(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公開特許公報(A)　　(11)公開番号
特開2022-17285
(P2022-17285A)
(43)公開日　令和4年1月25日(2022.1.25)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 213/38	*(2006.01)*	C07D	213/38	ZNA　4C055
C07D 213/80	*(2006.01)*	C07D	213/80	CSP　4C085
C07D 213/68	*(2006.01)*	C07D	213/68	4C096
A61K 49/10	*(2006.01)*	A61K	49/10	4H045
A61K 49/14	*(2006.01)*	A61K	49/14	

審査請求　有　請求項の数　13　ＯＬ　外国語出願　（全187頁）　最終頁に続く

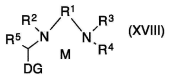
(21)出願番号　特願2021-165864(P2021-165864)
(22)出願日　令和3年10月8日(2021.10.8)
(62)分割の表示　特願2018-506981(P2018-506981)の分割
原出願日　平成28年8月12日(2016.8.12)
(31)優先権主張番号　62/204,519
(32)優先日　平成27年8月13日(2015.8.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/356,732
(32)優先日　平成28年6月30日(2016.6.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)

（特許庁注：以下のものは登録商標）
最終頁に続く

(71)出願人　592017633
ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイション
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボストン フルーツ ストリート ５５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100196966
弁理士　植田 渉
(72)発明者　ゲール，エリック エム．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１２９，チャールズタウン，１３番ストリート １４９
最終頁に続く

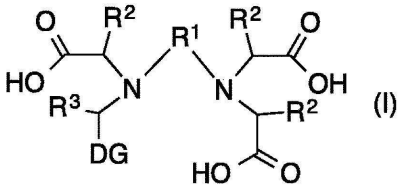
(54)【発明の名称】　分子ＭＲイメージング用マンガン系キレートコンジュゲート

(57)【要約】　（修正有）【課題】磁気共鳴イメージング用コントラスト剤として使用可能な配位子のマンガンキレート錯体を提供する。
【解決手段】式（ＸＶＩＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
式中、Ｒ1は、Ｃ2～6アルキレン、Ｃ3～１０シクロアルキレン、Ｃ6～１０アリーレン等；Ｒ2、Ｒ3、Ｒ4およびＲ5は、それぞれ特定の置換基；ＤＧはピリジン基等ヘテロ環ベースのドナー基；Ｍは、Ｍｎ（II）、Ｍｎ（III）等の金属イオンを表す。
【選択図】なし



(XVIII)

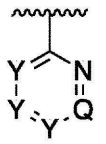
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１５３】

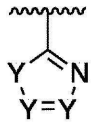


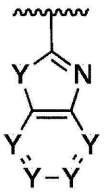
(I)

（式中、
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
各Ｒ２およびＲ３は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ４、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ４、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ４、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ４、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｐ（Ｒ４）Ｏ２Ｒ５、ＰＯ３Ｒ４Ｒ５、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
各Ｒ４およびＲ５は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、

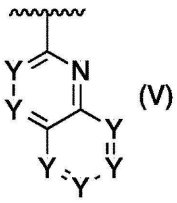
【化１５４】


(II)
;


(III)
;


(IV)
;

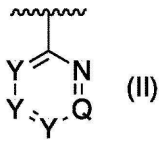
および


(V)

からなる群または式ＩＶおよびＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
Ｑは、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
各Ｚは、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{Ｘ}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨでありかつすべてのＹがＣＨであるとき、Ｒ^{2}またはＲ^{3}の少なくとも１つはＨでない）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２】

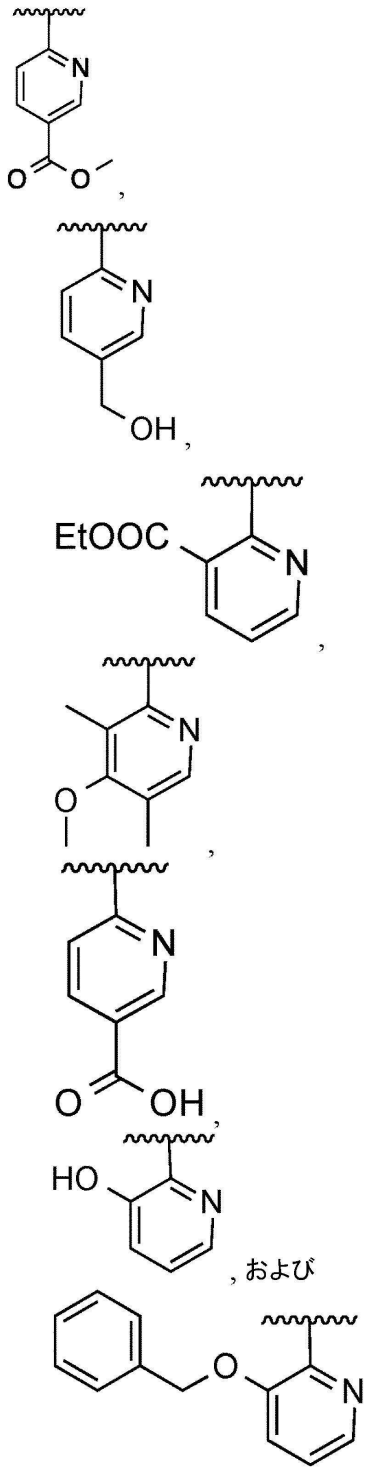
ＤＧが、
【化１５５】



(II)

である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
ＱがＣＨである、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
ＹがＣＨである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
少なくとも１つのＹがＣＺ（ここで、Ｚは、CO_2R^4、C_1～C_6アルキル、およびOR^4からなる群から選択される）である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
１つのＹがＣＺ（ここで、Ｚは、CO_2R^4、C_1～C_6アルキル、およびOR^4からなる群から選択される）であり、かつ他のＹがすべてＣＨである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
各R^4がＨまたはC_1～C_6アルキル（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個のＯＨ基により任意選択的に置換される）である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
R^2およびR^3がＨである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
ＤＧが、

【化１５６】

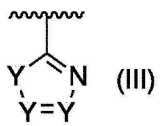


からなる群から選択される、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。

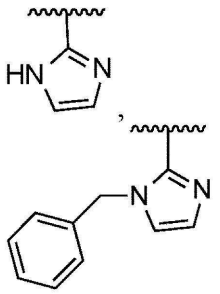
【請求項１０】

ＤＧが、

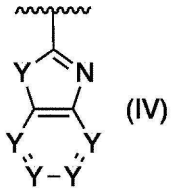
【化１５７】



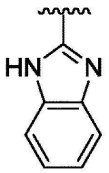
である、請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】
少なくとも１つのＹがＮ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}である、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
１つのＹがＮＲ^{4}でありかつ残りのＹがＣＨである、請求項１０～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
ＤＧが、
【化１５８】



からなる群から選択される、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
ＤＧが、
【化１５９】

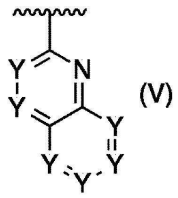


である、請求項１に記載の化合物。
【請求項１５】
少なくとも１つのＹがＮ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}である、請求項１４に記載の化合物。
【請求項１６】
１つのＹがＮＲ^{4}でありかつ残りのＹがＣＨである、請求項１４または１５に記載の化合物。
【請求項１７】
ＤＧが、
【化１６０】



である、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
ＤＧが、

【化１６１】

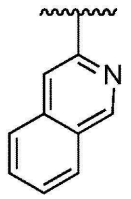


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１９】

ＤＧが、

【化１６２】



である、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２０】

Ｒ１がＣ３～Ｃ１０シクロアルキレンである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

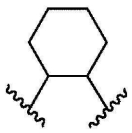
【請求項２１】

Ｒ１がＣ６シクロアルキレンである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２２】

Ｒ１が、

【化１６３】



である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】

Ｒ１がＣ１～Ｃ６アルキレンである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

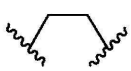
【請求項２４】

Ｒ１がＣ２アルキレンである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】

Ｒ１が、

【化１６４】



である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

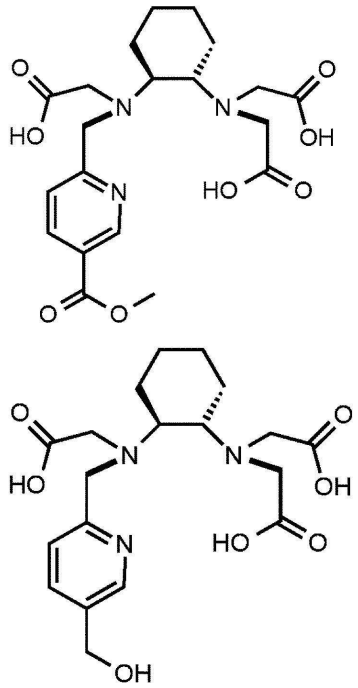
【請求項２６】

Ｒ２がＨである、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物。

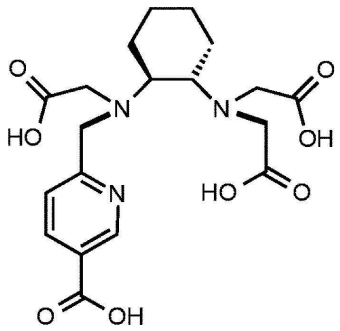
【請求項２７】

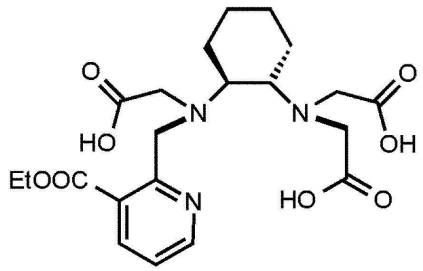
Ｒ３がＨである、請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物。

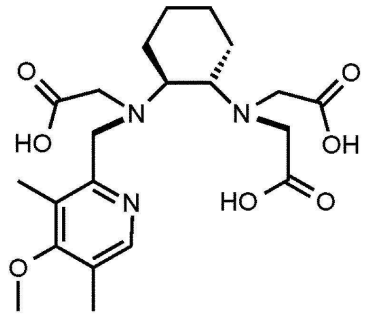
【請求項２８】
前記化合物が、
【化１６５】

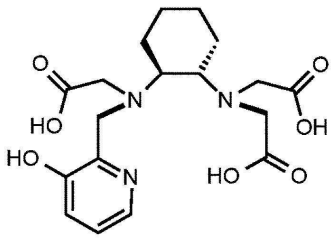


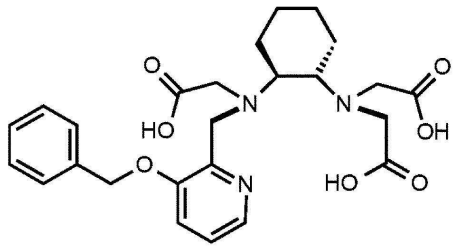
【化１６６】



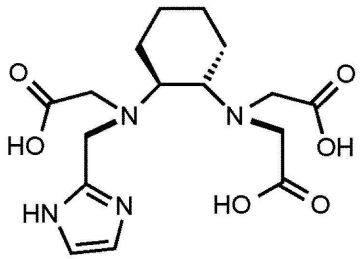


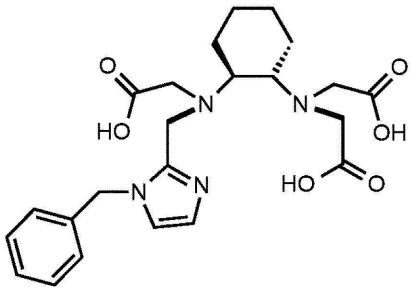


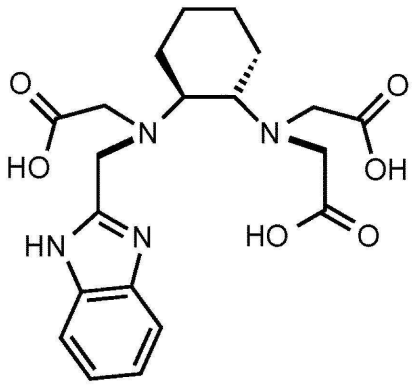




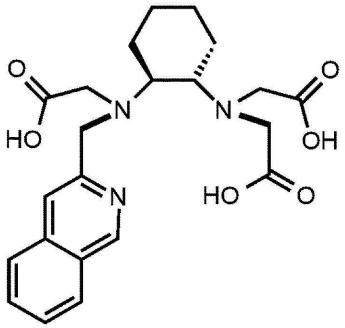
【化１６７】







, および

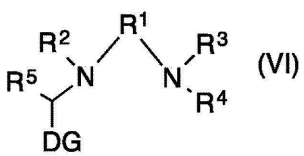


からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２９】

式（ＶＩ）：

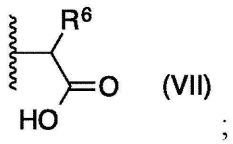
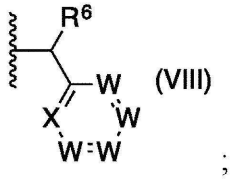
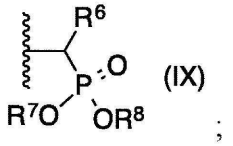
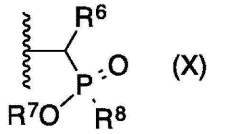
【化１６８】



（式中、

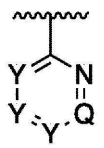
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシ

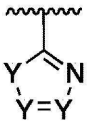
クロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、式：
【化１６９】

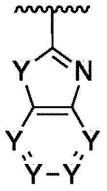

(VII)
;

(VIII)
;

(IX)
;
および

(X)

の化合物の群から独立して選択され、
Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ７、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ７、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ７、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ７、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ７、Ｐ（Ｒ７）Ｏ２Ｒ８、ＰＯ３Ｒ７Ｒ８、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ７であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ７であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ４、ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ４、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ４、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ４、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ４、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｐ（Ｒ４）Ｏ２Ｒ５、ＰＯ３Ｒ４Ｒ５、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ７およびＲ８は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、

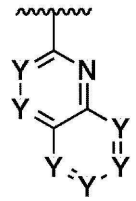
【化１７０】


(XI)
;


(XII)
;

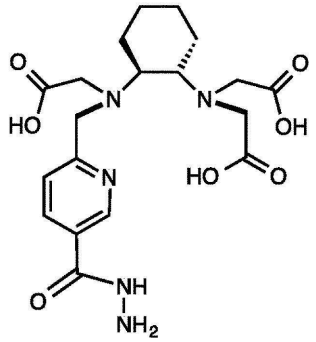

(XIII)
;

および

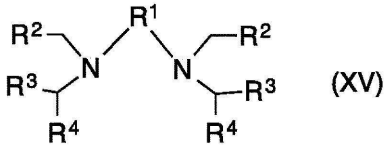

(XIV)

からなる群または式ＸＩＩＩ～ＸＩＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
Ｑは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｚ^{1}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{Ｘ}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨであり、すべてのＹがＣＨであり、かつＲ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}のすべてが式ＶＩＩであるとき、Ｒ^{5}またはＲ^{6}の少なくとも１つはＨでなく、さらに
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、またはＲ^{4}の１つが式ＶＩＩＩであり、かつＲ^{5}およびＲ^{6}のすべてがＨ

であるとき、式ＶＩＩＩの芳香環成分（すなわち、ＸおよびＷを含有する環）は、ＤＧと異ならなければならない）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項３０】
R^1が１，２－シクロヘキシレンであり、R^2、R^3、およびR^4が式ＶＩＩであり、R^5およびR^6がＨであり、かつＤＧが式ＸＩであり、しかも１つのＹが［Ｌ］－［ＴＢＭ］（ここで、［Ｌ］は－Ｃ（Ｏ）－であり、かつ［ＴＢＭ］は－ＮＨＮH_2である）である、請求項２９に記載の化合物。
【請求項３１】
前記化合物が、
【化１７１】

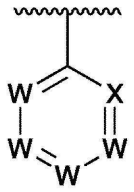


またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項２９に記載の化合物。
【請求項３２】
式（ＸＶ）：
【化１７２】



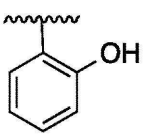
（式中、
R^1は、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）ジアルキル（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリーレン）、および（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたR^X基により任意選択的に置換される）、かつR^1は、R^1上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
各R^2、R^3、およびR^4は、ＣＯ$_2$Ｈ、（Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、ＣＨ$_2$ＮＨＣＯＲ^5、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^5、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^5、ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^5、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、Ｐ（Ｒ^5）Ｏ$_2$Ｒ^6、およびＰＯ$_3$Ｒ^{5}Ｒ^{6}ならびに式：

【化１７３】



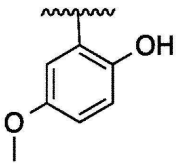
(XVI)

の化合物からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{5}であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{5}であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{5}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{5}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、Ｐ（Ｒ^{5}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{6}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{5}Ｒ^{6}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{X}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択される）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項３３】
Ｒ^{1}が１，２－エチレンであり、Ｒ^{2}がＣＯＯＨであり、Ｒ^{3}が式ＸＶＩ（ここで、ＸはＮでありかつＷはすべてＣＨである）であり、かつＲ^{4}が化合物式ＸＶＩから選択される、請求項３２に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｒ^{4}が、
【化１７４】

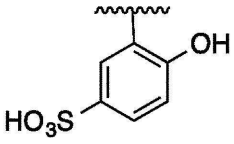


である、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３５】

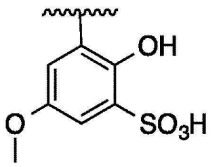
Ｒ４が、
【化１７５】



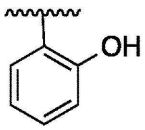
である、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３６】
Ｒ４が、
【化１７６】



である、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３７】
Ｒ４が、
【化１７７】

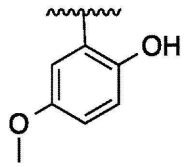


である、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３８】
Ｒ１が１，２－エチレンであり、Ｒ２がＣＯＯＨであり、Ｒ３がＣＯＯＨであり、かつＲ４が化合物式ＸＶＩから選択される、請求項３２に記載の化合物。
【請求項３９】
Ｒ４が、
【化１７８】



である、請求項３８に記載の化合物。
【請求項４０】
Ｒ４が、

【化１７９】

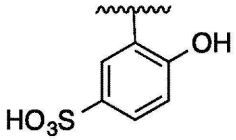


である、請求項３８に記載の化合物。

【請求項４１】

Ｒ４が、

【化１８０】

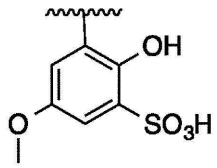


である、請求項３８に記載の化合物。

【請求項４２】

Ｒ４が、

【化１８１】

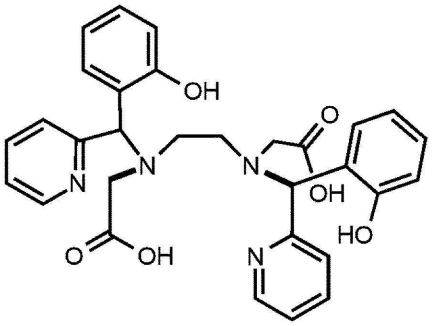


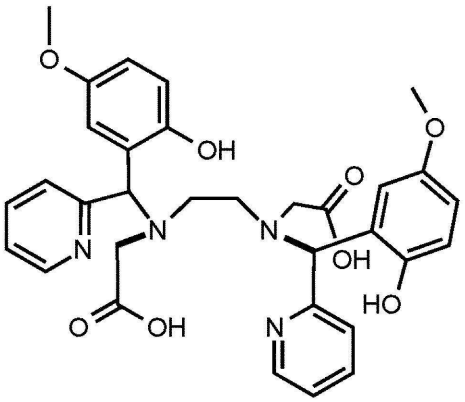
である、請求項３８に記載の化合物。

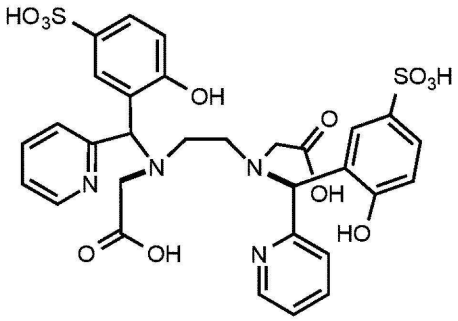
【請求項４３】

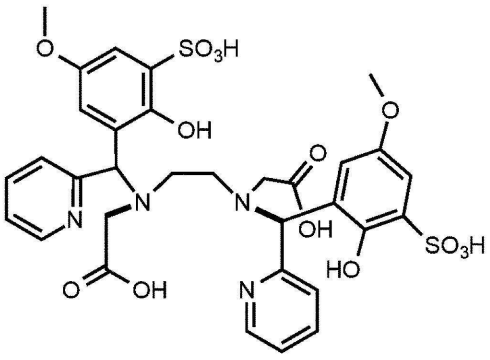
前記化合物が、

【化１８２】

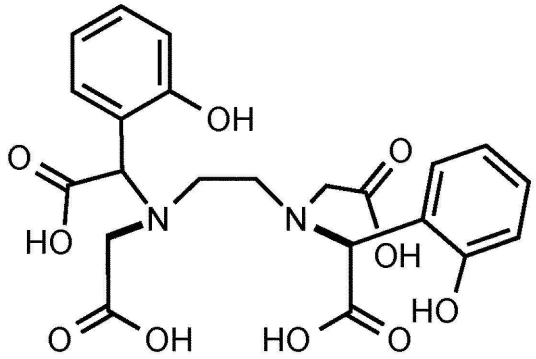


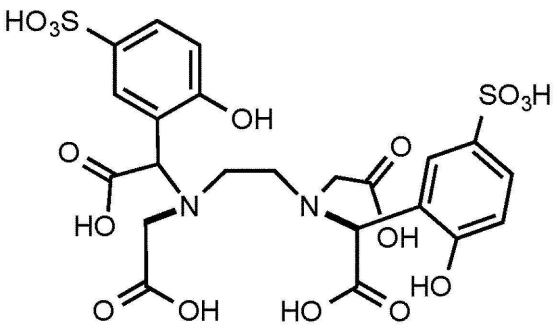


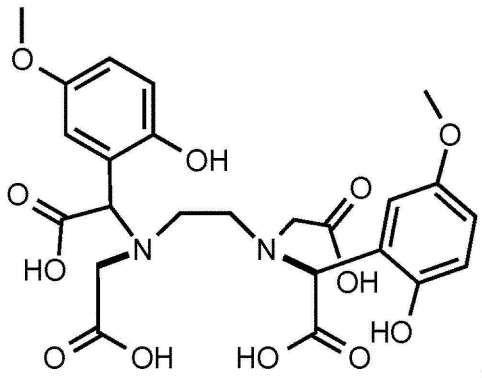




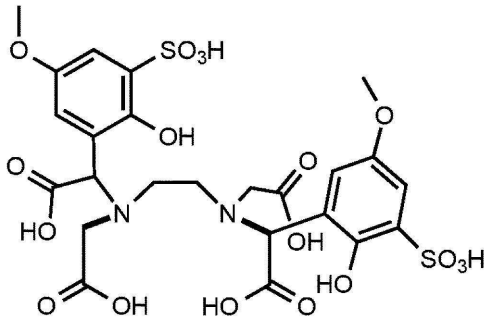
【化１８３】







, および

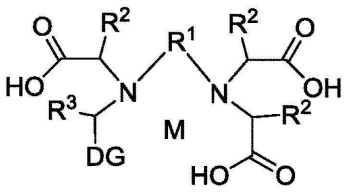


からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項３２に記載の化合物。

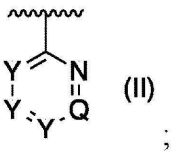
【請求項４４】

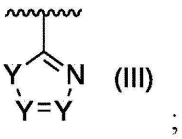
式（ＸＶＩＩ）：

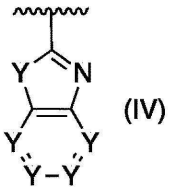
【化１８４】



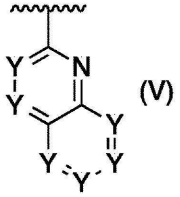
（式中、
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
各Ｒ２およびＲ３は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ４、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ４、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ４、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ４、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｐ（Ｒ４）Ｏ２Ｒ５、ＰＯ３Ｒ４Ｒ５、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
各Ｒ４およびＲ５は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、
【化１８５】


(II)
;


(III)
;

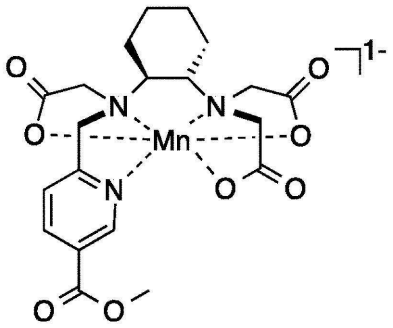

(IV)
;

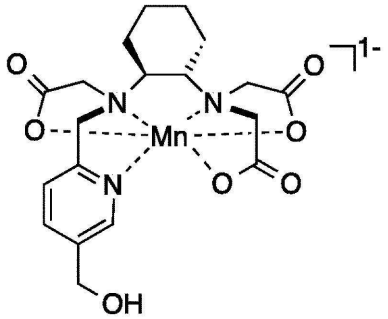
および

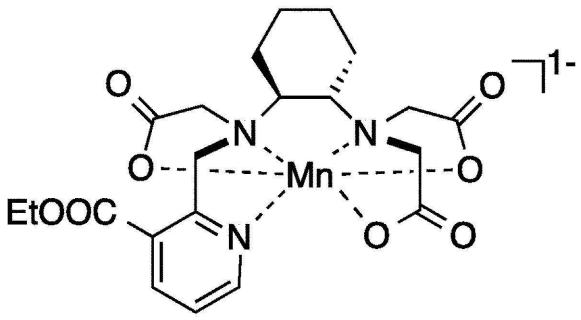

(V)

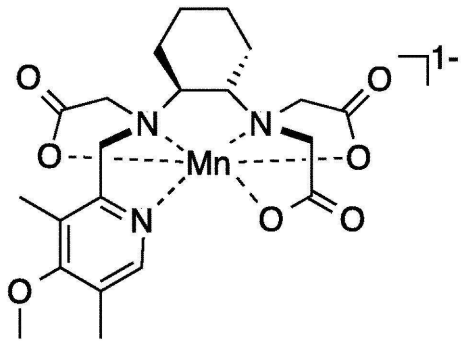
からなる群または式ＩＶおよびＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
Ｑは、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
各Ｚは、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各Ｒ^{Ｘ}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨでありかつすべてのＹがＣＨであるとき、Ｒ^{2}またはＲ^{3}の少なくとも１つはＨでない）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項４５】
前記化合物が、

【化１８６】

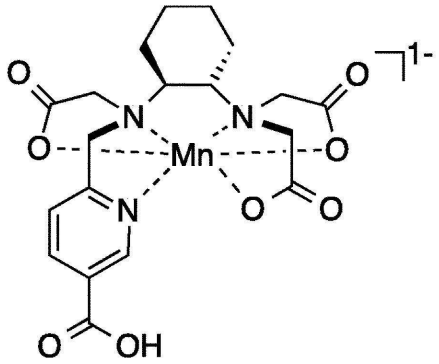


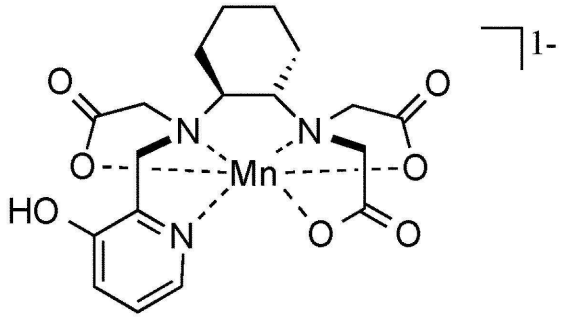


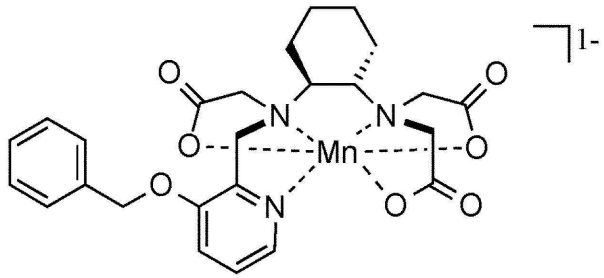


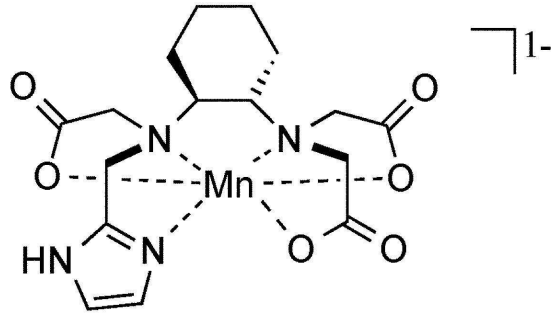


【化１８７】

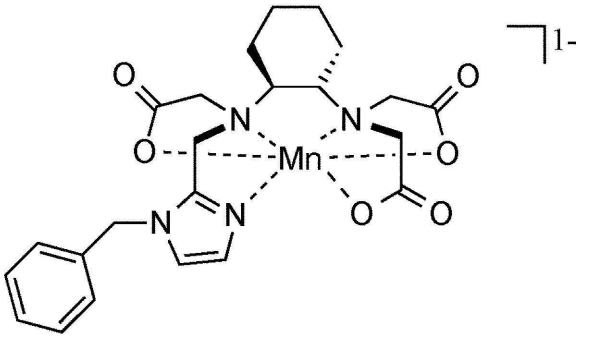

O
O
N
N
O
O
Mn
O
N
O
O
O
OH
1-

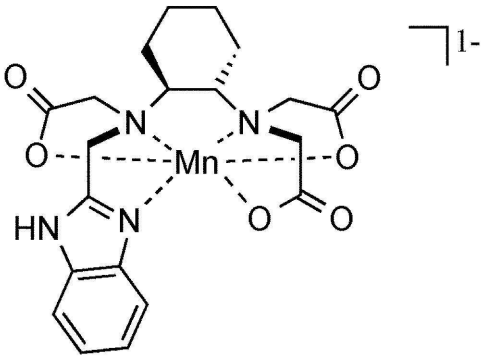

O
O
N
N
O
O
Mn
O
HO
N
O
O
1-


O
O
N
N
O
O
Mn
O
O
N
O
O
1-

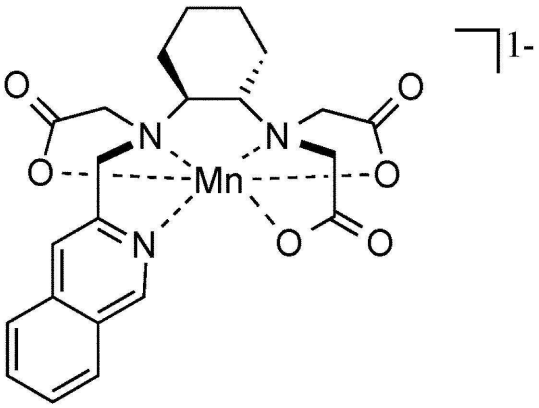

O
O
N
N
O
O
Mn
O
HN
N
O
O
1-

【化１８８】





, および

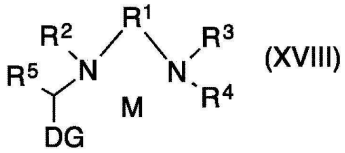


からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項４４に記載の化合物。

【請求項４６】

式（ＸＶＩＩＩ）：

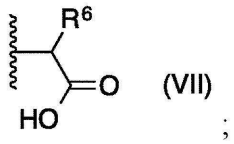
【化１８９】

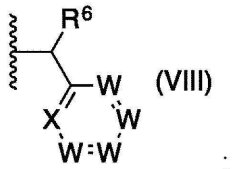


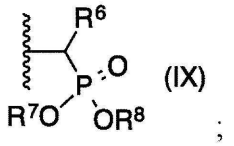
（式中、

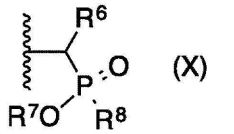
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、

Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、式：
【化１９０】


(VII)
;

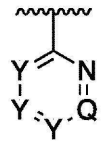

(VIII)
;

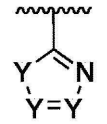

(IX)
;
および

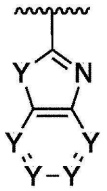

(X)

の化合物の群から独立して選択され、
Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ７、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ７、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ７、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ７、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ７、Ｐ（Ｒ７）Ｏ２Ｒ８、ＰＯ３Ｒ７Ｒ８、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、もしくはＳまたはＮＲ７であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ７であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ４、ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～６ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ７、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ７、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ７、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ７、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ７、Ｐ（Ｒ７）Ｏ２Ｒ８、ＰＯ３Ｒ７Ｒ８、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ７およびＲ８は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、

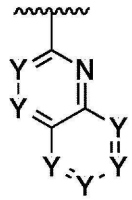
【化１９１】


(XI)
;


(XII)
;


(XIII)
;

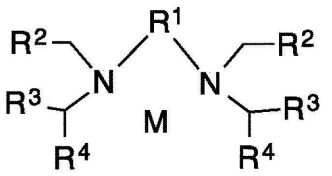
および


(XIV)

からなる群または式ＸＩＩＩ～ＸＩＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
Ｑは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｚ^{1}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{7}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{7}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{7}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7}、Ｐ（Ｒ^{7}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{8}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{7}Ｒ^{8}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各Ｒ^{Ｘ}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、

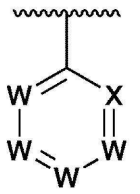
Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨであり、すべてのＹがＣＨであり、かつＲ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}のすべてが式ＶＩＩであるとき、Ｒ^{5}またはＲ^{6}の少なくとも１つはＨでなく、さらに
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、またはＲ^{4}の１つが式ＶＩＩＩであり、かつＲ^{5}およびＲ^{6}のすべてがＨであるとき、式ＶＩＩＩの芳香環成分（すなわち、ＸおよびＷを含有する環）は、ＤＧと異ならなければならない）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４７】
式（ＸＩＸ）：
【化１９２】



(XIX)

（式中、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）ジアルキル（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリーレン）、および（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、かつＲ^{1}は、Ｒ^{1}上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
各Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}は、ＣＯ$_{2}$Ｈ、（Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{5}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{5}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、Ｐ（Ｒ^{5}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{6}、およびＰＯ$_{3}$Ｒ^{5}Ｒ^{6}ならびに式：
【化１９３】

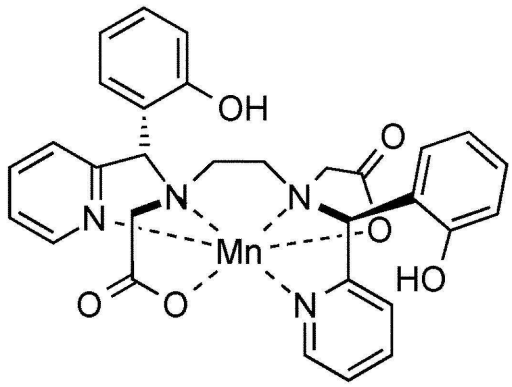


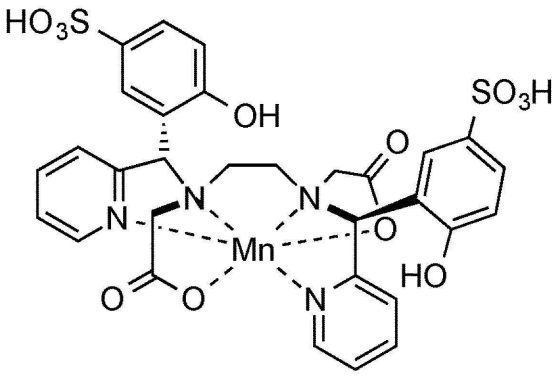
(XVI)

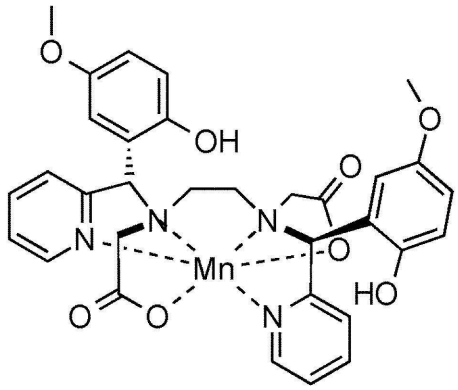
の化合物からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、もしくはＳまたはＮＲ^{4}であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{5}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{5}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、Ｐ（Ｒ^{5}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{6}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{5}Ｒ^{6}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に

置換される）、
各R^5およびR^6は、Ｈ、C_1～C_6アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたR^X基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各R^Xは、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、C_1～C_4アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、C_1～C_4ハロアルキル、C_1～C_4シアノアルキル、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4アミノアルキル、ジ（C_1～C_4アルキル）アミノ、C_1～C_4アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、C_1～$_4$アルキルホスホジエステル、C_3～C_6シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（C_1～C_4アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択される）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項４８】
前記化合物が、

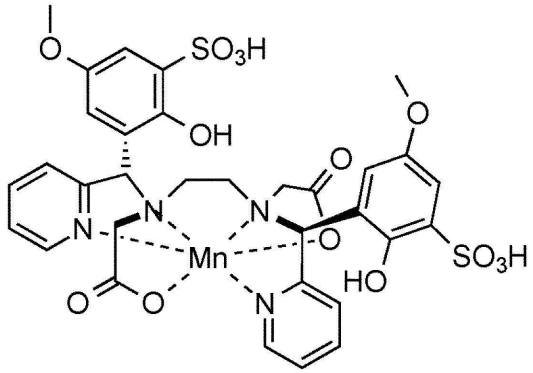
【化１９４】

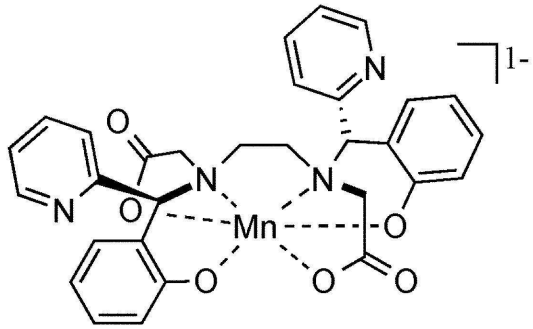

OH
O
N
N
N
Mn
O
HO
O
O
N

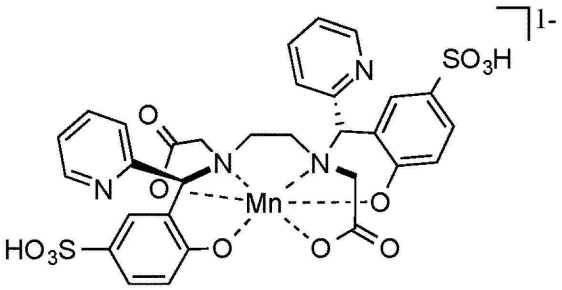

HO3S
OH
SO3H
O
N
N
N
Mn
O
HO
O
O
N

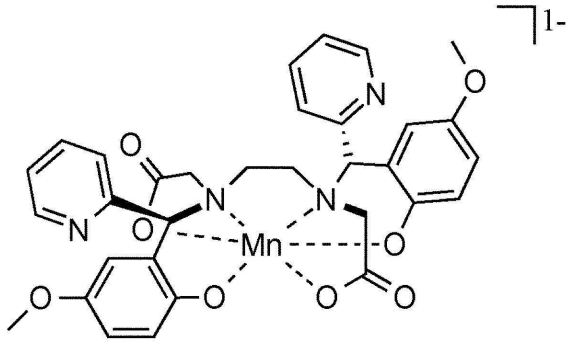

O
OH
O
N
N
N
Mn
O
HO
O
O
N

【化１９５】

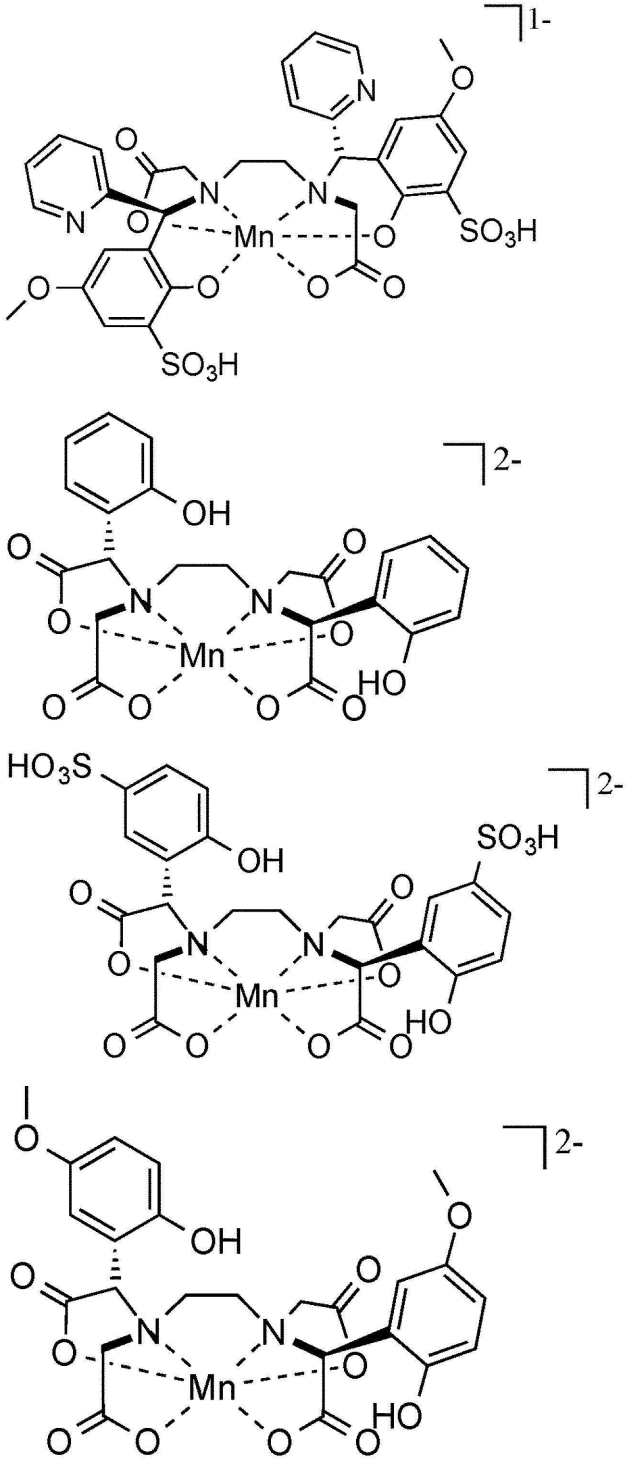




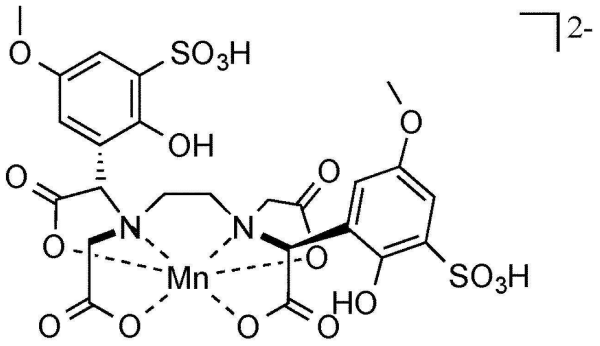


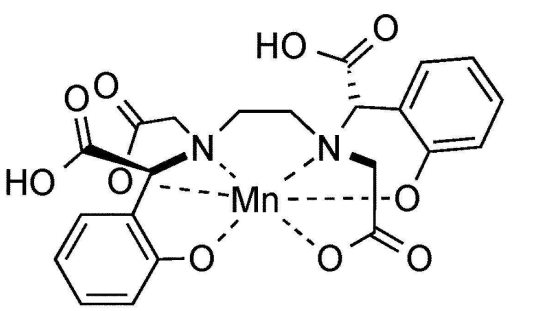


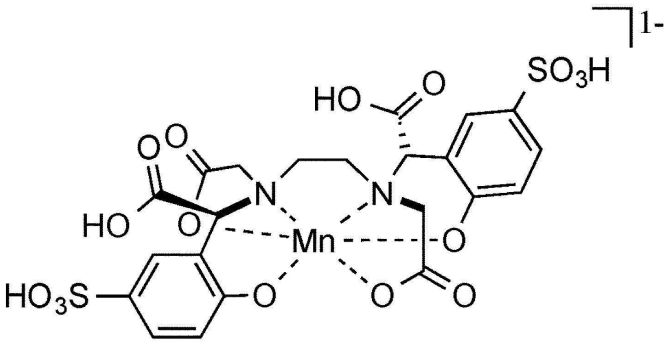
【化１９６】

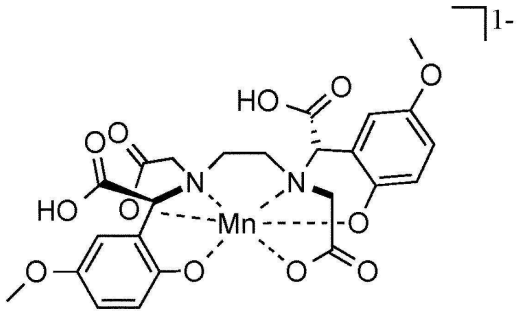

1-
N
O
O
N
N
O
Mn
O
SO3H
O
O
O
O
SO3H
2-
OH
O
O
N
N
O
O
Mn
O
O
O
O
HO
2-
HO3S
OH
SO3H
O
O
N
N
O
O
Mn
O
O
O
O
HO
2-
O
OH
O
O
N
N
O
O
Mn
O
O
O
O
HO

【化１９７】



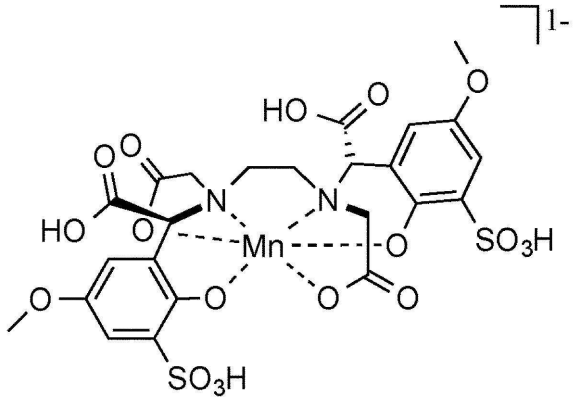






, および

【化１９８】



からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは任意の対応する立体異性体から選択される、請求項４７に記載の化合物。

【請求項４９】

式（Ａ）：

（Ｄ１）ａ－（Ｌ１）ｂ－ＴＢＭ－（Ｌ２）ｃ－（Ｄ２）ｄ

（Ａ）

（式中、

ＴＢＭは、標的結合部分であり、

各Ｄ１は、独立して、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の金属キレートであり、

各Ｄ２は、独立して、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の金属キレートであり、

Ｌ１は、リンカーであり、

Ｌ２は、リンカーであり、

ａは、０～４の整数であり、

ｂは、０または１であり、

ただし、ａが０のときｂは０であり、

ｃは、０または１であり、

ｄは、０～４の整数であり、

ただし、ｄが０のときｃは０であり、

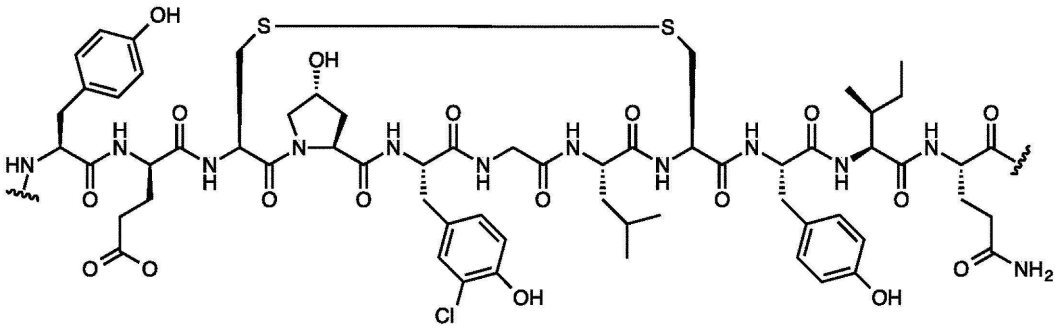
ａおよびｄの少なくとも１つは、１～４の整数である）

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項５０】

［ＴＢＭ］が、

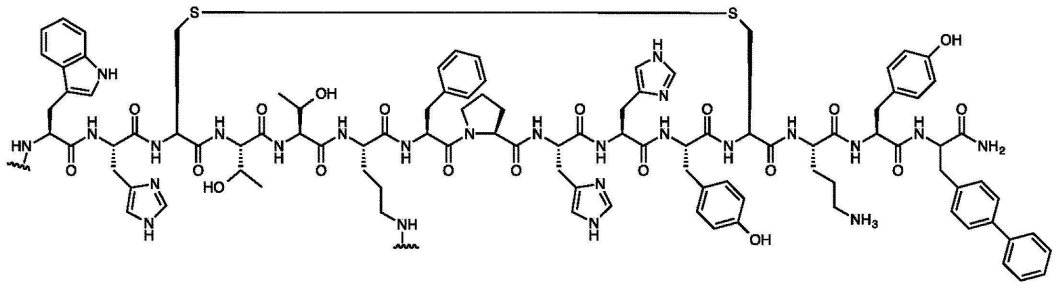
【化１９９】



である、請求項４９に記載の化合物。

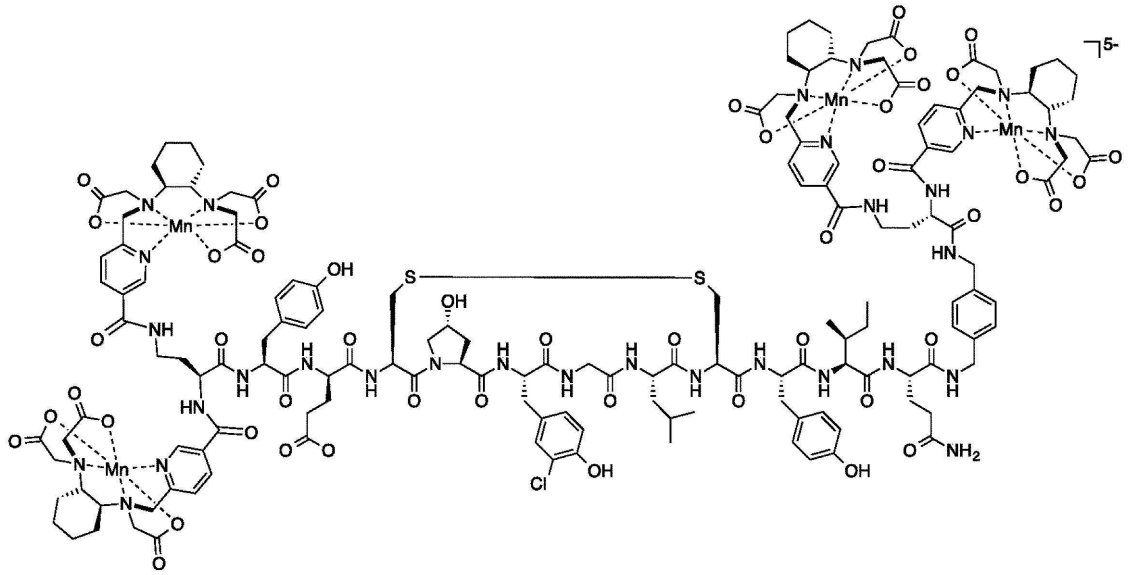
【請求項５１】

［ＴＢＭ］が、
【化２００】

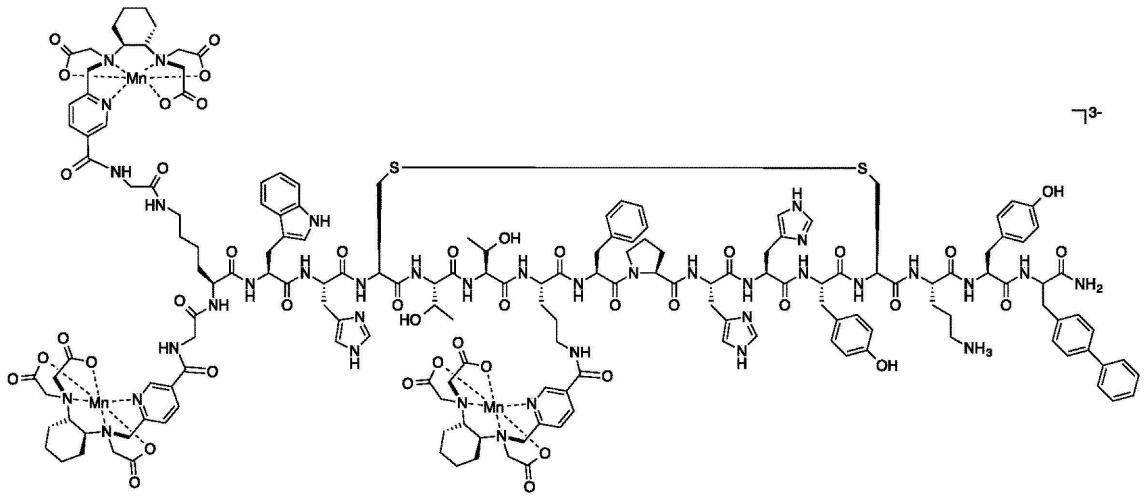


である、請求項４９に記載の化合物。
【請求項５２】
Ｄ１およびＤ２が請求項１に記載の化合物（ただし、Ｒ１は１，２－シクロヘキシレンであり、Ｒ２はＨであり、Ｒ３はＨであり、ＤＧは式ＩＩであり、ＱはＣＨであり、Ｑのα位のＹはＣ－［Ｌ］－ＴＢＭでありかつ他のＹはすべてＣＨであり、かつＬは－Ｃ（Ｏ）－である）である、請求項４９に記載の化合物。
【請求項５３】
前記化合物が、

【化２０１】



および



からなる群から選択される、請求項４９に記載の化合物。

【請求項５４】

患者の磁気共鳴（ＭＲ）イメージングを行う方法であって、

ａ）有効量の請求項４４～５３のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与する工程と、

ｂ）前記患者のＭＲ画像を取得する工程と、

を含む方法。

【請求項５５】

患者において腫瘍のイメージングを行う方法であって、

ａ）有効量の請求項４４～５３のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与する工程と、

ｂ）前記患者において腫瘍のＭＲ画像を取得する工程と、

を含む方法。

【請求項５６】

患者において血餅のイメージングを行う方法であって、

ａ）有効量の請求項４４～５３のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与する工程と、

ｂ）前記患者において血餅のＭＲ画像を取得する工程と、
を含む方法。
【請求項５７】
患者において脳病変のイメージングを行う方法であって、
ａ）有効量の請求項４４～５３のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与する工程と、
ｂ）前記患者において脳病変のＭＲ画像を取得する工程と、
を含む方法。
【請求項５８】
患者において破綻した血液脳関門の存在または不在を検出する方法であって、
ａ）有効量の請求項４４～５３のいずれか一項に記載の化合物（ただし、ＭはＭｎ（ＩＩ）である）を前記患者に投与する工程と、
ｂ）前記患者の脳の第１のＭＲ画像を取得する工程と、
ｃ）前記患者の脳の第２のＭＲ画像を取得する工程と、
ｄ）前記画像を比較する工程と、
を含む方法。
【請求項５９】
患者において動脈狭窄の存在または不在を検出する方法であって、
ａ）有効量の請求項４４～５３のいずれか一項に記載の化合物（ただし、ＭはＭｎ（ＩＩ）である）を前記患者に投与する工程と、
ｂ）患者の動脈の第１のＭＲ画像を取得する工程と、
ｃ）化合物の注射直後の患者の動脈の第２のＭＲ画像を取得する工程と、
ｄ）前記画像を比較する工程と、
を含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１５年８月１３日出願の米国仮特許出願第６２／２０４，５１９号および２０１６年６月３０日出願の米国仮特許出願第６２／３５６，７３２号明細書（それらの内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に基づく優先権を主張する。
【０００２】
連邦政府委託の研究または開発
本発明は、国立衛生研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ）により授与された助成金番号Ｒ０１ＣＡ１６１２２１に基づいて政府の支援を受けて行われた。政府は本発明に関する一定の権利を有する。
【０００３】
本発明は、金属キレート化配位子に関し、より特定的には、磁気共鳴イメージング用コントラスト剤として使用可能なこの配位子のマンガンキレート錯体に関する。
【背景技術】
【０００４】
磁気共鳴（ＭＲ）で現在使用されている金属キレート化配位子の多くは、ガドリニウム（ＩＩＩ）のようなランタニド（ＩＩＩ）イオンのキレート化のために設計されたポリアミノポリカルボキシレート金属結合キレート化配位子である。市販のＭＲコントラスト製剤はすべて、ガドリニウム（ＩＩＩ）の金属キレート化合物を含有する。しかしながら、この十年間、ガドリニウム（ＩＩＩ）含有ＭＲコントラスト製剤を摂取している患者においてガドリニウム（ＩＩＩ）誘発毒性の認識が高まってきている。この毒性は、腎原性全身性線維症（ＮＳＦ）として現れる。慢性腎疾患を抱えている患者は、ガドリニウム（ＩＩＩ）誘発ＮＳＦをとくに起こしやすく、ＭＲコントラスト製剤は、重篤な慢性腎疾患に罹患している患者には一般に投与されない。したがって、ガドリニウム（ＩＩＩ）関連毒

性の可能性を回避するために、ガドリニウム（ＩＩＩ）を含有しないＭＲコントラスト剤を同定することが有用であろう。

【０００５】

有効なコントラスト剤は、いくつかの特徴を含んでいなければならない。それは、画像コントラストを付けるために高緩和性を有するべきである。緩和性は、金属キレートが水プロトンを緩和する能力であり、水の緩和速度の変化をキレートのミリモル濃度で除算したものとして定義される。緩和性は多くの分子因子に依存する。高緩和性を得るには、高スピン量子数を有する金属イオンを使用することが有利であり、金属イオンに直接結合された１つ以上の水分子を有することが有利であり、かつ結合水分子は溶媒中で他の水分子との非常に速い化学交換を行うべきである。ほとんどの金属イオンは、ＭＲコントラストを提供するのに必要な濃度で毒性がある。したがって、金属イオンは、金属イオンが有意量で体内に放出されるのを防止するのに十分な安定性を有する多座配位子によりキレート化すべきである。

【０００６】

生化学的標的に結合するまたはその存在下で緩和性を変化させる高緩和性化合物を形成する金属キレート化配位子を同定することも価値があろう。生化学的標的に結合する化合物は、非結合形の化合物が排泄により排除された後の遅延期に標的のタンパク質、酵素、または細胞の検出を可能にするであろう。生化学的標的の存在下で緩和性を変化させる化合物は、標的位置でＭＲＩ信号強度の変化を提供するであろう。ＭＲＩにより生化学的プロセスの変化を検出する能力は、癌、炎症、線維症、血栓症などの疾患状態の病期判定または進行監視の非侵襲的手段を提供するであろう。かかる化合物およびイメージング方法はまた、治療反応を追跡する非侵襲的手段を提供するであろう。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本開示は、生化学的標的に結合するか、または生化学的標的の存在下で得られる金属キレートの緩和性を向上させるか、または体内での金属イオン解離を防止するように得られる金属キレートの追加の安定性を提供するか、のいずれかのためにキレート化配位子に１つ以上の修飾を行うことに基づく。これらの修飾は、ドナー基（金属イオンに直接配位する官能基）の変更、（たとえば水素結合により）第２配位圏内の水を組織化する基の導入、金属イオン上での水交換を助長する基の導入、分子量の増加によるかまたはマクロ分子（たとえばタンパク質）への金属キレートの標的化によるかのいずれかにより分子タンブリングを減速させる基の導入、および金属酸化状態の変化を支援または促進する基の導入を含む。ドナー基は、たとえば、高分子標的への結合または酵素活性に応答する酸化状態の変化による緩和性の向上を含めて、高緩和性機構を利用するいくつかの機能を含みうる。

【０００８】

キレート化配位子により調製された金属キレートは、さまざまな磁界および温度での緩和性測定ならびに可変温度での１７Ｏ　ＮＭＲ測定をはじめとする技術により調べることが可能である。

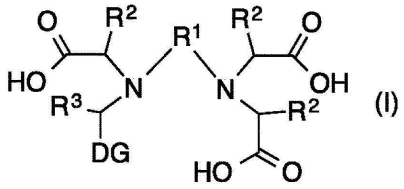
【０００９】

最後に、キレート化配位子は、放射性金属イオンの診断用および／または治療用組成物を調製するのに有用でありうる。

【００１０】

本明細書には、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

式中、

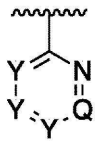
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、

各Ｒ２およびＲ３は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ４、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ４、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ４、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ４、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｐ（Ｒ４）Ｏ２Ｒ５、ＰＯ３Ｒ４Ｒ５、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、

各Ｒ４およびＲ５は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、

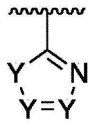
ＤＧは、

【化２】



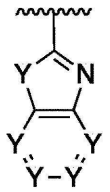
(II)

;



(III)

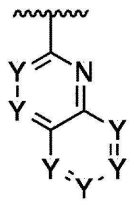
;



(IV)

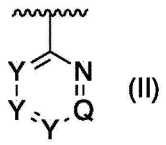
;

および



(V)

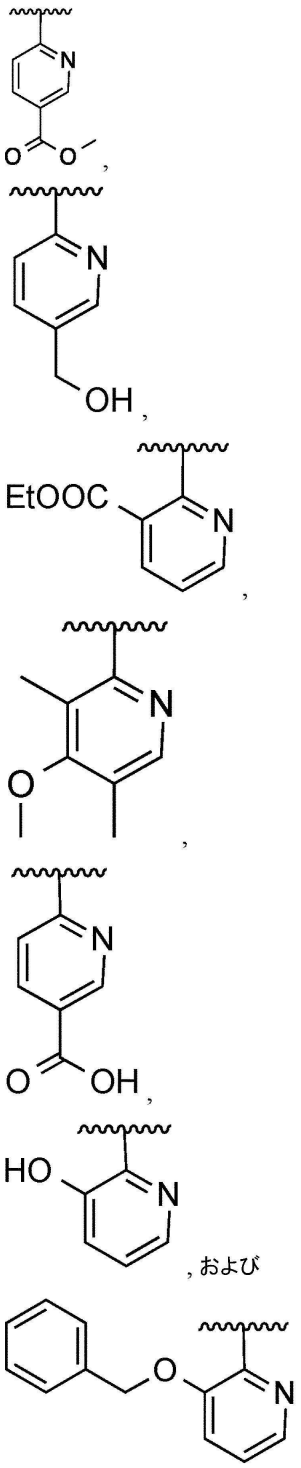
からなる群または式ＩＶおよびＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
Ｑは、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
各Ｚは、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{X}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨでありかつすべてのＹがＣＨであるとき、Ｒ^{2}またはＲ^{3}の少なくとも１つはＨでない。
【００１１】
いくつかの実施形態では、ＤＧは、
【化３】



(II)

である。
【００１２】
いくつかの実施形態では、ＱはＣＨである。いくつかの実施形態では、ＹはＣＨである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＹは、ＣＺ（ここで、Ｚは、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、およびＯＲ^{4}からなる群から選択される）である。いくつかの実施形態では、１つのＹは、ＣＺ（ここで、Ｚは、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、およびＯＲ^{4}からなる群から選択される）であり、かつ他のＹはすべて、ＣＨである。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{4}は、ＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個のＯＨ基により任意選択的に置換される）である。
【００１３】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はＨである。
【００１４】
いくつかの実施形態では、ＤＧは、

【化４】



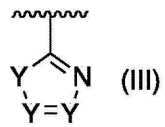
, および

からなる群から選択される。

【００１５】

いくつかの実施形態では、ＤＧは、

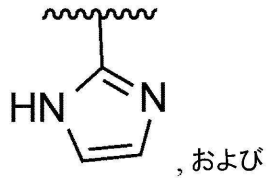
【化５】



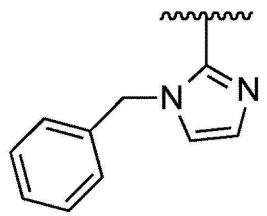
(III)

である。たとえば、少なくとも１つのＹは、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}である。いくつかの実施形態では、１つのＹはＮＲ^{4}であり、かつ残りのＹはＣＨである。たとえば、ＤＧは、

【化６】



, および

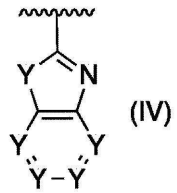


からなる群から選択される。

【００１６】

いくつかの実施形態では、ＤＧは、

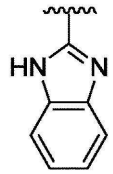
【化７】



(IV)

である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＹは、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}である。たとえば、１つのＹはＮＲ^{4}であり、かつ残りのＹはＣＨである。いくつかの実施形態では、ＤＧは、

【化８】

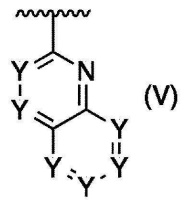


である。

【００１７】

いくつかの実施形態では、ＤＧは、

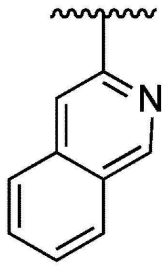
【化９】



(V)

である。たとえば、ＤＧは、

【化１０】

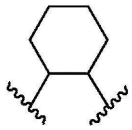


である。

【００１８】

いくつかの実施形態では、Ｒ１はＣ３～Ｃ１０シクロアルキレンである。たとえば、Ｒ１はＣ６シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化１１】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ１はＣ１～Ｃ６アルキレンである。たとえば、Ｒ１はＣ２アルキレンである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、

【化１２】



である。

【００１９】

いくつかの実施形態では、Ｒ２はＨである。

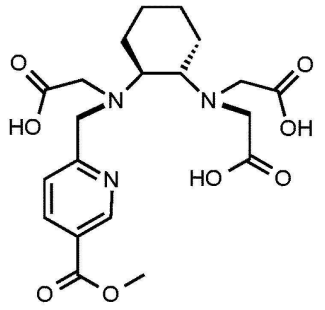
【００２０】

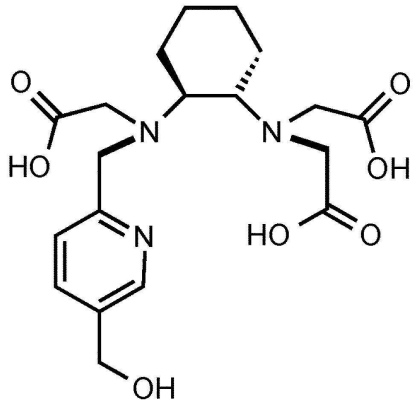
いくつかの実施形態では、Ｒ３はＨである。

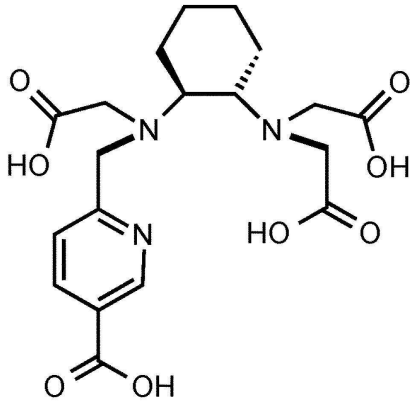
【００２１】

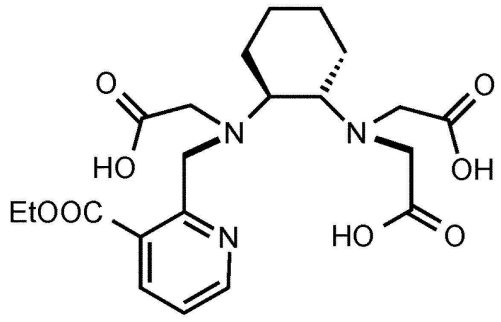
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、

【化１３】

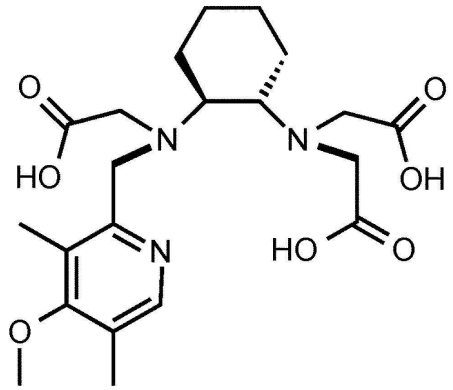


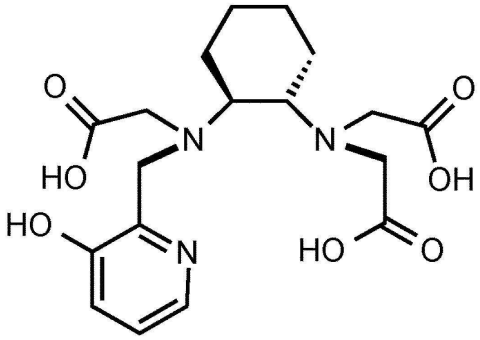


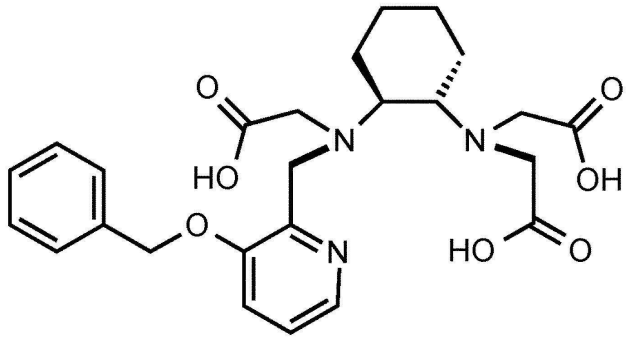


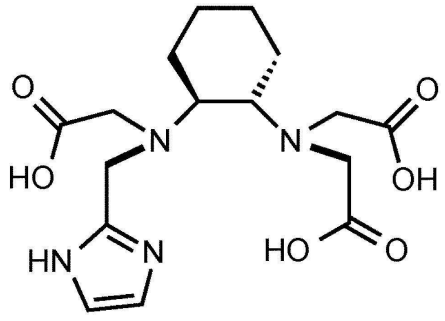


【化１４】

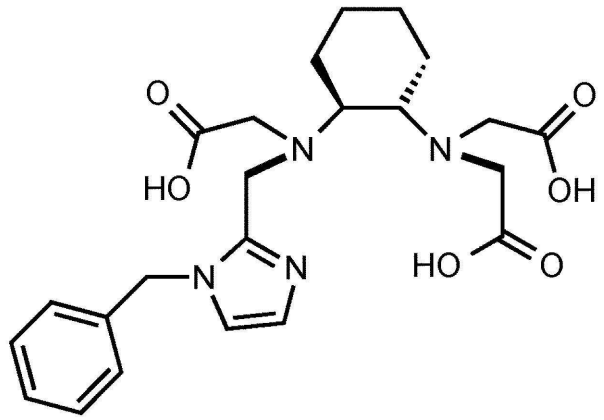


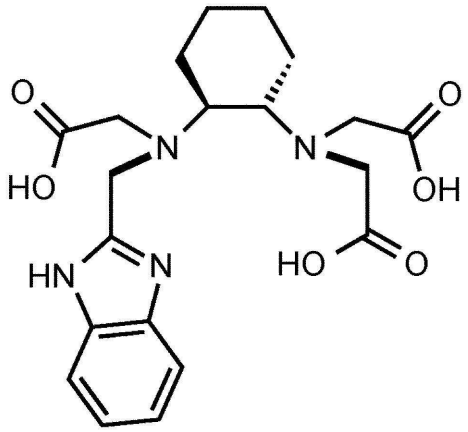




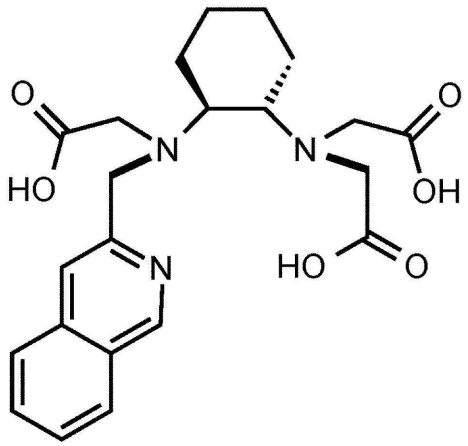


【化１５】





, および

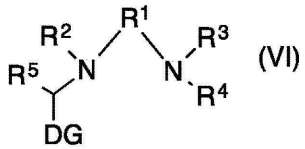


からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

【００２２】

また、本明細書には、式（ＶＩ）：

【化１６】

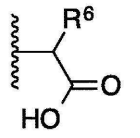


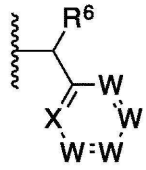
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩も提供される。

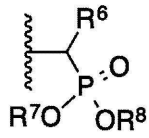
式中、

Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシ

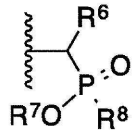
クロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、式：
【化１７】


(VII)
;


(VIII)
;

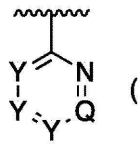

(IX)
;

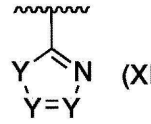
および

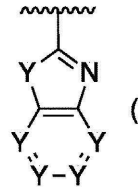

(X)

の化合物の群から独立して選択され、
Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ７、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ７、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ７、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ７、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ７、Ｐ（Ｒ７）Ｏ２Ｒ８、ＰＯ３Ｒ７Ｒ８、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ７であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ７であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ４、ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ４、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ４、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ４、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ４、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｐ（Ｒ４）Ｏ２Ｒ５、ＰＯ３Ｒ４Ｒ５、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ７およびＲ８は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択

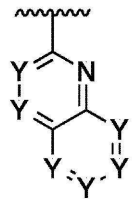
されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、
【化１８】


(XI)
;


(XII)
;


(XIII)
;

および


(XIV)

からなる群または式ＸＩＩＩ～ＸＩＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
Ｑは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｚ１は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{X}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨであり、すべてのＹがＣＨであり、かつＲ^{2}、Ｒ^{3}

、およびＲ４のすべてが式ＶＩＩであるとき、Ｒ５またはＲ６の少なくとも１つはＨでなく、さらに
Ｒ２、Ｒ３、またはＲ４の１つが式ＶＩＩＩであり、かつＲ５およびＲ６のすべてがＨであるとき、式ＶＩＩＩの芳香環成分（すなわち、ＸおよびＷを含有する環）は、ＤＧと異ならなければならない。

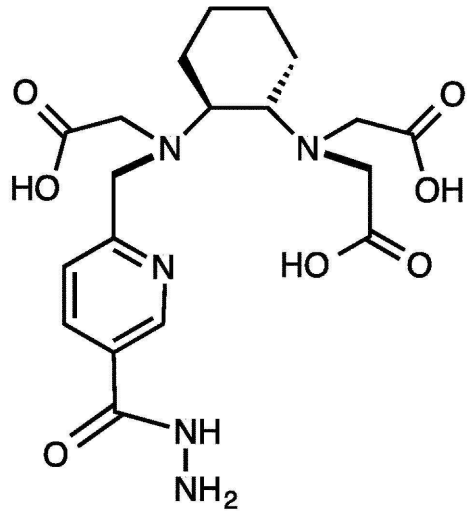
【００２３】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は１，２－シクロヘキシレンであり、Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は式ＶＩＩであり、Ｒ５およびＲ６はＨであり、ＤＧは式ＸＩであり、かつ１つのＹは［Ｌ］－［ＴＢＭ］である（ここで、［Ｌ］は－Ｃ（Ｏ）－であり、かつ［ＴＢＭ］は－ＮＨＮＨ２である）。

【００２４】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物は、

【化１９】

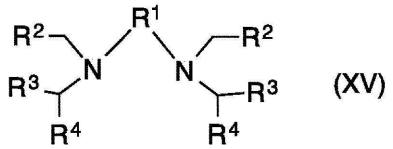


またはその薬学的に許容可能な塩である。

【００２５】

本明細書には、式（ＸＶ）

【化２０】



(XV)

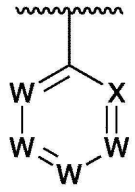
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がさらに提供される。

式中、

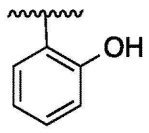
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、

各Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ５、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ５、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ５、Ｎ（ＯＨ

）Ｃ（Ｏ）Ｒ５、Ｐ（Ｒ５）Ｏ２Ｒ６、およびＰＯ３Ｒ５Ｒ６ならびに式：
【化２１】

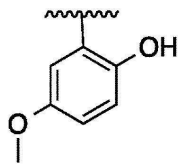

(XVI)

の化合物からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ５であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ５であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ４、ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ５、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ５、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ５、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ５、Ｐ（Ｒ５）Ｏ２Ｒ６、ＰＯ３Ｒ５Ｒ６、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各ＲＸは、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択される。
【００２６】
いくつかの実施形態では、Ｒ１は１，２－エチレンであり、Ｒ２はＣＯＯＨであり、Ｒ３は式ＸＶＩ（ここで、ＸはＮでありかつＷはすべてＣＨである）であり、かつＲ４は化合物式ＸＶＩから選択される。たとえば、Ｒ４は、
【化２２】



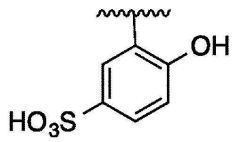
である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、

【化２３】



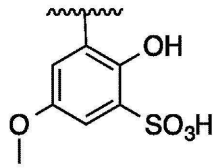
である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、

【化２４】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、

【化２５】

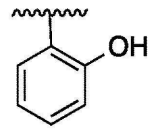


である。

【００２７】

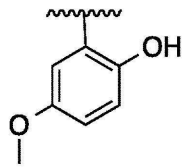
いくつかの実施形態では、Ｒ１は１，２－エチレンであり、Ｒ２はＣＯＯＨであり、Ｒ３はＣＯＯＨであり、かつＲ４は化合物式ＸＶＩから選択される。たとえば、Ｒ４は、

【化２６】



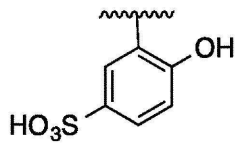
である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、

【化２７】



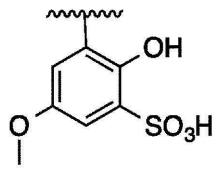
である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、

【化２８】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、

【化２９】

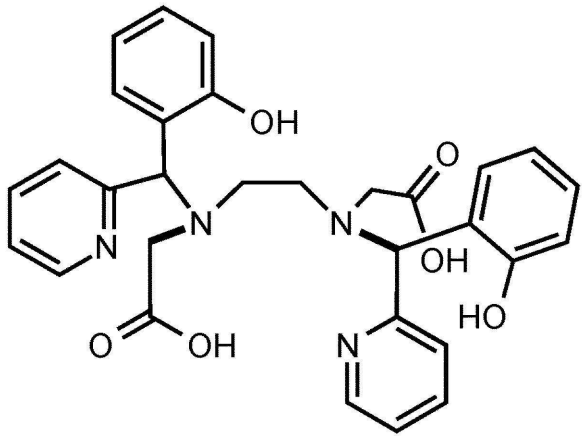


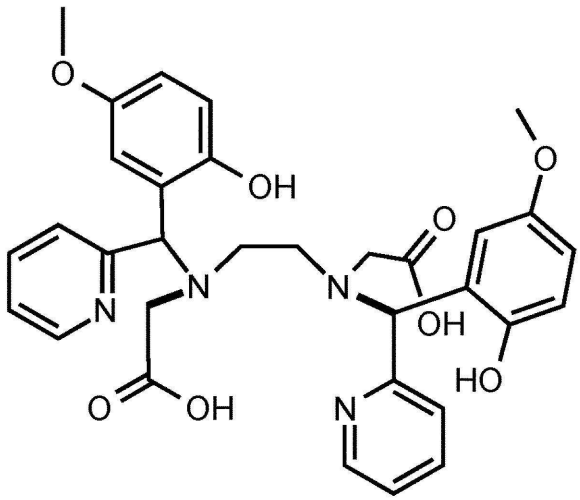
である。

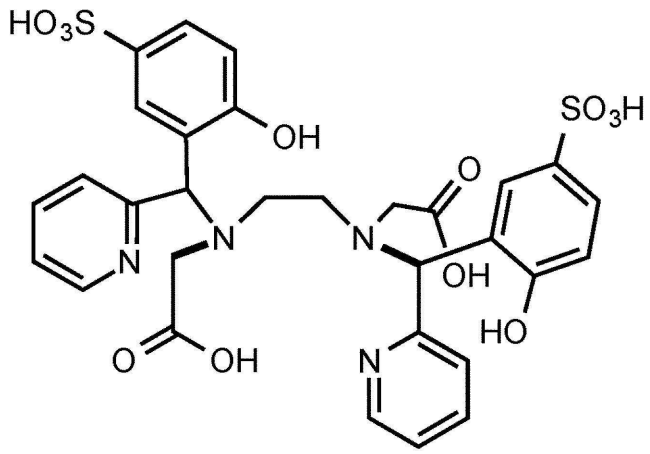
【００２８】

いくつかの実施形態では、式（ＸＶ）の化合物は、

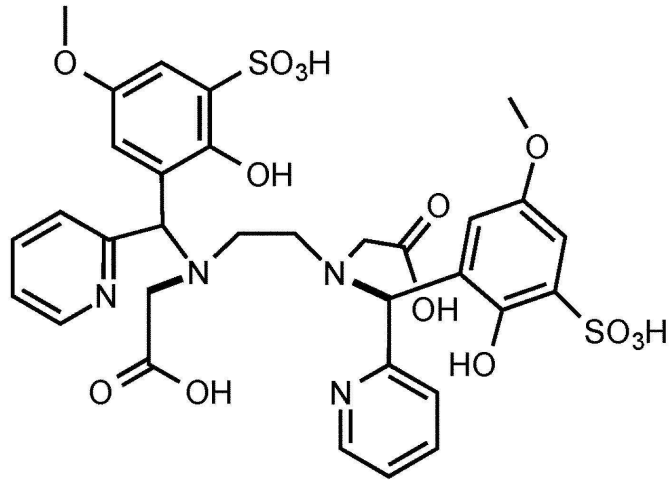
【化３０】

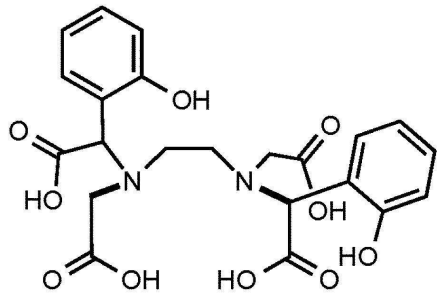

OH
O
N
N
N
OH
HO
O
OH
N

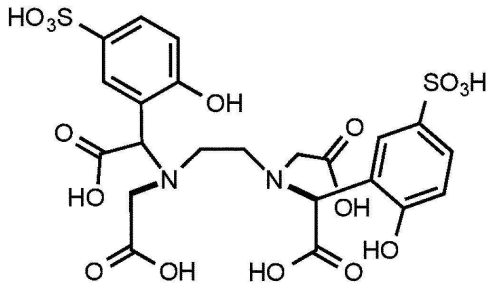

O
OH
O
N
N
N
OH
HO
O
OH
N

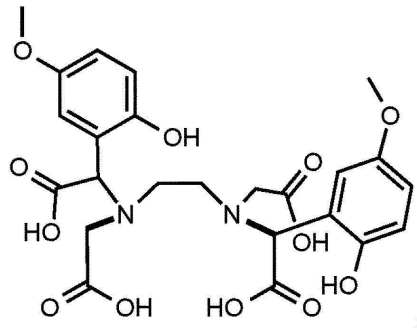

HO3S
OH
SO3H
O
N
N
N
OH
HO
O
OH
N

【化３１】



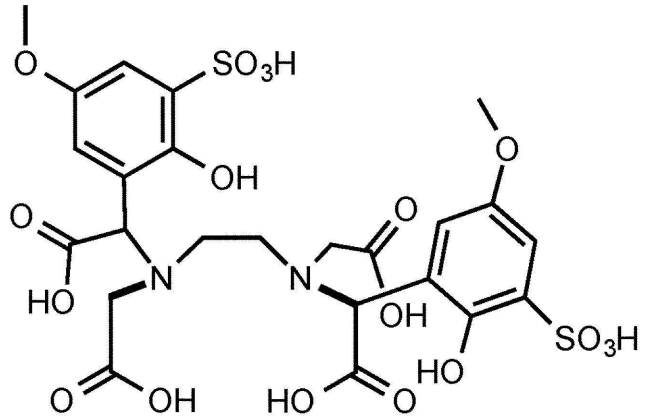






, および

【化３２】

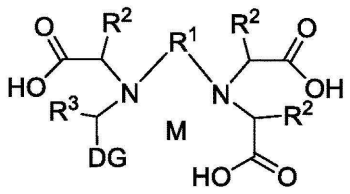


からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

【００２９】

また、本明細書には、式（ＸＶＩＩ）

【化３３】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩も提供される。

式中、

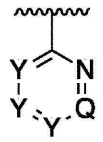
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、

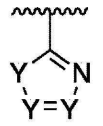
各Ｒ２およびＲ３は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ４、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ４、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ４、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ４、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｐ（Ｒ４）Ｏ２Ｒ５、ＰＯ３Ｒ４Ｒ５、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、

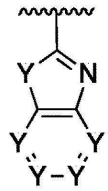
各Ｒ４およびＲ５は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、

ＤＧは、

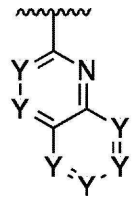
【化３４】


(II)
;


(III)
;

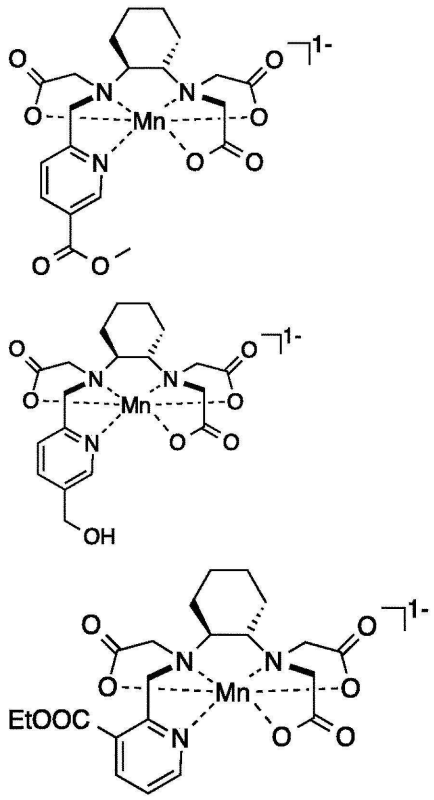

(IV)
;

および

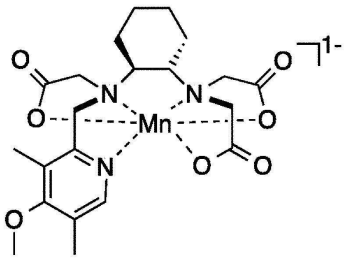

(V)

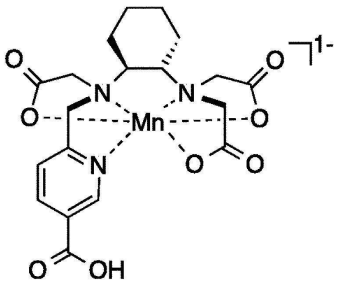
からなる群または式ＩＶおよびＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
Ｑは、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
各Ｚは、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各Ｒ^{Ｘ}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、

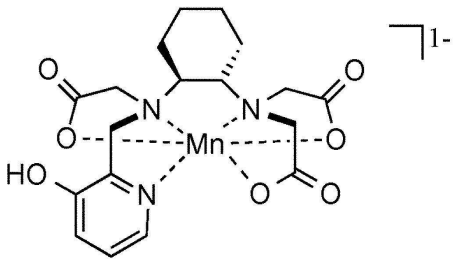
Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩ）からなる群から選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨでありかつすべてのＹがＣＨであるとき、Ｒ^{2}またはＲ^{3}の少なくとも１つはＨでない。
【００３０】
いくつかの実施形態では、式（ＸＶＩＩ）の化合物は、
【化３５】

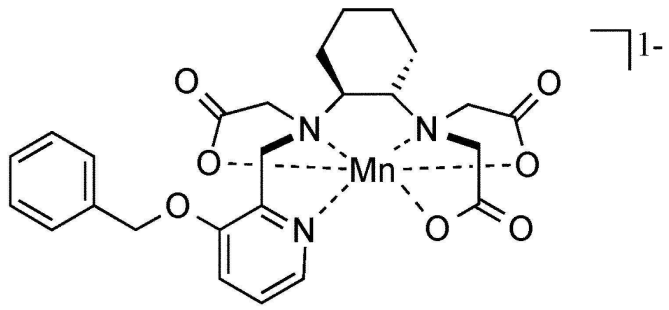


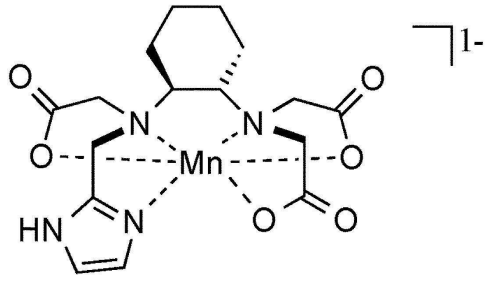
【化３６】



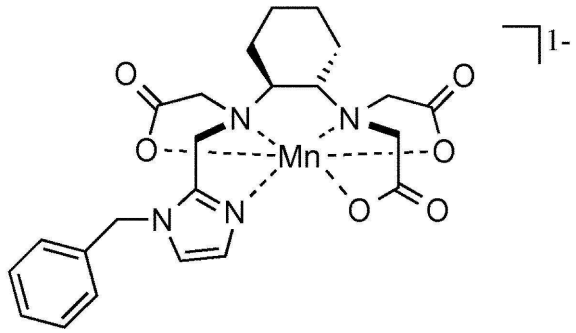


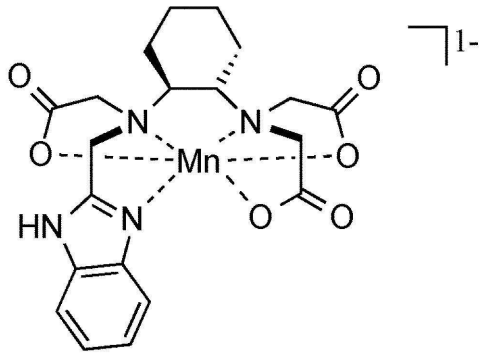




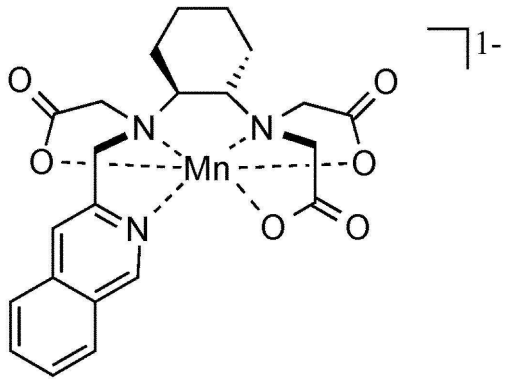


【化３７】





, および

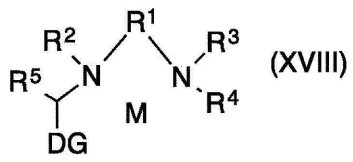


からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

【００３１】

本明細書には、式（ＸＶＩＩＩ）

【化３８】



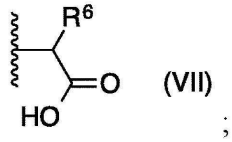
(XVIII)

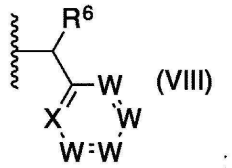
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がさらに提供される。

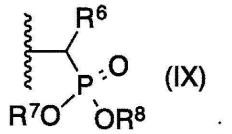
式中、

Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、かつＲ

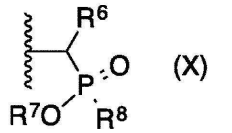
１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、式：
【化３９】


(VII)
;


(VIII)
;

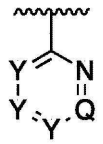

(IX)
;

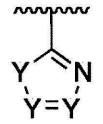
および

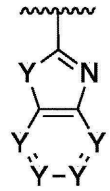

(X)

の化合物の群から独立して選択され、
Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ７、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ７、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ７、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ７、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ７、Ｐ（Ｒ７）Ｏ２Ｒ８、ＰＯ３Ｒ７Ｒ８、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、もしくはＳまたはＮＲ７であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ７であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ４、ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～６ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ７、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ７、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ７、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ７、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ７、Ｐ（Ｒ７）Ｏ２Ｒ８、ＰＯ３Ｒ７Ｒ８、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ７およびＲ８は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、

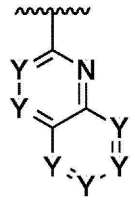
【化４０】


(XI)
;


(XII)
;


(XIII)
;

および


(XIV)

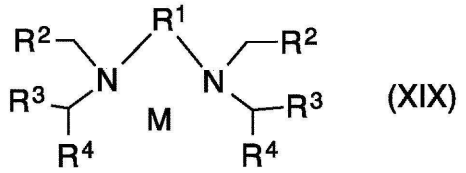
からなる群または式ＸＩＩＩ～ＸＩＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
Ｑは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｚ^{1}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{7}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{7}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{7}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7}、Ｐ（Ｒ^{7}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{8}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{7}Ｒ^{8}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各Ｒ^{Ｘ}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、

Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨであり、すべてのＹがＣＨであり、かつＲ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}のすべてが式ＶＩＩであるとき、Ｒ^{5}またはＲ^{6}の少なくとも１つはＨでなく、さらに
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、またはＲ^{4}の１つが式ＶＩＩＩであり、かつＲ^{5}およびＲ^{6}のすべてがＨであるとき、式ＶＩＩＩの芳香環成分（すなわち、ＸおよびＷを含有する環）は、ＤＧと異ならなければならない。

【００３２】

また、本明細書には、式（ＸＩＸ）

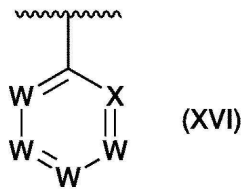
【化４１】



(XIX)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩も提供される。
式中、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）ジアルキル（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリーレン）、および（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、かつＲ^{1}は、Ｒ^{1}上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
各Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}は、ＣＯ$_{2}$Ｈ、（Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{5}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{5}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、Ｐ（Ｒ^{5}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{6}、およびＰＯ$_{3}$Ｒ^{5}Ｒ^{6}ならびに式：

【化４２】



(XVI)

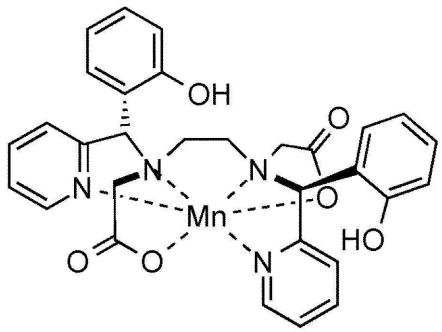
の化合物からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、もしくはＳまたはＮＲ^{4}であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{5}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{5}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、Ｐ（Ｒ^{5}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{6}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{5}Ｒ^{6}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、

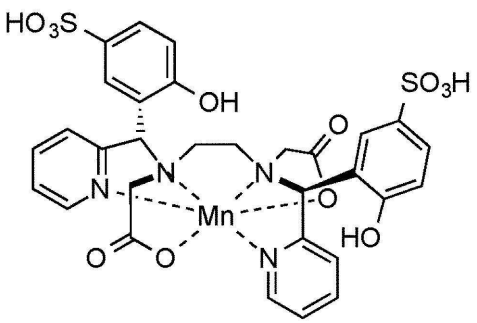
各R^5およびR^6は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたR^X基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各R^Xは、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$シアノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）アミノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_1$～$_4$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択される。

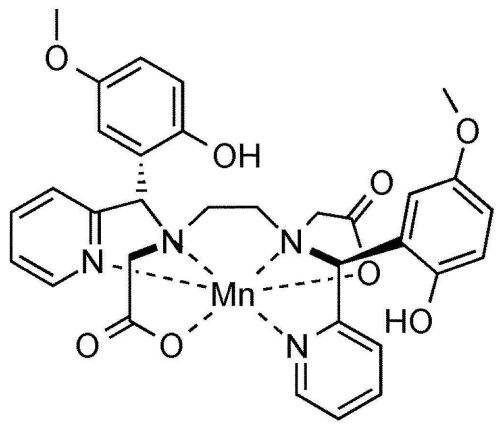
【００３３】

いくつかの実施形態では、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物は、

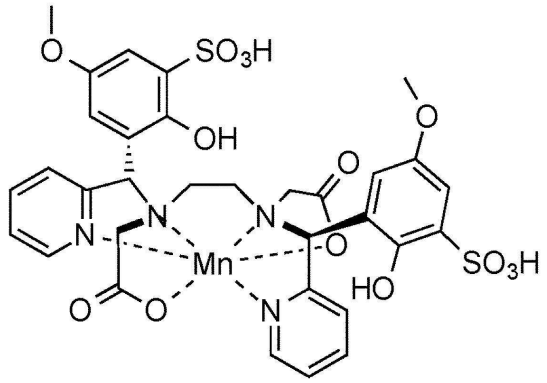
【化４３】

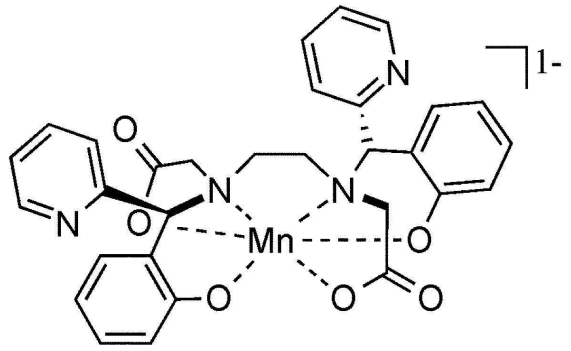

OH
O
N
N
N
Mn
O
HO
O
O
N

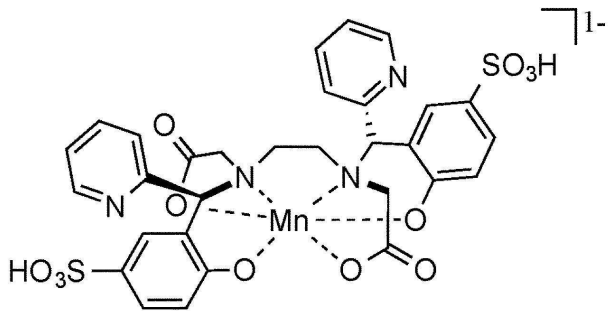

HO3S
OH
SO3H
O
N
N
N
Mn
O
HO
O
O
N

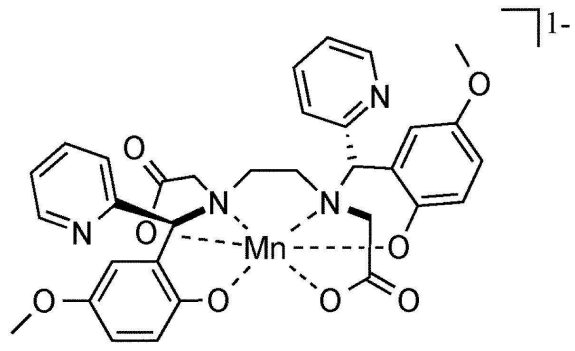

O
OH
O
N
N
N
Mn
O
HO
O
O
N

【化４４】

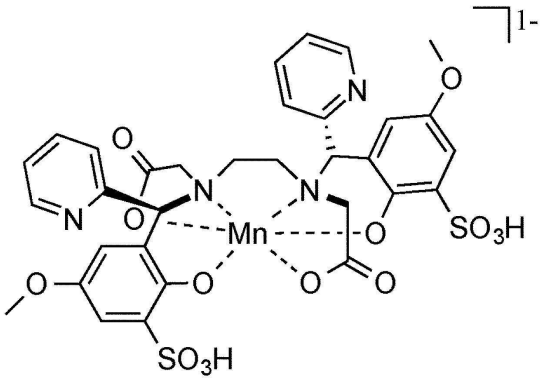


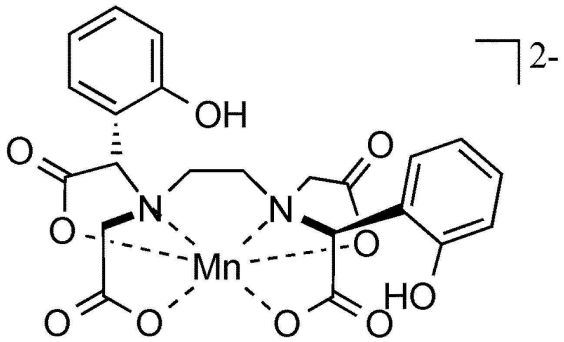


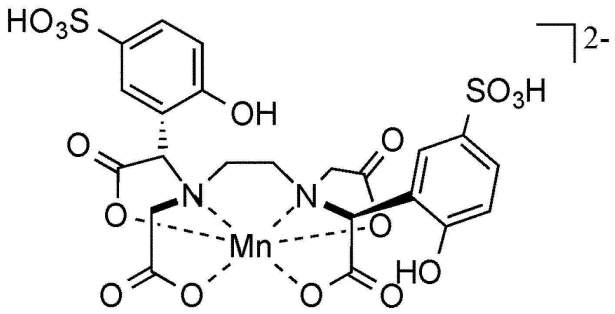


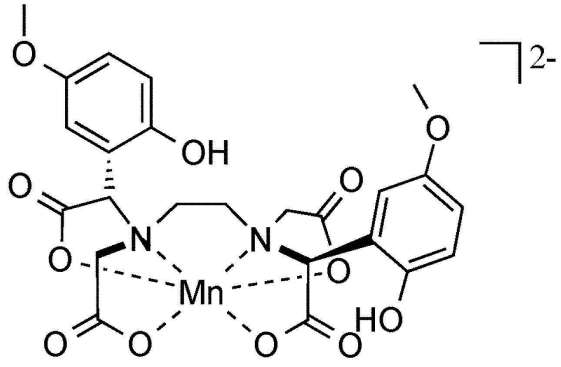


【化４５】

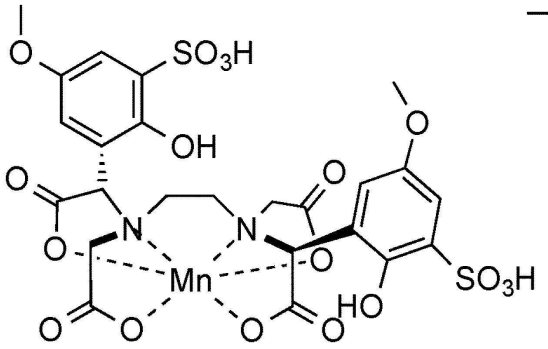


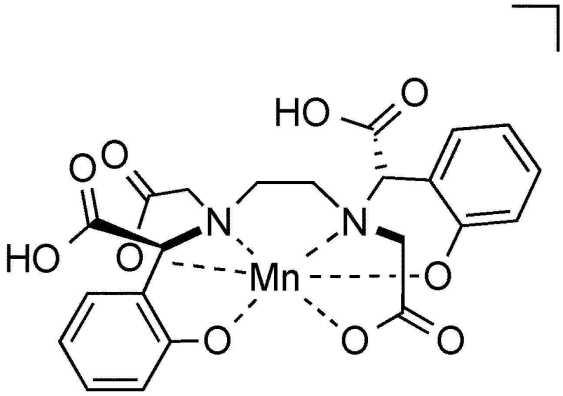


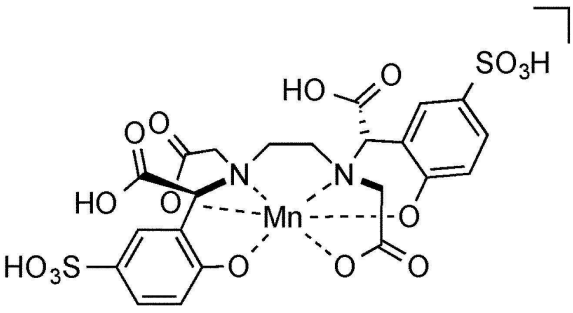


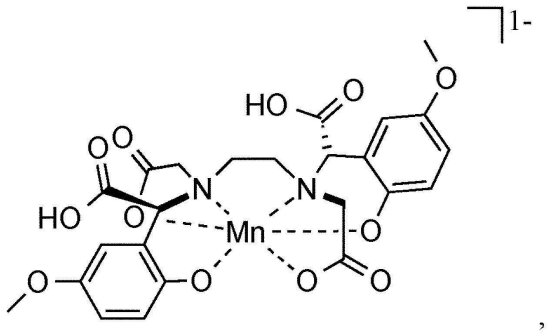


【化４６】


2-
SO3H
OH
O
O
N
N
O
Mn
O
O
O
O
O
HO
SO3H

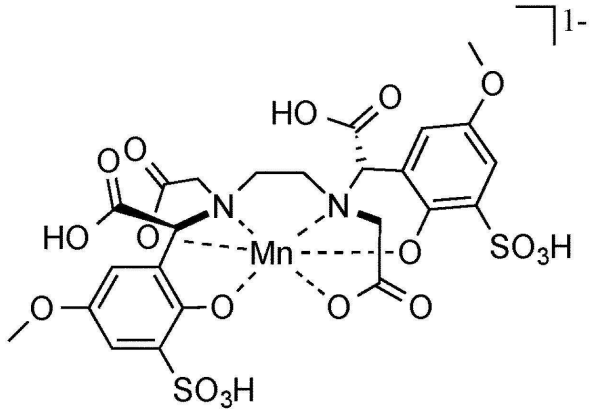

1-
HO
O
O
N
N
HO
O
Mn
O
O
O
O


1-
SO3H
HO
O
O
N
N
HO
O
Mn
O
HO3S
O
O
O


1-
HO
O
O
N
N
HO
O
Mn
O
O
O
O
O

, および

【化４７】



からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは任意の対応する立体異性体から選択される。

【００３４】

本開示はさらに、式（Ａ）：

（Ｄ１）ａ－（Ｌ１）ｂ－ＴＢＭ－（Ｌ２）ｃ－（Ｄ２）ｄ

（Ａ）

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

式中、

ＴＢＭは、標的結合部分であり、

各Ｄ１は、独立して、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の金属キレートであり、

各Ｄ２は、独立して、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の金属キレートであり、

Ｌ１は、リンカーであり、

Ｌ２は、リンカーであり、

ａは、０～４の整数であり、

ｂは、０または１であり、

ただし、ａが０のときｂは０であり、

ｃは、０または１であり、

ｄは、０～４の整数であり、

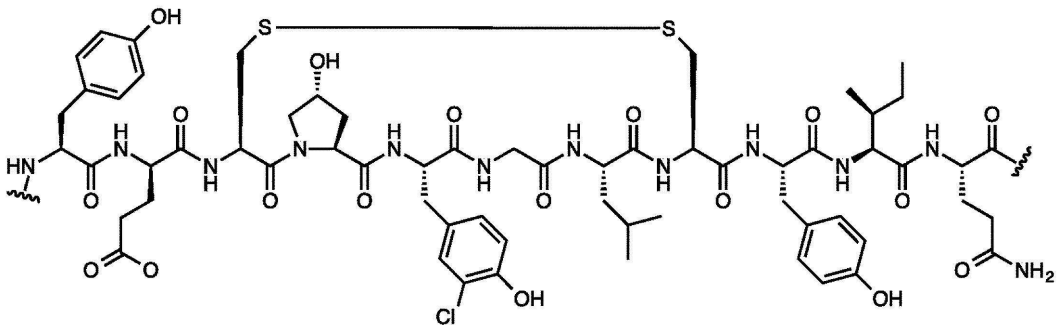
ただし、ｄが０のときｃは０であり、

ａおよびｄの少なくとも１つは、１～４の整数である。

【００３５】

いくつかの実施形態では、［ＴＢＭ］は、

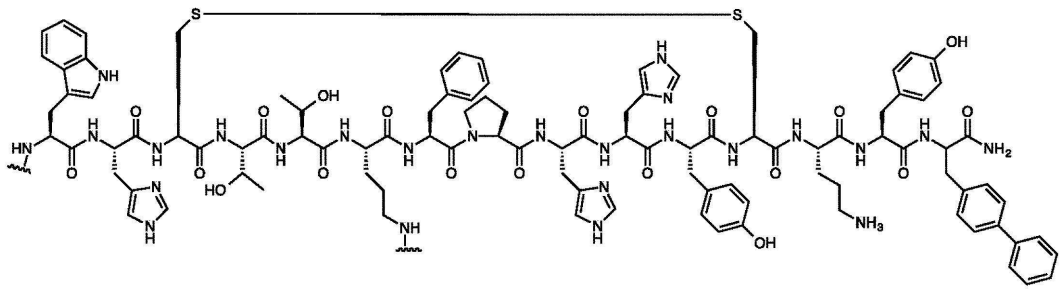
【化４８】



である。

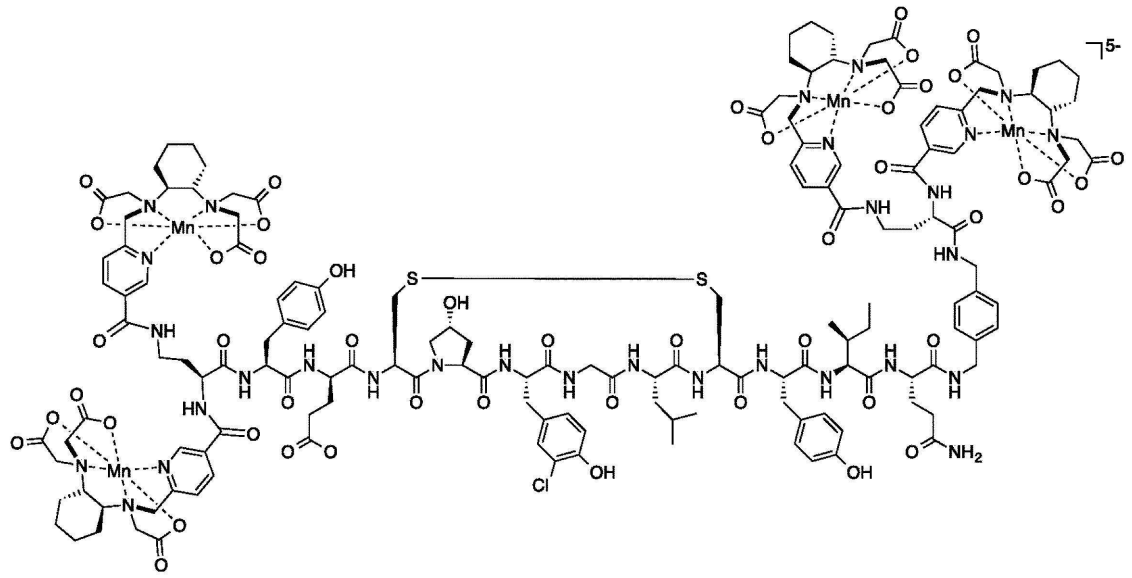
【００３６】

いくつかの実施形態では、［ＴＢＭ］は、
【化４９】

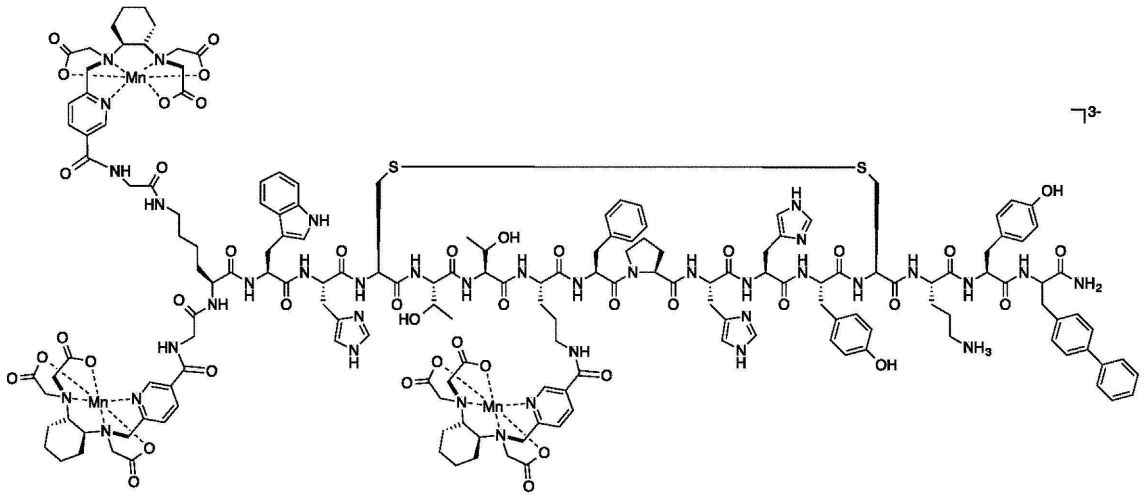


である。
【００３７】
いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２は請求項１に記載の化合物であり、ただし、Ｒ１は１，２－シクロヘキシレンであり、Ｒ２はＨであり、Ｒ３はＨであり、ＤＧは式ＩＩであり、ＱはＣＨであり、Ｑのα位のＹはＣ－［Ｌ］－ＴＢＭでありかつ他のＹはすべてＣＨであり、かつＬは－Ｃ（Ｏ）－である。
【００３８】
いくつかの実施形態では、化合物は、

【化５０】



および



からなる群から選択される。

【００３９】

また、本明細書には、患者の磁気共鳴（ＭＲ）イメージングを行う方法も提供される。本方法は、ａ）本明細書に提供される金属キレートを含む有効量の化合物を患者に投与する工程と、ｂ）患者のＭＲ画像を取得する工程と、を含む。たとえば、患者において腫瘍のイメージングを行う方法が本明細書に提供される。本方法は、ａ）本明細書に提供される金属キレートを含む有効量の化合物を患者に投与する工程と、ｂ）腫瘍のＭＲ画像を取得する工程と、を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、患者において血餅のイメージングを行う方法を含みうる。本方法は、ａ）本明細書に提供される金属キレートを含む有効量の化合物を患者に投与する工程と、ｂ）血餅のＭＲ画像を取得する工程と、を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、患者において脳病変のイメージングを行う方法を含みうる。本方法は、ａ）本明細書に提供される金属キレートを含む有効量の化合物を患者に投与する工程と、ｂ）脳病変のＭＲ画像を取得する工程と、を含む。

【００４０】

本明細書には、患者における破綻した血液脳関門の存在または不在の検出方法がさらに提供される。本方法は、ａ）ＭがＭｎ（ＩＩ）である本明細書に提供される金属キレート

を含む有効量の化合物を患者に投与する工程と、ｂ）患者の脳の第１のＭＲ画像を取得する工程と、ｃ）患者の脳の第２のＭＲ画像を取得する工程と、画像を比較する工程と、を含む。いくつかの実施形態では、患者における動脈狭窄の存在または不在の検出方法が提供される。本方法は、ａ）ＭがＭｎ（ＩＩ）である本明細書に提供される金属キレートを含む有効量の化合物を患者に投与する工程と、ｂ）患者の動脈の第１のＭＲ画像を取得する工程と、ｃ）化合物の注射直後の患者の動脈の第２のＭＲ画像を取得する工程と、ｄ）画像を比較する工程と、を含む。

【００４１】

とくに定義がない限り、本明細書で用いられる科学技術用語はすべて、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されているものと同一の意味を有する。本明細書に記載したものと類似のまたは等価な方法および材料を本発明の実施または試験に使用可能であるが、好適な方法および材料を以下に記載する。本明細書に挙げられる出版物、特許出願、特許、および他の参照文献はすべて、その全体が参照により組み込まれる。矛盾を生じた場合、定義を含む本明細書が優先するものとする。そのほかに、方法、材料、および実施例は、単なる例示にすぎず、限定しようとするものではない。

【００４２】

本発明の１つ以上の実施形態の詳細を添付の図面および以下の説明に示す。本発明の他の特徴、目的、および利点は、説明および図面ならびに特許請求の範囲から明らかになろう。

【図面の簡単な説明】

【００４３】

【図１】図１は、フィブリン標的化化合物２０がＤＤ（Ｅ）と称されるタンパク質のＤダイマードメインとＥドメインとの複合体を含む可溶性フィブリン分解産物に対して高親和性を有することを示す。ＤＤ（Ｅ）に対するＫｉを決定するために添加されたＭｎ－ＦＢＰ（黒丸）または既知のフィブリン結合分子ＥＰ２１０４Ｒ（白丸）の関数としてＤＤ（Ｅ）溶液中でのフルオレセイン標識フィブリン結合ペプチドの蛍光偏光異方性が示される。

【図２】図２は、化合物２０中のＭｎイオンが１個の迅速交換水配位子を有することを示す。温度の関数として化合物２０の存在下での$H_2{}^{17}O$横緩和性（白丸）が示される。実線はデータへの当てはめである。

【図３】図３は、化合物２０を用いたラットモデルにおける頸動脈血栓症のＭＲイメージングを示す。１．５Ｔでの化合物２０の静脈内投与前（Ａ、Ｃ）および静脈内投与３５分後（Ｂ、Ｄ）のアキシャルT_1強調画像。（Ｃ）および（Ｄ）は、それぞれ総頸動脈を示す（Ａ）および（Ｂ）からの拡大領域である。化合物２０は、化合物２０の注射後に同側血管（中抜きの矢印、Ｄ）で顕著な信号強調を生成するが、対側血管（塗潰しの矢印、Ｄ）では生成せず、Ｍｎ－ＦＢＰ注射前の血管（Ｃ）でも生成しない。（Ｅ）傷害血管における閉塞性血栓を示す対側（左側）および同側（右側）の頸動脈のヘマトキシリン・エオジン染色切片。スケールバー＝３００μｍ。

【図４】図４は、化合物２０を用いたＭＲイメージングデータの定量を示す。（Ａ）および（Ｂ）は、それぞれ、化合物２０およびＥＰ－２１０４Ｒの投与後の血栓（黒丸）、対側血管領域（白丸）、および筋肉（黒菱形）の規格化信号対雑音比（ｎＳＮＲ）を示すことにより、各プローブにより持続的に強調された血栓およびバックグラウンド組織からの信号のウォッシュアウトを示す。（Ｃ）および（Ｄ）は、それぞれ、化合物２０およびＥＰ２１０４Ｒの投与後の血栓対筋肉（黒丸）および対側血管領域対筋肉（白丸）のコントラスト対雑音比（ＣＮＲ）であり、各プローブによる血栓に対する大きいかつ持続的に高いＣＮＲを示す。各プローブにつきＮ＝４であり、エラーバーは平均値の標準誤差を表す。

【図５】図５は、時間の関数として化合物２０の血中クリアランスを示す（Ｎ＝４）。

【図６】図６は、ホースラディッシュペルオキシダーゼを用いずに（黒丸）または用いて（白丸）過酸化水素の存在下で時間の関数としてペルオキシダーゼ反応性化合物２０の緩

和性変化を示す。３分以内のペルオキシダーゼ暴露で緩和性が７倍になることが観測される。
【図７】図７は、化合物３３から化合物３４への変換が副産物を伴うことなくクリーンに行われることを示す。上側トレースは化合物３３であり、下側トレースは過酸化水素およびホースラディッシュペルオキシドで処理した後の化合物３３（大部分が化合物３４に変換される）である。
【図８】図８は、５モル当量のＬ－システインを用いずに（黒丸）または用いて（白丸）ヒト血漿中でインキュベートした状態で時間の関数としてチオール反応性化合物３３の緩和性変化（１．４１Ｔ、３７℃）を示す。
【発明を実施するための形態】
【００４４】
１．定義
本開示で明示的に定義されない一般に使用される化学略語は、Ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｓｔｙｌｅ Ｇｕｉｄｅ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ；Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ（１９９７），“２００１ Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ Ａｕｔｈｏｒｓ” Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６６（１），２４Ａ（２００１）、および“Ａ Ｓｈｏｒｔ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ａｂｂｒｅｖｉａｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｔｈｅｉｒ Ｕｓｅ ｉｎ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ”Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ．Ｓｃｉ．５，４６５－４７１（１９９９）に見いだしうる。
【００４５】
「キレート化配位子」、「キレート化部分」、および「キレート部分」という用語は、同義的に用いられ、直接もしくは保護基の除去後のいずれかで金属イオンに配位可能な任意の多座配位子を意味するか、またはＭＲコントラスト剤の合成に使用される、かつ最終金属錯体の金属イオンに最終的に配位する原子の実質的にすべてを含む、好適な保護基のあるもしくはない試薬である任意の多座配位子を意味する。「キレート」または「金属キレート」という用語は、実際の金属－配位子錯体を意味する。多座配位子は、医学的に有用なまたは診断用の金属イオンに最終的に配位可能なものと理解される。
【００４６】
本明細書で用いられる「特異的結合親和性」という用語は、他の非標的生体成分と比較してより高度に、特定のもしくは標的の生体成分により取り込まれる、それにより保持される、またはそれに結合される、コントラスト剤の容量を意味する。この性質を有するコントラスト剤は、「標的」成分に対して「標的化」されると言われる。この性質の欠如したコントラスト剤は、「非特異的」または「非標的」作用剤であると言われる。標的に対する結合基の結合親和性は、平衡解離定数「Ｋｄ」により表される。
【００４７】
本明細書で用いられる「緩和性」という用語は、常磁性イオンまたはコントラスト剤の１ミリモル（ｍＭ）濃度当たりのＭＲ量１／$Ｔ_1$または１／$Ｔ_2$のいずれかの増加を意味する。これらの量は、コントラスト剤が複数の常磁性イオンを含有する場合、異なりうる。ここで、$Ｔ_1$は、縦緩和時間またはスピン－格子緩和時間であり、$Ｔ_2$は、水プロトンまたは水以外の分子中に見いだされるプロトンを含めて他のイメージング核または分光学的核の横緩和時間またはスピン－スピン緩和時間である。緩和性は、ｍＭ－１ｓ－１単位で表される。
【００４８】
「標的結合」および「結合」という用語は、本明細書の目的ではコントラスト剤と標的との非共有結合相互作用を意味する。これらの非共有結合相互作用は互いに非依存性であり、特定的には、疎水性、親水性、双極子－双極子、πスタッキング、水素結合、静電結合、またはルイス酸－塩基の相互作用でありうる。
【００４９】
水および他の配位子による金属イオンの配位は、配位圏を考慮することが多い（たとえ

ば、Ｄ．Ｔ．Ｒｉｃｈｅｎｓ，Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ａｑｕａ Ｉｏｎｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９７，Ｃｈａｐｔｅｒ １を参照されたい）。第１配位圏または一次配位圏は、金属イオンに直接結合されたすべての配位子を表し、配位子により定義される。水分子および対イオンが水素結合および静電相互作用により第１配位圏内の基に結合する場合、第２配位圏が存在する。三次配位圏および後続配位圏は、典型的には「バルク水」または「バルク溶媒」と称される。これらの圏間の相違は、空間および時間の両方である。第１配位圏は、典型的には明確に定義され、水または他の配位子が第１配位圏内に留まる時間は、他の配位圏内よりも長い。第２圏は、それほど明確に定義されないが、ここの水は、水の典型的な拡散時間よりも長い寿命を有する。第２圏よりも外の水は、自由に拡散する。

【００５０】

本明細書で用いられる場合、「Ｍｎ（ＩＩ）」または「マンガン（ＩＩ）」への参照はすべて、Ｍｎ（ＩＩ）常磁性金属イオンを意味し、「Ｍｎ（ＩＩＩ）」または「マンガン（ＩＩＩ）」への参照はすべて、Ｍｎ（ＩＩＩ）常磁性金属イオンを意味する。本明細書で用いられる場合、「アルキル」とは、炭素および水素のみを含有する分岐状または直鎖状の化学基、たとえば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｉｓｏ－ペンチル、ｓｅｃ－ペンチル、およびｎｅｏ－ペンチルを意味する。アルキル基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～９個の炭素原子（たとえば、１～６個の炭素原子、１～４個の炭素原子、または１～２個の炭素原子）を含む。

【００５１】

本明細書で用いられる場合、「アルケニル」とは、炭素および水素のみを含有するかつ少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖状または分岐鎖状の化学基、たとえば、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニルなどを意味する。種々の実施形態では、アルケニル基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。典型的には、アルケニル基は、２～９個の炭素原子（たとえば、２～６個の炭素原子、２～４個の炭素原子、または２個の炭素原子）を含むであろう。

【００５２】

本明細書で用いられる場合、「アルキニル」とは、炭素および水素のみを含有するかつ少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖状または分岐鎖状の化学基、たとえば、エチニル、１－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニルなどを意味する。種々の実施形態では、アルキニル基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。典型的には、アルキニル基は、２～９個の炭素原子（たとえば、２～６個の炭素原子、２～４個の炭素原子、または２個の炭素原子）を含むであろう。

【００５３】

本明細書で用いられる場合、「アルキレン」とは、炭素および水素のみを含有する２価の分岐状または直鎖状の化学基、たとえば、メチレン、エチレン、ｎ－プロピレン、ｉｓｏ－イソプロピレン、ｎ－ブチレン、ｉｓｏ－ブチレン、ｓｅｃ－ブチレン、ｔｅｒｔ－ブチレン、ｎ－ペンチレン、ｉｓｏ－ペンチレン、ｓｅｃ－ペンチレン、およびｎｅｏ－ペンチレンを意味する。アルキレン基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。アルキレン基は、１つまたは複数の位置が飽和または不飽和でありうる（たとえば、－Ｃ＝Ｃ－または－Ｃ≡Ｃ－のサブユニットを含有する）。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、１～９個の炭素原子（たとえば、１～６個の炭素原子、１～４個の炭素原子、または１～２個の炭素原子）を含む。

【００５４】

本明細書で用いられる場合、「アルケニレン」とは、炭素および水素のみを含有するかつ少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する２価の分岐状または直鎖状の化学基、たとえば、エテニレン、１－プロペニレン、２－プロペニレン、２－メチル－１－プロペ

ニレン、１－ブテニレン、２－ブテニレンなどを意味する。種々の実施形態では、アルケニレン基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。典型的には、アルケニレン基は、２～９個の炭素原子（たとえば、２～６個の炭素原子、２～４個の炭素原子、または２個の炭素原子）を含むであろう。

【００５５】

本明細書で用いられる場合、「アルキニレン」とは、炭素および水素のみを含有するかつ少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する２価の分岐状または直鎖状の化学基、たとえば、エチニレン、１－プロピニレン、１－ブチニレン、２－ブチニレンなどを意味する。種々の実施形態では、アルキニレン基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。典型的には、アルキニレン基は、２～９個の炭素原子（たとえば、２～６個の炭素原子、２～４個の炭素原子、または２個の炭素原子）を含むであろう。

【００５６】

本明細書で用いられる場合、「シクロアルキル」または「カルボシクリル」とは、環系骨格内に炭素原子のみを含有する環式環系、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニルを意味する。カルボシクリルは、複数の縮合環を含みうる。カルボシクリルは、環系内の少なくとも１つの環が芳香族ではない限り、任意の飽和度を有しうる。カルボシクリル基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～１０個の炭素原子（たとえば、３～６個の炭素原子）を含む。

【００５７】

本明細書で用いられる場合、「シクロアルキレン」とは、環系骨格内に炭素原子のみを含有する２価の環式環系、たとえば、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、およびシクロヘキセニレンを意味する。シクロアルキレンは、複数の縮合環を含みうる。シクロアルキレンは、環系内の少なくとも１つの環が芳香族ではない限り、任意の飽和度を有しうる。シクロアルキレン基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。いくつかの実施形態では、シクロアルキレン基は、３～１０個の炭素原子（たとえば、３～６個の炭素原子）を含む。

【００５８】

本明細書で用いられる場合、「アリール」とは、系内の少なくとも１つの環が芳香族であるものとして、５～１４個の環原子、代替的に５、６、９、または１０個の環原子を有する、かつ環式アレイ内に共有された６、１０、または１４個のπ電子を有する、環骨格内に炭素原子のみが存在する単環式、二環式、三環式、または多環式の基を意味する。アリール基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。アリールの例としては、フルオレニル、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。

【００５９】

本明細書で用いられる場合、「アリーレン」とは、系内の少なくとも１つの環が芳香族であるものとして、５～１４個の環原子、代替的に５、６、９、または１０個の環原子を有する、かつ環式アレイ内に共有された６、１０、または１４個のπ電子を有する、環骨格内に炭素原子のみが存在する２価の単環式、二環式、三環式、または多環式の基を意味する。アリーレン基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。アリーレンの例としては、フルオレニレン、フェニレン、ナフチレン、テトラヒドロナフチル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニレンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリールはフェニレンである。

【００６０】

本明細書で用いられる場合、「アリールアルキレン」とは、アリール部分およびアルキレン部分がすでに記載した通りであるアリール－アルキレン基を意味する。いくつかの実施形態では、アリールアルキレン基はＣ１～４アルキレン部分を含有する。例示的なアリールアルキレン基としては、ベンジルおよび２－フェネチルが挙げられる。

【００６１】
本明細書で用いられる場合、「ヘテロアリール」という用語は、系内の少なくとも１つの環が芳香族であるものとして、かつ系内の少なくとも１つの環が、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から独立して選択される１個以上のヘテロ原子を含有するものとして、５～１４個の環原子、代替的に５、６、９、または１０個の環原子を有する、かつ環式アレイ内に共有された６、１０、または１４個のπ電子を有する、単環式、二環式、三環式、または多環式の基を意味する。ヘテロアリール基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。ヘテロアリールの例としては、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ［２，３－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール、２，３－ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］オキサチインなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、チエニル、ピリジニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラニル、ピラジニル、およびピリミジニルから選択される。

【００６２】
本明細書で用いられる場合、「ヘテロアリーレン」という用語は、系内の少なくとも１つの環が芳香族であるものとして、かつ系内の少なくとも１つの環が、Ｎ、Ｏ、およびＳからなる群から独立して選択される１個以上のヘテロ原子を含有するものとして、５～１４個の環原子、代替的に５、６、９、または１０個の環原子を有する、かつ環式アレイ内に共有された６、１０、または１４個のπ電子を有する、２価の単環式、二環式、三環式、または多環式の基を意味する。ヘテロアリーレン基は、非置換でありうるかまたは１個以上の置換基で置換しうる。

【００６３】
本明細書で用いられる場合、「ハロ」、「ハライド」、または「ハロゲン」とは、クロロ、ブロモ、フルオロ、またはヨードの原子基のことである。いくつかの実施形態では、ハロは、クロロ、ブロモ、またはフルオロである。たとえば、ハライドはフルオロでありうる。

【００６４】
本明細書で用いられる場合、「ハロアルキル」とは、１個以上のクロロ、ブロモ、フルオロ、および／またはヨードの原子で置換された線状または分岐状のアルキル、アルケニル、またはアルキニルの炭化水素置換基を意味する。いくつかの実施形態では、ハロアルキルは、水素原子の１個以上がフルオロにより置換されたフルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、ハロアルキルは、１～約３炭素長（たとえば、１～約２炭素長または１炭素長）である。「ハロアルキレン」という用語は、ハロアルキルの２価基を意味し、かかる２価基は、基間、他の原子間、または環と他の官能基との間でスペーサーとして作用しうる。

【００６５】
本明細書で用いられる場合、「ヘテロシクリル」とは、環系骨格内に少なくとも１個のヘテロ原子を含む非芳香族環式環系を意味する。ヘテロシクリルは複数の縮合環を含みうる。ヘテロシクリルは、１個以上の置換基で置換しうるかまたは非置換でありうる。いくつかの実施形態では、ヘテロ環は５～７員を有する。６員単環式ヘテロ環では、ヘテロ原子はＯ、Ｎ、またはＳの１～３個から選択され、ヘテロ環が５員である場合、Ｏ、Ｎ、ま

たはＳから選択される１または２個のヘテロ原子を有しうる。ヘテロシクリルの例としては、アジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，４，２－ジチアゾリル、ジヒドロピリジニル、１，３－ジオキサニル、１，４－ジオキサニル、１、３ジオキソラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニルイミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびテトラヒドロピリジニルから選択される。

【００６６】

本明細書で用いられる場合、「単環式ヘテロシクリル」とは、環系骨格内に少なくとも１個のヘテロ原子を含む単一の非芳香環式環を意味する。ヘテロシクリルは、１個以上の置換基で置換しうるかまたは非置換でありうる。いくつかの実施形態では、ヘテロ環は５～７員を有する。６員単環式ヘテロ環では、ヘテロ原子はＯ、Ｎ、またはＳの１～３個から選択され、ヘテロ環が５員である場合、Ｏ、Ｎ、またはＳから選択される１または２個のヘテロ原子を有しうる。ヘテロシクリルの例としては、アジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，４，２－ジチアゾリル、ジヒドロピリジニル、１，３－ジオキサニル、１，４－ジオキサニル、１、３－ジオキソラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニルイミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。

【００６７】

「置換」という用語は、分子の１個以上の非水素原子上の水素を置き換えた置換基を有する部分を意味する。「置換」または「～で置換された」とは、かかる置換が、置換される原子および置換基の許容原子価に従い、かつ置換の結果として、たとえば転位、環化、脱離などによる自発的変換を受けない安定な化合物がもたらされるという暗黙の条件を含むことであることは、理解されよう。置換基は、たとえば、ヒドロキシル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_2$の１つ以上により任意選択的に置換された－（Ｃ$_{1～9}$アルキル）、－（Ｃ$_{1～9}$ハロアルキル）、ハライド、ヒドロキシル、カルボニル［たとえば、－Ｃ（Ｏ）ＯＲおよび－Ｃ（Ｏ）Ｒ］、チオカルボニル［たとえば、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ、および－Ｃ（Ｓ）Ｒ］、ハライド、ヒドロキシル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_2$の１つ以上により任意選択的に置換された－（Ｃ$_{1～9}$アルコキシル）、－ＯＰＯ（ＯＨ）$_2$、ホスホネート［たとえば、－ＰＯ（ＯＨ）$_2$および－ＰＯ（ＯＲ’）$_2$］、－ＯＰＯ（ＯＲ’）Ｒ’’、－ＮＲＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’、－Ｃ（ＮＲ）ＮＲ’Ｒ’’、－Ｃ（ＮＲ’）Ｒ’’、シアノ、ニトロ、アジド、－ＳＨ、－Ｓ－Ｒ、－ＯＳ$_2$Ｏ（ＯＲ）、スルホネート［たとえば、－ＳＯ$_2$（ＯＨ）および－ＳＯ$_2$（ＯＲ）］、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ’’、ならびに－Ｓ$_2$ＯＲを含みうるとともに、存在する各Ｒ、Ｒ’、およびＲ’’は、Ｈ、－（Ｃ$_{1～9}$アルキル）、１～３個のＲ’’’で任意選択的に置換されたＣ$_{6～10}$アリール、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有するかつ１～３個のＲ’’’により任意選択的に置換された５～１０員ヘテロアリール、１～３個のＲ’’’により任意選択的に置換されたＣ$_{3～7}$カルボシクリル、ならびにＮ、Ｏ、およびＳから独立して選択された１～４個のヘテロ原子を有するかつ１～３個のＲ’’’で任意選択的に置換された３～８員ヘテロシクリルから独立して選択され、各Ｒ’’’は、－（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、ハライド（たとえばＦ）、ヒドロキシル、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－（Ｃ$_{1～6}$アルコキシル）、－ＮＲＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’、イソチオシアニル、およびシアノから独立して選択され、存在する各ＲおよびＲ’は、独立して、Ｈおよび－（Ｃ$_{1～6}$アルキル）から選択される。いくつかの実施形態では、置換基は、－（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－（Ｃ$_{1～6}$ハロアル

キル）、ハライド（たとえばＦ）、ヒドロキシル、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－（Ｃ１～６アルコキシル）、－ＮＲＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’、およびシアノから選択され、存在する各ＲおよびＲ’は、独立して、Ｈおよび－（Ｃ1～６アルキル）から選択される。

【００６８】

本明細書で用いられる場合、プソイドハライドまたはプソイドハロ基とは、ハライドに実質的に類似した挙動をする基のことである。かかる化合物は、ハライドと同様に使用可能であり、かつ同様に処理可能である。プソイドハライドとしては、シアニド、シアネート、チオシアネート、セレノシアネート、トリフルオロメトキシ、およびアジドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００６９】

本明細書で用いられる場合、「スルフィニル」または「チオニル」とは－Ｓ（Ｏ）－を意味する。本明細書で用いられる場合、「スルホニル」または「スルフリル」とは－Ｓ（Ｏ）２－を意味する。本明細書で用いられる場合、「スルホ」とは－Ｓ（Ｏ）２Ｏ－を意味する。

【００７０】

本明細書で用いられる場合、「ホスフィネート」とは－Ｐ（Ｒ）Ｏ２Ｈを意味し、「ホスフィネートエステル」とは－Ｐ（Ｒ）Ｏ２Ｒ’を意味する。本明細書で用いられる場合、「ホスホネート」とは－ＰＯ３Ｈ２を意味し、「ホスホネートエステル」とは－ＰＯ３ＲＲ’を意味する。本明細書で用いられる場合、「ホスホジエステル」とは－ＯＰＯ3Ｒ－を意味し、「アルキルホスホジエステル」とは－ＯＰＯ３ＲＲ’を意味する。上記の基中、ＲはＨまたはアルキルであり、かつＲ’はアルキルである。

【００７１】

「哺乳動物」という用語は、その通常の生物学的意味で用いられる。したがって、具体的は、ヒト、ウシ、ウマ、サル、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、および非ヒト霊長動物を含むだけでなく、多くの他の種も含む。

【００７２】

本明細書で用いられる「患者」とは、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、たとえば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長動物、またはトリ、たとえば、ニワトリ、さらには任意の他の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。

【００７３】

キレート化配位子の設計

本明細書には、高緩和性を有する金属キレートの調製に有用なキレート化配位子が提供される。いくつかの実施形態では、キレート化配位子は、高緩和性を有する非特異的金属キレートの調製に使用可能である。いくつかの実施形態では、キレート化配位子は、１つ以上の標的結合部分（ＴＢＭ）を取り込むように修飾可能である。１つ以上の標的結合部分を有するキレート化配位子は、ｉｎ　ｖｉｖｏでキレート化配位子（および金属キレート）を１つ以上の部位に標的化可能である。キレート化配位子および金属キレートは、ミセル、リポソーム、エマルジョンなどの中へのキレートの自己集合を促進する基である自己集合部分（ＳＡＭ）を取り込むように修飾可能である。いくつかの実施形態では、キレート化配位子および金属キレートはまた、生物学的分子の高スループット、多重化、ならびに／またはリアルタイムの検出および分析（たとえば、免疫アッセイまたはリアルタイムＰＣＲの用途）に使用するための発光プローブとしても有用である。

【００７４】

本明細書に記載のキレート化配位子は、ジアミン官能基化骨格の誘導体に基づく。誘導体は、１～３個のＲ基および１個以上のヘテロ環ベースのドナー基（「ＤＧ」）を用いてスキャフォールドのアミン部分を修飾することにより調製される。骨格アミンとＤＧとを結合する炭素は、追加の「Ｒ」基を用いて官能基化可能である。典型的には、Ｒ基およびＤＧは、金属イオンに配位可能である。Ｒ基およびＤＧは、金属キレート形態でキレート

化配位子の緩和性を向上させるおよび／または金属イオンの特定の酸化状態を促進するそれらの能力に関して選択可能である。緩和性は、たとえば、金属キレートの水交換速度に及ぼすＤＧの作用、金属イオンの電子緩和速度を減少させるその能力、（たとえば静電反発により）アニオン配位を防止するその能力、または生化学的に生成された酸化状態をトラップするその能力により向上させうる。いくつかの実施形態では、ＤＧはまた、（たとえば水素結合により）第２圏の水を配位するその能力により緩和性を増加させる基である第２圏部分（ＳＳＭ）を取り込むことが可能である。いくつかの実施形態では、ＤＧはまた、以下で考察されるように任意選択的にリンカー（Ｌ）を介してＴＢＭを取り込むことが可能である。緩和性は、標的へＴＢＭを結合することにより、またはリポソームなどの自己集合系を形成することにより、さらに向上させることが可能である。

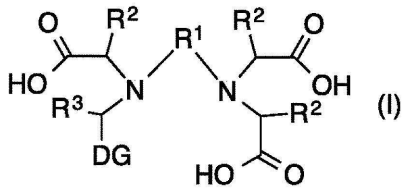
【００７５】

さまざまなキレート化配位子を調製することが可能である。

【００７６】

いくつかの実施形態では、キレート化配位子は、式（Ｉ）：

【化５１】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

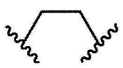
式中、

R^1は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択される（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたR^X基により任意選択的に置換される）。いくつかの実施形態では、R^1部分は、隣接原子たとえば隣接炭素原子を介して（たとえば、エチレン上の１および２位の炭素を介する結合）、または単一のメチレンにより分離された原子を介して（たとえば、プロピレン上の１および３位の炭素を介する結合）隣接窒素に結合される。類似の結合は、R^1の環状部分で、たとえば、隣接炭素原子を介する結合（たとえば、シクロヘキシレン上の１および２位の炭素を介する結合）で観測しうる。

【００７７】

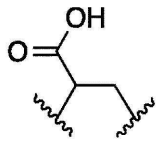
いくつかの実施形態では、R^1は、置換または非置換のアルキレン、たとえば、以下に示される１，３－プロピレンもしくは１，２－エチレン、

【化５２】

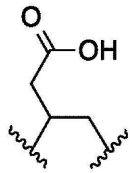


または以下に示される２，３－プロピレン－１－カルボキシレート、

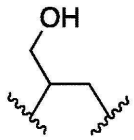
【化５３】



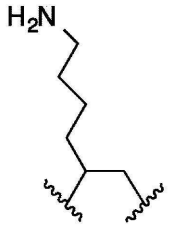
または以下に示される３，４－ブチレン－１－カルボン酸、
【化５４】



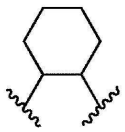
または以下に示される１－ヒドロキシ－３，４－ブチレン、
【化５５】



または以下に示される１－アミノ－５，６－ヘキシレン、
【化５６】

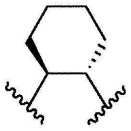


置換または非置換のシクロアルキレン、たとえば、以下に示されるもの、たとえば、以下に示されるｃｉｓ－もしくはｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレン、
【化５７】

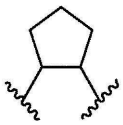


または以下に示されるｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレン、

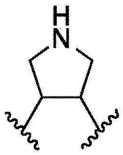
【化５８】



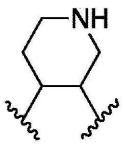
または以下に示されるｃｉｓ－もしくはｔｒａｎｓ－１，２－シクロペンチレン、
【化５９】



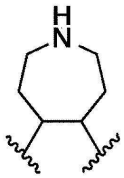
置換または非置換の単環式ヘテロシクリル、たとえば、以下に示される２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピローレン、
【化６０】



以下に示される１，２，３，６－テトラヒドロピリジネン、
【化６１】

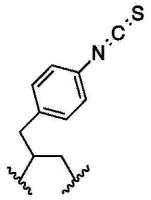


以下に示される２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピネン、
【化６２】



および置換または非置換の単環式ヘテロシクリル化合物の任意の対応する異性体、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、ならびに置換または非置換のアリールアルキレン、たとえば、以下に示される１－プロピレン－４－イソチオシアナトベンゼン

【化６３】

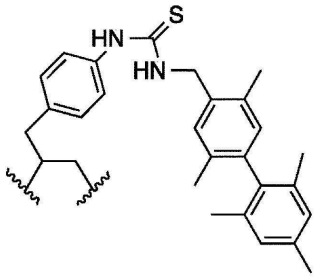


からなる群から選択される。

【００７８】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、［Ｌ］－［ＴＢＭ］、たとえば、以下に示されるようにチオウレア（－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ－）［Ｌ］およびアルブミン標的化置換アリールアルキレンＴＢＭの２，２’，４，４’，５，６’－ヘキサメチル－１，１’－ビフェニルで官能基化された１－プロピレンベンゼン

【化６４】



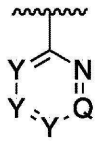
で置換可能であり、

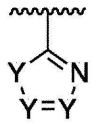
各Ｒ２およびＲ３は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ４、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ４、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ４、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ４、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｐ（Ｒ４）Ｏ２Ｒ５、ＰＯ３Ｒ４Ｒ５、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、

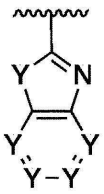
各Ｒ４およびＲ５は、Ｈ、置換または非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ

ＤＧは、

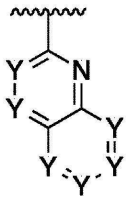
【化６５】


(II)
;


(III)
;


(IV)
;

および

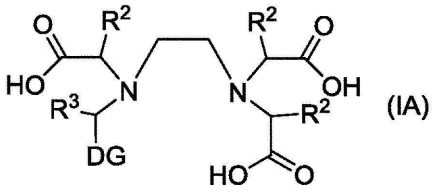

(V)

からなる群または式ＩＶおよびＶの任意の構造異性体から選択され、
Ｙは、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
各Ｑは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、かつ
Ｚは、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{X}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、イソチオシアニル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、（ここで、フェニルは、置換または非置換でありうる）、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択される。

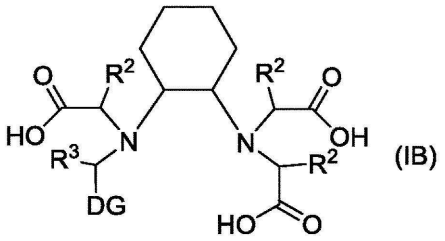
【００７９】

いくつかの実施形態では、ＱがＣＨ、ＣＣＯＯＨ、またはＣＣＨ$_{2}$－（４－ニトロベンジルスルホンアミド）であり、かつすべてのＹがＣＨであるとき、Ｒ^{2}またはＲ^{3}の少な

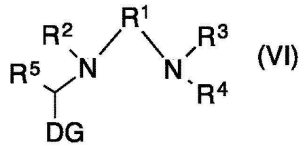
くとも１つはＨでない。
【００８０】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＡ）：
【化６６】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。式中、Ｒ２、Ｒ３、およびＤＧは、式（Ｉ）で定義した通りである。
【００８１】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＢ）：
【化６７】

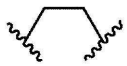


の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。式中、Ｒ２、Ｒ３、およびＤＧは、式（Ｉ）で定義した通りである。
【００８２】
いくつかの実施形態では、キレート化配位子は、式（ＶＩ）：
【化６８】

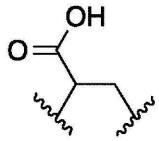


の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。
式中、
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択される（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）。
【００８３】
いくつかの実施形態では、Ｒ１部分は、隣接炭素原子を介して（たとえば、エチレン上の１および２位の炭素を介する結合）、または単一のメチレンにより分離された炭素を介して（たとえば、プロピレン上の１および３位の炭素を介する結合）隣接窒素に結合される。類似の結合は、Ｒ１の環状部分で、たとえば、隣接炭素原子を介する結合（たとえば、シクロヘキシレン上の１および２位の炭素を介する結合）で観測しうる。

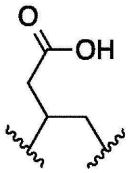
【００８４】
いくつかの実施形態では、Ｒ１は、置換または非置換のアルキレン、たとえば、以下に示される１，３－プロピレンもしくは１，２－エチレン
【化６９】



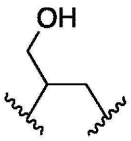
または以下に示される２，３－プロピレン－１－カルボキシレート、
【化７０】



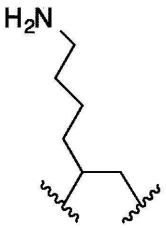
または以下に示される３，４－ブチレン－１－カルボン酸、
【化７１】



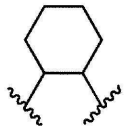
または以下に示される１－ヒドロキシ－３，４－ブチレン、
【化７２】



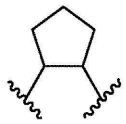
または以下に示される１－アミノ－５，６－ヘキシレン、
【化７３】



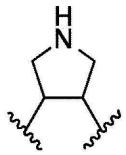
たとえば、以下に示されるｃｉｓ－もしくはｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレン、
【化７４】



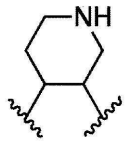
または以下に示されるｃｉｓ－もしくはｔｒａｎｓ－１，２－シクロペンチレン、
【化７５】



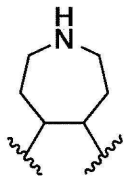
置換または非置換の単環式ヘテロシクリル、たとえば、以下に示される２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピローレン、
【化７６】



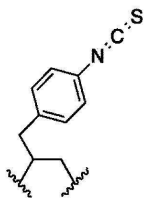
以下に示される１，２，３，６－テトラヒドロピリジネン、
【化７７】



以下に示される２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピネン、
【化７８】

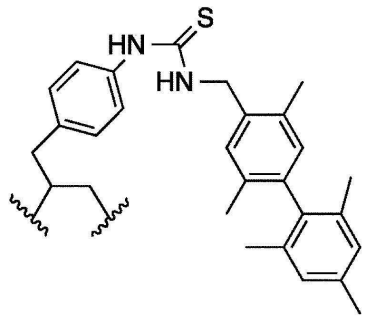


および置換または非置換の単環式ヘテロシクリル化合物の任意の対応する異性体、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、ならびに置換または非置換のアリールアルキレン、たとえば、以下に示される１－プロピレン－４－イソチオシアナトベンゼン
【化７９】

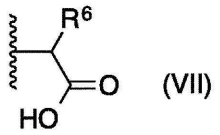


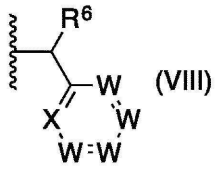
からなる群から選択される。
【００８５】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、［Ｌ］－［ＴＢＭ］、たとえば、以下に示されるようにチオウレア（－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ－）［Ｌ］およびアルブミン標的化置換アリールアルキレンＴＢＭの２，２’，４，４’，５，６’－ヘキサメチル－１，１’－ビフェ

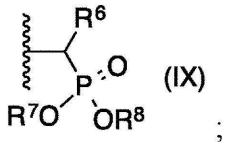
ニルで官能基化された１－プロピレンベンゼン
【化８０】



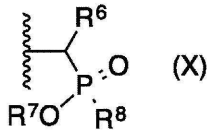
で置換可能であり、
Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、式：
【化８１】


(VII)
;


(VIII)
;

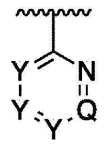

(IX)
;

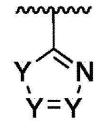
または

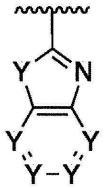

(X)

の化合物の群から独立して選択され、
各Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ７、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ７、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ７、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ７、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ７、Ｐ（Ｒ７）Ｏ２Ｒ８、ＰＯ３Ｒ７Ｒ８、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択されからなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ４であり、
Ｗは、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ４であり、かつ
各Ｚは、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ７、ＣＯ２Ｒ７、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ７、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ７、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ７、

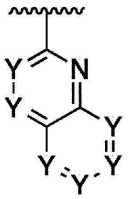
ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^7、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^7、Ｐ（Ｒ^7）Ｏ$_2$Ｒ^8、ＰＯ$_3$Ｒ^{7}Ｒ^8、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{X}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$シアノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）アミノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_1$～$_4$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、Ｈ、置換または非置換のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
ＤＧは、
【化８２】


(XI)
;


(XII)
;


(XIII)
;

および


(XIV)

からなる群または式ＸＩＩＩ～ＸＩＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^1、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
各Ｑは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^1、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、かつ
各Ｚ^{1}は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^7、ＣＯ$_2$Ｒ^7、－（Ｃ$_1$～$_6$アルキル）ＣＯ$_2$Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、ＣＨ$_2$ＮＨＣＯＲ^7、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^7、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^7、ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^7、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^7、Ｐ（Ｒ^7）Ｏ$_2$Ｒ^8、ＰＯ$_3$Ｒ^{7}Ｒ

８、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択される（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）。

【００８６】

いくつかの実施形態では、ＱがＣＨ、ＣＣＯＯＨ、またはＣＣＨ$_{2}$－（４－ニトロベンジルスルホンアミド）であり、すべてのＹがＣＨであり、かつＲ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}のすべてが式ＶＩＩであるとき、Ｒ^{5}またはＲ^{6}の少なくとも１つはＨでない。

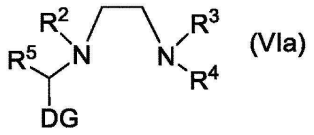
【００８７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、またはＲ^{4}の１つが式ＶＩＩＩであり、かつＲ^{5}およびＲ^{6}のすべてがＨであるとき、式ＶＩＩＩの芳香環成分（すなわち、ＸおよびＷを含有する環）は、ＤＧと異ならなければならない。

【００８８】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物は、式（ＸＶａ）：

【化８３】



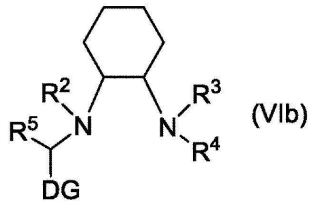
(VIa)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。式中、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＤＧ^{4}は、式（ＶＩ）で定義した通りである。

【００８９】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物は、式（ＸＶｂ）：

【化８４】



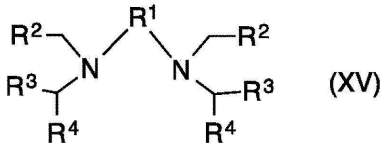
(VIb)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。式中、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＤＧは、式（ＶＩ）で定義した通りである。

【００９０】

いくつかの実施形態では、キレート化配位子は、式ＸＶ

【化８５】



(XV)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

式中、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）ジアルキル（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリーレン）、および（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択される（ここで、アルキレン、シクロアルキレ

ン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）。

【００９１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}部分は、隣接炭素原子を介して（たとえば、エチレン上の１および２位の炭素を介する結合）、または単一のメチレンにより分離された炭素を介して（たとえば、プロピレン上の１および３位の炭素を介する結合）隣接窒素に結合される。類似の結合は、Ｒ^{1}の環状部分で、たとえば、隣接炭素原子を介する結合（たとえば、シクロヘキシレン上の１および２位の炭素を介する結合）で観測しうる。

【００９２】

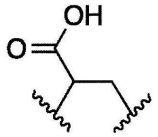
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、置換または非置換のアルキレン、たとえば、以下に示される１，３－プロピレンもしくは１，２－エチレン

【化８６】



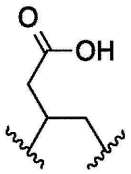
または以下に示される２，３－プロピレン－１－カルボキシレート、

【化８７】



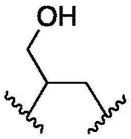
または以下に示される３，４－ブチレン－１－カルボン酸、

【化８８】



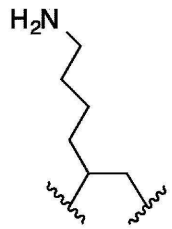
または以下に示される１－ヒドロキシ－３，４－ブチレン、

【化８９】



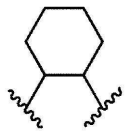
または以下に示される１－アミノ－５，６－ヘキシレン、

【化９０】



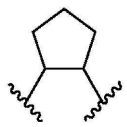
たとえば、以下に示されるｃｉｓ－またはｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレン、

【化９１】



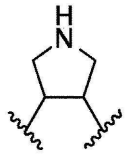
または以下に示されるｃｉｓ－もしくはｔｒａｎｓ－１，２－シクロペンチレン、

【化９２】



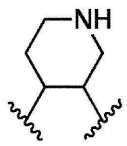
置換または非置換の単環式ヘテロシクリル、たとえば、以下に示される２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピローレン、

【化９３】



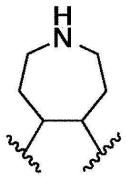
以下に示される１，２，３，６－テトラヒドロピリジネン、

【化９４】



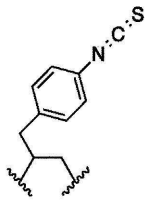
以下に示される２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピネン、

【化９５】



および置換または非置換の単環式ヘテロシクリル化合物の任意の対応する異性体、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、ならびに置換または非置換のアリールアルキレン、たとえば、以下に示される１－プロピレン－４－イソチオシアナトベンゼン

【化９６】

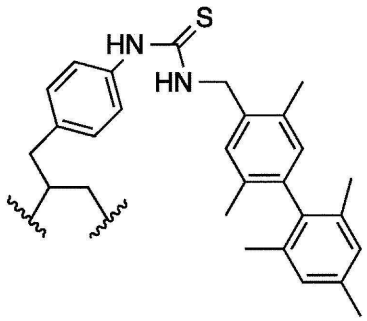


からなる群から選択される。

【００９３】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、［Ｌ］－［ＴＢＭ］、たとえば、以下に示されるようにチオウレア（－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ－）［Ｌ］およびアルブミン標的化置換アリールアルキレンＴＢＭの２，２’，４，４’，５，６’－ヘキサメチル－１，１’－ビフェニルで官能基化された１－プロピレンベンゼン

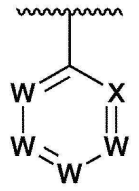
【化９７】



で置換可能であり、

各Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ５、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ５、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ５、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ５、Ｐ（Ｒ５）Ｏ２Ｒ６、およびＰＯ３Ｒ５Ｒ６ならびに式

【化９８】



(XVI)

の化合物からなる群から独立して選択され、

Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ４であり、

各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ４であり、かつ

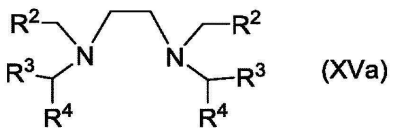
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ５、ＣＯ２Ｒ５、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ５、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ５、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ５、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ５、Ｐ（Ｒ５）Ｏ２Ｒ６、ＰＯ３Ｒ５Ｒ６、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル

、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{X}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$シアノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）アミノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_1$～$_4$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
各Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、Ｈ、置換または非置換のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択される。

【００９４】

いくつかの実施形態では、式（ＸＶ）の化合物は、式（ＸＶａ）：

【化９９】



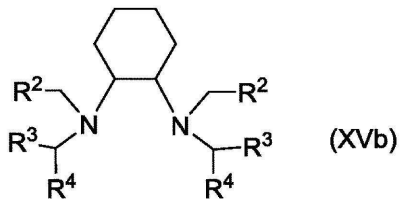
(XVa)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。式中、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}は、式（ＸＶ）で定義した通りである。

【００９５】

いくつかの実施形態では、式（ＸＶ）の化合物は、式（ＸＶｂ）：

【化１００】



(XVb)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。式中、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}は、式（ＸＶ）で定義した通りである。

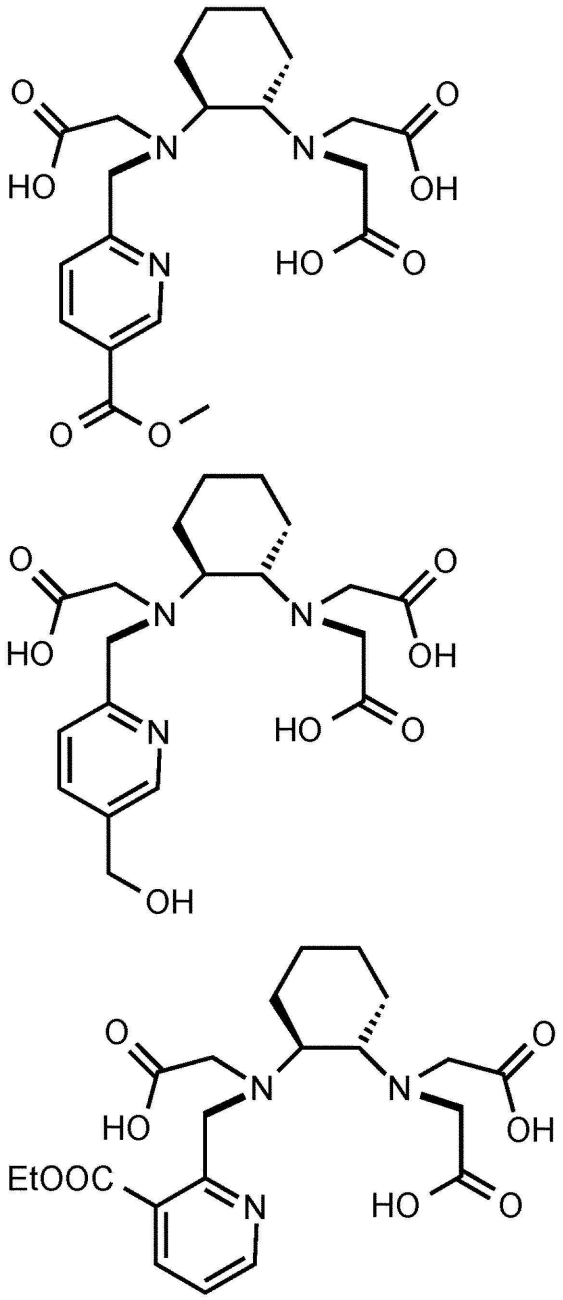
【００９６】

いくつかの実施形態では、血清中アルブミンなどの血漿中タンパク質を標的とするようにＤＧを修飾した。

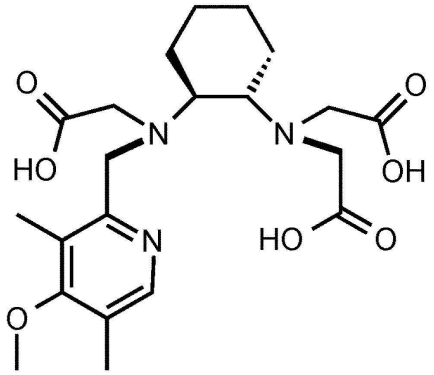
【００９７】

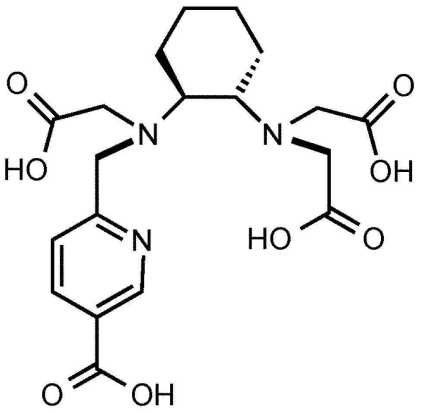
本明細書に提供されるキレート化配位子の例としては、

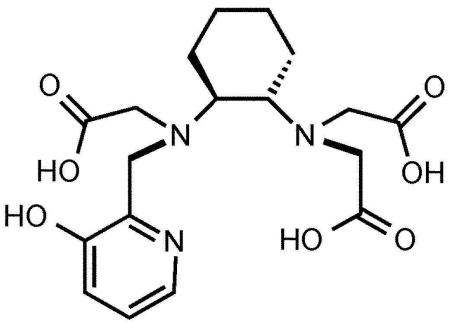
【化１０１】

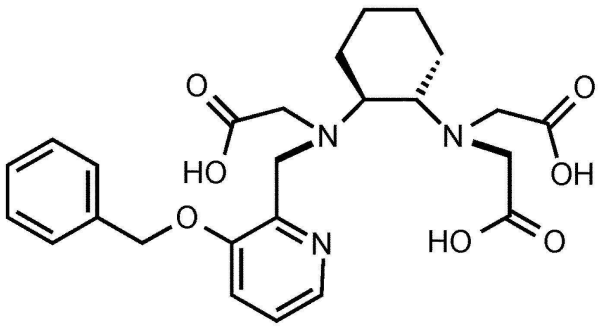


【化１０２】

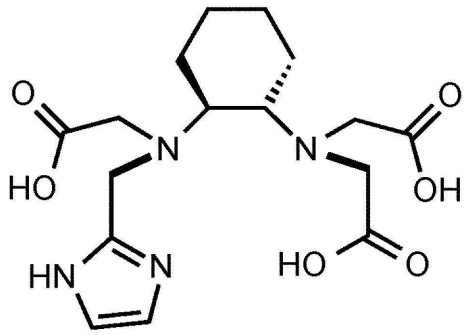


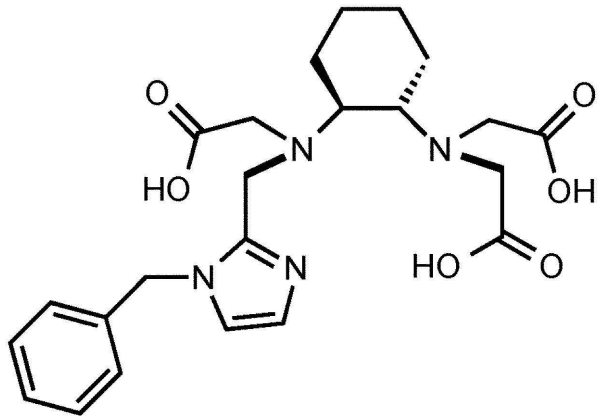


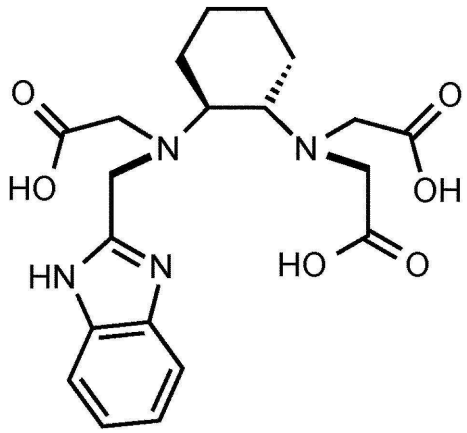




【化１０３】

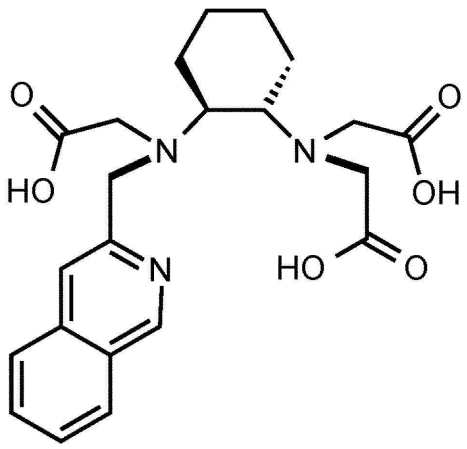






, および

【化１０４】

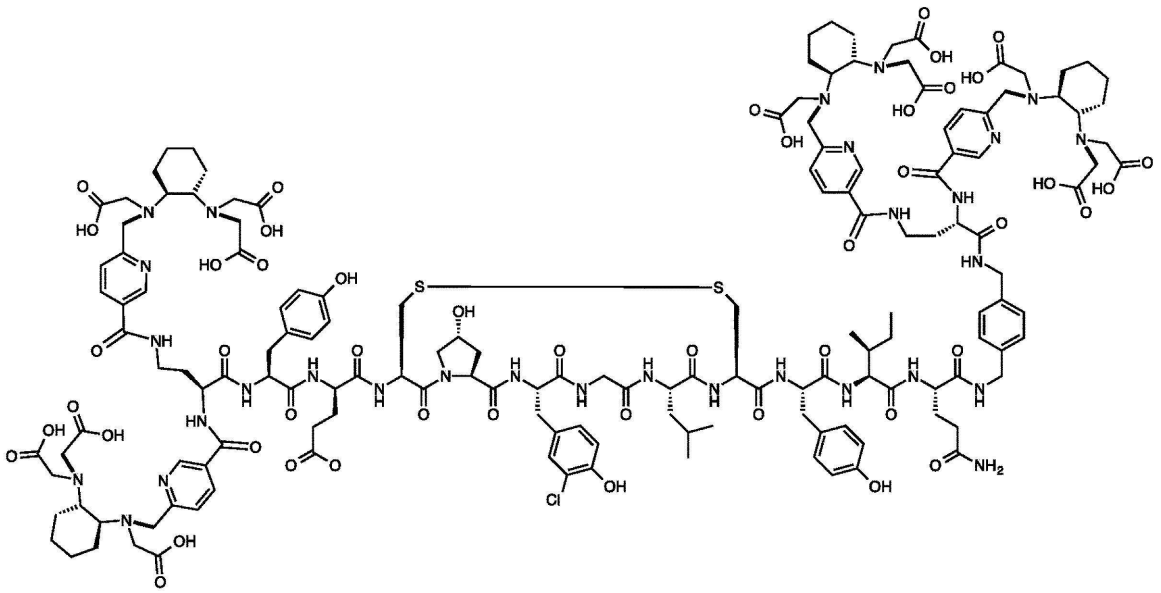


またはそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００９８】

他の実施形態例では、フィブリンに対して高親和性を有するＴＢＭに１個以上（たとえば、２、３、４、５または６個）のキレート化配位子を結合する。たとえば、かかる化合物は、以下に示される式またはその薬学的に許容可能な塩を有しうる。

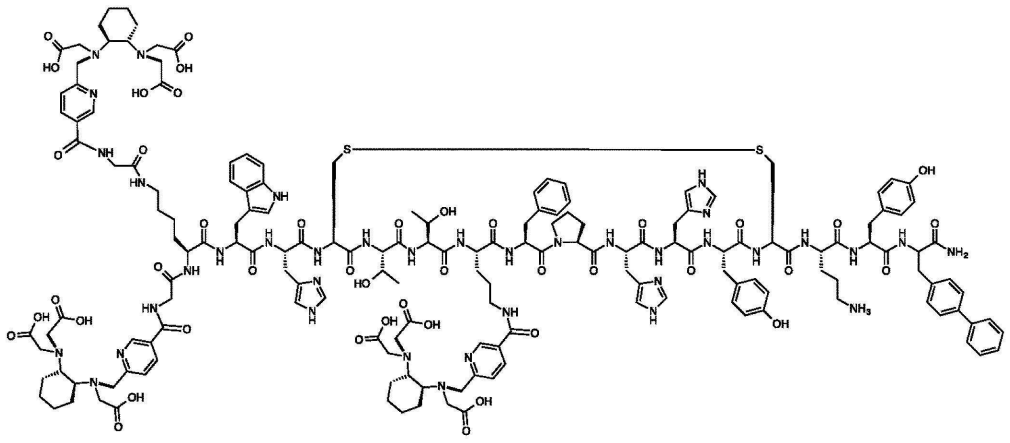
【化１０５】



【００９９】

他の実施形態では、コラーゲンに対して高親和性を有するＴＢＭに１個以上（たとえば、２、３、４、５または６個）のキレート化配位子を結合する。たとえば、かかる化合物の１つは、以下に示される式またはその薬学的に許容可能な塩を有しうる。

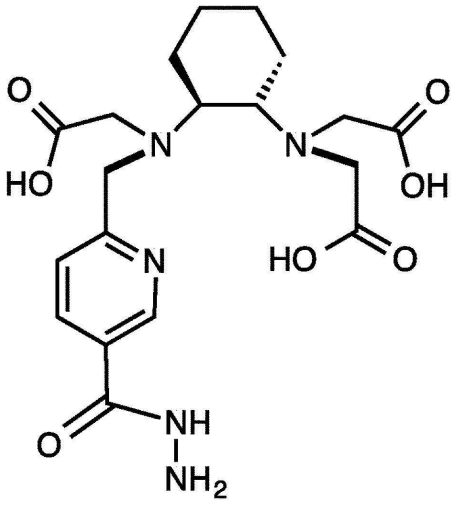
【化１０６】



【０１００】

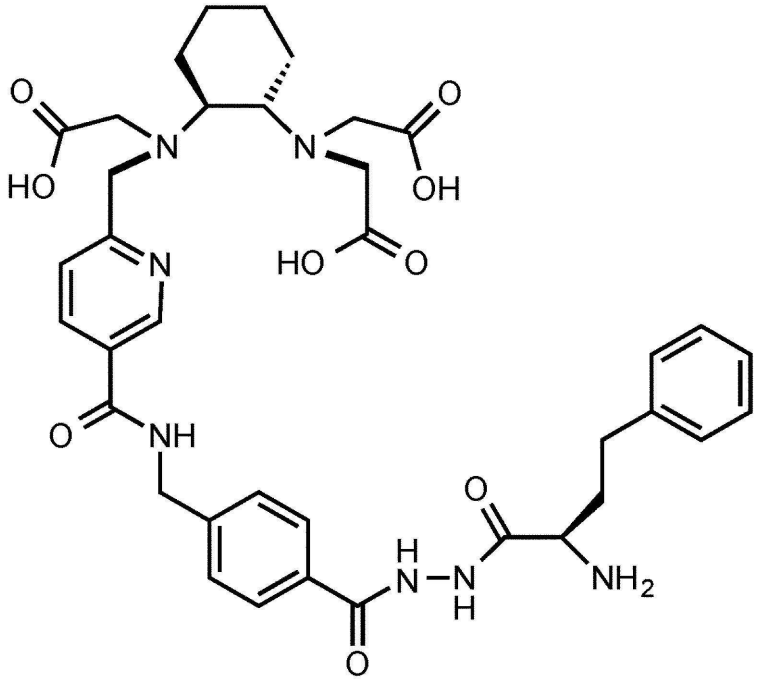
他の実施形態では、ヒドラジドなどのタンパク質カルボニルに対して高親和性を有するＴＢＭにキレート化配位子を結合した。たとえば、キレート化配位子の１つは、以下に示される式またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【化１０７】



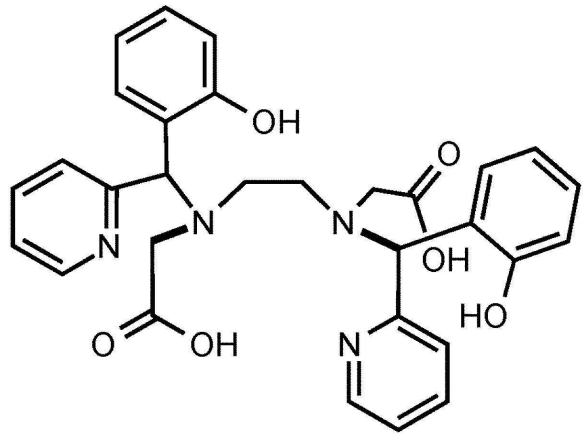
【０１０１】
他の実施形態では、エラスチンに対して高親和性を有するＴＢＭにキレート化配位子を結合した。たとえば、キレート化配位子の１つは、以下に示される式またはそれらの薬学的に許容可能な塩を有する。

【化１０８】

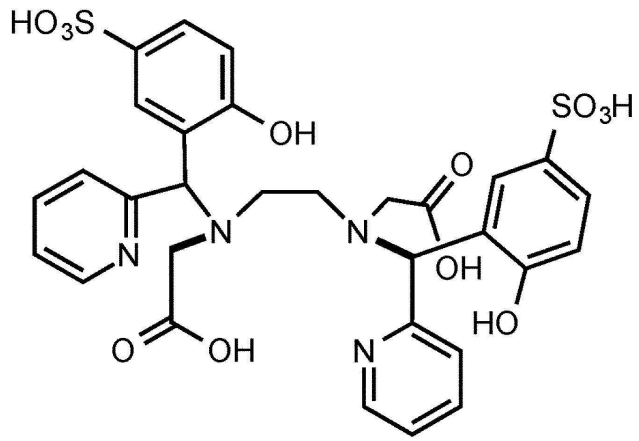


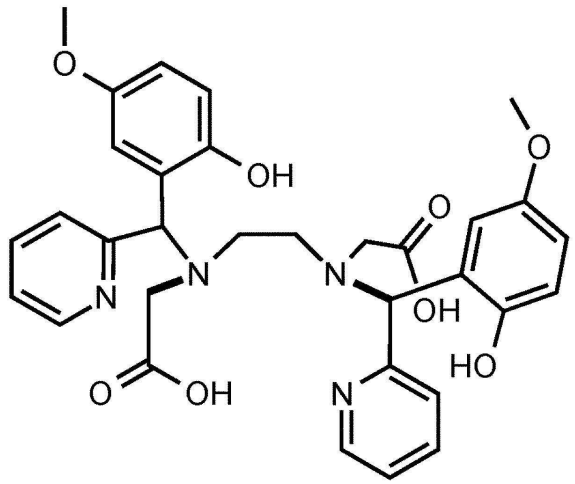
【０１０２】
他の実施形態では、キレート化配位子は、Ｍｎ（ＩＩ）の結合に有利なＤＧおよびＲを有するだけでなく、Ｍｎ（ＩＩＩ）の結合に有利な補助Ｒも有する。ただし、各キレートまたはキレート化配位子でＭｎ（ＩＩ）に有利なＲ基は、Ｍｎ（ＩＩＩ）に有利なものと異なる。たとえば、Ｍ＝Ｍｎの場合、Ｍｎ（ＩＩ）に有利なＲ^{3}基は、ＣＯＯＨ、ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、またはＸ＝Ｎである式ＸＶＩから独立して選択され、一方、Ｍｎ（ＩＩＩ）に有利なＲ^{4}基は、ＣＯＯＨ、ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、またはＸ＝Ｃ（ＯＨ）である式ＸＶＩから独立して選択される。かかる化合物の例としては、

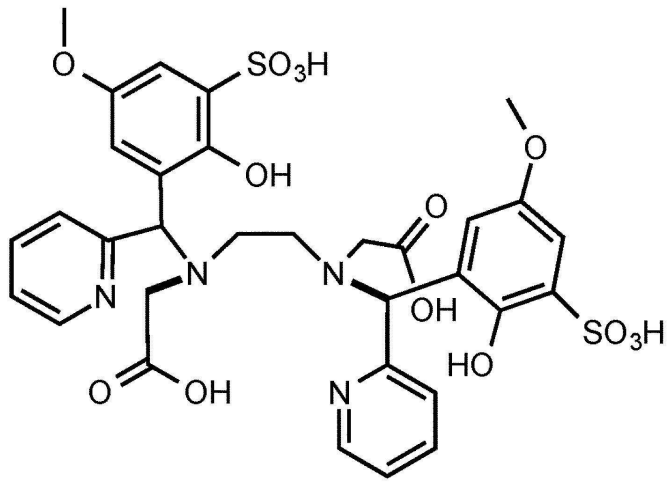
【化１０９】



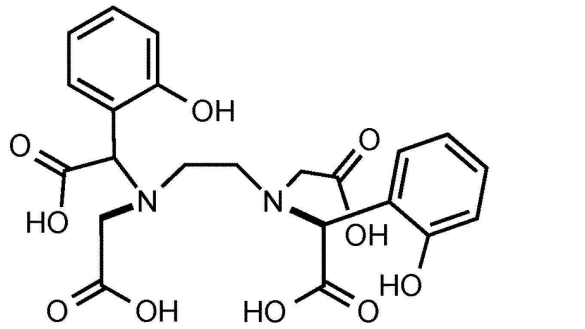
【化１１０】

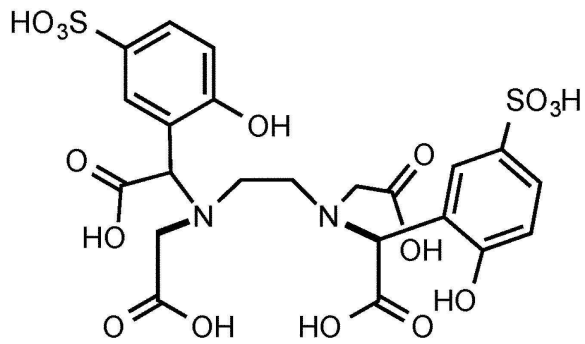

HO3S
OH
SO3H
O
N
N
N
OH
HO
O
OH
N

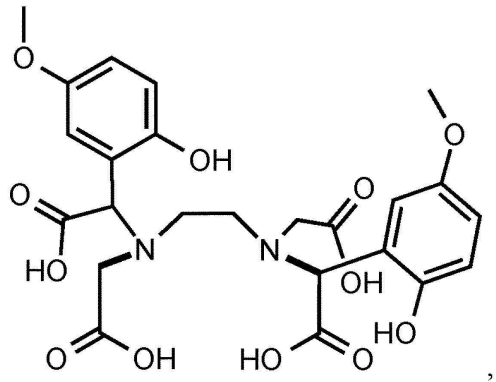

O
OH
O
O
N
N
N
OH
HO
O
OH
N


O
SO3H
OH
O
O
N
N
N
OH
SO3H
HO
O
OH
N

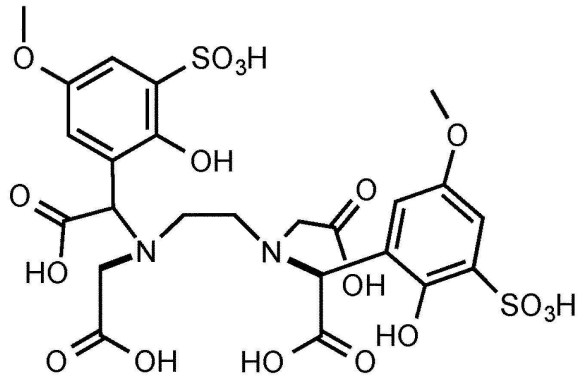
【化１１１】







, および



またはそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

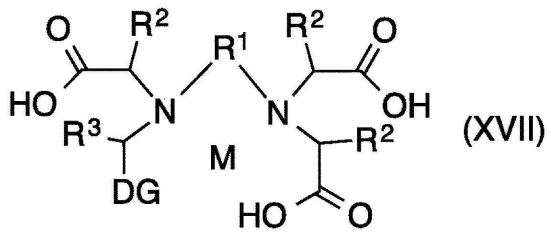
【０１０３】

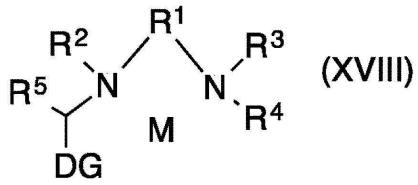
キレート化配位子の調製に使用される合成プロトコルは一般的なものであり、追加の実施形態を含むように広範に拡張可能である。

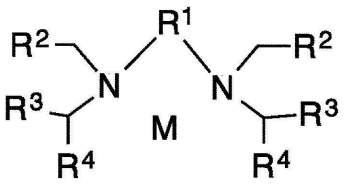
【０１０４】

いくつかの実施形態では、キレート化配位子は、金属に配位して以下の一般式の化合物：

【化１１２】

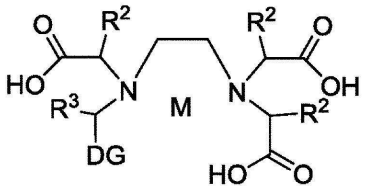
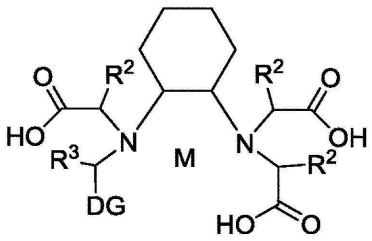
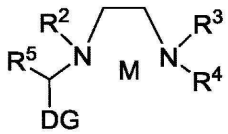
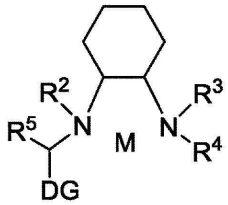
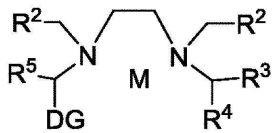
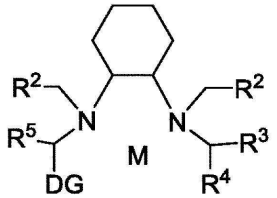

(XVII)


(XVIII)


(XIX)

またはその薬学的に許容可能な塩を形成する。ただし、すべての部分は以上に定義した通りである。たとえば、金属に配位したキレート化配位子は、以下の一般式の化合物：

【化１１３】

またはそれらの薬学的に許容可能な塩を形成する。

【０１０５】

かかる実施形態では、Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）から選択される安定同位体または不安定同位体でありうる。いくつかの実施形態では、Ｍは、Ｍｎ（ＩＩ）またはＭｎ（ＩＩＩ）である。

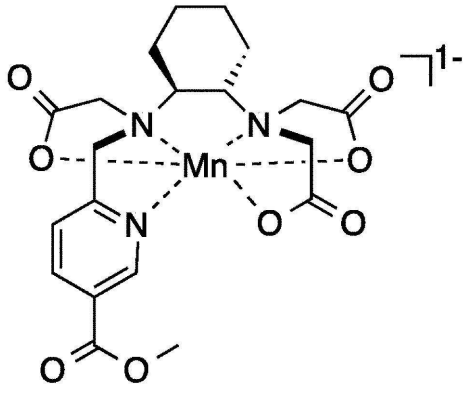
【０１０６】

いくつかの実施形態では、キレート金属錯体のＤＧは、血清中アルブミンなどの血漿中タンパク質を標的とするように修飾した。

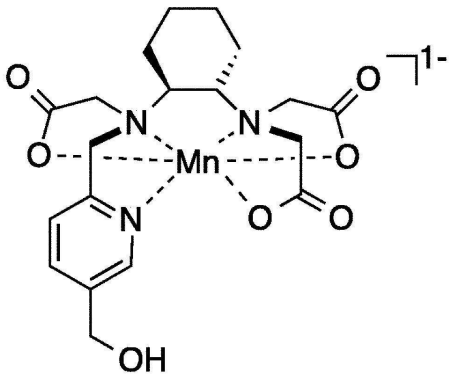
【０１０７】

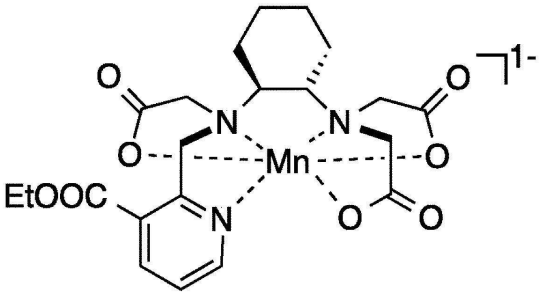
本明細書に提供される金属キレートの例としては、

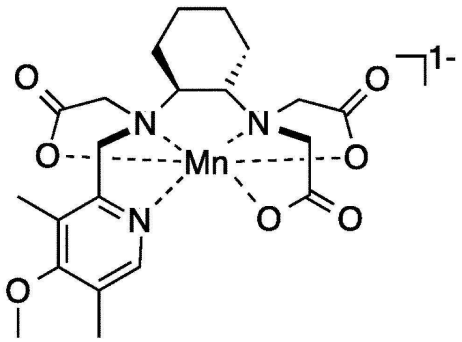
【化１１４】

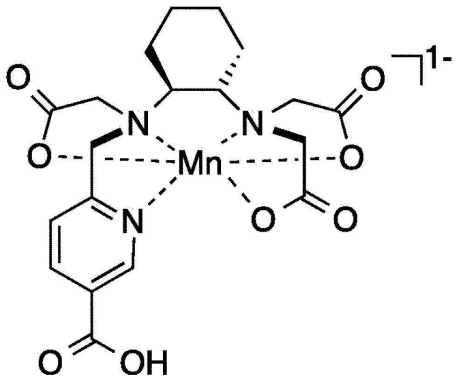


【化１１５】

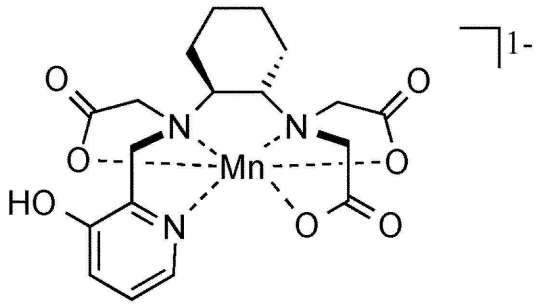


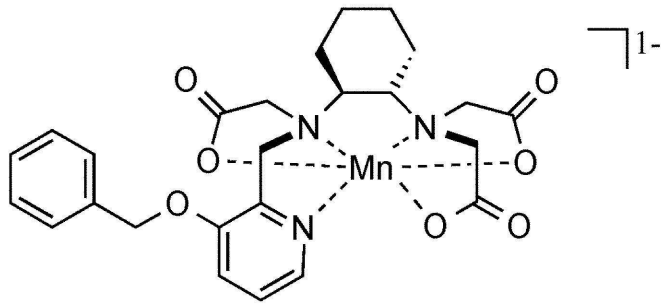


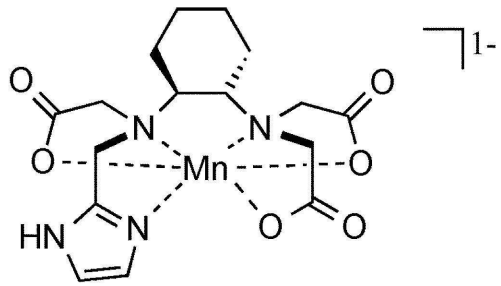


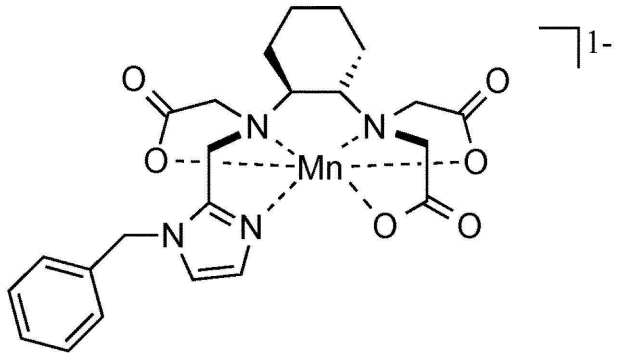


【化１１６】

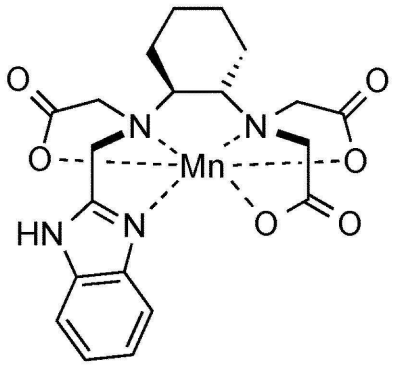

1-
O
N
N
O
O
O
Mn
HO
N
O
O


1-
O
N
N
O
O
O
Mn
O
N
O
O


1-
O
N
N
O
O
O
Mn
HN
N
O
O

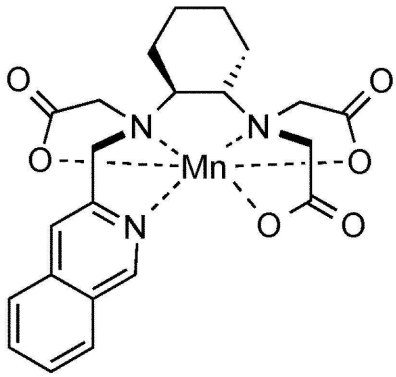

1-
O
N
N
O
O
O
Mn
N
N
O
O

【化１１７】



1-

, および



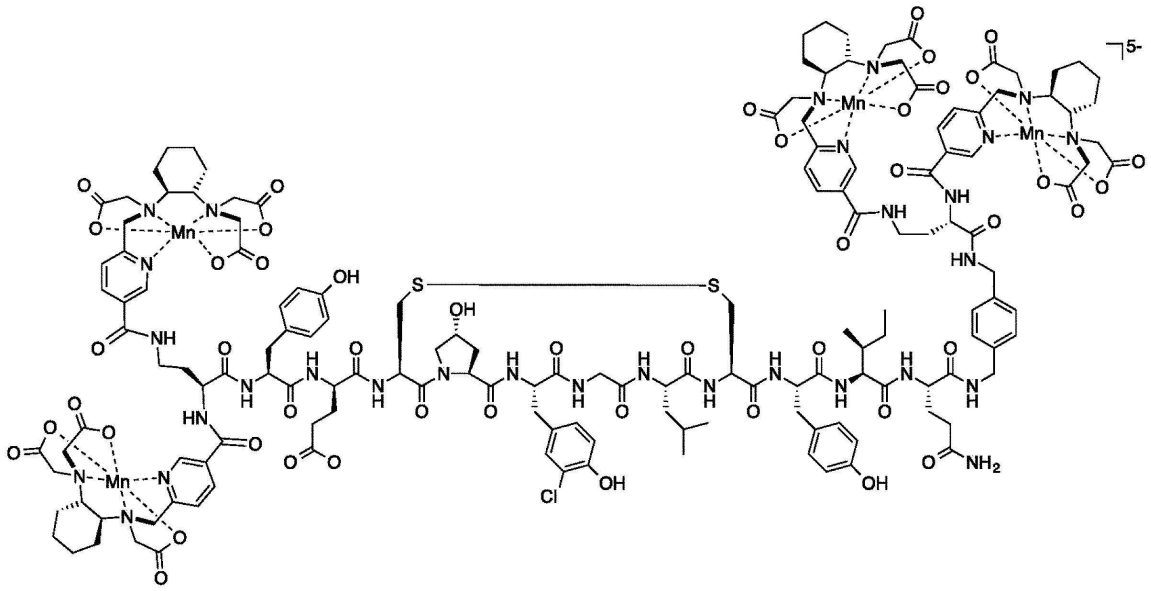
1-

またはそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１０８】

他の実施形態例では、フィブリンに対して高親和性を有するＴＢＭに１個以上（たとえば、２、３、４、５または６個）のキレート金属錯体を結合する。たとえば、かかるキレート金属錯体の１つは、以下に示される式

【化１１８】



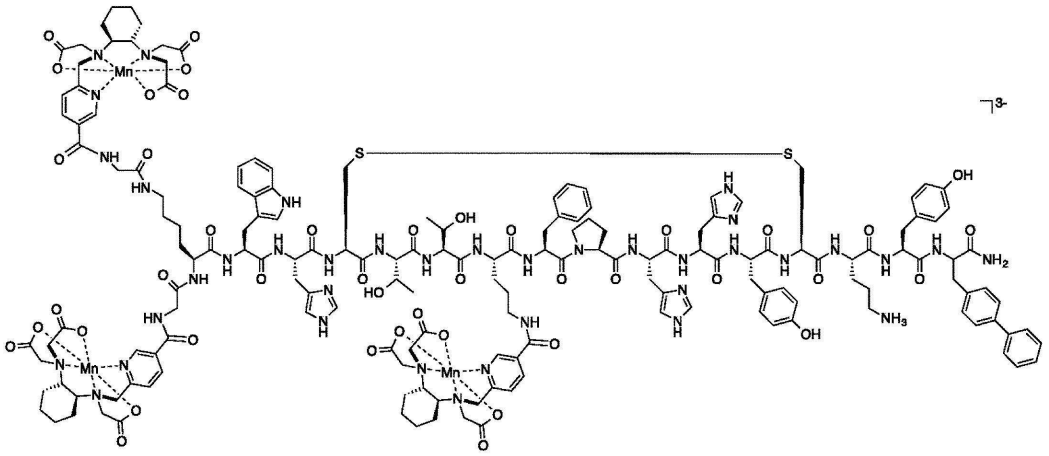
5-

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１０９】

他の実施形態では、コラーゲンに対して高親和性を有するＴＢＭに１個以上（たとえば、２、３、４、５または６個）のキレート金属錯体を結合する。たとえば、キレート金属錯体の１つは、以下に示される式

【化１１９】

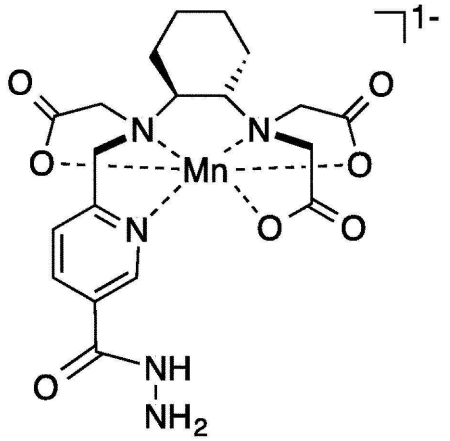


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１１０】

他の実施形態では、ヒドラジドなどのタンパク質カルボニルに対して高親和性を有するＴＢＭにキレート化配位子を結合した。たとえば、キレート化配位子の１つは、以下に示される式

【化１２０】

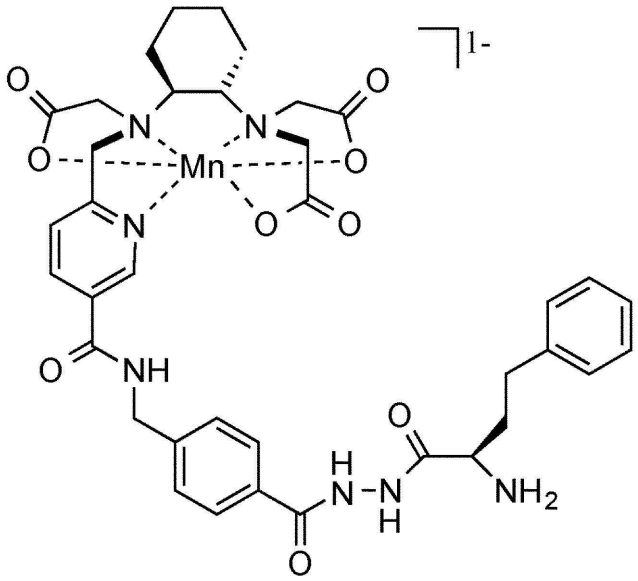


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１１１】

他の実施形態では、エラスチンに対して高親和性を有するＴＢＭにキレート化配位子を結合した。たとえば、キレート化配位子の１つは、以下に示される式

【化１２１】



またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

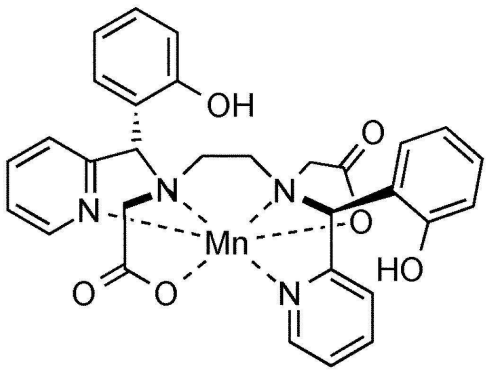
【０１１２】

他の実施形態では、キレート金属錯体は、Ｍｎ（ＩＩ）の結合に有利なＤＧおよびＲを有するだけでなく、Ｍｎ（ＩＩＩ）の結合に有利な補助Ｒも有する。ただし、各キレートまたはキレート化配位子でＭｎ（ＩＩ）に有利なＲ基は、Ｍｎ（ＩＩＩ）に有利なものと異なる。たとえば、式ＸＩＸでは、Ｍ＝Ｍｎの場合、Ｍｎ（ＩＩ）に有利なＲ基は、ＣＯＯＨ、PO_3H_2、またはＸ＝Ｎである式ＸＶＩから独立して選択され、一方、Ｍｎ（ＩＩＩ）に有利なものは、Ｘ＝Ｃ（ＯＨ）である式ＸＶＩから独立して選択される。Ｍｎ（ＩＩ）をＭｎ（ＩＩＩ）に酸化すると、Ｍｎ（ＩＩＩ）に有利なＲ基は、酸化されたＭｎ（ＩＩＩ）イオンに結合する。Ｍｎ（ＩＩ）からＭｎ（ＩＩＩ）に切り替えると、緩和性が減少する。

【０１１３】

一実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１２２】

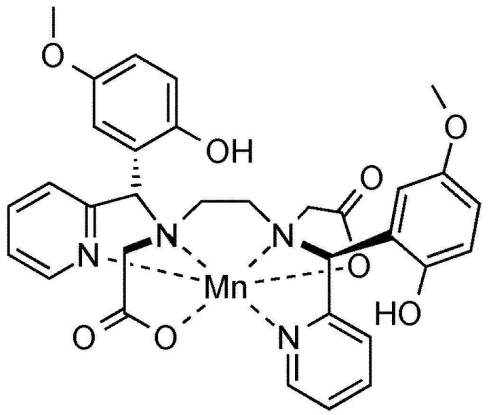


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１１４】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１２３】

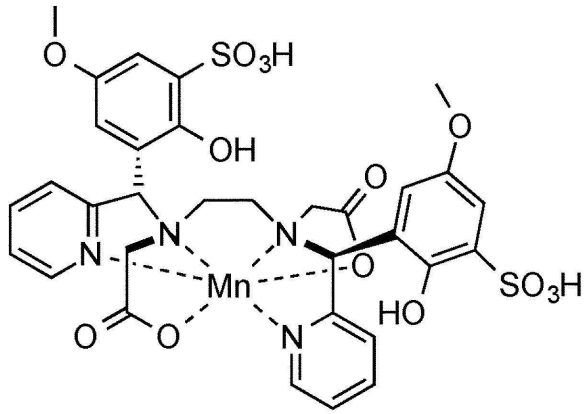


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１１５】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１２４】

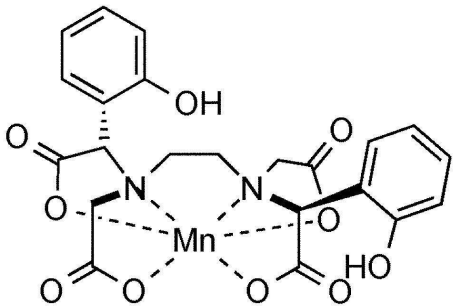


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１１６】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１２５】

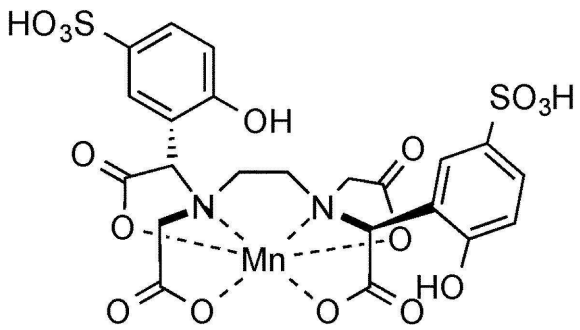


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１１７】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１２６】

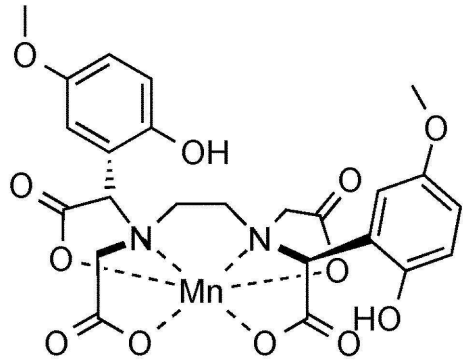


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１１８】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１２７】

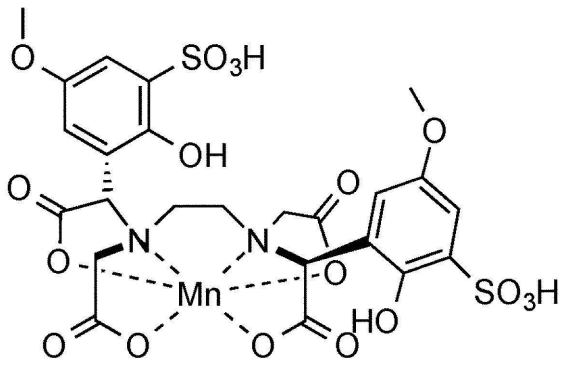


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１１９】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１２８】



またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１２０】

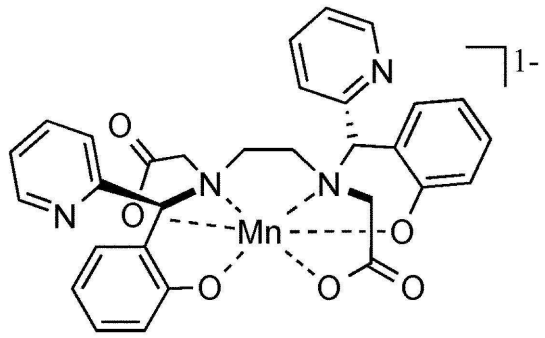
関連方式では、キレート金属錯体は、Ｍｎ（ＩＩＩ）の結合に有利なＤＧおよびＲを有するだけでなく、Ｍｎ（ＩＩ）の結合に有利な補助Ｒも有する。ただし、各キレートまたはキレート化配位子でＭｎ（ＩＩＩ）に有利なＲ基は、Ｍｎ（ＩＩ）に有利なものと異なる。たとえば、Ｍ＝Ｍｎの場合、Ｍｎ（ＩＩＩ）に有利なＲ４基は、Ｘ＝Ｃ（ＯＨ）である式ＸＶＩから独立して選択され、一方、Ｍｎ（ＩＩ）に有利なＲ３基は、ＣＯＯＨ、ＰＯ３Ｈ２、またはＸ＝Ｎである式ＸＶＩから独立して選択される。Ｍｎ（ＩＩＩ）をＭｎ（ＩＩ）に還元すると、Ｍｎ（ＩＩ）に有利なＲ基は、還元されたＭｎ（ＩＩ）イオンに

結合する。Ｍｎ（ＩＩＩ）からＭｎ（ＩＩ）に切り替えると、緩和性が増加する。

【０１２１】

一実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１２９】

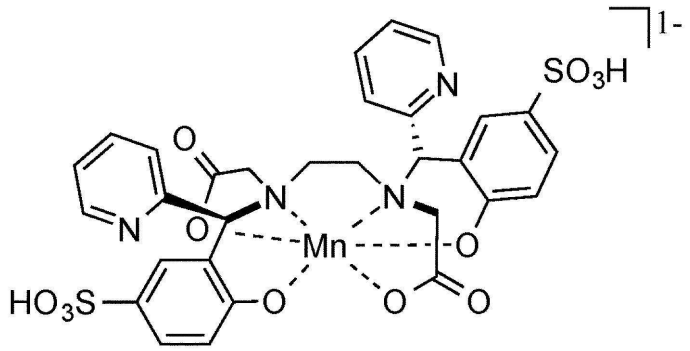


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１２２】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１３０】

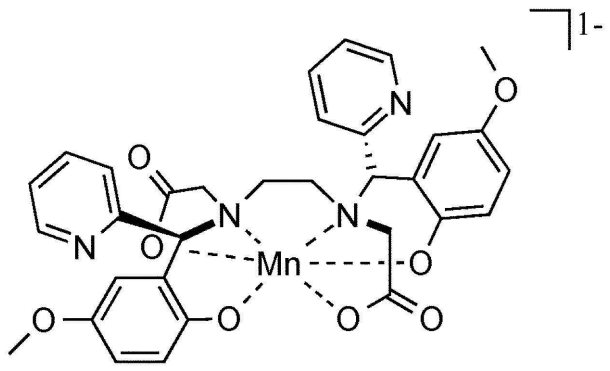


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１２３】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１３１】

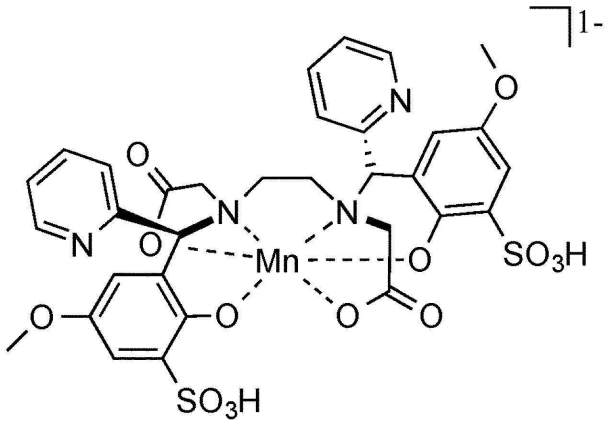


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１２４】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１３２】

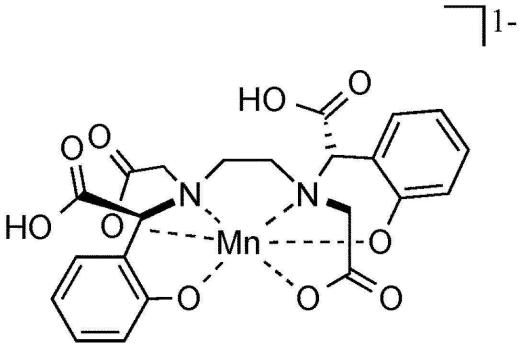


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１２５】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１３３】

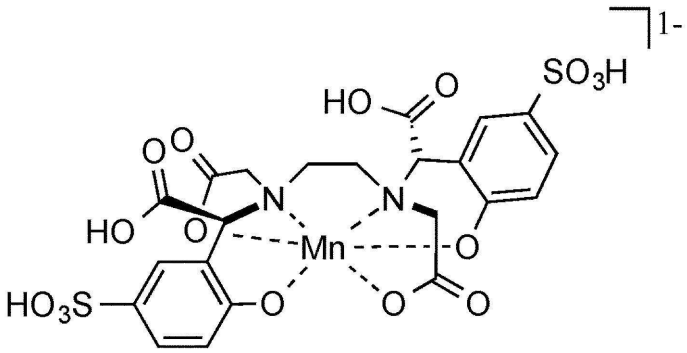


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１２６】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１３４】

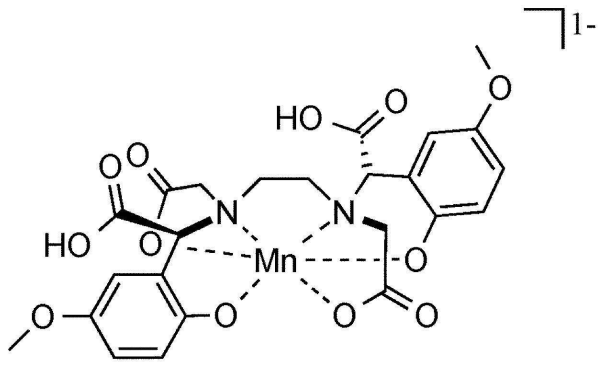


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１２７】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１３５】

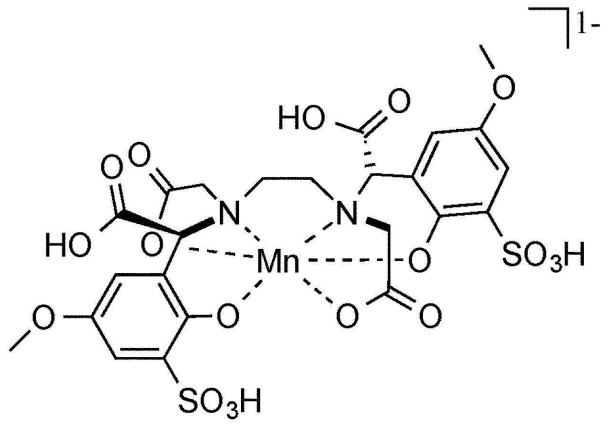


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１２８】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化１３６】

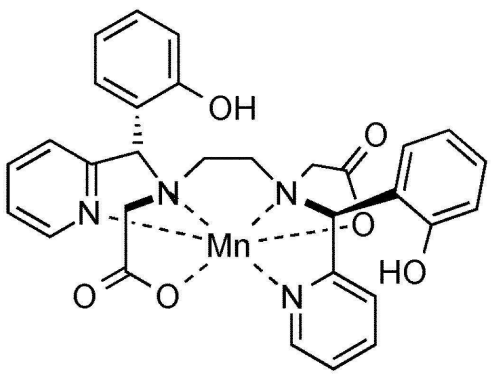


またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【０１２９】

Ｍｎ（ＩＩ）およびＭｎ（ＩＩＩ）の酸化状態間の切替えが可能なキレート金属錯体は、生化学的刺激に応答して「オン」および「オフ」の切替えが可能である。たとえば、化合物は、以下の式

【化１３７】



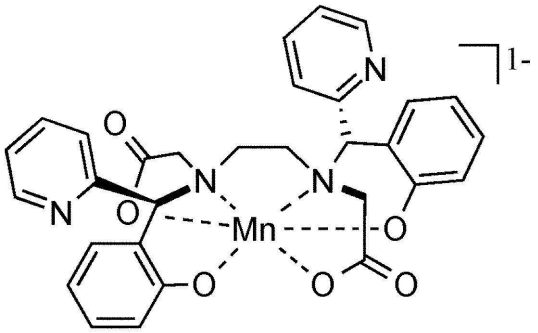
に示されるようにＭｎイオンがＭｎ（ＩＩ）酸化状態にある化合物またはその薬学的に許容可能な塩でありうる。

【０１３０】

化合物Ｍｎ（ＩＩ）錯体は、還元すると、ＭｎイオンがＭｎ（ＩＩＩ）酸化状態にある

化合物

【化１３８】



またはそれらの薬学的に許容可能な塩になりうる。酸化刺激または還元刺激に応答して緩和性および信号発生性を変化させうるかかるコントラスト剤は、たとえば、急性冠症候群もしくは心筋梗塞に関連する心筋虚血、または脳卒中、または炎症、または非アルコール性脂肪肝炎、または炎症性腸疾患、または多発性硬化症、または高リスクアテローム硬化性プラーク、または組織もしくは器官の虚血により特徴付けられる他の疾患、または関節リウマチや狼瘡などの慢性炎症疾患により、体内で起こる酸化ストレスの領域を検出するのに使用可能である。癌細胞の増殖には正常細胞よりも多くの還元性環境を必要とするので、こうしたコントラスト剤は、癌組織と正常組織とを識別するのに有用でありうるか、または特定の癌の侵攻性の病期判定に使用しうる。

【０１３１】

キレート化配位子の調製に使用される合成プロトコルは一般的なものであり、追加の実施形態を含むように広範に拡張可能である。

【０１３２】

標的化基

キレート化配位子は、上述したように、１つ以上の標的結合部分（ＴＢＭ）を取り込むように修飾しうる。ＴＢＭは、ペプチド、核酸、または小有機分子を含みうる。それらの例は以下に提供される。ＴＢＭは、ｉｎ　ｖｉｖｏでキレート化配位子および金属キレートを標的に結合させる。典型的には、ＴＢＭは標的に対して親和性を有する。たとえば、ＴＢＭは、１０μＭ未満または５μＭ未満または１μＭ未満または１００ｎＭ未満の解離定数でその標的に結合可能である。いくつかの実施形態では、ＴＢＭは、他の生理学的標的と比べて特異的標的に対して特異的結合親和性を有する。たとえば、ＴＢＭは、コラーゲンに対するその解離定数と比べてフィブリンに対するより小さい解離定数を呈しうる。いくつかのＴＢＭは、必ずしも標的に接着するとは限らないが、特異的標的の存在下でコントラスト剤の緩和性の変化を促進する。たとえば、ＴＢＭは、ペルオキシダーゼ酵素により生成される反応性酸素種（ＲＯＳ）の存在下で緩和性の変化を促進しうる。

【０１３３】

ＴＢＭは、標準的ペプチド・核酸合成法をはじめとする当技術分野で周知の方法により合成およびキレート化配位子とのコンジュゲート化が可能である。（たとえば、国際公開第０１／０９１８８号パンフレット、国際公開第０１／０８７１２号パンフレット、ならびに米国特許第６，４０６，２９７号明細書および同第６，５１５，１１３号明細書（それらはすべてその全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。いくつかの実施形態では、ＴＢＭはキレート化配位子に共有結合される。たとえば、ＴＢＭは、任意選択的なリンカー（Ｌ）を介してキレート化配位子に共有結合可能である。上記の構造に示されるように、ＴＢＭはキレート化配位子の任意の位置にありうる。たとえば、ＴＢＭは、任意選択的にＬを介して、任意のＲまたはＤＧに結合可能である。いくつかの実施形態では、複数のＴＢＭをキレート化配位子上に組み込むことにより、標的に対するより高い類似性および結合活性をもたらしうる。キレート化配位子は、典型的には１～４個の（Ｌ－ＴＢＭ）ユニットを含有するであろう。たとえば、キレート化配位子は１個のＬ－ＴＢＭに

結合可能であるか、またはキレート化配位子は２個のＬ－ＴＢＭユニットに結合可能であるか、またはキレート化配位子は３個のＬ－ＴＢＭユニットに結合可能であるか、またはキレート化配位子は４個のＬ－ＴＢＭユニットに結合可能である。他の実施形態では、コントラスト剤のＭＲ信号発生能力を増加させるために複数のキレート化配位子を１個以上のＬ－ＴＢＭユニットに結合させることが好ましいこともある。かかる実施形態では、コントラスト剤は、典型的には２～８個のキレート化配位子に結合された１～４個の（Ｌ－ＴＢＭ）ユニットを含有するであろう。たとえば、２個のキレート化配位子を１個のＬ－ＴＢＭに結合可能であるか、または３個のキレート化配位子を１個のＬ－ＴＢＭに結合可能であるか、または４個のキレート化配位子を１個のＬ－ＴＢＭに結合可能であるか、または６個のキレート化配位子を１個のＬ－ＴＢＭに結合可能であるか、または８個のキレート化配位子を１個のＬ－ＴＢＭに結合可能である。

【０１３４】

ＴＢＭを有するキレート化配位子は、標的の存在下または不在下で、たとえば、それぞれ、ＴＢＭが標的に結合されるかまたは結合されない場合、緩和性値（金属キレートとして）に関してアッセイ可能である。典型的には、ＴＢＭを有する金属キレートは、標的に結合した時にＲＩＭＥ効果によりより高い緩和性を呈するであろう（たとえば、米国特許第４，８９９，７５５号明細書および同第４，８８０，００８号明細書（両方ともその全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。

【０１３５】

典型的な標的としては、ヒト血清中アルブミン（ＨＳＡ）、フィブリン、心筋の細胞外成分（たとえば、コラーゲン、エラスチン、およびデコリン）、炎症または癌で分泌される細胞外酵素（たとえば、ペルオキシダーゼもしくはプロテアーゼ酵素）、または病変の細胞外成分（たとえば、ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、バーシカン、ビグリカン、異常調節チオール／ジスルフィド組成物）が挙げられる。

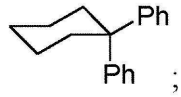
【０１３６】

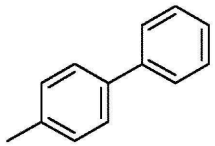
ＨＳＡに結合させるためのＴＢＭは当技術分野で周知であり、さまざまな疎水性部分または両親媒性部分を含みうる。たとえば、ＨＳＡに結合させるためのＴＢＭは、以下の式：

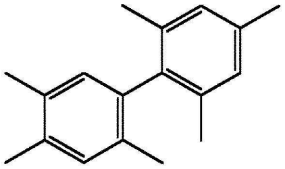
【化１３９】

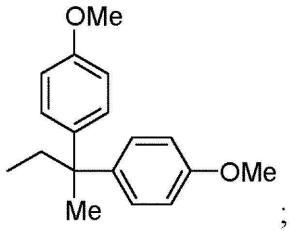
$(CH_2)_nCH_3$;

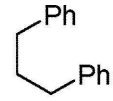
$(CH_2)_nPh$;

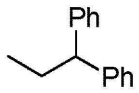

;


;


;


;


; または



（式中、ｎは２～２０であり、かつＰｈはフェニルである）
の１つを有しうる（たとえば、国際公開第９６／２３５２６号パンフレットを参照されたい）。

【０１３７】

フィブリンに結合させるのに有用なＴＢＭは、２００２年７月３０日に出願されたペプチド系マルチマー標的化コントラスト剤という名称の米国特許出願第１０／２０９，１８３号明細書（その全体が参照により組み込まれる）に記載されている。たとえば、フィブリン結合ペプチドは、環状ジスルフィド架橋ペプチドＣ－Ｐ＊－Ｙ＊－Ｘ－Ｌ－Ｃ（配列番号１）から選択しうる。式中、Ｐ＊は、プロリンまたはその誘導体４－ヒドロキシプロリンであり、Ｙ＊は、チロシンまたはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、もしくはＮＯ２の群からの部分で３位が置換されたその非天然誘導体であり、かつＸは、グリシンまたはＤ－もしくはＬ－アスパラギン酸のいずれかである。他の例として、ペプチドは、Ｘ１－Ｘ２－Ｃ－Ｐ＊－Ｙ＊－Ｘ３－Ｌ－Ｃ－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６（配列番号２）から選択される。式中、Ｘ１は、Ｗ、Ｓ、Ｆ、Ｙ、または置換Ｙもしくは置換Ｆから選択され、Ｘ２は、Ｅ、Ｈ、ｄＨ、Ｓから選択され、Ｘ３は、Ｇ、Ｄ、ｄＤから選択され、Ｘ４は、Ｈ、Ｆ、Ｙ、およびＷから選択され、Ｘ５は、Ｉ、Ｌ、Ｖ、およびＮから選択され、かつＸ６は、Ｎ、Ｑ、Ｉ、Ｌ、Ｖから選択されるか、またはＸ６は存在しない。

【０１３８】

病変の細胞外成分に結合させるためのＴＢＭとしては、ヒアルロン酸（ＨＡ）に対する

親和性を有するペプチドが挙げられる。ＨＡに対する親和性を有するペプチドは知られている。たとえば、ランダム１２ｍｅｒファージペプチドライブラリーからＨＡに結合するペプチドが単離された（たとえば、Ｍｕｍｍｅｒｔ，Ｍ．，Ｍｏｈａｍｅｄｚａｄｅｈ，Ｍ．，Ｍｕｍｍｅｒｔ，Ｄ．，Ｍｉｚｕｍｏｔｏ，Ｎ．，ａｎｄ　Ｔａｋａｓｈｉｍａ，Ａ．Ｊ．，Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．（２０００）７６９－７７９（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。これらのペプチドの１つ（ＧＡＨＷＱＦＮＡＬＴＶＲ（配列番号３））は、Ｋｄ約１μＭでＨＡに結合する。本明細書に記載される場合、ペプチドはすべてそのＮ末端からそのＣ末端の方向に記される。他のＨＡ結合ペプチドとしては、ＴＳＹＧＲＰＡＬＬＰＡＡ（配列番号４）、ＭＤＨＬＡＰＴＲＦＲＰＡＩ（配列番号５）、ＴＬＲＡＩＷＰＭＷＭＳＳ（配列番号６）、およびＩＰＬＴＡＮＹＱＧＤＦＴ（配列番号７）が挙げられる。

【０１３９】

そのほかに、ＨＡに対する親和性を有するペプチドは、ＲＨＡＭＭ、ＣＤ４４、およびリンクタンパク質をはじめとする多くのＨＡ結合ペプチドに見いだされるコンセンサス結合モチーフを含みうる。コンセンサスモチーフは、Ｂ（Ｘ）$_7$でありうる。式中、Ｂは塩基性残基（たとえば、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ、またはＡｒｇ）であり、かつＸは非酸性残基である。

【０１４０】

他の実施形態では、病変標的化ペプチドはヘパリンに対する親和性を有し、かつヘパリン結合タンパク質に見いだされるヘパリン結合モチーフを含みうる。ペプチドに組み込むためのヘパリン結合モチーフは、ＸＢＢＸＢＸまたはＸＢＢＢＸＸＢＸを含む。式中、Ｂは塩基性残基（たとえば、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ、またはＡｒｇ）であり、かつＸは非酸性残基である。たとえば、ヘパリン結合ペプチドＡＣＱＷＨＲＶＳＶＲＷＧ（配列番号８）は、ＸＢＢＸＸＸＢＸ配列に適合する（たとえば、Ｎｉｅｌｓｅｎ，Ｐ．Ｋ．，Ｇｈｏ，Ｙ．Ｓ．，Ｈｏｆｆｍａｎ，Ｍ．Ｐ．，Ｗａｔａｎａｂｅ，Ｈ．，Ｍａｋｉｎｏ，Ｍ．，Ｎｏｍｉｚｕ，Ｍ．，ａｎｄ　Ｙａｍａｄａ，Ｙ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（２０００）２７５，１４５１７－１４５２３（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。最後に、ヘパリン硫酸／ヘパリン相互作用タンパク質配列（ＨＩＰ）モチーフもまた、ペプチドに含まれうる。かかるモチーフの一例は、ＣＲＰＫＡＫＡＫＡＫＡＫＤＱＴＫ（配列番号９）である。

【０１４１】

他の実施形態では、病変標的化ペプチドは、レセプタータンパク質チロシンホスファターゼ（ＰＴＰμ）などの膜貫通タンパク質のタンパク質分解断片に対する類似性を有しうる（たとえば、Ｂｕｒｄｅｎ－Ｇｕｌｌｙ，Ｓ．Ｍ．，Ｚｈｏｕ，Ｚ．，Ｃｒａｉｇ，Ｓ．Ｅ．Ｌ．，Ｌｕ，Ｚ．－Ｒ．，Ｂｒａｄｙ－Ｋａｌｎａｙ，Ｓ．Ｍ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｏｎｃｏｌ．（２０１３）６，３２９－３３７を参照されたい）。かかるモチーフの一例は、ＣＧＥＧＤＤＦＮＷＥＱＶＮＴＬＴＫＰＴＳＤ（配列番号１０）である。

【０１４２】

他の実施形態では、病変標的化ペプチドは、フィブロネクチンに対する類似性を有しうる（たとえば、Ｚｈｏｕ，Ｚ．，Ｑｕｔａｉｓｈ，Ｍ．Ｈａｎ，Ｚ．Ｓｃｈｕｒ，Ｒ．Ｍ．，Ｌｉｕ，Ｙ．，Ｗｉｌｓｏｎ，Ｄ．Ｌ．，ａｎｄ　Ｌｕ，Ｚ．－Ｒ．Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．（２０１５）６，７９８４－７９９４を参照されたい）。かかるモチーフの一例は、ＣＲＥＫＡ（配列番号１１）である。

【０１４３】

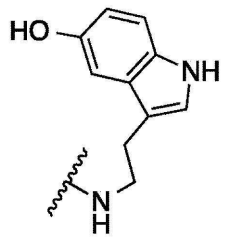
フィブリンを標的とするのに有用なＴＢＭは、哺乳動物内のフィブリン（たとえば、血栓、固形腫瘍、およびアテローム硬化性プラーク）の特異的イメージングを可能にするフィブリン結合ペプチドを含む。フィブリンに結合可能な任意のペプチドを使用可能である。たとえば、国際公開第２００８／０７１６７９号パンフレット、米国特許第６，９８４，３７３号明細書、同第６，９９１，７７５号明細書、および同第７，２３８，３４１号明細書ならびに米国特許出願公開第２００５／０２６１４７２号明細書（それらはすべて

その全体が参照により組み込まれる）に開示されるペプチドを使用しうる。ペプチドは、約２～約２５アミノ酸長（たとえば、約３～約２０、約５～約１８、約８～約１５、および約～１０～約１４）でありうる。

【０１４４】

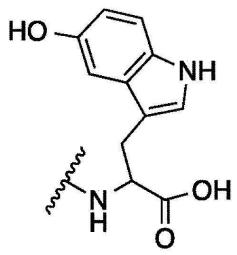
炎症および癌で分泌される酵素を標的とするのに有用なＴＢＭは、以下に示される５－ヒドロキシトリプタミン

【化１４０】



および以下に示される５－ヒドロキシトリプトファン

【化１４１】



を含む。これらは、ミエロペルオキシダーゼなどのペルオキシダーゼ酵素により生成されたＲＯＳの存在下で酸化され、続いてオリゴマー化される（たとえば、Ｓｈａｚｅｅｂ，Ｍ．Ｓ．，Ｘｉｅ，Ｙ．，Ｇｕｐｔａ，Ｓ．，ａｎｄ　Ｂｏｇｄａｎｏｖ，Ａ．Ａ．Ｊｒ．，Ｍｏｌ．Ｉｍａｇｉｎｇ．（２０１２）１１，４３３－４４３（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。オリゴマー化されると、より高い緩和性を有するゆっくりタンブリングするより大きなキレートを生じる。

【０１４５】

他の実施形態では、ＲＯＳ標的化部分は、酸素、過酸化水素、超酸化物、ペルオキシダーゼ酵素、次亜塩素酸、ジスルフィドなどの生物学的酸化剤により酸化可能なＤＧまたはＲ基を含みうる。酸化剤の不在下では、ＤＧまたはＲ基は、Ｍｎ（ＩＩＩ）などの高価数の酸化状態の金属イオンと金属キレートを形成するのに有利である。ＤＧまたはＲ基が酸化されると、酸化されたＤＧまたはＲ基は、今度はＭｎ（ＩＩ）などの低価数の酸化状態の金属イオンと金属キレートを形成するのに有利である。Ｍｎ（ＩＩＩ）からＭｎ（ＩＩ）に切り替えると、緩和性が増加する。

【０１４６】

他の実施形態では、Ｍｎ（ＩＩ）などの低価数の酸化状態の金属イオンに有利に結合されるＲ基およびＤＧを含む金属キレートは、Ｍｎ（ＩＩＩ）などの高価数の金属酸化状態への結合に有利な補助非配位Ｒ基を含みうる。かかる補助Ｒ基は、酸素、過酸化水素、超酸化物、ペルオキシダーゼ酵素、次亜塩素酸、ジスルフィドなどの生物学的酸化剤によるＭｎ（ＩＩ）の酸化から生成されるＭｎ（ＩＩＩ）に結合してトラップすることが可能である。Ｍｎ（ＩＩ）からＭｎ（ＩＩＩ）に切り替えると、緩和性が減少する。

【０１４７】

他の実施形態では、Ｍｎ（ＩＩＩ）などの高価数の酸化状態の金属イオンに有利に結合されるＲ基およびＤＧを含む金属キレートは、Ｍｎ（ＩＩ）などの低価数の金属酸化状態への結合に有利な補助非配位Ｒ基を含みうる。かかる補助Ｒ基は、チオール、アスコルビ

ン酸、ミトコンドリア、超酸化物、レダクターゼ酵素、ＮＡＤＨ、ＮＡＤＰＨなどの生物学的還元剤によるＭｎ（ＩＩ）の還元から生成されるＭｎ（ＩＩ）に結合してトラップすることが可能である。Ｍｎ（ＩＩＩ）からＭｎ（ＩＩ）に切り替えると、緩和性が増加する。

【０１４８】

炎症および癌で分泌される酵素を標的とするのに有用なＴＢＭは、プロテアーゼ酵素のペプチド基質を含みうる（Ｊａｓｔｒｚｅｂｓｋａ，Ｂ．，Ｌｅｂｅｌ，Ｒ．，Ｔｈｅｒｉａｕｌｔ，Ｈ．，ＭｃＩｎｔｙｒｅ，Ｊ．Ｏ．，Ｅｓｃｈｅｒ，Ｅ．，Ｇｕｅｒｉｎ，Ｂ．，Ｐａｑｕｅｔｔｅ，Ｂ．，Ｎｅｕｇｅｂａｕｅｒ，Ｗ．Ａ．，ａｎｄ Ｌｅｐａｇｅ，Ｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００９）５２，１５７６－１５８１（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。ペプチド基質に対するプロテアーゼ酵素の活性は、キレート金属錯体の溶解性の変化を引き起こしうる。溶解性が減少すると、ｉｎｖｉｖｏで生化学的標的部位に保持される。

【０１４９】

コラーゲンを標的とするのに有用なＴＢＭは、コラーゲンに結合することが知られるフォンウィルブランド因子のプロポリペプチドに由来するペプチドを含む。本明細書で用いられる場合、ペプチドはすべてＮ末端からＣ末端の方向に記される。そのほかに、２個以上のシステイン残基を含有するペプチドは、非還元条件下でジスルフィド結合を形成可能である。コラーゲンを標的とするためのペプチドは、次の一般式：Ｘ１－Ｘ２－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０（配列番号１２）を含みうる。式中、Ｘ１は、Ｗ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ２は、Ｒ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ３は、Ｅ、Ｃ、Ａ、Ｋ、またはＴであることができ、Ｘ４は、Ｐ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ５は、Ｄ、Ｇ、Ｓ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ６は、Ｆ、Ｒ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ７は、Ｃ、Ｍ、またはＡであることができ、Ｘ８は、Ａ、Ｅ、またはＣであることができ、Ｘ９は、Ｌ、Ｍ、Ｒ、Ｃ、またはＡであることができ、かつＸ１０は、Ｓ、Ｎ、Ｇ、Ｌ、Ｃ、またはＡであることができ、ただし、Ｘ１～Ｘ１０の３つ以下は、独立して、ＣまたはＡであり、かつＸ１～Ｘ１０中のＣおよびＡの残基の全数は、最大で４である。たとえば、ペプチドは、次の配列：ＷＲＥＰＳＦＣＡＬＳ（配列番号１３）、ＷＲＥＰＳＦＭＡＬＳ（配列番号１４）、およびＷＲＥＰＧＦＣＡＬＳ（配列番号１５）を有しうる。

【０１５０】

コラーゲンに結合するペプチドの他の例は、次の一般式：Ｘ１－Ｘ２－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３（配列番号１６）を有する。式中、Ｘ１は、Ｗ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ２は、Ｒ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ３は、Ｅ、Ｃ、Ａ、Ｋ、またはＴであることができ、Ｘ４は、Ｐ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ５は、Ｄ、Ｇ、Ｓ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ６は、Ｆ、Ｒ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ７は、Ｃ、Ｍ、またはＡであることができ、Ｘ８は、Ａ、Ｅ、またはＣであることができ、Ｘ９は、Ｌ、Ｍ、Ｒ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ１０は、Ｓ、Ｎ、Ｇ、Ｌ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ１１は、Ｃ、Ｍ、またはＡであることができ、Ｘ１２は、Ｐ、Ａ、またはＣであることができ、かつＸ１３は、Ｋ、Ｑ、Ｐ、Ｈ、Ｇ、Ｃ、またはＡであることができ、ただし、Ｘ１～Ｘ１３の４つ以下は、独立して、ＣまたはＡであり、かつＸ１～Ｘ１３中のＣおよびＡの残基の全数は、最大で５である。

【０１５１】

コラーゲンに結合させるためのペプチドはまた、次の一般式：Ｘ１－Ｘ２－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５（配列番号１７）を有しうる。式中、Ｘ１は、Ｖ、Ｉ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ２は、Ａ、Ｇ、Ｒ、Ｄ、またはＣであることができ、Ｘ３は、Ｗ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ４は、Ｒ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ５は、Ｅ、Ｃ、Ａ、Ｋ、またはＴであることができ、Ｘ６は、Ｐ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ７は、Ｄ、Ｇ、

Ｓ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ８は、Ｆ、Ｒ、Ｃ、またはＡであることができ、Ｘ９は、Ｃ、Ｍ、またはＡであることができ、Ｘ１０は、Ｅ、Ａ、またはＣであることができ、Ｘ１１は、Ｌ、Ｃ、Ａ、Ｍ、またはＲであることができ、Ｘ１２は、Ｓ、Ｃ、Ａ、Ｎ、Ｇ、またはＬであることができ、Ｘ１３は、Ｃ、Ｍ、またはＡであることができ、Ｘ１４は、Ｐ、Ａ、またはＣであることができ、かつＸ１５は、Ｋ、Ｑ、Ｐ、Ｈ、Ｇ、Ｃ、またはＡであることができ、ただし、Ｘ１～Ｘ１５の４つ以下は、独立して、ＣまたはＡであり、かつＸ１～Ｘ１５中のＣおよびＡの残基の全数は、最大で６である。

【０１５２】

コラーゲンを標的とするためのさらなるペプチドは、２００６年１２月２９日に出願された「コラーゲンイメージング方法」という名称の米国特許第８，０３４，８９８号明細書（その全体が参照により組み込まれる）に見いだしうる。たとえば、コラーゲン結合ペプチドは、環状ジスルフィド架橋ペプチドＷ－Ｈ－Ｃ－Ｘ１－Ｔ－Ｘ２－Ｆ－Ｐ－Ｈ－Ｈ－Ｙ－Ｃ（配列番号１８）から選択可能である。式中、Ｘ１は、Ｙ、Ｔ、またはＳから選択され、かつＸ２は、任意のアミノ酸でありうる。コラーゲンを標的とするための他のペプチドは、以上に記載のペプチドを修飾（たとえば、突然変異、トランケート、伸長）することにより同定可能である。

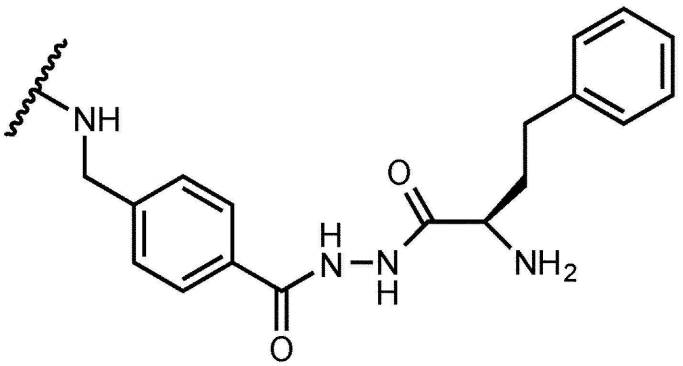
【０１５３】

葉酸レセプター、ビトロネクチン、αｖβ３およびαｖβ５インテグリン、ＭＭＰ標的のＲＧＤペプチド、ポルフィリン、ならびにホスホネートに結合するのに有用なＴＢＭは、２００４年６月１７日出願の国際公開第２００４／１１２８３９号パンフレット（その全体が参照により組み込まれる）およびそこに記載の参照文献に記載されている。

【０１５４】

エラスチンに結合するのに有用なＴＢＭは、次式：

【化１４２】



を含む。

【０１５５】

自己集合部分

低濃度標的の磁気共鳴イメージングは、コントラスト剤の緩和性により制限されうる。コントラスト剤の感度を改善するために、キレート化配位子および金属キレートの共有結合集合および非共有結合集合を含めて多くのキレートを集合一体化させるさまざまな戦略がとられてきた。非共有結合法は、分子の集合体を形成するために自己または類似の基との相互作用が可能な基の使用を必要とする。キレート化配位子は、上述したように、１つ以上の自己集合部分（ＳＡＭ）を取り込むように修飾しうる。ＳＡＭは、脂質、長鎖アルキル基または置換アルキル基、ペルフルオロカーボン、ペプチド、核酸、または小有機分子を含みうる。ＳＡＭは、キレート化配位子および金属キレートを自己会合させてより大きな凝集体、粒子、または集合体を形成させうる。

【０１５６】

ＳＡＭは、標準的ペプチドおよび核酸合成法をはじめとする当技術分野で周知の方法に

より合成およびキレート化配位子とのコンジュゲート化が可能である。たとえば、国際公開第０１／０９１８８号パンフレット、国際公開第０１／０８７１２号パンフレット、ならびに米国特許第６，４０６，２９７号明細書および同第６，５１５，１１３号明細書（それらはすべてその全体が参照により組み込まれる）を参照されたい。典型的には、ＳＡＭは、キレート化配位子に共有結合され、任意選択的なリンカー（Ｌ）を介してキレート化配位子に共有結合可能である。上記の構造に示されるように、ＳＡＭはキレート化配位子の任意の位置にありうる。たとえば、ＳＡＭは、任意選択的にＬを介して、任意のＲまたはＤＧに結合しうる。

【０１５７】

ＳＡＭを有するキレート化配位子は、臨界自己集合濃度以上で緩和性値（金属キレートとして）に関してアッセイ可能である。非常に低い濃度では、キレートは、主にモノマー非集合形で存在しうるとともに、臨界自己集合濃度を超えると、キレートは、主に自己集合形で存在しうる。典型的には、ＳＡＭを有する金属キレートは、自己集合形の時にＲＩＭＥ効果によりより高い緩和性を呈するであろう（たとえば、米国特許第４，８９９，７５５号明細書および同第４，８８０，００８号明細書（両方ともその全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。

【０１５８】

ＳＡＭは、ミセル（たとえば、Ｎｉｃｏｌｌｅ，Ｇ．Ｍ．，Ｔｏｔｈ，Ｅ．，Ｅｉｓｅｎｗｉｅｎｅｒ，Ｋ．Ｐ．，Ｍａｃｋｅ，Ｈ．Ｒ．，ａｎｄ　Ｍｅｒｂａｃｈ，Ａ．Ｅ．Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｉｎｏｒｇ　Ｃｈｅｍ．２００２　７：７５７－６９（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）またはリポソーム（たとえば、Ｍｕｌｄｅｒ，Ｗ．Ｊ．，Ｓｔｒｉｊｋｅｒｓ，Ｇ．Ｊ．，ｖａｎ　Ｔｉｌｂｏｒｇ，Ｇ．Ａ．，Ｇｒｉｆｆｉｏｅｎ，Ａ．Ｗ．，ａｎｄ　Ｎｉｃｏｌａｙ，Ｋ．，ＮＭＲ　Ｂｉｏｍｅｄ．２００６　１９：１４２－６４（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）を形成可能な脂質および脂質様基を含みうる。ＳＡＭはまた、混合リポソームまたはエマルジョンへの取込みを助長可能である（たとえば、米国特許第６，８６９，５９１号明細書（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。

【０１５９】

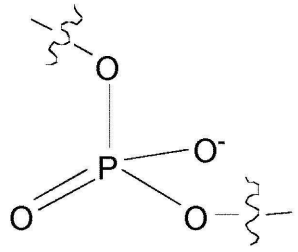
ＳＡＭはまた、自己集合を促進するペルフルオロアルキル基でありうる（たとえば、米国特許第６，９１６，４６１号明細書および国際公開第２００３／０２３２０１２号パンフレット（両方ともその全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。代替的に、ペプチドもまた、自己集合体を形成可能である（たとえば、国際公開第２００４／０２０４５６１号パンフレット（その全体が参照により組み込まれる）およびそこに開示されているペプチド配列を参照されたい）。

【０１６０】

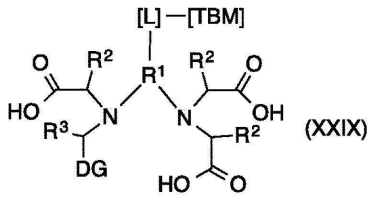
リンカー

いくつかの実施形態では、ＴＢＭは、リンカー（Ｌ）を介してキレート化配位子に共有結合される。Ｌは、たとえば、線状、分枝状、または環状のペプチド配列を含みうる。一実施形態では、Ｌは、線状ジペプチド配列Ｇ－Ｇ（グリシン－グリシン）を含みうる。ＴＢＭがペプチドを含む実施形態では、Ｌは、アミド部分として、ＴＢＭペプチドのＮ末端、Ｃ末端、またはＮ末端およびＣ末端の両方をキャッピング可能である。他の例示的なキャッピング部分は、スルホンアミド、ウレア、チオウレア、およびカルバメートを含む。リンカーはまた、線状、分枝状、または環状のアルカン、アルケン、またはアルキン、さらにはホスホジエステル部分を含みうる。Ｌは、ケトン、エステル、アミド、エーテル、カーボネート、スルホンアミド、またはカルバメートの官能基をはじめとする１個以上の官能基で置換しうる。企図される特異的リンカーは、－（Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ）ｎ（式中、ｎ＝１～２０，０００、より特定的にはｎ＝１～６）ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－、－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－（式中、ｎ＝１～１０）、ｄｐｒ、ｄａｂ、－ＮＨ－Ｐｈ－、－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_n$－（式中、ｎ＝１～１０）、－ＣＯ－ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－（式中、ｎ＝１～１０）、－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－（式中、ｎ＝１～１０）、－Ｃ

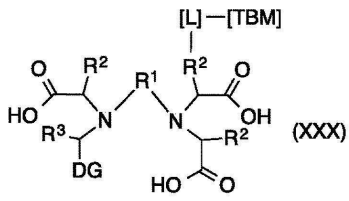
Ｓ－ＮＨ－、および
【化１４３】



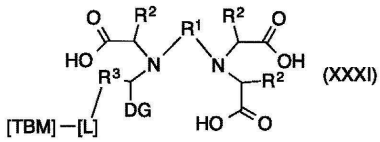
を含む。
【０１６１】
いくつかの実施形態では、Ｌは、任意のＲまたはＤＧを介してキレートに結合される。
たとえば、キレートは、一般式：
【化１４４】



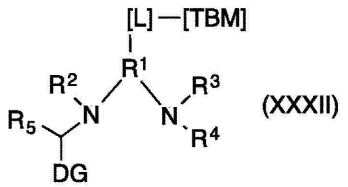
;



;

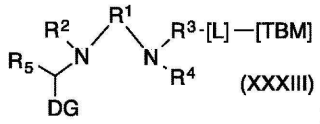


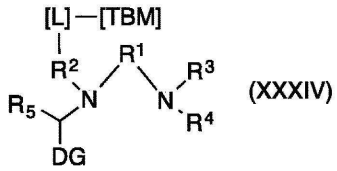
;

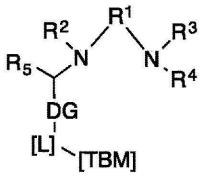


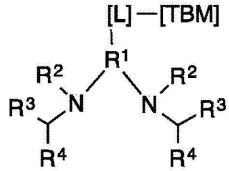
;

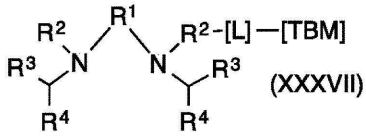
【化１４５】


(XXXIII)
;

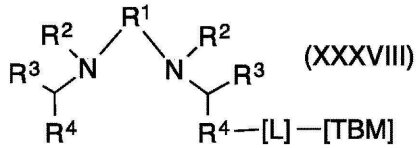

(XXXIV)
;


(XXXV)
;


(XXXVI)
;


(XXXVII)
;

および


(XXXVIII)

またはそれらの薬学的に許容可能な塩を有しうる。

【０１６２】

キレート化配位子、とくに、ペプチドを含むキレート化配位子に組み込むためのリンカーの追加の例および合成方法は、国際公開第０１／０９１８８号パンフレット、国際公開第０１／０８７１２号パンフレット、国際公開第２００４／１１２８３９号パンフレット、２００２年７月３０日に出願された「ペプチド系マルチマー標的化コントラスト剤」という名称の米国特許出願第１０／２０９，１８３号明細書、および２００６年１２月２９日に出願された「コラーゲン結合ペプチド」という名称の米国特許出願第１１／６１８，５６４号明細書（それらはすべてその全体が参照により組み込まれる）に示される。

【０１６３】

キレート化配位子および金属キレートの性質

キレート化配位子は、１つ以上の金属イオンに結合して金属キレートを生成可能である。金属キレートは、当技術分野で周知の方法により調製可能である。たとえば、国際公開第９６／２３５２６号パンフレット、米国特許第６，４０６，２９７号明細書、および同第６，５１５，１１３号明細書（それらはすべてその全体が参照により組み込まれる）および以下の実施例を参照されたい。

【０１６４】

金属キレートは、２１～２９、４０、４２、または５７～８３の原子番号を有する金属

イオンを含みうる。たとえば、金属キレートは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、またはＹｂ（ＩＩＩ）から選択される安定同位体または不安定同位体を含みうる。金属イオンは常磁性でありうる。典型的には、キレート化配位子上のＤＧの化学的性質および数が理由で、金属イオンはキレート化配位子で強固に結合され、生理学的適合性の金属キレートを作製可能である。金属イオンに対するキレート化配位子の生成定数（Ｋｆ）は結合親和性の指標であり、典型的にはｌｏｇ Ｋｆスケールに換算して検討される。生理学的適合性の金属キレートは、１０～約２５の範囲内のｌｏｇ Ｋｆを有しうる。すなわち、Ｋｆは１０１０～１０２５Ｍ－１の範囲内である。Ｍｎ（ＩＩ）金属キレートでは、ｌｏｇ Ｋｆは１２超にすべきである。Ｋｆの測定方法は当技術分野で周知である。たとえば、Ｍａｒｔｅｌｌ，Ａ．Ｅ．ａｎｄ Ｍｏｔｅｋａｉｔｉｓ，Ｒ．Ｊ．，Ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ Ｃｏｎｓｔａｎｔｓ，２ｄ Ｅｄ．，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９２）（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい。

【０１６５】

金属キレートの緩和性値も評価可能である。金属キレートがＴＢＭを取り込む場合、緩和性は、標的分子の存在下および不在下で測定可能である。緩和性の測定方法は当技術分野で周知である。たとえば、国際公開第９６／２３５２６号パンフレット（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい。

【０１６６】

新しい高緩和性キレートの同定時の難題の１つは、ほとんどの金属キレートで観測される緩和性がキレートのタンブリング速度（回転拡散）により制限されるという事実である。これについては、Ｒ．Ｂ．Ｌａｕｆｆｅｒ，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９８７，８７：９０１－２７およびＰ．Ｃａｒａｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９９，９９：２２９３－２３５２（その全体が参照により組み込まれる）などのレビューで十分に実証されている。以上に列挙されたパラメーター（たとえば、水滞留時間および第２圏効果）の多くの効果は、低（＜１５００Ｄａ）分子量金属錯体では顕在化しない。金属キレートがゆっくりタンブリングする場合、タンパク質のように大きな分子への結合、高分子構造への結合、または大きな凝集体への自己集合のいずれかにより、これらの他のパラメーターの効果を観測可能である。したがって、非常に高い緩和性が可能な金属キレートを同定する一方法は、回転拡散が遅い条件下で緩和性に関してキレートをスクリーニングすることである。

【０１６７】

これを行う一方法は、試験対象の各キレートに通常のＴＢＭ基またはＳＡＭ基を組み込むことである。標的タンパク質（たとえばアルブミン）の存在下で通常のＴＢＭを有するキレートを比較することにより、最も高い緩和性から最も低い緩和性の順にキレートをランク付けして、どのドナー基およびＳＳＭが最も有利な組合せであるかを決定することが可能である。こうして同定された高緩和性キレートは、さまざまなＴＢＭを取り込むようにさらに修飾可能である。

【０１６８】

金属キレートはまた、第１（またはより高次の）配位圏内の水分子の平均滞留時間に関して評価可能である。水分子の平均滞留時間は水交換速度の逆数であり、温度に依存する。３７℃での金属キレートの配位圏内の水の平均滞留時間は１～１００ｎｓでありうる。いくつかの実施形態では、３７℃での金属キレートの配位圏内の水の平均滞留時間は３～３０ｎｓである。１７Ｏ ＮＭＲは、水分子の平均滞留時間の評価に使用可能である。たとえば、以下の実施例７を参照されたい。

【０１６９】
発光寿命測定は、金属キレートに結合された水分子の数の評価に使用可能である。発光寿命の測定方法は当技術分野で公知であり、典型的には、寿命決定のために特定の波長でキレートの発光遷移をモニターした後で発光減衰データの当てはめを行うことを含む。発光寿命測定はまた、発光プローブとしての金属キレートの好適性を評価するのに有用である。代替的に、Ｍｎ（ＩＩ）キレートに対して^{17}Ｏ　ＮＭＲを使用可能である（Ｇａｌｅ　ＥＭ，Ｚｈｕ　Ｊ，Ｃａｒａｖａｎ　Ｐ．Ｄｉｒｅｃｔ　Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｍｎ（ＩＩ）　Ｈｙｄｒａｔｉｏｎ　Ｓｔａｔｅ　ｉｎ　Ｍｅｔａｌ　Ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ　ａｎｄ　Ｍｅｔａｌｌｏｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｔｈｒｏｕｇｈ　^{17}Ｏ　ＮＭＲ　Ｌｉｎｅ　Ｗｉｄｔｈｓ．Ｊ　Ａｍ　Ｃｈｅｍ　Ｓｏｃ　２０１３；１３５：１８６００－１８６０８（その全体が参照により組み込まれる）を参照されたい）。

【０１７０】
キレート化配位子および金属キレートの使用
キレート化配位子は、診断目的で前述したように金属キレートの調製に使用可能である。たとえば、Ｍｎ（ＩＩ）を用いて調製された金属キレートは、ＭＲイメージングでコントラスト剤として有用でありうる。ＴＢＭを取り込んだコントラスト剤は、標的に結合可能であるので、標的化ＭＲ用途に、たとえば、血流、血餅、病変、または心筋のイメージングにとくに有用でありうる。いくつかの実施形態では、コントラスト剤の少なくとも約１０％（たとえば、少なくとも約５０％、約８０％、約９０％、約９２％、約９４％、または約９６％）は、生理学的適合性濃度のコントラスト剤および標的で所望の標的に結合可能である。標的へのコントラスト剤の結合度は、さまざまな平衡結合法、たとえば、限外濾過法、平衡透析、アフィニティークロマトグラフィー、またはプローブ化合物の競合結合阻害もしくは変位により評価可能である。

【０１７１】
コントラスト剤は、標的結合の結果として高緩和性を呈しうるので、より良好なＭＲ画像分解能をもたらしうる。いくつかの実施形態では、結合による緩和性の増加は、標的に結合されていないまたは異なる酸化状態で存在するキレート金属錯体と比較して少なくとも約１．５倍である（たとえば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、または１０倍に緩和性が増加する）。たとえば、標的化コントラスト剤は、標的に結合されていないまたは異なる酸化状態で存在するキレート金属錯体と比較して７～８倍、９～１０倍、さらには１０倍超に緩和性が増加しうる。いくつかの実施形態では、６０ＭＨｚおよび３７℃で本明細書に提供されるＭＲＩコントラスト剤の緩和性は、少なくとも８ｍＭ$^{-1}$ｓ$^{-1}$／常磁性金属イオンで（たとえば、少なくとも１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、または６０ｍＭ$^{-1}$ｓ$^{-1}$／常磁性金属イオン）である。たとえば、本明細書に提供されるコントラスト剤は、６０ＭＨｚおよび３７℃で１０ｍＭ$^{-1}$ｓ$^{-1}$超の緩和性を有しうる。

【０１７２】
ランタニドの金属キレートはまた、発光プローブとして有用でありうる。発光金属キレートプローブは、さまざまなアッセイに、たとえば、高スループット、リアルタイム、および多重の用途をはじめとする研究および診断の用途で化学的および生物学的アナライの検出、分離、および／または定量に有用でありうる。たとえば、ＴＢＭを取り込んだプローブは、対象の標的アナライトに結合可能であり、かつ長い発光寿命（たとえば、０．１μｓまたは１００μｓまたは１ｍｓよりも長い）を有しうるので、各種アッセイ方式で感度および適用性を向上させる。一般的には、発光金属キレートプローブの組込みに好適なアッセイの説明に関しては米国特許第６，４０６，２９７号明細書および同第６，５１５，１１３号明細書（両方ともその全体が参照により組み込まれる）を参照されたい。発光金属キレートプローブは、免疫アッセイおよびリアルタイムＰＣＲ検出アッセイにとくに有用である。

【０１７３】
ＭＲＩコントラスト剤の使用

ＭＲＩコントラスト剤は、従来のＭＲＩコントラスト剤と同様に使用可能である。たとえば、有効量のコントラスト剤が患者（たとえば、ヒトなどの動物）に投与され、患者のＭＲ画像が取得される。ＴＢＭを有する実施形態では、結合されたコントラスト剤を有する標的の磁気共鳴信号と、バックグラウンドの血液または組織の磁気共鳴信号と、のコントラスト比を優先的に増加させるコントラスト強調イメージングシーケンスを使用可能である。これらの技術としては、高速スピンエコーシーケンスのように血液を暗色にしようと試みるブラックブラッドアンギオグラフィーシーケンス、フロースポイルグラディエントエコーシーケンス、および流入血液を抑制するアウトオブボリューム抑制技術が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの方法はまた、標的とバックグラウンド組織との間のコントラストを増加させる反転回復準備シーケンスまたは飽和回復準備シーケンスのようにコントラスト強調標的と血液および組織との間のＴ１差によりコントラスト差を向上させるフロー非依存技術を含む。Ｔ２技術の準備方法もまた、有用であることを証明しうる。最後に、磁化移動技術の準備もまた、コントラスト剤によりコントラストを向上させうる。

【０１７４】

コントラスト強調画像および非コントラスト画像の取得および／もしくは比較ならびに／または１つ以上の追加のコントラスト剤の使用を含む方法を使用しうる。追加のコントラスト剤は、標的に対する親和性を呈しうる。例示的な方法は、２００１年２月７日に出願された磁気共鳴アンギオグラフィーデータという名称の米国特許出願第０９／７７８，５８５号明細書および２００２年７月３０日に出願された血管系の標的化磁気共鳴イメージングのためのシステムおよび方法という名称の米国特許出願第１０／２０９，４１６号明細書（両方ともその全体が参照により組み込まれる）に示される。

【０１７５】

コントラスト剤は、ルーチン手順に従って医薬組成物として製剤化可能である。本明細書で用いられる場合、コントラスト剤は、その薬学的に許容可能な誘導体を含みうる。「薬学的に許容可能」とは、許容できない悪影響を伴うことなく作用剤を動物に投与可能であることを意味する。「薬学的に許容可能な誘導体」とは、レシピエントへの投与時にコントラスト剤または活性代謝物またはそれらの残留物を（直接的または間接的に）提供可能である、コントラスト剤の任意の薬学的に許容可能な塩、エステル、エステル塩、もしくは他の誘導体または組成物を意味する。他の誘導体は、哺乳動物への投与時に生物学的利用率を増加させる（たとえば、経口投与された化合物を血液中により容易に吸収させることにより）または生物内区画（たとえば、脳またはリンパ系）への親化合物の送達を向上させることにより親種と比べて暴露を増加させるものである。コントラスト剤の薬学的に許容される塩は、限定されるものではないがナトリウム、カルシウム、およびＮ－メチル－グルカミンを含めて、当技術分野で公知の薬学的に許容可能な無機および有機の酸および塩基に由来する対イオンを含む。

【０１７６】

医薬組成物は、経口投与および非経口投与の両方を含めて、任意の経路により投与可能である。非経口投与としては、皮下、静脈内、動脈内、間質内、髄腔内、および腔内の投与が挙げられるが、これらに限定されるものではない。投与が静脈内である場合、医薬組成物は、時間を空けて２回以上の投与のボーラスとしてまたはコンスタントもしくはノンリニアのフロー注入として与えうる。したがって、コントラスト剤は、任意の投与経路に供すべく製剤化可能である。

【０１７７】

典型的には、静脈内投与に供される組成物は、無菌等張水性緩衝液中の溶液剤である。所要により、組成物は、可溶化剤、安定化剤、および局所麻酔剤、たとえば、注射部位の疼痛を和らげるリドカインを含みうる。一般的には、成分は、たとえばキットで、個別に供給されるか、またはたとえばドライ凍結乾燥粉末または水フリー濃厚剤として、ユニット製剤で混合一体化される。組成物は、活性単位で活性剤量が表示されたアンプルやサシェなどの密閉容器内に貯蔵しうる。組成物を注入により投与する場合、無菌医薬グレード

の「注射用水」、生理食塩水、または他の好適な静脈内輸液の入った注入ボトルを用いて分注可能である。組成物を注射投与する場合、投与前に成分を混合しうるように、注射用無菌水または生理食塩水のアンプルを提供しうる。医薬組成物は、任意の薬学的に許容可能な成分、賦形剤、担体、佐剤、または媒体と共に、コントラスト剤およびその薬学的に許容可能な塩を含む。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、コントラスト剤は、注射用組成物の形態で患者に投与される。コントラスト剤の投与方法は、非経口的、つまり、静脈内、動脈内、髄腔内、間質内、または腔内を含みうる。医薬組成物は、他の診断剤または治療剤と同様にヒトをはじめとする哺乳動物に投与可能である。投与される投与量および投与モードは、年齢、体重、性別、患者の病態、および遺伝的因子をはじめとするさまざまな因子に依存するであろう。また、最終的には、さまざまな投与量の実験的決定および続く本明細書に記載のイメージングの後で医療関係者により決定されるであろう。一般的には、診断感度または治療有効性に必要とされる投与量は、約０．００１～５０，０００μｇ／ｋｇ、好ましくは０．０１～２５．０μｇ／ｋｇ宿主体重の範囲内であろう。

【実施例】

【０１７９】

方法．

一般的事項。化学品および溶媒はすべて、商業的に購入してさらなる精製を行うことなく使用した。

【０１８０】

ＮＭＲ。ＮＭＲスペクトルは、とくに断りのない限り、２５℃で５００ＭＨｚ　Ｖａｒｉａｎ分光計で記録した。化学シフトはδ（ｐｐｍ）単位で報告する。^{1}Ｈおよび^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルでは、内部参照としてジオキサンを使用した場合にＤ$_{2}$Ｏ中で記録した^{13}Ｃ　ＮＭＲ以外は、内部参照として残留溶媒ピークを使用した（Ｆｕｌｍｅｒ，Ｏｒｇａｎｏｍｅｔａｌｌｉｃｓ　２０１０，２９，２１７６．）^{1}。緩和性測定は、Ｂｒｕｋｅｒ　ｍｑ６０　Ｍｉｎｉｓｐｅｃを用いて１．４１Ｔおよび３７℃で行った。縦（Ｔ$_{1}$）緩和は、０．０５×Ｔ$_{1}$および５×Ｔ$_{1}$の範囲内の１０個の反転継続時間を用いて反転回復実験により取得した。横（Ｔ$_{2}$）緩和は、カール・パーセル・メイブーム・ギルスピンエコー実験を用いて測定した。緩和性（ｒ$_{1}$，$_{2}$）は、少なくとも４つの濃度で１／Ｔ$_{1}$，$_{2}$対［Ｍｎ］プロットの傾きから決定した。^{17}Ｏの横（Ｔ$_{2}$）緩和時間は、Ｈ$_{2}^{17}$Ｏ信号の半値全幅から１１．７Ｔで取得した（Ｇａｌｅ，Ｃａｒｖａｎ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２０１３，１３５，１８６００）。^{17}Ｏ　Ｔ$_{2}$緩和性（ｒ$_{2}$Ｏ）は、ニートＨ$_{2}$Ｏ（ｐＨ３）に対する１／Ｔ$_{2}$のＭｎ付与増加をｍＭ単位のＭｎ濃度で除算することにより計算した。０．７～１．０ｍＬ　ＮＭＲサンプルは、１０μＬの１８％Ｈ$_{2}^{17}$Ｏで富化した。

【０１８１】

フィブリン塊の存在下での緩和性。測定は、すでに記載されたように行った（Ｃａｒｖａｎ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００８，１３０，６０２５）。簡潔に述べると、ＣａＣｌ$_{2}$を以下に示される化合物２０、トロンビン、およびヒトフィブリノーゲンの溶液に添加し、フィブリン形成トリガーした（ＣａＣｌ$_{2}$、フィブリノーゲン、およびトロンビンの最終濃度は、それぞれ、１０ｍＭ、１０ｍｇ／ｍＬ、および０．６Ｕ／ｍＬであった）。得られたフィブリンゲルを測定前に３７℃で２０分間インキュベートした。

【０１８２】

ＨＰＬＣ法。液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣ－ＭＳ）は、ＬＣ／ＭＳＤトラップ、ならびに２２０、２５４、および２８０ｎｍのＵＶ検出によるＤａｌｙ変換ダイノード検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ１１００シリーズ装置を用いて行った。このシステムで用いた方法は、次の通りである。すなわち、（Ａ１）Ｋｒｏｍａｓｉｌ　Ｃ１８カラム（１００×４．６ｍｍ）、溶出液Ｃ：９０％ＭｅＣＮ／１０％１０ｍＭ酢酸アンモニウム、Ｄ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム、１４分間にわたるグラジエント５％Ｃ→９５％Ｃ、流量

０．８ｍＬ／分。逆相半分取精製は、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８またはＣ５カラム（２５０×２１．８ｃｍ）を用いて２２０～２８０ｎｍのＵＶ検出によりＲａｉｎｉｎ　Ｄｙｎａｍａｘ　ＨＰＬＣシステムを用いて行った。移動相Ａは、０．１％ＴＦＡが添加された水であった。移動相Ｂは、０．１％ＴＦＡが添加されたＭｅＣＮであった。移動相Ｃは、５０ｍＭ酢酸アンモニウム緩衝液（ｐＨ６．５）であった。移動相Ｄは、５％５０ｍＭ酢酸アンモニウム緩衝液、ｐＨ６．５と９５％ＭｅＣＮとの混合物であった。精製に用いた方法は次の通りである。すなわち、（Ｐ１）９５％Ａ／５％Ｂから開始して２３分間にわたりＢの分率を７０％に増加させた。カラムを９５％Ｂで２分間洗浄した後、５％Ｂまで変化させた。系を５％Ｂで３分間再平衡化し、（Ｐ２）９５％Ｃ／５％Ｄから開始して２３分間にわたりＤの分率を７０％に増加させた。カラムを９５％Ｄで２分間洗浄した後、５％Ｂまで変化させた。系を５％Ｂで３分間再平衡化し、（Ｐ３）９５％Ａ／５％Ｂから開始して２３分間にわたりＢの分率を９５％に増加させた。カラムを９５％Ｂで２分間洗浄した後、５％Ｂまで変化させた。系を５％Ｂで３分間再平衡化し、（Ｐ４）９５％Ｃ／５％Ｄから開始して２３分間にわたりＤの分率を９５％に増加させた。カラムを９５％Ｄで２分間洗浄した後、５％Ｄまで変化させた。系を５％Ｂで３分間再平衡化し、（Ｐ５）８０％Ａ／２０％Ｂから開始して２３分間にわたりＢの分率を９５％に増加させた。カラムを９５％Ｂで２分間洗浄した後、５％Ｂまで変化させた。系を５％Ｂで３分間再平衡化し、（Ｐ６）９５％Ａ／５％Ｂから開始して４０分間にわたりＢの分率を６０％に増加させた。カラムを９５％Ｂで２分間洗浄した後、５％Ｂまで変化させた。系を５％Ｂで３分間再平衡化し、（Ｐ７）９５％Ｃ／５％Ｄから開始して２３分間にわたりＤの分率を６０％に増加させた。カラムを９５％Ｄで２分間洗浄した後、５％Ｄまで変化させた。系を５％Ｄで３分間再平衡化し、（Ｐ８）９５％Ｃ／５％Ｄから開始して４０分間にわたりＤの分率を６０％に増加させた。カラムを９５％Ｄで２分間洗浄した後、５％Ｄまで変化させた。系を５％Ｄで３分間再平衡化し、（Ｐ９）９５％Ｃ／５％Ｄから開始して２３分間にわたりＤの分率を４０％に増加させた。カラムを９５％Ｄで２分間洗浄した後、５％Ｄまで変化させた。系を５％Ｄで３分間再平衡化した。

【０１８３】

ＤＤ（Ｅ）結合アッセイ。プローブの親和性は、以上に記載したＤＤ（Ｅ）蛍光偏光変位アッセイを用いて評価した[5]。ＤＤ（Ｅ）からのテトラメチルローダミン標識ペプチド（ＴＲＩＴＣ－Ｔｎ６）の変位は、対応する蛍光異方性の変化を観測することにより検出した。ＴＲＩＴＣ－Ｔｎ６プローブのＫｄは、すでに記載されたようにＤＤ（Ｅ）タンパク質を用いて滴定して得られた蛍光データを当てはめることにより決定した（Ｃａｒａｖａｎ，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．２０１２，２３，５４８）。この実験は、次のアッセイ緩衝剤：トリス塩基（５０ｍＭ）、ＮａＣｌ（１００ｍＭ）、$CaCl_2$（２ｍＭ）、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００（０．０１％）、ｐＨ＝７．８中で、０．１μＭのＴＲＩＴＣ－Ｔｎ６濃度を用いて、室温で行った。異方性測定は、テトラメチルローダミン（励起５３５ｎｍ、発光５９０ｎｍ）に適したフィルターセットを備えたＴＥＣＡＮ　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｆ２００　Ｐｒｏプレートリーダーを用いて行った。

【０１８４】

組織および血液でのＭｎの定量。金属濃度は、Ａｇｉｌｅｎｔ　８８００－ＱＱＱ　ＩＣＰ－ＭＳ系を用いて決定した。サンプルはすべて、５％硝酸中の０．１％トリトンＸ－１００で希釈した。定量のために０．１ｐｐｂ～２００ｐｐｂの範囲内の各金属に対する線形検量線を毎日作成した。

【０１８５】

アルブミン結合の推定値。測定は、４．５％ｗｔ／ｖのＢＳＡ中またはウシ血漿中で１５０～３００μＭキレート金属錯体の範囲内の一連の溶液を用いて行った。１５０μＬの各溶液をＭｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｕｌｔｒａ　Ｆｒｅｅ　ＭＣ　５ｋＤａカットオフ濾過槽内に配置し、約１０μＬの溶液を遠心分離により押圧して濾過材に通した。各未濾過溶液および濾液のＭｎ含有率はＩＣＰ－ＭＳにより定量した。アルブミンに結合した［Ｍｎ（ＰｙＣ３Ａ）（H_2O）］$^-$のパーセントは、未濾過溶液と濾液との間のＭｎ濃度の差か

ら推定した。
【０１８６】
頸動脈血栓症のラットモデル。すべての実験は、国立衛生研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ）の実験動物管理使用ガイド（Ｇｕｉｄｅ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓ）（Ｇｕｉｄｅ ｆｏｒ ｔｈｅ ｃａｒｅ ａｎｄ ｕｓｅ ｏｆ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ａｎｉｍａｌｓ Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ，１９８５）に従って行われ、マサチューセッツ総合病院（Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ Ｇｅｎｅｒａｌ Ｈｏｓｐｉｔａｌ）の施設動物管理使用委員会（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ）により認可された。成体雄ウィスターラット（Ｎ＝４、重量２００～３００ｇ、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を本研究に使用した。動脈血栓症は、血管外壁への２５％ｗ／ｖ ＡｌＣｌ３（水溶液）の適用により誘発した。イソフルラン麻酔下で、右総頸動脈を露出し、ＡｌＣｌ３溶液に浸漬された小さい濾紙ストリップを適用した。傷害は、変動を最小限に抑えるための同一の研究者により動脈二分岐に１～２ｃｍ近接させて行った。プローブ注射のためにＰＥ－５０チューブ（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて大腿動脈にカテーテルを挿入した。塞栓形成の３０分後、プローブ（化合物２０またはガドリニウム含有対照化合物ＥＰ－２１０４Ｒのいずれか）を注射した。０．０１ｍｍｏｌ／ｋｇプローブ（金属イオン換算で０．０４ｍｍｏｌ／ｋｇ）を各ラットに注射した。採血実験では、注射のためにラットの大腿静脈および大腿動脈にカテーテルを挿入し、それぞれでサンプリングした。注射の２、５、１０、１５、３０、６０、および１２０分後、次いで２４時間後に血液を採取し、ヘパリン処理バイアルに捕集した。捕集直後、血液の一部を５０００ｒｐｍで１０分間遠心分離し、血漿を分離して秤量し、ＰＢＳ緩衝液で２倍希釈し、分析ＨＰＬＣカラム上に注入した。
【０１８７】
ラットにおける血栓症のＭＲイメージング。イメージングは、注文製造の送受信コイルを備えたヒト全身１．５Ｔシステム（Ａｖａｎｔｏ，Ｓｉｅｍｅｎｓ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｅｒｌａｎｇｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）で行った。実験を行っている間、イソフルラン（１～２％）を用いて動物を麻酔した。採血およびコントラスト投与のためにそれぞれ大腿静脈および大腿動脈にカテーテルを配置した。最初に、サジタル平面、コロナル平面、およびアキシャル平面でＴ１強調画像を用いて頭頸部を可視化し、続いて、横方向に３Ｄ ＴＯＦアンギオグラムを取得した。その次の分子イメージングは、２つの異なるシーケンス、すなわち、３Ｄ Ｔ１強調グラディエントエコー（ＧＲＥ）および２Ｄ Ｔ１強調ダークブラッド高速スピンエコー（ＤＢ－ＴＳＥ）を用いてベースラインで行った。すべてのプレコントラストスキャンが終了した後、大腿動脈を介してボーラスとして０．０１ｍｍｏｌ／ｋｇのイメージングプローブ（ＥＰ－２１０４Ｒまたは１８のいずれか）を注射した。ベースラインで使用した分子イメージングシーケンスは、コントラスト送達後に６０分間繰り返した。次のパラメーターを用いて、ＴＯＦアンギオグラムを取得した。３Ｄ Ｔ１強調グラディエントエコーシーケンス、ＴＲ／ＴＥ／フリップ角＝２６ｍｓ／５．７５ｍｓ／２５°、面内ＦＯＶ＝８５×８５ｍｍ、マトリックス＝３２０×３２０、５８スライス、スライス厚＝０．４７ｍｍ、ボクセルサイズ＝０．３×０．３×０．４７ｍｍ、１平均、および取得時間＝４：１８分。分子イメージングのためのＧＲＥシーケンスは、ＴＯＦアンギオグラムでは同一のパラメーターを有していたが、６：３４分のスキャン時間をもたらすより小さい頭足被覆性（４８スライス）およびより長いＴＲ（３５ｍｓ）を有していた。そのほかに、ヌル流入動脈血に対して下方飽和を行った。ＤＢ－ＴＳＥは、ＴＲ／ＴＥ＝８００ｍｓ／２０ｍｓ、面内ＦＯＶ＝８５×８５ｍｍ、マトリックス＝３２０×３２０、１１スライス、スライス厚＝２ｍｍ、ボクセルサイズ＝０．３×０．３×２ｍｍ、エコートレイン長＝１１、１平均、および取得時間＝４分で行った。ＧＲＥおよびＤＢ－ＴＳＥは、オーバーラップ体積被覆性を有し、アキシャル方向で取得した。画像は、ＲＯＩを描画して血餅、対側動脈、および近接筋肉の平均ＳＩを測定することに

より、Ｍａｔｌａｂ（Ｖｅｒｓｉｏｎ　Ｒ２１０４ａ，ＭａｔｈＷｏｒｋｓ，Ｎａｔｉｃｋ，ＭＡ）で解析した。雑音は、動物外の空気中で測定した信号の標準偏差（ＳＤ）として定量した。ＳＮＲは、各組織タイプに対して以上に説明したように計算した。我々はまた、筋肉に対する血餅および対側動脈に関するコントラスト対雑音比：ＣＮＲ＝（ＳＩｔｉｓｓｕｅ－ＳＩａｄｊ　ｍｕｓｃｌｅ）／ＳＤａｉｒを計算した。ＳＮＲおよびＣＮＲは、プレコントラスト画像からベースライン（ＳＮＲｐｒｅおよびＣＮＲｐｒｅ）でおよびコントラスト注射後の種々の時間点（ＳＮＲｐｏｓｔおよびＣＮＲｐｏｓｔ）で推定した。規格化ＳＮＲ（ｎＳＮＲ）値は、各時間点でＳＮＲをＳＮＲｐｒｅで除算することにより得た。ｐ＜０．０５を有意であるとみなして、対応のないスチューデントのｔ検定を統計解析に使用した。

【０１８８】

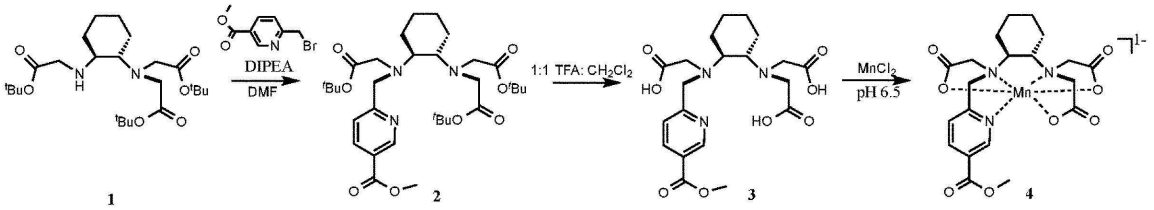
組織診断。血栓症誘発開始の９０分後に頸動脈を採取し、リン酸緩衝液中で注意深く濯ぎ、ＯＣＴ封入剤（Ｔｉｓｓｕｅ－Ｔｅｋ）に包埋し、－４５℃のイソペンタン中でスナップ凍結した。動脈を２０μＭスライスで凍結切片化し、標準的プロトコルに従ってヘマトキシリン・エオシン染色で処理した。画像は、Ｎｉｋｏｎ　ＴＥ－２０００顕微鏡（４０×の倍率）を用いて取得した。

【０１８９】

実施例１　タンパク質結合Ｍｎ（ＩＩ）錯体を形成するキレート化配位子の合成

Ａ．　Ｎ－（（５－メトキシカルボニル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ５－メチルエステル）（４）の合成

【化１４６】



スキーム1

【０１９０】

Ｎ－（（５－メトキシカルボニル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシルエンジアミントリ－ｔｅｒｔ－ブチルアセテート（２）。６－（ブロモメチル）－メチルニカチノエート（０．４５０ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を３（１．００ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（０．２４３ｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．４６８ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）に４ｍＬのＤＭＦ中で撹拌しながら添加した。３時間後、反応系をEt_2Oで１００ｍＬに希釈し、飽和Na_2CO_3（水溶液）、大量の水、およびブラインで洗浄し、その後、Na_2SO_4で脱水し、そして濃縮して褐色油を得た。フラッシュクロマトグラフィー（塩基性アルミナ、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ、０％～２０％ＥｔＯＡｃ）により粗生成物を精製し、１．０２ｇ（１．６８ｍｍｏｌ、８４％）の６を透明着色オイルとして単離した。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨＺ、$CDCl_3$、プロチオ溶媒からのδ）：９．０７（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，１Ｈ），８．０３（ｄ，１Ｈ），４．２０（ｄ，１Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｄ，１Ｈ），３．５３－３．３０（ｍ，６Ｈ），２．７３（ｂｒｔ，１Ｈ），２．５８（ｂｒｔ，１Ｈ），２．０５（ｂｒｍ，２Ｈ），１．６９（ｂｒｍ，２Ｈ），１．６５（ｂｒｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，１８Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２６－１．０９（ｍ，４Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２５．７ＭＨＺ、$CDCl_3$、溶媒からのδ）：１７１．８，１７１．７，１６６．４，１６６．３，１４９．９，１３７．５，１２４．３，１２３．７，８０．７，８０．６，６３．７，６２．０，５６．４，

５４．０，５３．０，５２．４，２８．３，２６．０，２５．９。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６０６．４［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：６０６．４。

【０１９１】

Ｎ－（（５－メトキシカルボニル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ５－メチルエステル）（３）。２（０．３９０ｇ、０．６４５ｍｍｏｌ）のバッチを５ｍＬの１：１ＴＦＡ：CH_2Cl_2中で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ１を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより精製し、白色固体として３（０．１８４ｇ、０．４２１ｍｍｏｌ、収率６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨＺ、D_2O、７０℃、プロチオ溶媒からのδ）：９．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），９．４２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６８（ｂｒｓ，１Ｈ），５．０４－４．８０（ｂｒｍ，２Ｈ），４．６１（ｂｒｓ，３Ｈ），４．４７－４．２７（ｂｒｍ，６Ｈ），３．９８（ｂｒｓ，１ｈ），３．７４（ｂｒｓ，１ｈ），２．８６－２．７７（ｂｒｍ，２Ｈ），２．４６（ｂｒｓ，２Ｈ），２．０９－２．０１（ｂｒｍ，２Ｈ），１．８９（ｂｒｓ，２Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２５．７ＭＨＺ、$CDCl_3$、７０℃）：１７３．５，１７０．７，１６５．３（おそらく他の共鳴との同時オーバーレイにより１つのカルボキシレートＣ＝Ｏ共鳴が分解されなかった），１５７．０，１４６．０，１４５．０，１２８．７，１２７．１，（おそらく他の共鳴との同時オーバーレイにより１つのカルボキシレートCH_2共鳴が分解されなかった）６４．６，６２．９，５４．１，５３．０，５２．４，２４．７，２４．６，２４．５，２４．３。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３８．２［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：４３８．２。

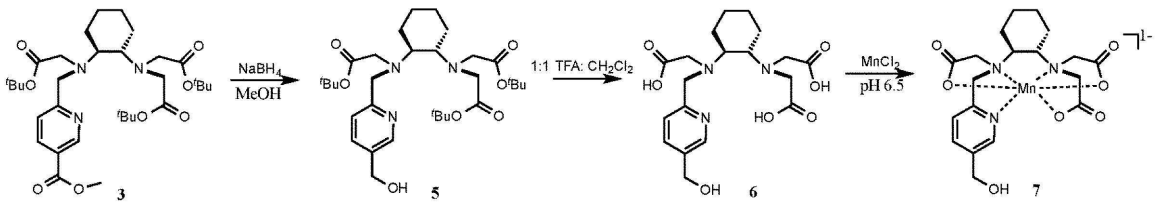
【０１９２】

Ｎａ［Ｍｎ（ＰｙＣ３Ａ－５－メチルエステル）］（４）。３（０．１８２ｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）のバッチを１０ｍＬのH_2Oに溶解させ、酢酸アンモニウムを用いてｐＨを６．５に調整した。$MnCl_2 \cdot 4H_2O$（０．０６６ｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）を添加し、ｐＨを６．５に再調整した。Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ２を用いてＲＰＬＣにより反応混合物を精製し、白色固体として４（０．１４０ｇ、０．２７３ｍｍｏｌ、収率６６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９１．１［Ｍ＋２Ｈ］＋、計算値：４９１．１。

【０１９３】

Ｂ．　Ｎ－（（５－ヒドロキシメチル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ－５－ヒドロキシメチル）（７）の合成

【化１４７】



スキーム2

【０１９４】

Ｎ－（（５－ヒドロキシメチル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシルエンジアミントリ－ｔｅｒｔ－ブチルアセテート（５）。２（０．２００ｇ、０．３３１ｍｍｏｌ）のバッチを室温で２０ｍＬのＭｅＯＨ中に撹拌導入し、２４時間にわたりＮａＢＨ４（０．５６２ｇ、１４．９ｍｍｏＬ）を少しずつ添加した。反応をＨＰＬＣによりモニターした。終了時、１０ｍＬの水を添加し、反応混合物を減圧濃縮して乾固させた。粗製物５は、さらなる後処理もＮＭＲキャラクタリゼ

ーションも行わずに次の工程に直接移行した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５７８．４［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：５７８．４。

【０１９５】

Ｎ－（（５－ヒドロキシメチル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ－６－ヒドロキシメチル）（６）。粗製物５を６ｍＬの１：１　ＴＦＡ：CH_2Cl_2中で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮してからＣ１８カラムおよび方法Ｐ１を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより精製し、白色固体として６（０．０３６ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、収率２７％）を得た。^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨＺ、D_2O、７０℃、プロチオ溶媒からのδ）：９．３２（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０７（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒｓ，１Ｈ），５．４２（ｂｒｍ，２Ｈ），４．９２－４．７１（ｂｒｍ，３Ｈ），４．４７－４．２７（ｂｒｍ，３Ｈ），４．１６－４．０７（ｂｒｍ，３Ｈ），３．６１（ｂｒｓ，１Ｈ）．２．８３－２．７８（ｂｒｍ，２Ｈ），２．４６（ｂｒｓ，２Ｈ），２．０４（ｂｒｓ，２Ｈ），１．８９（ｂｒｓ，２Ｈ）。^{13}C　ＮＭＲ（１２５．７ＭＨＺ、$CDCl_3$、７０℃）：１７６．８，１７１．５（おそらく他の共鳴との同時オーバーレイにより１つのカルボキシレートＣ＝Ｏ共鳴が分解されなかった），１５３．７，１４７．７，１６３．０，１６２．４，１２９．６，６７．２，６３．８，６２．４，（おそらく他の共鳴との同時オーバーレイにより１つのカルボキシレートCH_2共鳴が分解されなかった），５５．３，５４．３，２６．５，２６．５，２６．４，２６．２。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４１０．２［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：４１０．２。

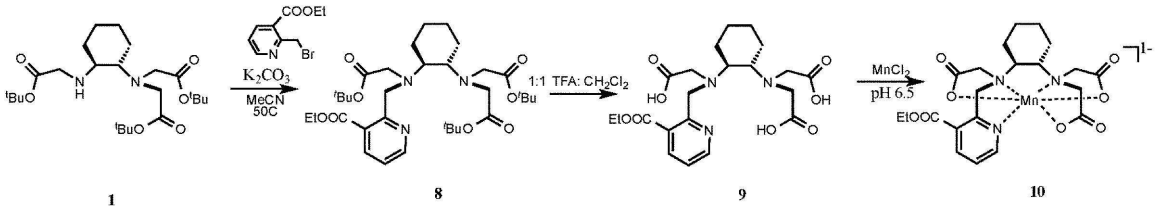
【０１９６】

Ｎａ［Ｍｎ（ＰｙＣ３Ａ－５－ヒドロキシメチル）］（７）。６（０．０３６ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）のバッチを４ｍＬのH_2Oに溶解させ、酢酸アンモニウムの付加によりｐＨを６．５に調整した。$MnCl_2 \cdot 4H_2O$（０．０１４ｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）を添加し、ｐＨを６．５に再調整した。Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ２を用いて反応混合物を精製し、白色固体として７（０．０４０ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、収率１００の）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６３．１［Ｍ＋２Ｈ］＋、計算値：４６３．１。

【０１９７】

Ｃ．　Ｎ－（（３－エトキシカルボニル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ－３－エチルエステル）（１０）の合成

【化１４８】



スキーム3

【０１９８】

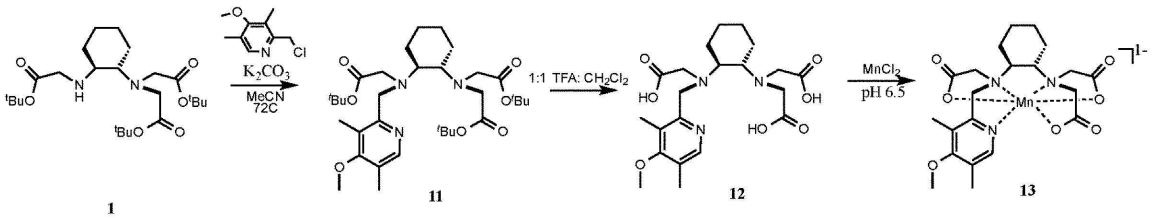
Ｎ－（（３－エトキシカルボニル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシルエンジアミントリ－ｔｅｒｔ－ブチルアセテート（８）。０．０４２ｇの１（０．０９２ｍｍｏｌ）のバッチを５ｍＬのＭｅＣＮ中で０．１５２ｇのエチル２－（ブロモメチル）ニコチネート（０．６６１ｍｍｏｌ）および０．１２０ｇのK_2CO_3（８．７０ｍｍｏｌ）と組み合わせ、５０℃に１時間加熱した。次いで、粗反応混合物を濃縮乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、３０：７０ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製した。８を不純物と共に粗油として単離し、キャラクタリゼーションを行うことなく次の反応に直接移行した。

【０１９９】
Ｎ－（（３－エトキシカルボニル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ－３－メチルエステル）（９）。０．０９２ｇ（０．１４８ｍｍｏｌ）の８を２ｍＬのＴＦＡに溶解させ、１６時間撹拌した。ＴＦＡを減圧除去し、粗製物をCH_2Cl_2中に入れて、減圧濃縮した。Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ３を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより生成物を精製し、２４ｍｇ（０．０５３ｍｍｏｌ、収率３６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨＺ、D_2O、プロチオ溶媒からのδ）：８．６７（ｄ，１Ｈ），８．４１（ｄ，１Ｈ），７．４７（ｔ，１Ｈ），４．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），４．３３（ｑ，２Ｈ），４．１６（ｄ，１Ｈ），３．８０－３．３０（ｍ，６Ｈ），３．０８（ｂｒｍ，２Ｈ），２．２８（ｂｒｍ，１Ｈ），２．１１（ｂｒｍ，１Ｈ），１．８４（ｂｒｍ，１Ｈ），１．７６（ｂｒｍ，１Ｈ），１．５７（ｂｒｍ，１Ｈ），１．３５（ｔ，３Ｈ），１．３５－１．２１（ｍ，３Ｈ）．）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（１２５．７ＭＨＺ、d_6－ＤＭＳＯ）：１７４．７，１６９．６，１６６．４，１５４．０，１５２．６，１４４．１，１２６．４，１２４．８，６６．３，６３．２，６１．９，５４．１，５０．４，２６．２，２６．２，１５．９，２５．６，１４．６。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、計算値：４５２．１。

【０２００】
Ｎａ［Ｍｎ（ＰｙＣ３Ａ－３－エチルエステル）］（１０）。９（０．０２４ｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）のバッチでｐＨを６．５に調整した。$MnCl_2・4H_2O$（０．０１５ｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）を１．５ｍＬの水中で組み合わせ、ｐＨを６．５に調整した。Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ４を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより反応混合物を精製し、白色固体として１０（０．０２０ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、収率５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０５．０［Ｍ＋２Ｈ］$^+$、計算値：５０５．１。

【０２０１】
Ｄ．　Ｎ－（（４－メトキシ－３，５－ジメチル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ－２－メトキシ，３，５－ジメチル）（１３）の合成

【化１４９】



スキーム4

【０２０２】
Ｎ－（（４－メトキシ－３，５－ジメチル）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシルエンジアミントリ－ｔｅｒｔ－ブチルアセテート（１１）。１（０．１２７ｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）のバッチを１０ｍＬのＭｅＣＮ中で２－（クロロメチル）－４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン（０．０５２ｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．１０３、０．７４６ｍｍｏｌ）と組み合わせ、７２℃に２４時間加熱した。次いで、粗反応混合物は濃縮乾固させた。１１を不純物と共に粗油として単離し、キャラクタリゼーションを行うことなく次の反応に直接移行した。

【０２０３】
Ｎ－（（４－メトキシ－３，５－ジメチル）ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ－２

－メトキシ，３，５－ジメチル）（１２）。粗製物１１を１ｍＬのＴＦＡ中で１６時間撹拌し、次いで濃縮して黄色着色油とし、Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ３を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより精製した。１２を白色固体（０．０２２ｇ、０．０５０ｍｍｏｌ、１からの収率１８％）として単離した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３８．２［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：４３８．２。

【０２０４】

Ｎａ［Ｍｎ（ＰｙＣ３Ａ－４－メトキシ３，５－ジメチル）（１３）。１２（０．０２２ｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）のバッチでｐＨを６．５に調整した。$MnCl_2 \cdot 4H_2O$（０．０１２ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を１．２ｍＬの水中で組み合わせ、ｐＨを６．５に調整した。Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ４を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより反応混合物を精製し、白色固体として１３（０．０２１ｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、収率８２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９１．１［Ｍ＋２Ｈ］＋、計算値：４９１．１。

【０２０５】

Ｎ’－（６－メチル）ニカチノイル－，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシルエンジアミントリ－ｔＢｕアセテート（１４）。水酸化リチウム（０．０４４ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）および２（１．０２ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）を１６ｍＬの１：１　ＴＨＦ：H_2O中で組み合わせ、室温で３時間撹拌した。次いで、反応系を濃縮乾固させ、Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ５を用いて分取ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製した。純生成物を含有する画分をフリーズドライ処理し、白色固体（０．６７０ｇ、１．１３ｍｍｏｌ、６７％）として生成物を得た。^{1}H　ＮＭＲ（５００ＭＨＺ、D_2O、プロチオ溶媒からのδ、K_2CO_3（ｓ）上で撹拌）：９．０９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，１Ｈ），７．０７（ｄ，１Ｈ），３．９５（ｄ，１Ｈ），３．６３（ｄ，１Ｈ），３．２８（ｄ，１Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，５Ｈ），２．３３（ｂｒｔ，２Ｈ），１．９４（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｍ，２Ｈ），１．４３（９Ｈ），１．３８（１８Ｈ），１．１８－０．９９（ｍ，４Ｈ）。^{13}C　ＮＭＲ（１２５．７ＭＨＺ、$CDCl_3$、プロチオ溶媒からのδ、K_2CO_3（ｓ）上で撹拌））：１７２．２，１７１．９，１７０．８，１５８．２，１５１．１，１３８０，１３１．１，１２２．９，８１．８，８１．５，６２．１，５９．５，５５．９，５３．０，５２．６，２９．８，２８．１，２８．０，２５．９，２５．７，２５．４，２４．８。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５９２．３［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：５９２．４。

【０２０６】

Ｅ．　Ｎ－（（５－カルボン酸－）ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ－５－カルボン酸）（１５）の合成

【０２０７】

Ｎ－（（５－カルボン酸）ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ－５－カルボン酸）（１５）。１４（０．１４０ｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）のバッチを５ｍＬのＴＦＡ中で１６時間撹拌し、次いで濃縮し、白色固体のＴＦＡ付加物（０．１２ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ、収率９４％）として１５を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４２４．２［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：４２４．２。

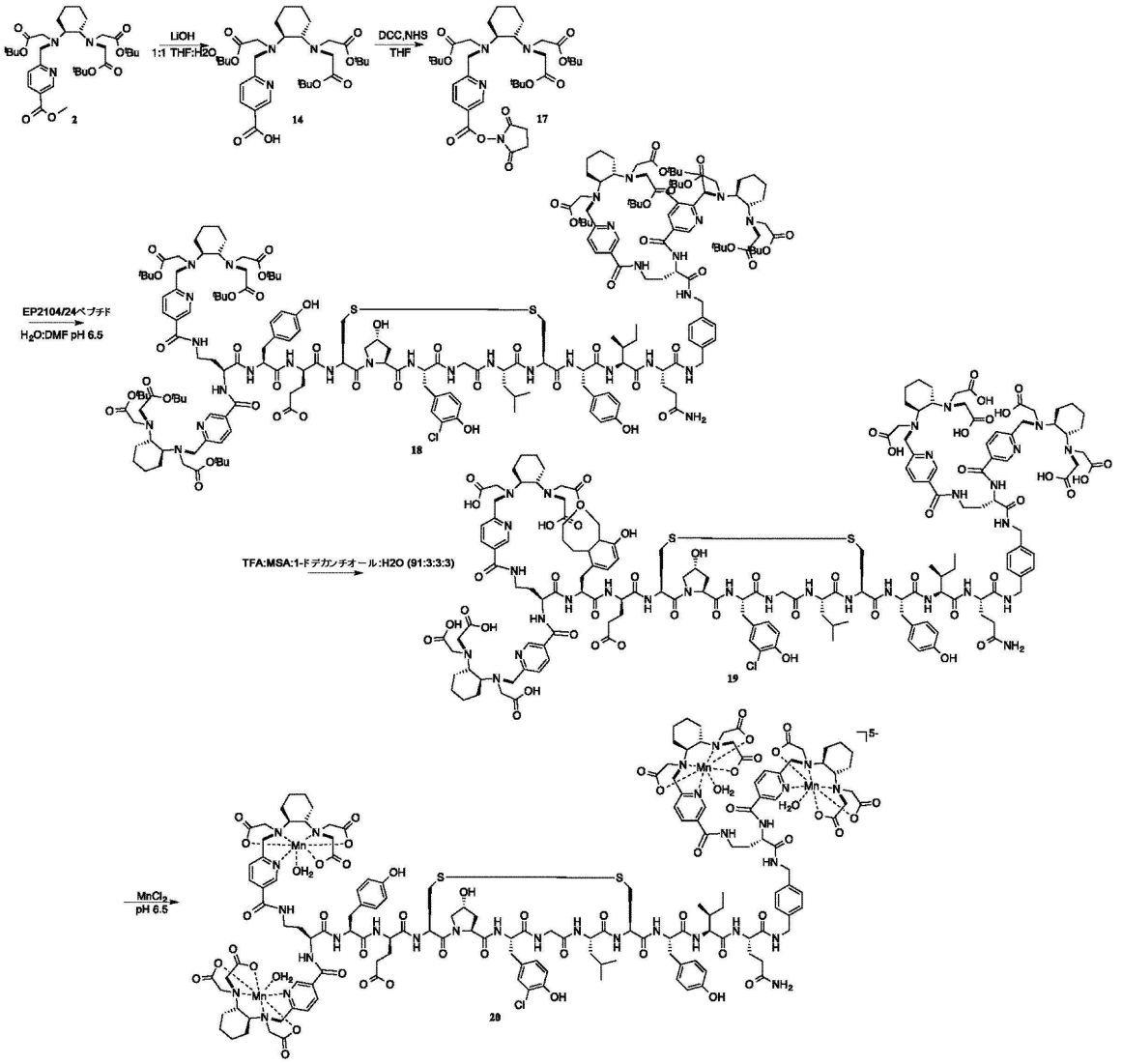
【０２０８】

Ｎａ［Ｍｎ（ＰｙＣ３Ａ－５－カルボン酸）（１６）。ｐＨ６．５に調節された１５（０．１２ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）のバッチに$MnCl_2 \cdot 4H_2O$（０．０４７ｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）を添加し、ｐＨをｐＨ６．５に再調整した。方法Ｐ７を用いて反応混合物の一部を精製し、純物質１５を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７７．０［Ｍ＋２Ｈ］＋、計算値：４７７．１。

【０２０９】

実施例２　Ｍｎ（ＩＩ）のフィブリン標的化キレート金属錯体の合成

【化１５０】



スキーム5

【０２１０】

Ｎ－（６－メチル）－Ｎ－ヒドキシスクシンイミジルニカチノイル－，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシルエンジアミントリ－ｔｅｒｔ－ブチルアセテート（ｔＢｕ－ＰｙＣ３Ａ－ＮＨＳ）（１７）。（０．４７１ｇ、０．７９７ｍｍｏｌ）１４を１０ｍＬのＴＨＦ中でジシクロヘキシルカルボジイミド（０．１６７ｇ、０．８０９ｍｍｏｌ）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミド（０．１０９ｇ、０．９４７ｍｍｏｌ）と共に撹拌した。何秒か以内で白色沈澱物が生成した。ＬＣ－ＭＳにより１６時間の撹拌後の完全変換を確認した。沈殿物を濾過により除去し、透明母液を濃縮し、淡色、無色油を得た。生成物は、その次の工程に直接移行可能であるか、またはＣ１８カラムおよび方法Ｐ５を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより精製可能である。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨＺ、D_2O、プロチオ溶媒からのδ）：９．１５（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，１Ｈ），８．２１（ｄ，１Ｈ），４．３３（ｄ，１Ｈ），４．１５（ｄ，１Ｈ），３．５５－３．２５（ｍ，６Ｈ），２．９１（ｓ，４Ｈ），２．７３（ｔ，１Ｈ），２．５０（ｔ，１Ｈ），１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｍ，２Ｈ），１．４５（１８Ｈ），１．３８（９Ｈ），１．１８－１．０２（ｍ　４Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２５．７ＭＨＺ、$CDCl_3$、プロチオ溶媒からのδ）：１７１．５，１６９．３，１６９．２，１６１．３，１５０．３，１３８．２，１２４．２９，１１９．７，１０８．０，９８．５，８０．７，８０．６（

２つの同時ピーク），６８．６，６３．９，６２．２，５４．０，５２．８，４９．３，３４．０，２８．２（２つの同時ピーク），２９．３，２５．９，２５．９（２つの同時ピーク），２５．８，２５．７。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８９．３［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：６８９．４。

【０２１１】

ｔＢｕ保護ＦＢＰ－ＣｙＰ３Ａ４（１８）。油を２ｍＬのＤＭＦ中に取り、２ｍＬのＤＭＦ中で撹拌しながらＬ－２，４－ジアミノ－Ｎ－ブチルアミド－［Ｔｙｒ－ｄＧｌｕ－Ｃｙｓ－Ｈｙｐ－Ｔｙｐ（３－Ｃｌ）－Ｌｅｕ－Ｃｙｓ－Ｉｌｅ－Ｇｌｎ（３→８）ジスルフィド］－１－（４－［（Ｌ－２，４－ジアミノブチリルアミノ）－メチル］－ベンジルアミド（ＥＰ２１０４／２４：０．２１１ｇ、０．１２３ｍｍｏｌ））および４－ジメチルアミノピリジン（０．０１６ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）に添加した。ＤＩＰＥＡにより反応系をｐＨ６．５に調整し、室温で撹拌した。１６時間撹拌した後、２５０ｍＬの飽和ＮａＣｌ溶液を反応混合物に滴下して白色固体を沈殿させた。Ｃ５カラムおよび方法Ｐ６を用いてＲＰ－ＨＰＬＣによりｔＢｕ保護ＦＢＰ－ＣｙＰ３Ａ４を精製した。生成物含有画分をフリーズドライ処理し、白色固体（０．１７７ｇ、０．０４４１ｍｍｏｌ、３５％）として生成物を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／４ｚ＝１００４．０［Ｍ＋４Ｈ］４＋、計算値１００４．０。ｍ／３ｚ＝１３３８．４［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値１３３８．４。ｍ／２ｚ＝２００７．６［Ｍ＋２Ｈ］２＋、計算値２００７．６。

【０２１２】

ＦＢＰ－ＣｙＰ３Ａ４（１９）。ＴＦＡ：メタンスルホン酸：ｎ－ドデカンチオール：水の５ｍＬの９１：３：３：３混合物中で化合物１８（０．１７７ｇ、４４．１μｍｏｌ）を９０分間撹拌し、その後、５０ｍＬのＥｔ２Ｏで希釈した。綿状白色固体を遠心分離して固体ペレットにし、上澄みをデカントした。Ｅｔ２Ｏで数回洗浄した後、固体を乾燥させ、白色粉末（０．１４７ｇ、４４．０μｍｏｌ、１００％）として純生成物を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／３ｚ＝１１１３．６［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値１１１３．８。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１６７０．１［Ｍ＋２Ｈ］３＋、計算値１６７０．２。

【０２１３】

Ｍｎ－ＦＢＰ（２０）。１９（０．０１８ｇ、５．４μｍｏｌ）の１０ｍＬの溶液のｐＨをｐＨ６．５に調整してＭｎＣｌ２・４Ｈ２Ｏ（０．００５３ｇ、２７．０μｍｏｌ）に添加した。溶液をｐＨ６．５に再調整し、Ｃ５カラムおよび方法Ｐ７を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより精製した。生成物含有画分をフリーズドライ処理し、白色粉末（０．００８０ｇ、２．２μｍｏｌ、４１％）として純生成物を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／３ｚ＝１１８４．６［Ｍ＋８Ｈ］３＋、計算値１１８４．４。ｍ／２ｚ＝１７７６．４［Ｍ＋６Ｈ］２＋、計算値１７７６．５。

【０２１４】

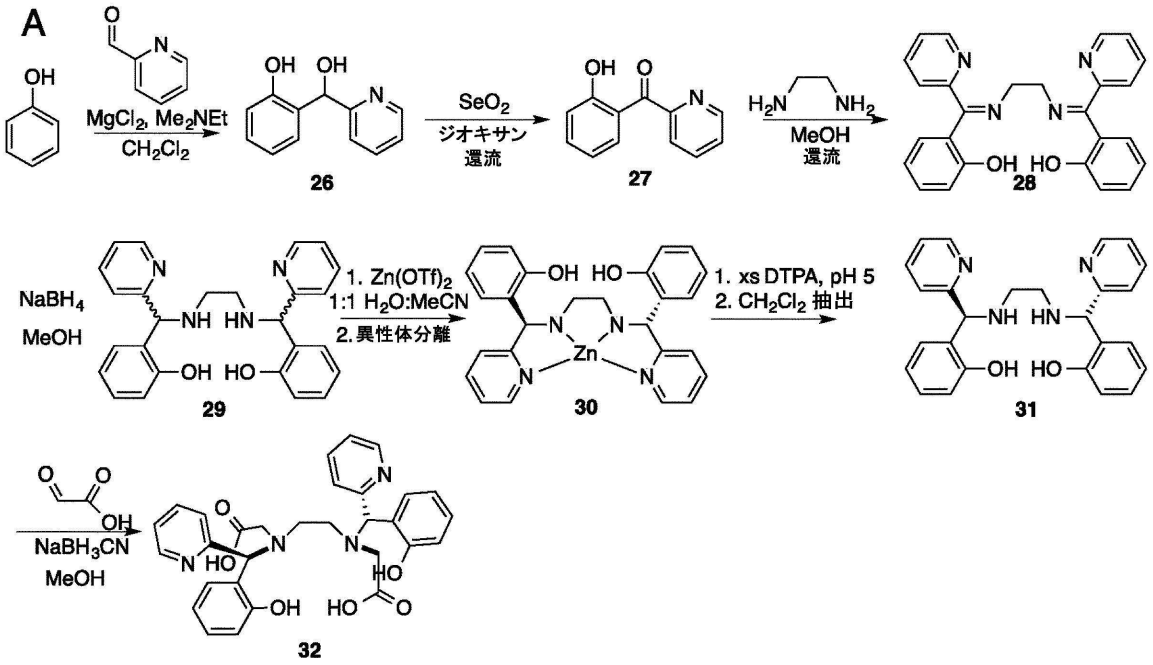
実施例３　Ｍｎ（ＩＩ）のコラーゲン標的化キレート金属錯体の合成

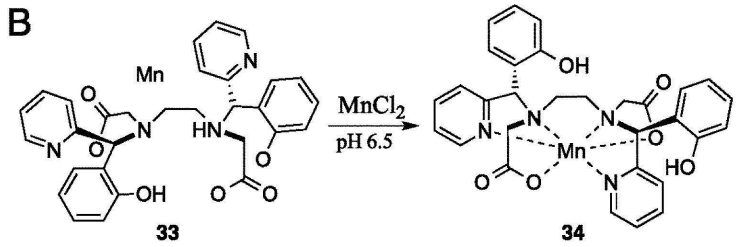
ｔＢｕ保護ＣＢＰ－ＰｙＣ３Ａ４（２１）。ＤＩＰＥＡ（ウェットｐＨ試験紙）を用いてｐＨ９に調整された３ｍＬ　ＤＭＦ／１ｍＬ　Ｈ２Ｏ中で撹拌しながらＥＰ－３５３３ペプチドのバッチ（Ｃａｒａｖａｎ，Ｐ．，Ｂｉｐｌａｂ，Ｄ．，Ｄｕｍａｓ，Ｓ．，Ｅｐｓｔｅｉｎ，Ｆ．Ｈ．，Ｈｅｌｍ，Ｐ．Ａ．，Ｊａｃｑｕｅｓ，Ｖ．，Ｋｏｅｒｎｅｒ，Ｓ．，Ｋｏｌｏｄｚｉｅｊ，Ａ．，Ｓｈｅｎ，Ｌ．，Ｓｕｎ，Ｗ．－Ｃ．，Ｚｈａｎｇ，Ｚ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００７，４６，８１７１を参照されたい）（０．１５４ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）に１７（０．２８０ｇ、０．４０７ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。１６時間撹拌した後、溶液を１００ｍＬの水で希釈し、フリーズドライ処理し、粗白色残渣を得た。さらなる精製を行うことなく化合物２１をその次の工程に移行した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／３ｚ＝１３３７．０［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値１３３７．０。

ＣＢＰ－ＰｙＣ３Ａ４（２２）。４ｍＬの９１：３：３：３のＴＦＡ：メタンスルホン酸：１－ドデカンチオール：Ｈ２Ｏ中で化合物２１を２時間撹拌した。次いで、反応混合物を１００ｍＬの冷Ｅｔ２Ｏに添加し、生成物を沈殿させた。遠心分離により５０ｍＬの

コニカルチューブの底に固体を捕集し、デカンテーションにより分離した。さらなる精製を行うことなく化合物２２をその次の工程に移行した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／３ｚ＝１１６８．０［Ｍ＋３Ｈ］３＋、計算値１１６７．８。
ＭｎＣＢＰ（２３）。$MnCl_2 \cdot 4H_2O$（０．０４７ｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）のバッチを粗製物２２に添加し、次いで、ＨＰＬＣにより精製して２３を形成した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／６ｚ＝１２２１．０［Ｍ＋６Ｈ］３＋、計算値１２２１．１。
【０２１５】
実施例４　Ｍｎ（ＩＩ）の酸化型コラーゲン標的化キレート金属錯体の合成
Ｎ－（（５－ヒドラジド）－ピリジン－２－イル）メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキシレンジアミントリアセテート（ＰｙＣ３Ａ－５－ヒドラジド）（２４）。１７（０．１８０ｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）のバッチおよびｔｅｒｔ－ブチルカルバゼート（０．０７０ｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）を５ｍＬ　ＭｅＯＨ／２ｍＬ　ＴＨＦ中で撹拌した。反応混合物のｐＨを約９に調整した（ウェットｐＨ試験紙）。２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮乾固し、５ｍＬの６Ｍ　ＨＣｌ中に入れた。２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して白色固体とし、H_2O中に入れた。いずれの固体も濾過により除去した。この反応混合物の小アリコートを取り出し、方法Ｐ７により精製し、白色粉末として２４を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３８．２［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：４３８．２。
【０２１６】
Ｎａ［Ｍｎ（ＰｙＣ３Ａ－５－ヒドラジド）］（２５）。化合物２５をｉｎ　ｓｉｔｕで調製した。ｐＨ７．４のトリス緩衝液（５０ｍＭ）中の２４の溶液に$MnCl_2 \cdot 4H_2O$を滴定添加した。Ｍｎのキレート化はＨＰＬＣによりモニターした。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９１．２［Ｍ＋２Ｈ］＋、計算値：４９１．１。
【０２１７】
実施例５　ペルオキシダーゼ反応性錯体の合成

【化１５１】





スキーム6

【０２１８】

２－（（ヒドロキシピリジン－２－イル）メチル）フェノール（２６）。５０ｍＬのＣＨ２Ｃｌ２中の１０．４ｇ（１１１ｍｍｏｌ）のフェノールのバッチを１８．４ｇ（１９３ｍｍｏｌ）の塩化マグネシウムおよび８．４２ｇ（１１５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルエチルアミンと共に３０分間撹拌した。この混合物に２５ｍＬのＣＨ２Ｃｌ２中の５．８５ｇ（５５．０ｍｍｏｌ）の２－ピリジンカルボキサルデヒドを３時間にわたり滴下した。添加終了後、得られた不均一鮮橙色混合物を室温で７２時間撹拌した。１００ｍＬのＨ２Ｏを反応に添加し、混合物を濃ＨＣｌによりｐＨを１に滴定調整し、次いで、濃Ｎａ２ＣＯ３の添加によりｐＨ９に調整した。有機層を分離し、水性部分を１００ｍＬのＣＨ２Ｃｌ２で再度洗浄した。有機性部分をプールし、Ｎａ２ＳＯ４で脱水し、濃縮し、橙色着色シロップを得た。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ、０～６０％ＥｔＯＡｃ）により生成物を精製し、白色固体として７．０８ｇ（３５．２ｍｍｏｌ、収率６４％）の２６を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨＺ、ＣＤＣｌ３、ＴＭＳからのδ）：８．４７（ｄ，１Ｈ），７．７２（ｔ，１Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），７．２１（ｄ，１Ｈ），７．２１（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，１Ｈ），６．８９（ｔ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１２５．７ＭＨＺ、ＣＤ３Ｃｌ、ＴＭＳからのδ）：１６１．７，１５５．３，１４７．６，１３８．２，１２９．５，１２８．３，１２７．０，１２３．０，１２０．４，１２０．２，１１８．５，７４．４。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２０２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、計算値：２０２．０。

【０２１９】

２－ピコロイルフェノール（２７）。４０ｍＬのジオキサン中の１．４１ｇ（７．０１ｍｍｏｌ）の２－（ヒドロキシ（ピリジン－２－イル）メチル）フェノールのバッチに０．４１８ｇ（３．７７ｍｍｏｌ）の二酸化セレン（ＩＶ）を添加した。混合物を加熱還流し、９０分間撹拌した。次いで、反応系を冷却し、セライトに通して黒色不溶物を濾過除去し、母液を濃縮し、黄緑色油を得た。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ、０～７０％ＥｔＯＡｃ）により油を精製し、１．１９０ｇ（０．５９７ｍｍｏｌ、８５．２％）の鮮黄色油として単離した。

【０２２０】

２，２’－（（１Ｚ，１’Ｚ）－（エタン－１，２－ジイルビス（アザニリリデン））ビス（ピリジン－２－イルメタニリリデン）ジフェノール（２８）。４０ｍＬのＭｅＯＨ中の０．１６８ｇ（２．８０ｍｍｏｌ）のエチレンジアミンのバッチに１．１９０ｇ（５．９８ｍｍｏｌ）の２７を添加した。反応系を加熱還流し、３０分間撹拌し、次いで室温に冷却し、１６時間撹拌した。得られた黄色固体を濾過により単離し、減圧乾燥させ、黄色固体として単離された０．９４２ｇ（２．２２ｍｍｏｌ、収率７９．６％）の２８を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨＺ、ＣＤＣｌ$_{3}$、ＴＭＳからのδ）：１２．３６（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，１Ｈ），８．１３（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄ，１Ｈ），６．９２（ｔ，１Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２５．７ＭＨＺ、ＣＤ３Ｃｌ、ＴＭＳからのδ）：１９７．３，１６３．６，１５５．５，１４８．４，１３７．６，１３６．８，１３４．５，１２６．３，１２４．７，１１９．３，１１９．０，１１８．６。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２００．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、計算値：２００．１。

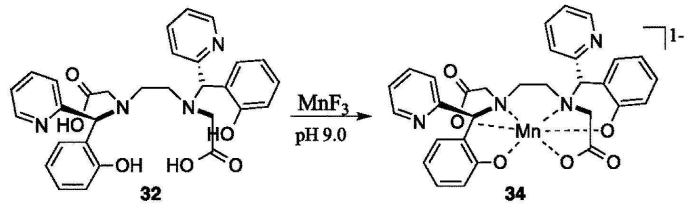
【０２２１】

（＋／－）　（Ｒ，Ｒ／Ｓ，Ｓ）　２，２’－（（エタン－１，２－ジイルビス（アザンジイル））ビス（ピリジン－２－イルメチレン））ジフェノール（３１）。５０ｍＬのＭｅＯＨ中で撹拌しながら２．９０ｇ（６．８７ｍｍｏｌ）の２８のバッチに０．７５８ｇ（２０．０ｍｍｏｌ）のホウ水素化ナトリウムを添加した。黄色から透明ベージュ色に漂白された溶液の色として泡立ちが観測された。１時間後、反応を１０ｍＬの水でクエンチし、ＭｅＯＨを減圧除去した。次いで、反応系を各５０ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（水溶液）とＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$との間で分配させた。層を分離し、水性部分を他の１００ｍＬのＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で洗浄した。有機性部分をプールし、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、濃縮し、２．９２ｇの黄色油２９（６．８５ｍｍｏｌ、ラセミジアミンへの１００％変換）を得た。油を３０ｍＬ　ＭｅＯＨ／１０ｍＬ　Ｈ$_{2}$Ｏ中に取り、２．４９０ｇのＺｎ（ＯＴｆ）$_{2}$（６．８５ｍｍｏｌ）を添加した。固体酢酸アンモニウムの添加により溶液をｐＨ６．５に調整し、１６時間撹拌し、その後、濃縮乾固させた。Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ７を用いてＲＰ－ＨＰＬＣによりＺｎキレート化Ｒ，Ｒ／Ｓ，ＳおよびＲ，Ｓ／Ｓ，Ｒ異性体（３０）を分離した。０．０７５ｍｍｏｌ（０．１５４ｍｍｏｌ）Ｒ，Ｒ／Ｓ，Ｓ異性体のバッチを２００ｍＭジエチレントリアミン五酢酸に溶解させ、ｐＨを５．０に調整した。２時間撹拌した後、ｐＨを＞８．０に調整し、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で３１を抽出し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、減圧乾燥させ、０．０６６ｇ（０．１５４ｍｍｏｌ）の純生成物を単離した。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨＺ、ＣＤＣｌ$_{3}$、ＴＭＳからのδ）：８．５７（ｄ，２Ｈ），７．６０（ｔ，２Ｈ），７．２１（ｍ，４Ｈ），７．０３（ｍ，４Ｈ），６．８４（ｍ，４Ｈ），４．９４（ｓ，２Ｈ），２．９４（ｓ，４Ｈ）。

【０２２２】

ヤヌスＨＢＥＤ／ＢＰＥＤ「ＪＥＤ」（３２）。２０ｍＬのＭｅＯＨ中の０．０８２ｇ（０．１９２ｍｍｏｌ）の３１のバッチに１．０３ｇ（１２．３ｍｍｏｌ）のＮａＨＣＯ$_{3}$および０．８８９ｇ（９．６６ｍｍｏｌ）のグリオキシル酸一水和物を添加した。０．１１９ｇ（１．８９ｍｍｏｌ）のシアノ水素化ホウ素ナトリウムのバッチを８時間にわたり少しずつ添加した。室温で１６時間撹拌した後、反応混合物を濃縮乾固させ、Ｃ１８カラムおよび調製方法Ｐ８を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより精製した。純物質３２を０．１０４ｇ（０．１９２ｍｍｏｌ、収率１００％）の白色固体として単離した。ＥＳＩ－ＭＳ：

ｍ／ｚ＝５４３．０［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：５４３．２。
【０２２３】
Ｍｎ（ＩＩ）－ＪＥＤ（３３）。各４ｍＬのＨ２Ｏ：ＭｅＣＮ中で撹拌しながら０．１０４ｇ（０．１９２ｍｍｏｌ）の３２のバッチに０．０３７ｇ（０．１８７ｍｍｏｌ）のＭｎＣｌ２・Ｈ２Ｏを添加し、固体酢酸アンモニウムの添加により溶液をｐＨ６．５に調整した。Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ７を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより反応混合物を精製した。０．０４１ｇ（０．０６９ｍｍｏｌ、収率３５．９％）の白色固体として純物質３３を単離した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５９６．０［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値：５９６．２。
【０２２４】
実施例６　チオール反応性錯体の合成
【化１５２】



スキーム7

【０２２５】
Ｍｎ（ＩＩＩ）－ＪＥＤ（３４）。ｐＨ９．１の１０ｍＬのＨ２Ｏ中で撹拌しながら０．０５３ｇ（０．０９８ｍｍｏｌ）の３２のバッチに０．００９ｇ（０．０８０ｍｍｏｌ）のＭｎＦ３を添加し、溶液をｐＨ６．５に調整した。Ｃ１８カラムおよび方法Ｐ９を用いてＲＰ－ＨＰＬＣにより反応混合物を精製した。０．０１８ｍｍｏｌ（０．０２９、収率３６．３％）の褐色固体として純物質３４を単離した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５９５．０［Ｍ＋２Ｈ］＋、計算値：５９５．１。
【０２２６】
実施例７　１．４１Ｔ、３７℃でのタンパク質を標的とするＭｎ（ＩＩ）錯体の緩和性
キレート金属錯体への親油機能の取込みは、血清中アルブミンなどの血漿中タンパク質への結合を向上させる。この結合は、ＰＢＳ中で測定されるものと比較してヒト血漿中で測定される緩和性の変化を提供する。ほとんどの場合、緩和性（ｒ１またはｒ２）の大きな（４０～１７０％）増加が観測される（表１）。
【０２２７】

【表１】

キレート金属錯体	PBS 中の r_1 ($mM^{-1}s^{-1}$)	PBS 中の r_2 ($mM^{-1}s^{-1}$)	ヒト血漿中の r_1 ($mM^{-1}s^{-1}$)	ヒト血漿中の r_2 ($mM^{-1}s^{-1}$)
4	3.1	6.9	2.1	7.8
7	2.1	3.5	5.7	12.4
10	2.7	5.6	5.8	16.8
13	2.5	4.8	3.5	8.9
25	3.4	8.7	5.2	14.6

表 1 は, 4 つのタンパク質結合 Mn(II)系キレート金属錯体の緩和性を示す。

【０２２８】
実施例８　１８は可溶性フィブリン分解産物ＤＤ（Ｅ）に対して高親和性を有する
プローブの親和性は、ＤＤ（Ｅ）蛍光偏光変位アッセイを用いて評価した（上記方法を参照されたい）。１８またはＥＰ－２１０４Ｒの濃度の関数としてのＤＤ（Ｅ）からのフィブリン結合ペプチドのテトラメチルローダミン標識誘導体（ＴＲＩＴＣ－Ｔｎ６と称される）の変位は、蛍光異方性（図１）の対応する変化を観測することにより検出した。ＴＲＩＴＣ－Ｔｎ６プローブのK_dは、Ｋｏｌｏｄｚｉｅｊ（Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．５３：５４８－５５６）により記載されたように、ＤＤ（Ｅ）タンパク質で滴定して得られた蛍光データを当てはめることにより決定した。１８は、K_d＝１１０ｎＭでＤＤ（Ｅ）に結合する。我々は、同一のＤＤ（Ｅ）調製物でＥＰ－２１０４ＲのK_d＝２４０ｎＭを記録した。

【０２２９】
実施例９　２０のＭｎは迅速交換内圏水共配位子を有する
迅速交換水共配位子（交換速度＝１０８ｓ－１）の存在は、２０の$H_2{}^{17}O$横緩和性の温度依存性をモニターすることにより確証された（図２）（上記方法を参照されたい）。

【０２３０】
実施例１０　２０はフィブリンの存在下で高緩和性を呈する
２０の緩和性値は、１．４Ｔ、３７℃においてｐＨ７．４トリス緩衝液、ウシ血漿、４．５％ｗｔ／ｖ　ＢＳＡ、ヒトフィブリノーゲン、およびヒトフィブリンゲル中で記録した（表２）。１８は、ヒトフィブリノーゲンまたは豊富な血漿中タンパク質と比較してフィブリンゲルの存在下でより大きい緩和性を呈する。

【０２３１】

【表２】

条件	r_1 ($mM^{-1}s^{-1}$)
PBS	8.7
血漿	10.7
ウシ血清アルブミン	11.4
フィブリノーゲン	9.5
フィブリン	13.5

表２は、1.4T, 37 C°においてpH7.4トリス緩衝液, ウシ血漿, 4.5%wt/v BSA, ヒト フィブリノーゲン, およびヒトフィブリンゲル中で測定された**20**のT_1緩和性を示す。

【０２３２】
実施例１１　２０は頸動脈血栓症を検出する
化合物２０は、高い被視認性を有して動脈血栓の可視化を提供し、そのイメージングは、ｅｘ　ｖｉｖｏ組織学により支持される（図３）。驚くべきことに、２０は、さらに高い緩和性を有することが知られるＧｄ系フィブリンイメージングプローブＥＰ－２１０４Ｒに等価な血栓ｎＳＮＲおよび血栓対筋肉コントラスト対ノイズ比（ＣＮＲ）を提供する（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００８，１３０：６０２５）（図４）。このデータは、ＭＲコントラストを付けるＭｎの効力をさらに際立たせる。
【０２３３】
実施例１２　静脈内注射Ｍｎ－ＦＢＰは２４時間で完全に排除される
化合物２０は、２２．６±６．８分の半減期で血液からクリアリングされる（図５）。ベースラインレベルを超えるＭｎの有意な増加は、腎臓および筋肉でのみ見いだされ、それぞれ、１グラム当たり注射用量の０．３７±０．１４および０．０２±０．０２パーセントが残留する（表３）。
【０２３４】

【表３】

	内因性 Mn		24h p.i		P
組織	nmol Mn/g	標準偏差	nmol Mn/g	標準偏差	* < 0.05
肺	4.48	2.62	4.90	0.51	0.76
腎臓	17.84	5.39	47.39	14.93	0.01*
脳	7.27	0.52	13.78	6.85	0.11
肝臓	50.75	2.97	54.88	7.84	0.36
心臓	7.72	1.01	8.84	0.80	0.13
脾臓	6.21	3.53	12.90	5.76	0.09
筋肉	1.77	0.42	4.30	1.58	0.02*
骨	7.97	0.57	7.32	2.21	0.59
血液	1.03	0.83	0.34	0.10	0.15

表 3 は, 雄ウィスターラット(N=4)中の内因性 Mn レベルおよび 0.01mmol/kg の化合物 **20**(N=4)の静脈内注射の 24 時間後の Mn レベルを示す。統計学的有意差(*, P<0.05)は, 腎臓および筋肉で観測され, それぞれ, 組織 1 グラム当たりの注射用量の 0.37±0.14 および 0.02±0.02 パーセントを表す。

【０２３５】

実施例１３　化合物３３および３４の間の緩和性差は非常に大きく、磁界非依存性である化合物３３および３４の緩和性は、水およびヒト血漿で測定した（表４）。３３および３４の酸化状態の切替えで観測された緩和性変化は、条件Ａ～Ｄで、それぞれ、６６０％、９００％、５００％、および４００％である。

【０２３６】

【表４】

	r1 ($mM^{-1}s^{-1}$)			
化合物	水		ヒト血漿	
	1.41 T	11.7 T	1.41 T	11.7 T
33	0.5	0.5	0.9	0.5
34	3.3	2.5	8.1	1.9

表 4 は, Mn(II)系の **26** がその Mn(III)系の姉妹錯体 **27** よりも高い緩和性を呈することおよびこの緩和性差が印加磁界にあまり依存しないことを示す。

【０２３７】
実施例１４　化合物３３は７倍の緩和性変化を伴ってペルオキシダーゼ酵素により化合物３４に迅速に変換される
ＰＢＳ中での化合物３３の緩和性（１．４１Ｔ、３７℃）は、１０Ｕ／ｍＬグルコースオキシダーゼ＋８ｍＭグルコースにより生成された定常状態濃度の過酸化水素の存在下で測定した（図６）。測定は、ホースラディッシュペルオキシダーゼの不在下または存在下で行った。黒丸および白丸は、それぞれ、ペルオキシダーゼ酵素の不在下および存在下での緩和性を表す。実線は、データへの当てはめを表す。
【０２３８】
図７は、１時間のインキュベーションの後で得られたＨＰＬＣトレースを示す。上側トレースのＨＰＬＣトレースは、３３のものに対応し、下側トレースは、過酸化水素およびペルオキシダーゼと共に１時間インキュベートした後のものに対応する。３４は、形成された唯一の生成物である。
【０２３９】
実施例１５　ヒト血漿中では化合物３４はＬ－システインの添加により化合物３３に変換可能である
５モル当量のＬ－システインを用いたときと用いないときのヒト血漿中の３４の時間の関数としてのｒ１（１．４Ｔ、３７℃）は、それぞれ、黒丸および白丸により表される（図８）。実線は、データへの当てはめを表す。Ｌ－システインの添加は、化合物３４から化合物３３への迅速な変換をトリガーしてこれによりｒ１の大きな増加を引き起こす。
【０２４０】
本発明のいくつかの実施形態を説明してきた。しかしながら、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更を加えうることは理解されよう。したがって、他の実施形態が以下の特許請求の範囲内にある。

【図面】

【図１】

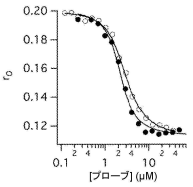
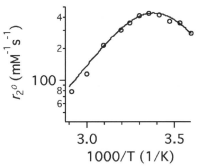
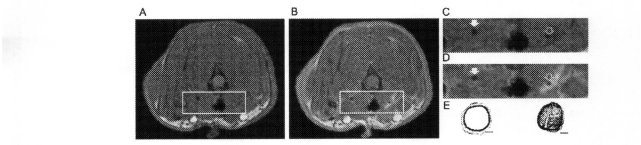


図1

【図２】



【図３】



【図４】

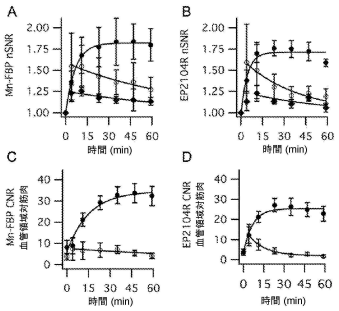


図4

【図５】

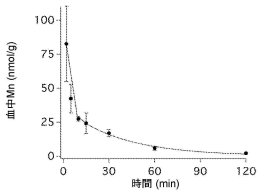


図5

【図６】

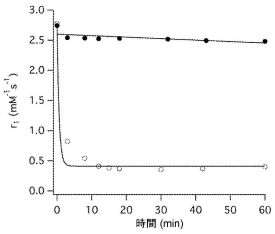


図6

【図７】

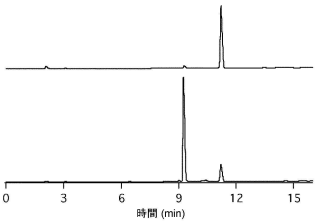


図7

【図８】

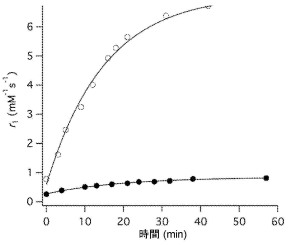
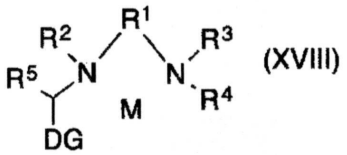
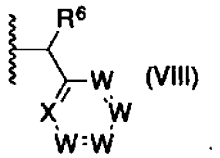


図8

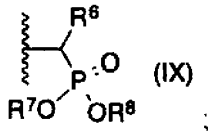
【手続補正書】
【提出日】令和3年11月1日(2021.11.1)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＸＶＩＩＩ）：
【化１】



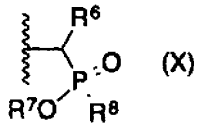
（式中、
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、式：
【化２】



;

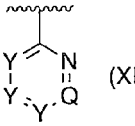


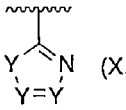
;
および

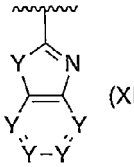


の化合物の群から独立して選択され、
Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ７Ｒ８、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ７、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ７、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ７、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ７、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ７、Ｐ（Ｒ７）Ｏ２Ｒ８、ＰＯ３Ｒ７Ｒ８、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、もしくはＳまたはＮＲ７であり、

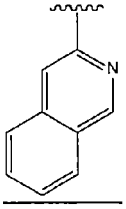
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{7}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{7}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7}、Ｐ（Ｒ^{7}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{8}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{7}Ｒ^{8}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、
【化３】


(XI)


(XII)


(XIII)

および



からなる群から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
Ｑは、ＣＨであり、
各Ｚ^{1}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{7}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{7}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{7}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7}、Ｐ（Ｒ^{7}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{8}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{7}Ｒ^{8}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、

ＴＢＭは、標的結合部分であり、各ＴＢＭは、ヒト血清中アルブミン（ＨＳＡ）；フィブリン；コラーゲン、エラスチン、およびデコリンから選択される心筋の細胞外成分およびペルオキシダーゼおよびプロテアーゼ酵素から選択される炎症または癌で分泌される細胞外酵素；ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラチン硫酸、バーシカン、ビグリカン、異常調節チオール／ジスルフィド組成物、膜貫通タンパク質のタンパク質分解断片、フィブロネクチンから選択される病変の細胞外成分；葉酸レセプター；ビトロネクチン；αｖβ３およびαｖβ５インテグリン；マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）；ポルフィリン；ならびにホスホネートの１つ以上に結合するＴＢＭからそれぞれ独立に選択され、

各R^Xは、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ

Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択され、

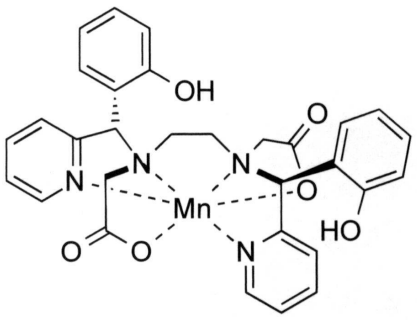
R^2、R^3、またはR^4の１つが式ＶＩＩＩであり、かつR^5およびR^6がＨであるとき、対応する式ＶＩＩＩのＸおよびＷを含有する環は、ＤＧと同一ではない）

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

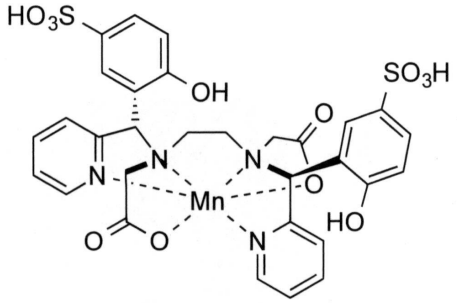
【請求項２】

前記化合物が、

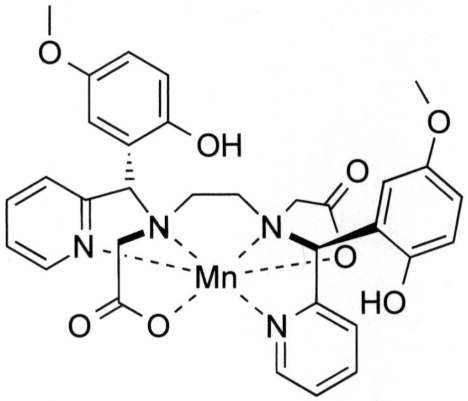
【化４】


OH
N
N
N
O
Mn
O
O
O
N
HO

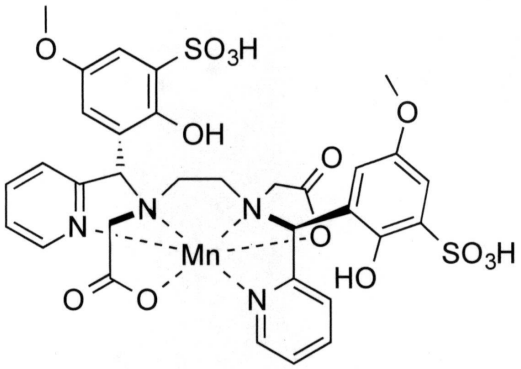
,


HO3S
OH
SO3H
N
N
N
O
Mn
O
O
O
N
HO

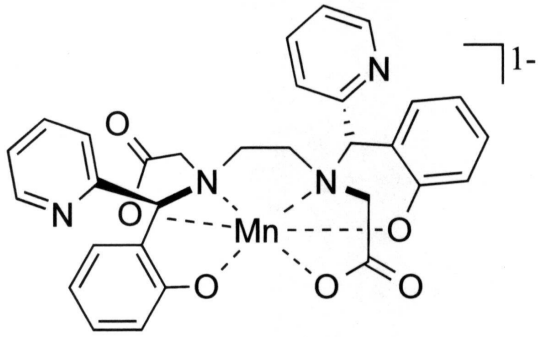
,


O
OH
O
N
N
N
O
Mn
O
O
O
N
HO

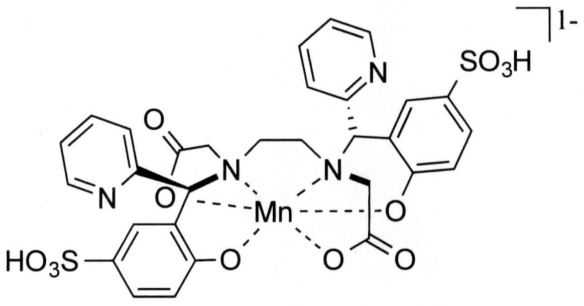
,


O
SO3H
OH
O
N
N
N
O
Mn
O
O
O
N
HO
SO3H

,

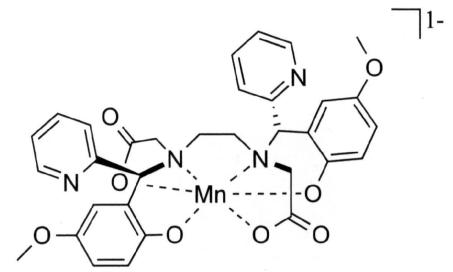

N
1-
O
N
N
N
O
Mn
O
O
O
O

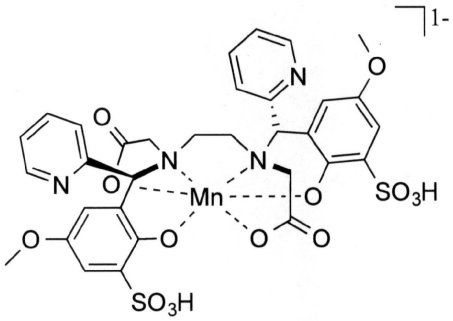
,

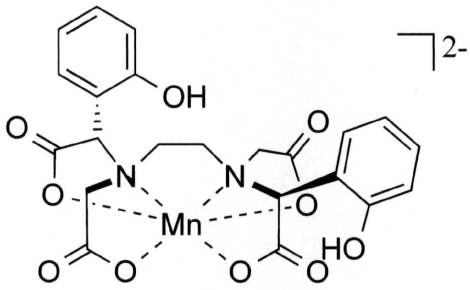

1-
N
SO3H
O
N
N
N
O
Mn
O
HO3S
O
O
O

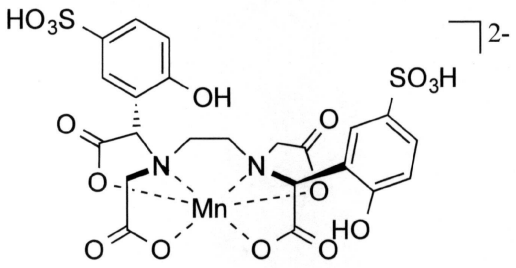
,

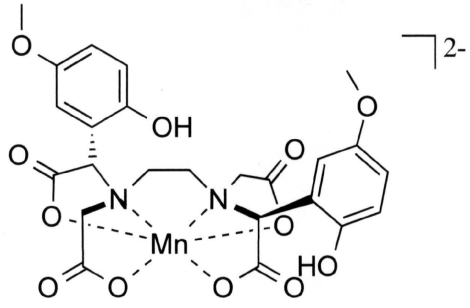
【化５】



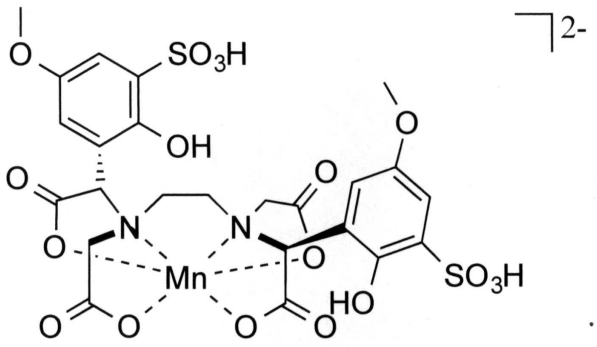




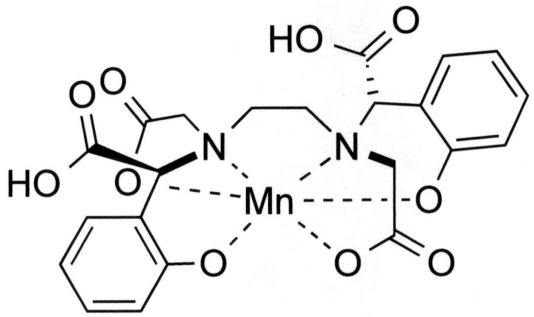




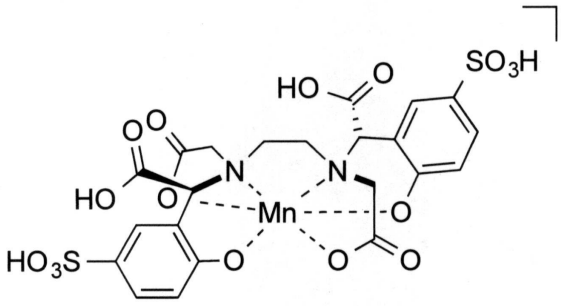
【化６】



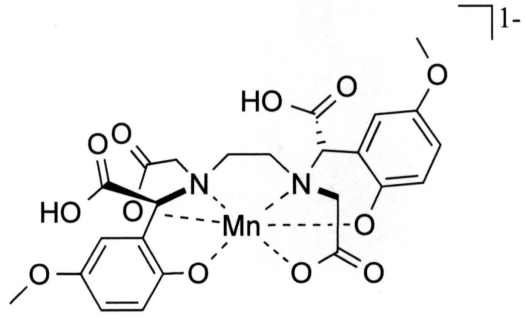
2-



1-



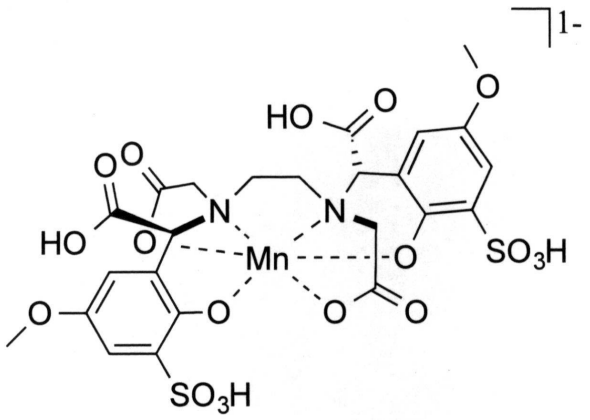
1-



1-

,および

【化７】

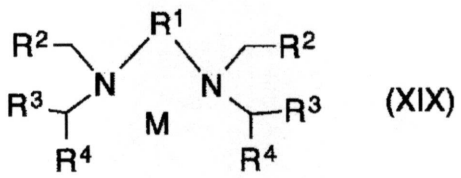


からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

式（ＸＩＸ）：

【化８】

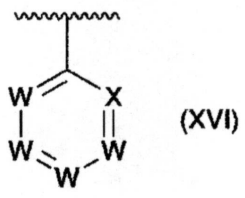


（式中、

Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、

各Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、ＣＯ$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、ＣＨ$_2$ＮＨＣＯＲ^5、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^5、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^5、ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^5、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、Ｐ（Ｒ^5）Ｏ$_2$Ｒ^6、ＰＯ$_3$Ｒ^{5}Ｒ^{6}および式：

【化９】



の化合物からなる群から独立して選択され、

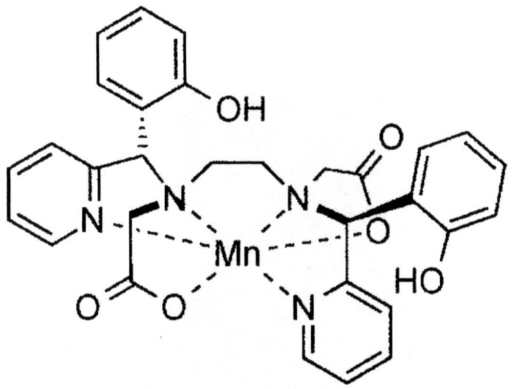
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、ＳまたはＮＲ^{4}であり、

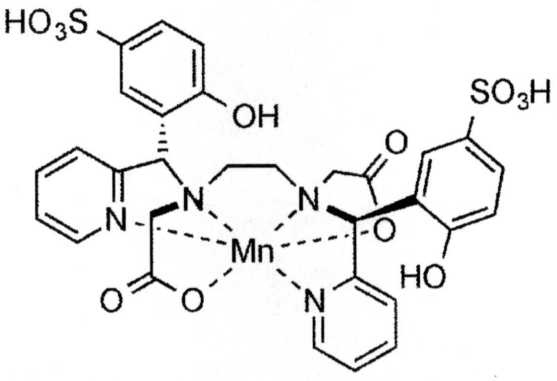
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、

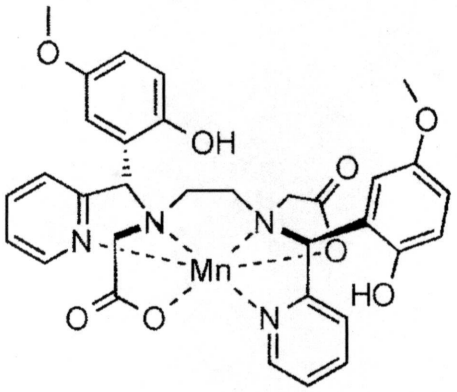
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^4、ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ$_2$Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロア

ルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ５、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ５、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ５、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ５、Ｐ（Ｒ５）Ｏ２Ｒ６、ＰＯ３Ｒ５Ｒ６、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、各ＴＢＭは、ヒト血清中アルブミン（ＨＳＡ）；フィブリン；コラーゲン、エラスチン、およびデコリンから選択される心筋の細胞外成分およびペルオキシダーゼおよびプロテアーゼ酵素から選択される炎症または癌で分泌される細胞外酵素；ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラチン硫酸、バーシカン、ビグリカン、異常調節チオール／ジスルフィド組成物、膜貫通タンパク質のタンパク質分解断片、フィブロネクチンから選択される病変の細胞外成分；葉酸レセプター；ビトロネクチン；αｖβ３およびαｖβ５インテグリン；マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）；ポルフィリン；ならびにホスホネートの１つ以上に結合するＴＢＭからそれぞれ独立に選択され、
各ＲＸは、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択される）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項４】
前記化合物が、

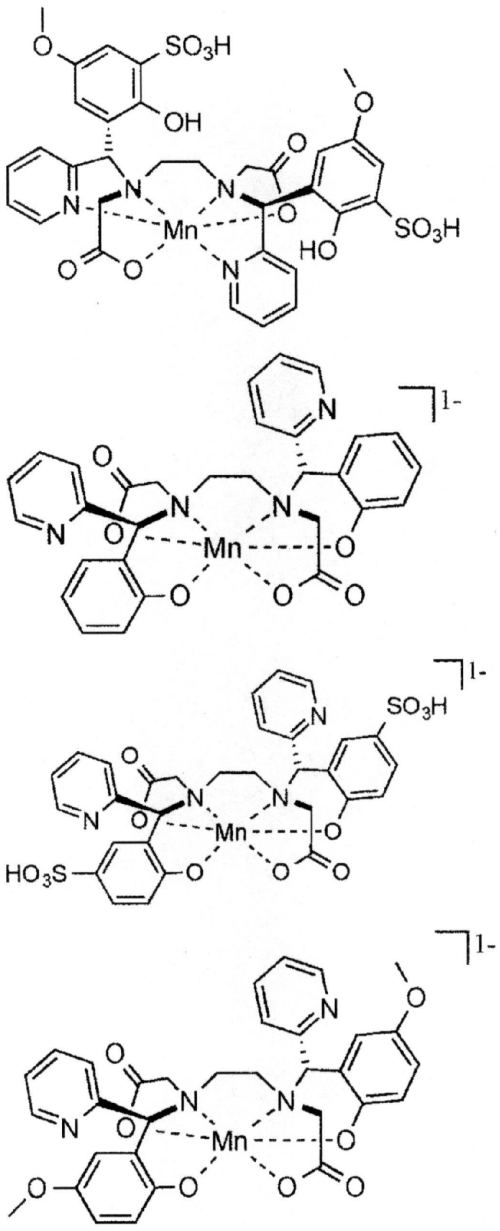
【化１０】


OH
O
N
N
N
Mn
O
O
O
HO
N

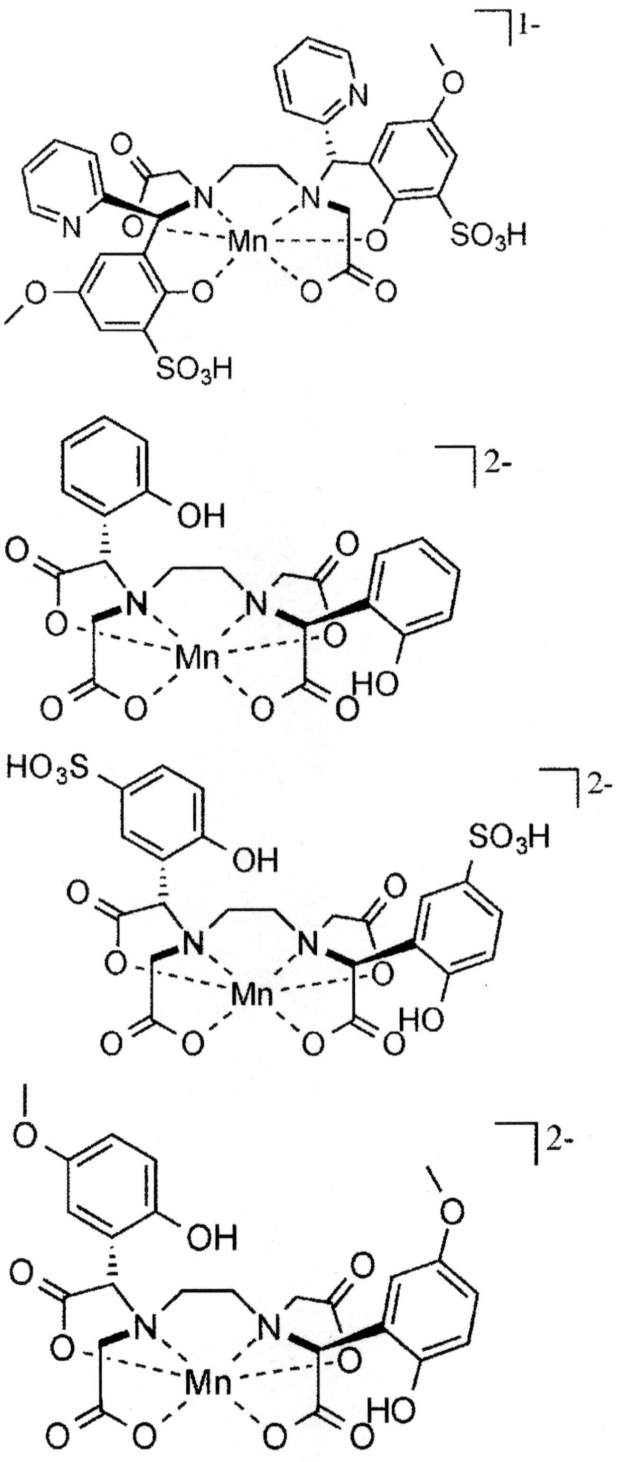

HO3S
OH
SO3H
O
N
N
N
Mn
O
O
O
HO
N


O
OH
O
N
N
N
Mn
O
O
O
HO
N

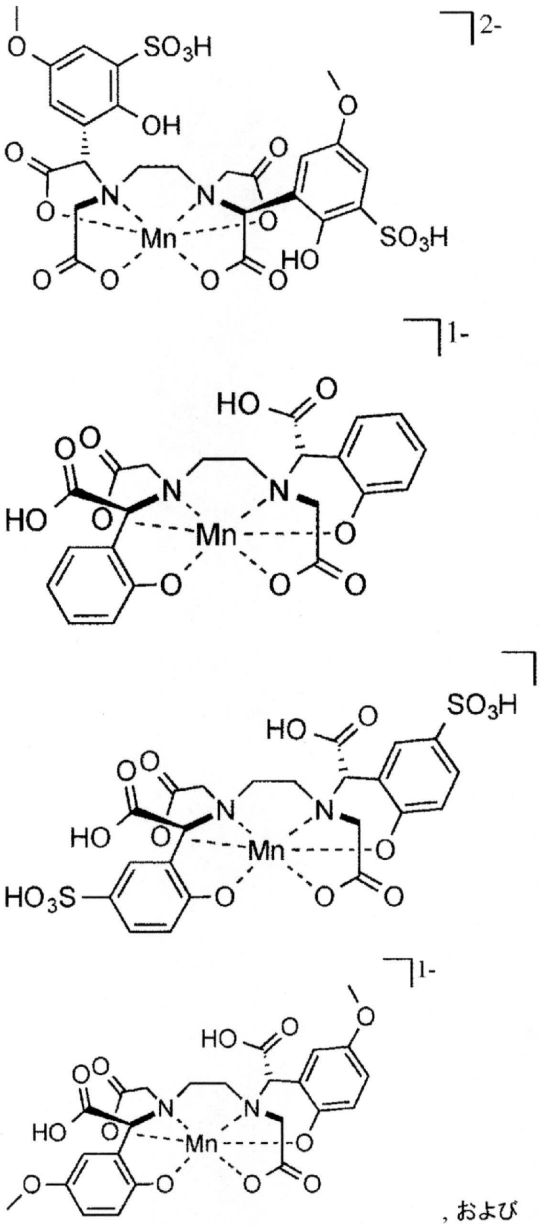
【化１１】



【化１２】

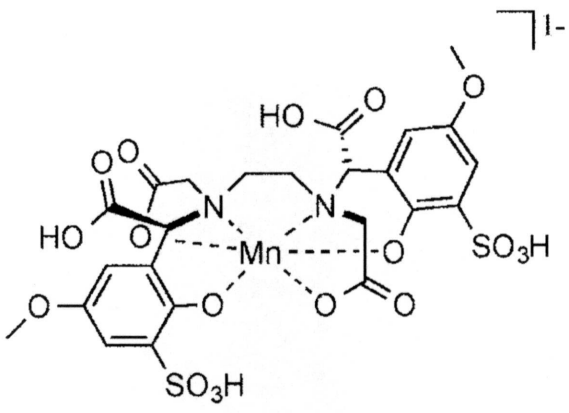

1-
N
O
O
N
N
O
Mn
O
SO3H
O
O
O
O
SO3H
2-
OH
O
O
N
N
O
O
Mn
O
O
O
O
HO
2-
HO3S
OH
SO3H
O
O
N
N
O
O
Mn
O
O
O
O
HO
2-
O
OH
O
O
N
N
O
O
Mn
O
O
O
O
HO

【化１３】



, および

【化１４】



からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

式（Ａ）：

$(D^1)_a-(L^1)_b-TBM-(L^2)_c-(D^2)_d$

（Ａ）

（式中、

ＴＢＭは、標的結合部分であり、各ＴＢＭは、ヒト血清中アルブミン（ＨＳＡ）；フィブリン；コラーゲン、エラスチン、およびデコリンから選択される心筋の細胞外成分およびペルオキシダーゼおよびプロテアーゼ酵素から選択される炎症または癌で分泌される細胞外酵素；ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラチン硫酸、バーシカン、ビグリカン、異常調節チオール／ジスルフィド組成物、膜貫通タンパク質のタンパク質分解断片、フィブロネクチンから選択される病変の細胞外成分；葉酸レセプター；ビトロネクチン；αｖβ３およびαｖβ５インテグリン；マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）；ポルフィリン；ならびにホスホネートの１つ以上に結合するＴＢＭからそれぞれ独立に選択され、

D^1およびD^2は、それぞれ独立して、請求項１～４のいずれか一項に記載の金属キレートであり、

L^1は、リンカーであり、

L^2は、リンカーであり、

ａは、０～４の整数であり、

ｂは、０または１であり、

ただし、ａが０のときｂは０であり、

ｃは、０または１であり、

ｄは、０～４の整数であり、

ただし、ｄが０のときｃは０であり、

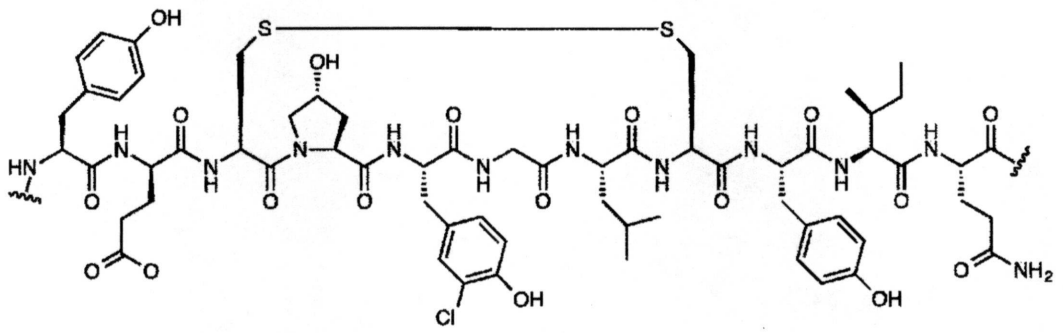
ａおよびｄの少なくとも１つは、１～４の整数である）

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項６】

［ＴＢＭ］が、

【化１５】

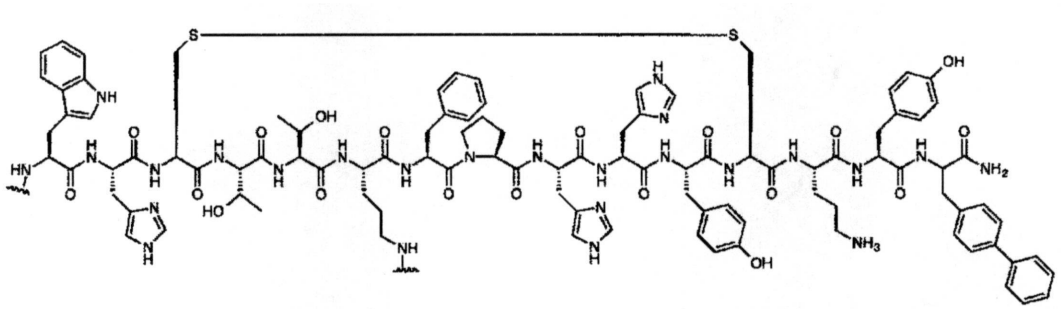


である、請求項５に記載の化合物。

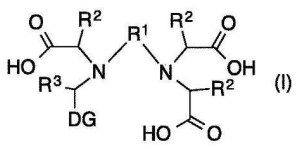
【請求項７】

［ＴＢＭ］が、

【化１６】

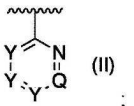


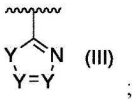
である、請求項５に記載の化合物。
【請求項８】
請求項１～７いずれか一項に記載の化合物を含む、患者の磁気共鳴（ＭＲ）画像の取得に使用するための組成物。
【請求項９】
請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者において腫瘍のＭＲ画像の取得に使用するための組成物。
【請求項１０】
請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者において血餅のＭＲ画像の取得に使用するための組成物。
【請求項１１】
請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者において脳病変のＭＲ画像の取得に使用するための組成物。
【請求項１２】
請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物（ただし、ＭはＭｎ（ＩＩ）である）を含む、患者において破綻した血液脳関門の存在または不在の検出に使用するための組成物。
【請求項１３】
請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物（ただし、ＭはＭｎ（ＩＩ）である）を含む、患者において動脈狭窄の存在または不在の検出に使用するための組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２４０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２４０】
本発明のいくつかの実施形態を説明してきた。しかしながら、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更を加えうることは理解されよう。したがって、他の実施形態が以下の特許請求の範囲内にある。
本発明の様々な実施形態を以下に示す。
１．式（Ｉ）：
【化１５３】

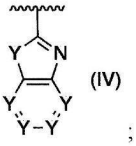


（式中、
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）

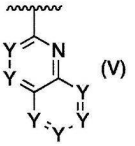
ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、かつＲ^{1}は、Ｒ^{1}上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
各Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、Ｈ、ＣＯ$_{2}$Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、
【化１５４】


;


;

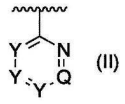

;

および



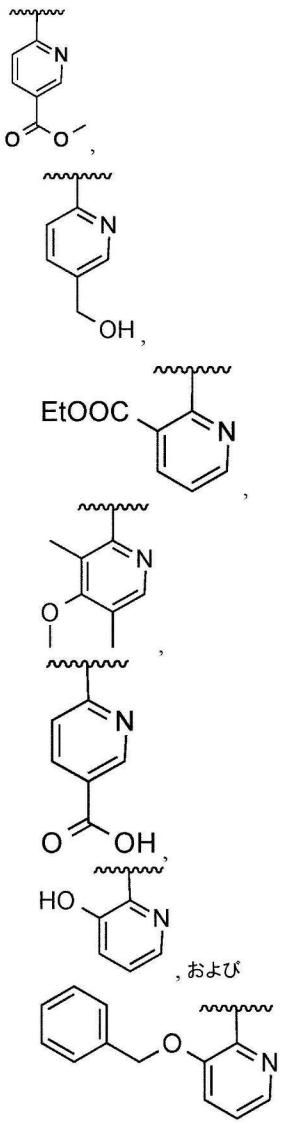
からなる群または式ＩＶおよびＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
Ｑは、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}であり、
各Ｚは、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{4}、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{X}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキ

ル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨでありかつすべてのＹがＣＨであるとき、Ｒ２またはＲ３の少なくとも１つはＨでない）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
２．ＤＧが、
【化１５５】

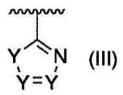


である、上記１に記載の化合物。
３．ＱがＣＨである、上記１または２に記載の化合物。
４．ＹがＣＨである、上記１～３のいずれかに記載の化合物。
５．少なくとも１つのＹがＣＺ（ここで、Ｚは、ＣＯ２Ｒ４、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＯＲ４からなる群から選択される）である、上記１～４のいずれかに記載の化合物。
６．１つのＹがＣＺ（ここで、Ｚは、ＣＯ２Ｒ４、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＯＲ４からなる群から選択される）であり、かつ他のＹがすべてＣＨである、上記１～５のいずれかに記載の化合物。
７．各Ｒ４がＨまたはＣ１～Ｃ６アルキル（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個のＯＨ基により任意選択的に置換される）である、上記１～６のいずれかに記載の化合物。
８．Ｒ２およびＲ３がＨである、上記１～７のいずれかに記載の化合物。
９．ＤＧが、

【化１５６】

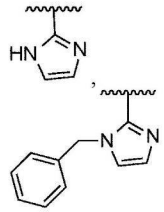


からなる群から選択される、上記１～８のいずれかに記載の化合物。
１０．ＤＧが、
【化１５７】

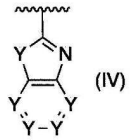


である、上記１に記載の化合物。
１１．少なくとも１つのＹがＮ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}である、上記１０に記載の化合物。１２．１つのＹがＮＲ^{4}でありかつ残りのＹがＣＨである、上記１０～１１のいずれかに記載の化合物。
１３．ＤＧが、

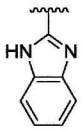
【化１５８】



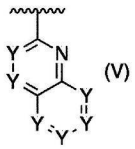
からなる群から選択される、上記１～８のいずれかに記載の化合物。
１４．ＤＧが、
【化１５９】



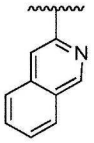
である、上記１に記載の化合物。
１５．少なくとも１つのＹがＮ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{4}である、上記１４に記載の化合物。１６．１つのＹがＮＲ^{4}でありかつ残りのＹがＣＨである、上記１４または１５に記載の化合物。
１７．ＤＧが、
【化１６０】



である、上記１４～１６のいずれかに記載の化合物。
１８．ＤＧが、
【化１６１】

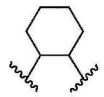


である、上記１に記載の化合物。
１９．ＤＧが、
【化１６２】



である、上記１８に記載の化合物。
２０．Ｒ^{1}がＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレンである、上記１～１９のいずれかに記載の化合物。
２１．Ｒ^{1}がＣ$_{6}$シクロアルキレンである、上記１～１９のいずれかに記載の化合物。２２．Ｒ^{1}が、

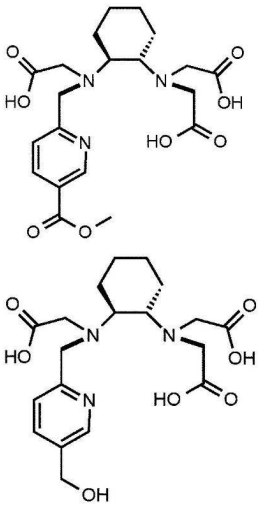
【化１６３】



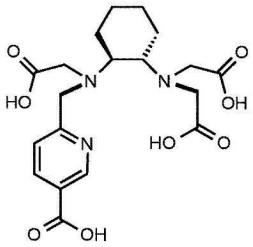
である、上記１～１９のいずれかに記載の化合物。
２３．Ｒ^{1}がＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレンである、上記１～１９のいずれかに記載の化合物。２４．Ｒ^{1}がＣ$_{2}$アルキレンである、上記１～１９のいずれかに記載の化合物。２５．Ｒ^{1}が、
【化１６４】

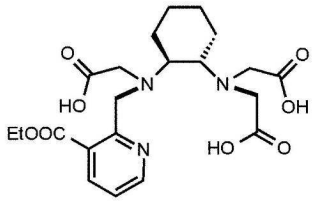


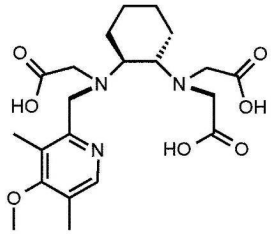
である、上記１～１９のいずれかに記載の化合物。
２６．Ｒ^{2}がＨである、上記１～２５のいずれかに記載の化合物。
２７．Ｒ^{3}がＨである、上記１～２６のいずれかに記載の化合物。
２８．前記化合物が、
【化１６５】

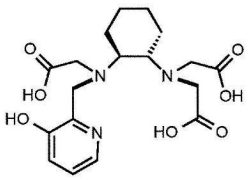


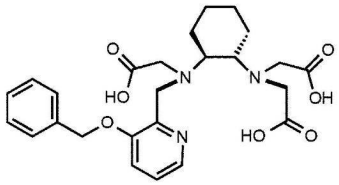
【化１６６】



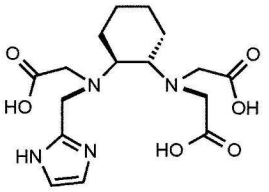


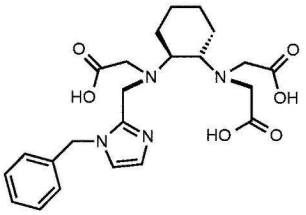


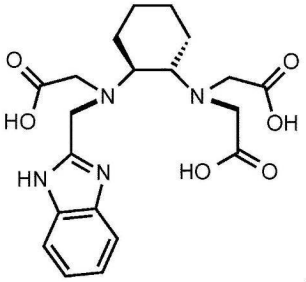




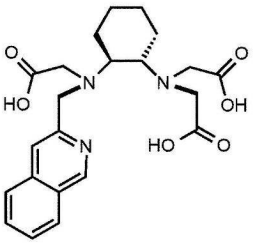
【化１６７】







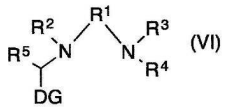
, および



からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、上記１に記載の化合物。

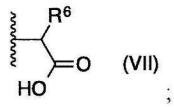
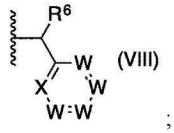
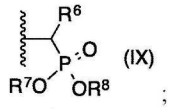
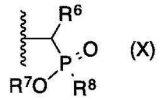
２９．式（ＶＩ）：

【化１６８】



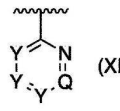
（式中、
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、式：

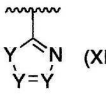
【化１６９】

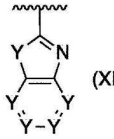

(VII)
;

(VIII)
;

(IX)
;
および

(X)

の化合物の群から独立して選択され、
R^5およびR^6は、Ｈ、ＣＯ$_2$Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ$_2$Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、ＣＨ$_2$ＮＨＣＯＲ^7、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^7、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^7、ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^7、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^7、Ｐ（Ｒ^7）Ｏ$_2$Ｒ^8、ＰＯ$_3$Ｒ^{7}Ｒ^8、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^4、ＣＯ$_2$Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ$_2$Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＨ$_2$ＮＨＣＯＲ^4、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^4、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^4、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^4、Ｐ（Ｒ^4）Ｏ$_2$Ｒ^5、ＰＯ$_3$Ｒ^{4}Ｒ^5、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、

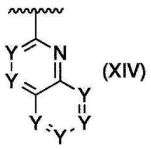
【化１７０】


(XI)
;


(XII)
;

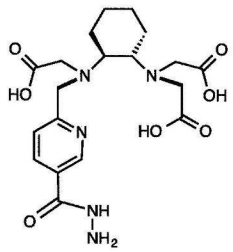

(XIII)
;

および

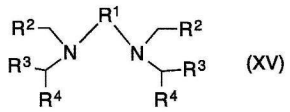

(XIV)

からなる群または式ＸＩＩＩ～ＸＩＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
Ｑは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｚ^{1}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{4}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{4}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}、Ｐ（Ｒ^{4}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{5}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{4}Ｒ^{5}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{Ｘ}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨであり、すべてのＹがＣＨであり、かつＲ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}のすべてが式ＶＩＩであるとき、Ｒ^{5}またはＲ^{6}の少なくとも１つはＨでなく、さらに
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、またはＲ^{4}の１つが式ＶＩＩＩであり、かつＲ^{5}およびＲ^{6}のすべてがＨであるとき、式ＶＩＩＩの芳香環成分（すなわち、ＸおよびＷを含有する環）は、ＤＧと異ならなければならない）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
３０．Ｒ^{1}が１，２－シクロヘキシレンであり、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}が式ＶＩＩであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}がＨであり、かつＤＧが式ＸＩであり、しかも１つのＹが［Ｌ］－［ＴＢＭ］（ここで、［Ｌ］は－Ｃ（Ｏ）－であり、かつ［ＴＢＭ］は－ＮＨＮＨ$_{2}$である

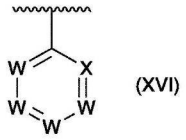
）である、上記２９に記載の化合物。
３１．前記化合物が、
【化１７１】



またはその薬学的に許容可能な塩である、上記２９に記載の化合物。
３２．式（ＸＶ）：
【化１７２】

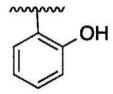


（式中、
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
各Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ５、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ５、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ５、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ５、Ｐ（Ｒ５）Ｏ２Ｒ６、およびＰＯ３Ｒ５Ｒ６ならびに式：
【化１７３】

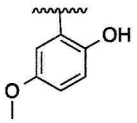


の化合物からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ５であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ５であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ４、ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ５、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ５、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ５、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ５、Ｐ（Ｒ５）Ｏ２Ｒ６、ＰＯ３Ｒ５Ｒ６、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択さ

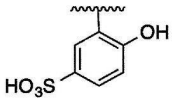
れたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、かつ
各Ｒ^{X}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$シアノアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）アミノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_1$～$_4$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択される）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
３３．Ｒ^{1}が１，２－エチレンであり、Ｒ^{2}がＣＯＯＨであり、Ｒ^{3}が式ＸＶＩ（ここで、ＸはＮでありかつＷはすべてＣＨである）であり、かつＲ^{4}が化合物式ＸＶＩから選択される、上記３２に記載の化合物。
３４．Ｒ^{4}が、
【化１７４】



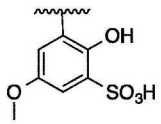
である、上記３３に記載の化合物。
３５．Ｒ^{4}が、
【化１７５】



である、上記３３に記載の化合物。
３６．Ｒ^{4}が、
【化１７６】

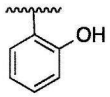


である、上記３３に記載の化合物。
３７．Ｒ^{4}が、
【化１７７】

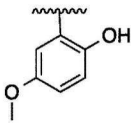


である、上記３３に記載の化合物。
３８．Ｒ^{1}が１，２－エチレンであり、Ｒ^{2}がＣＯＯＨであり、Ｒ^{3}がＣＯＯＨであり、かつＲ^{4}が化合物式ＸＶＩから選択される、上記３２に記載の化合物。
３９．Ｒ^{4}が、

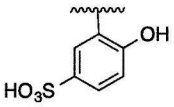
【化１７８】



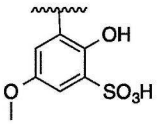
である、上記３８に記載の化合物。
４０．Ｒ４が、
【化１７９】



である、上記３８に記載の化合物。
４１．Ｒ４が、
【化１８０】

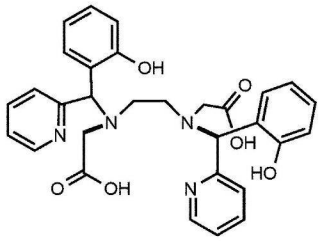


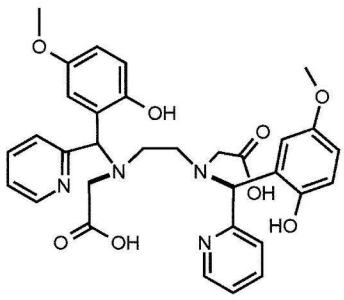
である、上記３８に記載の化合物。
４２．Ｒ４が、
【化１８１】

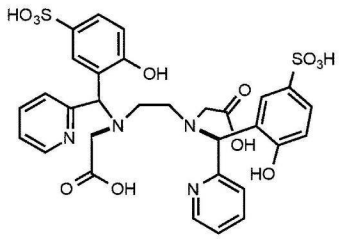


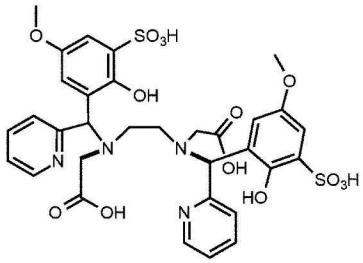
である、上記３８に記載の化合物。
４３．前記化合物が、

【化１８２】

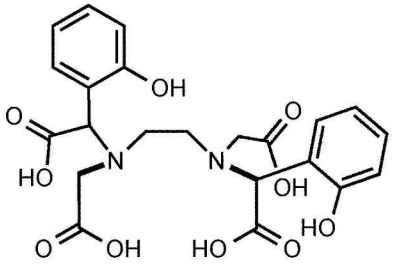


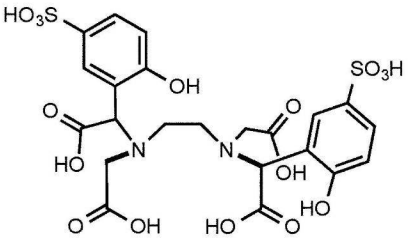


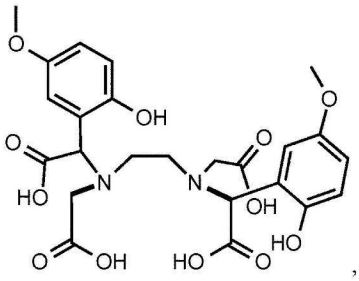




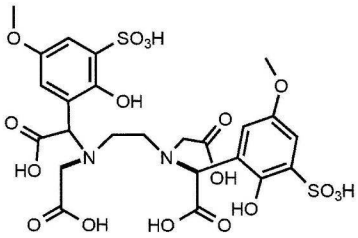
【化１８３】







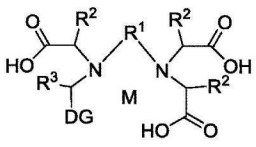
, および



からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、上記３２に記載の化合物。

４４．式（ＸＶＩＩ）：

【化１８４】

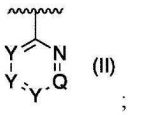


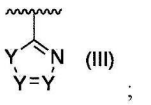
（式中、

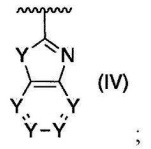
R^1は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたR^X基により任意選択的に置換される）、かつR^1は、R^1上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、

各R^2およびR^3は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６

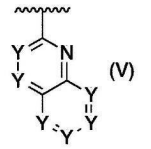
～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ４、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ４、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ４、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ４、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｐ（Ｒ４）Ｏ２Ｒ５、ＰＯ３Ｒ４Ｒ５、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
各Ｒ４およびＲ５は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、
【化１８５】


(II)
;


(III)
;


(IV)
;

および


(V)

からなる群または式ＩＶおよびＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ４であり、
Ｑは、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ４であり、
各Ｚは、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ４、ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ４Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ４、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ４、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ４、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ４、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ４、Ｐ（Ｒ４）Ｏ２Ｒ５、ＰＯ３Ｒ４Ｒ５、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各ＲＸは、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ

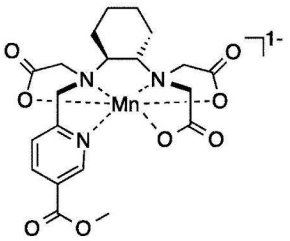
）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択され、

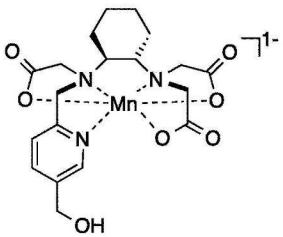
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨでありかつすべてのＹがＣＨであるとき、Ｒ^{2}またはＲ^{3}の少なくとも１つはＨでない）

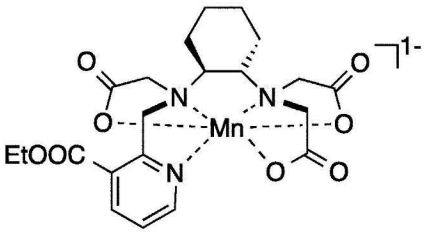
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

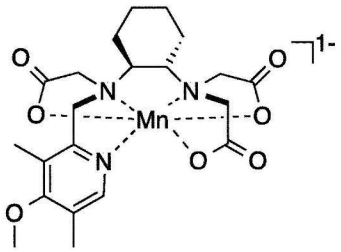
４５．前記化合物が、

【化１８６】

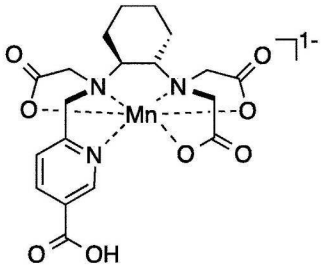


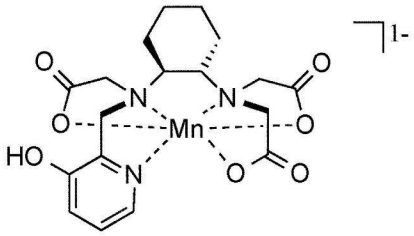


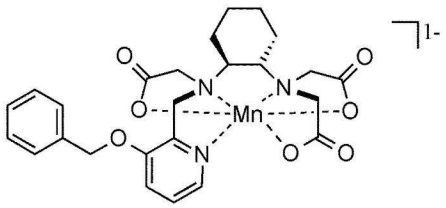


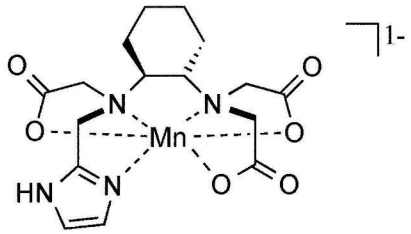


【化１８７】

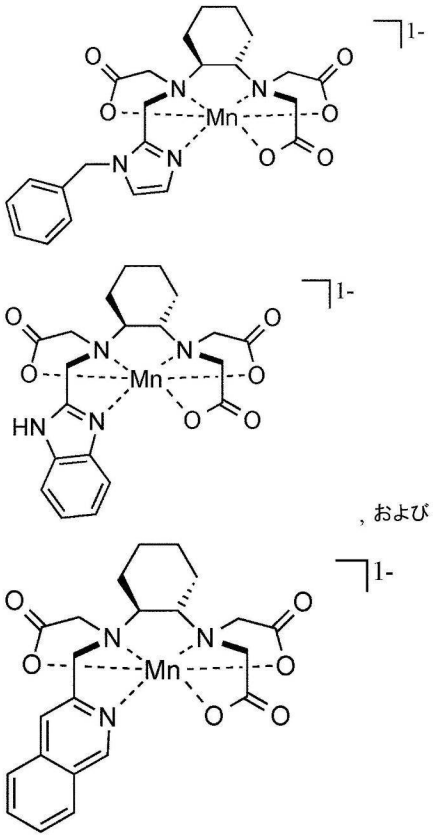








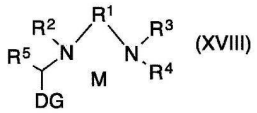
【化１８８】



からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、上記４４に記載の化合物。

４６．式（ＸＶＩＩＩ）：

【化１８９】

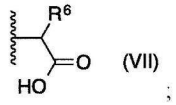
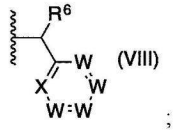
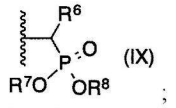
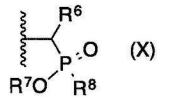


（式中、

Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、

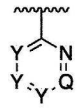
Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、式：

【化１９０】

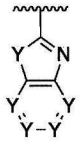

(VII)
;

(VIII)
;

(IX)
;
および

(X)

の化合物の群から独立して選択され、
R^5およびR^6は、Ｈ、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ^7、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^7、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ^7、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ^7、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^7、Ｐ（Ｒ^7）Ｏ２Ｒ^8、ＰＯ３Ｒ^{7}Ｒ^8、および［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、もしくはＳまたはＮＲ^{7}であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^4、ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～６ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ^7、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^7、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ^7、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ^7、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^7、Ｐ（Ｒ^7）Ｏ２Ｒ^8、ＰＯ３Ｒ^{7}Ｒ^8、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{X}基により任意選択的に置換される）、
ＤＧは、

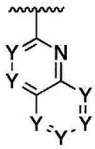
【化１９１】


(XI)
;


(XII)
;

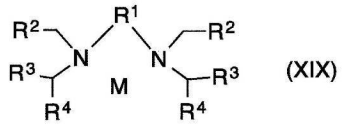

(XIII)
;

および


(XIV)

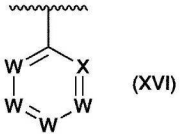
からなる群または式ＸＩＩＩ～ＸＩＶの任意の構造異性体から選択され、
各Ｙは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
Ｑは、独立して、ＣＨ、ＣＺ^{1}、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{7}であり、
各Ｚ^{1}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ^{7}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＣＯ$_{2}$Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{7}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ^{7}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、ＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7}、Ｐ（Ｒ^{7}）Ｏ$_{2}$Ｒ^{8}、ＰＯ$_{3}$Ｒ^{7}Ｒ^{8}、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲ^{Ｘ}基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各Ｒ^{Ｘ}は、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$シアノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アミノアルキル、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）アミノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルホスホジエステル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択され、
ただし、ＱがＣＨまたはＣＣＯＯＨであり、すべてのＹがＣＨであり、かつＲ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}のすべてが式ＶＩＩであるとき、Ｒ^{5}またはＲ^{6}の少なくとも１つはＨでなく

、さらに
Ｒ２、Ｒ３、またはＲ４の１つが式ＶＩＩＩであり、かつＲ５およびＲ６のすべてがＨであるとき、式ＶＩＩＩの芳香環成分（すなわち、ＸおよびＷを含有する環）は、ＤＧと異ならなければならない）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
４７．式（ＸＩＸ）：
【化１９２】



(XIX)

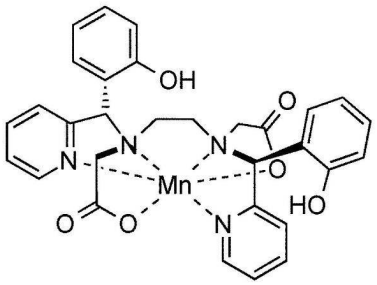
（式中、
Ｒ１は、Ｃ２～Ｃ６アルキレン、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキレン、４～１０員ヘテロシクロアルキレン、Ｃ６～Ｃ１０アリーレン、５～１０員ヘテロアリーレン、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（Ｃ６～Ｃ１０アリーレン）、および（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル（５～１０員ヘテロアリーレン）からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、かつＲ１は、Ｒ１上の１，２または１，３位を介して隣接窒素に結合され、
各Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４は、ＣＯ２Ｈ、（Ｃ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ５、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ５、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ５、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ５、Ｐ（Ｒ５）Ｏ２Ｒ６、およびＰＯ３Ｒ５Ｒ６ならびに式：
【化１９３】

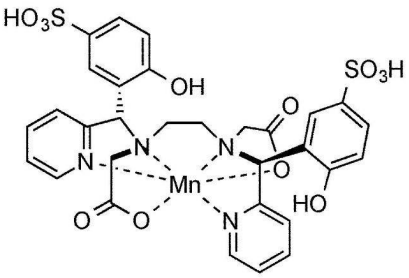


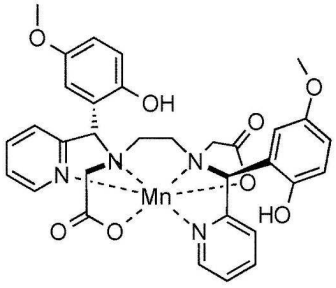
(XVI)

の化合物からなる群から独立して選択され、
Ｘは、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、もしくはＳまたはＮＲ４であり、
各Ｗは、独立して、ＣＨ、ＣＺ、Ｎ、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ４であり、
各Ｚは、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ４、ＣＯ２Ｈ、－（Ｃ１～６アルキル）ＣＯ２Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ５Ｒ６、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ５、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｒ５、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ２Ｒ５、ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｒ５、Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）Ｒ５、Ｐ（Ｒ５）Ｏ２Ｒ６、ＰＯ３Ｒ５Ｒ６、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、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は、それぞれ、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
各Ｒ５およびＲ６は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、１、２、３、または４個の独立して選択されたＲＸ基により任意選択的に置換される）、
Ｌは、リンカーであり、
ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各ＲＸは、ＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アミノアルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ４アルキ

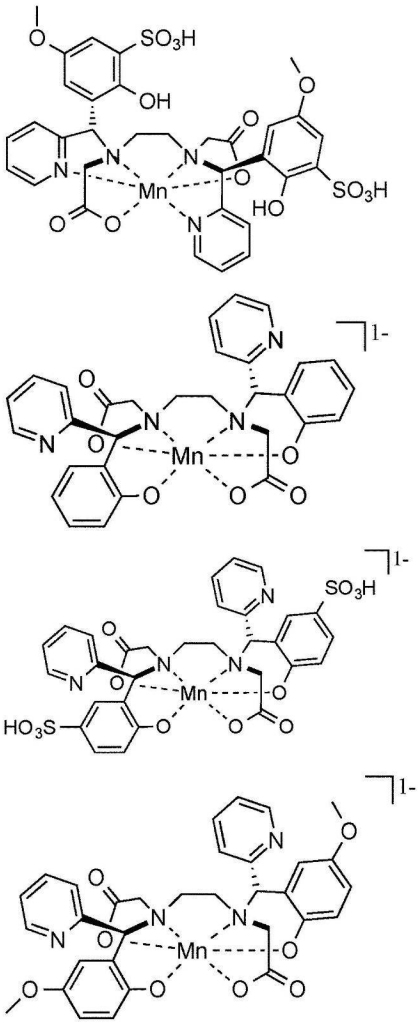
ル）アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、Ｃ１～４アルキルホスホジエステル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）フェニル、および－［Ｌ］－［ＴＢＭ］からなる群から独立して選択され、かつ
Ｍは、Ｇｄ（ＩＩＩ）、Ｆｅ（ＩＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩ）、Ｍｎ（ＩＩＩ）、Ｃｒ（ＩＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩ）、Ｃｕ（ＩＩＩ）、Ｄｙ（ＩＩＩ）、Ｈｏ（ＩＩＩ）、Ｅｒ（ＩＩＩ）、Ｐｒ（ＩＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩ）、Ｅｕ（ＩＩＩ）、Ｎｄ（ＩＩＩ）、Ｌａ（ＩＩＩ）、Ｌｕ（ＩＩＩ）、Ｓｍ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＩＩ）、Ｔｂ（ＩＶ）、Ｔｍ（ＩＩＩ）、Ｙ（ＩＩＩ）、Ｉｎ（ＩＩＩ）、Ｇａ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＩＩ）、Ｔｃ（ＩＶ）、Ｔｃ（Ｖ）、Ｒｅ（ＩＩＩ）、Ｒｅ（ＩＶ）、Ｒｅ（Ｖ）、Ｂｉ（ＩＩＩ）、およびＹｂ（ＩＩＩ）からなる群から選択される）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
４８．前記化合物が、
【化１９４】



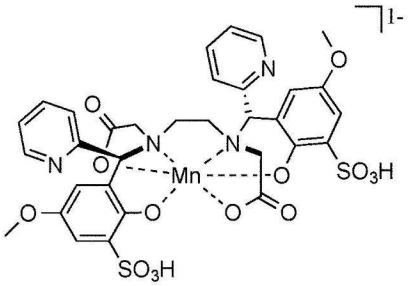


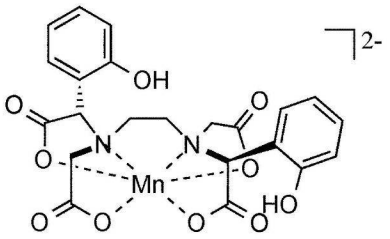


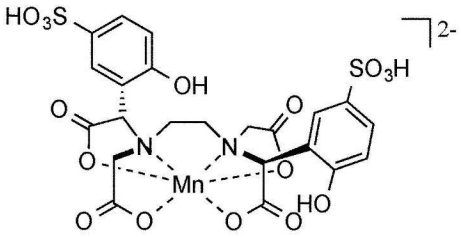
【化１９５】

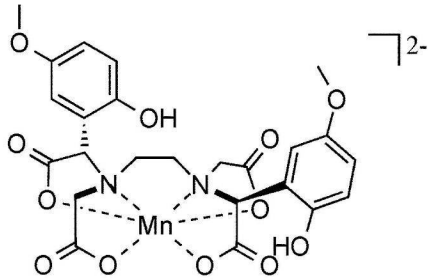


【化１９６】

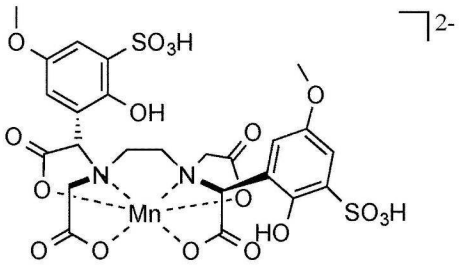

1-
N
O
N
N
O
Mn
O
SO3H
O
O
O
O
SO3H


2-
OH
O
N
N
O
Mn
O
HO
O
O
O
O

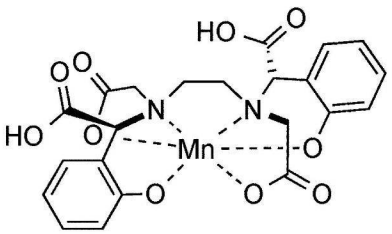

HO3S
2-
OH
SO3H
O
N
N
O
Mn
O
HO
O
O
O
O


O
2-
OH
O
N
N
O
Mn
O
HO
O
O
O
O

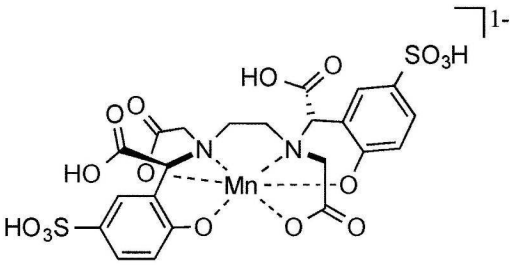
【化１９７】



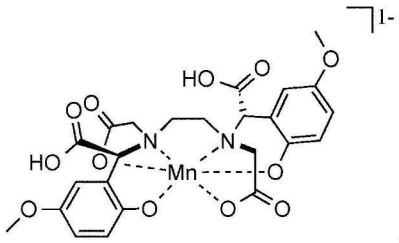
2-



1-



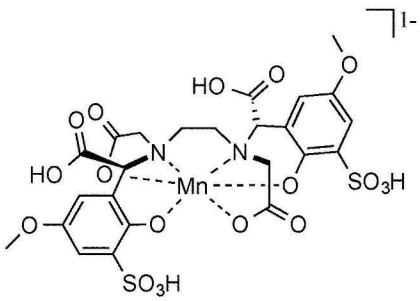
1-



1-

, および

【化１９８】



1-

からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは任意の対応する立体異性体から選択される、上記４７に記載の化合物。

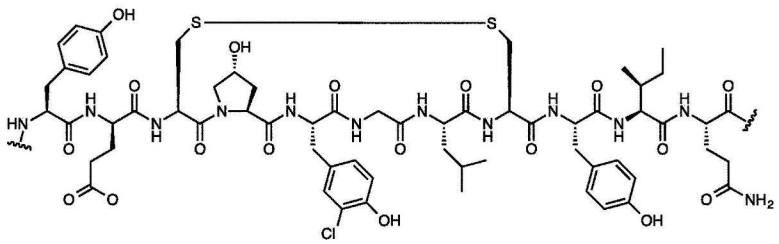
４９．式（Ａ）：

（Ｄ１）ａ－（Ｌ１）ｂ－ＴＢＭ－（Ｌ２）ｃ－（Ｄ２）ｄ

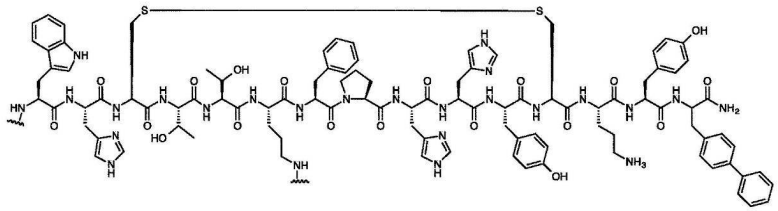
（Ａ）

（式中、

ＴＢＭは、標的結合部分であり、
各Ｄ１は、独立して、上記４４～４８のいずれかに記載の金属キレートであり、
各Ｄ２は、独立して、上記４４～４８のいずれかに記載の金属キレートであり、
Ｌ１は、リンカーであり、
Ｌ２は、リンカーであり、
ａは、０～４の整数であり、
ｂは、０または１であり、
ただし、ａが０のときｂは０であり、
ｃは、０または１であり、
ｄは、０～４の整数であり、
ただし、ｄが０のときｃは０であり、
ａおよびｄの少なくとも１つは、１～４の整数である）
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
５０．［ＴＢＭ］が、
【化１９９】

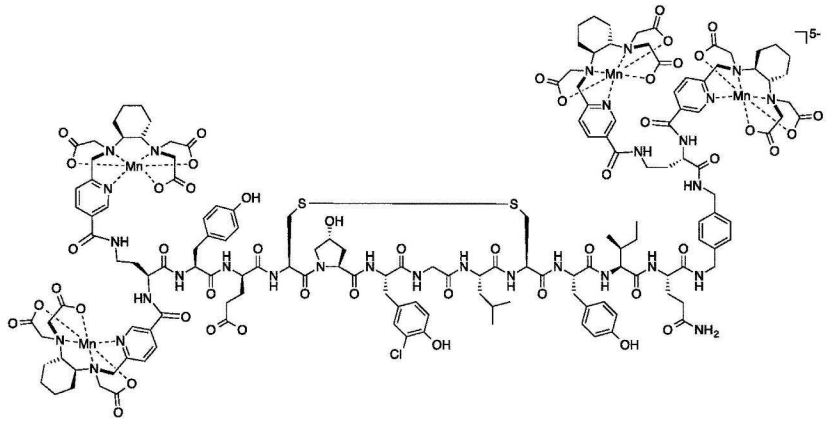


である、上記４９に記載の化合物。
５１．［ＴＢＭ］が、
【化２００】

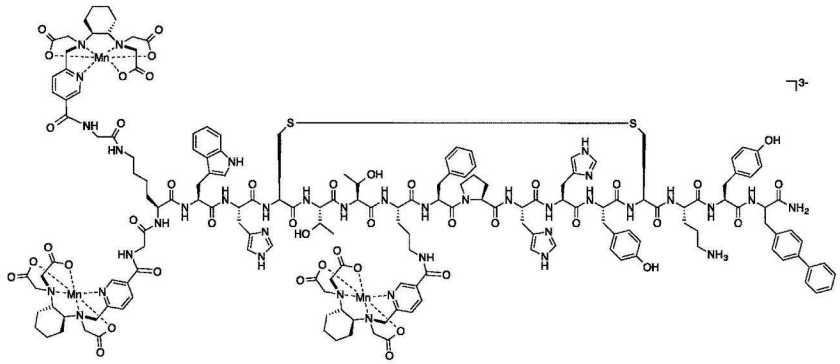


である、上記４９に記載の化合物。
５２．Ｄ１およびＤ２が上記１に記載の化合物（ただし、Ｒ１は１，２－シクロヘキシレンであり、Ｒ２はＨであり、Ｒ３はＨであり、ＤＧは式ＩＩであり、ＱはＣＨであり、Ｑのα位のＹはＣ－［Ｌ］－ＴＢＭでありかつ他のＹはすべてＣＨであり、かつＬは－Ｃ（Ｏ）－である）である、上記４９に記載の化合物。
５３．前記化合物が、

【化２０１】



および



からなる群から選択される、上記４９に記載の化合物。
５４．患者の磁気共鳴（ＭＲ）イメージングを行う方法であって、
ａ）有効量の上記４４～５３のいずれかに記載の化合物を前記患者に投与する工程と、
ｂ）前記患者のＭＲ画像を取得する工程と、
を含む方法。
５５．患者において腫瘍のイメージングを行う方法であって、
ａ）有効量の上記４４～５３のいずれかに記載の化合物を前記患者に投与する工程と、
ｂ）前記患者において腫瘍のＭＲ画像を取得する工程と、
を含む方法。
５６．患者において血餅のイメージングを行う方法であって、
ａ）有効量の上記４４～５３のいずれかに記載の化合物を前記患者に投与する工程と、
ｂ）前記患者において血餅のＭＲ画像を取得する工程と、
を含む方法。
５７．患者において脳病変のイメージングを行う方法であって、
ａ）有効量の上記４４～５３のいずれかに記載の化合物を前記患者に投与する工程と、
ｂ）前記患者において脳病変のＭＲ画像を取得する工程と、
を含む方法。
５８．患者において破綻した血液脳関門の存在または不在を検出する方法であって、
ａ）有効量の上記４４～５３のいずれかに記載の化合物（ただし、ＭはＭｎ（ＩＩ）である）を前記患者に投与する工程と、
ｂ）前記患者の脳の第１のＭＲ画像を取得する工程と、
ｃ）前記患者の脳の第２のＭＲ画像を取得する工程と、
ｄ）前記画像を比較する工程と、
を含む方法。
５９．患者において動脈狭窄の存在または不在を検出する方法であって、

ａ）有効量の上記４４～５３のいずれかに記載の化合物（ただし、ＭはＭｎ（ＩＩ）である）を前記患者に投与する工程と、
ｂ）患者の動脈の第１のＭＲ画像を取得する工程と、
ｃ）化合物の注射直後の患者の動脈の第２のＭＲ画像を取得する工程と、
ｄ）前記画像を比較する工程と、
を含む方法。
【外国語明細書】
20220172850002 81.pdf

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K	*7/06 (2006.01)*	C07K	7/06		
C07K	*7/08 (2006.01)*	C07K	7/08		
A61B	*5/055(2006.01)*	A61B	5/055	383	

１．ＴＲＩＴＯＮ
(72)発明者　キャラヴァン，ピーター
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０，ケンブリッジ，ユニット １，ウォルデン ストリート １５１

Ｆターム（参考）　4C055　AA01 BA02 BA06 BA27 BB03 BB10 BB11 CA02 CA03 CA06
CA16 CA57 CB02 DA01 DA42 DB02 FA32 GA02
4C085　HH07 KA09 KA11 KA28 KB07 KB56 KB82 LL01 LL13 LL18
4C096　AA03 AA11 AC01 AD14 AD19 DC20 DC28 FC14
4H045　AA10 AA30 AA50 BA16 BA17 BA32 EA50 FA20