

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年12月21日(2017.12.21)

【公表番号】特表2016-540828(P2016-540828A)

【公表日】平成28年12月28日(2016.12.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-070

【出願番号】特願2016-553260(P2016-553260)

【国際特許分類】

C 0 7 C 337/08 (2006.01)  
A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
A 6 1 P 39/02 (2006.01)  
A 6 1 P 21/02 (2006.01)  
A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
A 6 1 P 27/12 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
A 6 1 P 25/08 (2006.01)  
A 6 1 P 27/06 (2006.01)  
A 6 1 P 7/00 (2006.01)  
A 6 1 P 7/04 (2006.01)  
A 6 1 P 25/14 (2006.01)  
A 6 1 P 9/08 (2006.01)  
A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
A 6 1 P 25/18 (2006.01)  
A 6 1 P 31/04 (2006.01)  
A 6 1 P 33/06 (2006.01)  
A 6 1 P 17/02 (2006.01)  
A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
A 6 1 P 7/06 (2006.01)  
A 6 1 K 33/30 (2006.01)  
A 6 1 K 33/34 (2006.01)  
A 6 1 K 47/20 (2006.01)  
A 6 1 K 47/12 (2006.01)  
A 6 1 K 47/22 (2006.01)  
A 6 1 K 47/18 (2006.01)  
A 6 1 K 47/16 (2006.01)  
C 0 7 C 59/265 (2006.01)  
C 0 7 C 59/105 (2006.01)  
C 0 7 C 229/36 (2006.01)  
C 0 7 C 229/08 (2006.01)  
C 0 7 C 323/58 (2006.01)  
C 0 7 C 319/22 (2006.01)  
C 0 7 C 227/18 (2006.01)  
C 0 7 C 51/02 (2006.01)  
C 0 7 C 233/65 (2006.01)

**C 0 7 C 323/52 (2006.01)**  
**C 0 7 C 319/20 (2006.01)**  
 C 0 7 F 1/08 (2006.01)  
 C 0 7 F 3/06 (2006.01)

## 【 F I 】

C 0 7 C 337/08  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 39/02  
 A 6 1 P 21/02  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 27/12  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 0 1  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 43/00  
 A 6 1 P 25/08  
 A 6 1 P 27/06  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 P 7/04  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 9/08  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 33/06  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 7/06  
 A 6 1 K 33/30  
 A 6 1 K 33/34  
 A 6 1 P 9/10 1 0 3  
 A 6 1 K 47/20  
 A 6 1 K 47/12  
 A 6 1 K 47/22  
 A 6 1 K 47/18  
 A 6 1 K 47/16  
 C 0 7 C 59/265  
 C 0 7 C 59/105  
 C 0 7 C 229/36  
 C 0 7 C 229/08  
 C 0 7 C 323/58  
 C 0 7 C 319/22  
 C 0 7 C 227/18  
 C 0 7 C 51/02  
 C 0 7 C 233/65  
 C 0 7 C 323/52

C 0 7 C 319/20  
 C 0 7 F 1/08 C S P D  
 C 0 7 F 3/06

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年11月9日(2017.11.9)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

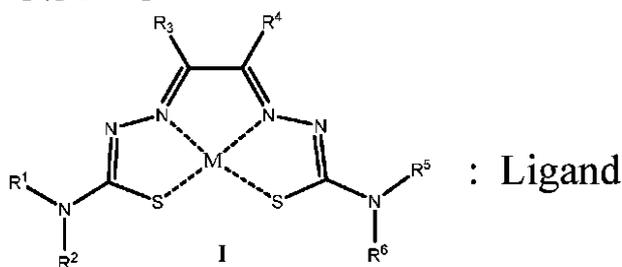
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物と配位子との非共有結合性誘導体(NCD)：

【化20】



非共有結合性誘導体

(式中、

Mは、Fe、ZnまたはCuであり、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'<sup>7</sup>C(O)-および置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')-、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、-NH(R<sup>7</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-COOH、-COR<sup>7</sup>、-COOR<sup>7</sup>、-CONHR<sup>7</sup>、-CSNHR<sup>7</sup>、-S(O)R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、H、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、置換または非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'<sup>7</sup>C(O)-および置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')-であるが、またはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5または

6員の炭素環式環を形成し、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'C(O)-および置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')-、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、-NH(R<sup>7</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-COOH、-COR<sup>7</sup>、-COOR<sup>7</sup>、-CONHR<sup>7</sup>、-CSNHR<sup>7</sup>、-S(O)R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいか、または

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>7</sup>はそれぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアシルからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

R<sup>8</sup>はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

R'およびR''は、HおよびC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

mは、1、2、3、4、5および6からなる群から選択される整数であり、

Ligandは、配位子、共添加物、共形成体、配位性部分、または該式Iの化合物と錯体を形成して該非共有結合性誘導体を形成する化合物である)、およびその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項2】

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'C(O)-および置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')-であるか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5または6員の炭素環式環を形成し、

R<sup>1</sup>がHであり、R<sup>2</sup>が、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'C(O)-および置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')-からなる群から選択され、

R<sup>5</sup>がHであり、R<sup>6</sup>が、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'C(O)-および置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')-からなる群から選択される、

請求項 1 に記載の N C D。

【請求項 3】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルであるか、または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C<sub>6</sub> シクロヘキシル基を形成し、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル-p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル-p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> および -C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル-モルホリノからなる群から独立して選択される、請求項 1 に記載の N C D。

【請求項 4】

前記 L i g a n d が、

a) アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸、

b) アラニンエチルエステル、アルギニンエチルエステル、アルギニンメチルエステル、システインエチルエステル、シスチンジメチルエステル、グリシンエチルエステル、フェニルアラニンエチルエステル、チロシンエチルエステル、L-チロシンメチルエステル、チロシンメチルエステルおよびトリプトファンエチルエステルからなる群から選択される、アミノ酸のエステル、

c) ジペプチド、

d) クエン酸、チオジプロピオン酸、グルコン酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、クエン酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、アジピン酸、trans-アコニット酸、安息香酸、カプリル酸、尿酸、コール酸、酒石酸、リノール酸、ニコチン酸、オレイン酸、ペクチニン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ソルビン酸、ステアリン酸からなる群から選択される有機カルボン酸、ジカルボン酸またはポリカルボン酸

e) グルコース、ラクトース、マルトース、スクロース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、リボースおよびソルボースからなる群から選択される単糖類または二糖類、ならびに

f) 2-ピロリジノン、カフェイン、サッカリン、N, N, N', N' -テトラブチルテレフタルアミド、N, N, N', N' -テトラエチルテレフタルアミド、N, N, N', N' -テトラプロピルテレフタルアミド、ウレア、プロピレングリコール、ナイアシンアミド(ニコチンアミド)、ピリドキシン、リボフラビン、チアミン(thiamin)(チアミン(thiamine))および酢酸アルファ-トコフェロール(酢酸ビタミン E) からなる群から選択される有機化合物

からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の N C D。

【請求項 5】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、C<sub>6</sub> シクロヘキシル基を形成し、

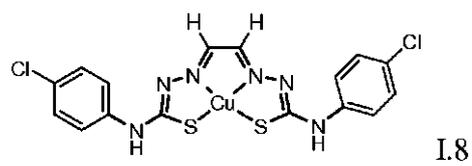
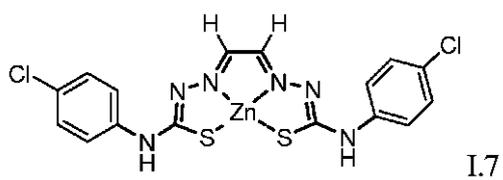
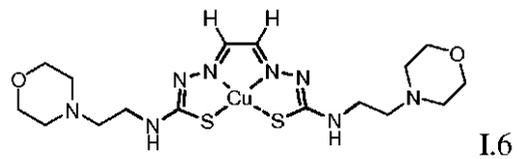
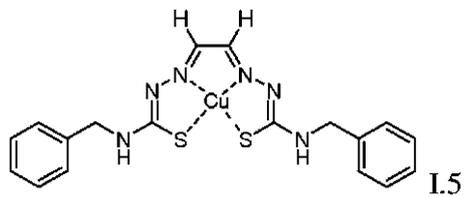
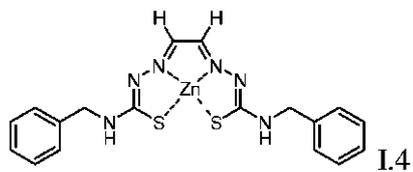
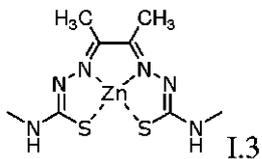
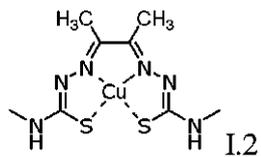
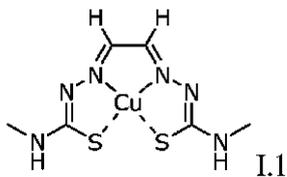
R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル-p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル-p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> および -C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル-モルホリノからなる群から独立して選択される、

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の N C D。

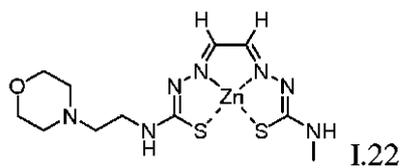
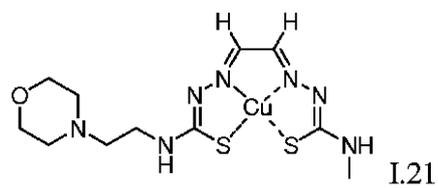
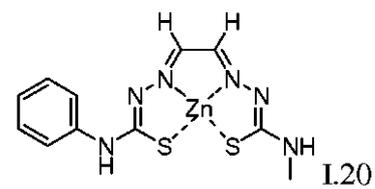
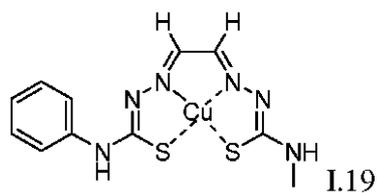
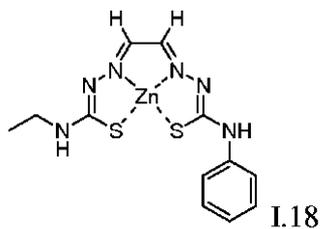
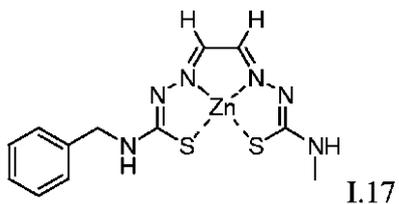
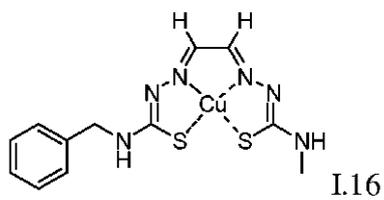
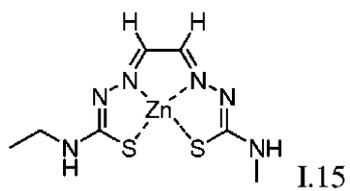
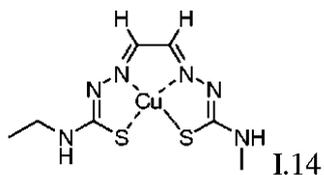
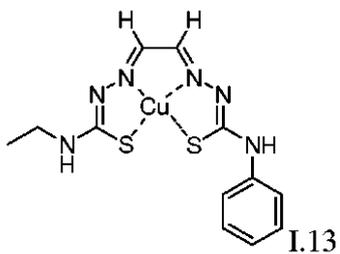
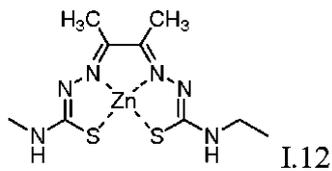
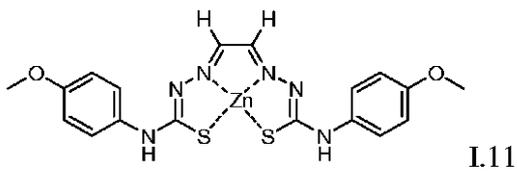
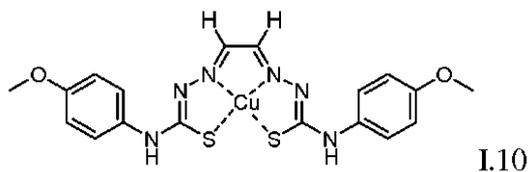
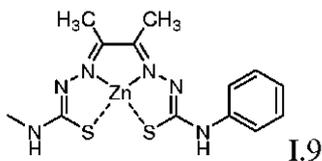
【請求項 6】

前記式 I の前記化合物が、I . 1 ~ I . 3 1 :

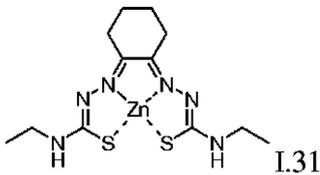
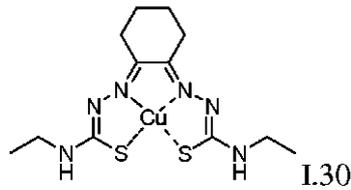
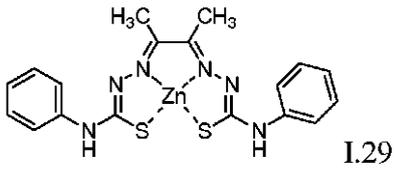
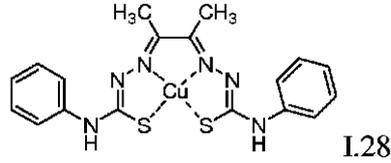
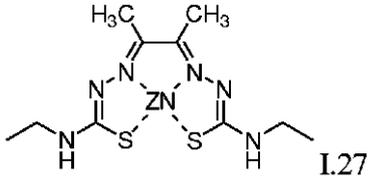
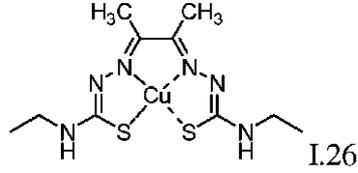
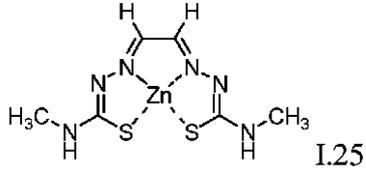
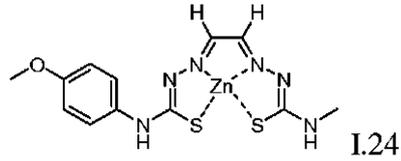
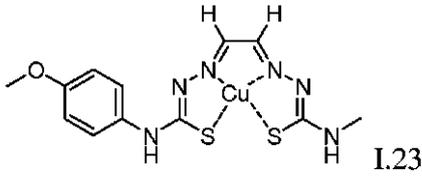
## 【化 2 1】



## 【化 2 2】



## 【化 2 3】

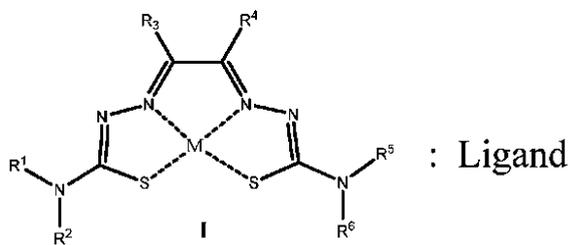


からなる群から選択される、請求項 1 に記載の NCD。

## 【請求項 7】

式 I a の化合物とメタル化 Ligand との非共有結合性誘導体 (NCD) :

## 【化 2 4】

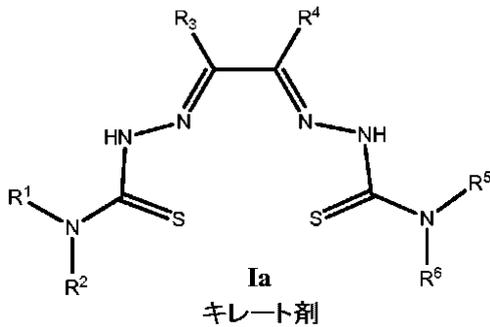


非共有結合性誘導体

(式中、

該式 I a の化合物は、

## 【化25】



であり、

メタル化 L i g a n d は、L i g a n d の金属塩であり、該金属は、F e、Z n および C u からなる群から選択され、

L i g a n d は、配位子、共添加物、共形成体、配位性部分、または有機化合物であり、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C ( O ) -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S ( O )<sub>1</sub> -<sub>2</sub> -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル N R ' C ( O ) - および置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C ( N R " ) -、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、- N H ( R<sup>7</sup> )、- N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- C O O H、- C O R<sup>7</sup>、- C O O R<sup>7</sup>、- C O N H R<sup>7</sup>、- C S N H R<sup>7</sup>、- S ( O ) R<sup>7</sup>、- S ( O )<sub>2</sub> R<sup>7</sup>、- C ( O ) N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub> および - ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> R<sup>8</sup> からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換または非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換または非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C ( O ) -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S ( O )<sub>1</sub> -<sub>2</sub> -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル N R ' C ( O ) - および置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C ( N R " ) - であるが、または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 または 6 員の炭素環式環を形成し、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C ( O ) -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S ( O )<sub>1</sub> -<sub>2</sub> -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル N R ' C ( O ) - および置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C ( N R " ) -、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、- N H ( R<sup>7</sup> )、- N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- C O O H、- C O R<sup>7</sup>、- C O O R<sup>7</sup>、- C O N

$HR^7$ 、 $-CSNHR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$  および  $-(CH_2)_mR^8$  からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

$R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

$R^7$  はそれぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアシルからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$R^8$  はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$R'$  および  $R''$  は、H および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

m は、1、2、3、4、5 および 6 からなる群から選択される整数である)、およびその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 8】

前記メタル化 Ligand がグルコン酸金属塩であり、該金属が、Fe、Cu または Zn からなる群から選択される、請求項 7 に記載の NCD。

#### 【請求項 9】

$R^3$  および  $R^4$  が、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換もしくは非置換  $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C(O)-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $NR'C(O)-$  および置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C(NR'')$  - であるか、または  $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 または 6 員の炭素環式環を形成し、

$R^1$  が H であり、 $R^2$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換または非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換  $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-$ ヘテロシクリル、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C(O)-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $NR'C(O)-$  および置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C(NR'')$  - からなる群から選択され、

$R^5$  が H であり、 $R^6$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換または非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換  $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-$ ヘテロシクリル、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C(O)-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $NR'C(O)-$  および置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C(NR'')$  - からなる群から選択される、請求項 8 に記載の NCD。

#### 【請求項 10】

$R^1$  が H であり、

$R^2$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^3$  および  $R^4$  がメチルであり、

$R^5$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^6$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、

請求項 9 に記載の NCD。

#### 【請求項 11】

前記式 Ia の化合物が  $ATSMH_2$  であり、前記グルコン酸金属塩がグルコン酸銅 (I

I) またはグルコン酸亜鉛 ( I I ) である、請求項 9 に記載の N C D。

【請求項 1 2】

場合により、単一立体異性体またはその立体異性体の混合物の形態にある、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の N C D またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

治療有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の N C D、および薬学的に許容される添加剤または塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

哺乳動物における状態を処置または予防するための、治療有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の N C D または請求項 1 3 に記載の医薬組成物を含む組成物であって、金属送達が該状態を予防、軽減または緩和することができる、組成物。

【請求項 1 5】

前記状態が、アドリアマイシン誘発性心筋症；A I D S 認知症および H I V - 1 誘発性神経毒性；アルツハイマー病；急性間欠性ポルフィリン症；アルツハイマー病 ( A D ) ；筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) ；アテローム性動脈硬化；白内障；脳虚血；脳性麻痺；脳腫瘍；化学療法誘発性臓器損傷；シスプラチン誘発性腎毒性；冠動脈バイパス手術；クロイツフェルト - ヤコブ病および「狂牛」病に関連するその新変種；糖尿病性神経障害；ダウン症候群；溺水；てんかんおよび外傷後てんかん；フリードライヒ運動失調症；前頭側頭型認知症；緑内障；糸球体症；ヘモクロマトーシス；血液透析；溶血；溶血性尿毒症症候群 ( ワイル病 ) ；メンケス病；出血性脳卒中；ハレルフォルデン - スパッツ病；心臓発作および再灌流傷害；ハンチントン病；レビー小体病；間欠性跛行；虚血性脳卒中；炎症性腸疾患；黄斑変性；マラリア；メタノール誘発性毒性；髄膜炎 ( 無菌性および結核性 ) ；運動ニューロン疾患；多発性硬化症；多系統萎縮症；心筋虚血；新形成；パーキンソン病；周産期仮死；ピック病；進行性核上麻痺 ( P S P ) ；放射線療法誘発性臓器損傷；血管形成術後再狭窄；網膜症；老人性認知症；統合失調症；敗血症；敗血症性ショック；海綿状脳症；クモ膜下出血 / 脳血管痙攣；硬膜下血腫；神経外科を含めた外科手術による外傷；サラセミア；一過性脳虚血発作 ( T I A ) ；移植；血管性認知症；ウイルス性髄膜炎；ウイルス性脳炎；神経障害、腸性肢端皮膚炎；レビー小体を伴う認知症；タウオパシー；軽度認知障害 ( M C I ) ；運動ニューロン疾患 ( M N D ) およびプリオン病からなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記状態が、アルツハイマー病 ( A D ) 、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) 、メンケス病、多発性硬化症、神経障害、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、前頭側頭型認知症、腸性肢端皮膚炎、レビー小体を伴う認知症、タウオパシー、軽度認知障害 ( M C I ) 、進行性核上麻痺 ( P S P ) および運動ニューロン疾患 ( M N D ) およびプリオン病からなる群から選択される神経変性疾患である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記 L i g a n d が、

a) アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸、

b) アラニンエチルエステル、アルギニンエチルエステル、アルギニンメチルエステル、システインエチルエステル、シスチンジメチルエステル、グリシンエチルエステル、フェニルアラニンエチルエステル、チロシンエチルエステル、L - チロシンメチルエステル、チロシンメチルエステルおよびトリプトファンエチルエステルからなる群から選択される、アミノ酸のエステル、

c) ジペプチド、

d) クエン酸、チオジプロピオン酸、グルコン酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、クエン酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、アジピン酸、t r a n s - アコニット酸、安息香酸

、カプリル酸、尿酸、コール酸、酒石酸、リノール酸、ニコチン酸、オレイン酸、ペクチン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ソルビン酸、ステアリン酸からなる群から選択される有機カルボン酸、ジカルボン酸またはポリカルボン酸

e) グルコース、ラクトース、マルトース、スクロース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、リボースおよびソルボースからなる群から選択される単糖類または二糖類、ならびに

f) 2 - ピロリジノン、カフェイン、サッカリン、N, N, N', N' - テトラブチルテレフタルアミド、N, N, N', N' - テトラエチルテレフタルアミド、N, N, N', N' - テトラプロピルテレフタルアミド、ウレア、プロピレングリコール、ナイアシンアミド (ニコチンアミド)、ピリドキシン、リボフラビン、チアミン (thiamin) (チアミン (thiamine)) および酢酸アルファ - トコフェロール (酢酸ビタミン E) からなる群から選択される有機化合物

からなる群から選択される、請求項 15 または 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub> - 3 アルキルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、C<sub>6</sub> シクロヘキシル基を形成し、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、- C<sub>6</sub> H<sub>5</sub>、p - Cl - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub>、p - MeO - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub>、- C<sub>1</sub> - 2 アルキル - C<sub>6</sub> H<sub>5</sub>、- C<sub>1</sub> - 2 アルキル - p - Cl - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub>、- C<sub>1</sub> - 2 アルキル - p - MeO - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> および - C<sub>1</sub> - 2 アルキル - モルホリノからなる群から独立して選択される、

請求項 14 から 17 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

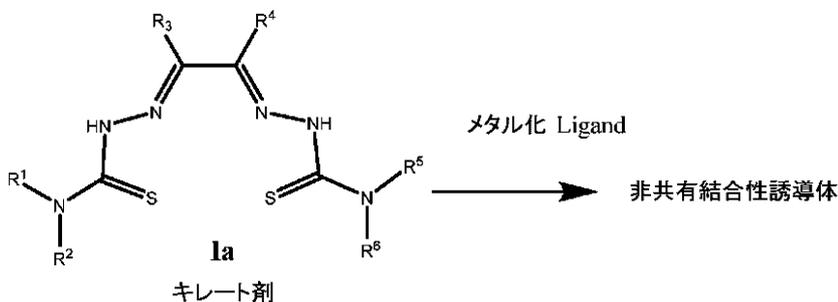
前記式 I の化合物が、I . 1 ~ I . 31 からなる群から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 20】

被験体における状態を処置または予防するための組成物であって、金属送達が該状態を予防、軽減または緩和することができ、該状態が、タウ関連性障害、酸化ストレスにより引き起こされるかまたはそれに関連する障害、および A ベータ関連性障害からなる群から選択され、該組成物が、金属キレートの非共有結合性誘導体 (NCD) を含む治療有効量の錯体を含み、該 NCD が、式 I a の化合物であるキレート剤と、メタル化 Ligand

:

【化 26】



(式中、

メタル化 Ligand は、Ligand の金属塩であり、該金属は、Fe、Zn および Cu からなる群から選択され、

Ligand は、配位子、共添加物、共形成体、配位性部分、または有機化合物であり、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もし

くは非置換ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル  $C(O)-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル  $NR' C(O)-$  および置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$ アルコキシ  $C(NR'')-$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、 $-NH(R^7)$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONHR^7$ 、 $-CSNHR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$  および  $-(CH_2)_m R^8$  からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して、H、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換または非置換  $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキニル、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換  $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換  $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換  $C_5 \sim C_{10}$ アリール、置換または非置換  $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、置換または非置換  $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル  $C(O)-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル  $NR' C(O)-$  および置換または非置換  $C_1 \sim C_6$ アルコキシ  $C(NR'')$  であるか、または  $R^3$  および  $R^4$  は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5または6員の炭素環式環を形成し、

$R^5$  および  $R^6$  は、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換もしくは非置換  $C_5 \sim C_{10}$ アリール、置換もしくは非置換  $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換  $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル  $C(O)-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$ アルキル  $NR' C(O)-$  および置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$ アルコキシ  $C(NR'')$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、 $-NH(R^7)$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONHR^7$ 、 $-CSNHR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$  および  $-(CH_2)_m R^8$  からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

$R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

$R^7$  はそれぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアシルからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$R^8$  はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$R'$  および  $R''$  は、Hおよび  $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

mは、1、2、3、4、5および6からなる群から選択される整数である)、ならびにその薬学的に許容される塩

との反応により形成される、組成物。

【請求項 21】

前記化合物が、式 I a の化合物であり、式中、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C(O) -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S(O)<sub>1-2</sub> -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C(O) - および置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C(NR'') - であるか、または R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 または 6 員の炭素環式環を形成し、

R<sup>1</sup> が H であり、R<sup>2</sup> が、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C(O) -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S(O)<sub>1-2</sub> -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C(O) - および置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C(NR'') - からなる群から選択され、

R<sup>5</sup> が H であり、R<sup>6</sup> が、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C(O) -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S(O)<sub>1-2</sub> -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C(O) - および置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C(NR'') - からなる群から選択される、  
請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記化合物が、式 I a の化合物であり、式中、

R<sup>1</sup> が H であり、

R<sup>2</sup> が、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がメチルであり、

R<sup>5</sup> が、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>6</sup> が、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、

請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記 L i g a n d が、アミノ酸、クエン酸、チオジプロピオン酸、グルコン酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、カフェイン、グルコース、グルタチオン、ラクトース、乳酸、リンゴ酸、マルトース、コハク酸、尿酸、クエン酸、L - チロシンメチルエステル、シスチンジメチルエステルおよびサッカリンからなる群から選択される、請求項 20 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

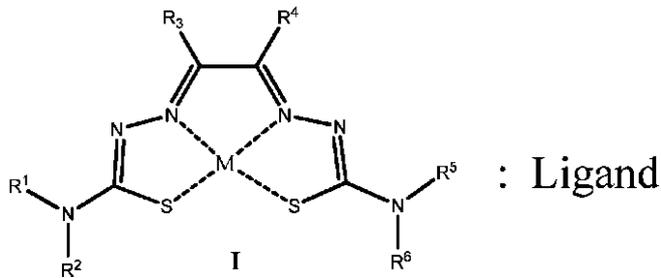
【請求項 24】

前記式 I a の化合物が A T S M H<sub>2</sub> であり、前記メタル化 L i g a n d がグルコン酸銅 ( I I ) またはグルコン酸亜鉛 ( I I ) である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 25】

患者における銅 ( I I ) 錯体または他の二価金属の配位の特徴の診断のための組成物であって、該組成物は、式 I の化合物と L i g a n d との非共有結合性誘導体 ( N C D ) を含み、該組成物は、該患者に投与されることを特徴とし、そして該患者において該錯体の性質が検出されることを特徴とし、  
該 N C D が、

## 【化 27】



非共有結合性誘導体

(式中、

Mは、Cu - 60、Cu - 61、Cu - 62およびCu - 64からなる群から選択される銅同位体であり、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'C(O)-および置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')-、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、-NH(R<sup>7</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-COOH、-COR<sup>7</sup>、-COOR<sup>7</sup>、-CONHR<sup>7</sup>、-CSNHR<sup>7</sup>、-S(O)R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいか、または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、H、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、置換または非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'C(O)-および置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')-であるか、またはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5または6員の炭素環式環を形成し、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'C(O)-および置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')-、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、-NH(R<sup>7</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-COOH、-COR<sup>7</sup>、-COOR<sup>7</sup>、-CONHR<sup>7</sup>、-CSNHR<sup>7</sup>、-S(O)R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>からなる群からそれぞれ独立して選択

され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

$R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

$R^7$  はそれぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアシルからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$R^8$  はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$R'$  および  $R''$  は、H および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

$m$  は、1、2、3、4、5 および 6 からなる群から選択される整数であり、

Ligand は、配位子、共添加物、共形成体、配位性部分、または該式 I の化合物と錯体を形成して該非共有結合性誘導体を形成する有機化合物である)、およびその薬学的に許容される塩である、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

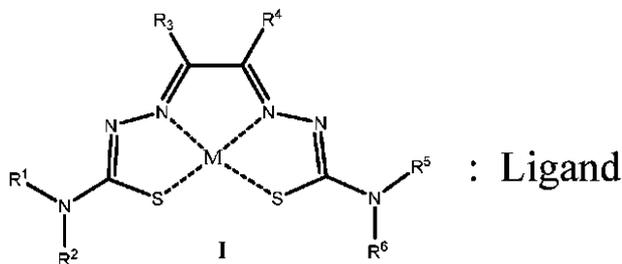
式 I b の化合物の NCD 組成物は、化学量論関係に関わりなく、アミノ酸、アスコルビン酸、カフェイン、クエン酸、グルコース、グルコン酸、グルクロン酸、グルタチオン、ラクトース、乳酸、リンゴ酸、マルトース、サッカリン、コハク酸および尿酸などの、本明細書において開示されている配位子または配位性配位子と共に調製され得る。別の実施形態では、本出願は、NCD、NCD を調製するための様々な方法、および本明細書において提供されているプロセスにより調製される NCD を開示する。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I の化合物と配位子との非共有結合性誘導体 (NCD) :

【化 20】



非共有結合性誘導体

(式中、

M は、Fe、Zn または Cu であり、

$R^1$  および  $R^2$  は、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、置換もしくは非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換もしくは非置換  $C_5 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 -  $C_1$

~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C ( O ) -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S ( O )<sub>1-2</sub> -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C ( O ) - および置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C ( NR'' ) -、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、- NH ( R<sup>7</sup> )、- N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- COOH、- COR<sup>7</sup>、- COOR<sup>7</sup>、- CONHR<sup>7</sup>、- CSNHR<sup>7</sup>、- S ( O ) R<sup>7</sup>、- S ( O )<sub>2</sub> R<sup>7</sup>、- C ( O ) N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub> および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> R<sup>8</sup> からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換または非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換または非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C ( O ) -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S ( O )<sub>1-2</sub> -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C ( O ) - および置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C ( NR'' ) - であるが、または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 または 6 員の炭素環式環を形成し、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C ( O ) -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S ( O )<sub>1-2</sub> -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C ( O ) - および置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C ( NR'' ) -、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、- NH ( R<sup>7</sup> )、- N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- COOH、- COR<sup>7</sup>、- COOR<sup>7</sup>、- CONHR<sup>7</sup>、- CSNHR<sup>7</sup>、- S ( O ) R<sup>7</sup>、- S ( O )<sub>2</sub> R<sup>7</sup>、- C ( O ) N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub> および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> R<sup>8</sup> からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>7</sup> はそれぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアシルからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

R<sup>8</sup> はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

R' および R'' は、H および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

m は、1、2、3、4、5 および 6 からなる群から選択される整数であり、

L i g a n d は、配位子、共添加物、共形成体、配位性部分、または該式 I の化合物と錯体を形成して該非共有結合性誘導体を形成する化合物である)、およびその薬学的に許容される塩。

## (項目2)

$R^3$  および  $R^4$  が、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換もしくは非置換  $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C(O)-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $NR' C(O)-$  および置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C(NR'')$  - であるか、または  $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5または6員の炭素環式環を形成し、

$R^1$  がHであり、 $R^2$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換または非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換  $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-$ ヘテロシクリル、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C(O)-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $NR' C(O)-$  および置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C(NR'')$  - からなる群から選択され、

$R^5$  がHであり、 $R^6$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換または非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換  $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル  $-$ ヘテロシクリル、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C(O)-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $NR' C(O)-$  および置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C(NR'')$  - からなる群から選択される、  
項目1に記載のNCD。

## (項目3)

$R^3$  および  $R^4$  が、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 3$  アルキルであるか、または  $R^3$  および  $R^4$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_6$  シクロヘキシル基を形成し、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ、 $C_1 \sim 3$  アルキル、 $-C_6H_5$ 、 $p-C_1-C_6H_4$ 、 $p-MeO-C_6H_4$ 、 $-C_1 \sim 2$  アルキル  $-C_6H_5$ 、 $-C_1 \sim 2$  アルキル  $-p-C_1-C_6H_4$ 、 $-C_1 \sim 2$  アルキル  $-p-MeO-C_6H_4$  および  $-C_1 \sim 2$  アルキル  $-$ モルホリノからなる群から独立して選択される、項目1に記載のNCD。

## (項目4)

前記 *L i g a n d* が、

a) アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸、

b) アラニンエチルエステル、アルギニンエチルエステル、アルギニンメチルエステル、システインエチルエステル、シスチンジメチルエステル、グリシンエチルエステル、フェニルアラニンエチルエステル、チロシンエチルエステル、L-チロシンメチルエステル、チロシンメチルエステルおよびトリプトファンエチルエステルからなる群から選択される、アミノ酸のエステル、

c) ジペプチド、

d) クエン酸、チオジプロピオン酸、グルコン酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、クエン酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、アジピン酸、*trans*-アコニット酸、安息香酸、カプリル酸、尿酸、コール酸、酒石酸、リノール酸、ニコチン酸、オレイン酸、ペクチニン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ソルビン酸、ステアリン酸からなる群から選択される有機カルボン酸、ジカルボン酸またはポリカルボン酸

e) グルコース、ラクトース、マルトース、スクロース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、リボースおよびソルボースからなる群から選択される単糖類または二糖類、ならびに

f) 2-ピロリジノン、カフェイン、サッカリン、N, N, N', N'-テトラブチルテレフタルアミド、N, N, N', N'-テトラエチルテレフタルアミド、N, N, N'

、N' - テトラプロピルテレフタルアミド、ウレア、プロピレングリコール、ナイアシンアミド (ニコチンアミド)、ピリドキシン、リボフラビン、チアミン (thiamin) (チアミン (thiamine)) および酢酸アルファ - トコフェロール (酢酸ビタミン E) からなる群から選択される有機化合物

からなる群から選択される、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の N C D。

(項目 5)

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、C<sub>6</sub> シクロヘキシル基を形成し、

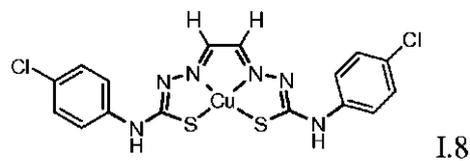
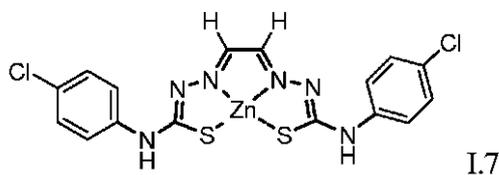
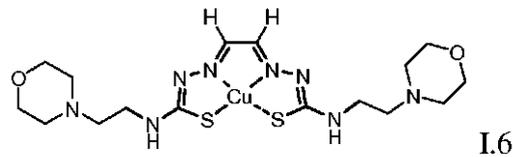
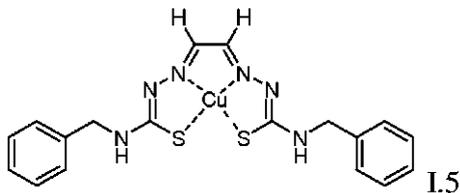
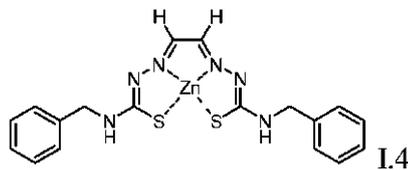
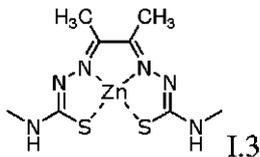
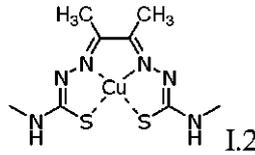
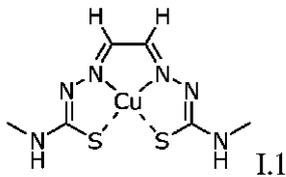
R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ、C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキル、- C<sub>6</sub> H<sub>5</sub>、p - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub>、p - MeO - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub>、- C<sub>1</sub> - <sub>2</sub> アルキル - C<sub>6</sub> H<sub>5</sub>、- C<sub>1</sub> - <sub>2</sub> アルキル - p - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub>、- C<sub>1</sub> - <sub>2</sub> アルキル - p - MeO - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> および - C<sub>1</sub> - <sub>2</sub> アルキル - モルホリノからなる群から独立して選択される、

項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の N C D。

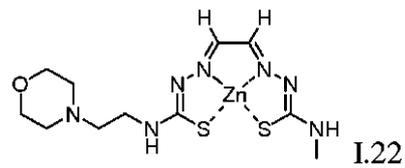
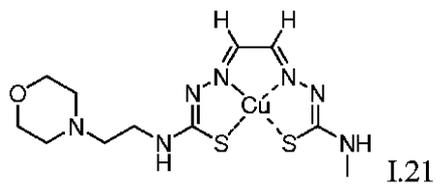
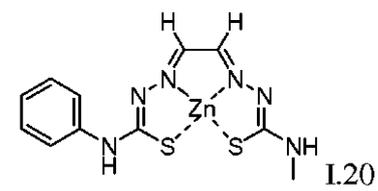
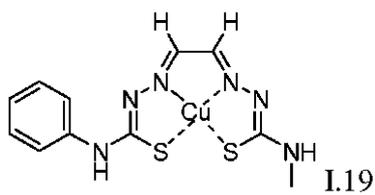
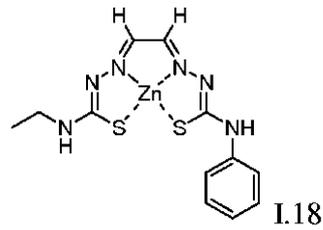
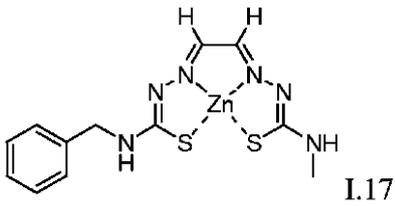
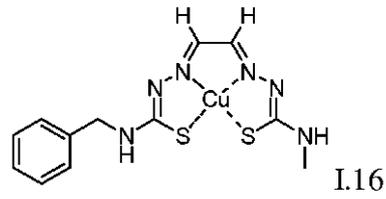
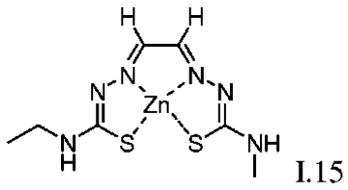
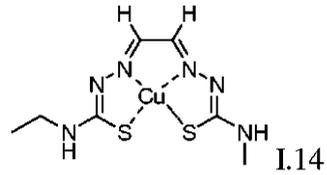
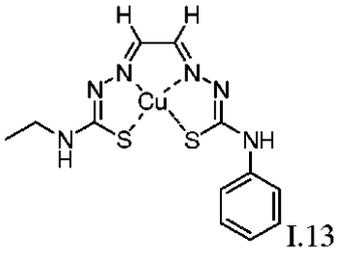
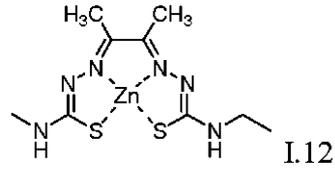
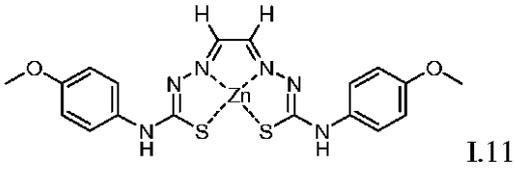
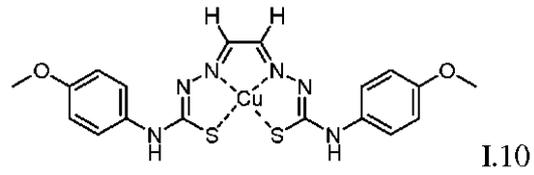
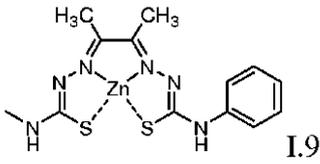
(項目 6)

前記式 I の前記化合物が、I . 1 ~ I . 3 1 :

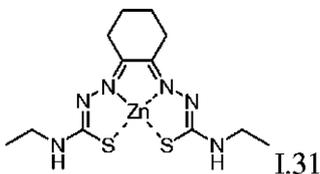
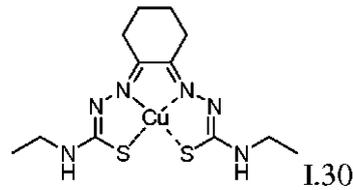
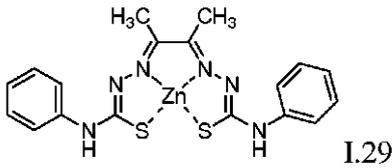
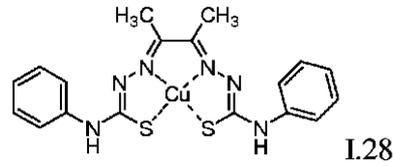
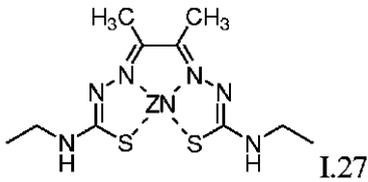
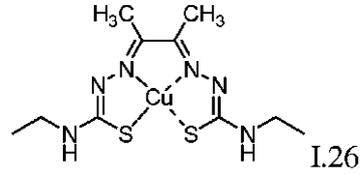
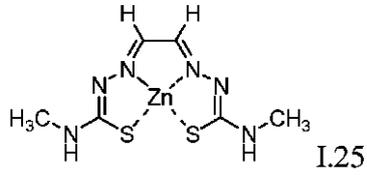
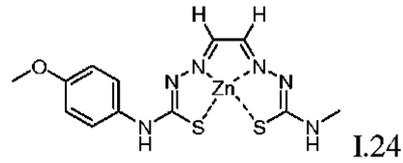
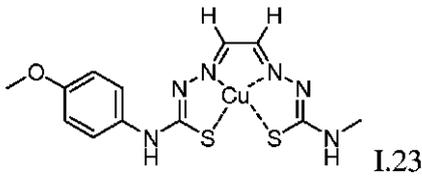
**【化 2 1】**



## 【化 2 2】



## 【化 2 3】

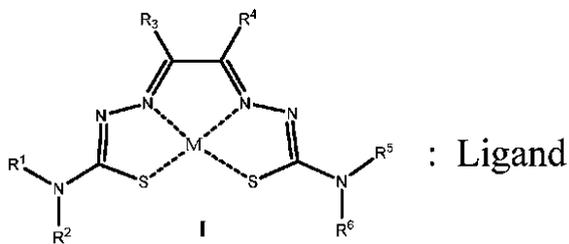


からなる群から選択される、項目 1 に記載の N C D。

( 項目 7 )

式 I a の化合物とメタル化 L i g a n d との非共有結合性誘導体 ( N C D ) :

## 【化 2 4】

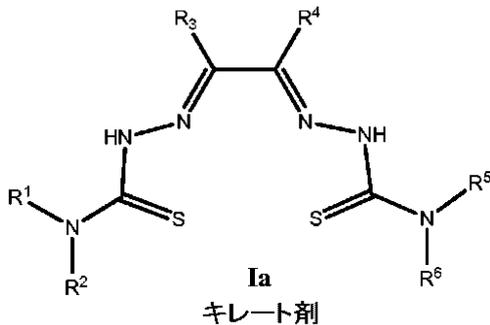


非共有結合性誘導体

( 式中、

該式 I a の化合物は、

## 【化25】



であり、

メタル化 Ligand は、Ligand の金属塩であり、該金属は、Fe、Zn および Cu からなる群から選択され、

Ligand は、配位子、共添加物、共形成体、配位性部分、または有機化合物であり

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C(O)-、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S(O)<sub>1-2</sub>-、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C(O)- および置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C(NR'')-、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、- NH(R<sup>7</sup>)、- N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、- COOH、- COR<sup>7</sup>、- COOR<sup>7</sup>、- CONHR<sup>7</sup>、- CSNHR<sup>7</sup>、- S(O)R<sup>7</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、- C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> および - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>8</sup> からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換または非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換または非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C(O)-、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S(O)<sub>1-2</sub>-、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C(O)- および置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C(NR'')- であるが、または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 または 6 員の炭素環式環を形成し、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C(O)-、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S(O)<sub>1-2</sub>-、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C(O)- および置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C(NR'')-、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、- NH(R<sup>7</sup>)、- N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、- COOH、- COR<sup>7</sup>、- COOR<sup>7</sup>、- CON

$\text{HR}^7$ 、 $-\text{CSNHR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$  および  $-(\text{CH}_2)_m\text{R}^8$  からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

$\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

$\text{R}^7$  はそれぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアシルからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$\text{R}^8$  はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$\text{R}'$  および  $\text{R}''$  は、H および  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

$m$  は、1、2、3、4、5 および 6 からなる群から選択される整数である)、およびその薬学的に許容される塩。

(項目 8)

前記メタル化 *L i g a n d* がグルコン酸金属塩であり、該金属が、Fe、Cu または Zn からなる群から選択される、項目 7 に記載の NCD。

(項目 9)

$\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  が、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$  アリール、置換もしくは非置換  $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル- $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリール、置換もしくは非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル  $\text{C}(\text{O})-$ 、置換もしくは非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル  $\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル  $\text{NR}'\text{C}(\text{O})-$  および置換もしくは非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ  $\text{C}(\text{NR}'')$  - であるか、または  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 または 6 員の炭素環式環を形成し、

$\text{R}^1$  が H であり、 $\text{R}^2$  が、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、置換または非置換  $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$  アリール、置換または非置換  $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル- $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル-ヘテロシクリル、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル  $\text{C}(\text{O})-$ 、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル  $\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ 、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル  $\text{NR}'\text{C}(\text{O})-$  および置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ  $\text{C}(\text{NR}'')$  - からなる群から選択され、

$\text{R}^5$  が H であり、 $\text{R}^6$  が、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、置換または非置換  $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$  アリール、置換または非置換  $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル- $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル-ヘテロシクリル、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル  $\text{C}(\text{O})-$ 、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル  $\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ 、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル  $\text{NR}'\text{C}(\text{O})-$  および置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ  $\text{C}(\text{NR}'')$  - からなる群から選択される、項目 8 に記載の NCD。

(項目 10)

$\text{R}^1$  が H であり、

$\text{R}^2$  が、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルであり、

$\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  がメチルであり、

$\text{R}^5$  が、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルであり、

$\text{R}^6$  が、置換または非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルである、

項目 9 に記載の NCD。

(項目 11)

前記式 I a の化合物が  $\text{ATSMH}_2$  であり、前記グルコン酸金属塩がグルコン酸銅 (I

I) またはグルコン酸亜鉛 ( I I ) である、項目 9 に記載の N C D。

( 項目 1 2 )

場合により、単一立体異性体またはその立体異性体の混合物の形態にある、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の N C D またはその薬学的に許容される塩。

( 項目 1 3 )

治療有効量の項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の N C D、および薬学的に許容される添加剤または塩を含む、医薬組成物。

( 項目 1 4 )

哺乳動物における状態を処置または予防する方法であって、金属送達が該状態を予防、軽減または緩和することができ、治療有効量の項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の N C D またはその医薬組成物を該哺乳動物に投与するステップを含む方法。

( 項目 1 5 )

前記状態が、アドリアマイシン誘発性心筋症；A I D S 認知症および H I V - 1 誘発性神経毒性；アルツハイマー病；急性間欠性ポルフィリン症；アルツハイマー病 ( A D )；筋萎縮性側索硬化症 ( A L S )；アテローム性動脈硬化；白内障；脳虚血；脳性麻痺；脳腫瘍；化学療法誘発性臓器損傷；シスプラチン誘発性腎毒性；冠動脈バイパス手術；クロイツフェルト - ヤコブ病および「狂牛」病に関連するその新変種；糖尿病性神経障害；ダウン症候群；溺水；てんかんおよび外傷後てんかん；フリードライヒ運動失調症；前頭側頭型認知症；緑内障；糸球体症；ヘモクロマトーシス；血液透析；溶血；溶血性尿毒症症候群 ( ワイル病 )；メンケス病；出血性脳卒中；ハレルフォルデン - スパッツ病；心臓発作および再灌流傷害；ハンチントン病；レビー小体病；間欠性跛行；虚血性脳卒中；炎症性腸疾患；黄斑変性；マラリア；メタノール誘発性毒性；髄膜炎 ( 無菌性および結核性 )；運動ニューロン疾患；多発性硬化症；多系統萎縮症；心筋虚血；新形成；パーキンソン病；周産期仮死；ピック病；進行性核上麻痺 ( P S P )；放射線療法誘発性臓器損傷；血管形成術後再狭窄；網膜症；老人性認知症；統合失調症；敗血症；敗血症性ショック；海綿状脳症；クモ膜下出血 / 脳血管痙攣；硬膜下血腫；神経外科を含めた外科手術による外傷；サラセミア；一過性脳虚血発作 ( T I A )；移植；血管性認知症；ウイルス性髄膜炎；ウイルス性脳炎；神経障害、腸性肢端皮膚炎；レビー小体を伴う認知症；タウオパシー；軽度認知障害 ( M C I )；運動ニューロン疾患 ( M N D ) およびプリオン病からなる群から選択される、項目 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記状態が、アルツハイマー病 ( A D )、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S )、メンケス病、多発性硬化症、神経障害、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、前頭側頭型認知症、腸性肢端皮膚炎、レビー小体を伴う認知症、タウオパシー、軽度認知障害 ( M C I )、進行性核上麻痺 ( P S P ) および運動ニューロン疾患 ( M N D ) およびプリオン病からなる群から選択される神経変性疾患である、項目 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

前記 L i g a n d が、

a) アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸、

b) アラニンエチルエステル、アルギニンエチルエステル、アルギニンメチルエステル、システインエチルエステル、シスチンジメチルエステル、グリシンエチルエステル、フェニルアラニンエチルエステル、チロシンエチルエステル、L - チロシンメチルエステル、チロシンメチルエステルおよびトリプトファンエチルエステルからなる群から選択される、アミノ酸のエステル、

c) ジペプチド、

d) クエン酸、チオジプロピオン酸、グルコン酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、クエン酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、アジピン酸、t r a n s - アコニット酸、安息香酸

、カプリル酸、尿酸、コール酸、酒石酸、リノール酸、ニコチン酸、オレイン酸、ペクチン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ソルビン酸、ステアリン酸からなる群から選択される有機カルボン酸、ジカルボン酸またはポリカルボン酸

e) グルコース、ラクトース、マルトース、スクロース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、リボースおよびソルボースからなる群から選択される単糖類または二糖類、ならびに

f) 2-ピロリジノン、カフェイン、サッカリン、N, N, N', N' - テトラブチルテレフタルアミド、N, N, N', N' - テトラエチルテレフタルアミド、N, N, N', N' - テトラプロピルテレフタルアミド、ウレア、プロピレングリコール、ナイアシンアミド(ニコチンアミド)、ピリドキシン、リボフラビン、チアミン(thiamin)(チアミン(thiamine))および酢酸アルファ-トコフェロール(酢酸ビタミンE)からなる群から選択される有機化合物

からなる群から選択される、項目15または16に記載の方法。

(項目18)

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-3</sub>アルキルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、C<sub>6</sub>シクロヘキシル基を形成し、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれ、C<sub>1-3</sub>アルキル、-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、-C<sub>1-2</sub>アルキル-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>1-2</sub>アルキル-p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、-C<sub>1-2</sub>アルキル-p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>および-C<sub>1-2</sub>アルキル-モルホリノからなる群から独立して選択される、

項目14から17のいずれか一項に記載の方法。

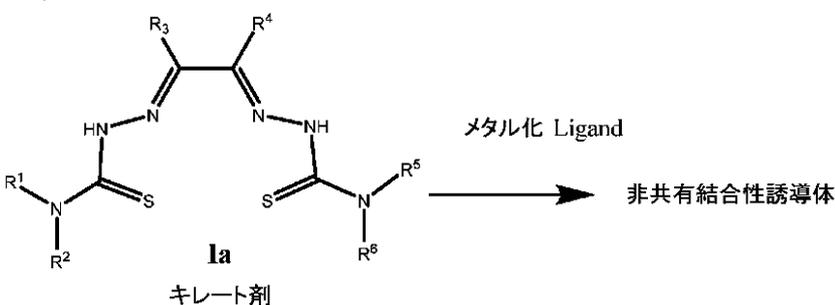
(項目19)

前記式Iの化合物が、I.1~I.31からなる群から選択される、項目14に記載の方法。

(項目20)

被験体における状態を処置または予防する方法であって、金属送達が該状態を予防、軽減または緩和することができ、該状態が、タウ関連性障害、酸化ストレスにより引き起こされるかまたはそれに関連する障害、およびAベータ関連性障害からなる群から選択され、該方法が、金属キレートの非共有結合性誘導体(NCD)を含む治療有効量の錯体を投与するステップを含み、該NCDが、式Iaの化合物であるキレート剤と、メタル化Ligand:

【化26】



(式中、

メタル化Ligandは、Ligandの金属塩であり、該金属は、Fe、ZnおよびCuからなる群から選択され、

Ligandは、配位子、共添加物、共形成体、配位性部分、または有機化合物であり、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、H、置換もしくは非置換C<sub>1-6</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2-6</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2-6</sub>アルキニル、置換もしくは非置換C<sub>5-10</sub>アリール、置換もしくは非置換C<sub>5-10</sub>ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換-C<sub>1</sub>

~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C ( O ) -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S ( O )<sub>1-2</sub> -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C ( O ) - および置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C ( NR'' ) -、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、- NH ( R<sup>7</sup> )、- N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- COOH、- COR<sup>7</sup>、- COOR<sup>7</sup>、- CONHR<sup>7</sup>、- CSNHR<sup>7</sup>、- S ( O ) R<sup>7</sup>、- S ( O )<sub>2</sub> R<sup>7</sup>、- C ( O ) N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub> および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> R<sup>8</sup> からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換または非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換または非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C ( O ) -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S ( O )<sub>1-2</sub> -、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C ( O ) - および置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C ( NR'' ) - であるか、または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 または 6 員の炭素環式環を形成し、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル C ( O ) -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル S ( O )<sub>1-2</sub> -、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル NR' C ( O ) - および置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ C ( NR'' ) -、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、- NH ( R<sup>7</sup> )、- N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- COOH、- COR<sup>7</sup>、- COOR<sup>7</sup>、- CONHR<sup>7</sup>、- CSNHR<sup>7</sup>、- S ( O ) R<sup>7</sup>、- S ( O )<sub>2</sub> R<sup>7</sup>、- C ( O ) N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> N ( R<sup>7</sup> )<sub>2</sub> および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> R<sup>8</sup> からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>7</sup> はそれぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアシルからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

R<sup>8</sup> はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

R' および R'' は、H および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

m は、1、2、3、4、5 および 6 からなる群から選択される整数である)、ならびにその薬学的に許容される塩との反応により形成される、方法。

( 項目 2 1 )

前記化合物が、式 I a の化合物であり、式中、

$R^3$  および  $R^4$  が、それぞれ独立して、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換もしくは非置換  $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C(O)-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $NR' C(O)-$  および置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C(NR'')$  - であるか、または  $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 または 6 員の炭素環式環を形成し、

$R^1$  が H であり、 $R^2$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換または非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換  $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル-ヘテロシクリル、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C(O)-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $NR' C(O)-$  および置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C(NR'')$  - からなる群から選択され、

$R^5$  が H であり、 $R^6$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換または非置換  $C_5 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換  $-C_1 \sim C_6$  アルキル- $C_6 \sim C_{10}$  アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル-ヘテロシクリル、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C(O)-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $NR' C(O)-$  および置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C(NR'')$  - からなる群から選択される、  
項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記化合物が、式 I a の化合物であり、式中、

$R^1$  が H であり、

$R^2$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^3$  および  $R^4$  がメチルであり、

$R^5$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^6$  が、置換または非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、

項目 20 に記載の方法。

(項目 23)

前記 *L i g a n d* が、アミノ酸、クエン酸、チオジプロピオン酸、グルコン酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、カフェイン、グルコース、グルタチオン、ラクトース、乳酸、リンゴ酸、マルトース、コハク酸、尿酸、クエン酸、L-チロシンメチルエステル、シスチンジメチルエステルおよびサッカリンからなる群から選択される、項目 20 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記式 I a の化合物が  $ATSMH_2$  であり、前記メタル化 *L i g a n d* がグルコン酸銅 (II) またはグルコン酸亜鉛 (II) である、項目 20 に記載の方法。

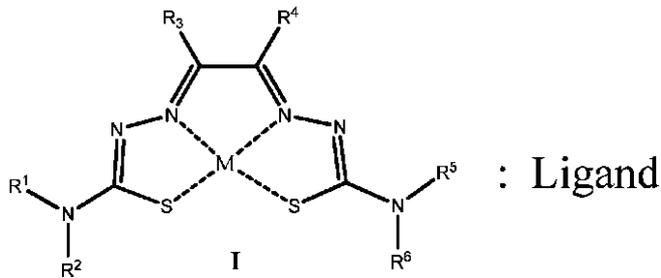
(項目 25)

銅 (II) 錯体または他の二価金属の配位の特徴を診断する *i n v i v o* での方法であって、

a) 式 I の化合物と *L i g a n d* との非共有結合性誘導体 (NCD) を患者に投与するステップ、ならびに

b) 該患者において該錯体の性質を検出するステップであって、該 NCD が、

## 【化 27】



非共有結合性誘導体

(式中、

Mは、Cu - 60、Cu - 61、Cu - 62およびCu - 64からなる群から選択される銅同位体であり、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'<sup>7</sup>C(O)-および置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')<sup>7</sup>-、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、-NH(R<sup>7</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-COOH、-COR<sup>7</sup>、-COOR<sup>7</sup>、-CONHR<sup>7</sup>、-CSNHR<sup>7</sup>、-S(O)R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいが、または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にした場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、H、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、置換または非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'<sup>7</sup>C(O)-および置換または非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')<sup>7</sup>-であるか、またはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5または6員の炭素環式環を形成し、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルC(O)-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルS(O)<sub>1-2</sub>-、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルNR'<sup>7</sup>C(O)-および置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシC(NR'')<sup>7</sup>-、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、-NH(R<sup>7</sup>)、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-COOH、-COR<sup>7</sup>、-COOR<sup>7</sup>、-CONHR<sup>7</sup>、-CSNHR<sup>7</sup>、-S(O)R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>

、  $-SO_2N(R^7)_2$  および  $-(CH_2)_mR^8$  からなる群からそれぞれ独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよいか、または

$R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合している窒素原子と一緒になった場合、場合により置換されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、

$R^7$  はそれぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびアシルからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$R^8$  はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、これらの各々は、場合により置換されていてもよく、

$R'$  および  $R''$  は、H および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

$m$  は、1、2、3、4、5 および 6 からなる群から選択される整数であり、

L i g a n d は、配位子、共添加物、共形成体、配位性部分、または該式 I の化合物と錯体を形成して該非共有結合性誘導体を形成する有機化合物である)、およびその薬学的に許容される塩

である、ステップ

を含む方法。