

明 細 書

発明の名称 : 金属サレン錯体化合物及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、金属サレン錯体化合物及びその製造方法に関するものである。
金属サレン錯体化合物は磁性を有し、磁性材料、磁性を持った薬剤等に利用される。

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。

[0003] 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。
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ず、低い濃度では治療効果が期待できない。

[0004] 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。

[0005] 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、消化管粘膜などの細胞増殖を抑制する。

[0006] 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、嘔吐など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ず、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。

[0007] この抗悪性腫瘍薬の中で、アルキル系抗悪性腫瘍薬は、核酸蛋白などにア

ルキル基 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) を結合させる能力をもつ抗がん剤の総称である。DNAをアルキル化してDNA複製を阻害し、細胞死をもたらす。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、骨髄、消化管粘膜、生殖細胞、毛根などに障害を与えやすい。

[0008] 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などして細胞を障害し、分裂期の細胞に特異的に作用する。

[0009] また、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鎖切断などの作用を持ち抗腫瘍活性を示す。

[0010] 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など、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などに作用を及ぼす。

[0011] また、白金製剤は、DNA鎖また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。

[0012] 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。

[0013] また、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。

[0014] 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。

[0015] さらに、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。

[0016] 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。

[0017] 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、特開2001-10978号公報参照）。

[0018] しかしながら、磁性体担体を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ことがわかり、そもそも実用化が困難であった。

[0019] そこで、本発明者は、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、局所治療薬を提案した（国際公開公報第2008/001851号公報）。この治療薬は、磁性体の担体を用いなくても、自己で磁性を有する。当該公報には、このような薬剤として、鉄サレン錯体化合物が記載されている。特開2009-173631号公報には、鉄サレン錯体化合物を含有する抗腫瘍薬剤が開示されている。

[0020] さらに、本願の発明者は、金属サレン錯体に医薬分子等を結合して、磁場によって、個体の目的の領域に誘導できる各種医薬を提案した（国際公開公報第2010/058280号公報）。

先行技術文献

特許文献

[0021] 特許文献1：特開2001-10978号公報

特許文献2：国際公開第2008/001851号公報

特許文献3：特開2009-173631号公報

特許文献4：国際公開第2010/058280号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0022] 金属サレン錯体の粒径が小さいと必要な磁性が発揮できず、一方、金属サレン錯体の粒径が大きいと毛細血管内を通過することができない。そこで、金属サレン錯体は、毛細血管を閉塞させることなく、医薬として生体に適用可能であり、かつ、磁場によって目的の領域に誘導可能な程度の粒径を持つことが好ましい。
- [0023] 一方、金属サレン錯体の結晶粒径を、毛細血管を通過し難いほどにしても、患部組織に対して局所適用した後、磁場によって患部組織に留め置くことができる等、金属サレン錯体の動態を制御できるのであれば、金属サレン錯体の有用性をさらに向上することができる。
- [0024] そこで、本発明は、適正な結晶粒径に制御された金属サレン錯体化合物を提供することを第1の目的とする。さらに、本発明は、患部組織など目的領域に局所適用可能な金属サレン錯体化合物を提供することを第2の目的とする。さらに、本発明は、医薬として生体に全身適用されても、磁場によって目的の領域に誘導可能な粒径を持つ金属サレン錯体化合物を提供することを第3の目的とする。さらに、本発明は、これらの金属サレン錯体化合物の製造方法を提供することを第4の目的とする。

課題を解決するための手段

- [0025] 前記目的を達成するために、本発明に係る金属サレン錯体化合物は、人又は動物の毛細血管を閉塞することない程度の結晶粒径に制限され、かつ、外部磁場によって動態を制御できることを特徴とする。毛細血管の直径が $8\mu\text{m}$ ～ $20\mu\text{m}$ であること、そして、毛細血管を通過する赤血球の粒径がほぼ $8\mu\text{m}$ 、白血球の粒径が約 $8\sim 20\mu\text{m}$ であること、を考慮すると、本発明の金属サレン錯体化合物の結晶粒径は、 $8\mu\text{m}$ 以下であることがよい。好ましくは、 $1\mu\text{m}$ 以上 $8\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは、 $1\mu\text{m}$ 以上 $5\mu\text{m}$ 以下、特に好ましくは、 $1\mu\text{m}$ 以上 $3\mu\text{m}$ 以下である。金属サレン錯体化合物は

自己磁性を有しており、例えば、患部に局所適用された後、外部磁場によって患部に留置させることができる。

[0026] 金属サレン錯体化合物の粒径が $1\mu\text{m}$ 未満であると、外部磁場によって局所に留まるための磁性が低下して、目的患部組織から目的患部組織外の毛細血管に漏えいする可能性がある。したがって、金属サレン錯体化合物が患部に局所適用される場合には、その結晶粒径の下限が $1\mu\text{m}$ であることがよい。 $1\mu\text{m}$ 以上 $3\mu\text{m}$ 以下の結晶粒径を持つ金属サレン錯体化合物は、全体の70%以上であることが好ましい。

[0027] 金属サレン錯体化合物が全身適用を介して患部に到達し、患部で磁場によって留め置かれるようにする用途の下では、金属サレン錯体の結晶粒径は、多くの毛細血管を通過できるように、 $1\mu\text{m}$ 以下であり、かつ、 100nm 以上 500nm 以下の結晶粒径が全体の70%以上であることが好ましい。

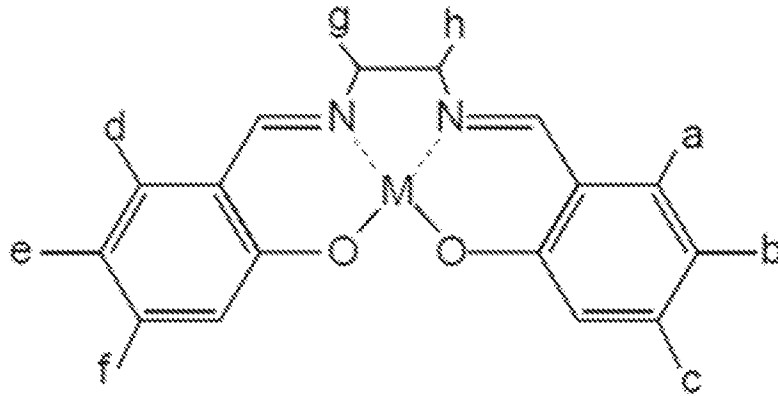
[0028] 金属サレン錯体化合物の粒径が $1\mu\text{m}$ を越えると、金属サレン錯体化合物が毛細血管を通過できないおそれがある。金属サレン錯体化合物の粒径が 100nm 未満であると、磁気誘導に必要な強磁性が十分でない。一方、 500nm を越えると、毛細血管に対する金属サレン錯体化合物の流通性十分でない。粒径が 100nm 以上 500nm 以下の粒子が全体の70%未満でないと、毛細血管の通過のための特性が低い粒子の割合が増加してしまう。粒径は、 200nm 以上 400nm 以下が好ましく、特に、粒径が 250nm 以上 350nm 以下であることが好ましい。

[0029] 本発明の金属サレン錯体化合物は、サレンを配位子とする金属錯体全般をいう。金属錯体の置換体及び誘導体を含む。金属サレン錯体化合物の構造式は下記の(1)式のとおりである。a~hがそれぞれ水素であるか、a~hの少なくとも一つが水素以外の官能基・置換基で置換されてもよい。

[0030] 本発明の金属サレン錯体化合物の誘導体として、例えば、国際公開公報第2010/058280号公報のように、金属サレン錯体化合物又はその置換体が、医薬分子、酵素、抗体などの機能性分子が結合したものを含む。本願の明細書は当該公報の記載内容を全て引用する。医薬分子との複合体における

る、金属サレン錯体化合物の誘導体は、医薬分子を目的の患部組織に誘導或いは局在化させるためのキャリアとして有用である。

[0031] (I)



N,N'-Bis(salicylidene)ethylenediamine metal

(I) 式中の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。

[0032] 本発明の金属サレン錯体化合物の人体又は動物の患部組織への局所適用の好適な形態は患部組織近傍の動脈に対する動注、患部組織自体に対する注射である。その他の局所適用の形態として、軟膏剤、ローション剤、貼付剤など公知の形態を採用することができる。金属サレン錯体化合物を全身適用するための形態は、静脈注射や輸液注射である。金属サレン錯体化合物の注射・輸液剤の代表的処方例は、溶媒は生理食塩水であり、懸濁剤又は乳濁剤を使用してもよい。本発明の金属サレン錯体化合物は、既述の先行技術に記載されているように、好適には、抗癌剤としての用途を有する。その他、既述のとおり他の医薬分子と結合して当該医薬分子のドラッグデリバリーのためのキャリアとして用途、さらに、MRI用診断薬としての用途を有する。

[0033] 本発明の金属サレン錯体化合物を個体（人又は動物）に適用する際、患部器官、患部組織が存在する目的領域に磁場（500 mTから1 T（1000 mT））を供給することにより、金属サレン錯体化合物を目的の患部領域に少なくとも磁気供給の期間誘導或いは留め置くことができる。

発明の効果

[0034] 以上説明したように、本発明によれば、適正な結晶粒径に制御された金属サレン錯体化合物を提供することができる。さらに、本発明によれば、患部組織など目的領域に局所適用可能な金属サレン錯体化合物を提供することができる。さらにまた、本発明によれば、医薬として生体に全身適用されても、磁場によって目的の領域に誘導可能な粒径を持つ金属サレン錯体化合物を提供することができる。さらにまた、本発明によれば、これらの金属サレン錯体化合物の製造方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0035] [図1]本発明の実施例（実施例Ⅰ）に係る鉄サレン錯体化合物の粒径粗大結晶の透過電子顕微鏡写真（長尺方向が1 μm を越える。）である。

[図2]本発明の実施例（実施例ⅠⅠ）に係る鉄サレン錯体化合物結晶の電顕写真である。

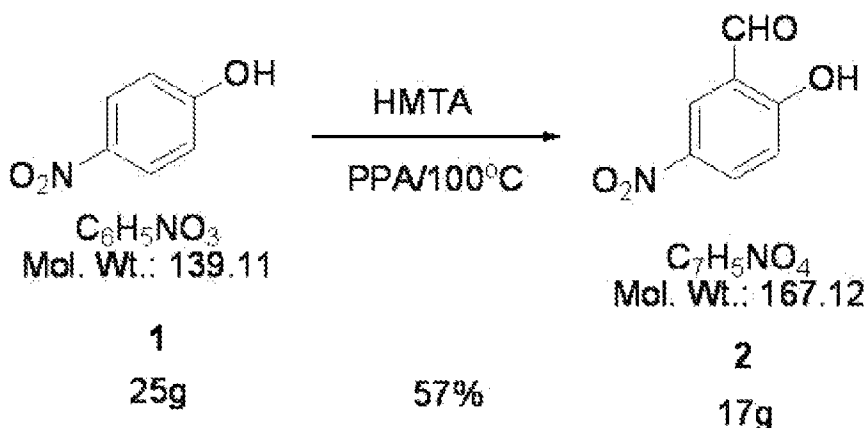
[図3]本発明の実施例（実施例ⅠⅠ）に係る鉄サレン錯体化合物結晶の粒径分布に係るグラフである。

発明を実施するための形態

[0036] （実施例Ⅰ：局所適用される金属サレン錯体化合物（鉄サレン錯体化合物））
（実施例Ⅰ－１：金属サレン錯体化合物の製造）

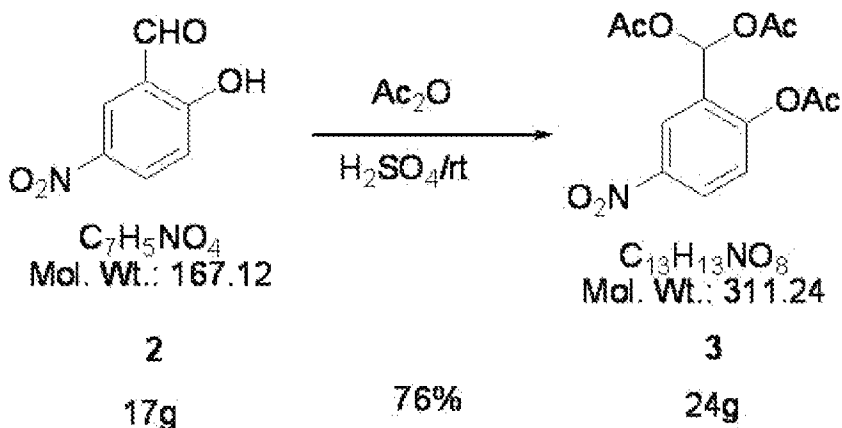
サレン配位子（N,N'-Bis(salicylidene)ethylenediamine）とその誘導体は、相当するサリチルアルデヒドとエチレンジアミンの誘導体の脱水縮心反応によって合成される。得られた配位子は、フェノキシドイオン誘導体とした後あるいは塩基性条件下で金属イオンと反応させることにより、金属サレン錯体に至る。以下詳しく説明する。

[0037] Step 1:



[0038] 4-nitrophenol (25 g, 0.18 mol), hexamethylene tetramine (25 g, 0.18 mol), polyphosphoric acid (200 ml)の混合物を1時間100℃で攪拌した。その後、その混合物を500 mlの酢酸エチルと1 L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、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 で乾燥させた結果、compound 2を17 g (収率57%) 合成できた。

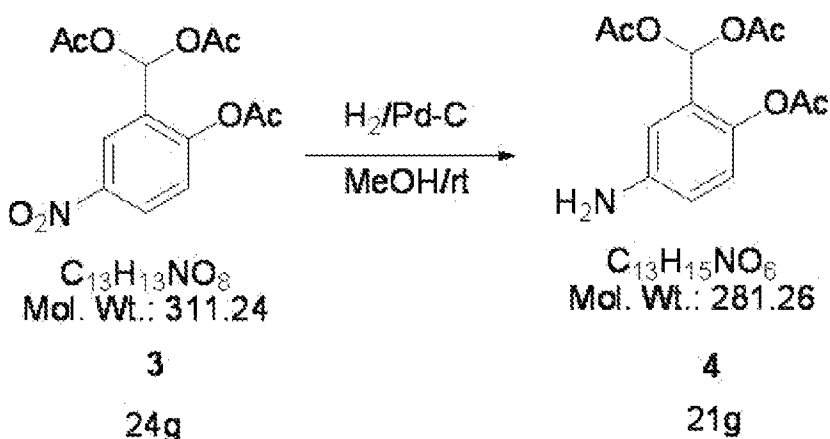
[0039] Step 2:



[0040] Compound 2 (17 g, 0.10 mol) compound 2 (17 g, 0.10 mol), 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

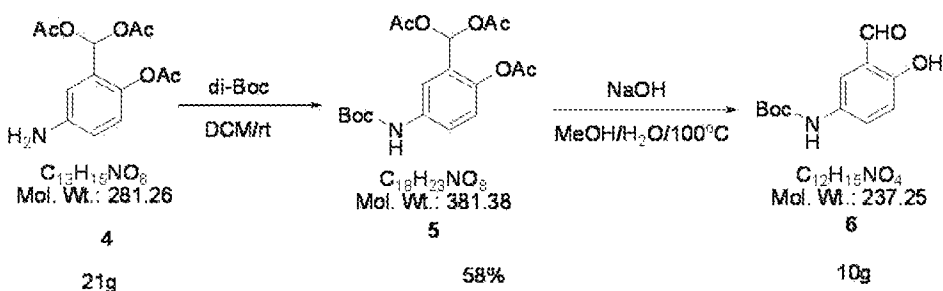
結晶化させたところ、24 g のCompound 3（収率 76%）の白い結晶を得ることができた。

[0041] Step 3:



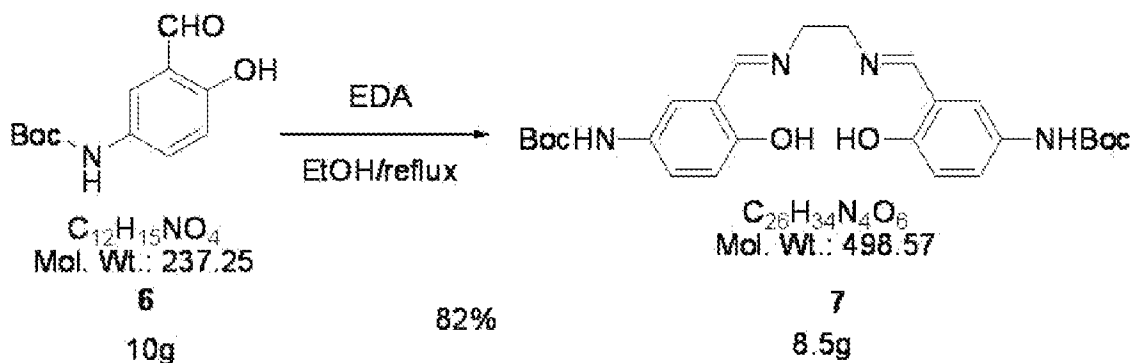
[0042] compound 3（24 g, 77 mmol）とメタノール（500 ml）に10%のパラジウムを担持したカーボン（2.4 g）の混合物を一晩 1.5 気圧の水素還元雰囲気中で還元した。終了後、フィルターでろ過したところ茶色油状の compound 4（21 g）を合成できた。

[0043] Step 4, 5:



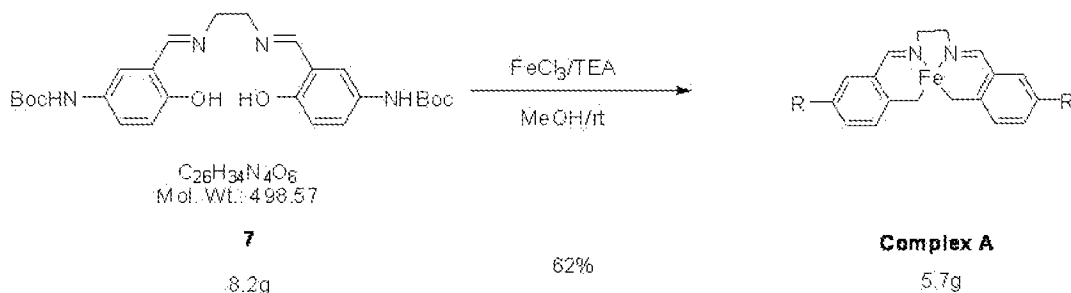
[0044] 無水ジクロロメタン(DCM)（200 ml）にcompound 4（21 g, 75 mmol）, di(tert-butyl) dicarbonate（18 g, 82 mmol）を窒素雰囲気で一晩攪拌した。得られた溶液を真空中で蒸発させた後、メタノール（100 ml）で溶解させた。その後、水酸化ナトリウム（15 g, 374 mmol）と水（50 ml）を加え、5時間還流させた。その後冷却し、フィルターでろ過し、水で洗浄後、真空中で乾燥させたところ茶色化合物が得られ。得られた化合物は、シリカゲルを使ったフラッシュクロマトグラフィーを2回行うことで、10 g のcompound 6（収率 58%）が得られた。

[0045] Step 6:



[0046] 無水エタノール 400 ml の中に 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、200 ml のエタノールで洗浄しフィルターをかけ、真空で乾燥させたところ compound 7 (サレン) が 8.5 g (収率 82%) を合成できた。

[0047] Step 7:



[0048] 無水メタノール (50 ml) の中に compound 7 (8.2 g, 16 mmol)、triethylamine (22 ml, 160 mmol) を入れ、10 ml メタノールの中に FeCl_3 (2.7 g, 16 mmol) を加えた溶液を窒素雰囲気下で混合した。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。得られた化合物を 80℃ まで加熱し、次いで、室温になるまで空冷するなどの徐冷処置 (例えば、10 時間～12 時間) の後ろ過し、濾過された結晶を真空中で乾燥させた。得られた結晶をジクロロメタン 400 ml と、塩性溶液 (テトラヒドロフラン) とで、それぞれ 2 回洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させ、さらに、真空中で乾燥させたところ complex A (鉄サレン錯体化合物

(a～hが全てHである。))を得た。この化合物をジエチルエーテルとパラフィンの溶液中で再結晶させ、結晶を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complex A 5.7 g (収率62%)を得た。再結晶も既述と同様に徐冷条件下で行われる。なお、Step 7の反応を加熱下で行ってもよい。この場合、得られた化合物の加熱は不要である。

[0049] 鉄サレン錯体化合物以外の金属錯体を用いる場合には、 FeCl_3 の代わりに鉄以外の金属の塩化物 MCl_3 を利用すればよい。なお、鉄サレン錯体化合物以外のMnサレン錯体、Crサレン錯体、Coサレン錯体に、外部磁場によって誘導できる程度の磁性があることは、本願出願人の特願2009-177112号において示されたとおりである。そして、金属鉄サレン錯体化合物などが抗腫瘍作用を有することも特開2009-173631号公報において明らかである。これら従来出願の内容を本願において援用する。

[0050] (実施例1-2: 粒径の測定)

次に、再結晶化後の結晶粒の粒径の測定を行う。まず、結晶を2 g程度計量し、乳鉢で約30分すりつぶす。すりつぶしたものを回収し、重量を再度計量して、溶媒(生理食塩水)の希釈量を決定し、この希釈量の溶媒で希釈する。その際の、結晶粒の濃度は、20 mMである。

[0051] 次に、溶液を50 mlチューブに移し、溶媒20 mlを入れ、超音波で粉砕する。これを、肉眼的に粒が見えなくなるまで攪拌しながら行う。次に、正確な希釈量(実際に静脈注射する濃度: 9.25 mM)に薄め、40 μm のcell strainer (BD Falcon)を用い、濾過をする。

[0052] 濾過した結果得られた結晶粒の粒径の測定は電顕画像を用いて行った。使用装置及び条件等は次の通りである。

[0053] 装置: 透過型電子顕微鏡(日立製 H-7100FA)

条件: 加速電圧 100 kV

試料調整: 分散法(乳鉢ですりつぶした後、純粋を加えTEMでグリッドに分散させた) 粒度分布測定ソフトウェア: Image-Pro plus (Media Cybernetics, MD, U.S.A.)

測定対象：TEM写真における鉄サレン錯体化合物分子のトレース像

[0054] 結晶及び再結晶を空冷で行い、粒径を測定した（サンプル数140）。その結果、平均粒径は450nmであり、標準偏差は360であった。図1は代表的サンプルの電顕写真である。これによれば、粒径が1 μ mを越える結晶が存在し、かつ、粒径が1 μ m以上3 μ m以下の粒子が全体の70%（粒子の数の頻度の割合として）以上であることが確認できた。結晶は針状を呈していた。

[0055] （実施例1-3：磁性の確認）

実施例1-1で得られた粒径の結晶が、強磁性を持つことを確認した。実施例1-1で得られた粒径の結晶について、Quantum Design MPMS7を用いて磁場-磁化曲線を測定したところ、-268℃から37℃まで強磁性体特有のヒステリシスループが現れ強磁性体であることを確認した。

[0056] 次に、丸型シャーレの中にメラノーマ細胞（clone M3）を細胞培養し、そのあと鉄サレンを均等にふりかけた。その後、磁束密度240mTのボタン磁石をシャーレの下に24時間おいた。その結果、ボタン磁石の縁に沿って、メラノーマ細胞が死滅しているのが確認された。

[0057] （実施例1-4：病態組織に対する局所適用）

ウサギの大腿部にウサギ由来の扁平上皮癌（VX2）を移植し、2から3週間かけて生着した。その後、透過電子顕微鏡で確認された粒径1500nm（1.5 μ m）の粗大粒径の鉄サレン錯体化合物を、生理食塩水を用いて濃度100 μ Mで希釈し、5mg/kg量を、カテーテルを用いて動脈注射を行った。動注は大腿部動脈から行った。その詳細は、日本医学放射学会、50（4）、426-428、1990に従った。投与を開始して7日後、鉄サレン錯体化合物を動注しない群では、腫瘍の体積が当初の約2倍となったが、鉄サレン錯体化合物を動注した群では、腫瘍の体積が治療前に対して20%まで縮小されることが確認された。動脈注射時には、他の臓器に薬剤が回らないように磁束密度600mTの永久磁石で鉄サレン錯体を患部に留めた。鉄サレン錯体が癌組織にとどまっていることは、患部から細胞切片を採取

して確認した。染色の方法は、シグマ製 Prussian blue (ferric hexacyano ferrate and hydrochloric acid)を用いた。

[0058] (実施例 11 : 全身適用金属サレン錯体化合物 (鉄サレン錯体化合物))

(実施例 11-1 : 金属サレン錯体化合物の製造)

実施例 1-1 では、Step 7 において、冷却を、「室温になるまで空冷するなどの徐冷処置 (例えば、10 時間～12 時間)」なる形態で実施したが、本実施例では、冷却を、「室温水又は氷水による水冷等の急冷 (冷却速度 : 10-30℃/分)」で行った。その他の実施内容は、実施例 1 の場合と同じである。

[0059] (実施例 11-2 : 粒径の測定)

測定のサンプル数を 436 とした。それ以外の測定のための処理は実施例 1-2 と同様である。各サンプルについて 2 回結晶粒径を測定した。その結果、平均粒径は 300 nm であり、標準偏差は 300 であった。図 2 は、代表的サンプルの電顕写真である。図 3 は粒径分布である。図 3 によれば、粒径が 1 μm 以下であり、かつ、粒径が 100 nm 以上 500 nm 以下の粒子が全体の 70% 以上であることが確認できた。結晶は針状を呈していた。

[0060] (実施例 11-3 : 磁性の確認)

実施例 11-1 で得られた粒径の結晶が、強磁性を持つことが、実施例 1-2 と同様の手法によって確認された。メラノーマ細胞に対する効果も実施例 1-2 と同様であった。

[0061] (実施例 11-4 : 毛細血管の通過性)

実施例 11-1 で得られた鉄サレン錯体は閉塞しない。生理食塩水に溶かした 9.25 mM の濃度の鉄サレンをマウスの尾静脈に投与しても血管閉塞は起こらない。結晶粒径が 10 μm の鉄サレン錯体化合物 (生理食塩水に溶かした 9.25 mM 濃度) をマウスの尾静脈に投与すると 5 秒後に肺にて血管閉塞が明らかに生じた。

[0062] (比較例 1 : 磁性の確認)

約 50 nm の粒径の鉄サレン錯体を Quantum Design MPMS 7 を用いて磁場

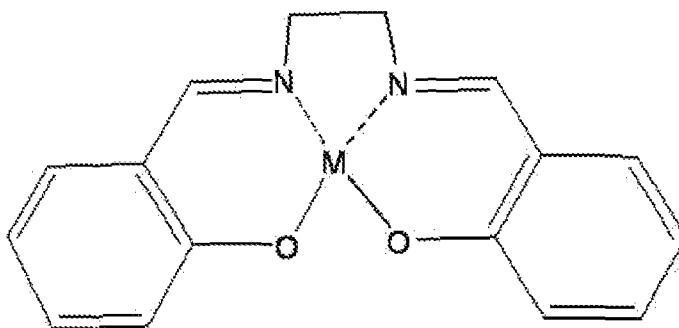
一磁化曲線を測定したところ、 -268°C から 37°C まで超常磁性体特有のヒステリシスループが現れ超常磁性体であることを確認した。

[0063] 以上、好適な実施形態について説明したが、鉄以外の金属サレン錯体化合物も同様な結果を得ることができる。さらに、「結晶粒径」とは結晶の直径であり、また、金属サレン錯体化合物の複数の粒子の各粒径値について平均値、標準偏差など数学的、統計的な処理を行った後の値でもよい。本発明において、磁性医薬とは、既述の金属サレン錯体化合物自体、あるいは、金属サレン錯体の置換体、あるいは、その誘導体をいう。磁性医薬は、有効成分であるサレン錯体化合物が抗腫瘍効果等の薬理効果を発揮する上で必要な濃度を含有する。

請求の範囲

- [請求項1] 結晶粒径が8 μm 以下である、金属サレン錯体化合物。
- [請求項2] 前記結晶粒径が1 μm 以上である、請求項1記載の金属サレン錯体化合物。
- [請求項3] 前記結晶粒径が1 μm 以下であり、かつ、100 nm以上500 nm以下の結晶粒径が全体の70%以上である、請求項1記載の金属サレン錯体化合物。
- [請求項4] 下記構造式(1)の化合物からなる、請求項1乃至3のいずれか1項記載の金属サレン錯体化合物。

(1)



N,N'-Bis(salicylidene)ethylenediamine metal

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5] 請求項1乃至3の何れか1項記載の金属サレン錯体化合物を含有し、生体に適用された後、外部磁場によって前記生体の患部組織に供給される磁性医薬。
- [請求項6] 請求項2記載の金属サレン錯体化合物を含有し、生体の患部組織に局所適用され、外部磁場によって前記患部組織に留置される磁性医薬。
- [請求項7] 請求項3記載の金属サレン錯体化合物を含有し、生体に全身適用された後、外部磁場によって前記生体の患部組織に誘導される、請求項3記載の磁性医薬。

- [請求項8] 抗腫瘍効果を有する請求項5乃至7の何れか1項記載の磁性医薬。
- [請求項9] 金属サレン錯体化合物を急冷条件下で結晶化する、金属サレン錯体化合物の製造方法。
- [請求項10] サレンに金属化合物を反応させ、次いで、加熱状態の反応物を急冷することにより前記金属サレン錯体の結晶粒子を得る、請求項9記載の金属サレン錯体化合物の製造方法。