン



(38) 一般名：塩酸ロピバカイン水和物

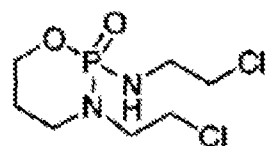


[請求項7]

請求項3又は請求項4に記載のいずれか1つの自己磁性金属サレン錯体化合物を有し、前記R₃が、下記式(39)～(103)のいずれかの化合物であって、水素が脱離してなる結合基の部分で前記式の化合物の主骨格に結合してなる(但し、(83)の化合物では、シアニ基(−CN)が結合基である)抗悪性腫瘍薬剤。

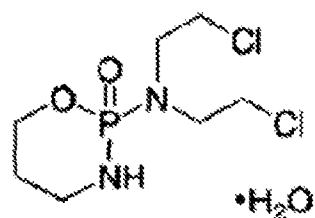
(39) 一般名：イホスファミド、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式3



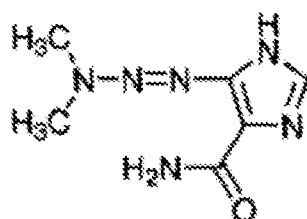
(40) 一般名：シクロホスファミド、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式4



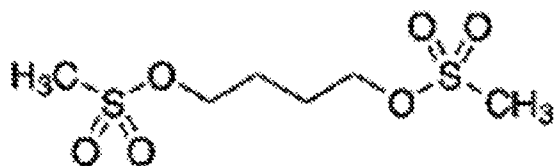
(41) 一般名：ダカルバジン、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式5



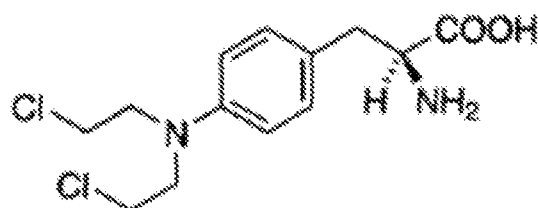
(42) 一般名：ブスルファン、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式6



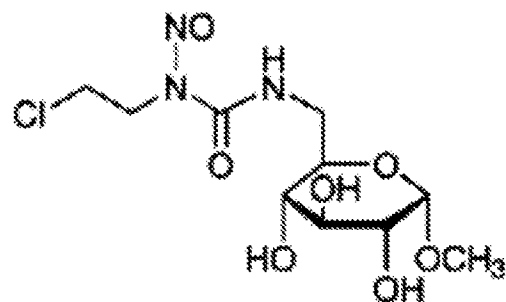
(43) 一般名：メルファラン、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式7



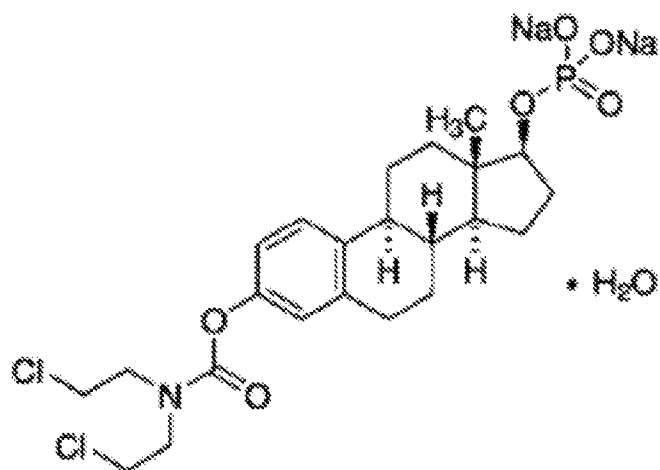
(44) 一般名：ラニムスチン、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式8



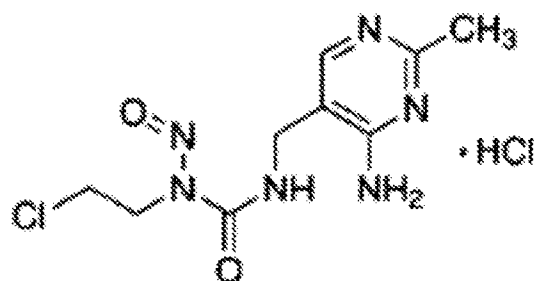
(45) 一般名：リン酸エストラムスチンナトリウム、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式9



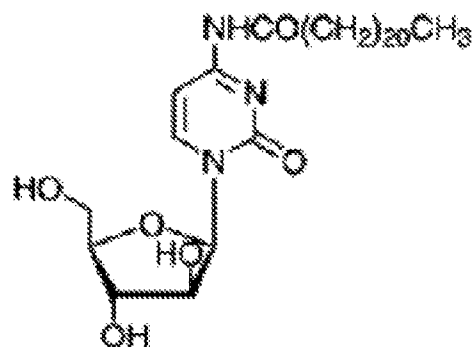
(46) 一般名：塩酸ニムスチン、アルキル系抗悪性腫瘍薬

式10



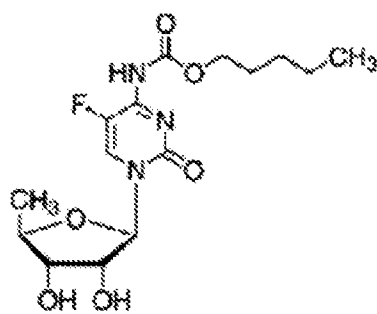
(47) 一般名：エノシタビン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式 1 1



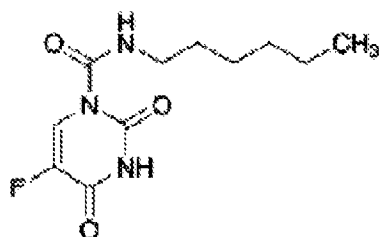
(48) 一般名：カベシタビン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式 1 2



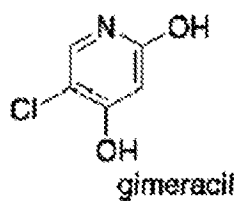
(49) 一般名：カモフル、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式 1 3



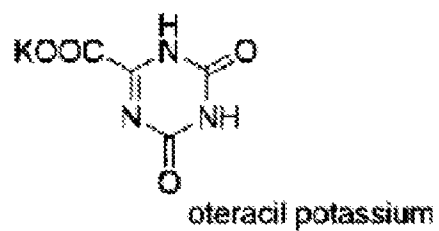
(50) 一般名：ギメラシル、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式 1 4



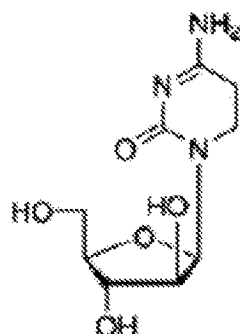
(51) 一般名：オテラシルカリウム、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式15



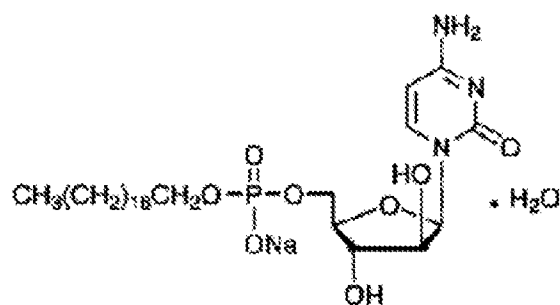
(52) 一般名：シタラビン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式16



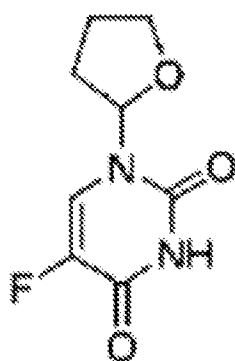
(53) 一般名：シタラビンオクホスファート、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式17



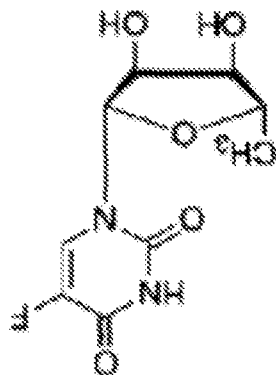
(54) 一般名：デガフル、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式18



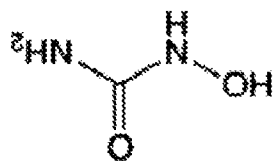
(55) 一般名：ボキシフルリジン、代謝拮抗系抗癌性腫瘍薬

式19



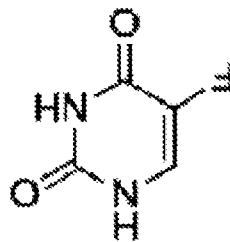
(56) 一般名：ヒドロキシカルバミド、代謝拮抗系抗癌性腫瘍薬

式20



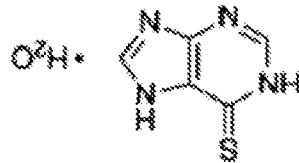
(57) 一般名：フルキロウシル、代謝拮抗系抗癌性腫瘍薬

式21



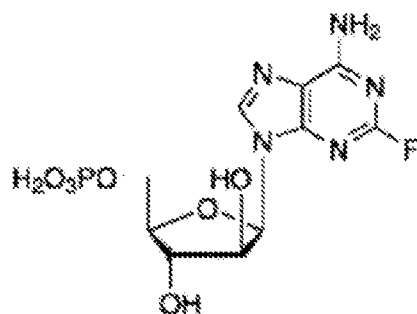
(58) 一般名：メルカプトグリンズ水和物、代謝拮抗系抗癌性腫瘍薬

式22



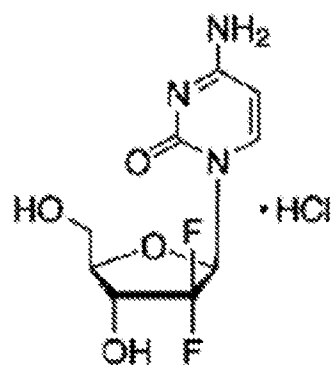
(59) 一般名：リン酸フルダビン、代謝拮抗系抗癌性腫瘍薬

式 2 3



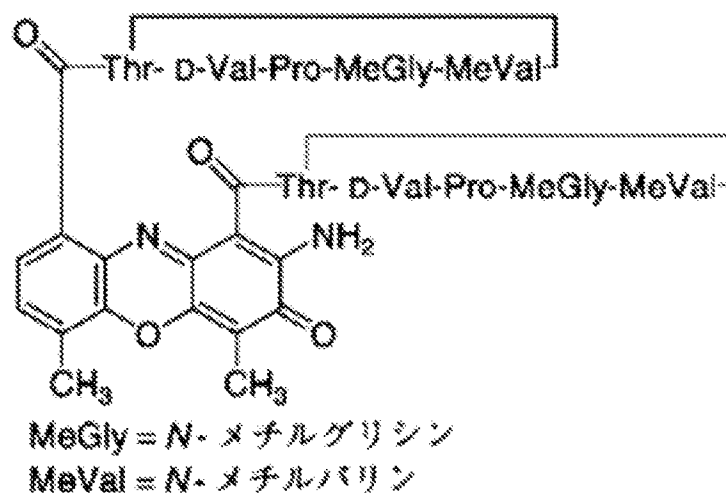
(60) 一般名：塩酸ゲムシタビン、代謝拮抗系抗悪性腫瘍薬

式 2 4



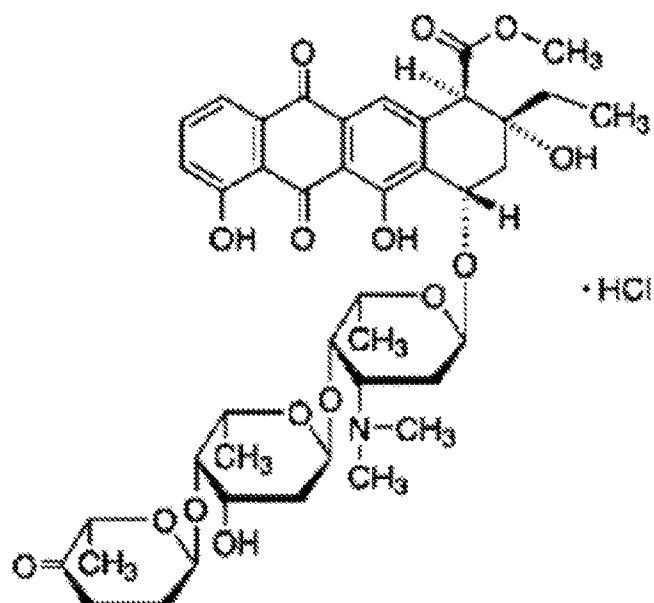
(61) 一般名：アクチノマイシンD、抗腫瘍性抗生物質

式 2 5



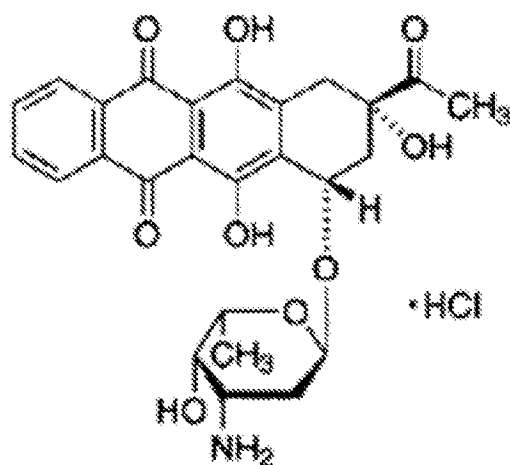
(62) 一般名：アクラルビシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 2 6



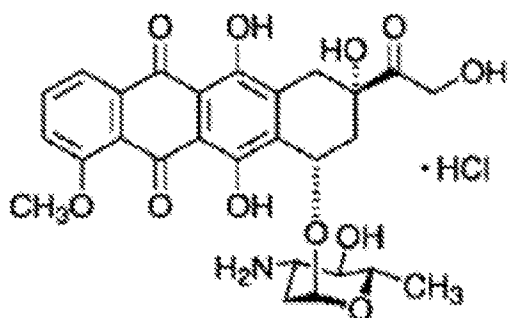
(6 3) 一般名 : イダルビシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 2 7



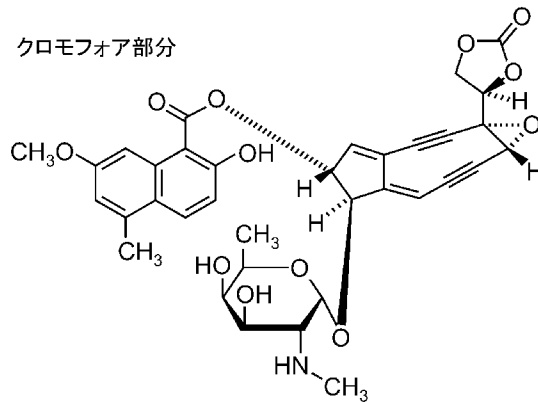
(6 4) 一般名 : エピルビシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 2 8



(65) 一般名：ジノスタチンスチラマー、抗腫瘍性抗生物質

式29

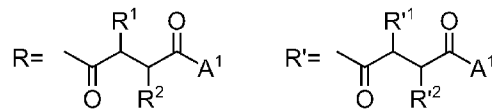
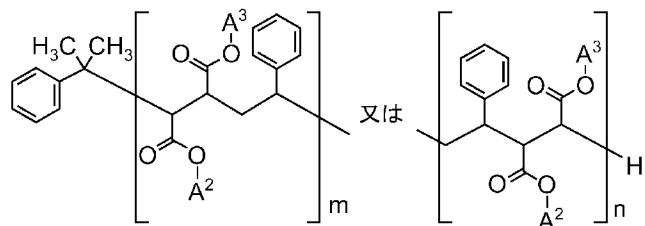


アポプロテイン部分

R-Ala-Ala-Pro-Thr-Ala-Thr-Val-Thr-Pro-Ser-Ser-

R'

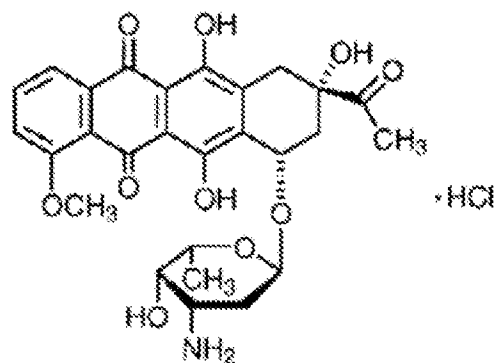
Gly-Leu-Ser-Asp-Gly-Thr-Val-Val-Lys-Val-Ala-Gly-
 Ala-Gly-Leu-Gln-Ala-Gly-Thr-Ala-Tyr-Asp-Val-Gly-
 Gln-Cys-Ala-Trp-Val-Asp-Thr-Gly-Val-Leu-Ala-Cys-
 Asn-Pro-Ala-Asp-Phe-Ser-Ser-Val-Thr-Ala-Asp-Ala-
 Asp-Gly-Ser-Ala-Ser-Thr-Ser-Leu-Thr-Val-Arg-Arg-
 Ser-Phe-Glu-Gly-Phe-Leu-Phe-Asp-Gly-Thr-Arg-
 Trp-Gly-Thr-Val-Asp-Cys-Thr-Thr-Ala-Ala-Cys-Gln-
 Val-Gly-Leu-Ser-Asp-Ala-Ala-Gly-Asn-Gly-Pro-Glu-
 Gly-Val-Ala-Ile-Ser-Phe-Asn

R¹及びR²は、互いに異なりそれぞれを表す、R¹及びR²も同様である。A¹=H又はNH₄A², A³=H又はNH₄又はC₄H₉(A², A³が共にC₄H₉を示すことはない)

m+n : 平均約5.5

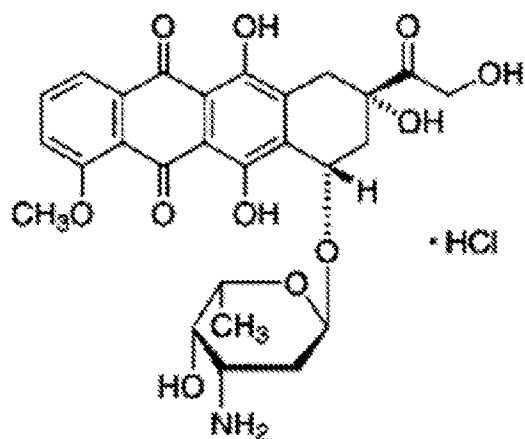
(66) 一般名：ダウノルビシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 30



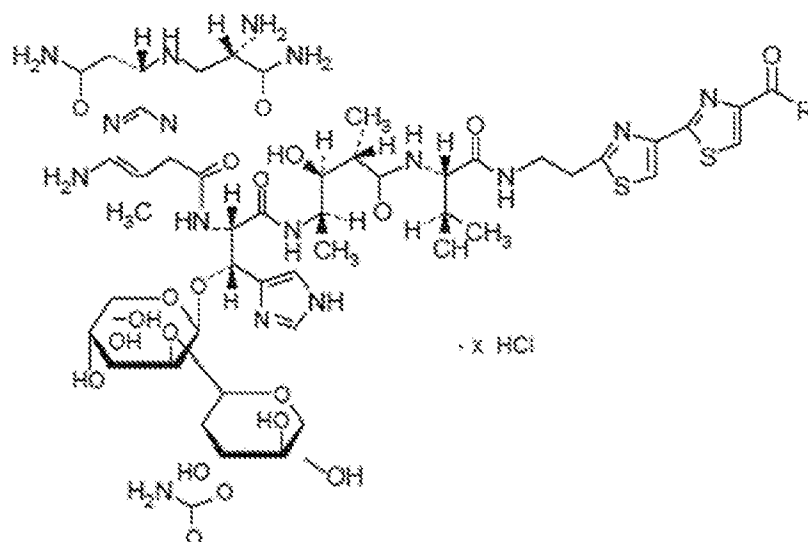
(6 7) 一般名 : トキサソルピシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 31



(6 8) 一般名 : ブレオマイシン塩酸塩、抗腫瘍性抗生物質

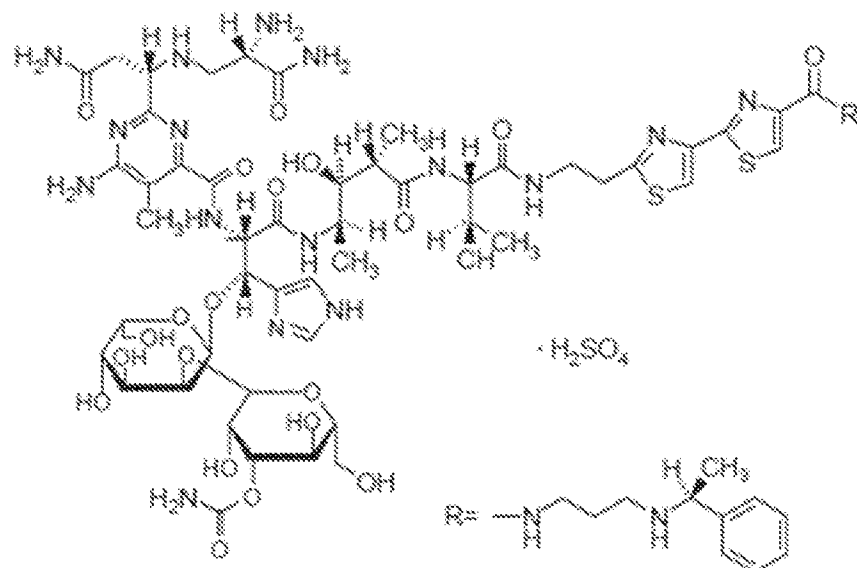
式32



プレオマイシン酸	:R=
プレオマイシンA ₁	:R=
プレオマイシンデメチル-A ₂	:R=
プレオマイシンA ₂	:R=
プレオマイシンA _{2a}	:R=
プレオマイシンA _{2b}	:R=
プレオマイシンA ₃	:R=
プレオマイシンB ₁	:R=
プレオマイシンB ₂	:R=
プレオマイシンB ₄	:R=

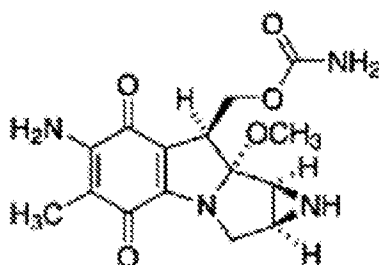
(69) 一般名：ペプロマイシン硫酸塩、抗腫瘍性抗生物質

式 33



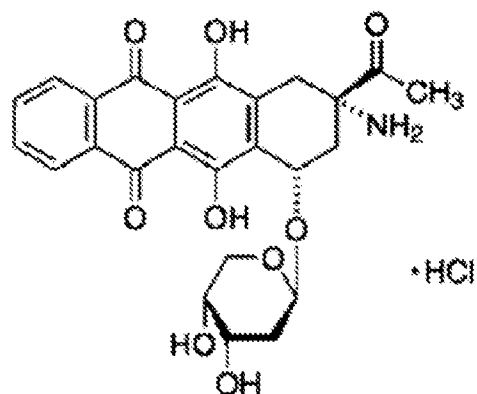
(70) 一般名：マイトマイシンC、抗腫瘍性抗生物質

式 34



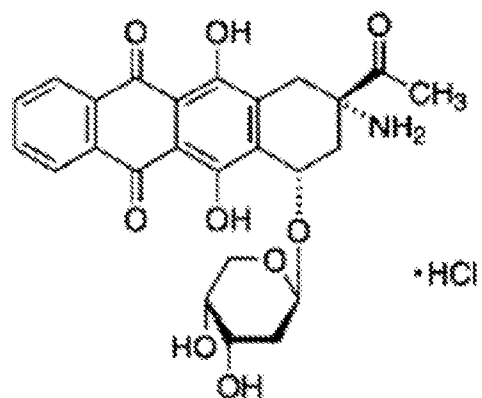
(71) 一般名：塩酸アムルピシン、抗腫瘍性抗生物質

式 35



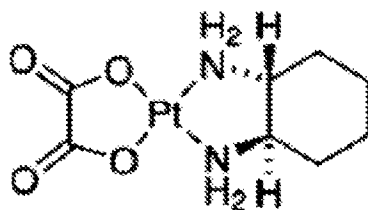
(72) 一般名：塩酸ビブラマイシン、抗腫瘍性抗生物質

式 3 6



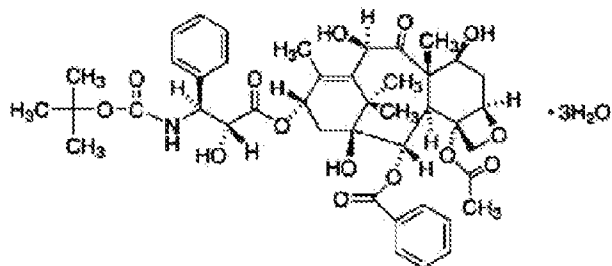
(7 3) 一般名 : 塩酸ビラルビシン、抗腫瘍性抗生物質

式 3 7



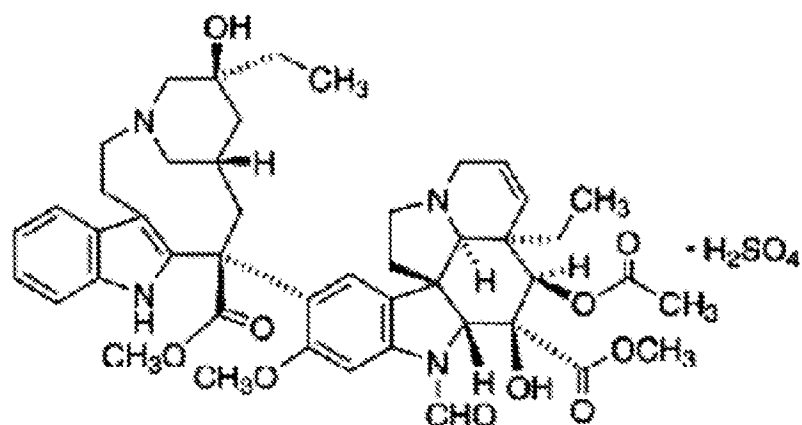
(7 4) 一般名 : ドセタキセル水和物、微小管阻害薬

式 3 8



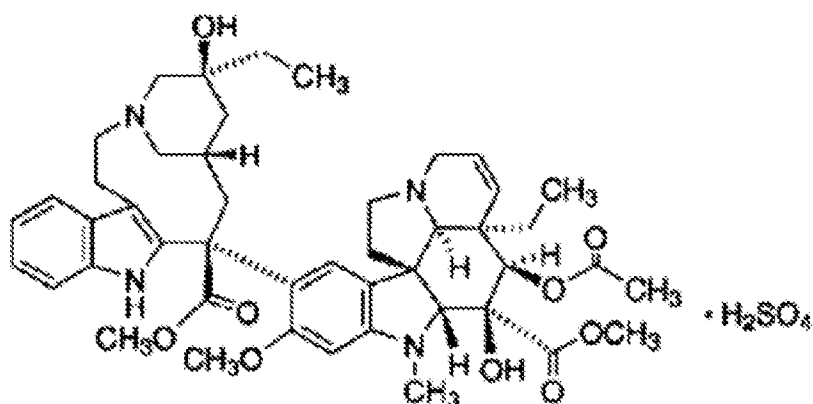
(7 5) 一般名 : ビンクリスチン硫酸塩、微小管阻害薬

式 3 9



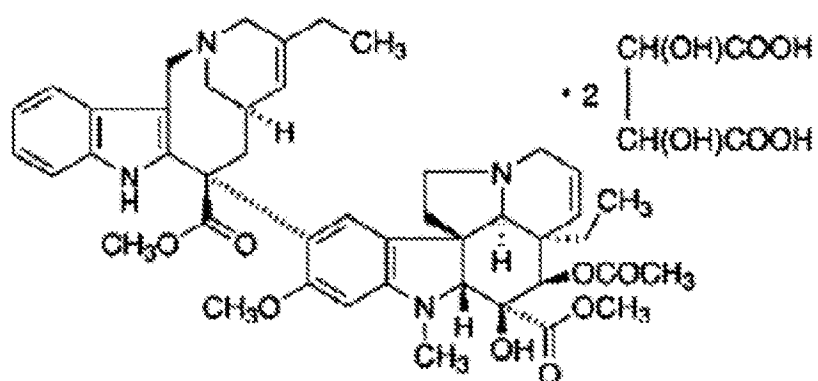
(76) 一般名：ビンブラスチン硫酸塩、微小管阻害薬

式 4 0



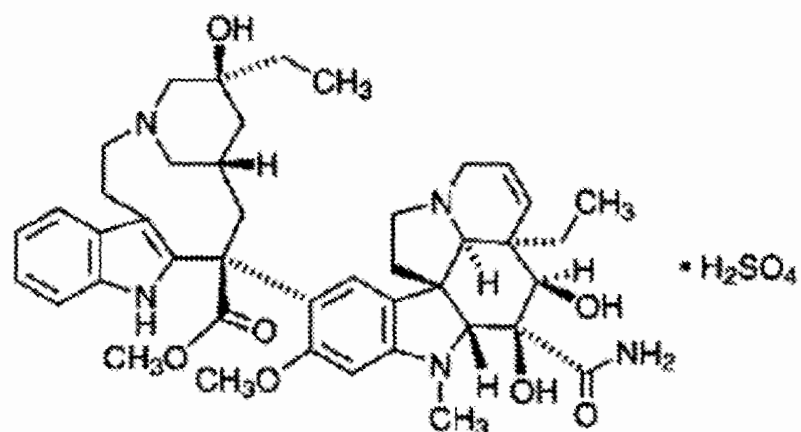
(77) 一般名：酒石酸ビンレルビン、微小管阻害薬

式 4 1



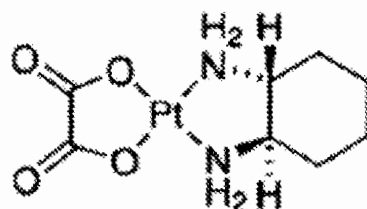
(78) 一般名：硫酸ヒンデシン、微小管阻害薬

式 4 2



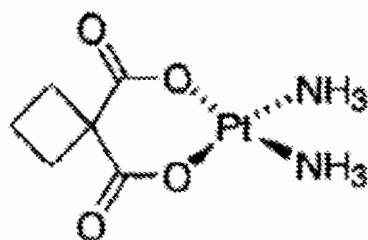
(79) 一般名：オキサプラチン、白金製剤

式 4 3



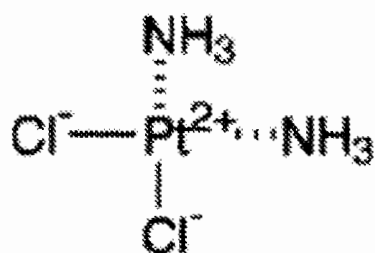
(80) 一般名：カルボプラチン、白金製剤

式 4 4



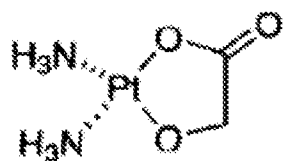
(81) 一般名：シスプラチン、白金製剤

式 4 5



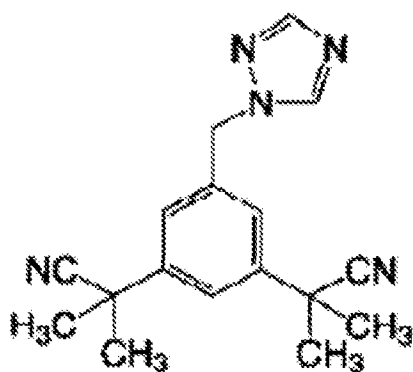
(82) 一般名：ネダプラチン、白金製剤

式46



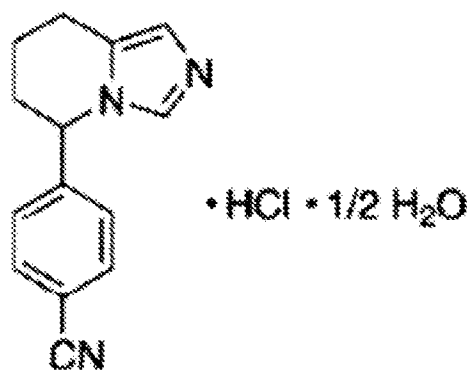
(83) 一般名：アナストロゾール、ホルモン類似薬

式47



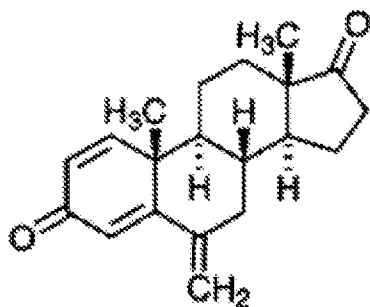
(84) 一般名：アフェマ、ホルモン類似薬

式48



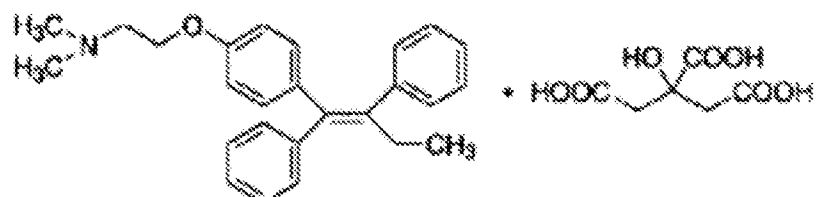
(85) 一般名：エキセメスタン、ホルモン類似薬

式49



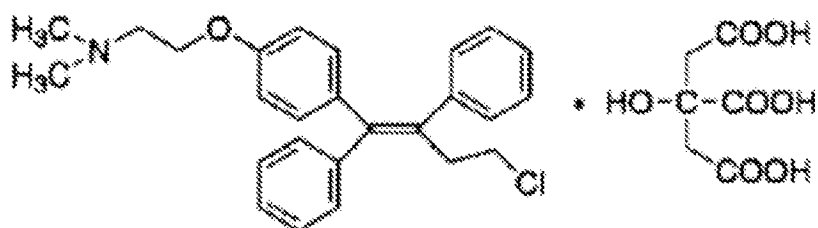
(86) 一般名：クエン酸タモキシフェン、ホルモン類似薬

式50



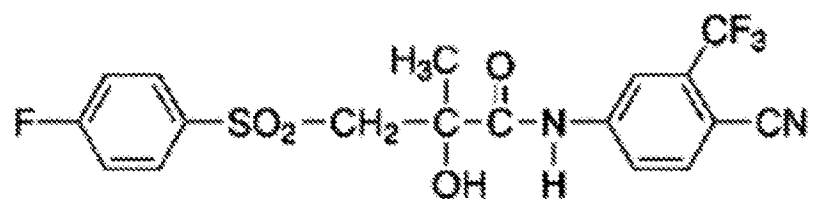
(87) 一般名：クエン酸トレミフェン、ホルモン類似薬

式51



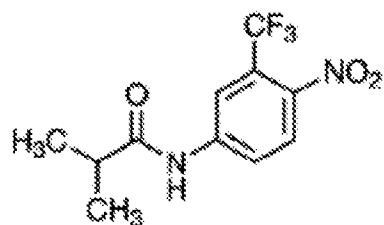
(88) 一般名：ピカルタミド、ホルモン類似薬

式52



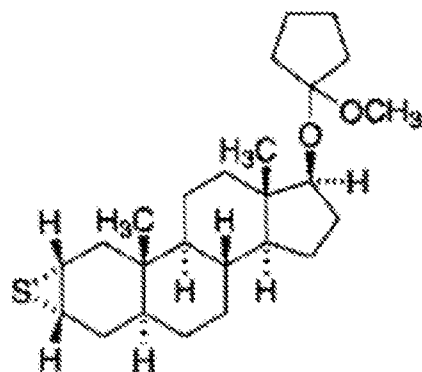
(89) 一般名：フルタミド、ホルモン類似薬

式53



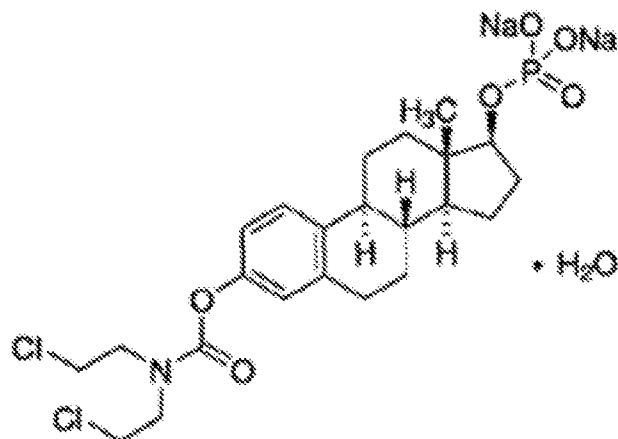
(90) 一般名：メビチオスタン、ホルモン類似薬

式 5 4



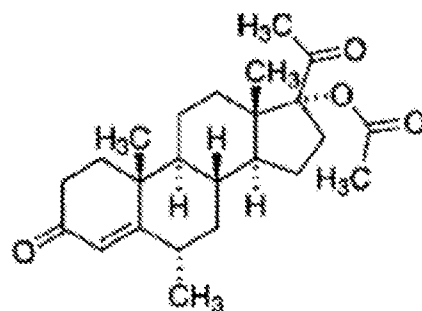
(9 1) 一般名 : リン酸エストラムスチンナトリウム、ホルモン類似薬

式 5 5



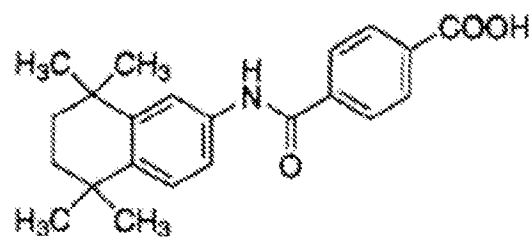
(9 2) 一般名 : 酢酸メドロキシプロゲステロン、ホルモン類似薬

式 5 6



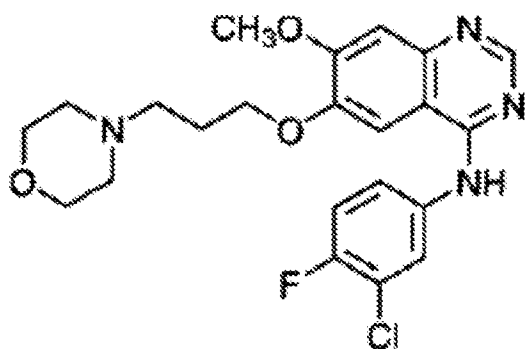
(9 3) 一般名 : タミバロチン、分子標的治療薬

式 5 7



(94) 一般名：ゲフィチニブ、分子標的治療薬

式 5 8



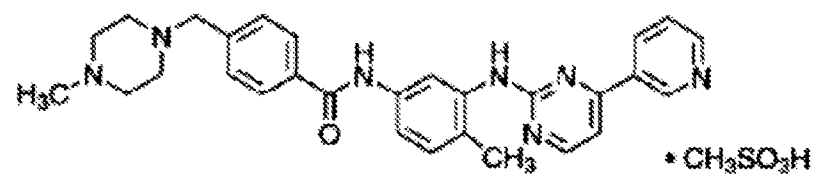
(95) 一般名：トレチノイン、分子標的治療薬

式 5 9



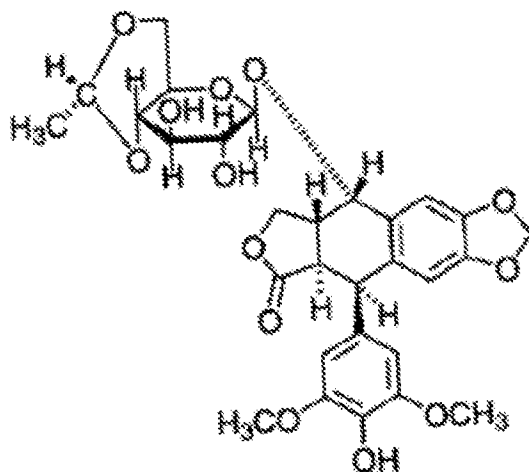
(96) 一般名：メシル酸イマチニブ、分子標的治療薬

式 6 0



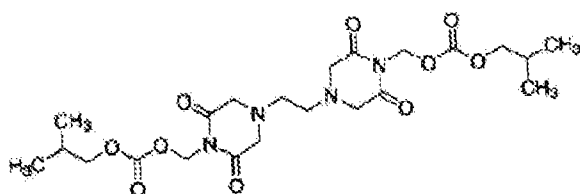
(97) 一般名：エトポシド、トポイソメラーゼ阻害薬

式 6 1



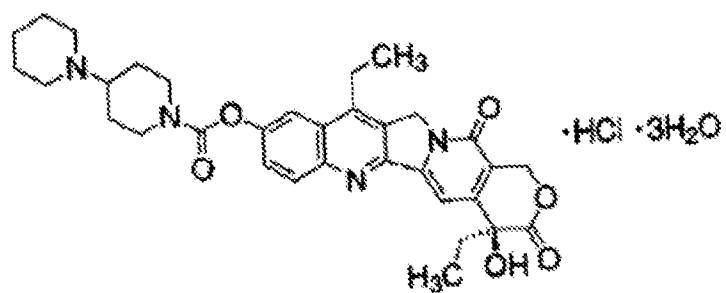
(98) 一般名：ソブゾキサン、トポイソメラーゼ阻害薬

式 6 2



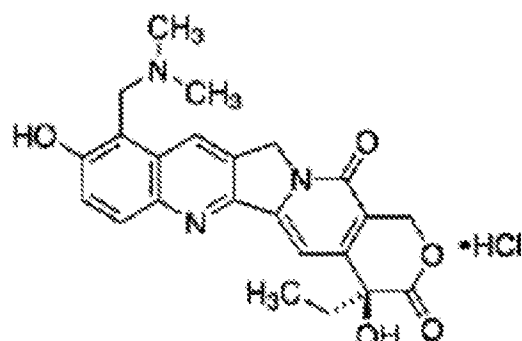
(99) 一般名：塩酸イリノカテン、トポイソメラーゼ阻害薬

式 6 3



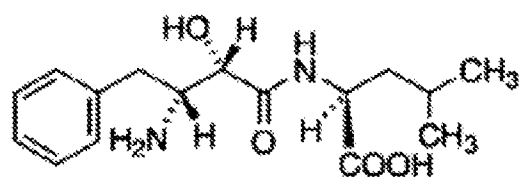
(100) 一般名：塩酸ノギテカン、トポイソメラーゼ阻害薬

式6 4



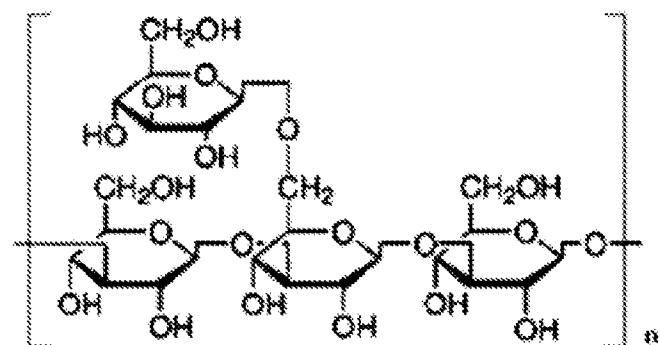
(101) 一般名：ウベニメクス、非特異的免疫賦活薬

式6 5



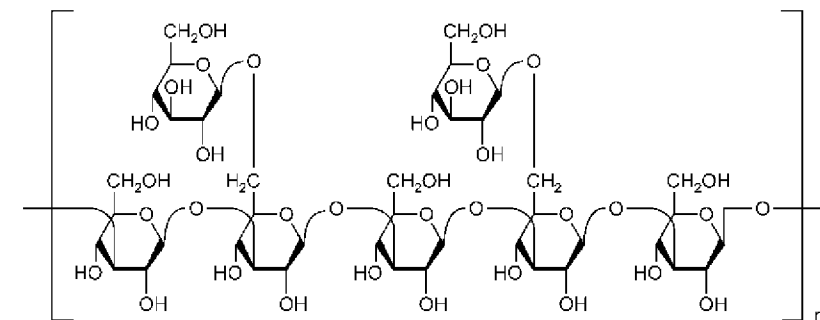
(102) 一般名：ジゾフィラン、非特異的免疫賦活薬

式6 6



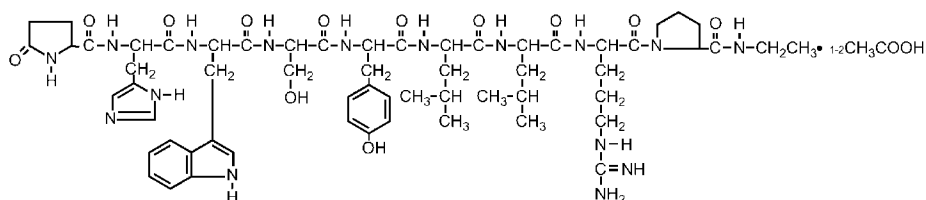
(103) 一般名：レンチナン、非特異的免疫賦活薬

式67

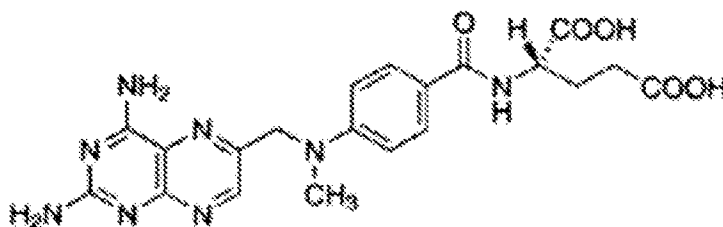


[請求項8] 請求項3又は請求項4に記載のいずれか1つの自己磁性金属サレン錯体化合物を有し、前記R₃が、下記式(104)～(109)のいずれかの化合物からなる抗悪性腫瘍薬。

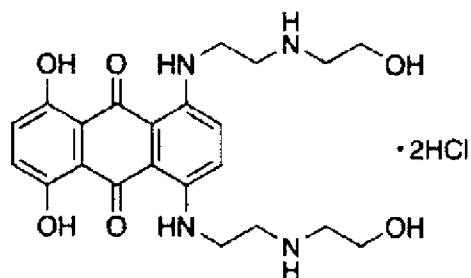
(104) 製品名：リュープリン、一般名：酢酸リュープロレリン、
抗がん剤



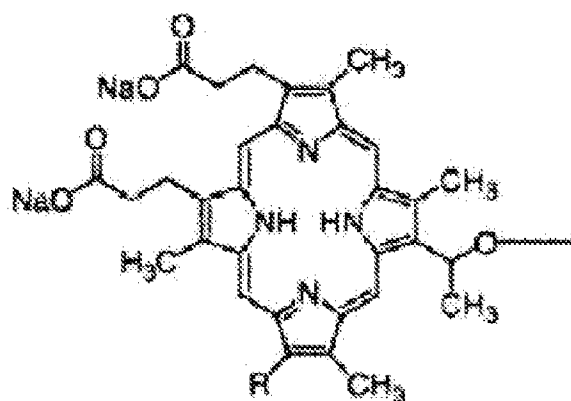
(105) 製品名：メソトレキサート、一般名：メトトレキサート、
抗がん剤



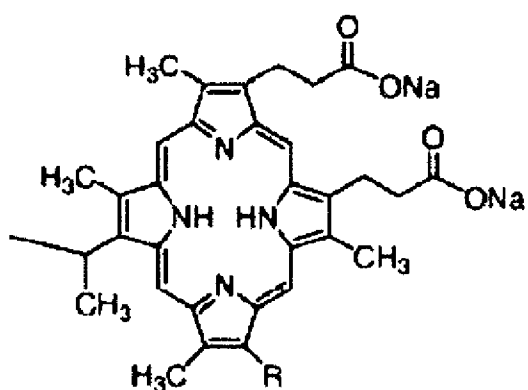
(106) 製品名：ノバントロン、一般名：塩酸ミトキサントロン、
抗がん剤



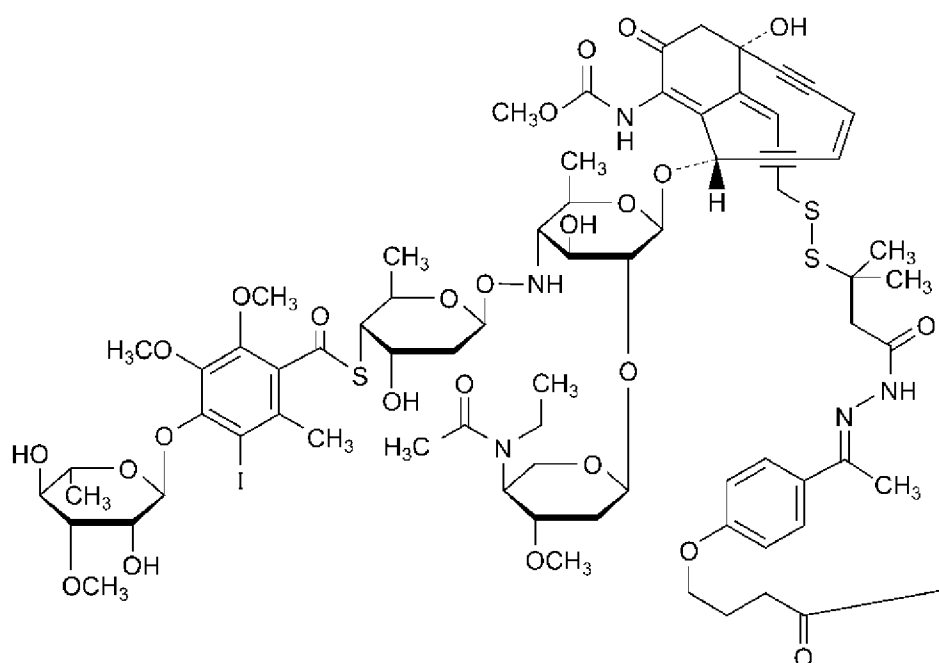
(107) 製品名：フォトフリン、一般名：ポルフィマーナトリウム
、抗がん剤



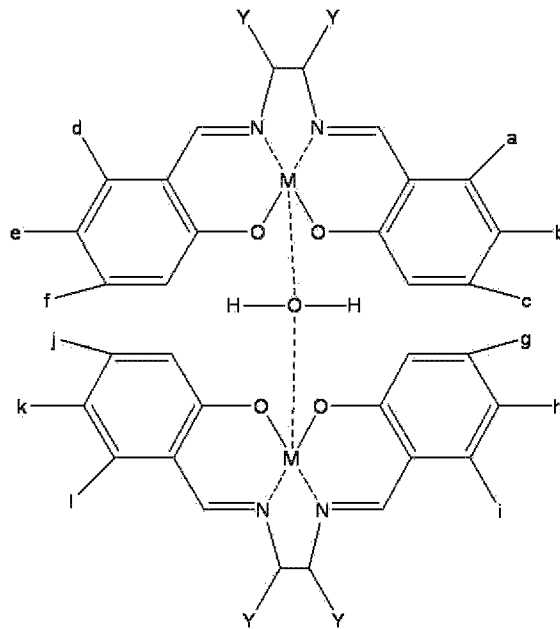
(108) 製品名：フォトフリン、一般名：ポルフィマーナトリウム、抗がん剤



(109) 製品名：マイロターグ、一般名：ゲムツズマブオゾガマイシン、抗がん剤



- [請求項9] 下記化合物のY、a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、lの位置の少なくとも一つが、他の化合物に結合して当該他の化合物に磁性を付与する、自己磁性付与金属サレン錯体分子。



但し、Mは、Fe、Cr、Mn、Co、Ni、Mo、Ru、Rh、Pd、W、Re、Os、Ir、Pt、Nd、Sm、Eu、又は、Gdである。

- [請求項10] 請求項1ないし請求項9のいずれか一項に記載のいずれか1つの化合物を、基剤に、質量当たり0.01%～10%混合することを特徴とする化合物。