

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-531434

(P2014-531434A)

(43) 公表日 平成26年11月27日(2014.11.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 279/06 (2006.01)	C07C 279/06 CSP	4C033
C07D 233/46 (2006.01)	C07D 233/46	4C085
C07D 295/20 (2006.01)	C07D 295/20 A	4C204
C07D 249/04 (2006.01)	C07D 249/04 501	4H006
C07D 209/14 (2006.01)	C07D 209/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 333 頁) 最終頁に続く

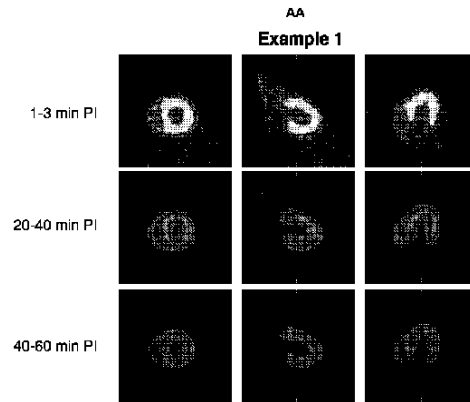
(21) 出願番号	特願2014-529919 (P2014-529919)	(71) 出願人	508240937 ランセウス メディカル イメージング, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 1862 ノース ビレリカ トレブル コーブ ロード 331
(86) (22) 出願日	平成24年9月7日(2012.9.7)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(85) 翻訳文提出日	平成26年5月9日(2014.5.9)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/054309	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(87) 国際公開番号	W02013/036869	(74) 代理人	100150500 弁理士 森本 靖
(87) 国際公開日	平成25年3月14日(2013.3.14)		
(31) 優先権主張番号	61/533, 133		
(32) 優先日	平成23年9月9日(2011.9.9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/656, 492		
(32) 優先日	平成24年6月6日(2012.6.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/656, 489		
(32) 優先日	平成24年6月6日(2012.6.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 造影剤の合成および使用のための組成物、方法およびシステム

(57) 【要約】

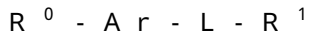
本発明は、造影剤の合成および使用のためのシステム、組成物および方法、または、その前駆体に関する。造影剤前駆体は本明細書に記載の方法を用いて造影剤に転換され得る。いくつかの場合において、造影剤は<sup>18</sup>Fが富化されている。いくつかの場合において、造影剤は、特にこれらに限定されないが、心臓、心血管系、心臓血管、脳および他の器官を含む被験者における関心領域の造影に用いられ得る。いくつかの実施形態においては、被験者の一部における灌流および神経支配ミスマッチの査定に係る方法および組成物が提供されている。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式：



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり、

R<sup>A1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

R<sup>0</sup>またはR<sup>1</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>90m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分である)

の化合物またはその塩であって；

10

20

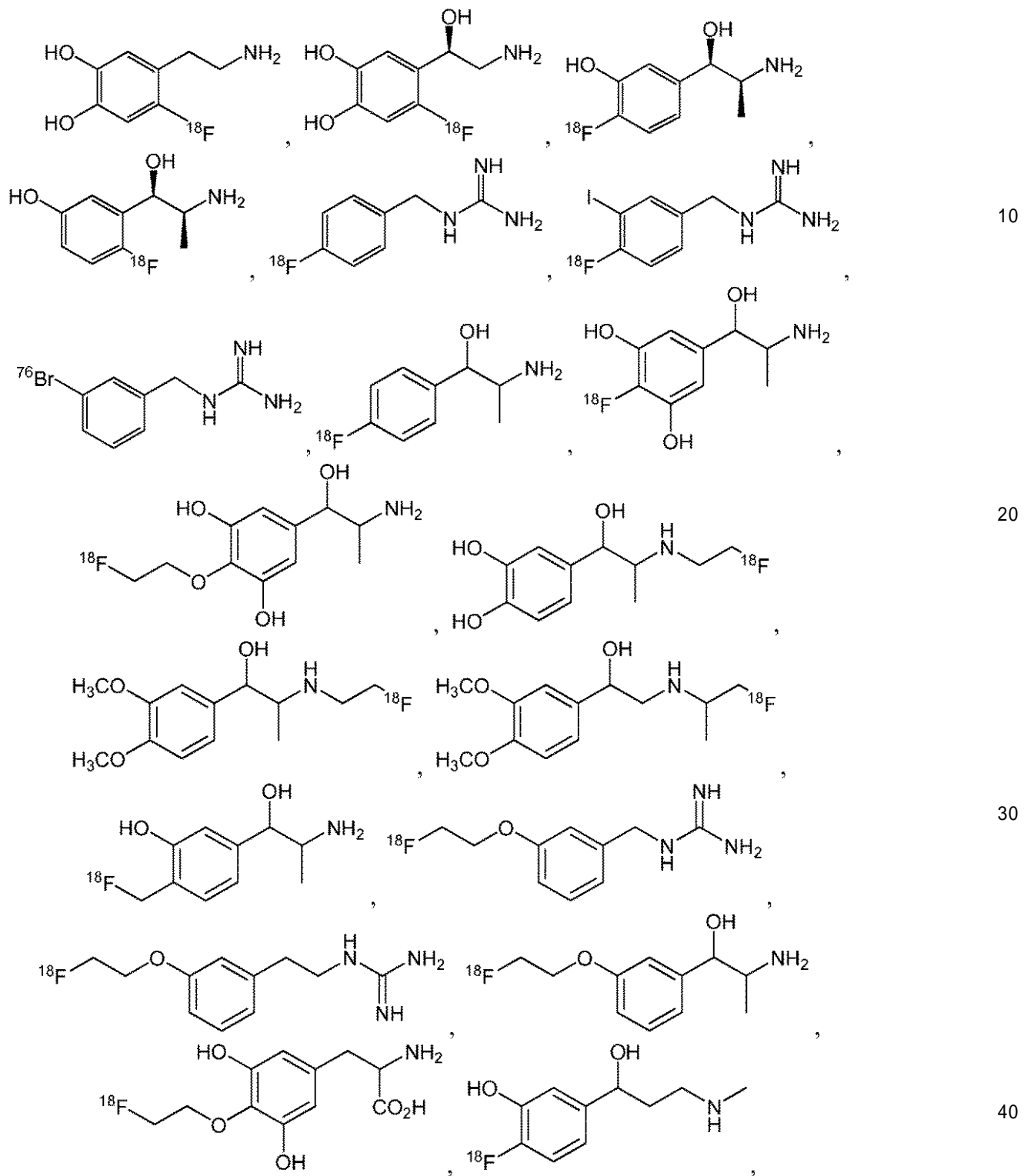
30

40

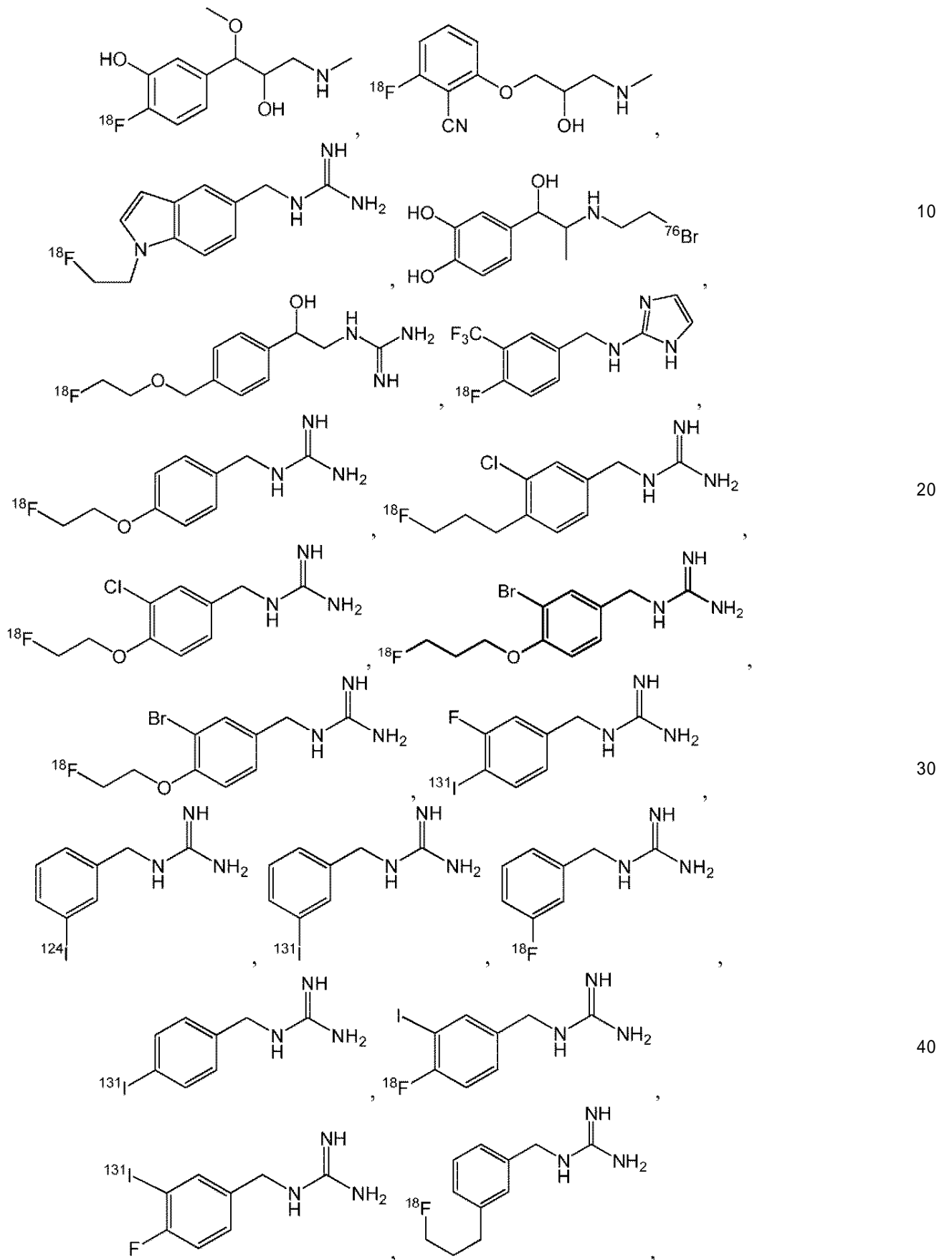
50

ただし、式：

【化 1】

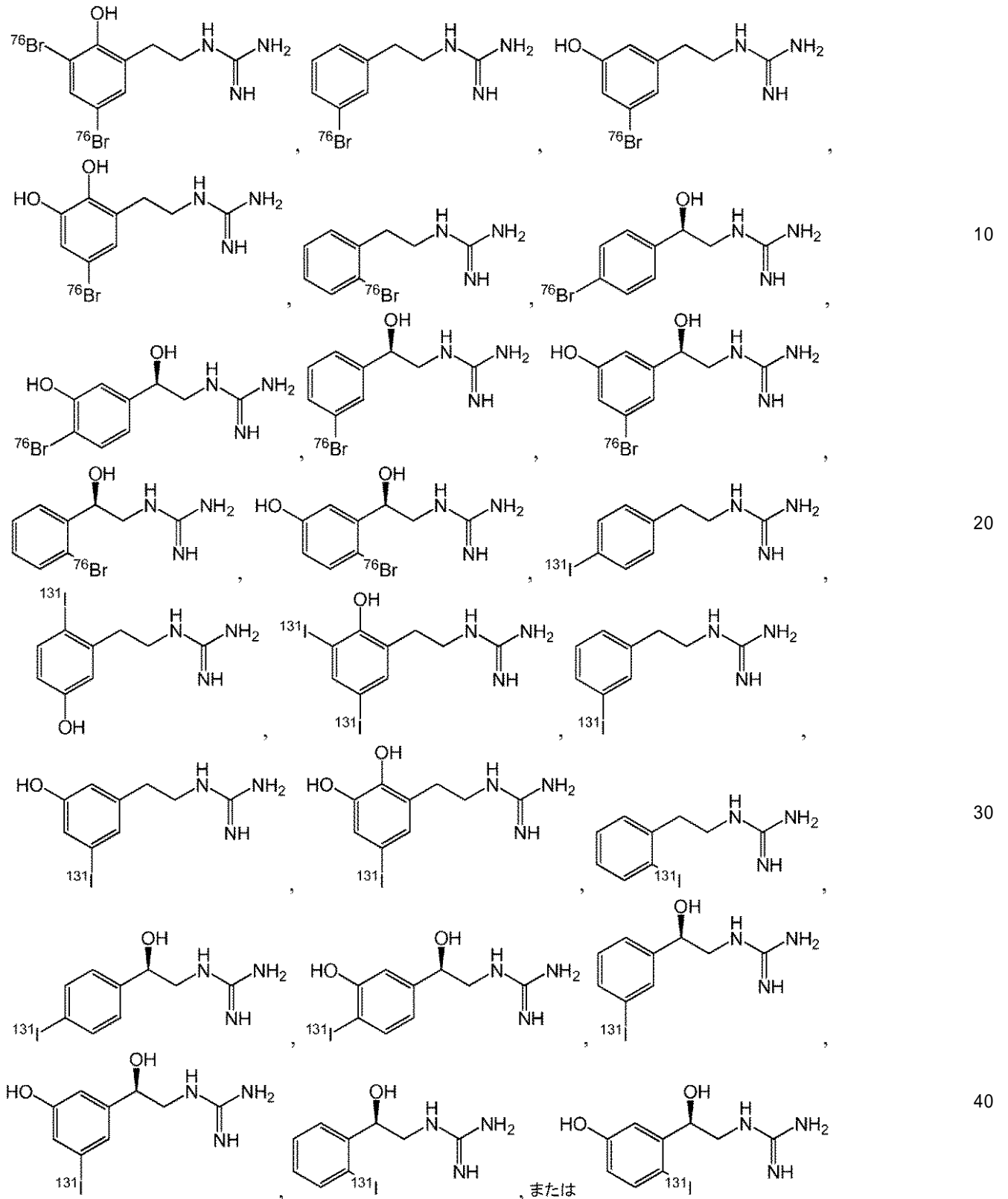


【化 2】





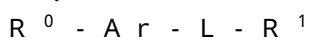
## 【化 4】



ではない、化合物またはその塩。

## 【請求項 2】

式：



(式中、

Ar は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは

非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリアルであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアル、任意により置換されているヘテロアリアル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>

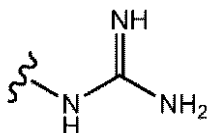
、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

R<sup>A1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアルまたは任意により置換されているヘテロアリアルであり；および、R<sup>A2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアル、任意により置換されているヘテロアリアルもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

R<sup>0</sup>またはR<sup>1</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Brおよび<sup>124</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されるか、または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Brおよび<sup>124</sup>Iからなる群から選択される造影成分である）の化合物またはその塩であって；

ただし、Arがフェニルである場合、Lが-CH<sub>2</sub>-である場合、R<sup>1</sup>が

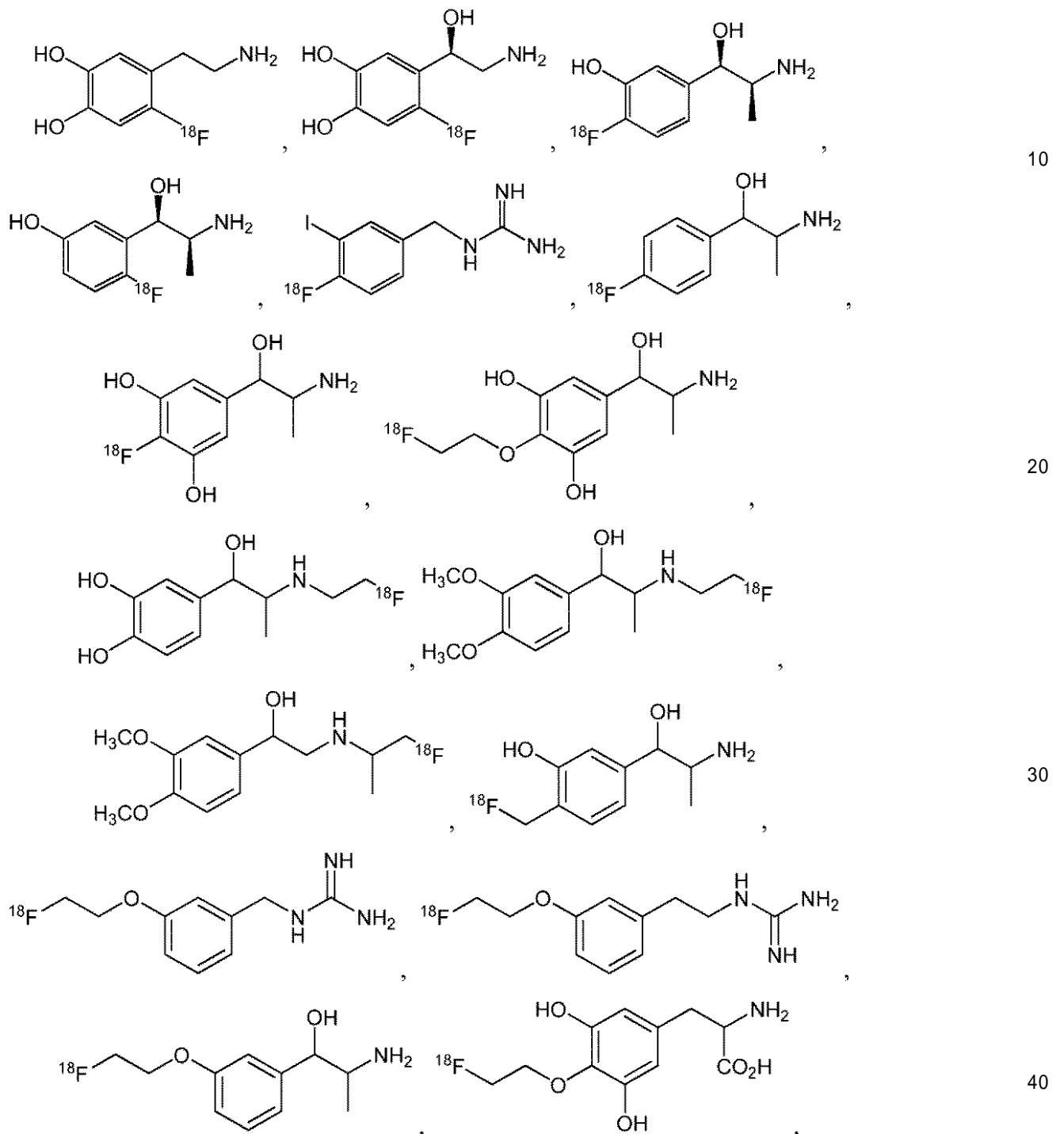
【化5】



である場合、および、 $R^0$  が、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$  および  $^{124}I$  からなる群から選択される造影成分である場合、 $A_r$  は置換されており；ならびに

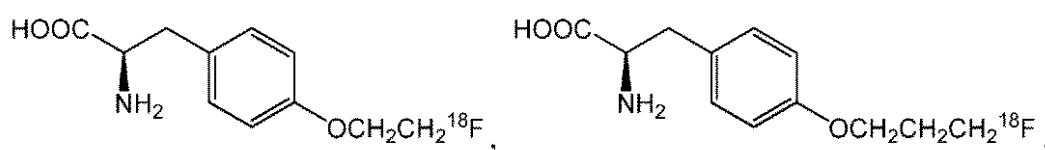
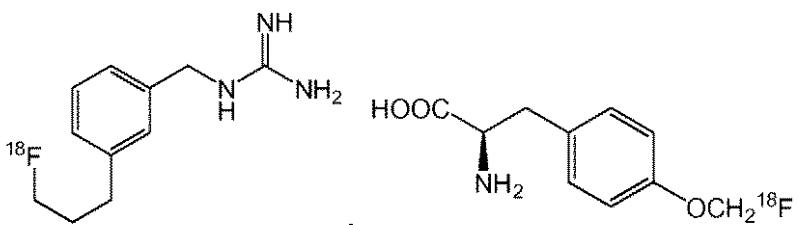
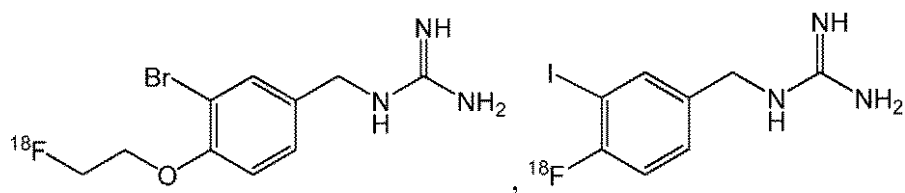
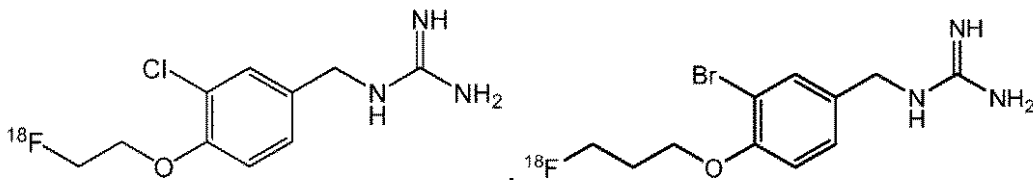
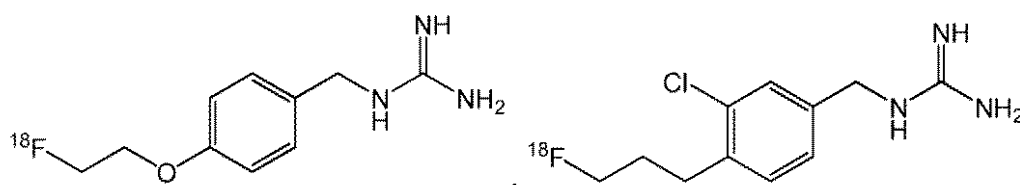
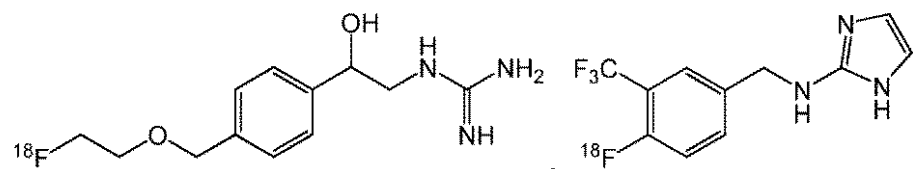
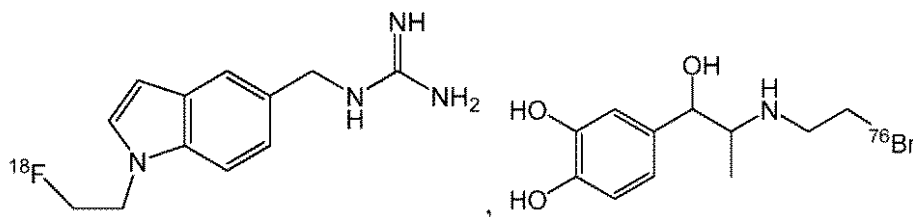
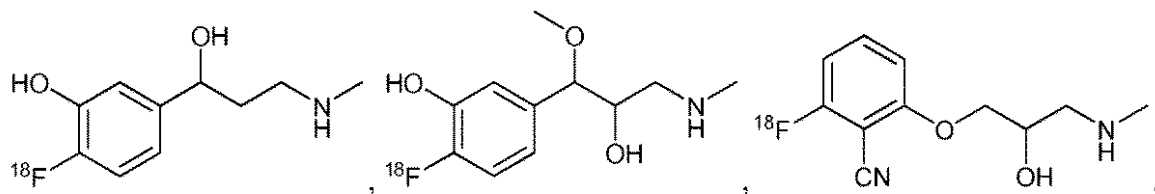
さらに、ただし、式：

【化6】





【化 7】



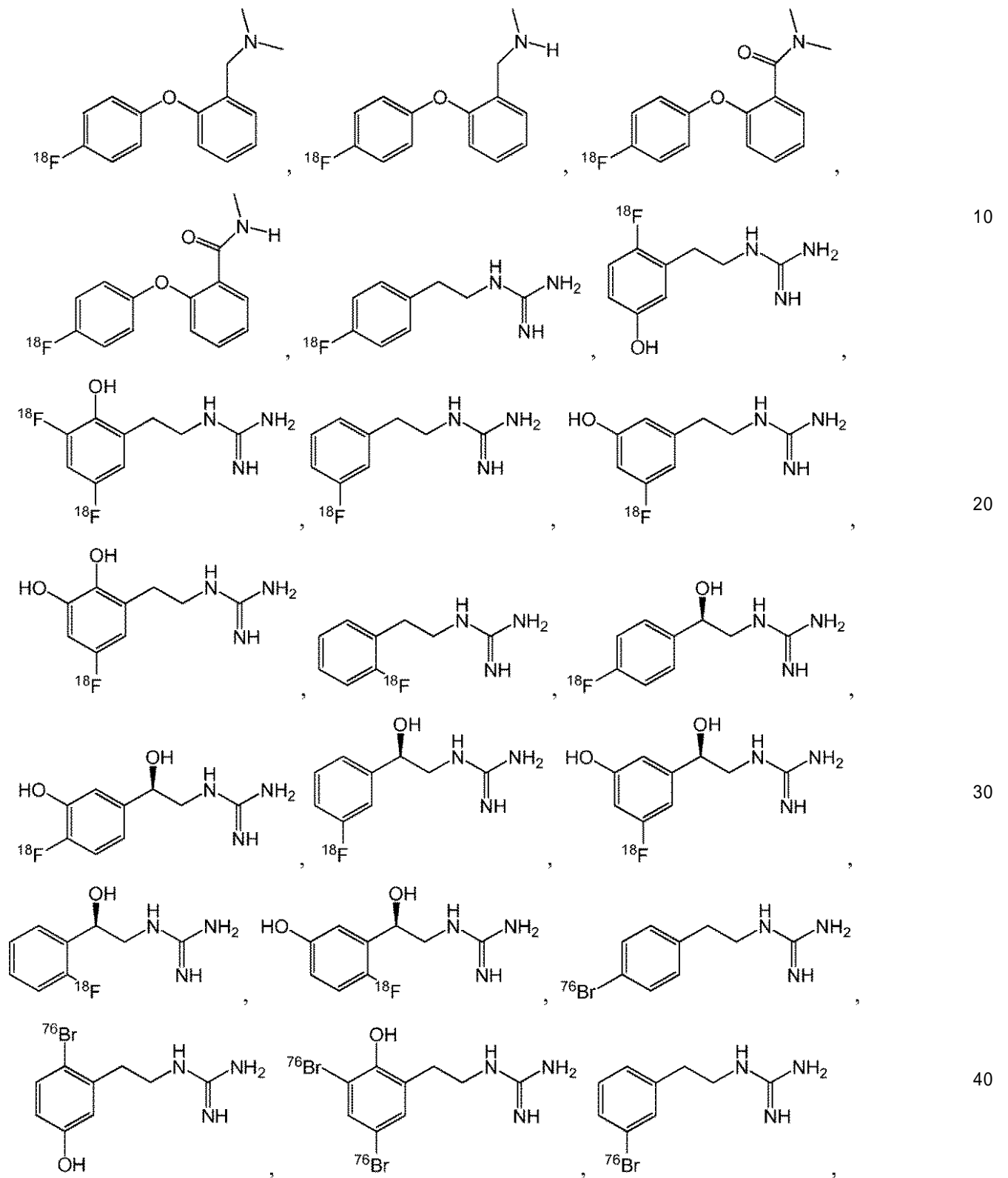
10

20

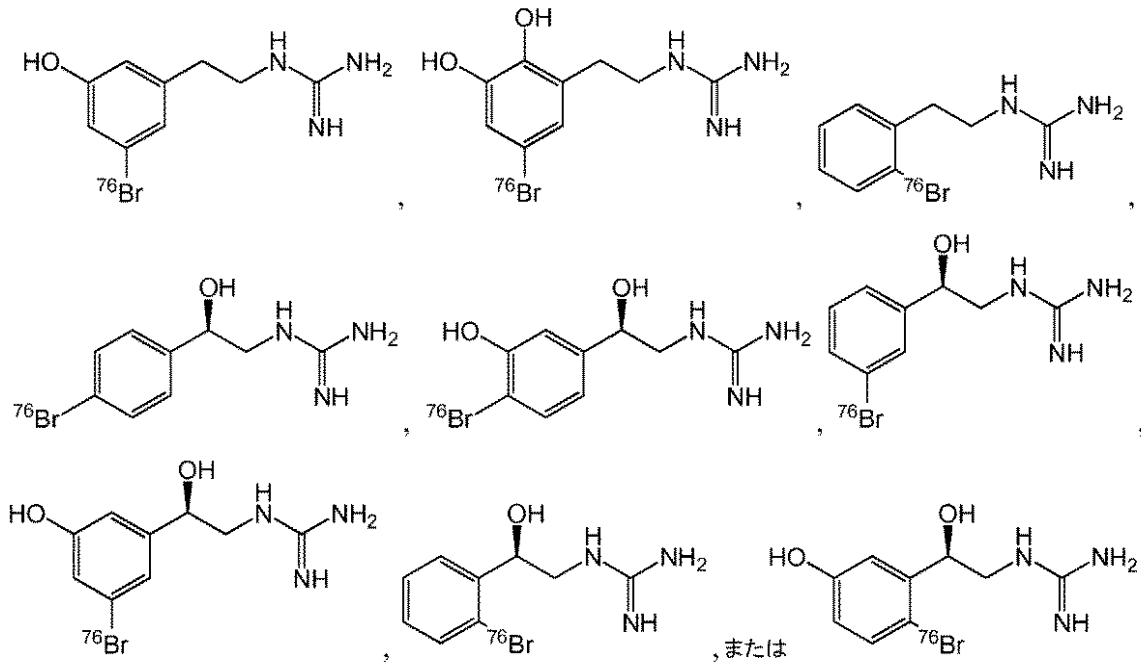
30

40

【化 8】



## 【化9】



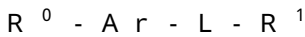
10

20

ではない、化合物またはその塩。

## 【請求項3】

式：



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

30

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、  
 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、  
 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、  
 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、  
 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、  
 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、  
 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、  
 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、  
 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、  
 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、  
 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)$

40

50

$SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

10

$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である)

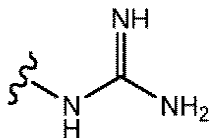
の化合物またはその塩であって；

ただし、 $Ar$ がフェニルである場合、 $R^0$ は $^{18}F$ ではなく；

20

さらに、 $Ar$ がフェニルである場合、 $L$ が $-CH_2-$ である場合、 $R^1$ が

【化10】

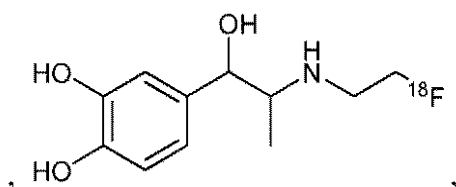


である場合、ならびに、 $R^0$ が $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である場合、 $Ar$ は置換されており；ならびに

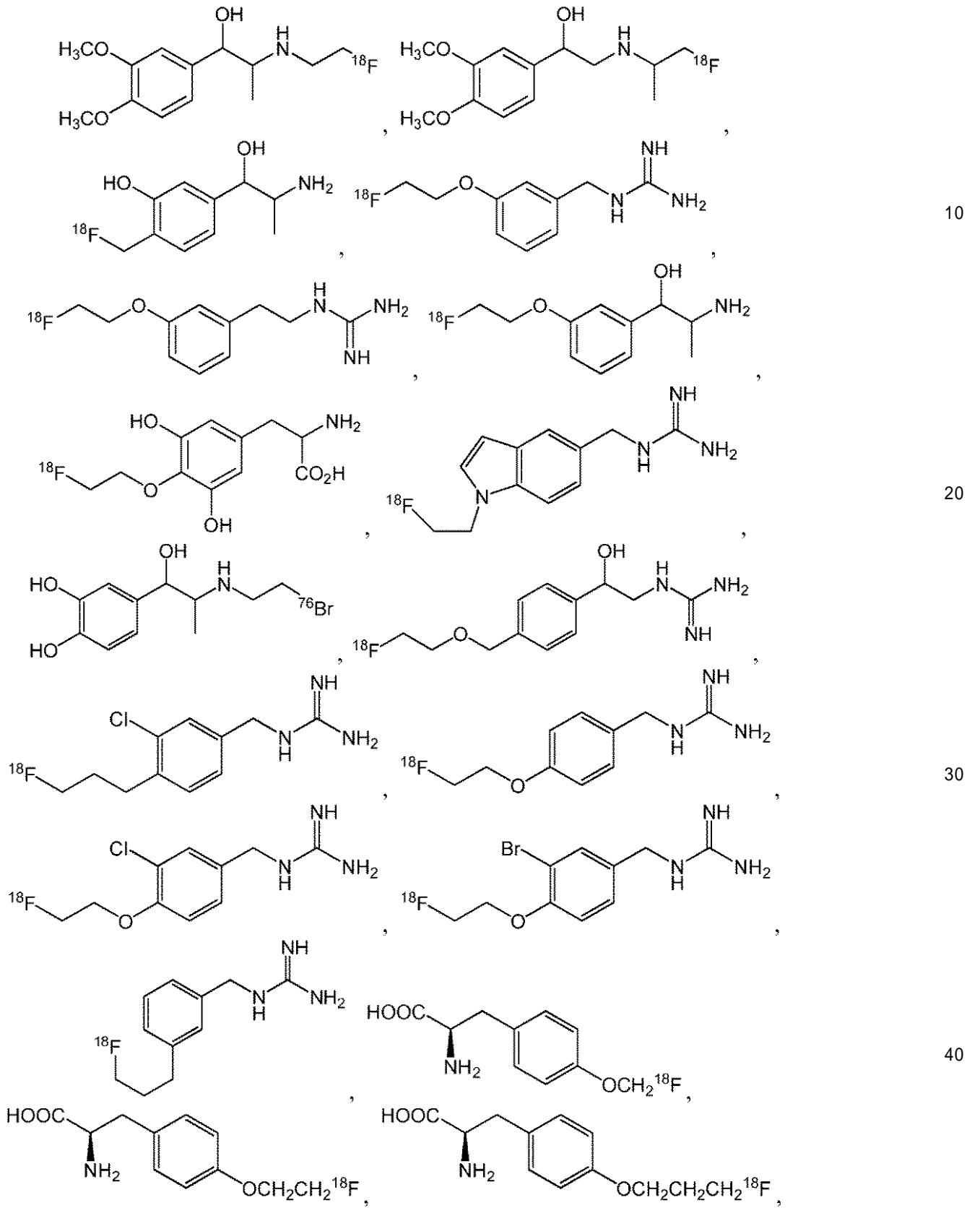
さらに、ただし、式：

30

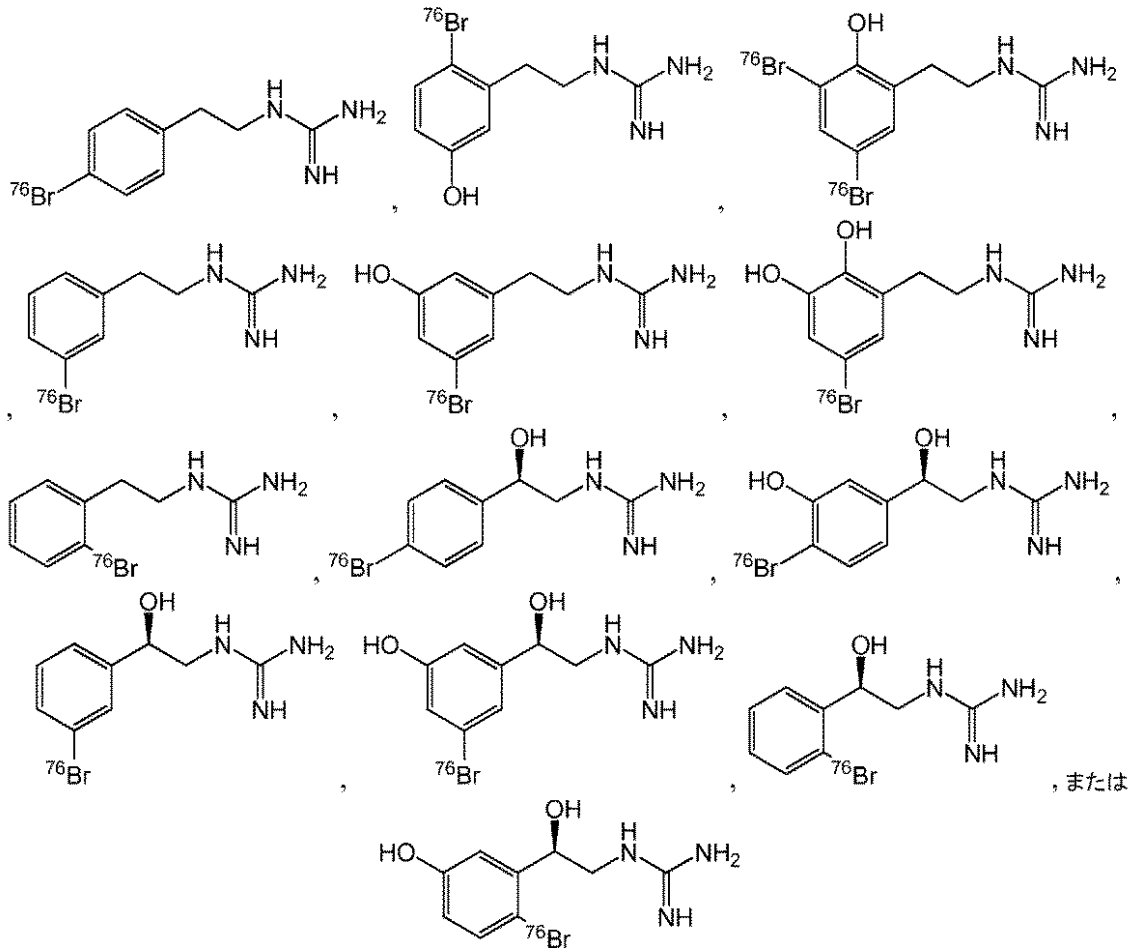
【化11】



【化 1 2】



## 【化 1 3】



10

20

ではない、化合物またはその塩。

## 【請求項 4】

式：



(式中、

Ar は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、

30

40

50

)  $N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

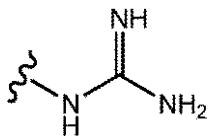
$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である)

の化合物またはその塩であって；

ただし、 $Ar$ がフェニルである場合、 $R^0$ は $^{18}F$ ではなく、

さらに、ただし、 $Ar$ がフェニルである場合、 $L$ が $-CH_2-$ である場合、 $R^1$ が

【化14】



である場合、ならびに、 $R^0$ が、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である場合、 $Ar$ は置換されており；

さらに、ただし、 $Ar$ がフェニルである場合、 $Ar$ は $OH$ で置換されておらず；ならびに

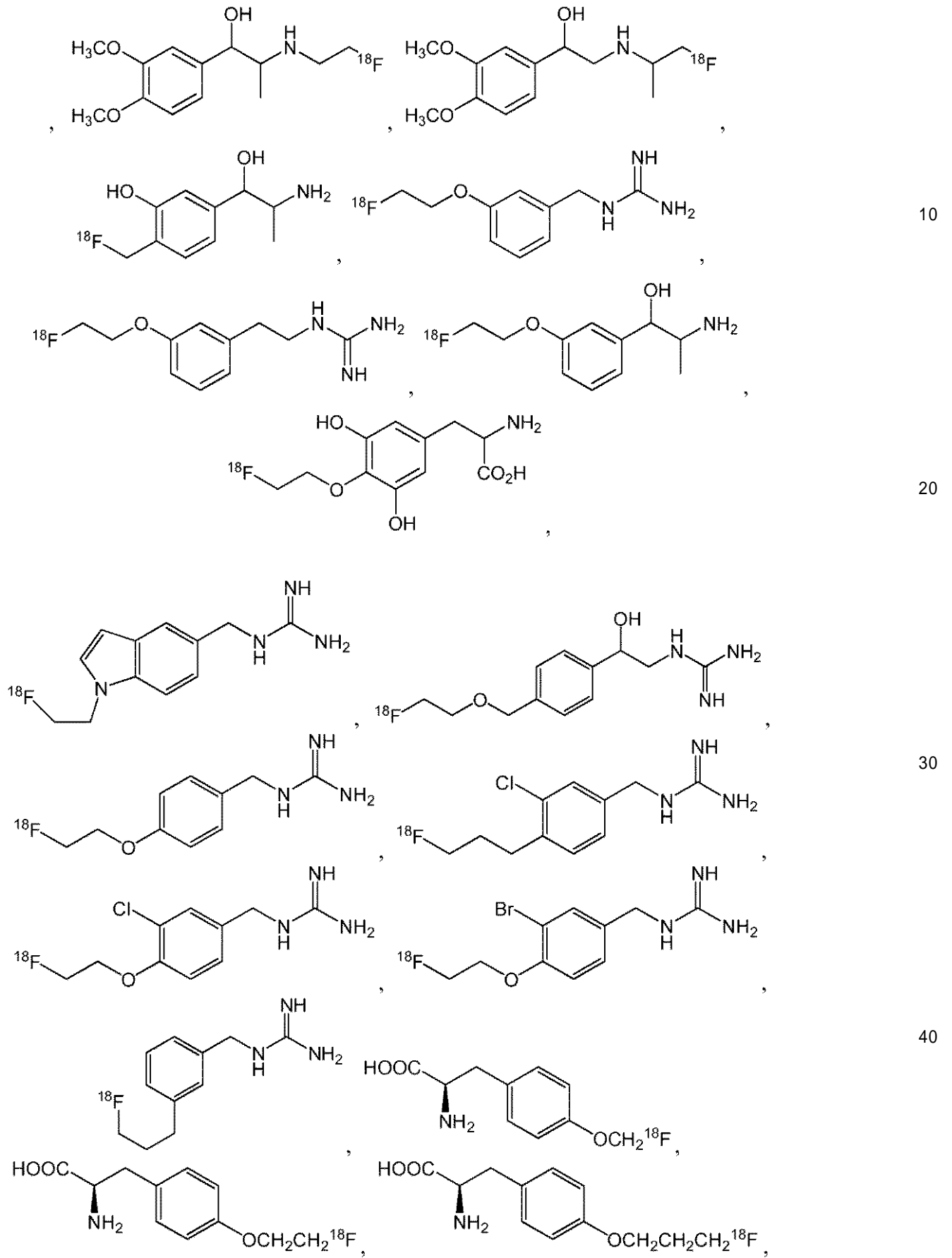
さらに、ただし、式：

10

20

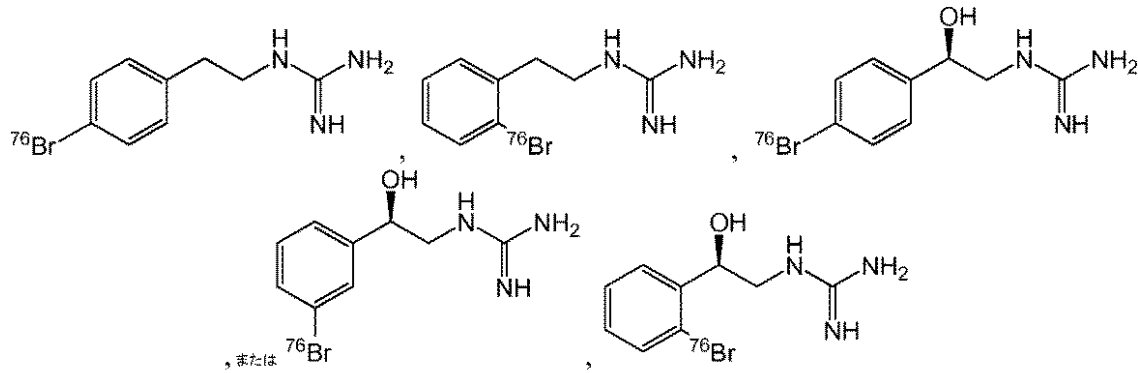
30

【化 15】





## 【化 16】



10

ではない、化合物またはその塩。

## 【請求項 5】

前記化合物が、ハライド、リン酸塩、水素リン酸塩、リン酸二水素塩、硫酸水素塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、メシレート（メタンスルホン酸）、トリフレート（トリフルオロメタンスルホン酸）、酒石酸塩、乳酸塩または安息香酸塩である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項 6】

$R^0$  が、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して  $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$  および  $^{111}In$  からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ 、および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R^0$  が、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$  および  $^{124}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して  $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$  および  $^{111}In$  からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$  および  $^{124}I$  からなる群から選択される造影成分である、請求項 2～4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 8】

$R^0$  が、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されている、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R^0$  が、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$  および  $^{124}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されている、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^0$  が  $^{18}F$  で置換されている、請求項 8 または 9 に記載の化合物。

40

## 【請求項 11】

$R^1$  が、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して  $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$  および  $^{111}In$  からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^1$  が、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$  および  $^{124}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して  $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$  および  $^{111}In$  からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$  お

50

よび<sup>1 2 4</sup>Iからなる群から選択される造影成分である、請求項2～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

R<sup>1</sup>が、<sup>1 8</sup>F、<sup>7 6</sup>Br、<sup>1 2 4</sup>Iおよび<sup>1 3 1</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されている、請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

R<sup>1</sup>が、<sup>1 8</sup>F、<sup>7 6</sup>Brおよび<sup>1 2 4</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されている、請求項12に記載の化合物。

【請求項15】

R<sup>1</sup>が<sup>1 8</sup>Fで置換されている、請求項13または14に記載の化合物。

10

【請求項16】

前記造影成分がArに直接的に結合していない、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

Arが水酸基で置換されたフェニルではない、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

Arが水酸基またはハロゲンで置換されたフェニルではない、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

Arがフェニルであり、および、R<sup>0</sup>が造影成分で置換されたアルキルである場合、Arは水酸基で置換されていない、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項20】

Arがフェニルであり、および、R<sup>0</sup>が造影成分で置換されたアルコキシである場合、Arは水酸基で置換されていない、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

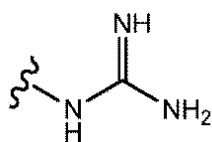
Arがフェニルであり、および、前記造影成分がArに直接的に結合している場合、Arは水酸基で置換されていないか、または、R<sup>0</sup>および-L-R<sup>1</sup>以外では置換されていない、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

Arがフェニルであり、Lが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が

30

【化17】



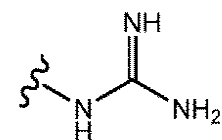
であり、R<sup>0</sup>が造影成分で置換されたアルコキシである場合、Arはハロゲンで置換されていない、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

Arがフェニルであり、R<sup>0</sup>が造影成分で置換されたアルコキシメチルであり、R<sup>1</sup>が

40

【化18】

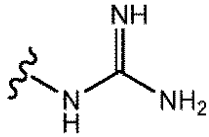


である場合、Lは-CH<sub>2</sub>-である、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

Arがフェニルであり、Lが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が

## 【化 19】

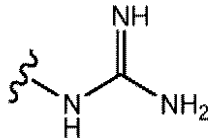


であり、 $R^0$  が造影成分で置換されたアルコキシもしくは造影成分で置換されたアルキルである場合、 $Ar$  はハロゲンで置換されていないか、または、 $R^0$  および  $-L-R^1$  以外では置換されていない、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 25】

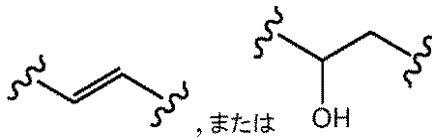
$Ar$  がフェニルであり、 $R^1$  が

## 【化 20】



であり、 $R^0$  が造影成分で置換されたアルコキシである場合、 $L$  は  $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、

## 【化 21】

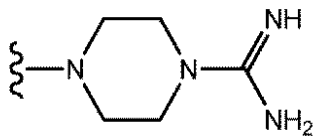


ではない、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 26】

$Ar$  がフェニルであり、 $L$  が結合である場合、 $R^1$  は

## 【化 22】

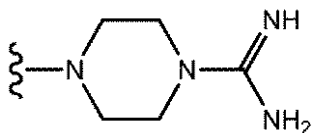


ではない、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 27】

$Ar$  がフェニルであり、 $L$  が結合であり、 $R^1$  が

## 【化 23】



である場合、 $R^0$  は、 $Ar$ 、造影成分で置換されたアルキル、造影成分で置換されたアルコキシアルキルまたは造影成分で置換されたアルコキシに直接的に結合した造影成分ではない、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 28】

$Ar$  が置換もしくは非置換のフェニルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 29】

$Ar$  がフェニルではない、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 30】

A r が置換もしくは非置換のナフチルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 31】

A r が置換もしくは非置換のピフェニルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 32】

A r が置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 33】

A r が置換もしくは非置換の単環式ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 34】

A r が置換もしくは非置換の二環式ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 35】

A r が置換もしくは非置換のベンゾオキサゾリルである、請求項 34 に記載の化合物。

## 【請求項 36】

A r が置換もしくは非置換のベンズイミダゾリルである、請求項 34 に記載の化合物。

## 【請求項 37】

A r が置換もしくは非置換のベンズチアゾリルである、請求項 34 に記載の化合物。

20

## 【請求項 38】

A r が置換もしくは非置換のインドリルである、請求項 34 に記載の化合物。

## 【請求項 39】

A r が置換もしくは非置換のキノリニルである、請求項 34 に記載の化合物。

## 【請求項 40】

A r が置換もしくは非置換のイソキノリニルである、請求項 34 に記載の化合物。

## 【請求項 41】

A r が置換もしくは非置換のクロマニルである、請求項 34 に記載の化合物。

## 【請求項 42】

A r が置換もしくは非置換のクロメニルである、請求項 34 に記載の化合物。

30

## 【請求項 43】

A r が置換もしくは非置換のベンゾフラニルである、請求項 34 に記載の化合物。

## 【請求項 44】

A r が置換もしくは非置換のベンズピラゾリルである、請求項 34 に記載の化合物。

## 【請求項 45】

L が結合である、請求項 1 ~ 16 および 28 ~ 44 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 46】

L が置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレンである、請求項 1 ~ 16 および 28 ~ 44 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 47】

L が置換もしくは非置換の環式もしくは非環式 C<sub>1</sub> - 6 アルキレンである、請求項 46 に記載の化合物。

## 【請求項 48】

L が非置換の非環式 C<sub>1</sub> - 6 アルキレンである、請求項 47 に記載の化合物。

## 【請求項 49】

L が置換されている非環式 C<sub>1</sub> - 6 アルキレンである、請求項 47 に記載の化合物。

## 【請求項 50】

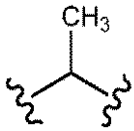
L が -CH<sub>2</sub>- である、請求項 48 に記載の化合物。

## 【請求項 51】

50

Lが

【化24】

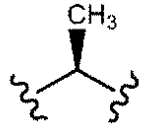


である、請求項49に記載の化合物。

【請求項52】

Lが

【化25】

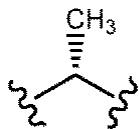


である、請求項49に記載の化合物。

【請求項53】

Lが

【化26】



である、請求項49に記載の化合物。

【請求項54】

Lが  $-CH_2CH_2-$  である、請求項48に記載の化合物。

【請求項55】

Lが  $-CH_2CH_2CH_2-$  である、請求項48に記載の化合物。

【請求項56】

Lが、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式  $C_{1-6}$  アルケニレンである、請求項1~16および28~44のいずれか一項に記載の化合物。

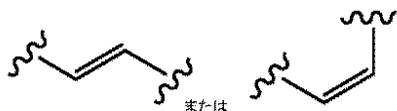
【請求項57】

Lが  $-CH=CH-$  である、請求項56に記載の化合物。

【請求項58】

Lが、

【化27】



である、請求項56に記載の化合物。

【請求項59】

Lが、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族である、請求項1~16および28~44のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項60】

Lが、 $-OCH_2-$  または  $-CH_2O-$  である、請求項59に記載の化合物。

【請求項61】

Lが、 $-OCH_2CH_2-$  または  $-CH_2CH_2O-$  である、請求項59に記載の化合物。

10

20

30

40

50

物。

【請求項 6 2】

L が、 $-NHCH_2-$  または  $-CH_2NH-$  である、請求項 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

L が、 $-NHCH_2CH_2-$  または  $-CH_2CH_2NH-$  である、請求項 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

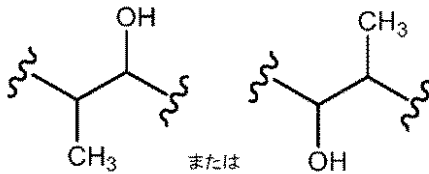
L が、 $-CH=N-$  または  $-N=CH-$  である、請求項 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

L が、

10

【化 2 8】



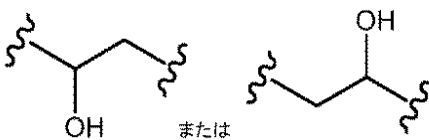
である、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

L が、

20

【化 2 9】



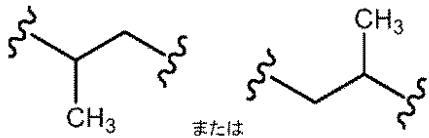
である、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

L が、

30

【化 3 0】



である、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

L が、 $-CH_2CH_2CH_2-$  である、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

L が、0 ~ 6 個の原子の範囲の長さである、請求項 1 ~ 1 6、2 8 ~ 4 4、4 6 ~ 4 9、5 6 および 5 9 のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項 7 0】

L が、0 ~ 3 個の原子の範囲の長さである、請求項 1 ~ 1 6、2 8 ~ 4 4、4 6 ~ 4 9、5 6 および 5 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 1】

L が、0 ~ 2 個の原子の範囲の長さである、請求項 1 ~ 1 6、2 8 ~ 4 4、4 6 ~ 4 9、5 6 および 5 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

$R^1$  が、 $-N(R^A)_2$ 、ヘテロアリアル、複素環式、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH$   
 $C(=NH)NH_2$ 、 $-NR^A C(=NR^A)N(R^A)_2$ ； $-NHC(=NH)NHR$  50

<sup>A</sup> もしくは -NHC(=NH)N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub> であって、式中、R<sup>A</sup> の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換・非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、または、2つのR<sup>A</sup>基が結合されて任意により置換されている複素環を形成していてもよい、請求項1～16、28～44および45～71のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項73】

R<sup>1</sup>が、非芳香族である環式の置換もしくは非置換窒素含有部分である、請求項72に記載の化合物。

10

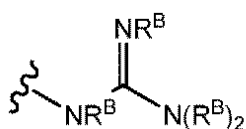
【請求項74】

R<sup>1</sup>が -NHC(=NH)NH<sub>2</sub> である、請求項72に記載の化合物。

【請求項75】

R<sup>1</sup>が

【化31】



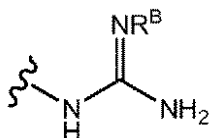
20

(式中、R<sup>B</sup>の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つのR<sup>B</sup>が水素である)である、請求項72に記載の化合物。

【請求項76】

R<sup>1</sup>が

【化32】



30

(式中、R<sup>B</sup>は水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基である)である、請求項72に記載の化合物。

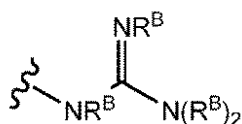
【請求項77】

R<sup>1</sup>が -NHC(=NH)NH<sub>2</sub> ではない、請求項1～16、28～44および45～71のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項78】

R<sup>1</sup>が

【化33】



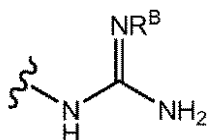
40

(式中、R<sup>B</sup>の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つのR<sup>B</sup>が水素である)ではない、請求項72に記載の化合物。

【請求項79】

R<sup>1</sup>が

【化 3 4】



(式中、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基である) ではない、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 0】

$R^1$  が  $-NH_2$  である、請求項 7 2 に記載の化合物。

10

【請求項 8 1】

$R^1$  が  $-NHR^A$  である、請求項 7 2 に記載の化合物。

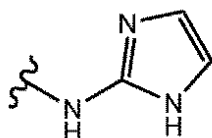
【請求項 8 2】

$R^1$  が、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$  または  $-NHCH_2CH_2CH_3$  である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 3】

$R^1$  が

【化 3 5】



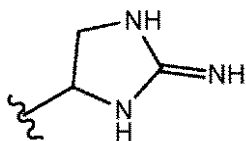
20

である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

$R^1$  が

【化 3 6】



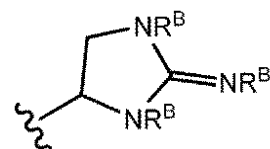
30

である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

$R^1$  が

【化 3 7】



40

(式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも 2 つの  $R^B$  は水素である)

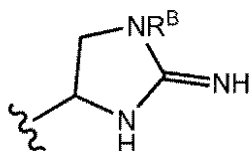
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 6】

$R^1$  が



【化 3 8】



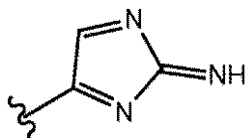
(式中、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基である) である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 7】

 $R^1$  が

10

【化 3 9】



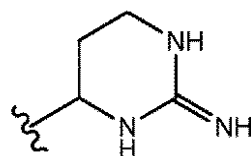
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 8】

 $R^1$  が

20

【化 4 0】



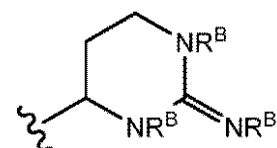
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 9】

 $R^1$  が

30

【化 4 1】



(式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または窒素保護基であるが、ただし、少なくとも 2 つの  $R^B$  は水素である)

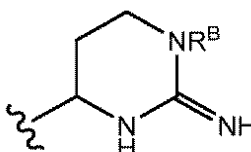
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 0】

 $R^1$  が

40

【化 4 2】

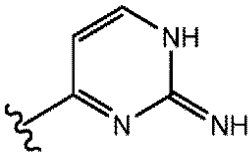


(式中、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基である) である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 1】

50

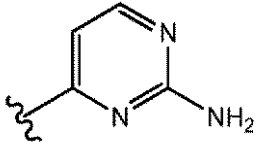
R<sup>1</sup> が  
【化 4 3】



である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 2】

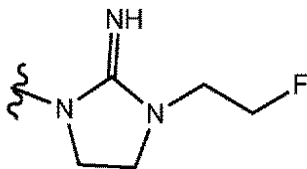
R<sup>1</sup> が  
【化 4 4】



である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 3】

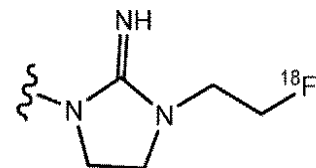
R<sup>1</sup> が  
【化 4 5】



である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 4】

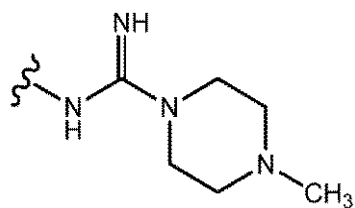
R<sup>1</sup> が  
【化 4 6】



である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 5】

R<sup>1</sup> が  
【化 4 7】



である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 6】

R<sup>1</sup> が

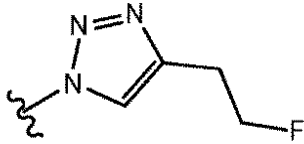
10

20

30

40

【化 4 8】



である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 7】

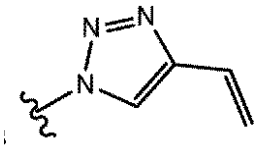
F が  $^{18}\text{F}$  が富化されている、請求項 9 6 に記載の化合物。

【請求項 9 8】

R<sup>1</sup> が

10

【化 4 9】



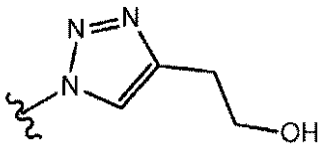
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 9】

R<sup>1</sup> が

20

【化 5 0】



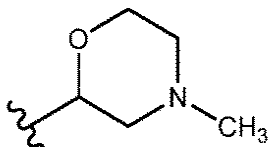
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

R<sup>1</sup> が

30

【化 5 1】

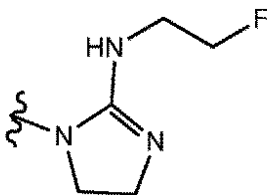


である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

R<sup>1</sup> が

【化 5 2】



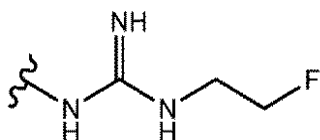
40

である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

R<sup>1</sup> が

【化 5 3】



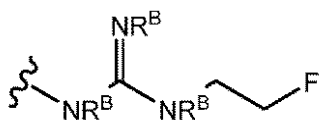
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 3】

R<sup>1</sup> が

【化 5 4】

10



(式中、R<sup>B</sup> の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも 2 つの R<sup>B</sup> は水素である)

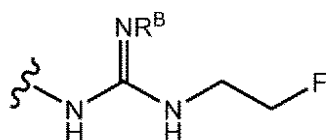
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

R<sup>1</sup> が

【化 5 5】

20



(式中、R<sup>B</sup> は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である)

である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 5】

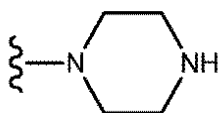
F が <sup>18</sup>F が富化されている、請求項 1 0 1 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 6】

30

R<sup>1</sup> が

【化 5 6】



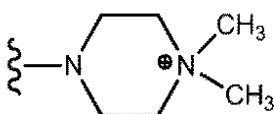
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 7】

R<sup>1</sup> が

【化 5 7】

40

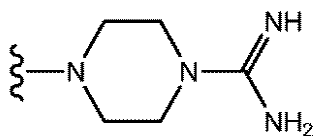


である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 8】

R<sup>1</sup> が

【化 5 8】



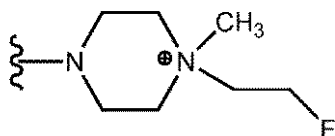
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0 9】

R<sup>1</sup> が

【化 5 9】

10



である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 0】

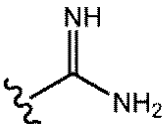
F が <sup>18</sup>F が置換されている、請求項 1 0 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1 1】

R<sup>1</sup> が

20

【化 6 0】



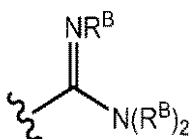
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 2】

R<sup>1</sup> が

【化 6 1】

30



(式中、R<sup>B</sup> の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、少なくとも 2 つの R<sup>B</sup> は水素である)

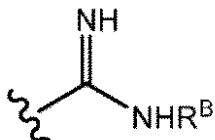
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 3】

R<sup>1</sup> が

【化 6 2】

40



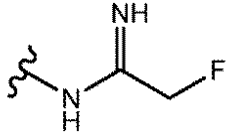
(式中、R<sup>B</sup> は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である)

である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 4】

R<sup>1</sup> が

【化 6 3】



である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

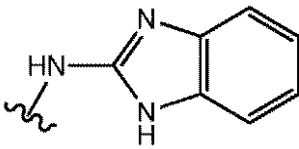
F が  $^{18}\text{F}$  が富化されている、請求項 1 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 1 6】

R<sup>1</sup> が

10

【化 6 4】



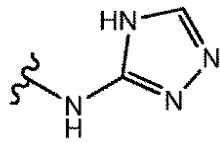
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 7】

R<sup>1</sup> が

20

【化 6 5】

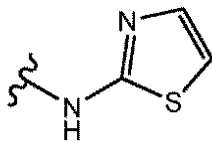


である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 8】

R<sup>1</sup> が

【化 6 6】



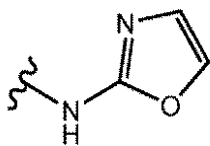
30

である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 9】

R<sup>1</sup> が

【化 6 7】



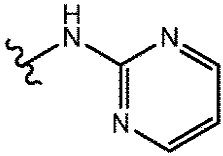
40

である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 2 0】

R<sup>1</sup> が

【化 6 8】



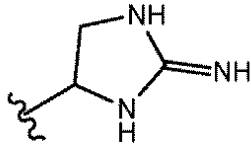
である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

L が結合であり；ならびに、R<sup>1</sup> が

【化 6 9】

10



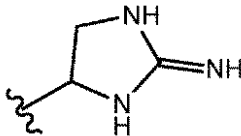
である、請求項 1 ~ 1 6 および 2 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

L が結合であり；Ar がフェニルであり；ならびに、R<sup>1</sup> が

【化 7 0】

20



である場合、Ar は R<sup>0</sup> および - L - R<sup>1</sup> に加えて少なくとも 1 つの他の基で置換されている、請求項 1 2 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2 3】

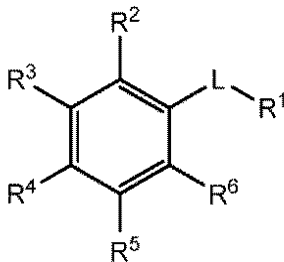
L が - CH<sub>2</sub> - であり；ならびに、R<sup>1</sup> が - NHC(=NH)NH<sub>2</sub> である、請求項 1 ~ 1 6 および 2 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2 4】

式：

【化 7 1】

30



(式中、

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

40

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup> ~ R<sup>6</sup> の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、- OR<sup>A 1</sup>、- N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、- SR<sup>A 1</sup>、- C(=O)R<sup>A 1</sup>、- C(=O)OR<sup>A 1</sup>、- C(=O)SR<sup>A 1</sup>、- C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、- OC(=O)R<sup>A 1</sup>、- OC(=O)OR<sup>A 1</sup>、- OC(=O)SR<sup>A 1</sup>、- OC(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、- NR<sup>A 2</sup>C(=O)R<sup>A 2</sup>、- NR<sup>A 2</sup>C(=O)OR<sup>A 1</sup>、- NR<sup>A 2</sup>C(=O)SR<sup>A 1</sup>、- NR<sup>A 2</sup>

50

$C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ もしくは $-NO_2$ であるか；または、隣接する $R^2 \sim R^6$ のいずれか2つは結合して任意により置換もしくは非置換の炭素環、複素環、アリールまたはヘテロアリール環を形成し；

10

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

20

$R^1 \sim R^6$ の1つ以上は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；

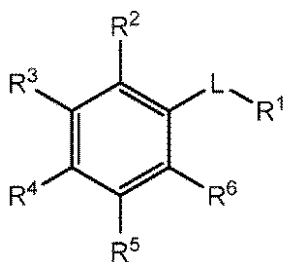
30

の請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項125】

式：

【化72】



40

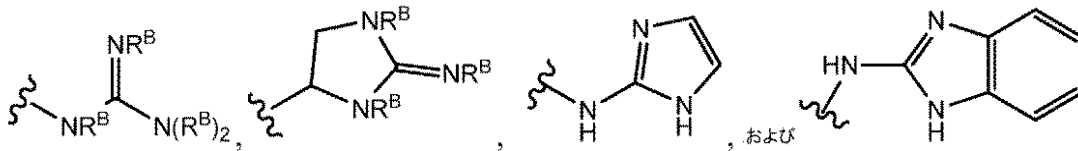
(式中、

$L$ は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^1$ は：



## 【化 7 3】



(式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つの  $R^B$  は水素である) からなる群から選択され;

$R^2$  および  $R^6$  は水素であり;

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、  
 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、  
 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、  
 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、  
 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、  
 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、  
 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、  
 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、  
 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、  
 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、  
 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、  
 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、  
 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ もしくは $-NO_2$ であるか; または、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  のいずれか2つは結合して任意により置換もしくは非置換の炭素環、複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成しており;

$R^{A1}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり; および、 $R^{A2}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの  $R^{A2}$  基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており; ならびに

式中、 $R^4$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$  および  $^{124}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか; または、キレート剤を介して  $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$  および  $^{111}In$  からなる群から選択される造影成分と会合しているか; または、 $^{124}I$  である)

の化合物またはその塩であって、

10

20

30

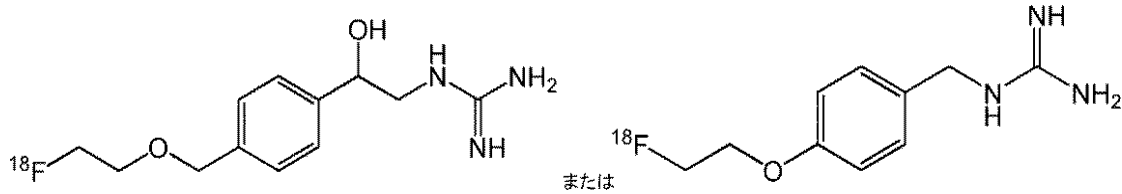
40

50

ただし、 $R^3$  または  $R^5$  の一方が  $Cl$ 、 $Br$  または  $CF_3$  である場合、 $R^3$  または  $R^5$  の他方は  $H$  ではなく；ならびに

ただし、式：

【化 7 4】



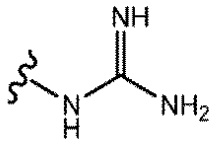
10

のものではない化合物。

【請求項 1 2 6】

$R^1$  が

【化 7 5】

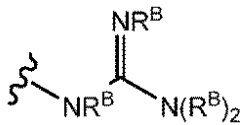


である、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

$R^1$  が

【化 7 6】



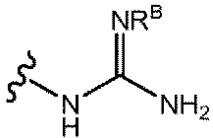
(式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも 2 つの  $R^B$  は水素である)

である、請求項 1 2 4 または 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2 8】

$R^1$  が

【化 7 7】



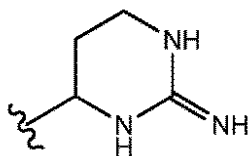
(式中、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である)

である、請求項 1 2 4 または 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2 9】

$R^1$  が

【化 7 8】



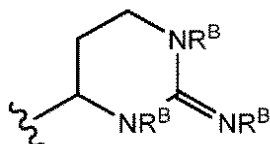
である、請求項 1 2 4 または 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3 0】

$R^1$  が

40

【化 7 9】



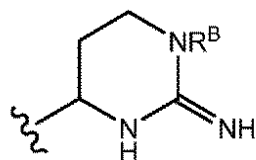
(式中、R<sup>B</sup>の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つのR<sup>B</sup>は水素である)  
 である、請求項124または125に記載の化合物。

【請求項131】

R<sup>1</sup>が

10

【化 8 0】



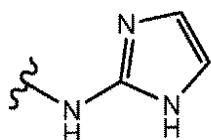
(式中、R<sup>B</sup>は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である)  
 である、請求項124または125に記載の化合物。

【請求項132】

R<sup>1</sup>が

20

【化 8 1】



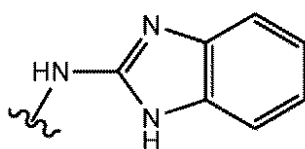
である、請求項124または125に記載の化合物。

【請求項133】

R<sup>1</sup>が

30

【化 8 2】



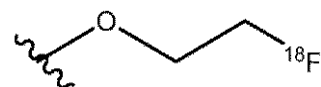
である、請求項124または125に記載の化合物。

【請求項134】

R<sup>4</sup>が

40

【化 8 3】



である、請求項124または125に記載の化合物。

【請求項135】

R<sup>4</sup>が、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分である、請求項1

50

24に記載の化合物。

【請求項136】

R<sup>4</sup>が、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されている、請求項135に記載の化合物。

【請求項137】

R<sup>4</sup>が<sup>18</sup>Fで置換されている、請求項136に記載の化合物。

【請求項138】

R<sup>4</sup>がハロゲンである、請求項124に記載の化合物。

【請求項139】

R<sup>4</sup>がフッ素である、請求項138に記載の化合物。

10

【請求項140】

R<sup>4</sup>が<sup>18</sup>Fで同位体的に富化されている、請求項139に記載の化合物。

【請求項141】

R<sup>4</sup>がC<sub>1</sub>~6アルキルである、請求項124~137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項142】

R<sup>4</sup>が前記造影成分で置換されたアルキルである、請求項124~137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項143】

R<sup>4</sup>が、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Fまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Fである、請求項142に記載の化合物。

20

【請求項144】

R<sup>4</sup>が前記造影成分で置換されたアルコキシである、請求項125~133および135~137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項145】

R<sup>4</sup>が、-OCH<sub>2</sub>F、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Fまたは-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Fである、請求項144のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項146】

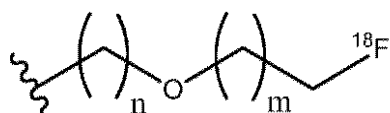
R<sup>4</sup>が前記造影成分で置換されたアルコシアルキルである、請求項125~133および135~137のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項147】

R<sup>4</sup>が式：

【化84】



(式中、nは0以上6以下の整数であり；ならびに、mは0以上6以下の整数である)のものである、請求項146に記載の化合物。

【請求項148】

R<sup>4</sup>が前記造影成分で置換されたアルコシメチルである、請求項146に記載の化合物。

40

【請求項149】

R<sup>4</sup>が、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Fまたは-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Fである、請求項148に記載の化合物。

【請求項150】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のすべてが水素である、請求項125~133および135~137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項151】

50

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の少なくとも1つが水素ではない、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項152】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の少なくとも2つが水素ではない、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項153】

R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のすべてが水素である、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項154】

R<sup>2</sup>およびR<sup>6</sup>が共に水素である、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項155】

R<sup>3</sup>が水素である、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項156】

R<sup>3</sup>がハロゲンである、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項157】

R<sup>3</sup>がフッ素である、請求項156に記載の化合物。

【請求項158】 20

R<sup>3</sup>が塩素である、請求項156に記載の化合物。

【請求項159】

R<sup>3</sup>が臭素である、請求項156に記載の化合物。

【請求項160】

R<sup>3</sup>がヨウ素である、請求項156に記載の化合物。

【請求項161】

R<sup>3</sup>が-CF<sub>3</sub>である、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項162】

R<sup>3</sup>がアルコキシである、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項163】

R<sup>3</sup>がアルコキシで置換されている、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項164】

R<sup>3</sup>が-OCH<sub>3</sub>である、請求項162に記載の化合物。

【請求項165】

R<sup>3</sup>がOHである、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項166】 40

R<sup>3</sup>がC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項167】

R<sup>3</sup>が-CH<sub>3</sub>である、請求項166に記載の化合物。

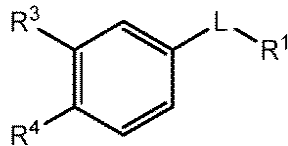
【請求項168】

R<sup>3</sup>が-CNである、請求項125～133および135～137のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項169】

式：

## 【化 8 5】



(式中、

Lは、結合；置換もしくは非置換のアルキレン；置換もしくは非置換のアルケニレン；または、置換もしくは非置換のヘテロアルキレンであり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>または-CNであり；

R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>または-CNであり；

R<sup>A1</sup>の各出現は、独立して、水素もしくは任意により置換されているアルキルであり；ならびに、R<sup>A2</sup>の各出現は、独立して、水素もしくは任意により置換されているアルキルであるか、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

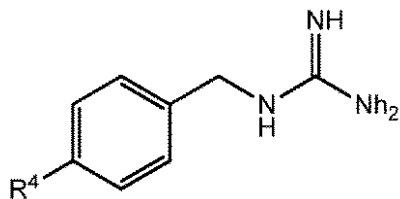
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の1つ以上は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>99m</sup>Tc、<sup>53</sup>Gdおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>99m</sup>Tc、<sup>53</sup>Gdおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分である)

の請求項124に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項170】

式：

## 【化 8 6】

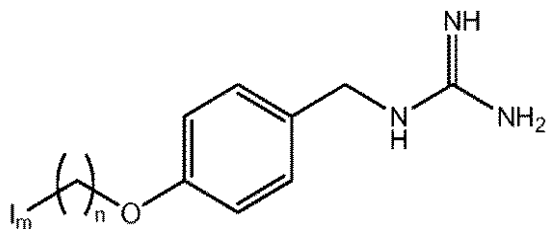


の請求項124に記載の化合物。

## 【請求項171】

式：

## 【化 8 7】



(式中、

nは1以上6以下の整数であり、ならびに

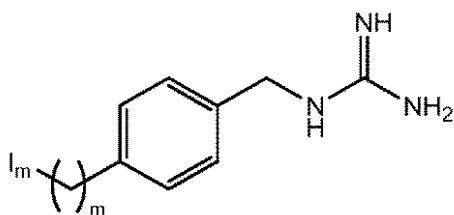
I<sub>m</sub>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分である)

の請求項124に記載の化合物。

【請求項 172】

式：

【化 88】



(式中、

m は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

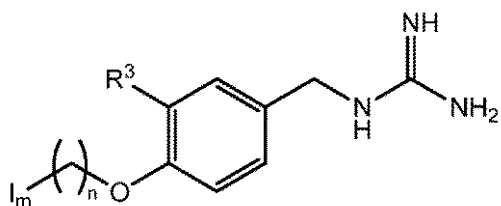
I<sub>m</sub> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分である)

の請求項 124 に記載の化合物。

【請求項 173】

式：

【化 89】



(式中、

n は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

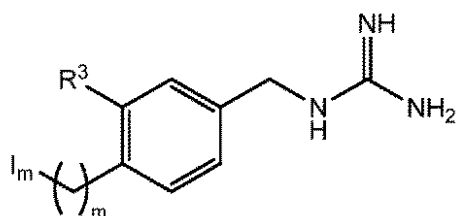
I<sub>m</sub> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分である)

の請求項 124 に記載の化合物。

【請求項 174】

式：

【化 90】



(式中、

m は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

I<sub>m</sub> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分である)

の請求項 124 に記載の化合物。

【請求項 175】

式：

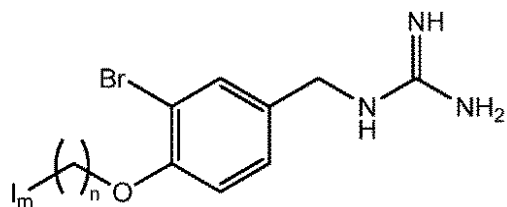
10

20

30

40

## 【化 9 1】



(式中、

n は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

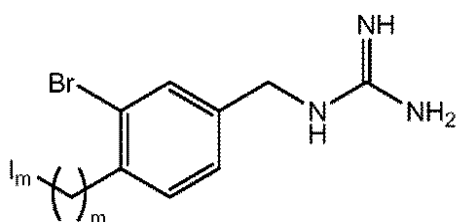
I<sub>m</sub> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分である) 10

の請求項 124 に記載の化合物。

## 【請求項 176】

式：

## 【化 9 2】



(式中、

m は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

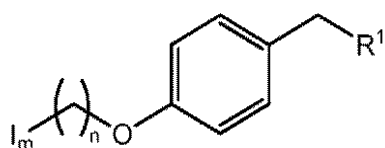
I<sub>m</sub> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分である) 20

の請求項 124 に記載の化合物。

## 【請求項 177】

式：

## 【化 9 3】



(式中、

n は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

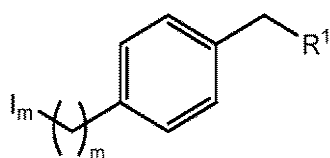
I<sub>m</sub> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分である) 30

の請求項 124 に記載の化合物。

## 【請求項 178】

式：

## 【化 9 4】



(式中、

m は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

50



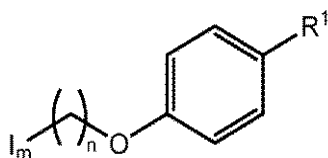
$I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である)

の請求項 124 に記載の化合物。

【請求項 179】

式：

【化 95】



10

(式中、

$n$  は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

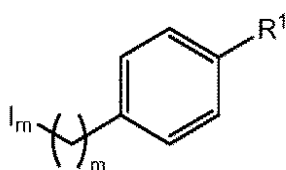
$I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である)

の請求項 124 に記載の化合物。

【請求項 180】

式：

【化 96】



20

(式中、

$m$  は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

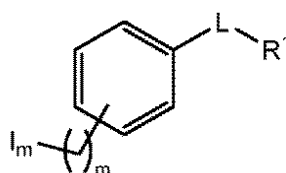
$I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である)

の請求項 124 に記載の化合物。

【請求項 181】

式：

【化 97】



30

(式中、

$m$  は 1 以上 6 以下の整数であり、ならびに

$I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である)

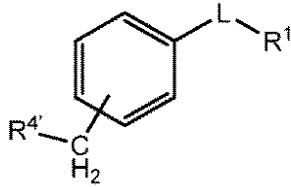
の請求項 124 に記載の化合物。

【請求項 182】

式：

40

## 【化 9 8】



(式中、

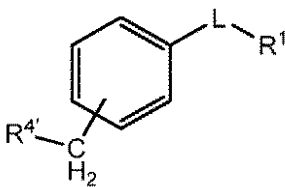
$I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である)

の請求項 124 に記載の化合物。

## 【請求項 183】

式：

## 【化 9 9】



(式中、

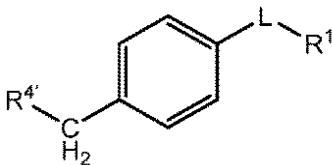
$I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である)

の請求項 124 に記載の化合物。

## 【請求項 184】

式：

## 【化 100】



(式中、

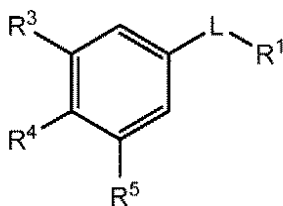
$I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である)

の請求項 124 に記載の化合物。

## 【請求項 185】

式：

## 【化 101】



(式中、

$L$  は、結合；置換もしくは非置換のアルキレン；置換もしくは非置換のアルケニレン；または、置換もしくは非置換のヘテロアルキレンであり；

$R^1$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^3$  は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})$

10

20

30

40

50

$_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$  または  $-CN$  であり；

$R^4$  は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$  または  $-CN$  であり；

$R^5$  は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$  または  $-CN$  であり；

$R^{A1}$  の各出現は、独立して、水素または任意により置換されているアルキルであり；  
 ならびに、 $R^{A2}$  の各出現は、独立して、水素もしくは任意により置換されているアルキルであるか、または、2つの  $R^{A2}$  基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

$R^3$  および  $R^4$  の1つ以上は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して  $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$  および  $^{111}In$  からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である)

の請求項124に記載の化合物またはその塩。

【請求項186】

$R^3$  および  $R^5$  のいずれも  $-OH$  ではない、請求項125または185のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項187】

Lが結合である、請求項185または186に記載の化合物。

【請求項188】

Lが  $-CH_2-$  である、請求項185または186に記載の化合物。

【請求項189】

Lが  $-CH=CH-$  である、請求項185または186に記載の化合物。

【請求項190】

$R^3$  が、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$  または  $-CN$  である、請求項185～189のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項191】

$R^3$  が、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$  または  $-CN$  である、請求項185～189のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項192】

$R^3$  が、水素、フルオロ、プロモ、クロロ、ヨード、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシルまたは  $-CN$  である、請求項185～189のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項193】

$R^3$  がヒドロキシルではない、請求項185～189のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項194】

$R^3$  が、ヨード、プロモ、クロロまたはフルオロではない、請求項185～189のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項195】

$R^3$  が造影成分で置換されたアルキルである、請求項185～189のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項196】

$R^3$  が

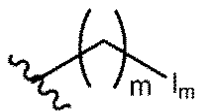
10

20

30

40

【化 1 0 2】



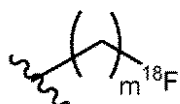
(式中、 $m$ は1以上6以下の整数であり；ならびに、 $I_m$ は造影成分である)  
である、請求項195に記載の化合物。

【請求項197】

 $R^3$ が

【化 1 0 3】

10



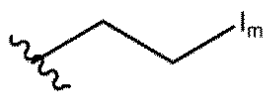
(式中、 $m$ は1以上6以下の整数である)  
である、請求項195に記載の化合物。

【請求項198】

 $R^3$ が

【化 1 0 4】

20



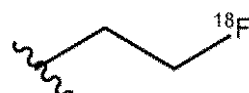
(式中、 $I_m$ は造影成分である)  
である、請求項195に記載の化合物。

【請求項199】

 $R^3$ が

【化 1 0 5】

30



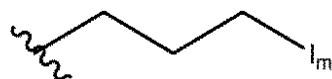
である、請求項195に記載の化合物。

【請求項200】

 $R^3$ が

【化 1 0 6】

40

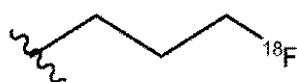


(式中、 $I_m$ は造影成分である)  
である、請求項195に記載の化合物。

【請求項201】

 $R^3$ が

【化 1 0 7】



である、請求項195に記載の化合物。

【請求項202】

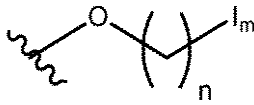
$R^3$ が造影成分で置換されたアルコキシである、請求項185～189のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 203】

R<sup>3</sup> が

【化 108】

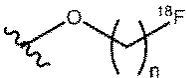


(式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は造影成分である)  
 である、請求項 202 に記載の化合物。

【請求項 204】

R<sup>3</sup> が

【化 109】



(式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数である)  
 である、請求項 203 に記載の化合物。

【請求項 205】

R<sup>3</sup> が

【化 110】

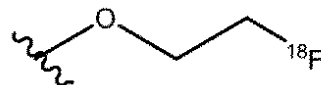


(式中、 $I_m$  は造影成分である)  
 である、請求項 203 に記載の化合物。

【請求項 206】

R<sup>3</sup> が

【化 111】



である、請求項 203 に記載の化合物。

【請求項 207】

R<sup>3</sup> が

【化 112】



(式中、 $I_m$  は造影成分である)  
 である、請求項 203 に記載の化合物。

【請求項 208】

R<sup>3</sup> が

【化 113】



である、請求項 203 に記載の化合物。

【請求項 209】

10

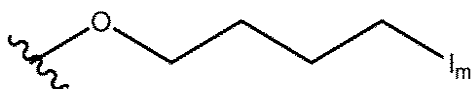
20

30

40

50

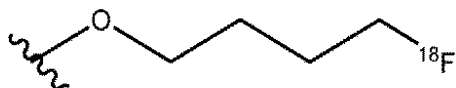
R<sup>3</sup> が  
【化 1 1 4】



(式中、I<sub>m</sub> は造影成分である)  
である、請求項 2 0 3 に記載の化合物。

【請求項 2 1 0】

R<sup>3</sup> が  
【化 1 1 5】



10

である、請求項 2 0 3 に記載の化合物。

【請求項 2 1 1】

R<sup>3</sup> が造影成分で置換されたアルコキシアルキルである、請求項 1 8 5 ~ 1 8 9 のいずれか一項に記載の化合物。

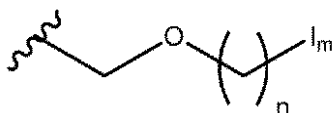
【請求項 2 1 2】

R<sup>3</sup> が造影成分で置換されたアルコキシメチルである、請求項 2 1 1 に記載の化合物。

20

【請求項 2 1 3】

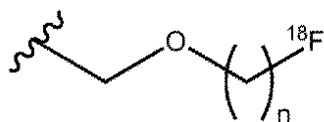
R<sup>3</sup> が  
【化 1 1 6】



(式中、n は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、I<sub>m</sub> は造影成分である)  
である、請求項 2 1 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1 4】

R<sup>3</sup> が  
【化 1 1 7】

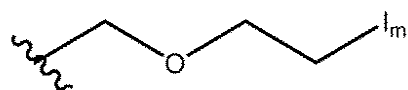


30

(式中、n は 1 以上 6 以下の整数である)  
である、請求項 2 1 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1 5】

R<sup>3</sup> が  
【化 1 1 8】



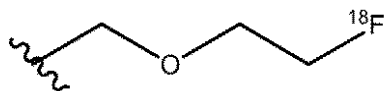
40

(式中、I<sub>m</sub> は造影成分である)  
である、請求項 2 1 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1 6】

R<sup>3</sup> が

【化 1 1 9】



である、請求項 2 1 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1 7】

$R^3$  がフルオロである、請求項 1 8 5 ~ 1 8 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 8】

$R^3$  が  $^{18}\text{F}$  である、請求項 2 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 1 9】

$R^4$  が、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-\text{OR}^{\text{A}1}$  または  $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}2}$  である、請求項 1 8 5 ~ 2 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

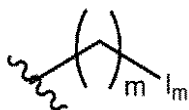
【請求項 2 2 0】

$R^4$  が造影成分で置換されたアルキルである、請求項 1 8 5 ~ 2 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2 1】

$R^4$  が

【化 1 2 0】



20

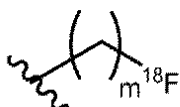
(式中、 $m$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $\text{I}_m$  は造影成分である)

である、請求項 2 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2 2】

$R^4$  が

【化 1 2 1】



30

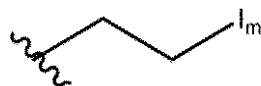
(式中、 $m$  は 1 以上 6 以下の整数である)

である、請求項 2 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2 3】

$R^4$  が

【化 1 2 2】



40

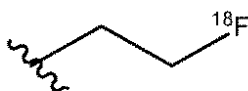
(式中、 $\text{I}_m$  は造影成分である)

である、請求項 2 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2 4】

$R^4$  が

【化 1 2 3】



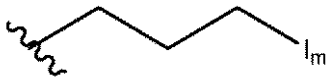
である、請求項 2 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 2 5】

50

R<sup>4</sup> が

【化 1 2 4】

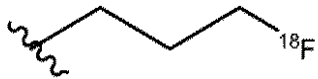


(式中、I<sub>m</sub> は造影成分である)  
 である、請求項 2 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2 6】

R<sup>4</sup> が

【化 1 2 5】



10

である、請求項 2 2 5 に記載の化合物。

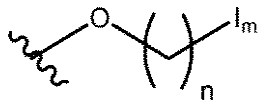
【請求項 2 2 7】

R<sup>4</sup> が造影成分で置換されたアルコキシである、請求項 1 8 5 ~ 2 1 8 のいずれか一項  
 に記載の化合物。

【請求項 2 2 8】

R<sup>4</sup> が

【化 1 2 6】



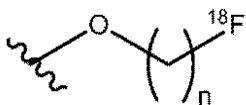
20

(式中、n は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、I<sub>m</sub> は造影成分である)  
 である、請求項 2 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 2 9】

R<sup>4</sup> が

【化 1 2 7】



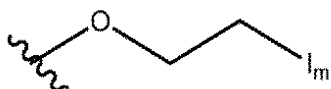
30

(式中、n は 1 以上 6 以下の整数である)  
 である、請求項 2 2 8 に記載の化合物。

【請求項 2 3 0】

R<sup>4</sup> が

【化 1 2 8】



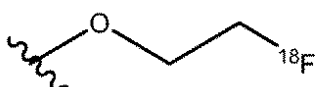
40

(式中、I<sub>m</sub> は造影成分である)  
 である、請求項 2 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 3 1】

R<sup>4</sup> が

【化 1 2 9】



50

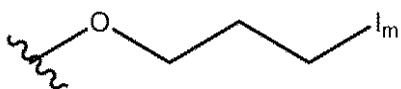


である、請求項 2 3 0 に記載の化合物。

【請求項 2 3 2】

$R^4$  が

【化 1 3 0】



(式中、 $I_m$  は造影成分である)

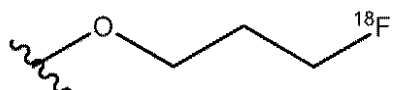
である、請求項 2 2 7 に記載の化合物。

10

【請求項 2 3 3】

$R^4$  が

【化 1 3 1】



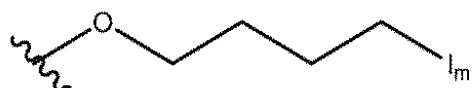
である、請求項 2 3 2 に記載の化合物。

【請求項 2 3 4】

$R^4$  が

20

【化 1 3 2】



(式中、 $I_m$  は造影成分である)

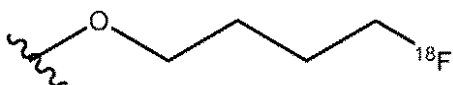
である、請求項 2 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 3 5】

$R^4$  が

30

【化 1 3 3】



である、請求項 2 3 4 に記載の化合物。

【請求項 2 3 6】

$R^4$  が造影成分で置換されたアルコキシアルキルである、請求項 1 8 5 ~ 2 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3 7】

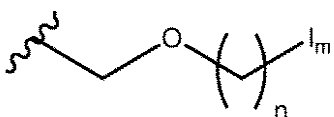
$R^4$  が造影成分で置換されたアルコキシメチルである、請求項 2 3 6 に記載の化合物。

【請求項 2 3 8】

40

$R^4$  が

【化 1 3 4】



(式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は造影成分である)

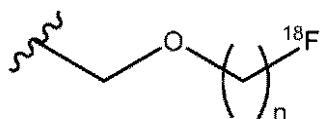
である、請求項 2 3 6 に記載の化合物。

【請求項 2 3 9】

$R^4$  が

50

【化 1 3 5】

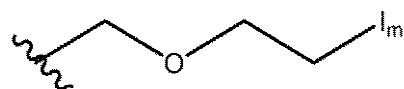


(式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数である)  
 である、請求項 2 3 8 に記載の化合物。

【請求項 2 4 0】

 $R^4$  が

【化 1 3 6】

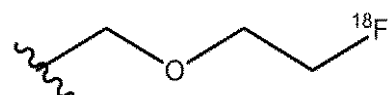


(式中、 $I_m$  は造影成分である)  
 である、請求項 2 3 8 に記載の化合物。

【請求項 2 4 1】

 $R^4$  が

【化 1 3 7】



である、請求項 2 4 0 に記載の化合物。

【請求項 2 4 2】

 $R^4$  がフルオロである、請求項 1 8 5 ~ 2 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

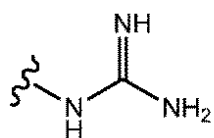
【請求項 2 4 3】

 $R^4$  が  $^{18}F$  である、請求項 2 4 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4 4】

 $R^1$  が

【化 1 3 8】

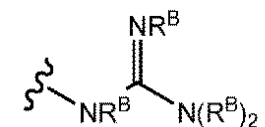


である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4 5】

 $R^1$  が

【化 1 3 9】



(式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも 2 つの  $R^B$  は水素である)  
 である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4 6】

 $R^1$  が

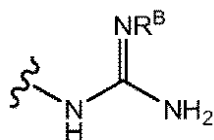
10

20

30

40

【化 1 4 0】



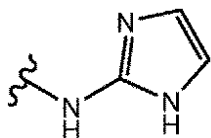
(式中、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である)  
 である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4 7】

 $R^1$  が

10

【化 1 4 1】



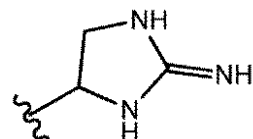
である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4 8】

 $R^1$  が

20

【化 1 4 2】



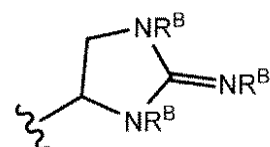
である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4 9】

 $R^1$  が

30

【化 1 4 3】



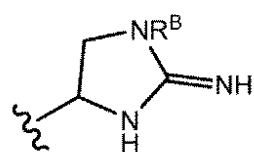
(式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも 2 つの  $R^B$  は水素である)  
 である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 0】

 $R^1$  が

40

【化 1 4 4】



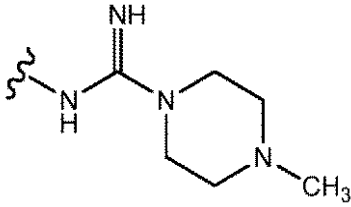
(式中、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である)  
 である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 1】

 $R^1$  が :

50

【化 1 4 5】



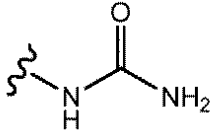
である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 2】

R<sup>1</sup> が :

10

【化 1 4 6】



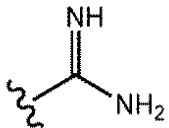
である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 3】

R<sup>1</sup> が :

20

【化 1 4 7】



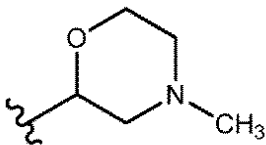
である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 4】

R<sup>1</sup> が :

30

【化 1 4 8】



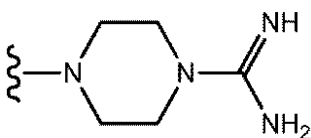
である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 5】

R<sup>1</sup> が :

40

【化 1 4 9】

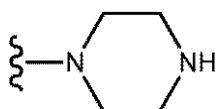


である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 6】

R<sup>1</sup> が :

【化 1 5 0】



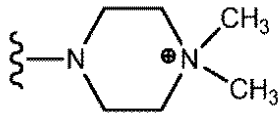
50

である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 7】

R<sup>1</sup> が：

【化 1 5 1】

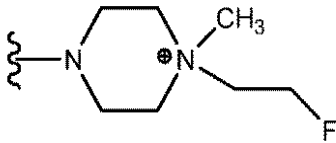


である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 8】

R<sup>1</sup> が：

【化 1 5 2】



10

である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5 9】

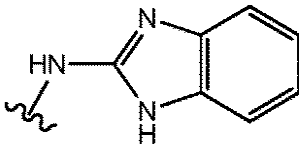
F が <sup>18</sup>F が富化されている、請求項 2 5 8 に記載の化合物。

20

【請求項 2 6 0】

R<sup>1</sup> が：

【化 1 5 3】

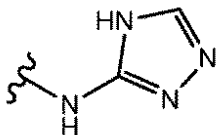


である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6 1】

R<sup>1</sup> が：

【化 1 5 4】



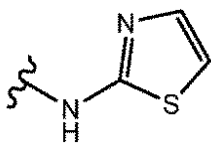
30

である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6 2】

R<sup>1</sup> が：

【化 1 5 5】



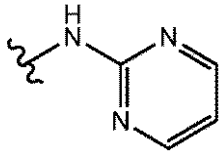
40

である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6 3】

R<sup>1</sup> が：

## 【化 1 5 6】



である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 6 4】

$R^1$  が、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$  または  $-NHCH_2CH_2CH_3$  である、請求項 1 8 5 ~ 2 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

10

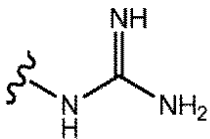
## 【請求項 2 6 5】

$R^3$  が、水素、フルオロ、プロモ、クロロ、ヨード、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシルまたは  $-CN$  であり；ならびに、 $R^4$  が、造影成分で置換されたアルキル、造影成分で置換されたアルコキシまたは造影成分で置換されたアルコシアルキルである、請求項 1 8 5 に記載の化合物。

## 【請求項 2 6 6】

$L$  が  $-CH_2-$  であり、および、 $R^1$  が

## 【化 1 5 7】



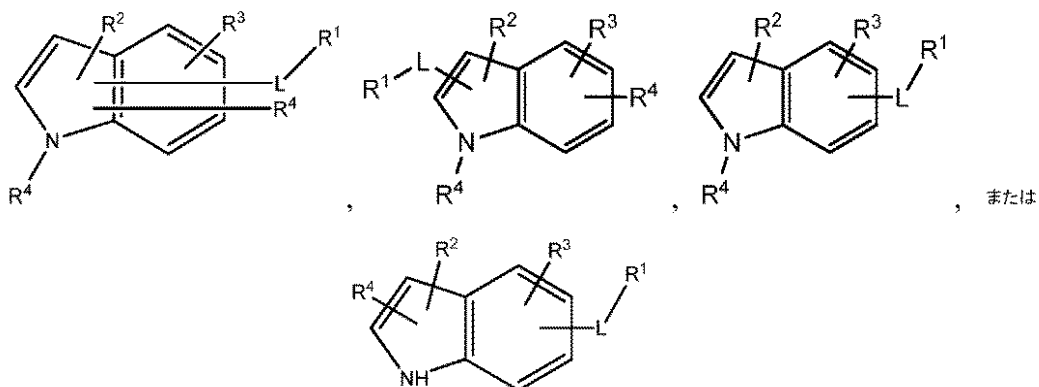
20

である場合、 $R^3$  がハロゲンであり；ならびに、 $R^4$  が造影成分で置換されたアルコシアルキルである、請求項 1 8 5 に記載の化合物。

## 【請求項 2 6 7】

式：

## 【化 1 5 8】



30

(式中、

40

$L$  は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^1$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)$

50

$SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

10

20

30

40

50

$R^3$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^4$ の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A2}$ ) OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

10

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；

20

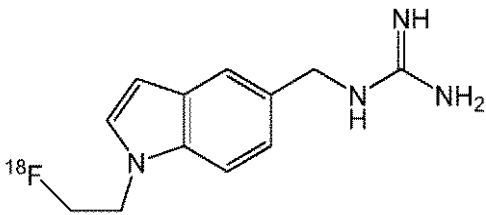
少なくとも1つの $R^4$ は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分である)

の化合物またはその塩であって、

ただし、式：

【化159】

30



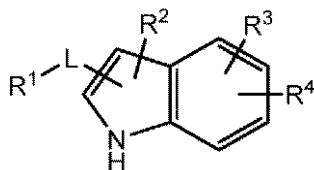
のものではない化合物。

【請求項268】

式：

40

【化160】



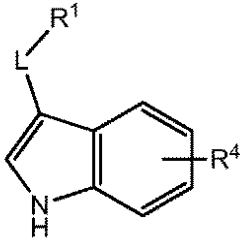
の請求項267に記載の化合物。

【請求項269】

式：



【化 1 6 1】



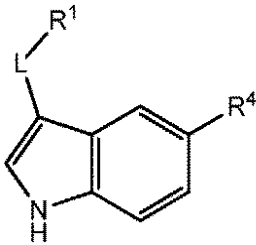
の請求項 2 6 7 に記載の化合物。

【請求項 2 7 0】

10

式：

【化 1 6 2】



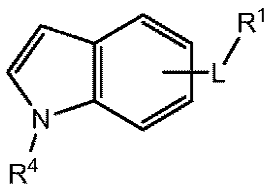
の請求項 2 6 7 に記載の化合物。

20

【請求項 2 7 1】

式：

【化 1 6 3】



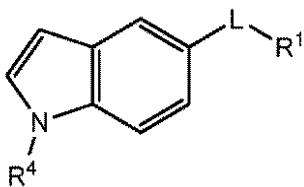
の請求項 2 6 7 に記載の化合物。

30

【請求項 2 7 2】

式：

【化 1 6 4】



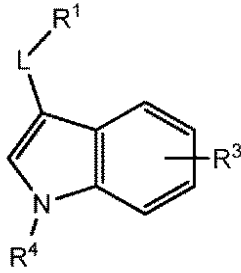
の請求項 2 6 7 に記載の化合物。

40

【請求項 2 7 3】

式：

## 【化 1 6 5】



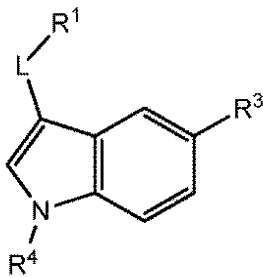
の請求項 2 6 7 に記載の化合物。

10

## 【請求項 2 7 4】

式：

## 【化 1 6 6】



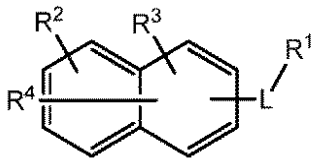
20

の請求項 2 6 7 に記載の化合物。

## 【請求項 2 7 5】

式：

## 【化 1 6 7】



30

(式中、

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアール、任意により置換されているヘテロアール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(

40

50

$R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^3$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^4$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$

10

20

30

40

50

$^2$ )<sub>2</sub>、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^4$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分であり；

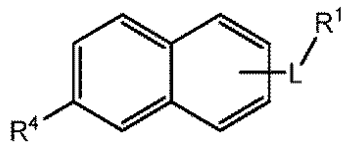
$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)

の化合物またはその塩。

【請求項 276】

式：

【化 168】

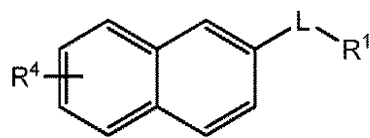


の請求項 275 に記載の化合物。

【請求項 277】

式：

【化 169】

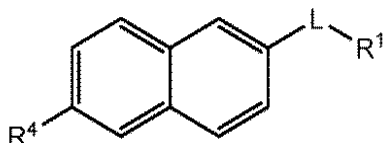


の請求項 275 に記載の化合物。

【請求項 278】

式：

【化 170】



の請求項 275 に記載の化合物。

【請求項 279】

$R^2$ がハロゲンである、請求項 275 に記載の化合物。

【請求項 280】

式：

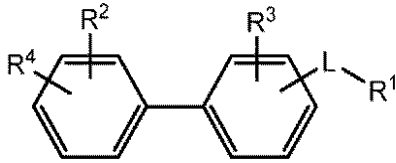
10

20

30

40

## 【化 1 7 1】



(式中、

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

10

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

20

30

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C$

40

50

(=S)OR<sup>A 1</sup>、-C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)  
 )R<sup>A 1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)  
<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(  
 =S)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A 1</sup>、-SC  
 (=S)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=  
 O)R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C  
 N、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されて  
 いるアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカル  
 ボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリ  
 ール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A 1</sup>、-N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S  
 R<sup>A 1</sup>、-C(=O)R<sup>A 1</sup>、-C(=O)OR<sup>A 1</sup>、-C(=O)SR<sup>A 1</sup>、-C(=  
 O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A 1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=O)  
 SR<sup>A 1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C  
 (=O)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)  
<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A 1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A 1</sup>、-SC  
 (=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-  
 C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)  
 R<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=N  
 R<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)  
<sub>2</sub>OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)N(  
 R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=  
 NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A 1</sup>、-C  
 (=S)OR<sup>A 1</sup>、-C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)  
 )R<sup>A 1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)  
<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(  
 =S)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A 1</sup>、-SC  
 (=S)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=  
 O)R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C  
 N、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

R<sup>4</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成  
 分で置換されているか；または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcお  
 よび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、<sup>18</sup>F、  
<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分であり；

R<sup>A 1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により  
 置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換され  
 ているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換され  
 ているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A 2</sup>  
 の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換され  
 ているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカル  
 ボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリ  
 ール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、また  
 は、2つのR<sup>A 2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)

の化合物またはその塩。

【請求項 281】

式：

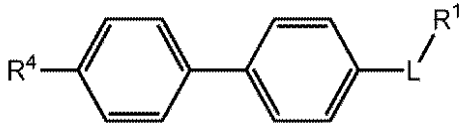
10

20

30

40

【化 1 7 2】

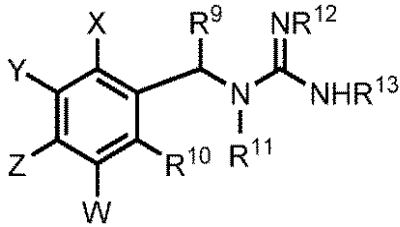


の請求項 2 8 0 に記載の化合物。

【請求項 2 8 2】

式：

【化 1 7 3】



10

(式中、

$R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、H、 $-OR^{11}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、アルキル ( $C_1 \sim C_4$ ) および造影成分 ( $I_m$ ) からなる群から選択され；

20

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、H、アルキルおよびアリアルからなる群から選択され；

W および X は、独立して、H、 $-OR_4$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $I_m$ 、アリアルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され；

式中、A) Y および Z は、Y と Z との間の接続基 Q が存在もしくは不在である場合、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NR^{11}-$ 、および  $-CH=CH-$  からなる群から独立して選択され、式中、Q は、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CR^{11}-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-O-$  および  $-S-$  からなる群から選択されるか；または

B) Y および Z は、接続基 Q が不在の場合、H、 $-OR_4$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $I_m$ 、アリアル、およびヘテロアリアルからなる群から独立して選

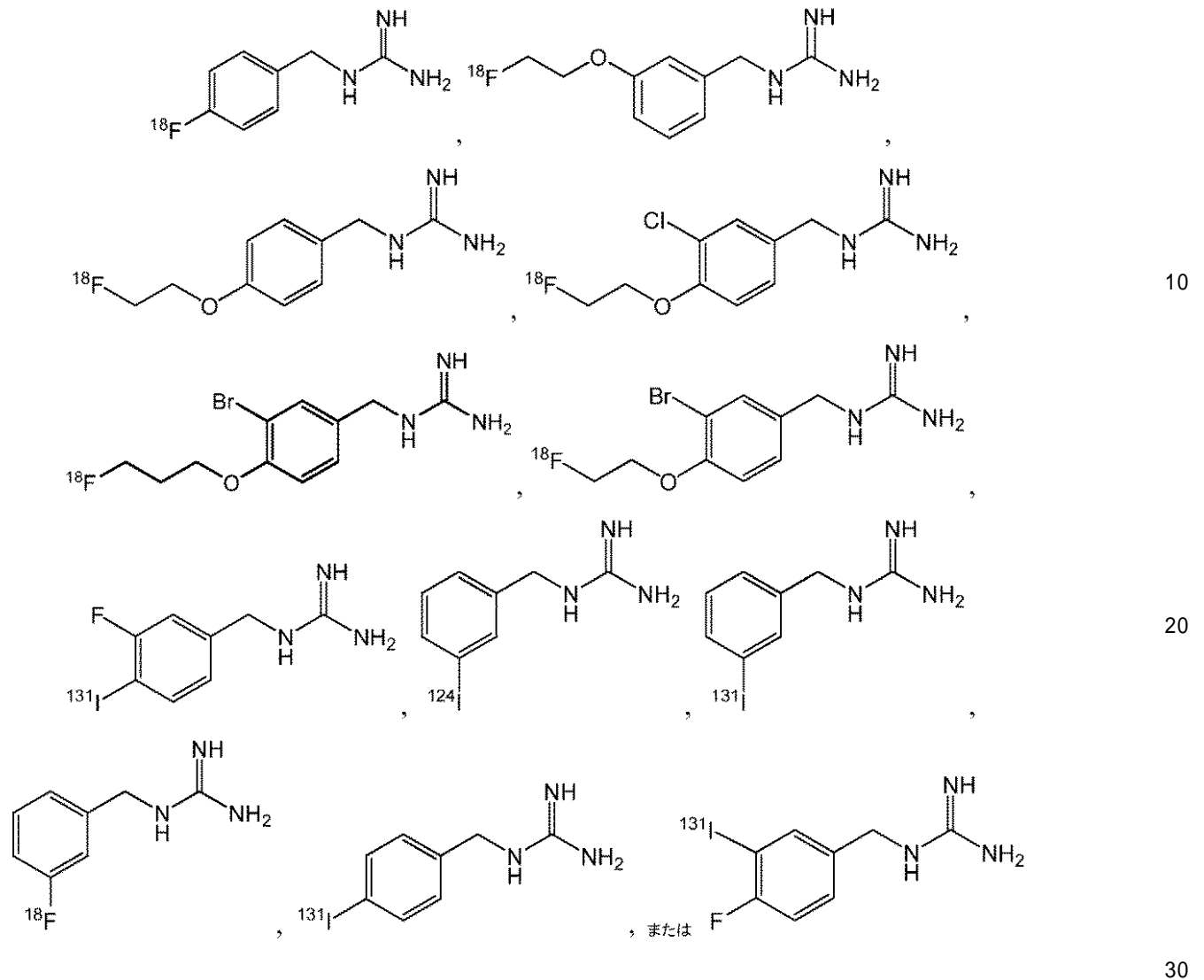
30

択され；  
式中、 $I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択され、

の化合物であって、

ただし、式：

## 【化 1 7 4】

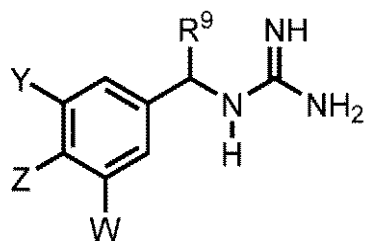


のものではない化合物。

## 【請求項 2 8 3】

式：

## 【化 1 7 5】



(式中、R<sup>9</sup>は、独立して、H、-CF<sub>3</sub>、およびアルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)からなる群から選択され；

W、YおよびZは、独立して、H、-OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、Im、アリアルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され；ならびに

R<sup>11</sup>は、H、アルキルおよびアリアルからなる群から選択され；

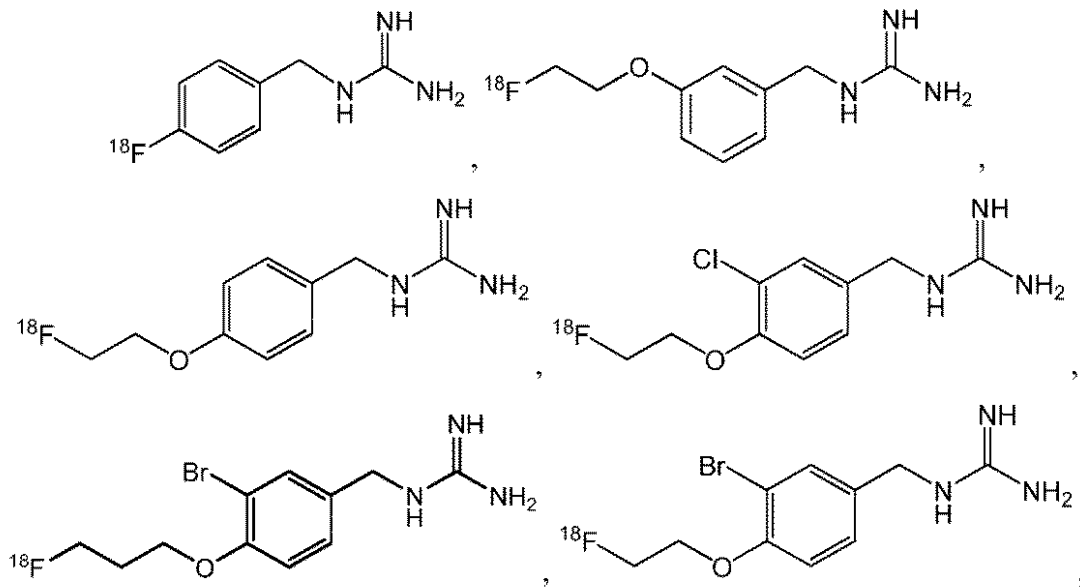
式中、I<sub>m</sub>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択され、ならびに、W、Y、Z、R<sup>9</sup>またはR<sup>11</sup>に存在している)

の化合物またはその塩であって；



ただし、式：

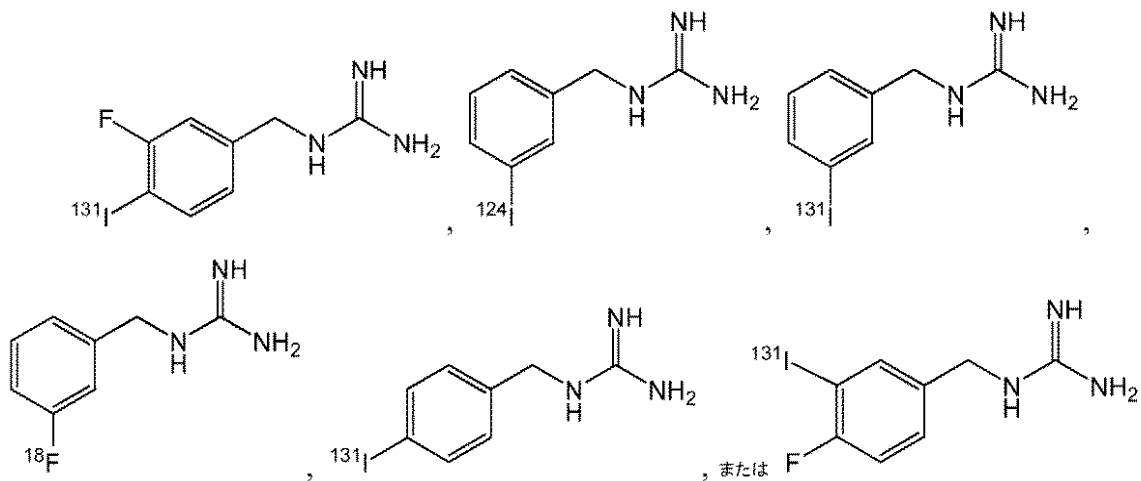
【化 1 7 6】



10

【化 1 7 7】

20



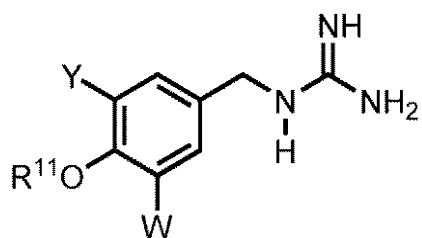
30

のものではない化合物。

【請求項 2 8 4】

式：

【化 1 7 8】



40

(式中、WおよびYは、独立して、H、-OR<sup>11</sup>、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>およびImからなる群から選択され；ならびに

R<sup>11</sup>はアルキルであり、

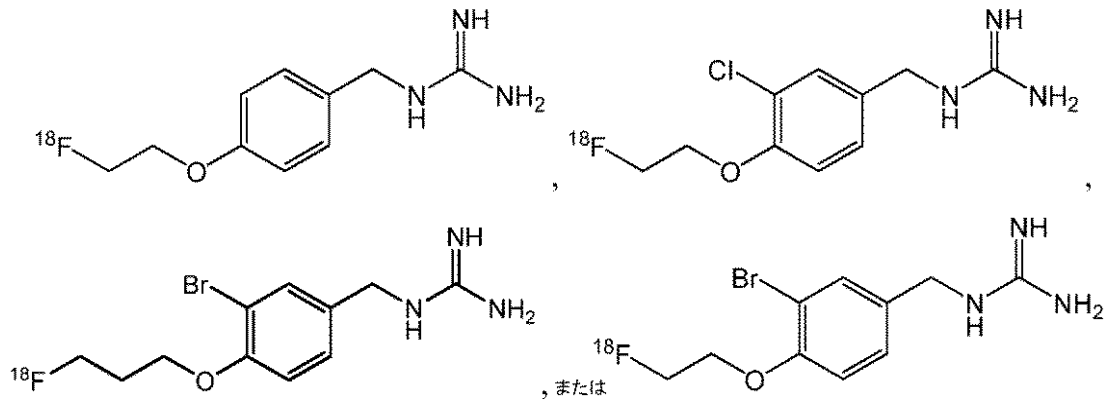
式中、Imは、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択され、ならびに、W、YまたはR<sup>11</sup>に存在している)

50

の化合物またはその塩であって；

ただし、式：

【化 1 7 9】



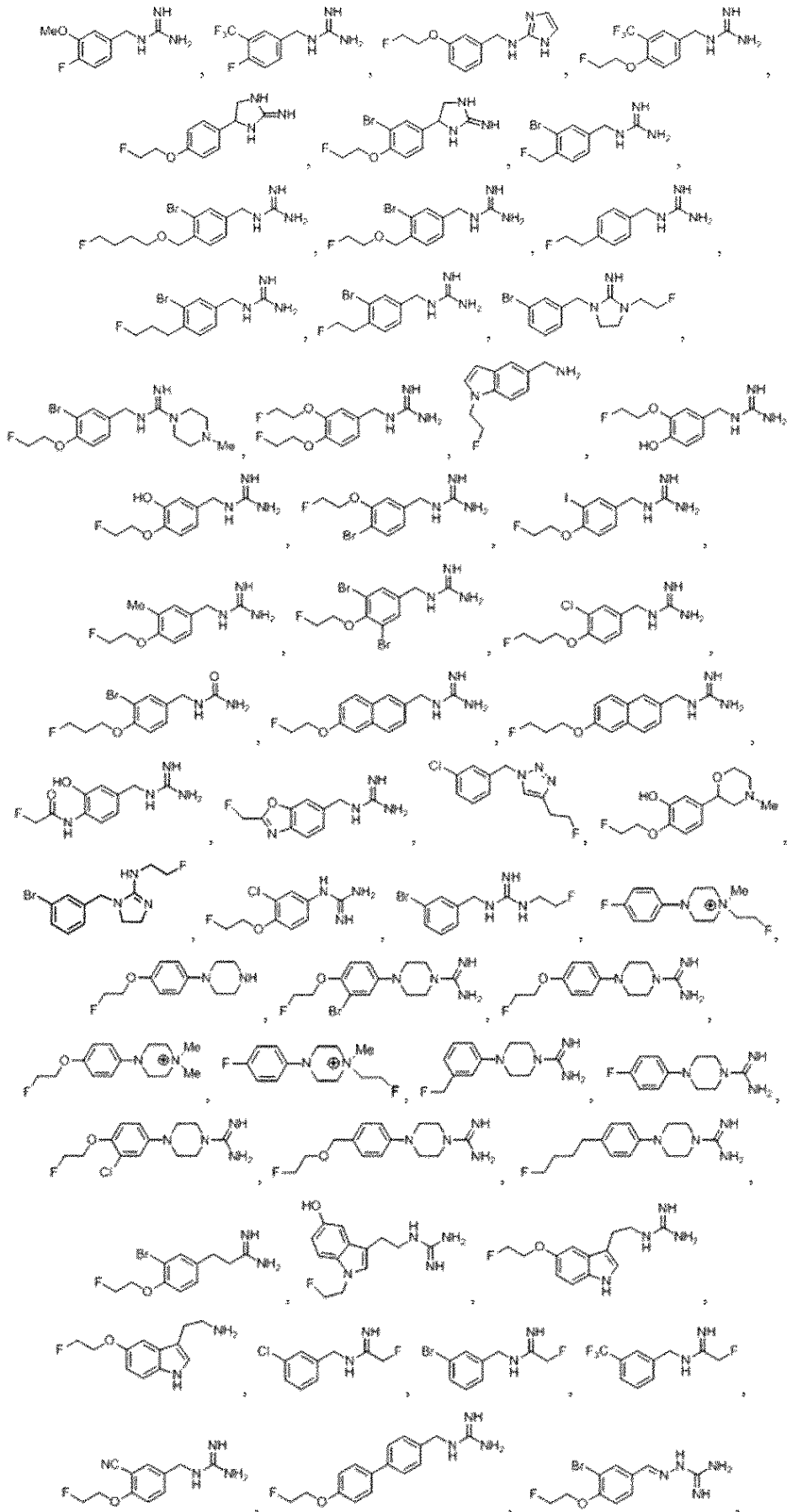
10

のものではない化合物。

【請求項 2 8 5】

式：

【化 1 8 0】



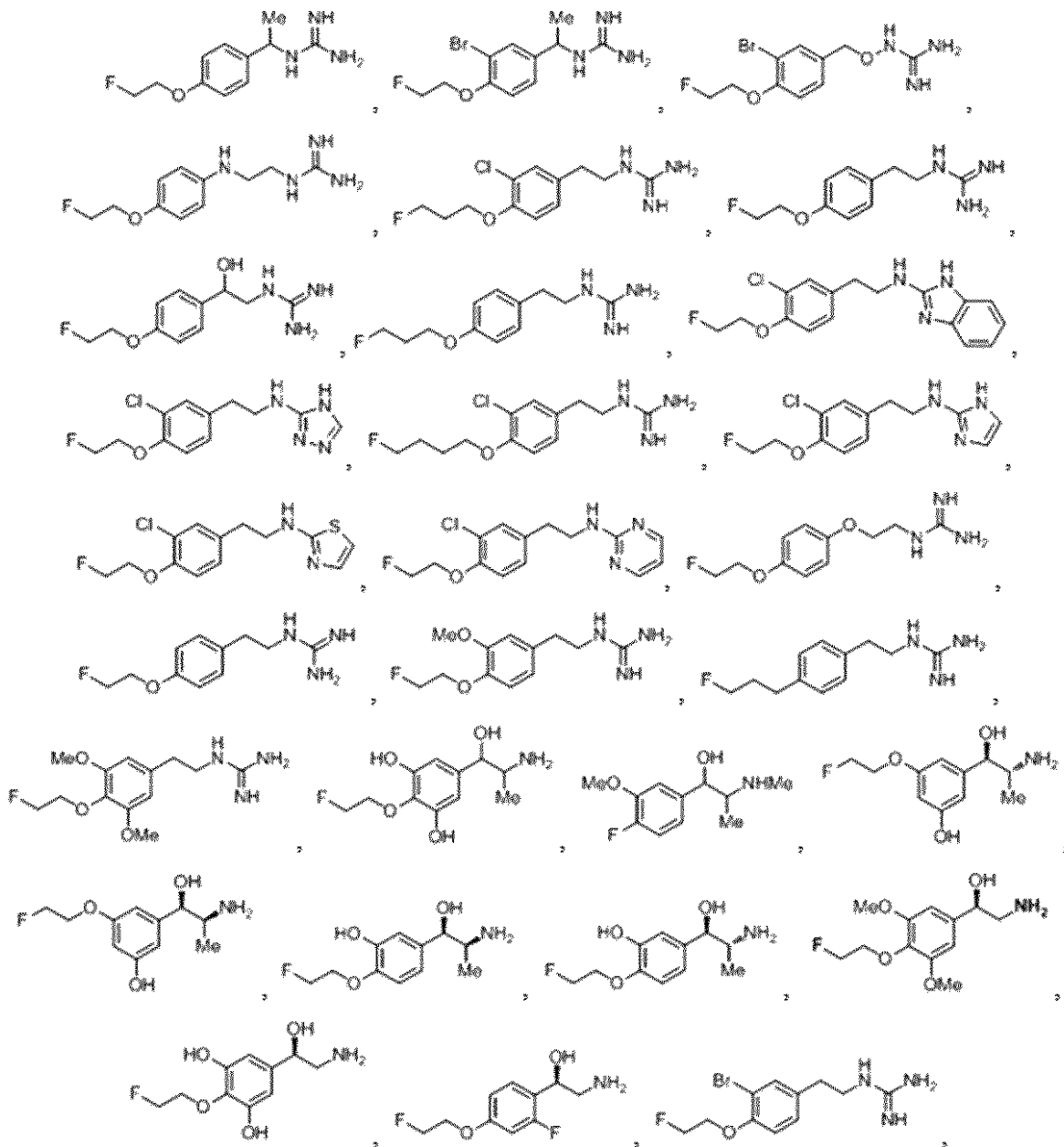
10

20

30

40

【化 1 8 1】

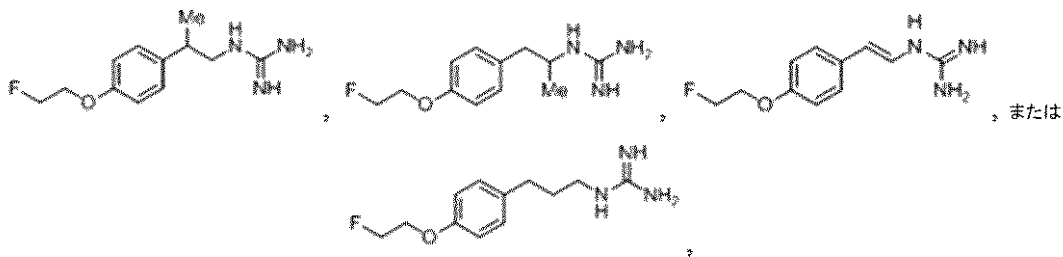


10

20

30

【化 1 8 2】



40

の化合物またはその塩。

【請求項 2 8 6】

請求項 1 ~ 2 8 5 のいずれかの化合物またはその塩、および、任意により、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 8 7】

50

造影剤としての請求項 1 ~ 285 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 288】

有効量の請求項 1 ~ 285 のいずれかの化合物もしくはその塩、または、請求項 286 に記載の組成物を被験者に投与するステップ；

前記化合物により放射される放射線を検出するステップ；ならびに

これから画像を形成するステップ

を含む心臓神経支配の造影方法。

【請求項 289】

被験者の造影方法であって：

請求項 1 ~ 285 のいずれかの化合物もしくはその塩、または、請求項 286 に記載の組成物を投与するステップ；ならびに

前記被験者の一部の少なくとも 1 つの画像を撮像するステップを含む方法。

【請求項 290】

被験者の一部におけるノルエピネフリントランスポータ (NET) の検出方法であって：

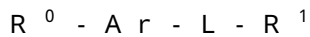
請求項 1 ~ 285 のいずれかの化合物もしくはその塩、または、請求項 286 に記載の組成物を被験者に投与するステップ；ならびに

前記被験者の前記一部の少なくとも 1 つの画像を撮像するステップであって、前記画像により前記被験者における NET を検出するステップを含む方法。

【請求項 291】

抗不整脈剤を選択する方法、および / または、被験者への投与に係る抗不整脈剤の投与量を判定する方法であって、

請求項 1 ~ 285 のいずれかに記載の化合物もしくはその塩、または、式：



(式中、

Ar は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>

$^1$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{90m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分である)

の化合物またはその塩を前記被験者に投与するステップ；

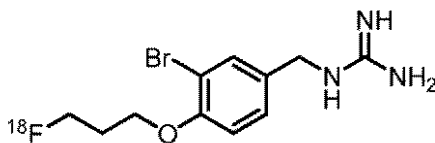
前記被験者の一部の少なくとも1つの画像を撮像するステップ；

前記少なくとも1つの第1の画像に基づいて、前記抗不整脈剤を選択するステップ、および/または、被験者への投与に係る抗不整脈剤の前記投与量を判定するステップを含む方法。

【請求項292】

前記造影剤が：

【化183】



またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項291に記載の方法。

【請求項293】

前記抗不整脈剤が、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起させると知られている薬剤である、請求項291または292に記載の方法。

【請求項294】

前記抗不整脈剤が、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起させない薬剤である、請求項291または292に記載の方法。

【請求項295】

前記電気生理学的変化がQT延長を含む、請求項293または294に記載の方法。

【請求項296】

被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起させない抗不整脈剤が、心臓除神経の存在を示す前記少なくとも1つの第1の画像に基づいて選択される、請求項291に記載の方法。

【請求項297】

心臓除神経の存在を示す前記少なくとも1つの第1の画像に基づいて、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤が低投与量で処方される、請求項291に

10

20

30

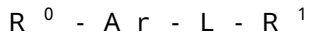
40

50

記載の方法。

【請求項 298】

請求項 1 ~ 285 のいずれかの化合物もしくはその塩、または、式：



(式中、

Ar は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

R<sup>A1</sup> の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A2</sup> の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

R<sup>0</sup> または R<sup>1</sup> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して <sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>90m</sup>Tc および <sup>111</sup>In からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分である)

の化合物またはその塩を前記被験者に投与するステップ；

10

20

30

40

50

前記被験者の一部の少なくとも1つの画像を撮像するステップ；ならびに

( i ) 前記画像における心臓除神経の存在に基づいて、前記被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起しない抗不整脈剤で処置されるべき被験者を識別するステップ

( i i ) 前記画像における心臓除神経の存在に基づいて、低投与量で、前記被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤で処置されるべき被験者を識別するステップ、および/または

( i i i ) 前記画像における心臓除神経の存在に基づいて、前記被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤の投与量の削減が必要な被験者を識別するステップ

を含む方法。

10

【請求項299】

前記被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する前記抗不整脈剤が、ナトリウムチャンネル遮断薬、カリウムチャンネル遮断薬またはカルシウムチャンネル遮断剤である、請求項298に記載の方法。

【請求項300】

前記被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する前記抗不整脈剤がカルシウムチャンネル遮断剤である、請求項298に記載の方法。

【請求項301】

前記被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する前記抗不整脈剤が、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、リドカイン、フェニトイン、メキシレチン、トカイナデ ( t o c a i n a d e )、アミオダロン、ソタロール、イブチリド、ドフェチリド、ドロネダロン、E - 4 0 3 1、ベラパミルまたはジチアゼム ( d i t i a z e m ) である、請求項298に記載の方法。

20

【請求項302】

前記被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起しない前記抗不整脈剤が - 遮断薬である、請求項298に記載の方法。

【請求項303】

前記被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起しない前記抗不整脈剤が、プロプラノール、エスモロール、チモロール、メトプロロール、アテノロールまたはビソプロロールである、請求項298に記載の方法。

30

【請求項304】

前記撮像ステップが陽電子放出断層撮影を利用する、請求項288、289、290または291に記載の方法。

【請求項305】

造影される前記被験者の前記一部が、心血管系の少なくとも一部、または、心臓の少なくとも一部である、請求項288、289、290または291に記載の方法。

【請求項306】

前記被験者における心血管系疾病もしくは状態の存在または不在を判定するステップをさらに含む、請求項288、289または290に記載の方法。

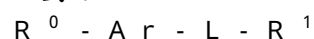
【請求項307】

請求項1～285のいずれかの化合物もしくはその塩、または、請求項286に記載の組成物、および、使用説明書を備えるキット。

40

【請求項308】

式：



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキ

50



ニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^0$  は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-N(R^{A2})_3^+$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-OSO_2R^{A1}$ 、 $-Si(R^{A1})_3$ 、 $-Sn(R^{A1})_3$ 、 $-B(OR^{A1})_2$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SON(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；ならびに、 $R^0$  は脱離基で置換されているか、または、脱離基であり；ならびに

$R^1$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^{A1}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)

の化合物またはその塩であって；

ただし、式：

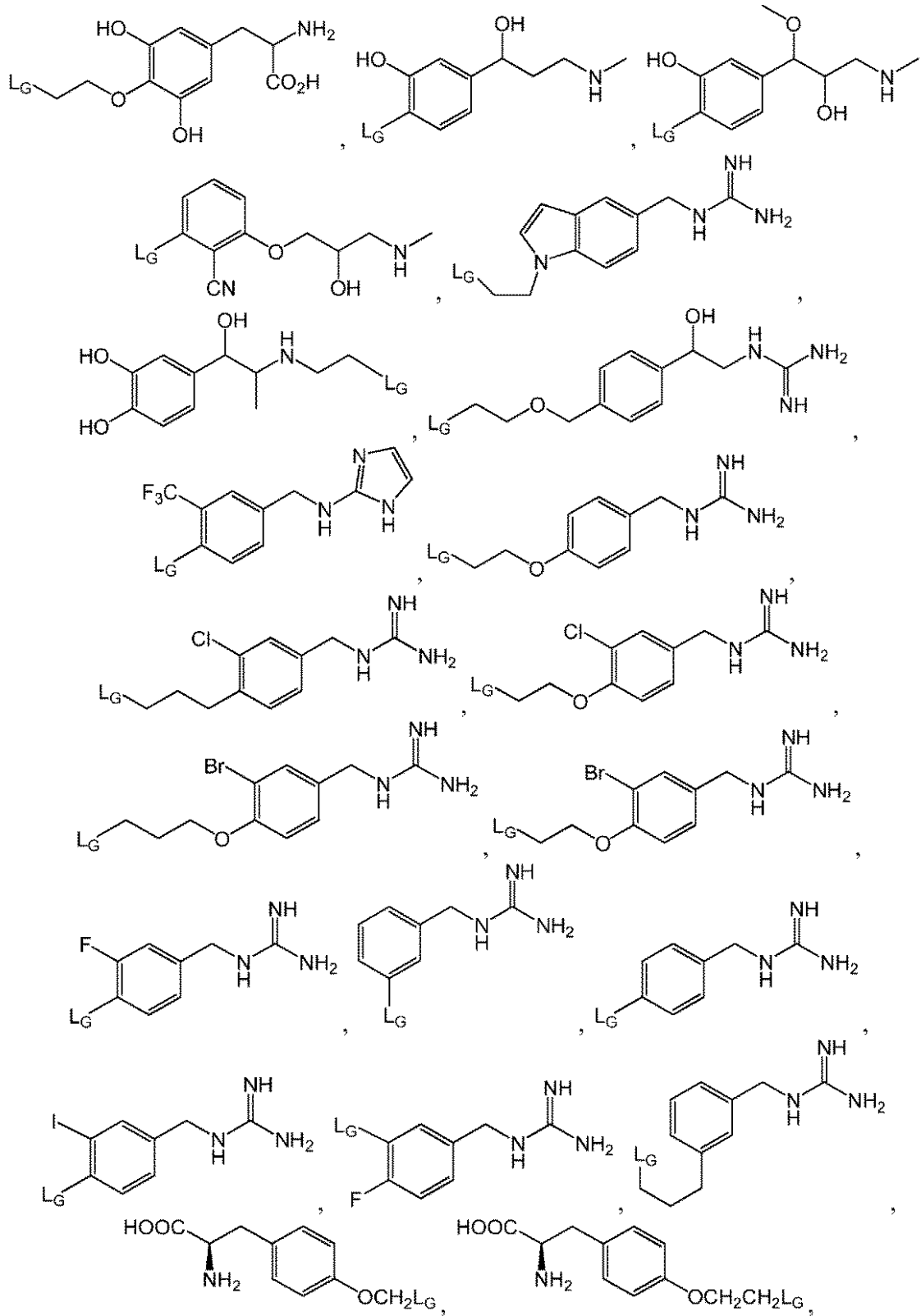
10

20

30



【化 1 8 5】



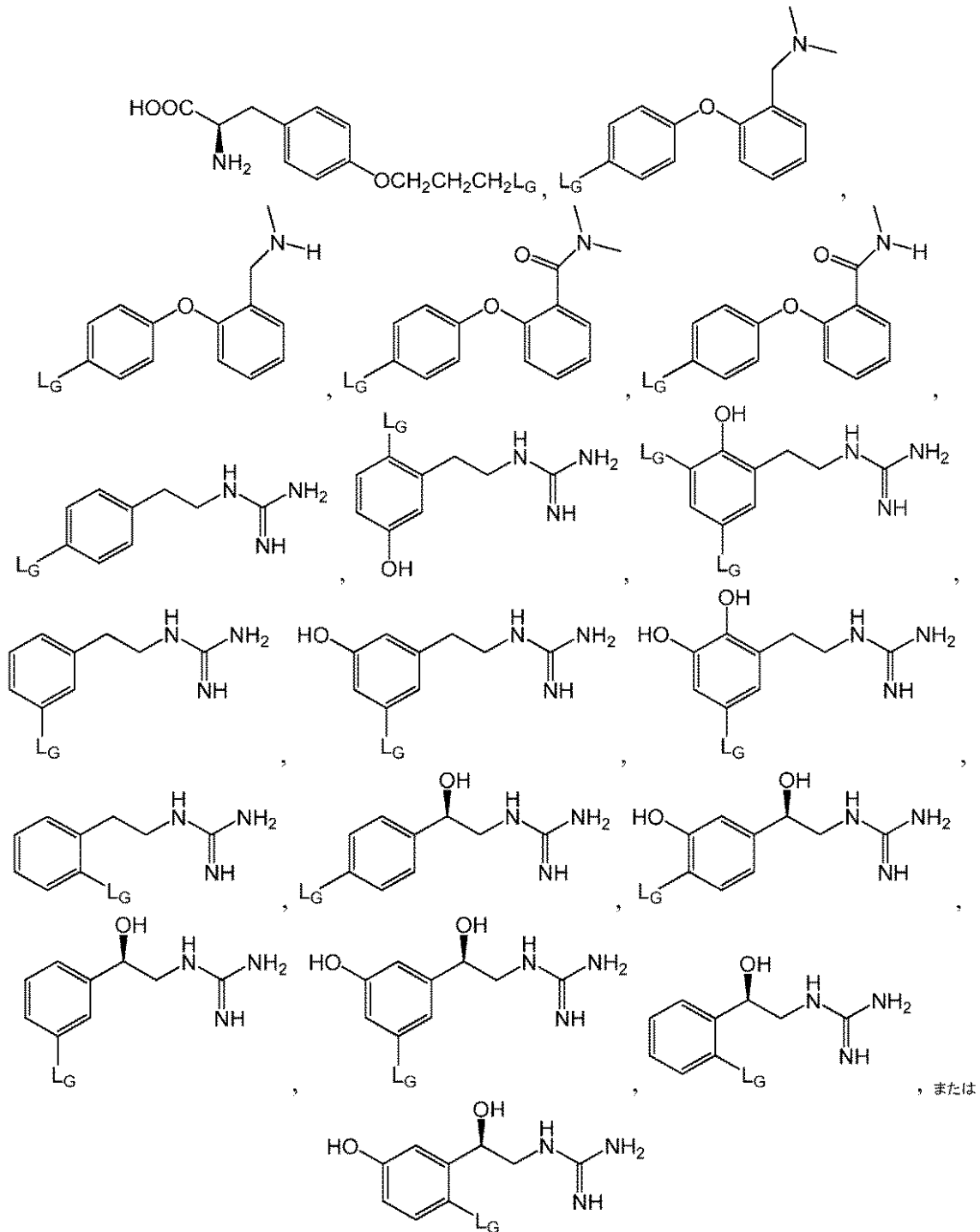
10

20

30

40

【化 1 8 6】



10

20

30

40

50

(式中、L<sub>G</sub>は脱離基である)  
のものではない化合物。

【請求項 309】

前記脱離基がスルホネート脱離基である、請求項 308 に記載の化合物。

【請求項 310】

R<sup>0</sup> が、脱離基で置換されたアルコキシである、請求項 308 に記載の化合物。

【請求項 311】

R<sup>0</sup> が、-OCH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub> または -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub> であり、式中、L<sub>G</sub> は脱離基である、請求項 308 に記載の化合物。

【請求項 312】

$R^0$  が、脱離基で置換されたアルキルである、請求項 308 に記載の化合物。

【請求項 313】

$R^0$  が、 $-CH_2L_G$ 、 $-CH_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2CH_2CH_2L_G$  または  $-CH_2CH_2CH_2CH_2L_G$  であり、式中、 $L_G$  は脱離基である、請求項 308 に記載の化合物。

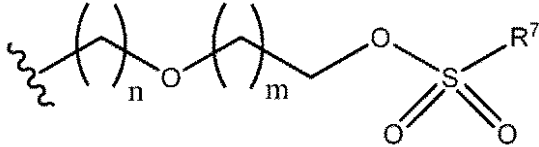
【請求項 314】

$R^0$  が、脱離基で置換されたアルコキシアルキルである、請求項 308 に記載の化合物。

【請求項 315】

$R^0$  が、式：

【化 187】



(式中、

$n$  は 0 以上 6 以下の整数であり；

$m$  は 0 以上 6 以下の整数であり；ならびに

$R^7$  は、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル；または、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルである)

のものである、請求項 308 に記載の化合物。

【請求項 316】

$R^7$  が、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 315 に記載の化合物。

【請求項 317】

$R^7$  がメチルである、請求項 316 に記載の化合物。

【請求項 318】

$R^7$  が  $-CF_3$  である、請求項 317 に記載の化合物。

【請求項 319】

$R^7$  が置換もしくは非置換のアリールである、請求項 315 に記載の化合物。

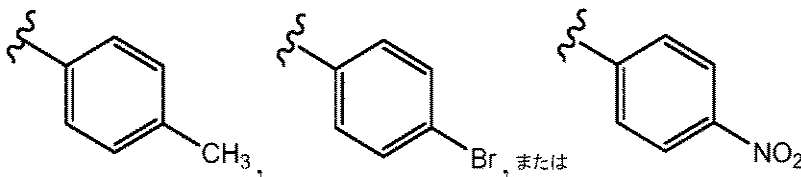
【請求項 320】

$R^7$  が置換もしくは非置換のフェニルである、請求項 315 に記載の化合物。

【請求項 321】

$R^7$  が：

【化 188】



である、請求項 315 に記載の化合物。

【請求項 322】

$R^0$  が、脱離基で置換されたアルコキシメチルである、請求項 308 に記載の化合物。

【請求項 323】

$R^0$  が、 $-CH_2OCH_2L_G$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2$

10

20

30

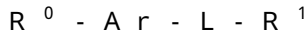
40

50

${}_{2}CH_{2}L_{G}$  または  $-CH_{2}OCH_{2}CH_{2}CH_{2}CH_{2}L_{G}$  であり、式中、 $L_{G}$  は脱離基である、請求項 308 に記載の化合物。

【請求項 324】

式：



(式中、

$Ar$  は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

$L$  は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

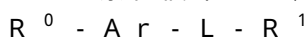
$R^0$  は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$  または  $-NO_2$  であり；ならびに、 $R^0$  は、脱離基で置換されているか、または、脱離基であり；

$R^1$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^{A1}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの  $R^{A2}$  基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)

の化合物もしくは塩、遊離塩基またはこれらの組み合わせと；

フッ素化試薬とを、式：



(式中、 $R^0$  はフッ素で置換されている)

の化合物を形成するのに好適な条件下で反応させるステップを含む方法。

## 【請求項 3 2 5】

前記脱離基がスルホネート脱離基である、請求項 3 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 3 2 6】

$R^0$  が、脱離基で置換されたアルコキシである、請求項 3 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 3 2 7】

$R^0$  が、 $-OCH_2L_G$ 、 $-OCH_2CH_2L_G$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2L_G$  または  $-OCH_2CH_2CH_2CH_2L_G$  であり、式中、 $L_G$  は脱離基である、請求項 3 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 3 2 8】

$R^0$  が、脱離基で置換されたアルキルである、請求項 3 2 4 に記載の方法。

10

## 【請求項 3 2 9】

$R^0$  が、 $-CH_2L_G$ 、 $-CH_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2CH_2CH_2L_G$  または  $-CH_2CH_2CH_2CH_2L_G$  であり、式中、 $L_G$  は脱離基である、請求項 3 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 3 3 0】

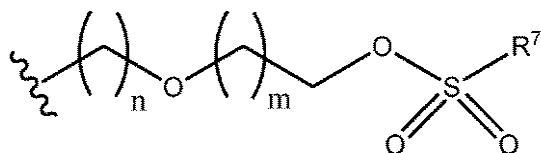
$R^0$  が、脱離基で置換されたアルコキシアルキルである、請求項 3 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 3 3 1】

$R^0$  が、式：

## 【化 1 8 9】

20



(式中、

$n$  は 0 以上 6 以下の整数であり；

$m$  は 0 以上 6 以下の整数であり；ならびに

$R^7$  は、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル；または、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルである)

30

のものである、請求項 3 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 3 3 2】

$R^7$  が置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 3 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 3 3】

$R^7$  がメチルである、請求項 3 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 3 4】

$R^7$  が  $-CF_3$  である、請求項 3 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 3 5】

$R^7$  が置換もしくは非置換のアリールである、請求項 3 3 1 に記載の方法。

40

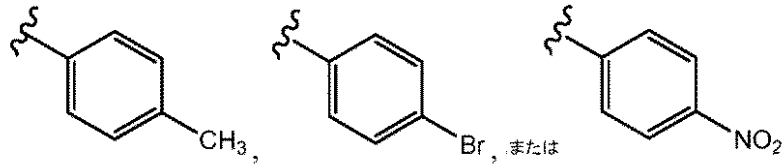
## 【請求項 3 3 6】

$R^7$  が置換もしくは非置換のフェニルである、請求項 3 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 3 7】

$R^7$  が

## 【化190】



である、請求項331に記載の方法。

## 【請求項338】

$R^0$  が、脱離基で置換されたアルコキシメチルである、請求項324に記載の方法。

## 【請求項339】

$R^0$  が、 $-CH_2OCH_2L_G$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2L_G$  または  $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2L_G$  であり、式中、 $L_G$  は脱離基である、請求項324に記載の方法。

## 【請求項340】

前記フッ素化試薬がフッ化物の供給源である、請求項324に記載の方法。

## 【請求項341】

前記フッ素化試薬が  $NaF$  または  $KF$  である、請求項324に記載の方法。

## 【請求項342】

前記フッ素化試薬が  $^{18}F$  で同位体的に富化されている、請求項324に記載の方法。

## 【請求項343】

前記好適な条件がアンモニウム塩または重炭酸塩の存在を含む、請求項324に記載の方法。

## 【請求項344】

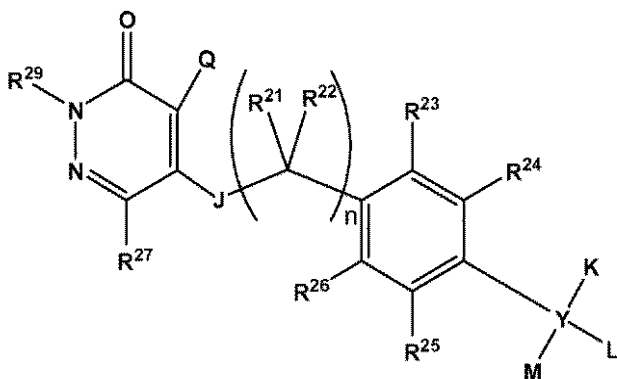
ヒト被験者の一部における灌流および神経支配ミスマッチを判定する方法であって：

第1の造影剤を前記被験者に投与するステップ、および、前記被験者の一部の少なくとも1つの第1の画像を撮像するステップであって、前記第1の造影剤が灌流の造影に利用されるステップ；

第2の造影剤を前記被験者に投与するステップ、および、前記被験者の前記一部の少なくとも1つの第2の画像を撮像するステップであって、前記第2の造影剤が神経支配の造影に利用されるステップ；ならびに

前記少なくとも1つの第1の画像および前記少なくとも1つの第2の画像に少なくとも部分的に基づいて、前記被験者の前記一部における神経支配および灌流領域の局所的ミスマッチを判定するステップであって、前記第1の造影剤が、構造：

## 【化191】



(式中、

J は、 $N(R^{28})$ 、S、O、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $NHCH_2CH_2O$ 、結合および  $C(=O)N(R^{27})$  からなる群から選択され；

存在する場合、K は、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換され

10

20

30

40

50



ているアリール、造影成分で任意により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択され；

存在する場合、L は、水素、造影成分で任意により置換されているアルコキシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択され；

M は、水素、造影成分で任意により置換されているアルコキシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択されるか；または

L および M は、これらが結合している原子と一緒にあって 3 員または 4 員炭素環を形成し得；

Q はハロゲンまたはハロゲンアルキルであり；

n は 0、1、2 または 3 であり；

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{27}$  および  $R^{28}$  は、独立して、水素、造影成分で任意により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび造影成分から選択され；

$R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  および  $R^{26}$  は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルオキシ、造影成分で任意により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび造影成分から選択され； $R^{29}$  は、造影成分で任意により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；ならびに、

Y は、結合、炭素および酸素からなる群から選択されるが；ただし、Y が結合である場合、K および L は不在であり、ならびに、M は造影成分で任意により置換されているアリールおよび造影成分で任意により置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；ならびに、ただし、Y が酸素である場合、K および L は不在であり、ならびに、M は水素、造影成分で任意により置換されているアルコキシアルキル、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび造影成分で任意により置換されているヘテロアリールから選択されるが、

ただし、少なくとも 1 つの造影成分が存在している)

を有するかまたはその塩であるステップ

を含む方法。

#### 【請求項 345】

ヒト被験者の一部における灌流および神経支配ミスマッチを査定する方法であって：

第 1 の造影剤を被験者に投与するステップ、および、被験者の一部の少なくとも 1 つの第 1 の画像を撮像するステップであって、前記第 1 の造影剤が灌流の造影に利用されるステップ；

第 2 の造影剤を被験者に投与するステップ、および、前記被験者の前記一部の少なくとも 1 つの第 2 の画像を撮像するステップであって、前記第 2 の造影剤が神経支配の造影に利用されるステップ；ならびに

前記少なくとも 1 つの第 1 の画像および前記少なくとも 1 つの第 2 の画像に少なくとも部分的に基づいて、前記被験者の前記一部における神経支配および灌流領域の局所的ミスマッチを判定するステップであって、前記第 2 の造影剤が構造：



(式中、

Ar は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^1$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

$R^0$  は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているア

10

20

30

40

50

ルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

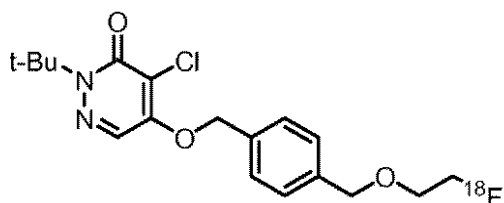
$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{90m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分である)

を有するかまたはその塩であるステップを含む方法。

【請求項346】

前記第1の造影剤が構造：

【化192】

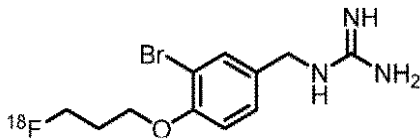


を有するか、または、その薬学的に許容可能な塩である、請求項343または344のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 4 7】

前記第 2 の造影剤が構造：

## 【化 1 9 3】

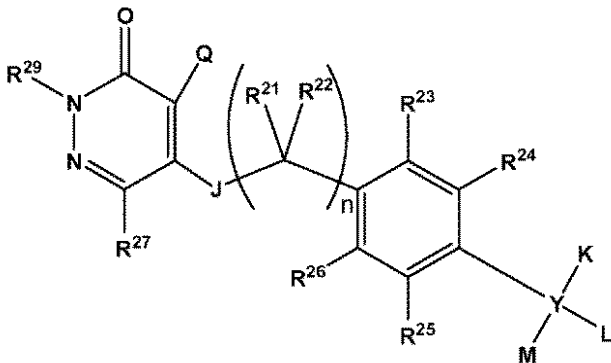


を有するか、または、その薬学的に許容可能な塩である、請求項 3 4 3 ~ 3 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 4 8】

前記第 1 の造影剤が、構造：

## 【化 1 9 4】



(式中、

J は、N (R<sup>28</sup>)、S、O、C (=O)、C (=O) O、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、結合および C (=O) N (R<sup>27</sup>) からなる群から選択され；

存在する場合、K は、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択され；

存在する場合、L は、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択され；

M は、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択されるか；または

L および M は、これらが結合している原子と一緒に 3 員または 4 員炭素環を形成し得；

Q はハロゲンまたはハロアルキルであり；

n は 0、1、2 または 3 であり；

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>27</sup> および R<sup>28</sup> は、独立して、水素、造影成分で任意により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび造影成分から選択され；

R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup> および R<sup>26</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルオキシ、造影成分で任意により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび造影成分から選択され；R<sup>29</sup> は、造影成分で任意により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；ならびに、

Y は、結合、炭素および酸素からなる群から選択されるが；ただし、Y が結合である場合、K および L は不在であり、ならびに、M は造影成分で任意により置換されているアリ

10

20

30

40

50

ールおよび造影成分で任意により置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；ならびに、ただし、Yが酸素である場合、KおよびLは不在であり、ならびに、Mは水素、造影成分で任意により置換されているアルコキシアルキル、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよび造影成分で任意により置換されているヘテロアリールから選択されるが、

ただし、少なくとも1つの造影成分が存在している)

を有するか、または、その塩である、請求項344または346に記載の方法。

【請求項349】

JがOである、請求項343または347に記載の方法。

【請求項350】

R<sup>29</sup>が、各々が造影成分で任意により置換されている、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチルまたはt-ブチルである、請求項242および347～348のいずれか一項に記載の方法。

【請求項351】

Qがクロロである、請求項343および347～349のいずれか一項に記載の方法。

【請求項352】

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>およびR<sup>27</sup>の各々が水素である、請求項343および347～350のいずれか一項に記載の方法。

【請求項353】

Yが炭素であり、KおよびLが水素であり、ならびに、Mが、造影成分で任意により置換されているアルコキシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択される、請求項343および347～351のいずれか一項に記載の方法。

【請求項354】

JがOであり、ならびに、R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>の各々がHである、請求項343および347～352のいずれか一項に記載の方法。

【請求項355】

前記第2の造影剤が、式：



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)

10

20

30

40

50

$\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{O}$   
 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ または $-\text{NO}_2$ であり；

$\text{R}^{\text{A}1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $\text{R}^{\text{A}2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $\text{R}^{\text{A}2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

$\text{R}^0$ または $\text{R}^1$ は、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{90\text{m}}\text{Tc}$ および $^{111}\text{In}$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ からなる群から選択される造影成分である)

のもの、または、その塩である、請求項343、345、および347~353のいずれか一項に記載の方法。

【請求項356】

前記第2の造影剤が、式：



(式中、

$\text{Ar}$ は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

$\text{L}$ は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$\text{R}^1$ は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

$\text{R}^0$ は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$

)  $N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

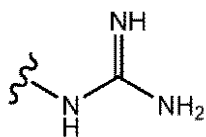
$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である)

のもの、または、その塩であって；

ただし、 $Ar$ がフェニルである場合、 $L$ が $-CH_2-$ である場合、 $R^1$ が

【化195】



である場合、ならびに、 $R^0$ が、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である場合、 $Ar$ は置換されている、請求項343~345または347~354のいずれか一項に記載の方法。

【請求項357】

前記第2の造影剤が、式：



(式中、

$Ar$ は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

$L$ は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^1$ は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

$R^0$ は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$

10

20

30

40

50

、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

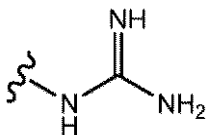
$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である)

のもの、または、その塩であって、

ただし、 $Ar$ がフェニルである場合、 $R^0$ は $^{18}F$ ではなく；

さらに、ただし、 $Ar$ がフェニルである場合、 $L$ が $-CH_2-$ である場合、 $R^1$ が

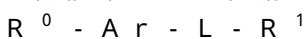
【化196】



である場合、ならびに、 $R^0$ が $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である場合、 $Ar$ は置換されている、請求項343～345または347～355のいずれか一項に記載の方法。

【請求項358】

前記第2の造影剤が、式：



(式中、

$Ar$ は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくはは

非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 - OR<sup>A1</sup>、 - N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - SR<sup>A1</sup>

、 - C(=O)R<sup>A1</sup>、 - C(=O)OR<sup>A1</sup>、 - C(=O)SR<sup>A1</sup>、 - C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - OC(=O)R<sup>A1</sup>、 - OC(=O)OR<sup>A1</sup>、 - OC(=O)SR<sup>A1</sup>、 - OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、 - NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、 - NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、 - NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - SC(=O)R<sup>A1</sup>、 - SC(=O)OR<sup>A1</sup>、 - SC(=O)SR<sup>A1</sup>、 - SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、 - C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、 - C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、 - C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、 - OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、 - OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、 - OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、 - NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、 - NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、 - NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、 - SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、 - SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、 - SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - C(=S)R<sup>A1</sup>、 - C(=S)OR<sup>A1</sup>、 - C(=S)SR<sup>A1</sup>、 - C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - OC(=S)R<sup>A1</sup>、 - OC(=S)OR<sup>A1</sup>、 - OC(=S)SR<sup>A1</sup>、 - OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、 - NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、 - NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、 - NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - SC(=S)R<sup>A1</sup>、 - SC(=S)OR<sup>A1</sup>、 - SC(=S)SR<sup>A1</sup>、 - SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - S(=O)R<sup>A1</sup>、 - SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、 - NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、 - SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、 - CN、 - SCNまたは - NO<sub>2</sub>であり；

R<sup>A1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

R<sup>0</sup>もしくはR<sup>1</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Brおよび<sup>124</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Brおよび<sup>124</sup>Iからなる群から選択される造影成分である)

のもの、または、その塩であって、

ただし、Arがフェニルである場合、R<sup>0</sup>は<sup>18</sup>Fではなく、

さらに、ただし、Arがフェニルである場合、Lが - CH<sub>2</sub> - である場合、R<sup>1</sup>が

10

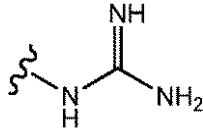
20

30

40



## 【化 1 9 7】



である場合、ならびに、 $R^0$  が  $7^6$  Br および  $1^2^4$  I からなる群から選択される造影成分である場合、Ar は置換されており；

さらに、ただし、Ar がフェニルである場合、Ar は OH で置換されていない、請求項 3 4 3 ~ 3 4 5 または 3 4 7 ~ 3 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 3 5 9】

前記第 2 の造影剤が請求項 1 ~ 2 4 4 に記載の化合物である、請求項 3 4 3 ~ 3 4 5 または 3 4 7 ~ 3 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 6 0】

前記灌流が心臓灌流であり、および / または、前記神経支配が心臓神経支配である、請求項 3 4 3 ~ 3 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 6 1】

前記方法が組織発作後に行われる、請求項 3 4 3 ~ 3 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 6 2】

前記組織発作が、除神経をもたらすことが既知であるか、または、除神経をもたらす疑いのある発作である、請求項 3 6 0 に記載の方法。

20

## 【請求項 3 6 3】

前記組織発作が、神経支配および灌流欠陥をもたらすことが既知であるか、または、神経支配および灌流欠陥をもたらす疑いのある発作である、請求項 3 6 0 または 3 6 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 6 4】

前記組織発作が心臓発作である、請求項 3 6 0 ~ 3 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 6 5】

前記心臓発作が心筋梗塞である、請求項 3 6 0 ~ 3 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 3 6 6】

前記被験者の前記一部が心臓の一部である、請求項 3 4 3 ~ 3 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 6 7】

前記ミスマッチが組織発作後に単一の時点で判定される、請求項 3 4 3 ~ 3 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 6 8】

前記ミスマッチが、前記組織発作から約 6 ヶ月または約 5 ヶ月または約 4 ヶ月または約 3 ヶ月または約 2 ヶ月または約 1 ヶ月または約 4 週間または約 3 週間または約 2 週間または約 1 週間または約 7 日間または約 6 日間または約 5 日間または約 4 日間または約 3 日間、約 2 日間または約 1 日間または約 2 4 時間または約 2 0 時間または約 1 8 時間または約 1 6 時間または約 1 4 時間または約 1 2 時間または約 1 0 時間または約 8 時間または約 6 時間または約 5 時間または約 4 時間または約 3 時間または約 2 時間または約 1 時間または約 5 0 分間または約 4 0 分間または約 3 0 分間または約 2 0 分間または約 1 0 分間または約 5 分間または約 4 分間または約 3 分間または約 2 分間または約 1 分間以内に判定される、請求項 3 6 6 に記載の方法。

40

## 【請求項 3 6 9】

前記ミスマッチが前記組織発作後に 2 つ以上の時点で判定される、請求項 3 4 3 ~ 3 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 7 0】

50

経時的な前記ミスマッチにおける変化を用いて、前記組織発作後の前記被験者の処置および/または診断の方針が判定される、請求項368に記載の方法。

【請求項371】

経時的な前記ミスマッチにおける変化が、前記被験者に施される処置の前記方針の効果を示す、請求項368または369に記載の方法。

【請求項372】

経時的な前記ミスマッチにおける変化の欠如が、前記被験者に施される処置の前記方針の効果の欠如を示す、請求項368または369に記載の方法。

【請求項373】

前記ミスマッチが、前記組織発作から約2週間、約4週間、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、約1年間、約2年間、約3年間、約4年間または約5年間以内に、2回、3回、4回、5回、6回、8回、10回または12回判定される、請求項369～371のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項374】

前記第2の造影剤の投与および前記少なくとも1つの第2の画像の撮像より前に、前記第1の造影剤が投与され、および、前記少なくとも1つの第1の画像が撮像される、請求項343～371のいずれか一項に記載の方法。

【請求項375】

前記第1の造影剤の投与および前記少なくとも1つの第1の画像の撮像より前に、前記第2の造影剤が投与され、および、前記少なくとも1つの第2の画像が撮像される、請求項343～371のいずれか一項に記載の方法。

20

【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、参照により各々が本明細書において援用される、「COMPOSITIONS, METHODS, AND SYSTEMS FOR THE SYNTHESIS AND USE OF IMAGING AGENTS」と題された2011年9月9日出願の米国仮特許出願第61/533,133号明細書;「COMPOSITIONS, METHODS, AND SYSTEMS FOR THE SYNTHESIS AND USE OF IMAGING AGENTS」と題された2012年6月6日出願の米国仮特許出願第61/656,489号明細書号明細書;ならびに、「METHODS AND COMPOSITIONS FOR ASSESSING PERFUSION AND INNERVATION MISMATCH」と題された2012年6月6日出願の米国仮特許出願第61/656,492号明細書に対する米国特許法119条(e)に基づく優先権を主張する。

30

【0002】

本発明は、造影剤として有用な化合物、その組成物、その合成方法および使用方法、ならびに、その前駆体に関する。いくつかの実施形態において、この化合物は、灌流(例えば、心臓灌流)の造影に用いられ得る。他の実施形態において、この化合物は神経支配の造影に用いられ得る。本発明はまた、例えばヒト被験者といった被験者における灌流および神経支配ミスマッチを査定する方法および組成物を提供する。

40

【背景技術】

【0003】

心不全(HF)は、心臓が末梢臓器に十分な血流を供給することができていないことと定義される。心不全は、アドレナリン過剰状態を特徴とし得、これにより、ノルエピネフリン(NE)の全身レベルの上昇、および、カテコールアミンの局所的溢流の増加が生じる。この状態は、毎年ますます多くの人々を苦しめており、心筋梗塞、圧負荷/容量過負荷、ウイルス性心筋炎、中毒性心筋症、弁不全および他の異常を含む多くの心疾患およ

50

び状態の一般的な末期である。結果的な心筋損傷は、神経ホルモン活性化およびサイトカイン活性化と相まって心不全の初期フェーズである心腔再構築を促進させてしまう。再構築プロセスは、全体的な心筋効率の低下および臨床HFへの最終的な進行をもたらしてしまう。しかしながら、現在に至るまで、この状態に対する療法は存在しておらず、それ故、早期の診断が、その管理および長期の生命予後における基本的な要因である。それ故、早期HF被験者を識別する造影剤が、処置、および、この状態を保持しながら生活している患者の生活様式の向上を実現するであろう。

【0004】

また、心筋損傷は組織発作（例えば、心筋梗塞）に続いて生じる可能性があり、これにより、被験者の一部（すなわち、心臓の一部）において神経支配および灌流欠陥が生じ得る。特定の事例において、造影により検出される欠陥領域のサイズは異なっていることが可能であり（例えば、局所的ミスマッチ）、心不整脈ならびに他の状態に高い可能性で関連している場合がある。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、造影剤の合成および投与（例えば、心臓の造影のため）に、向上した組成物、方法、システムおよび装置が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、広義に、造影剤または造影剤前駆体として有用である化合物およびその組成物（塩形態を含む）、その使用方法、ならびに、提供される化合物の合成方法を提供する。いくつかの実施形態において、造影剤は、灌流の造影に用いられ得る。いくつかの実施形態において、造影剤は、例えば、心臓の一部といった被験者の一部の造影に用いられ得る。いくつかの実施形態においては、造影方法が提供されている。いくつかの実施形態においては、被験者の一部における灌流および神経支配ミスマッチを査定するための方法および組成物が提供されている。

20

【0007】

いくつかの実施形態においては、式：



30

（式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール；または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})O$

40

50

$R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

10

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

20

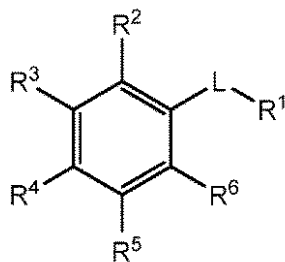
$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{90m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分である

を有する化合物、または、その塩が提供されている。

【0008】

いくつかの実施形態においては、式：

【化1】



30

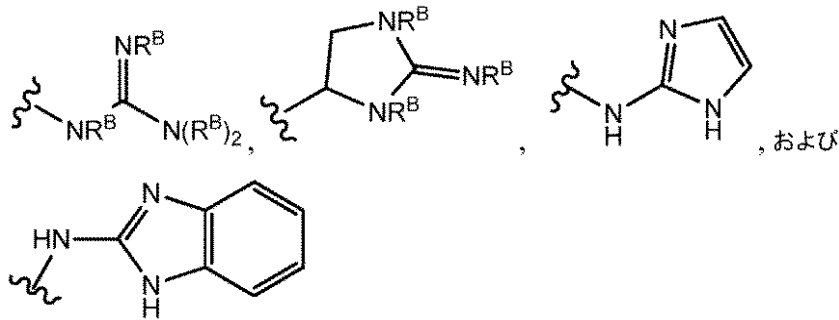
(式中、

$L$ は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

40

$R^1$ は：

## 【化2】



10

からなる群から選択され、式中、 $R^B$ の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つの $R^B$ は水素であり；

$R^2$ および $R^6$ は水素であり；

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、  
 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$   
 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ もしくは $-NO_2$ であるか；または、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ のいずれか2つは結合して任意により置換もしくは非置換の炭素環、複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成しており；

20

30

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

40

式中、 $R^4$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分で

50

置換されているか；または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、<sup>124</sup>Iである)

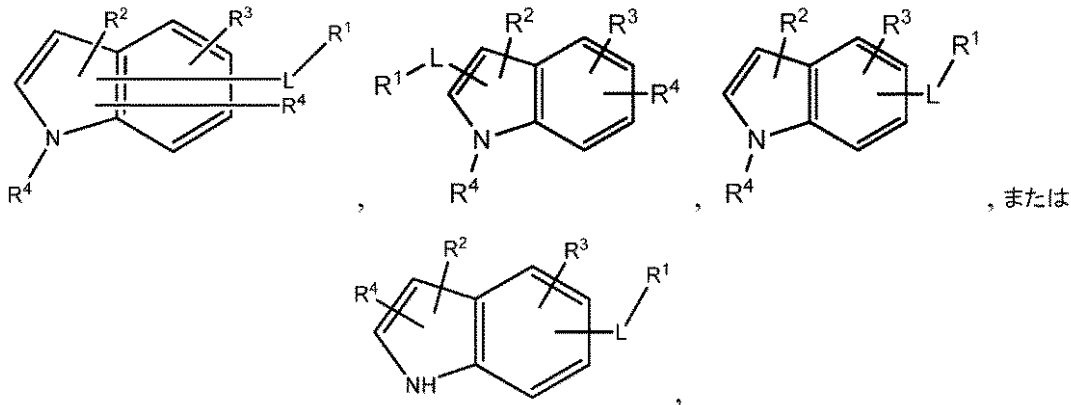
を有する化合物またはその塩が提供されており、

ただし、R<sup>3</sup>またはR<sup>5</sup>の一方がCl、BrまたはCF<sub>3</sub>である場合、R<sup>3</sup>またはR<sup>5</sup>の他方はHではない。

【0009】

いくつかの実施形態においては、式：

【化3】



10

20

(式中、

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

30

40

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカル

50



ルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているア  
 リール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、また  
 は、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；

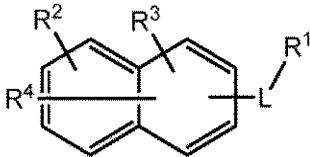
少なくとも1つの $R^4$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から  
 選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、  
 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；  
 または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分  
 である）

を有する化合物またはその塩が提供されている。

【0010】

いくつかの実施形態においては、式：

【化4】



(式中、

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置  
 換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキ  
 ニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^1$ は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^2$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されて  
 いるアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカル  
 ボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリ  
 ール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^3$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されて  
 いるアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカル  
 ボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリ  
 ール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=$

10

20

30

40

50



$O) N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

10

$R^4$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

20

30

40

$R^4$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換され

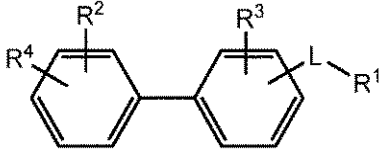
50

ているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)を有する化合物またはその塩が提供されている。

【0011】

いくつかの実施形態においては、式：

【化5】



(式中、

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^1$ は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^2$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^3$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC$

10

20

30

40

50

(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A 1</sup>、-C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A 1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A 1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

10

R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A 1</sup>、-N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A 1</sup>、-C(=O)R<sup>A 1</sup>、-C(=O)OR<sup>A 1</sup>、-C(=O)SR<sup>A 1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A 1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A 1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A 1</sup>、-C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A 1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A 1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

20

30

R<sup>4</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分であり；

40

R<sup>A 1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A 2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A 2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)

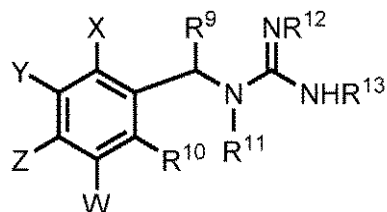
50

を有する化合物またはその塩が提供されている。

【0012】

いくつかの実施形態においては、式：

【化6】



10

(式中、

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は、独立して、H、-OR<sup>11</sup>、F、Cl、Br、I、-CF<sub>3</sub>、アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) および造影成分(I<sub>m</sub>) からなる群から選択され；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、H、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

W および X は、独立して、H、-OR<sub>4</sub>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>、I<sub>m</sub>、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

式中、A) Y および Z は、Y と Z との間の接続基 Q が存在もしくは不在である場合、-CH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-N-、-NR<sup>11</sup>-、および -CH=CH- からなる群から独立して選択され、式中、Q は、-CH-、-CH<sub>2</sub>-、-CR<sup>11</sup>-、-N-、-NH-、-NR<sup>11</sup>-、-O- および -S- からなる群から選択されるか；または

20

B) Y および Z は、接続基 Q が不在の場合、H、-OR<sub>4</sub>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>、I<sub>m</sub>、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

式中、I<sub>m</sub> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択され、

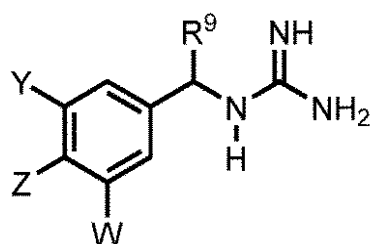
ならびに、W-Z または R<sup>9</sup> ~ R<sup>13</sup> に存在している)

を有する化合物またはその塩が提供されている。

【0013】

いくつかの実施形態においては、式：

【化7】



30

(式中、R<sup>9</sup> は、独立して、H、-CF<sub>3</sub>、およびアルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) からなる群から選択され；

W、Y および Z は、独立して、H、-OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>、I<sub>m</sub>、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

40

ならびに R<sup>11</sup> は、H、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

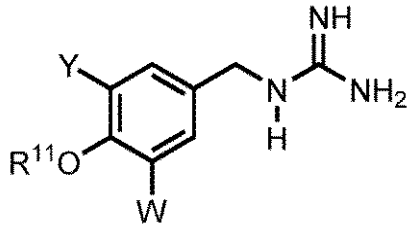
式中、I<sub>m</sub> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択され、

ならびに、W、Y、Z、R<sup>9</sup> もしくは R<sup>11</sup> に存在している) を有する化合物またはその塩が提供されている。

【0014】

いくつかの実施形態においては、式：

## 【化 8】



(式中、WおよびYは、独立して、H、-OR<sup>11</sup>、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>およびI<sub>m</sub>からなる群から選択され；ならびに

10

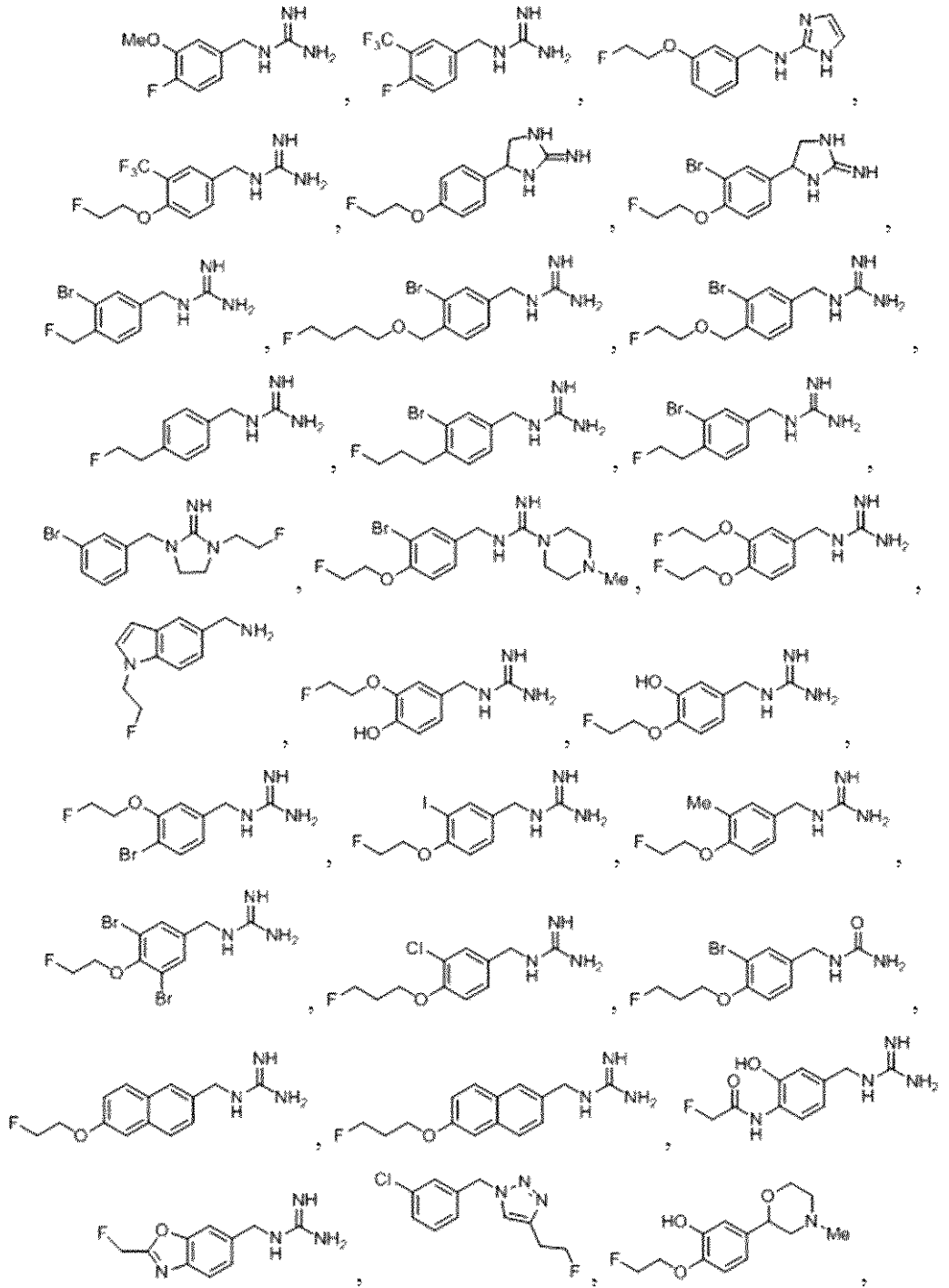
R<sup>11</sup>はアルキルであり、

式中、I<sub>m</sub>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I、および<sup>131</sup>Iからなる群から選択され、ならびに、W、Y、またはR<sup>11</sup>に存在している)を有する化合物またはその塩が提供されている。

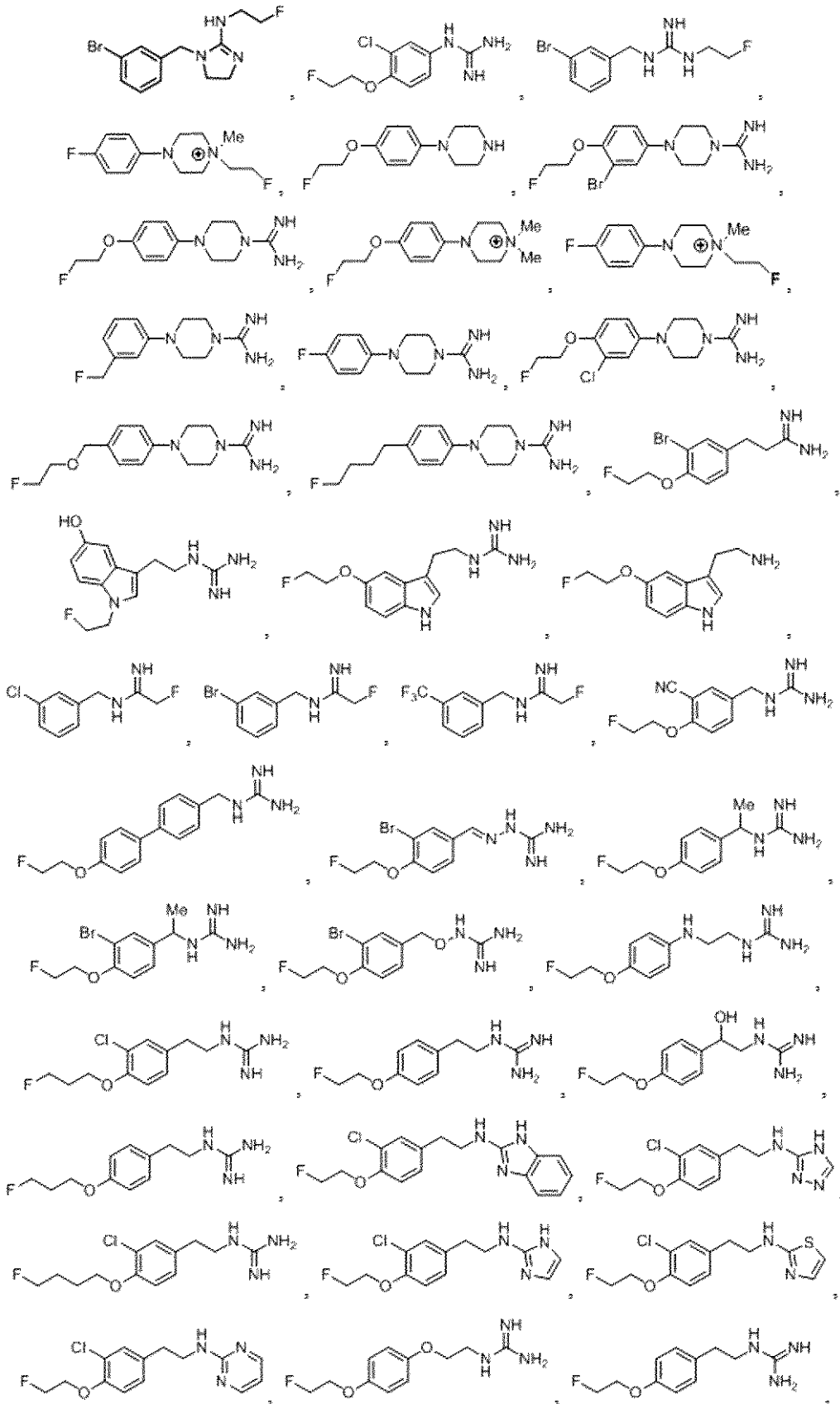
## 【0015】

いくつかの実施形態においては、式：

【化 9】



【化 10】



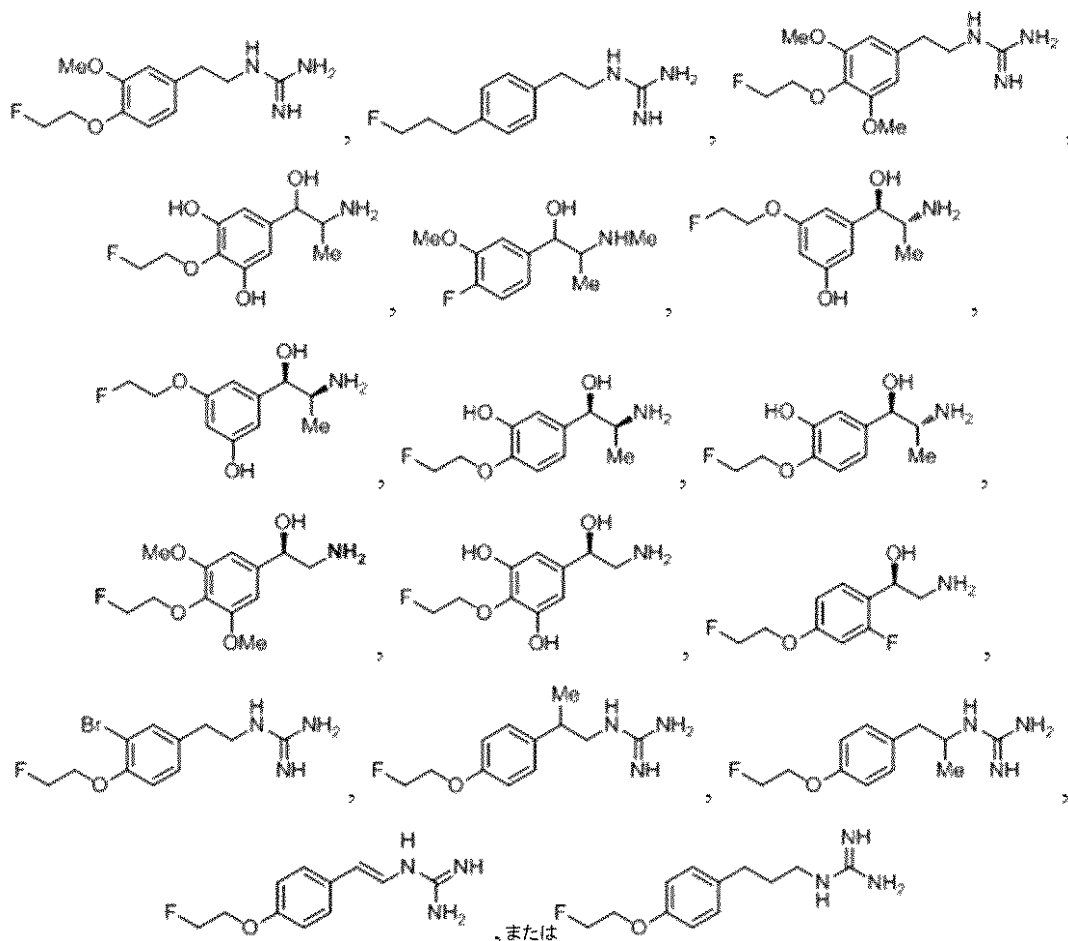
10

20

30

40

## 【化 1 1】



10

20

を有する化合物が提供されている。

## 【0016】

一態様において、本発明は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、典型的には、本発明の化合物を、被験者または被験者の一部を造影するのに十分な量で含む。本発明の医薬組成物は、任意により、医薬的に許容可能な賦形剤を含んでいてもよい。本発明の化合物またはその医薬組成物の経口投与および非経口投与を含むいずれかの投与形態が用いられ得る。

30

## 【0017】

他の態様において、本発明は、本発明の化合物を被験者に投与するステップ；ならびに、被験者もしくは被験者の一部の画像を撮像するステップを含む被験者の造影方法を提供する。本発明の化合物またはその医薬組成物は、特にこれらに限定されないが、心臓、心臓の一部、心血管系、心臓血管、脳および他の器官を含む被験者における関心領域の造影に用いられ得る。特定の実施形態において、本発明の方法は、心臓神経支配の造影方法およびノルエピネフリントランスポートの検出方法を含む。特定の実施形態において、被験者の造影領域は陽電子放出断層撮影（PET）により造影される。本発明の化合物または組成物および使用説明書を含むキットもまた本発明により提供される。

40

## 【0018】

他の態様において、本発明は、造影剤前駆体と造影成分またはその供給源とを反応させて造影剤を形成することによる造影剤の合成方法を提供する。例えば特定の実施形態においては、脱離基（例えばスルホネート脱離基）を備える造影剤前駆体のフッ素化が完全に脱保護された形態の前駆体で行われ、これによりその後の脱保護ステップの必要性が排除される。

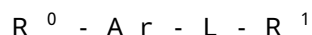
## 【0019】

50



他の態様において、本発明は、抗不整脈剤の選択方法、および/または、被験者への投与に係る抗不整脈剤の投与量の判定方法を提供し、この方法は：

被験者に、本明細書に記載の化合物もしくはその塩、または、式：



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール；または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

R<sup>A1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

R<sup>0</sup>またはR<sup>1</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>90m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分である)

の化合物もしくはその塩を投与するステップ；

10

20

30

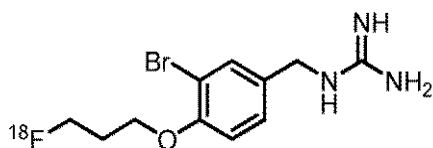
40

50

被験者の一部の少なくとも1つの画像を撮像するステップ；

画像に基づいて、抗不整脈剤を選択するステップおよび/または被験者への投与に係る抗不整脈剤の投与量を判定するステップを含む。いくつかの実施形態において、造影剤は：

【化12】



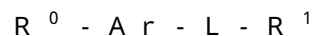
10

であるか、または、その薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、抗不整脈剤は被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起すると公知である薬剤である。いくつかの実施形態において、抗不整脈剤は、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起させない薬剤である。いくつかの実施形態において、電気生理学的変化はQT延長を含む。いくつかの実施形態において、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起させない抗不整脈剤は、心臓除神経の存在を示す画像に基づいて選択される。いくつかの実施形態においては、心臓除神経の存在を示す画像に基づいて、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤が低投与量で処方される。

【0020】

他の態様において、本発明は、本明細書に記載の化合物もしくはその塩、または、式：

20



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-

30

40

50

S C N または - N O<sub>2</sub> であり；

R<sup>A 1</sup> の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A 2</sup> の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A 2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

R<sup>0</sup> または R<sup>1</sup> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して <sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tc および <sup>111</sup>In からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分であるか；または、その塩である）

の化合物を被験者に投与するステップ；

被験者の一部の少なくとも1つの画像を撮像するステップ；ならびに

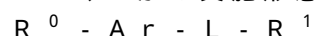
(i) 画像における心臓除神経の存在に基づいて、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起しない抗不整脈剤で処置されるべき被験者を識別するステップ

(ii) 画像における心臓除神経の存在に基づいて、低投与量で、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤で処置されるべき被験者を識別するステップ、および/または

(iii) 画像における心臓除神経の存在に基づいて、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤の投与量の削減が必要な被験者を識別するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤は、ナトリウムチャンネル遮断薬、カリウムチャンネル遮断薬またはカルシウムチャンネル遮断剤である。いくつかの実施形態において、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤は、カルシウムチャンネル遮断剤である。いくつかの実施形態において、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤は、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、リドカイン、フェニトイン、メキシレチン、トカイナデ (tocainade)、アミオダロン、ソタロール、イブチリド、ドフェチリド、ドロネダロン、E-4031、ベラパミルまたはジチアゼム (diltiazem) である。いくつかの実施形態において、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起しない抗不整脈剤は、遮断薬である。いくつかの実施形態において、被験者の心臓において電気生理学的変化を誘起しない抗不整脈剤は、プロプラノール、エスモロール、チモロール、メトプロロール、アテノロールまたはピソプロロールである。

【0021】

いくつかの実施形態においては、式：



(式中、

Ar は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール；または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>0</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A 1</sup>、-N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>A</sup>

10

20

30

40

50

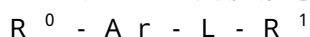
$^2$ )<sub>3</sub><sup>+</sup>、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、  
 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)$   
 $N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})$   
 $OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$   
 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、  
 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、  
 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-OSO_2R^{A1}$ 、 $-Si(R^{A1})_3$ 、  
 $-Sn(R^{A1})_3$ 、 $-B(OR^{A1})_2$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；ならびに、 $R^0$ は、脱離  
 基で置換されているか、または、脱離基であり；ならびに

$R^1$ は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)を有する化合物(例えば造影剤前駆体)またはその塩が提供されている。

#### 【0022】

いくつかの実施形態においては、式：



(式中、

$Ar$ は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール；または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

$L$ は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^0$ は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、  
 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-OSO_2R^{A1}$ 、 $-Si(R^{A1})_3$ 、  
 $-Sn(R^{A1})_3$ 、 $-B(OR^{A1})_2$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、  
 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；ならびに、 $R^0$ は、脱離基で置換されているか、または、脱離基であり；ならびに

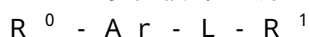
)  $N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；ならびに、 $R^0$ は脱離基で置換されているか、または、脱離基であり；

$R^1$ は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)

の化合物または塩、遊離塩基またはこれらの組み合わせを；

フッ素化試薬と好適な条件下で反応させて、式：



(式中、 $R^0$ はフッ素で置換されている)

の化合物を形成するステップを含む方法が提供されている。

### 【0023】

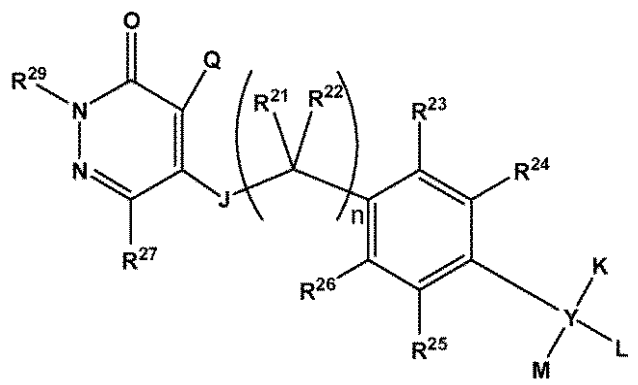
いくつかの実施形態においては、ヒト被験者の一部における灌流および神経支配ミスマッチを判定する方法であって：

第1の造影剤を被験者に投与するステップ、および、被験者の一部の少なくとも1つの第1の画像を撮像するステップであって、第1の造影剤が灌流の造影に利用されるステップ；

第2の造影剤を被験者に投与するステップ、および、被験者の一部の少なくとも1つの第2の画像を撮像するステップであって、第2の造影剤が神経支配の造影に利用されるステップ；ならびに

少なくとも1つの第1の画像および少なくとも1つの第2の画像に少なくとも部分的に基づいて、被験者の一部における神経支配および灌流領域の局所的ミスマッチを判定するステップであって、第1の造影剤が、構造：

## 【化 1 3】



10

(式中、

Jは、N(R<sup>28</sup>)、S、O、C(=O)、C(=O)O、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、結合およびC(=O)N(R<sup>27</sup>)からなる群から選択され；

存在する場合、Kは、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択され；

存在する場合、Lは、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択され；

Mは、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択されるか；または

LおよびMは、これらが結合している原子と一緒に3員または4員炭素環を形成し得；

Qはハロまたはハロアルキルであり；

nは0、1、2または3であり；

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>27</sup>およびR<sup>28</sup>は、独立して、水素、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよび造影成分から選択され；

R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>およびR<sup>26</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよび造影成分から選択され；R<sup>29</sup>は、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり；ならびに、

Yは、結合、炭素および酸素からなる群から選択されるが；ただし、Yが結合である場合、KおよびLは不在であり、ならびに、Mは造影成分で任意により置換されているアリールおよび造影成分で任意により置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；ならびに、ただし、Yが酸素である場合、KおよびLは不在であり、ならびに、Mは水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよび造影成分で任意により置換されているヘテロアリールから選択されるが、

ただし、少なくとも1つの造影成分が存在している)

を有するかまたはその塩であるステップ

を含む方法が提供されている。

## 【0024】

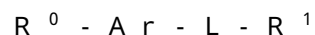
いくつかの実施形態においては、ヒト被験者の一部における灌流および神経支配ミスマッチを査定する方法であって；

50

第1の造影剤を被験者に投与するステップ、および、被験者の一部の少なくとも1つの第1の画像を撮像するステップであって、第1の造影剤が灌流の造影に利用されるステップ；

第2の造影剤を被験者に投与するステップ、および、被験者の一部の少なくとも1つの第2の画像を撮像するステップであって、第2の造影剤が神経支配の造影に利用されるステップ；ならびに

少なくとも1つの第1の画像および少なくとも1つの第2の画像に少なくとも部分的に基づいて、被験者の一部における神経支配および灌流領域の局所的ミスマッチを判定するステップであって、第2の造影剤が構造：



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、  
 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、  
 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、  
 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、  
 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、  
 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、  
 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、  
 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、  
 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、  
 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、  
 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、  
 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、  
 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、  
 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、  
 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、  
 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、  
 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

R<sup>A1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるが、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

10

20

30

40

50

R<sup>0</sup> または R<sup>1</sup> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して <sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>90m</sup>Tc および <sup>111</sup>In からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分である)

を有するかまたはその塩であるステップを含む方法が提供されている。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】造影剤の非限定的な例を示す。

10

【図2】造影剤の非限定的な例を用いて得た画像を示す。

【図3】造影剤の非限定的な例を用いて得た画像を示す。

【図4】造影剤の非限定的な例を用いて得た画像を示す。

【図5】造影剤の非限定的な例を用いて得た画像を示す。

【図6】造影剤の非限定的な例を用いて得た画像を示す。

【図7】造影剤の非限定的な例を用いて得た画像を示す。

【図8】造影剤の非限定的な例を用いて得た画像を示す。

【図9】造影剤の非限定的な例に対する細胞取込割合のプロットを示す。

【図10】非限定的な株細胞における非限定的な造影剤の線量応答曲線を示す。

20

【図11】非限定的な造影剤および心筋灌流造影剤の代表的な心画像およびポーラーマップを示す。

【図12】非限定的な造影剤および心筋灌流造影剤の代表的な心画像およびポーラーマップを示す。

【図13】非限定的な造影剤および心筋灌流造影剤から得られる代表的な時間-活動曲線を示す。

【図14】いくつかの実施形態による、様々な時点でのウサギにおける非欠陥左心室領域を査定するための画像定量化を示す。

【図15】図15Aは、ドフェチリド注入の前およびその最中のウサギにおけるECGトレースの例を示す。図15Bおよび図15Cは、いくつかの実施形態による、ウサギにおける心拍数(HR)およびQT<sub>c</sub>f間隔の変化を示す。

30

【図16】図16A-Cは、対照ウサギ、全除神経ウサギおよび局所的除神経ウサギに係る造影剤1または造影剤2を用いて得た画像を示す。

【図17】対照ウサギに係る造影剤1または造影剤2を用いて得た画像、および、対応するポーラーマップを示す。

【図18A】手術から4週間、13週間および46週間後の局所的除神経ウサギに係る、造影剤1または造影剤2を用いて得た画像、および、対応するポーラーマップを示す。

【図18B】手術から4週間、13週間および46週間後の局所的除神経ウサギに係る、造影剤1または造影剤2を用いて得た画像、および、対応するポーラーマップを示す。

【図18C】手術から4週間、13週間および46週間後の局所的除神経ウサギに係る、造影剤1または造影剤2を用いて得た画像、および、対応するポーラーマップを示す。

40

【図18D】図18A~18Cに示されている画像に係る、%LV欠陥対時間のプロットを示す。

【0026】

本発明の他の態様、実施形態および機構は、添付の図面を併せて考慮することで、以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。添付の図は概略図であり、縮尺どおりの描写は意図されていない。明確さのために、当業者による本発明の理解のために図示が必要ではない場合、すべての図における構成部分のすべてに符号は付されておらず、図示されている本発明の各実施形態の構成部分のすべてにも符号は付されていない。本明細書において参照により援用されているすべての特許出願および特許は、参照によりそれらの全体が援用される。抵触する場合には、定義を含む本明細書により規定される。

50



## 【発明を実施するための形態】

## 【0027】

本発明は、造影剤およびその前駆体の合成および/または使用のための、化合物、その組成物、このような化合物を含むシステム、試薬、カセット、方法、キットおよび装置を提供する。いくつかの態様において、本発明は、一般には、式(Ia)~(Id)、(IIa)~(IIb)、(III)、(IV)、(Va)~(Vd)、(VI)または(VII)の造影剤に関する。本発明の造影剤は、特にこれらに限定されないが、心臓、心臓の一部、心血管系、心臓血管、脳および他の器官を含む被験者における関心領域の造影に用いられ得る。特定の実施形態において、被験者の造影領域は、陽電子放出断層撮影(PET)により造影される。本発明はまた、造影剤前駆体と造影成分またはその供給源とを反応させて造影剤を形成することによる造影剤の合成方法を提供する。

10

## 【0028】

いくつかの実施形態においては、例えばヒト被験者といった被験者の一部における灌流および神経支配ミスマッチを査定するための方法および組成物が提供されている。いくつかの実施形態において、これらの方法および組成物は、組織発作後に被験者における灌流および神経支配ミスマッチの査定に利用され得る。いくつかの実施形態において、組織発作は例えば心筋梗塞といった心臓発作である。いくつかの実施形態において、被験者の一部は心臓または心臓の一部である。

## 【0029】

## A. 造影剤

一態様において、本発明は、被験者または被験者の関心領域を造影するための造影剤として有用な化合物を提供する。特定の実施形態において、造影剤は<sup>18</sup>Fで標識化されており、PET造影において有用である。

20

## 【0030】

いくつかの実施形態においては、式(Ia)：



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール；または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

30

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A</sup>

40

50

$^1$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{90m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分であるか；または、その塩である）を有する化合物が提供されている。

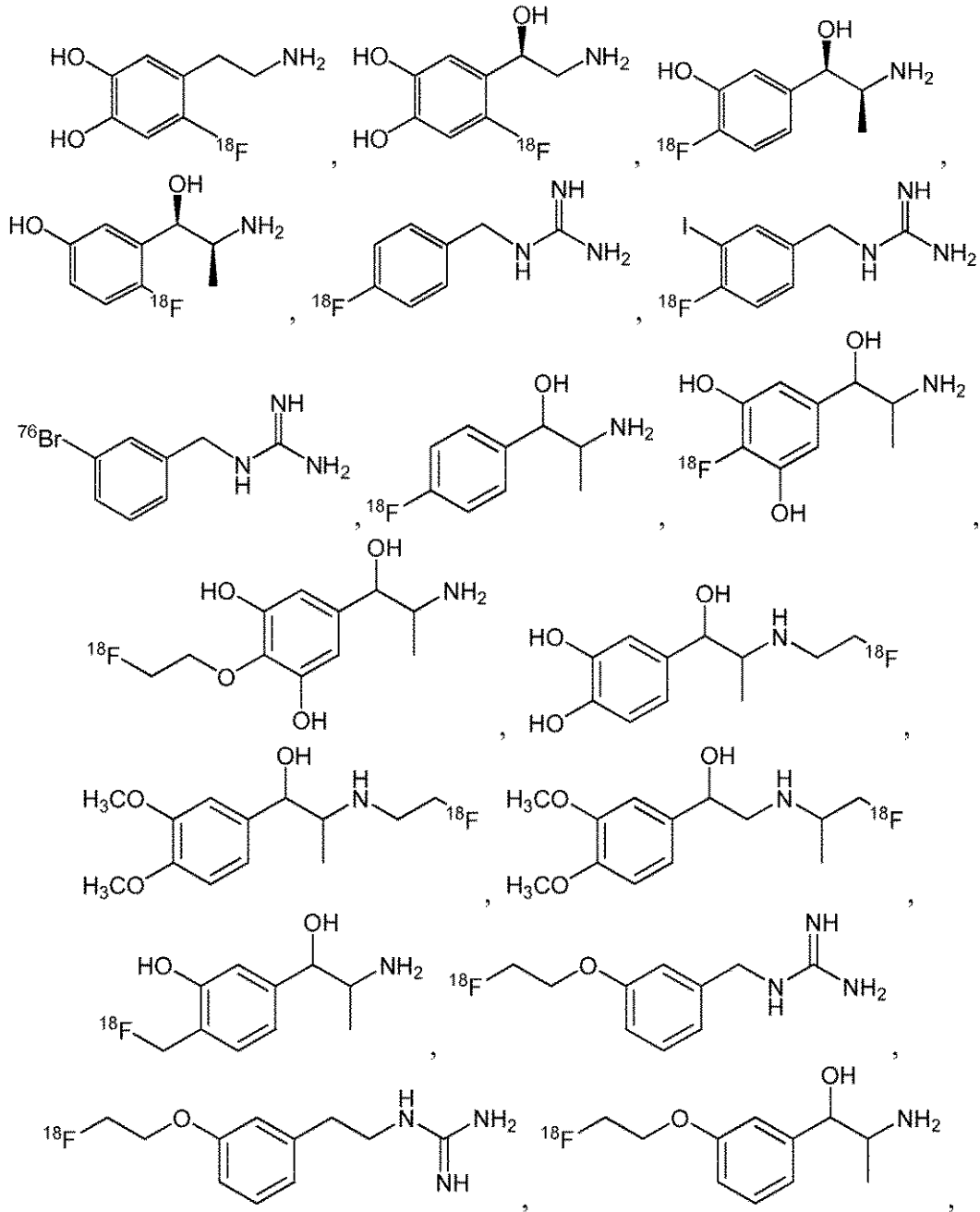
#### 【0031】

特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式：

10

20

【化 1 4】

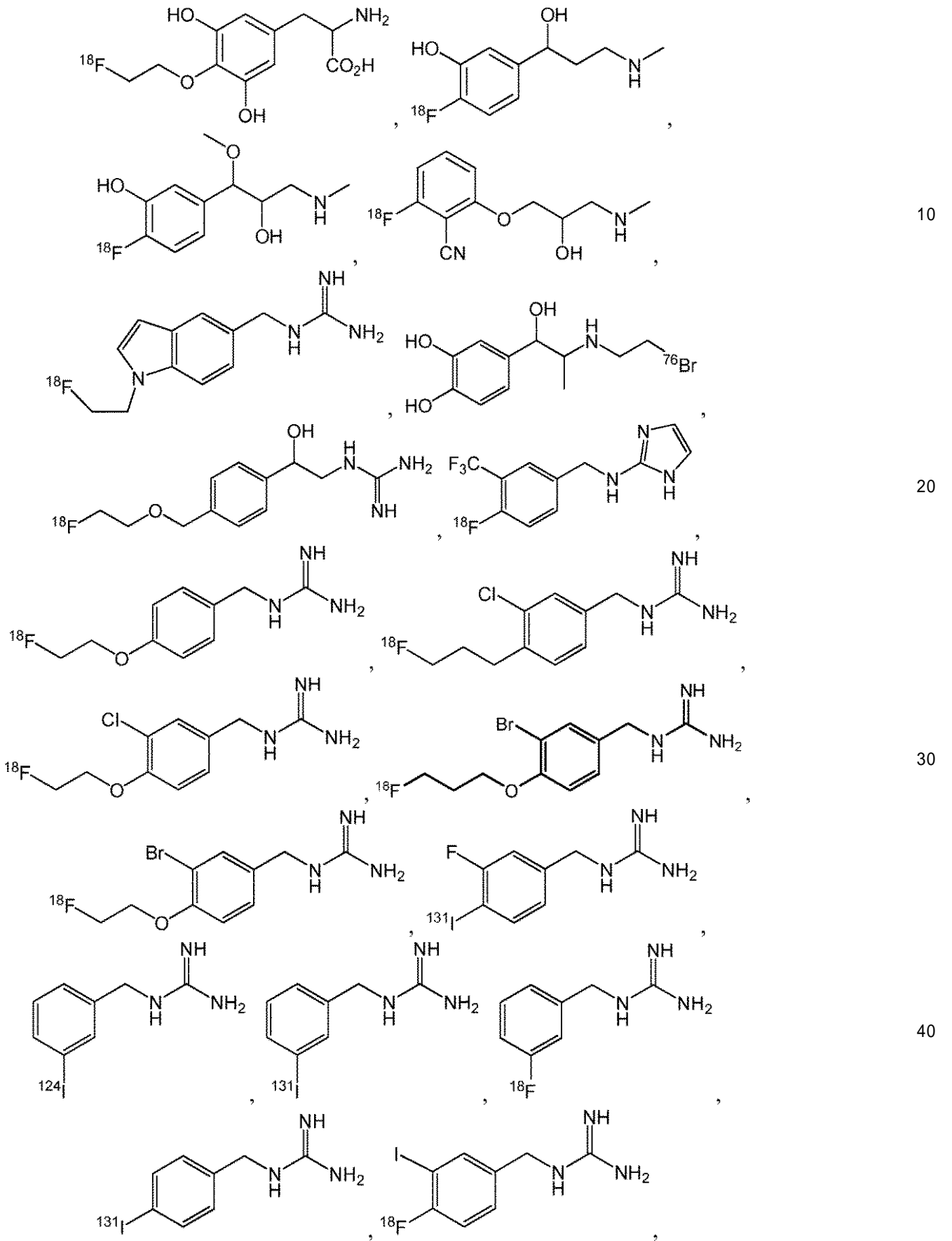


10

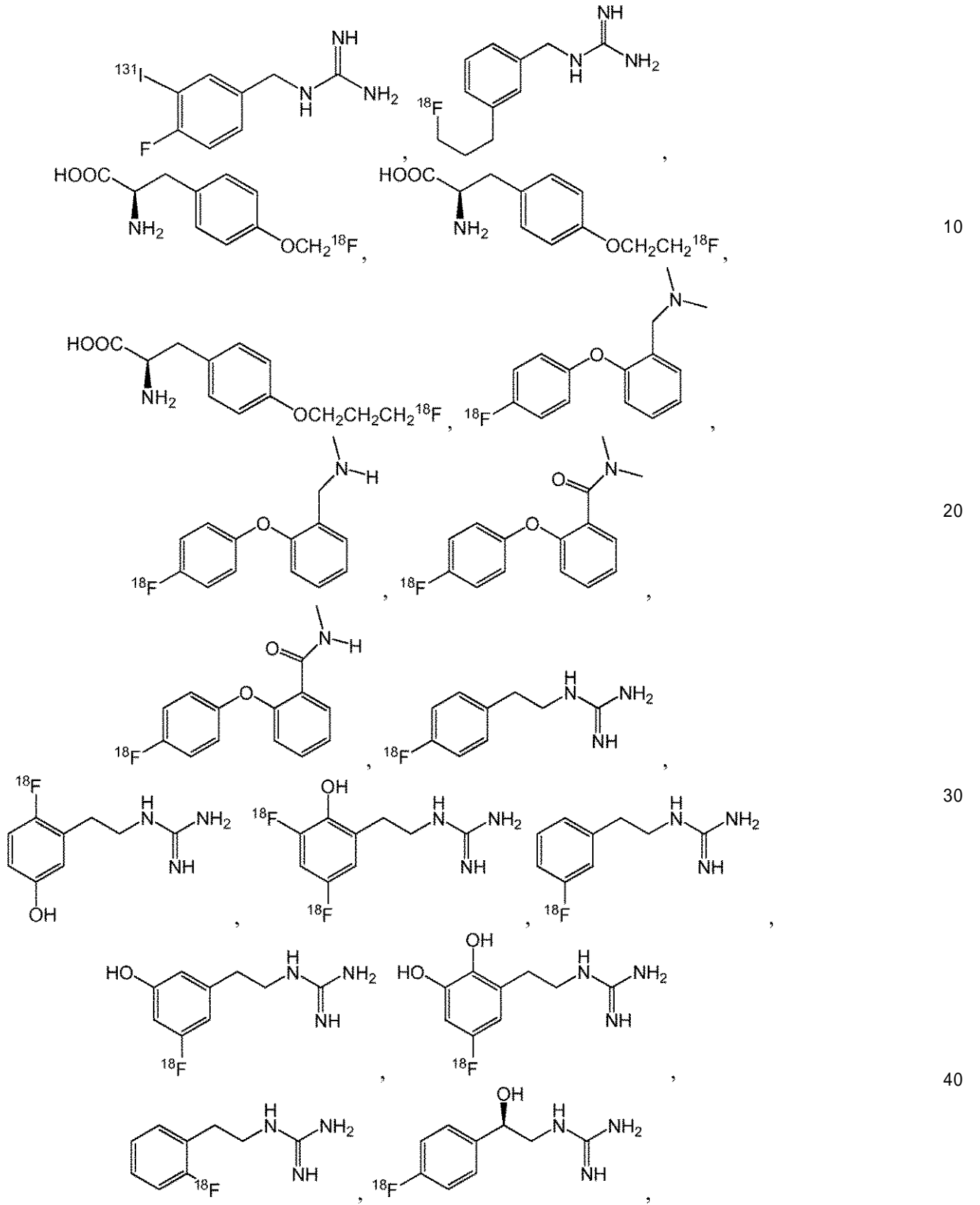
20

30

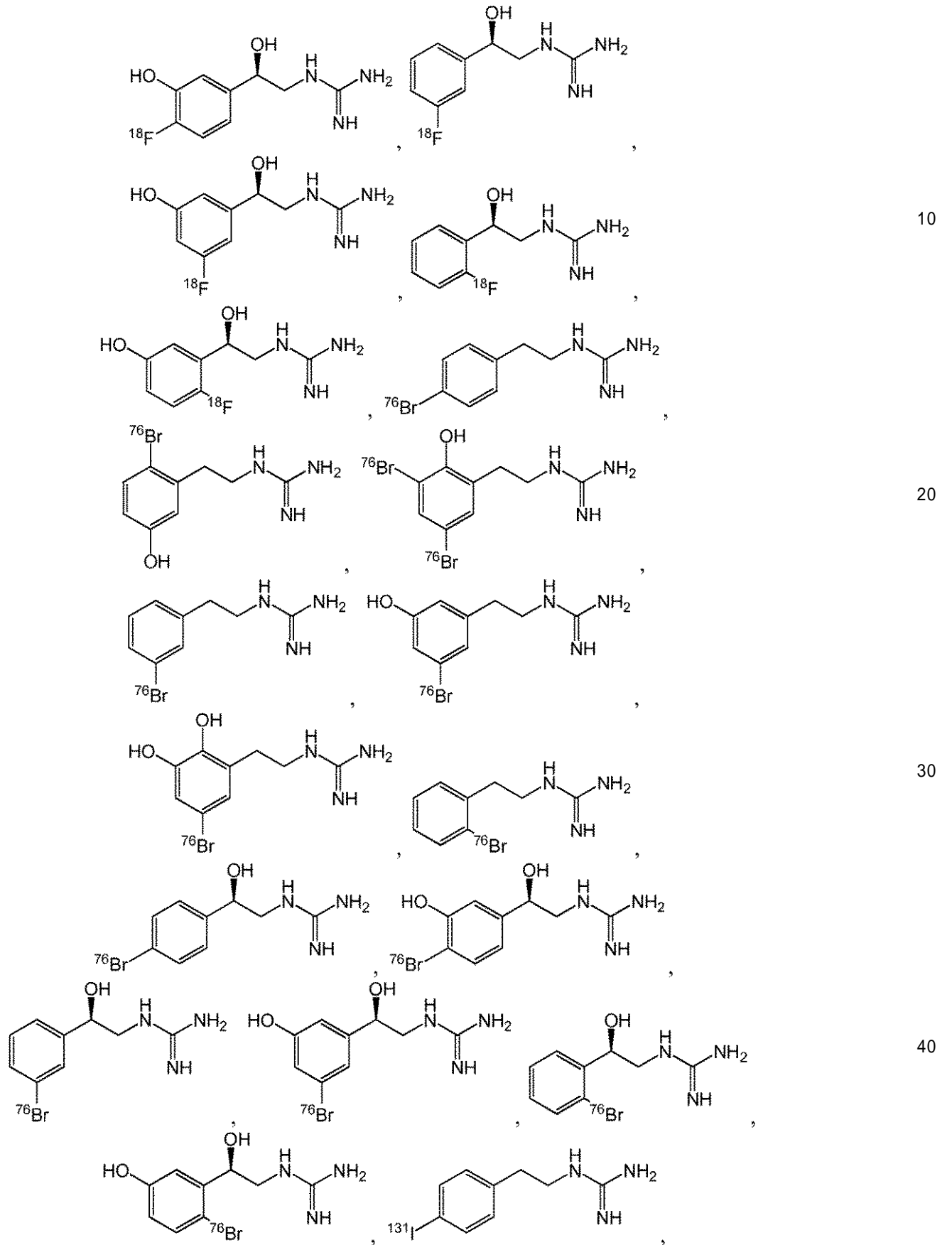
【化 1 5】



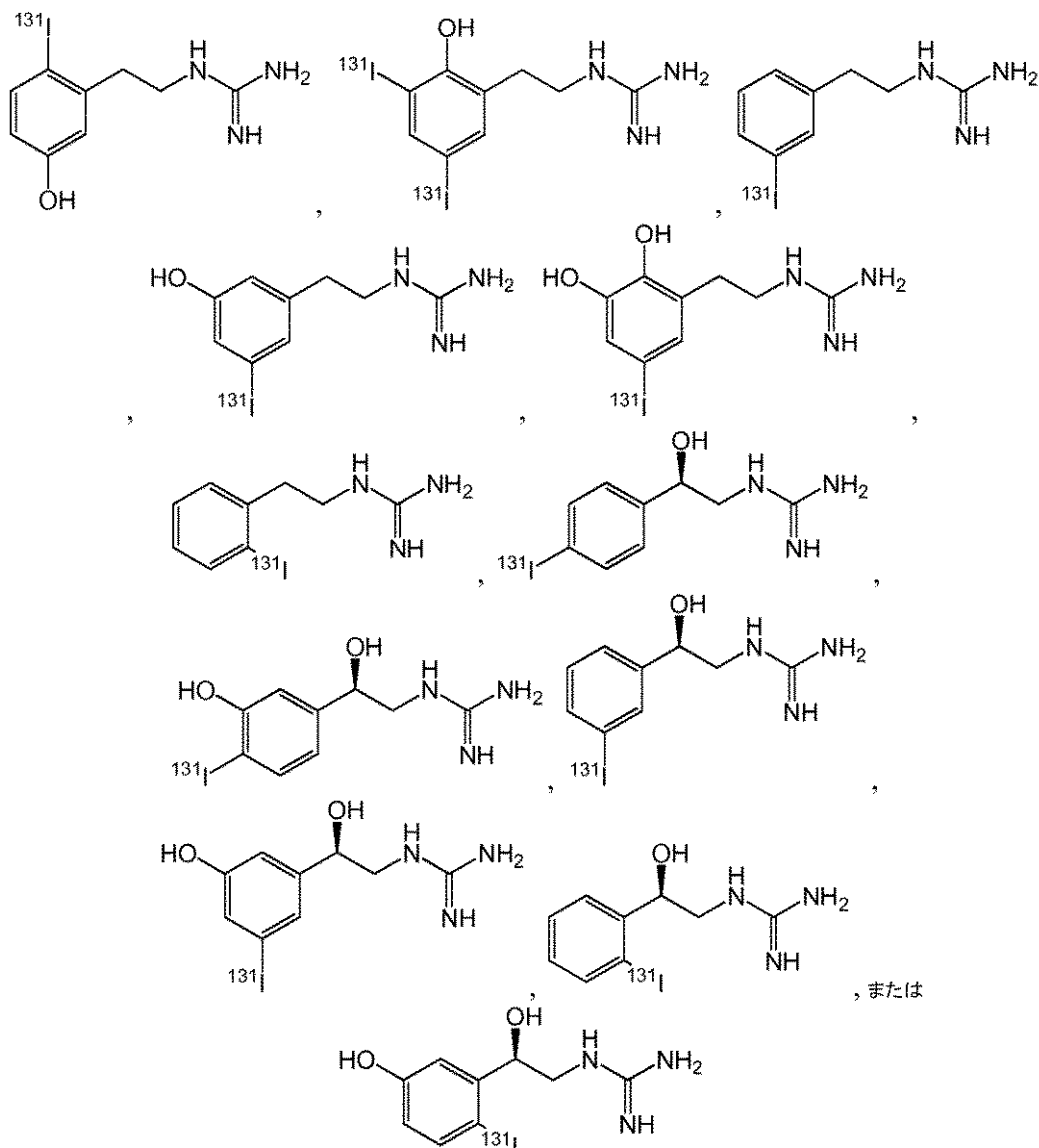
【化 1 6】



【化 17】



## 【化 18】



10

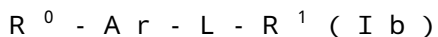
20

30

のものではない。

## 【0032】

いくつかの実施形態においては、式 (I b) :



(式中、

Ar は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール；または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>0</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)$

40

50

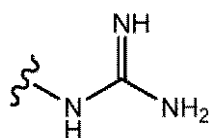
) OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A 1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A 1</sup>、-C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A 1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A 1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

R<sup>A 1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A 2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A 2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

R<sup>0</sup>またはR<sup>1</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Brおよび<sup>124</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Brおよび<sup>124</sup>Iからなる群から選択される造影成分である)

を有する化合物またはその塩が提供されているが；

ただし、Arがフェニルである場合、Lが-CH<sub>2</sub>-である場合、R<sup>1</sup>が【化19】



である場合、ならびに、R<sup>0</sup>が、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Brおよび<sup>124</sup>Iからなる群から選択される造影成分である場合、Arは、-R<sup>0</sup>および-L-R<sup>1</sup>以外の置換基で置換されている。

【0033】

いくつかの実施形態において、式(Ib)の化合物は、式：

10

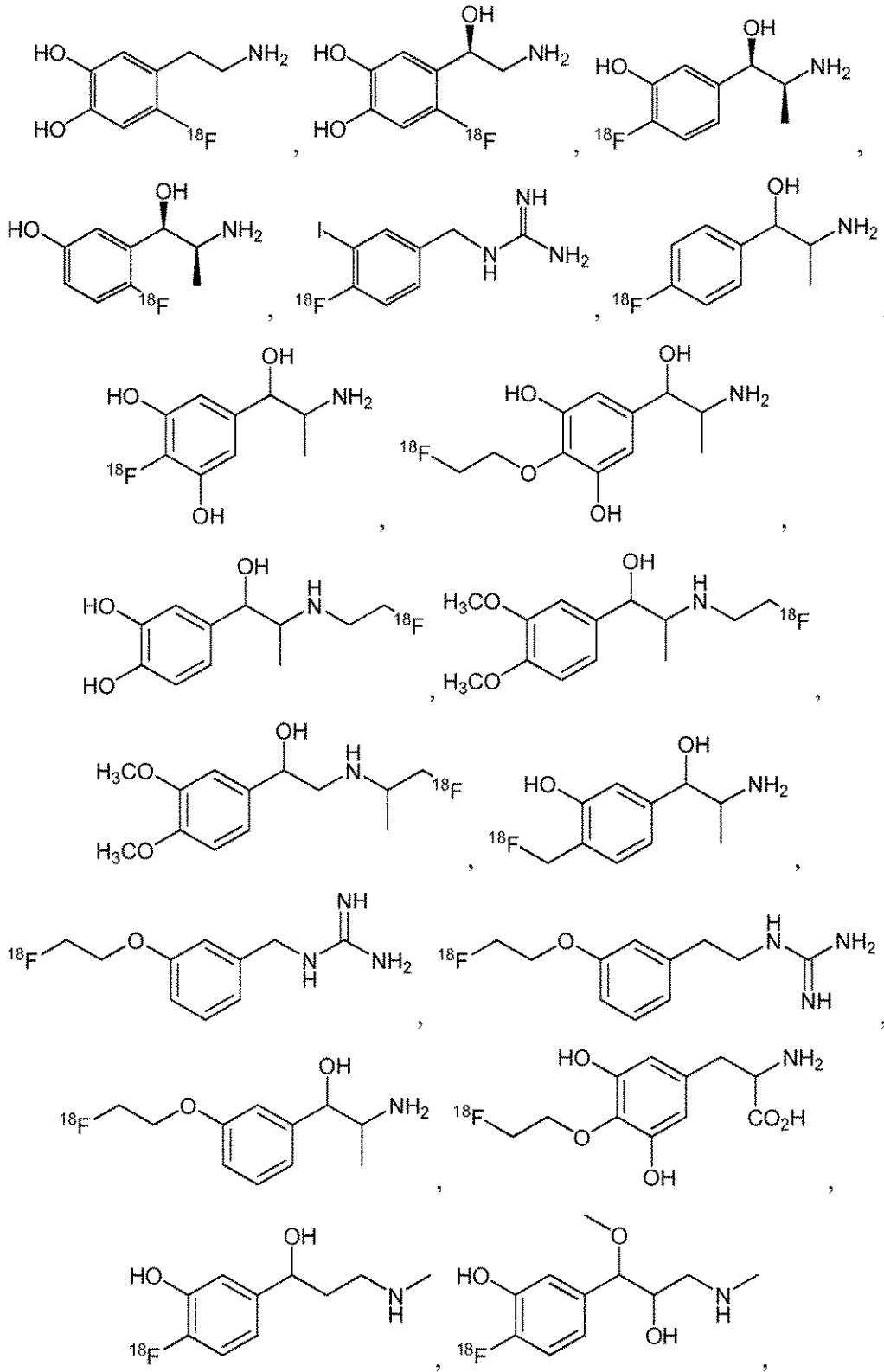
20

30

40



【化 20】



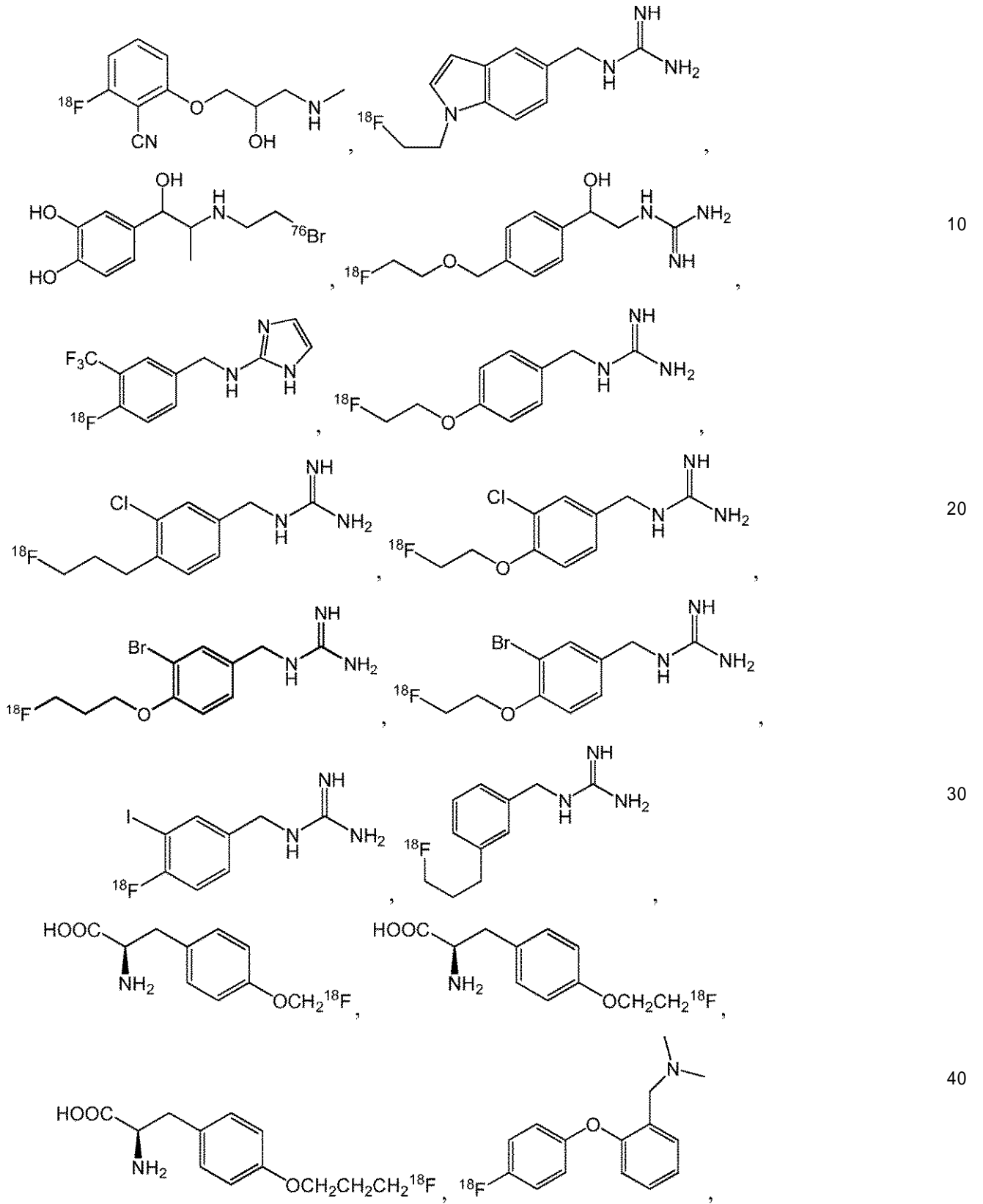
10

20

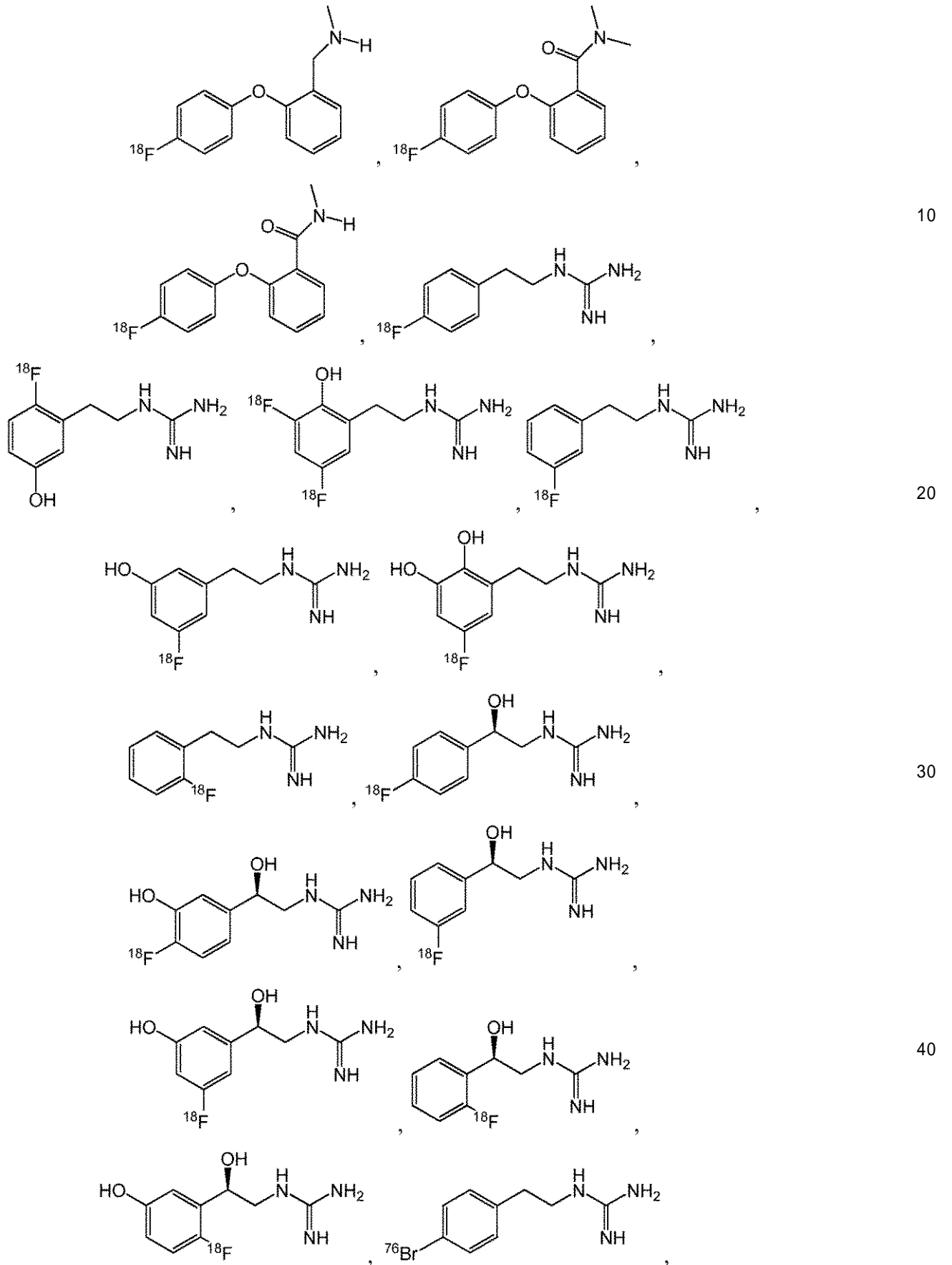
30

40

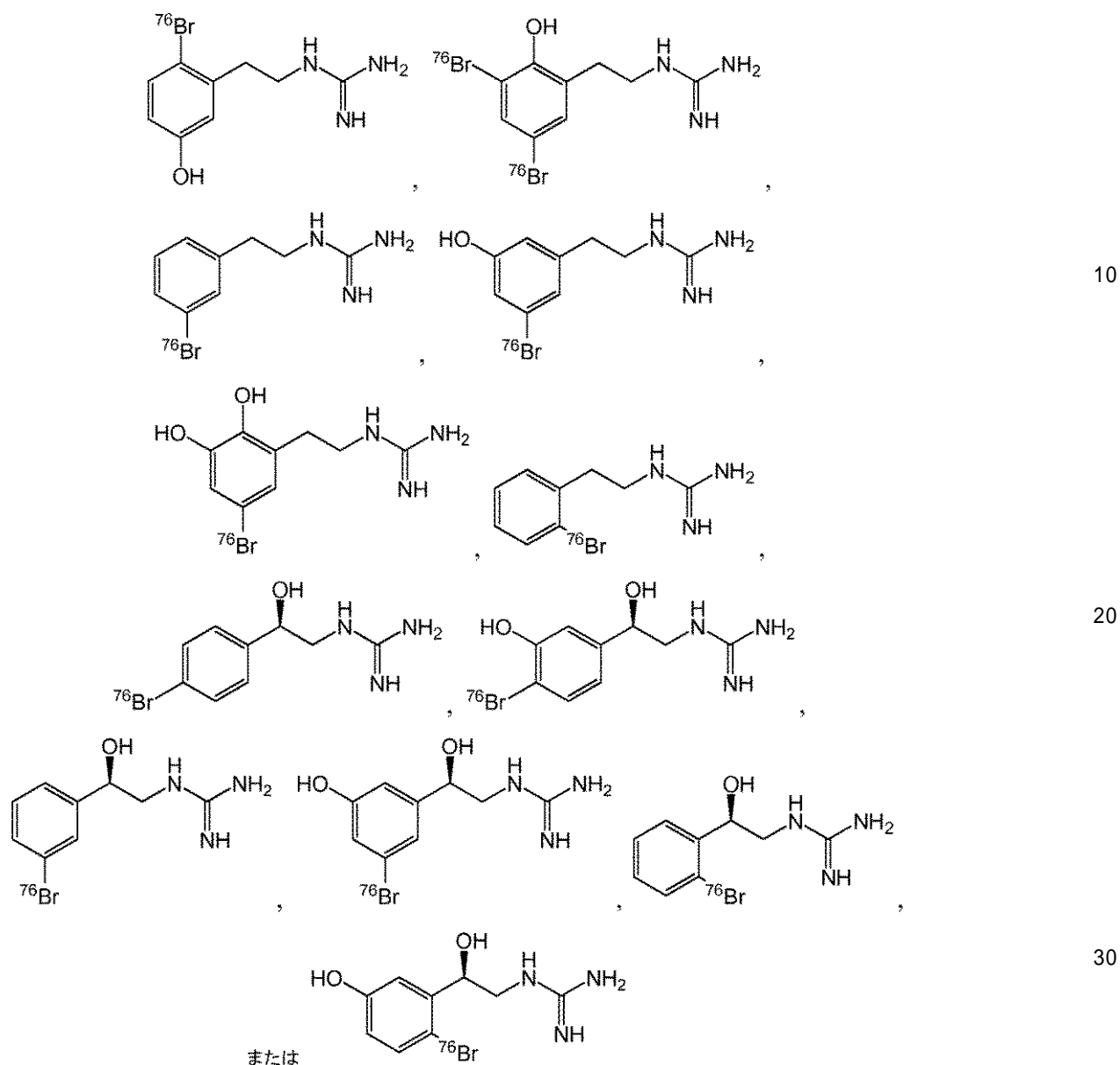
【化 2 1】



## 【化 2 2】



## 【化 2 3】



のものではない。

## 【0034】

いくつかの実施形態においては、式 (I c) :



(式中、

Ar は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール；または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>0</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$

50

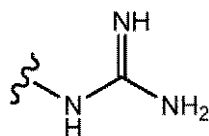
$(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である）を有する化合物またはその塩が提供されているが；

ただし、 $Ar$ がフェニルである場合、 $R^0$ は $^{18}F$ ではなく；ならびに

さらに、ただし、 $Ar$ がフェニルである場合、 $L$ が $-CH_2-$ である場合、 $R^1$ が【化24】



である場合、および、 $R^0$ が $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分である場合、 $Ar$ は、 $-R^0$ および $-L-R^1$ 以外の置換基で置換されている。

【0035】

いくつかの実施形態において、式(Ic)の化合物は、式：

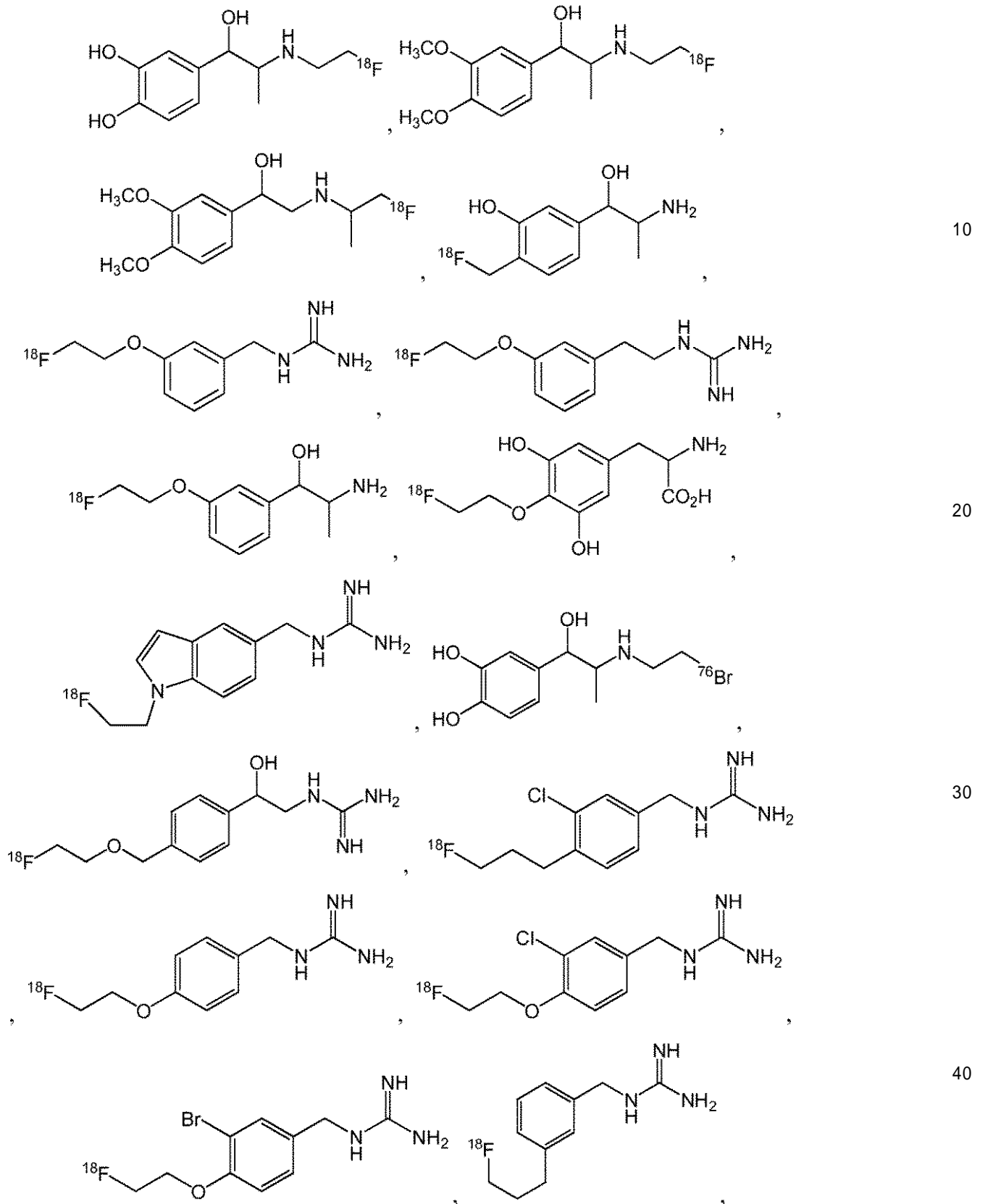
10

20

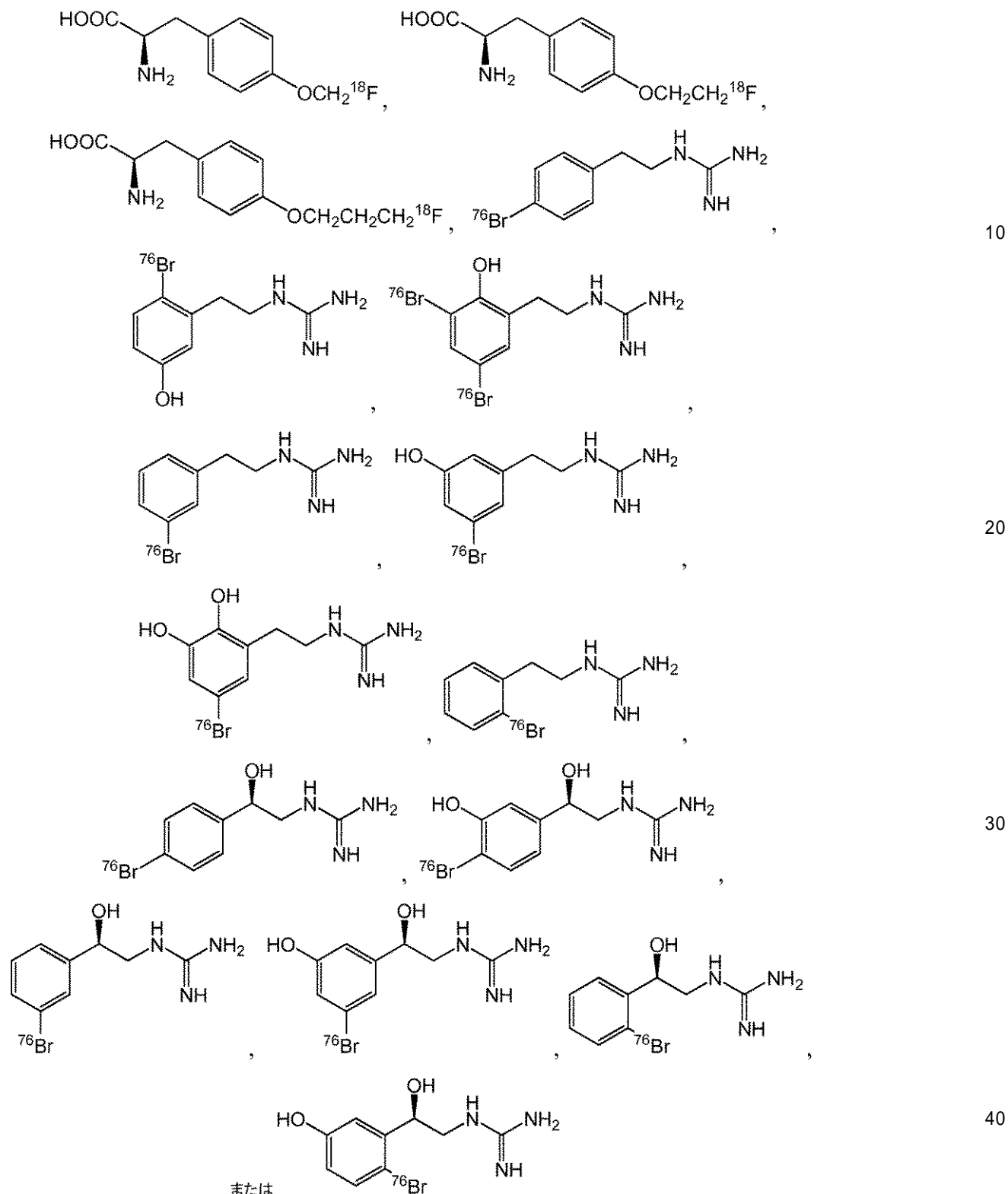
30

40

【化 2 5】



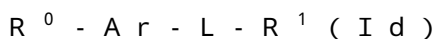
## 【化 2 6】



のものではない。

## 【0036】

いくつかの実施形態においては、式 (I d) :



(式中、

Ar は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール；または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>0</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

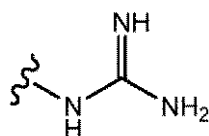
R<sup>A1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

R<sup>0</sup>またはR<sup>1</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Brおよび<sup>124</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Brおよび<sup>124</sup>Iからなる群から選択される造影成分である)を有する化合物またはその塩が提供されているが；

ただし、Arがフェニルである場合、R<sup>0</sup>は<sup>18</sup>Fではなく；

さらに、ただし、Arがフェニルである場合、Lが-CH<sub>2</sub>-である場合、R<sup>1</sup>が

【化27】



10

20

30

40

50

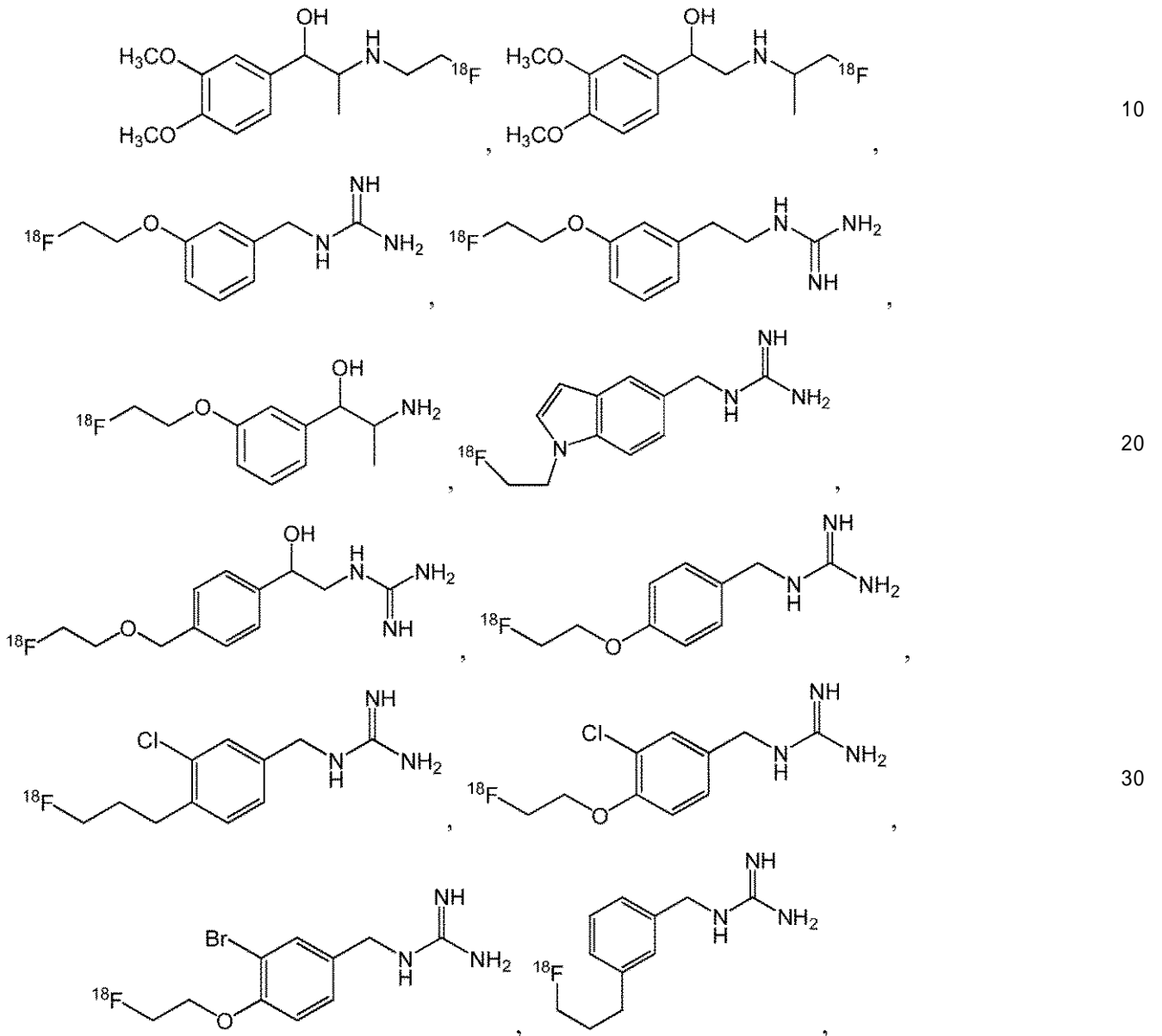


である場合、および、 $R^0$  が  $^7$   $^6$  Br および  $^1$   $^2$   $^4$  I からなる群から選択される造影成分である場合、Ar は -  $R^0$  および - L -  $R^1$  以外の置換基で置換されており；ならびにさらに、ただし、Ar がフェニルである場合、Ar は、- OH で置換されていない。

【0037】

いくつかの実施形態において、式 (I d) の化合物は、式：

【化28】

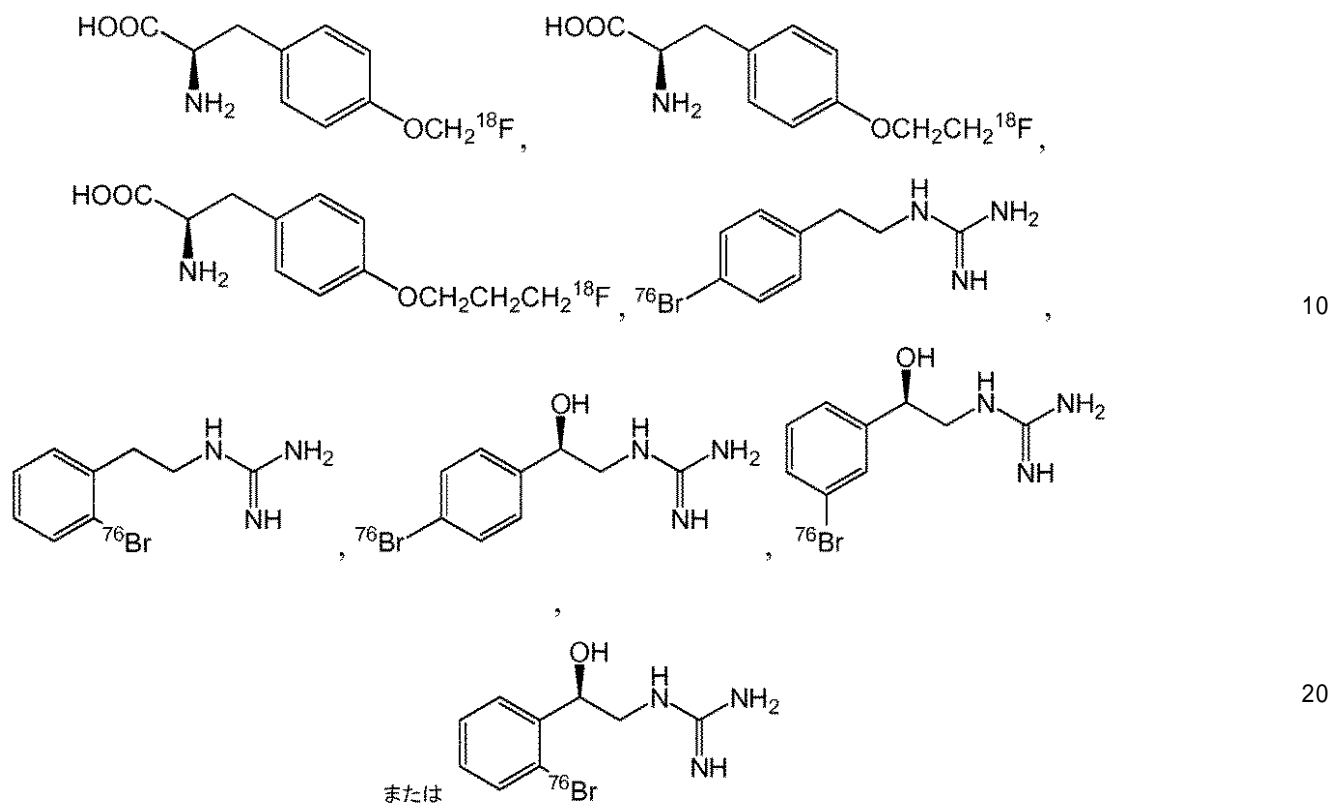


10

20

30

## 【化 2 9】



のものではない。

## 【0038】

特定の実施形態において、式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物は本明細書に記載の好適な塩のいずれかである。特定の実施形態において、式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物は薬学的に許容可能な塩である。塩の非限定的な例としては、式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物のメシレート (すなわち、メタンスルホン酸)、リン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、塩化物、ヨウ化物、臭化物、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩またはトシレート塩が挙げられる。

30

## 【0039】

上記のとおり、式 (I a) の化合物に係るいくつかの実施形態において、 $R^0$  または  $R^1$  は、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$  および  $^{131}\text{I}$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して  $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  および  $^{111}\text{In}$  からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$  および  $^{131}\text{I}$  からなる群から選択される造影成分である。特定の実施形態において、造影成分は  $^{18}\text{F}$  である。特定の実施形態において、造影成分は  $^{76}\text{Br}$  である。特定の実施形態において、造影成分は  $^{124}\text{I}$  である。特定の実施形態において、造影成分は  $^{131}\text{I}$  である。いくつかの場合において、造影成分は  $^{131}\text{I}$  ではない。いくつかの場合において、造影成分は、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$  または  $^{124}\text{I}$  である。いくつかの場合において、造影成分は  $^{18}\text{F}$  または  $^{76}\text{Br}$  である。いくつかの実施形態において、造影成分は、Ar に直接的に結合していない。特定の実施形態において、 $R^0$  は、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$  および  $^{131}\text{I}$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して  $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  および  $^{111}\text{In}$  からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$  および  $^{131}\text{I}$  からなる群から選択される造影成分である。特定の実施形態において、 $R^0$  は、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$  および  $^{131}\text{I}$  からなる群から選択される造影成分で置換されている。特定の実施形態において、 $R^0$  は、キレート剤を介して  $^{64}\text{Cu}$

40

50

、 ${}^8{}_9\text{Zr}$ 、 ${}^9{}_9\text{mTc}$ および ${}^1{}_1{}_1\text{In}$ からなる群から選択される造影成分と会合されている。特定の実施形態において、 $R^0$ は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ 、 ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ および ${}^1{}_3{}_1\text{I}$ からなる群から選択される造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ 、 ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ および ${}^1{}_3{}_1\text{I}$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して ${}^6{}_4\text{Cu}$ 、 ${}^8{}_9\text{Zr}$ 、 ${}^9{}_9\text{mTc}$ および ${}^1{}_1{}_1\text{In}$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ 、 ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ および ${}^1{}_3{}_1\text{I}$ からなる群から選択される造影成分である。いくつかの場合において、 $R^1$ は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ 、 ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ および ${}^1{}_3{}_1\text{I}$ からなる群から選択される造影成分で置換されている。いくつかの場合において、 $R^1$ は ${}^1{}_8\text{F}$ で置換されている。

#### 【0040】

上記のとおり、式(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物に係るいくつかの実施形態において、 $R^0$ または $R^1$ は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ および ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して ${}^6{}_4\text{Cu}$ 、 ${}^8{}_9\text{Zr}$ 、 ${}^9{}_9\text{mTc}$ および ${}^1{}_1{}_1\text{In}$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ および ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ からなる群から選択される造影成分である。特定の実施形態において、造影成分は ${}^1{}_8\text{F}$ である。特定の実施形態において、造影成分は ${}^7{}_6\text{Br}$ である。特定の実施形態において、造影成分は ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ である。特定の実施形態において、造影成分は ${}^1{}_3{}_1\text{I}$ である。特定の実施形態において、造影成分は ${}^1{}_3{}_1\text{I}$ ではない。いくつかの場合において、造影成分は ${}^1{}_3{}_1\text{I}$ ではない。いくつかの場合において、造影成分は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ または ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ である。いくつかの場合において、造影成分は ${}^1{}_8\text{F}$ または ${}^7{}_6\text{Br}$ である。いくつかの実施形態において、造影成分はArに直接的に結合していない。特定の実施形態において、 $R^0$ は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ および ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して ${}^6{}_4\text{Cu}$ 、 ${}^8{}_9\text{Zr}$ 、 ${}^9{}_9\text{mTc}$ および ${}^1{}_1{}_1\text{In}$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ および ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ からなる群から選択される造影成分である。特定の実施形態において、 $R^0$ は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ および ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ からなる群から選択される造影成分で置換されている。特定の実施形態において、 $R^0$ は、キレート剤を介して ${}^6{}_4\text{Cu}$ 、 ${}^8{}_9\text{Zr}$ 、 ${}^9{}_9\text{mTc}$ および ${}^1{}_1{}_1\text{In}$ からなる群から選択される造影成分で会合されている。特定の実施形態において、 $R^0$ は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ および ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ からなる群から選択される造影成分である。特定の実施形態において、造影成分は ${}^1{}_8\text{F}$ である。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ および ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して ${}^6{}_4\text{Cu}$ 、 ${}^8{}_9\text{Zr}$ 、 ${}^9{}_9\text{mTc}$ および ${}^1{}_1{}_1\text{In}$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ および ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ からなる群から選択される造影成分である。いくつかの場合において、 $R^1$ は、 ${}^1{}_8\text{F}$ 、 ${}^7{}_6\text{Br}$ および ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ からなる群から選択される造影成分で置換されている。いくつかの場合において、 $R^1$ は ${}^1{}_8\text{F}$ で置換されている。

#### 【0041】

上記のとおり、式(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物に係るいくつかの実施形態において、Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリールであるか；または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり得る。上記のとおり、いくつかの実施形態において、造影成分はArに直接的に結合していない。特定の実施形態において、 ${}^1{}_8\text{F}$ が造影成分である場合、 ${}^1{}_8\text{F}$ はArに直接的に結合していない。特定の実施形態において、 ${}^1{}_8\text{F}$ が造影成分であり、および、Arがフェニルである場合、 ${}^1{}_8\text{F}$ はArに直接的に結合していない。他の実施形態において、 ${}^7{}_6\text{Br}$ が造影成分である場合、 ${}^7{}_6\text{Br}$ はArに直接的に結合していない。他の実施形態において、 ${}^7{}_6\text{Br}$ が造影成分であり、および、Arがフェニルである場合、 ${}^7{}_6\text{Br}$ はArに直接的に結合していない。他の実施形態において、 ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ が造影成分である場合、 ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ はArに直接的に結合していない。他の実施形態において、 ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ が造影成分であり、および、Arがフェニルである場合、 ${}^1{}_2{}_4\text{I}$ はArに直接的に結合していない

10

20

30

40

50

。他の実施形態において、 ${}^1{}^3{}^1$ I が造影成分である場合、 ${}^1{}^3{}^1$ I は Ar に直接的に結合していない。他の実施形態において、 ${}^1{}^3{}^1$ I が造影成分であり、および、Ar がフェニルである場合、 ${}^1{}^3{}^1$ I は Ar に直接的に結合していない。しかしながら、他の実施形態において、造影成分は Ar に直接的に結合している。いくつかの実施形態において、Ar がフェニルである場合、造影成分は  $R^0$  に存在していない。いくつかの実施形態において、Ar がフェニルである場合、造影成分は  $R^0$  に存在しておらず、この場合、 $R^0$  は  $O$   $R^A{}^1$  であり、および、 $R^A{}^1$  はアルキルである。いくつかの実施形態において、Ar がフェニルである場合、造影成分は  $R^0$  に存在しておらず、この場合  $R^0$  はアルキルである。

#### 【0042】

特定の実施形態において、式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物について、Ar は、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のナフチル、置換もしくは非置換のピフェニル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の単環式ヘテロアリール、置換もしくは非置換の二環式ヘテロアリール、置換もしくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換もしくは非置換のベンズイミダゾリル、置換もしくは非置換のベンズチアゾリル、置換もしくは非置換のインドリル、置換もしくは非置換のキノリニル、置換もしくは非置換のイソキノリニル、置換もしくは非置換のクロマニル、置換もしくは非置換のクロメニル、置換もしくは非置換のベンゾフラニルまたは置換もしくは非置換のベンズピラゾリルからなる群から選択される。特定の実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のアリールである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のフェニルである。他の実施形態において、Ar はフェニルではない。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のナフチルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のピフェニルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換の単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換の二環式ヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ar は置換もしくは非置換の 10 員ヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ar は、置換もしくは非置換の 9 員ヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ar は置換もしくは非置換の 8 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のベンゾオキサゾリルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のベンズイミダゾリルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のベンズチアゾリルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のインドリルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のキノリニルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のイソキノリニルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のクロマニルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のクロメニルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のベンゾフラニルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のベンズピラゾリルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のインダゾリルである。いくつかの実施形態において、Ar は置換もしくは非置換のベンズトリアゾリルである。

#### 【0043】

上記のとおり、式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物に係るいくつかの実施形態において、L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり得る。L は任意の好適な長さのものであり得る。いくつかの場合において、L は、0 ~ 6 個の原子の長さ、0 ~ 3 個の原子の長さまたは 0 ~ 2 個の原子の長さの範囲である。特定の実施形態において、L は、0、1、2、3、4、5 または 6 個の原子の長さである。L の長さは、Ar から  $R^1$  までの最短距離における原子の数を判定することにより決定し得、ここで、 $R^1$  は  $R^1$  または N の第 1 の原子から開始する。いくつかの場合

10

20

30

40

50

において、Lの長さの判定に際して、置換基は考慮されない。

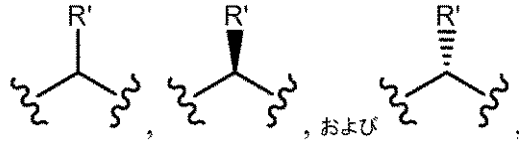
【0044】

いくつかの実施形態において、Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式  $C_{1-6}$  アルキレン；非置換非環式  $C_{1-6}$  アルキレン；非環式  $C_{1-6}$  アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式  $C_{1-6}$  アルケニレン；または、置換もしくは非置換の、および環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族からなる群から選択される。

【0045】

いくつかの実施形態において、Lは、 $-CR'_2-$ 、 $-CR'_2CR'_2-$ 、 $-CR'_2CR'_2CR'_2-$ 、 $-CR'_2CR'_2CR'_2-$ 、 $-CR'_2=CR'_2-$ 、 $-CR'_2=CR'_2CR'_2-$ 、 $-CR'_2CR'_2=CR'_2-$ 、 $-CR'_2CR'_2=CR'_2-$ 、 $-O-CR'_2-$ 、 $-CR'_2O-$ 、 $-O-CR'_2CR'_2-$ 、 $-CR'_2CR'_2O-$ 、 $-NR'_2CR'_2-$ 、 $-CR'_2NR'_2-$ 、 $-NR'_2CR'_2CR'_2-$ 、 $-CR'_2CR'_2NR'_2-$ 、 $-CR'_2=NR'_2-$ 、 $-NR'_2=CR'_2-$ 、

【化30】

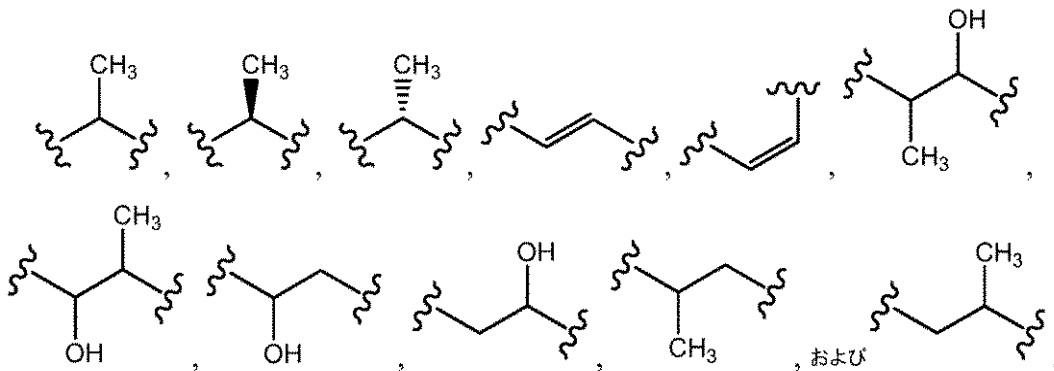


からなる群から選択され、式中、 $R'$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換・非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルコキシ、または、置換もしくは非置換のアルコシアルキルである。

【0046】

いくつかの実施形態において、Lは結合である。いくつかの実施形態において、Lは、各々が任意により置換されている、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、

【化31】



からなる群から選択される。

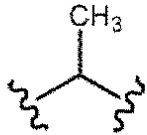
【0047】

いくつかの実施形態において、Lは置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレンである。いくつかの実施形態において、Lは置換もしくは非置換の環式もしくは非環式  $C_{1-6}$  アルキレンである。いくつかの実施形態において、Lは置換、非環式  $C_{1-6}$  アルキレンである。いくつかの実施形態において、Lは置換非環式  $C_{1-6}$  アルキレンである。いくつかの実施形態において、Lは  $-CH_2-$  である。いくつかの実施形態において、Lは  $-CH_2CH_2-$  である。いくつかの実施形態において、Lは  $-CH_2CH_2CH_2-$  である。いくつかの実施形態において、Lは  $-CH=CH-$  である。いくつかの実

施形態において、Lは置換もしくは非置換の環式もしくは非環式C<sub>1</sub>-6アルケニレンである。いくつかの実施形態において、Lは置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態において、Lは-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-である。いくつかの実施形態において、Lは-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-である。いくつかの実施形態において、Lは-NHCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>NH-である。いくつかの実施形態において、Lは-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-である。いくつかの実施形態において、Lは-CH=N-または-N=CH-である。いくつかの実施形態において、Lは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。いくつかの実施形態において、Lは：

【化32】

10



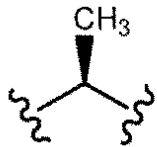
である。

【0048】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化33】

20



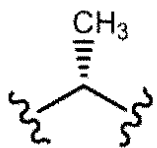
である。

【0049】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化34】

30



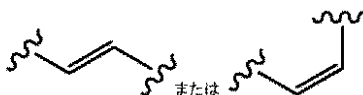
である。

【0050】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化35】

40

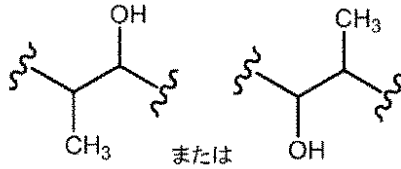


である。

【0051】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化 3 6】

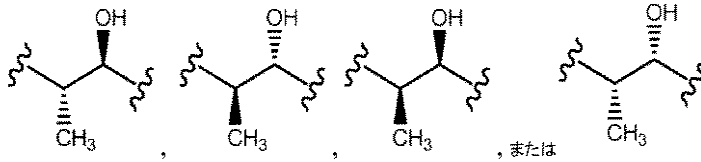


である。

【0052】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化 3 7】



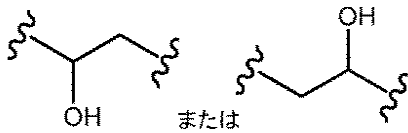
10

である。

【0053】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化 3 8】



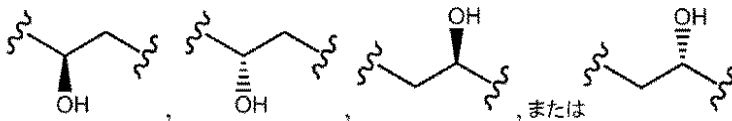
20

である。

【0054】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化 3 9】



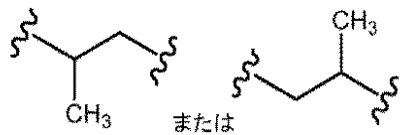
30

である。

【0055】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化 4 0】



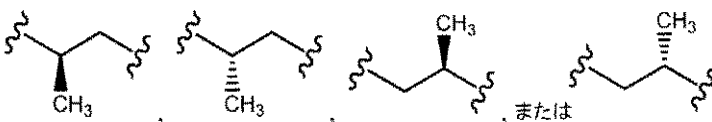
40

である。

【0056】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化 4 1】



である。

50

## 【0057】

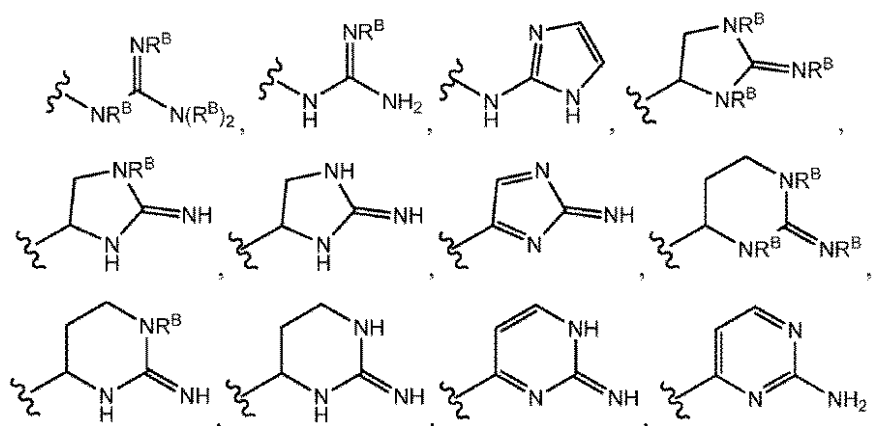
本明細書に記載のL基の各々は、本明細書に記載のいずれかの好適なAr、R<sup>1</sup>および/もしくはR<sup>0</sup>基、または、組み合わせと組み合わせられ得る。

## 【0058】

上記のとおり、式(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物に係るいくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>、ヘテロアリアル、複素環式、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>A</sup>C(=NR<sup>A</sup>)N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NHR<sup>A</sup>または-NHC(=NH)N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>であり、式中、R<sup>A</sup>の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換・非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリアルであるか、または、2つのR<sup>A</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成していてもよい。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は非芳香族である環式の置換もしくは非置換窒素含有部分である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、各々が任意により置換されている、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>A</sup>(式中、R<sup>A</sup>は本明細書において定義されているとおりである)、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

10

## 【化42】

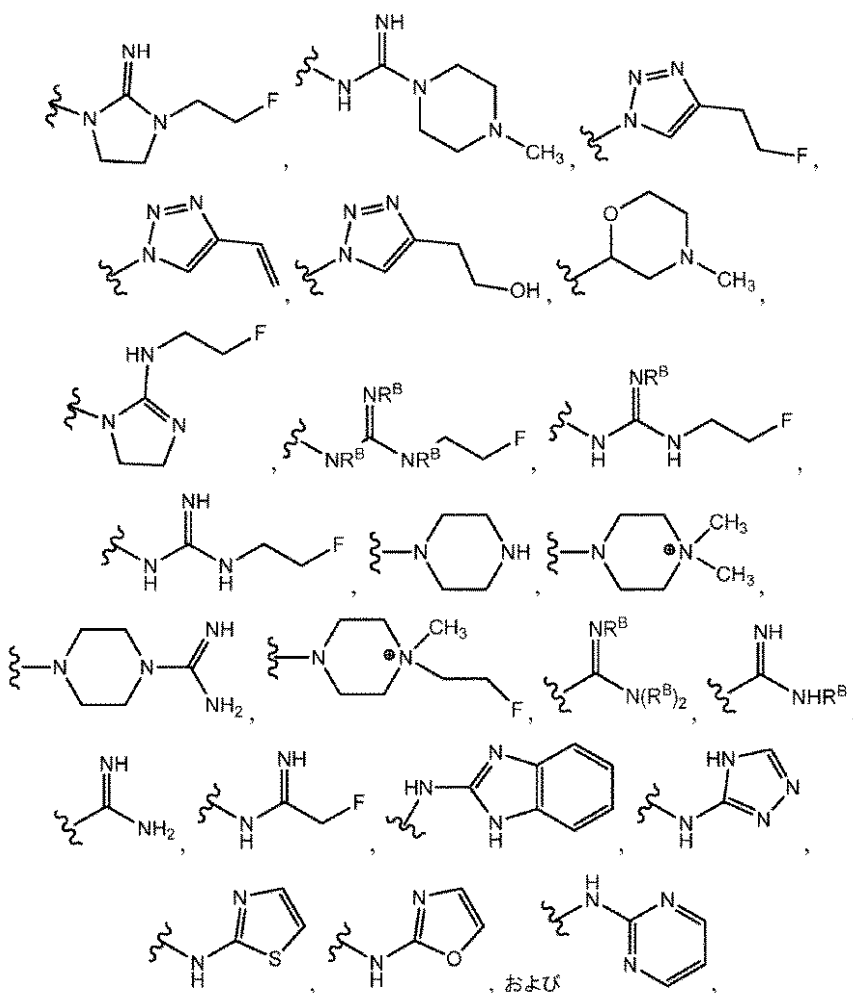


20

30



## 【化43】



10

20

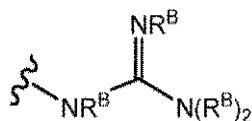
からなる群から選択され、式中、R<sup>B</sup>の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である。いくつかの場合において、少なくとも2つのR<sup>B</sup>は水素である。

30

## 【0059】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

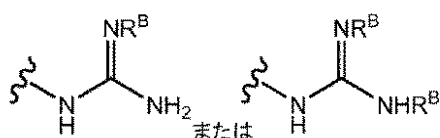
## 【化44】



であり、式中、R<sup>B</sup>の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つのR<sup>B</sup>は水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

40

## 【化45】



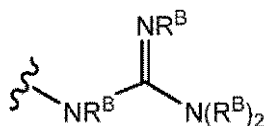
であり、式中、R<sup>B</sup>は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である。

## 【0060】

50

しかしながら、他の実施形態において、 $R^1$  は  $-NHC(=NH)NH_2$  ではない。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

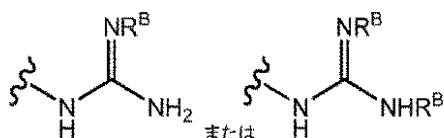
【化46】



ではなく、式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つの  $R^B$  は水素である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

10

【化47】



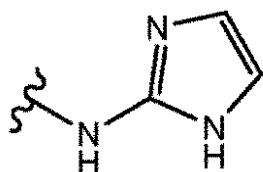
ではなく、式中、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である。特定の実施形態において、 $L$  が  $-CH_2-$  である場合、 $R^1$  は  $-NHC(=NH)NH_2$  ではない。特定の実施形態において、 $L$  が  $-CH_2-$  であり、および、 $Ar$  がフェニルである場合、 $R^1$  は  $-NHC(=NH)NH_2$  ではない。

20

【0061】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は  $-NH_2$  である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は  $-NHR^A$  である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は  $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$  または  $-NHCH_2CH_2CH_3$  である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化48】



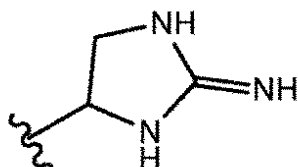
30

である。

【0062】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化49】



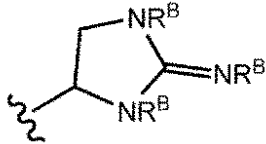
40

である。

【0063】

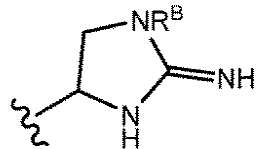
いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化50】



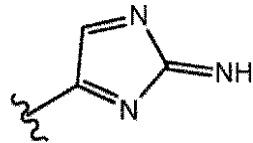
であり、式中、R<sup>B</sup>の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つのR<sup>B</sup>は水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化51】



であり、式中、R<sup>B</sup>は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化52】

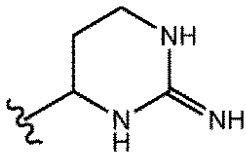


である。

【0064】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化53】

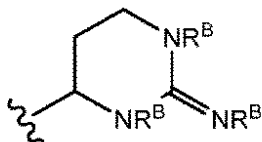


である。

【0065】

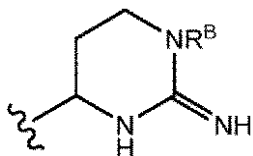
いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化54】



であり、式中、R<sup>B</sup>の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つのR<sup>B</sup>は水素である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化55】



10

20

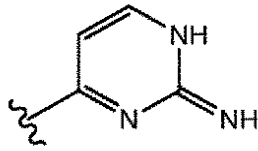
30

40

50

であり、式中、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である。  
いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化56】



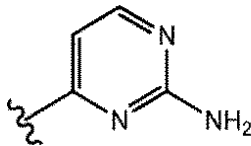
である。

【0066】

10

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化57】



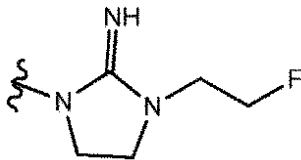
である。

【0067】

20

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化58】



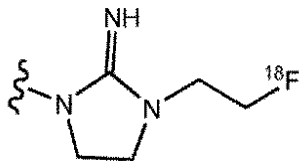
である。

【0068】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化59】

30



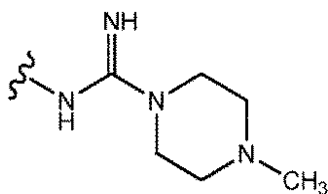
である。

【0069】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化60】

40

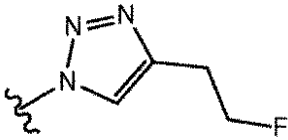


である。

【0070】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化 6 1】

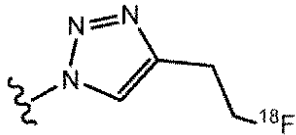


である。

【0071】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化 6 2】

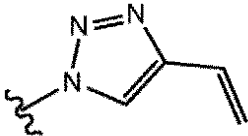


である。

【0072】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化 6 3】

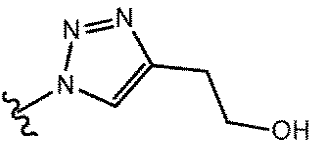


である。

【0073】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化 6 4】

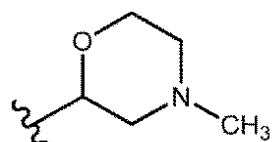


である。

【0074】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化 6 5】



である。

【0075】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

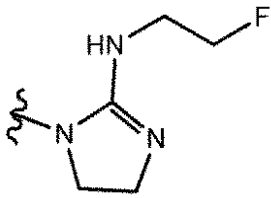
10

20

30

40

【化66】



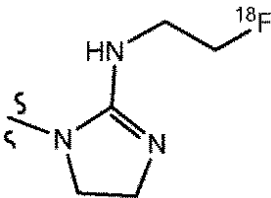
である。

【0076】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

10

【化67】



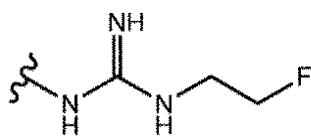
である。

【0077】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

20

【化68】



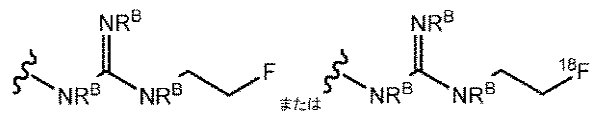
である。

【0078】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化69】

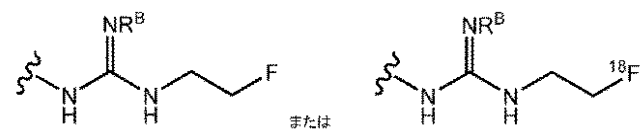
30



であり、式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つの $R^B$  は水素である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

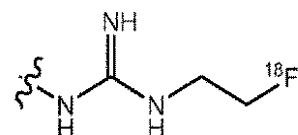
【化70】

40



であり、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化71】



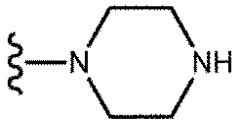
である。

50

【0079】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化72】

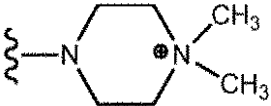


である。

【0080】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化73】

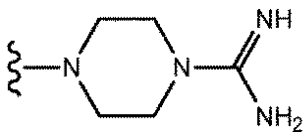


である。

【0081】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化74】

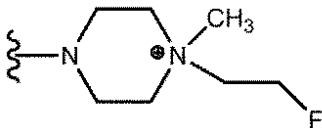


である。

【0082】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化75】

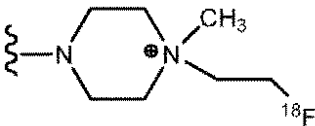


である。

【0083】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化76】

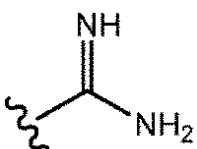


である。

【0084】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化77】



である。

【0085】

10

20

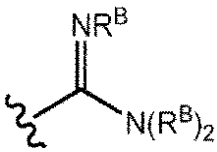
30

40

50

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

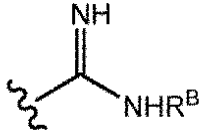
【化 7 8】



であり、式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つの $R^B$  は水素である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

10

【化 7 9】

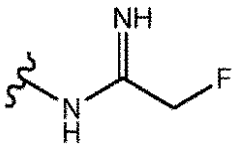


であり、式中、 $R^B$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基である。

【0086】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化 8 0】



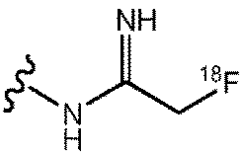
20

である。

【0087】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化 8 1】



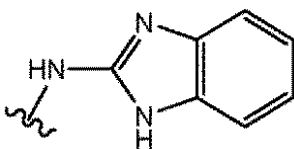
30

である。

【0088】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化 8 2】



40

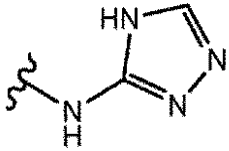
である。

【0089】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：



【化 8 3】

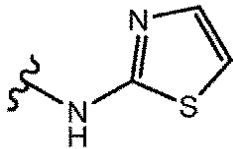


である。

【0090】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化 8 4】

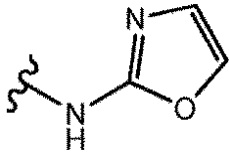


である。

【0091】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化 8 5】

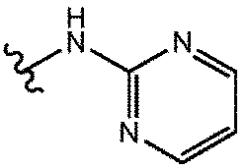


である。

【0092】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は：

【化 8 6】

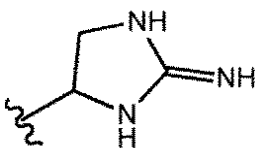


である。

【0093】

本明細書に記載の  $R^1$  基の各々は、例えば、式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物に関して記載されている、本明細書に記載のいずれかの好適な  $A_r$ 、 $R^0$  および / または L 基、ならびに、組み合わせと組み合わせられ得る。例えば、特定の実施形態において、L が結合である場合； $R^1$  は：

【化 8 7】



である。

【0094】

他の例として、特定の実施形態において、L が結合であり； $A_r$  がフェニルであり；ならびに、 $R^1$  が：

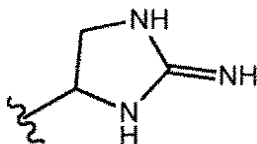
10

20

30

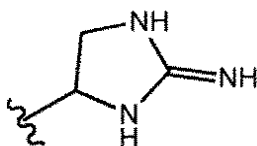
40

## 【化 8 8】



である場合、Arは、 $R^0$  および  $-L-R^1$  と共に、少なくとも1つの他の基で置換されている。他の例として、特定の実施形態において、Lが結合であり；Arがフェニルではなく；ならびに、 $R^1$  が：

## 【化 8 9】



である場合、Arは、 $R^0$  および  $-L-R^1$  と共に、少なくとも1つの他の基で置換されている。

## 【0095】

さらに他の例として、特定の実施形態において、Lが  $-CH_2-$  である場合； $R^1$  は  $-NHC(=NH)NH_2$  である。いくつかの実施形態において、Arはフェニルであり；Lは  $-CH_2-$  であり；ならびに、 $R^1$  は  $-NHC(=NH)NH_2$  である。いくつかの実施形態において、Arはフェニルではなく；Lは  $-CH_2-$  であり；ならびに、 $R^1$  は  $-NHC(=NH)NH_2$  である。

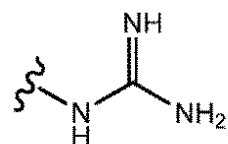
## 【0096】

いくつかの実施形態において、式 (Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) の化合物に関して、Arがフェニルである場合、Arは水酸基で置換されていない。いくつかの実施形態において、Arがフェニルである場合、Arは水酸基またはハロゲンで置換されていない。いくつかの実施形態において、Arがフェニルであり、および、 $R^0$  が造影成分で置換されたアルキルである場合、Arは水酸基で置換されていない。いくつかの実施形態において、Arがフェニルであり、および、 $R^0$  が造影成分で置換されたアルコキシである場合、Arは水酸基で置換されていない。いくつかの実施形態において、Arがフェニルであり、および、造影成分がフェニル環に直接的に結合している場合、フェニル環は、水酸基で置換されていないか、または、 $R^0$  および  $-L-R^1$  以外では置換されていない。

## 【0097】

いくつかの実施形態において、Arがフェニルであり、Lが  $-CH_2-$  であり、 $R^1$  が：

## 【化 9 0】



であり、および、 $R^0$  が造影成分で置換されたアルコキシである場合、Arは、ハロゲンで置換されていない。いくつかの実施形態において、Arがフェニルであり、 $R^0$  が造影成分で置換されたアルコキシメチルであり、および、 $R^1$  が：

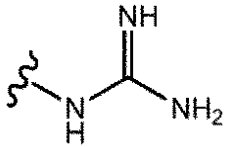
10

20

30

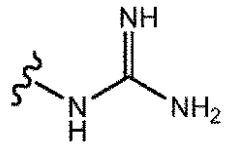
40

## 【化 9 1】



である場合、Lは -CH<sub>2</sub>- である。いくつかの実施形態において、Arがフェニルであり、Lが -CH<sub>2</sub>- であり、R<sup>1</sup>が：

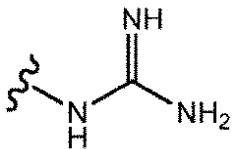
## 【化 9 2】



10

であり、および、R<sup>0</sup>が造影成分で置換されたアルコキシまたは造影成分で置換されたアルキルである場合、Arはハロゲンで置換されていないか、または、R<sup>0</sup>および -L-R<sup>1</sup>以外では置換されていない。いくつかの実施形態において、Arがフェニルであり、R<sup>1</sup>が：

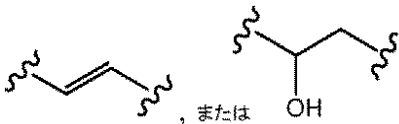
## 【化 9 3】



20

であり、および、R<sup>0</sup>が造影成分で置換されたアルコキシである場合、Lは：  
-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、

## 【化 9 4】



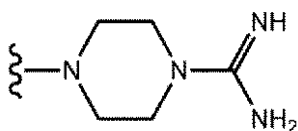
30

ではない。

## 【0098】

いくつかの実施形態において、Arがフェニルであり、および、Lが結合である場合、R<sup>1</sup>は：

## 【化 9 5】



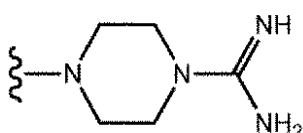
40

ではない。

## 【0099】

いくつかの実施形態において、Arがフェニルであり、Lが結合であり、および、R<sup>1</sup>が：

## 【化 9 6】



50

である場合、 $R^0$  は、フェニル環に直接的に結合して造影成分、造影成分で置換されたアルキル、造影成分で置換されたアルコシアルキルまたは造影成分で置換されたアルコキシではない。

【0100】

いくつかの実施形態において、以下の a) ~ e) の 1、2、3、4 または 5 つが式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物に好適な場合に適用される。

a) Ar は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、単環式ヘテロアリールおよび二環式ヘテロアリールからなる群から選択される置換もしくは非置換の基である。

b) Ar はフェニルではない。

c) L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式  $C_{1-6}$  アルキレン；非置換の非環式  $C_{1-6}$  アルキレン；非環式  $C_{1-6}$  アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式  $C_{1-6}$  アルケニレン；ならびに、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族からなる群から選択される。

d)  $R^1$  は、 $-N(R^A)_2$ 、ヘテロアリール、複素環式、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NR^A C(=NR^A)N(R^A)_2$ ； $-NHC(=NH)NHR^A$  および  $-NHC(=NH)N(R^A)_2$  からなる群から選択され、式中、 $R^A$  は本明細書に記載のとおりである。

e)  $R^0$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して  $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$  および  $^{111}In$  からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である。

【0101】

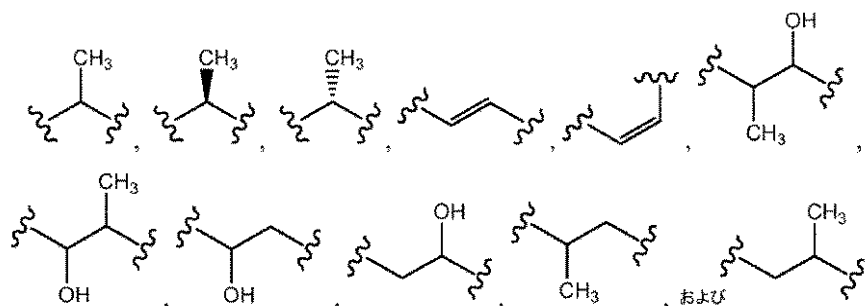
いくつかの実施形態において、以下の a) ~ g) の 1、2、3、4、5、6 または 7 つが式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物に好適な場合に適用される。

a) Ar は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、クロメニル、ベンゾフラニルおよびベンズピラゾリルからなる群から選択される置換もしくは非置換の基である。

b) Ar はフェニルではない。

c) L は、結合； $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、

【化97】



からなる群から選択される。

d)  $R^1$  は、各々が任意により置換されている、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^A$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、

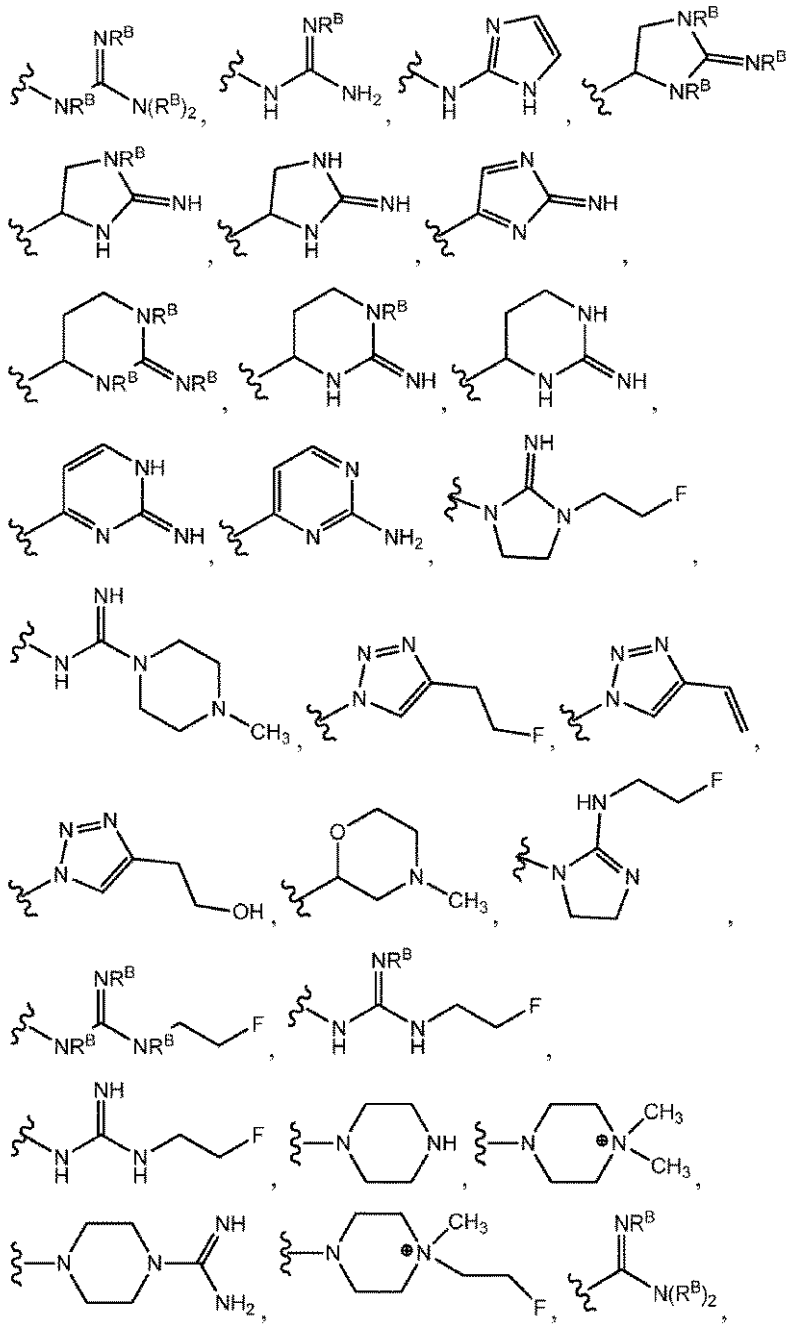
10

20

30

40

## 【化98】

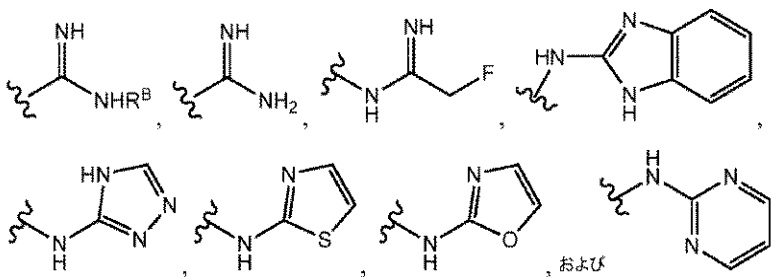


10

20

30

## 【化99】



40

からなる群から選択され、式中、R<sup>B</sup>の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つのR<sup>B</sup>は水素である。

e) R<sup>1</sup>は -NHC(=NH)NH<sub>2</sub> ではない。

50

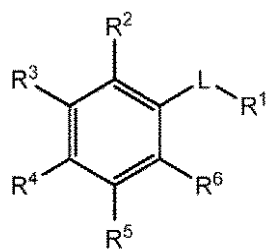
f)  $R^1$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である。

g)  $R^0$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である。

【0102】

特定の実施形態において、式 (Ia) の化合物は、式 (IIa) :

【化100】



(IIa)

10

(式中、

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

20

$R^1$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^2 \sim R^6$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であるか；または、隣接する $R^2 \sim R^6$ のいずれか2つは結合して任意により置換もしくは非置換の炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成しており；

30

40

$R^{A1}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換され

50

ているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

$R^1 \sim R^6$ の1つ以上は、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^64Cu$ 、 $^89Zr$ 、 $^99mTc$ および $^111In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；

または、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分である)

【0103】

式(IIa)の化合物について上記されているとおり、 $R^1 \sim R^6$ の1つ以上は、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^64Cu$ 、 $^89Zr$ 、 $^99mTc$ および $^111In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^1 \sim R^6$ の1つは、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^64Cu$ 、 $^89Zr$ 、 $^99mTc$ および $^111In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分である。特定の実施形態において、造影成分は $^18F$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^76Br$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^124I$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^131I$ である。いくつかの場合において、造影成分は $^131I$ ではない。いくつかの場合において、造影成分は、 $^18F$ 、 $^76Br$ または $^124I$ である。いくつかの場合において、造影成分は $^18F$ または $^76Br$ である。

【0104】

いくつかの場合において、 $R^4$ は、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^64Cu$ 、 $^89Zr$ 、 $^99mTc$ および $^111In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は $^18F$ からなる群から選択される造影成分で置換されている。

【0105】

いくつかの実施形態において、 $R^4$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R$

$R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ からなる群から選択される。

10

## 【0106】

式(IIa)の化合物に係るいくつかの実施形態において、 $R^4$ は、各々が造影成分で任意により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、アルコキシおよびアルコシアルキル、または、ここに列挙されている $R^4$ 基のいずれかの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの場合において、 $R^4$ は、造影成分で任意により置換されているアルコキシメチルである。いくつかの場合において、 $R^4$ は、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2F$ および $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2F$ からなる群から選択される。いくつかの場合において、 $F$ は $^{18}F$ で同位体的に富化されている。

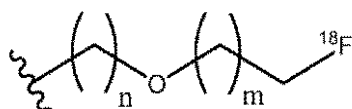
20

## 【0107】

いくつかの実施形態において、 $R^4$ は $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は造影成分で置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$ である。いくつかの場合において、 $F$ は $^{18}F$ で同位体的に富化されている。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は造影成分で置換されたアルコキシである。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ または $-OCH_2CH_2CH_2CH_2F$ である。いくつかの場合において、 $F$ は $^{18}F$ で同位体的に富化されている。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は造影成分で置換されたアルコシアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は式：

30

## 【化101】



のものであり、式中、 $n$ は0以上6以下の整数であり；ならびに、 $m$ は0以上6以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は造影成分で置換されたアルコキシメチルである。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は、 $-CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2F$ または $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2F$ である。いくつかの場合において、 $F$ は $^{18}F$ で同位体的に富化されている。

40

## 【0108】

式(IIa)の化合物に関して用いられ得る $R^4$ 基の追加の例は、例えば、式(IV)の化合物に関して本明細書に記載されている。

## 【0109】

いくつかの実施形態において、 $R^4$ は、ハロゲン；任意により置換されているアルコキシ；任意により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル； $-CN$ ；ならびに、 $-OH$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $-CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ および $-CN$ からなる群から選択される。

## 【0110】

いくつかの実施形態において、 $R^4$ はハロゲンである。いくつかの実施形態において、

50



R<sup>4</sup> はフッ素である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は<sup>18</sup>Fで同位体的に富化されている。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は塩素である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は臭素である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> はヨウ素である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は -CF<sub>3</sub> である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> はアルコキシである。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は置換アルコキシである。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は -OCH<sub>3</sub> である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は -OH である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> はC<sub>1</sub> - 6 アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は -CH<sub>3</sub> である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は -CN である。式 (I I a) の化合物と関連して用いられ得る R<sup>4</sup> 基の追加の例が式 (I V) の化合物に関して以下に記載されている。

【0111】

さらに、式 (I I a) の化合物に関連して本明細書に記載の R<sup>4</sup> 基の各々は、例えば式 (I a) ~ (I d) の化合物に関して本明細書に記載のいずれかの好適な R<sup>1</sup> および / または L 基と組み合わせられ得る。

【0112】

いくつかの場合において、式 (I I a) の化合物について、R<sup>3</sup> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して <sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tc および <sup>111</sup>In からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分である。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I および <sup>131</sup>I からなる群から選択される造影成分で置換されている。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、<sup>18</sup>F からなる群から選択される造影成分で置換されている。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> はハロゲンである。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> はフッ素である。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は<sup>18</sup>Fで同位体的に富化されている。

【0113】

いくつかの実施形態において、式 (I I a) の化合物について、R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCN または -NO<sub>2</sub> からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

## 【0114】

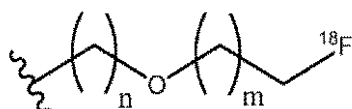
いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、各々が造影成分で任意により置換されている $C_{1-6}$ アルキル、アルコキシおよびアルコキシアルキル、または、ここに列挙されている $R^3$ 基の組み合わせのいずれかからなる群から選択される。いくつかの場合において、 $R^3$ は、造影成分で任意により置換されているアルコキシメチルである。いくつかの場合において、 $R^3$ は、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2F$ および $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2F$ からなる群から選択される。いくつかの場合において、 $F$ は $^{18}F$ で同位体的に富化されている。

10

## 【0115】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は $C_{1-6}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は造影成分で置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$ である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は造影成分で置換されたアルコキシである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ または $-OCH_2CH_2CH_2CH_2F$ である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は造影成分で置換されたアルコキシアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、式：

## 【化102】



20

のものであり、式中、 $n$ は0以上6以下の整数であり；ならびに、 $m$ は0以上6以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は造影成分で置換されたアルコキシメチルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、 $-CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2F$ または $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2F$ である。

## 【0116】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、ハロゲン；任意により置換されているアルコキシ；任意により置換されている $C_{1-6}$ アルキル； $-CN$ ；ならびに、 $-OH$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $-CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ および $-CN$ からなる群から選択される。

30

## 【0117】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ はフッ素である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は塩素である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は臭素である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ はヨウ素である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ はアルコキシである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は置換アルコキシである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は $C_{1-6}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は $-CN$ である。式(I Ia)の化合物と関連して用いられ得る $R^3$ 基の追加の例が式(I V)の化合物に関して以下に記載されている。

40

## 【0118】

式(I Ia)の化合物に関連して本明細書に記載されている $R^3$ 基の各々は、例えば、式(I Ia)または(I V)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの $R^4$ 基、および/または、例えば、式(I a)~(I d)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $R^1$ および/またはL基と組み合わせられ得る。

## 【0119】

50

上記のとおり、式 ( I I a ) の化合物について、 $R^2 \sim R^6$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ もしくは $-NO_2$ であるか；または、隣接する $R^2 \sim R^6$ のいずれか2つは結合されて任意により置換もしくは非置換の炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成している。

【0120】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ の各々は水素である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^5$ および $R^6$ はすべて水素である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ および $R^6$ は共に水素である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は水素である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ の少なくとも1、2、3または4つは水素ではない。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ の少なくとも1つは水素ではない。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ の少なくとも2つは水素ではない。いくつかの実施形態において、 $R^2$ および $R^6$ は水素であり、ならびに、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ の少なくとも1つは水素ではない。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^5$ および $R^6$ は水素であり、ならびに、 $R^3$ および $R^4$ は水素ではない。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^5$ および $R^6$ は水素であり、 $R^3$ および $R^4$ は水素ではなく、ならびに、 $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方は造影成分で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^2$ 、 $R^5$ および $R^6$ は水素であり、 $R^3$ および $R^4$ は水素ではなく、ならびに、 $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方は造影成分である。

【0121】

いくつかの実施形態において、以下のa)~h)の1、2、3、4、5、6、7または8つが提供される式 ( I I a ) の化合物に好適な場合に適用される。

a)  $R^1$ は、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分である。

b)  $R^4$ は、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、 $^18F$ 、 $^76Br$ 、 $^124I$ および $^131I$ からなる群から選択される造影成分である。

10

20

30

40

50

c) L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式  $C_{1-6}$  アルキレン；非置換の非環式  $C_{1-6}$  アルキレン；非環式  $C_{1-6}$  アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式  $C_{1-6}$  アルケニレン；ならびに、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族からなる群から選択される。

d)  $R^1$  は、 $-N(R^A)_2$ 、ヘテロアリアル、複素環式、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NR^A C(=NR^A)N(R^A)_2$ ； $-NHC(=NH)NHR^A$  および  $-NHC(=NH)N(R^A)_2$  からなる群から選択され、ここで、 $R^A$  は本明細書に記載のとおりである。

e)  $R^4$  は、各々が造影成分で任意により置換されている、 $C_{1-6}$  アルキル、アルコキシおよびアルコシアルキルからなる群から選択される。

f)  $R^3$  は、ハロゲン；任意により置換されているアルコキシ；任意により置換されている  $C_{1-6}$  アルキル； $-CN$ ；ならびに、 $-OH$  からなる群から選択される。

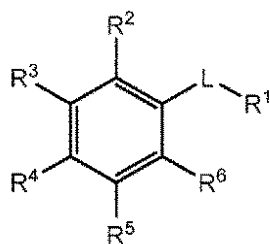
g)  $R^2$  は水素である。

h)  $R^6$  は水素またはハロゲンである。

【0122】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I I b) :

【化103】

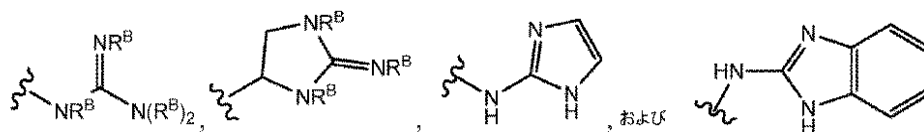


(式中、

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^1$  は：

【化104】



(式中、 $R^B$  の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つの  $R^B$  は水素である) からなる群から選択され；

$R^2$  および  $R^6$  は水素であり；

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアル、任意により置換されているヘテロアリアル、 $-OR^A1$ 、 $-N(R^A2)_2$ 、 $-SR^A1$ 、 $-C(=O)R^A1$ 、 $-C(=O)OR^A1$ 、 $-C(=O)SR^A1$ 、 $-C(=O)N(R^A2)_2$ 、 $-OC(=O)R^A1$ 、 $-OC(=O)OR^A1$ 、 $-OC(=O)SR^A1$ 、 $-OC(=O)N(R^A2)_2$ 、 $-NR^A2C(=O)R^A2$ 、 $-NR^A2C(=O)OR^A1$ 、 $-NR^A2C(=O)SR^A1$ 、 $-NR^A2C(=O)N(R^A2)_2$ 、 $-SC(=O)R^A1$ 、 $-SC(=O)OR^A1$ 、 $-SC(=O)SR^A1$ 、 $-SC(=O)N(R^A2)_2$ 、 $-C(=NR^A2)R^A1$ 、 $-C(=NR^A2)OR^A1$ 、 $-C(=NR^A2)SR^A1$ 、 $-C(=NR^A2)N$

10

20

30

40

50

$R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ もしくは $-NO_2$ であるか；または、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ のいずれか2つは結合して任意により置換もしくは非置換の炭素環、複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成しており；

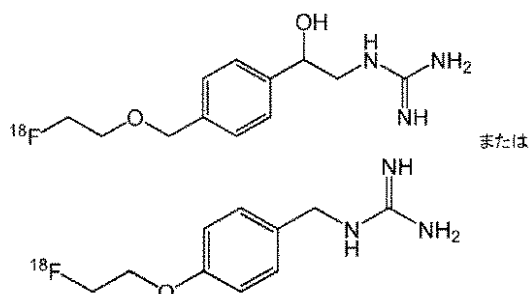
$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

式中、 $R^4$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ および $^{124}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{124}I$ である

を有するものであるか、または、その塩であって；

ただし、 $R^3$ または $R^5$ の一方が $Cl$ 、 $Br$ または $CF_3$ である場合、 $R^3$ または $R^5$ の他方は $H$ ではない。いくつかの実施形態において、化合物は、式：

【化105】



のものではない。

【0123】

式(IIb)の化合物について、例えば、式(IIa)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および/またはL基が利用され得る。いくつかの実施形態において、式(IIb)の化合物について、 $R^1$ は：

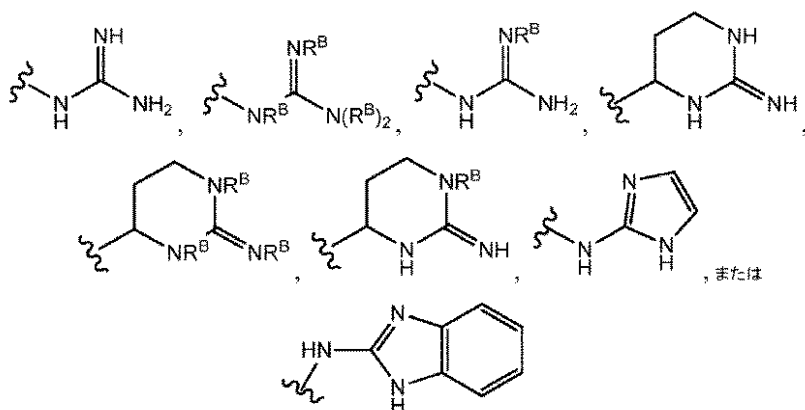
10

20

30

40

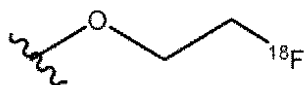
## 【化106】



10

であり、式中、 $R^B$ の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または、窒素保護基であるが、ただし、少なくとも2つの $R^B$ は水素である。いくつかの実施形態において、式(IIb)の化合物について、 $R^4$ は：

## 【化107】



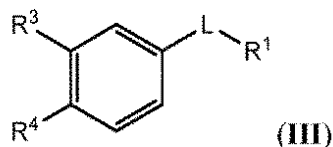
20

である。

## 【0124】

いくつかの実施形態において、式(IIa)の化合物は、式(III)：

## 【化108】



30

(式中、

$L$ は、結合；置換もしくは非置換のアルキレン；置換もしくは非置換のアルケニレン；または、置換もしくは非置換のヘテロアルキレンであり；

$R^1$ は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^3$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ または $-CN$ であり；

$R^4$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ または $-CN$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素または任意により置換されているアルキルであり；  
 ならびに、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素もしくは任意により置換されているアルキルであるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

$R^3$ および $R^4$ の1つ以上は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^89Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ である)

を有するものであるか、または、その塩である。

40

## 【0125】

いくつかの場合において、 $R^4$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からな

50

る群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ および $^{111}\text{In}$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ である。いくつかの場合において、 $\text{R}^3$ は、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ および $^{111}\text{In}$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ である。

## 【0126】

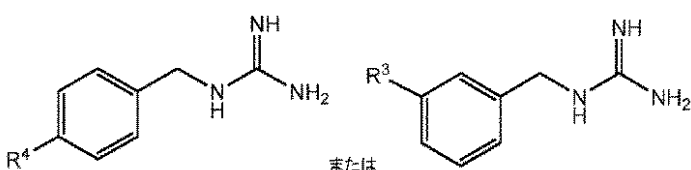
式(III)の化合物は、例えば、式(IIa)もしくは(IV)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $\text{R}^3$ 、および/または、 $\text{R}^4$ 基、および/または、例えば、式(Ia)~(Id)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかのLおよび/または $\text{R}^1$ 基を含んでいてもよい。

10

## 【0127】

いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、構造：

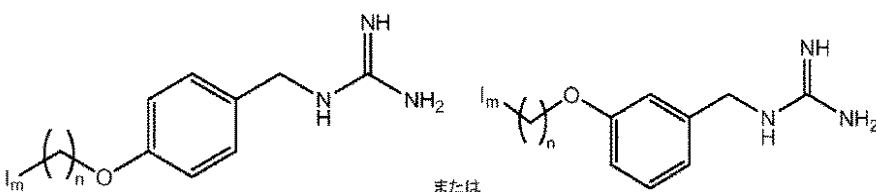
## 【化109】



20

を有するものであるか、または、その塩であり、ここで、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^3$ は、例えば、式(IIa)または式(IV)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $\text{R}^4$ および $\text{R}^3$ 基であり得る。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、構造：

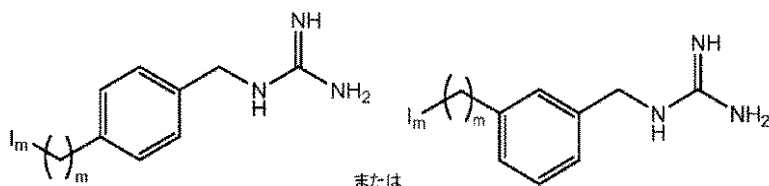
## 【化110】



30

を有し、式中、nは1以上6以下の整数であり；ならびに、 $\text{I}_m$ は、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ からなる群から選択される造影成分である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、構造：

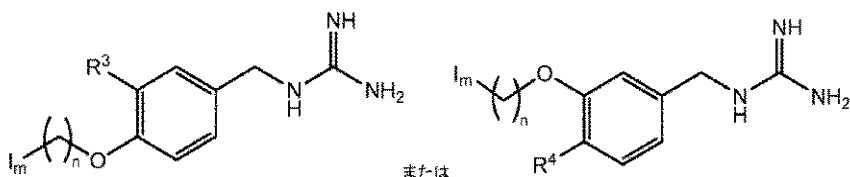
## 【化111】



40

を有し、式中、mは1以上6以下の整数であり；ならびに、 $\text{I}_m$ は、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ からなる群から選択される造影成分である。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、構造：

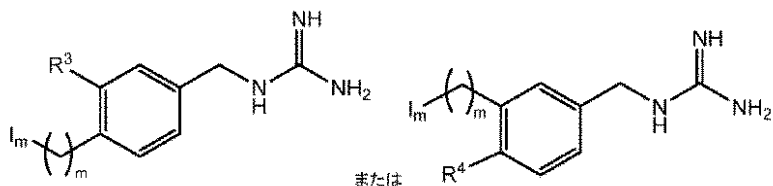
## 【化112】



50

を有し、式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である。 $R^3$  および  $R^4$  は、例えば式 (II a) または式 (IV) の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な  $R^3$  および  $R^4$  であり得る。いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、構造：

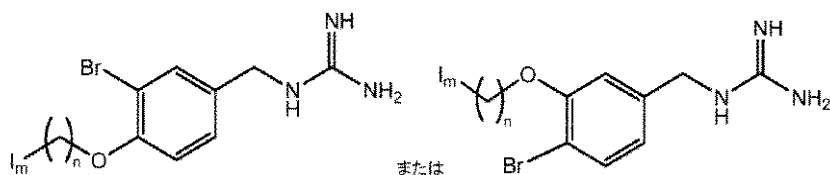
【化 113】



10

を有し、式中、 $m$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である。 $R^3$  および  $R^4$  は、例えば、式 (II a) または式 (IV) の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な  $R^3$  および  $R^4$  であり得る。いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、構造：

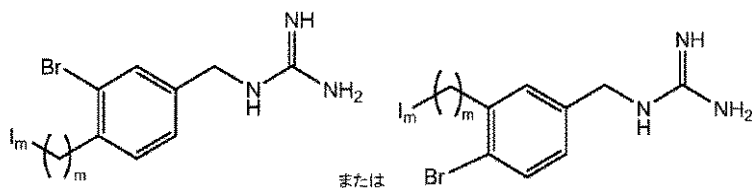
【化 114】



20

を有し、式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である。いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、構造：

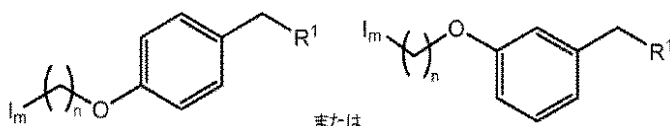
【化 115】



30

を有し、式中、 $m$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である。いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、構造：

【化 116】

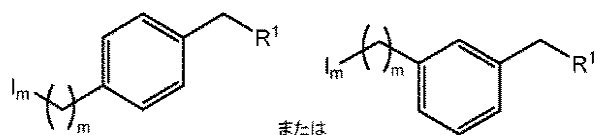


40

を有し、式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である。 $R^1$  は、例えば、式 (I a) ~ (I d) の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な  $R^1$  であり得る。いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物は、構造：



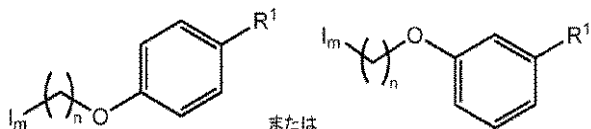
## 【化 1 1 7】



を有し、式中、 $m$ は1以上6以下の整数であり；ならびに、 $I_m$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分である。 $R^1$ は、例えば、式(I a) ~ (I d)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $R^1$ であり得る。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、構造：

10

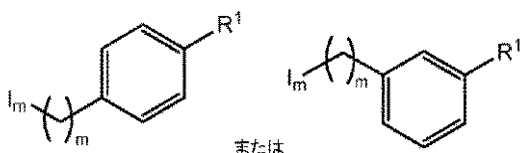
## 【化 1 1 8】



を有し、式中、 $n$ は1以上6以下の整数であり；ならびに、 $I_m$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分である。 $R^1$ は、例えば、式(I a) ~ (I d)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $R^1$ であり得る。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、構造：

20

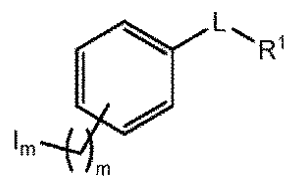
## 【化 1 1 9】



を有し、式中、 $m$ は1以上6以下の整数であり；ならびに、 $I_m$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分である。 $R^1$ は、例えば、式(I a) ~ (I d)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $R^1$ であり得る。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、構造：

30

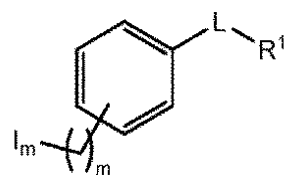
## 【化 1 2 0】



を有し、式中、 $m$ は1以上6以下の整数であり；ならびに、 $I_m$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分である。 $L$ および/または $R^1$ は、例えば、式(I a) ~ (I d)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $L$ および/または $R^1$ であり得る。いくつかの実施形態において、式(III)の化合物は、構造：

40

## 【化 1 2 1】



を有する。

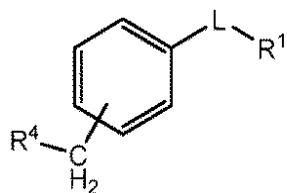
## 【0 1 2 8】

$L$ および/または $R^1$ は、式(I a) ~ (I d)の化合物に関連して記載されているい

50

ずれかの好適な L および / または R<sup>1</sup> であり得、および / または、R<sup>4</sup> は、例えば、式 ( I I a ) または式 ( I V ) の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な R<sup>4</sup> であり得る。いくつかの実施形態において、式 ( I I I ) の化合物は、構造 :

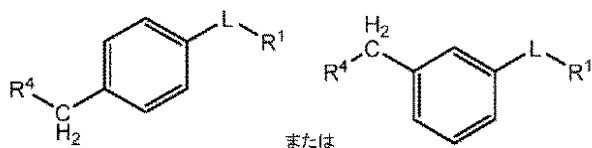
【化 1 2 2】



10

を有する。L および / または R<sup>1</sup> は、例えば、式 ( I a ) ~ ( I d ) の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な L および / または R<sup>1</sup> であり得、および / または、R<sup>4</sup> は、式 ( I I a ) または式 ( I V ) の化合物に関連して記載されているいずれかの好適な R<sup>4</sup> であり得る。いくつかの実施形態において、式 ( I I I ) の化合物は、構造 :

【化 1 2 3】



20

を有する。

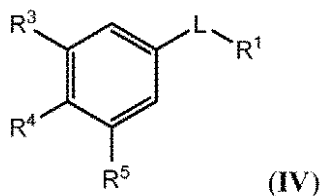
【0 1 2 9】

L および / または R<sup>1</sup> は、例えば、式 ( I a ) ~ ( I d ) の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な L および / または R<sup>1</sup> であり得、および / または、R<sup>4</sup> は、式 ( I I a ) または式 ( I V ) の化合物に関連して記載されているいずれかの好適な R<sup>4</sup> であり得る。

【0 1 3 0】

いくつかの実施形態において、式 ( I I I ) の化合物は、式 ( I V ) :

【化 1 2 4】



30

(式中、

L は、結合 ; 置換もしくは非置換のアルキレン ; 置換もしくは非置換のアルケニレン ; または、置換もしくは非置換のヘテロアルキレンであり ;

40

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり ;

R<sup>3</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、-OR<sup>A 1</sup>、-N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A 1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)R<sup>A 2</sup> または -CN であり ;

R<sup>4</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、-OR<sup>A 1</sup>、-N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A 1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)R<sup>A 2</sup> または -CN であり ;

R<sup>5</sup> は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、-OR<sup>A 1</sup>、-N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A 1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)R<sup>A 2</sup> または -CN であり ;

50

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素または任意により置換されているアルキルであり；  
 ならびに、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素もしくは任意により置換されているアルキル  
 であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成  
 しており；ならびに

$R^3$ および $R^4$ の1つ以上は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群  
 から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^8$   
 $^9Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合している  
 か；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影  
 成分である)

を有するものであるか、または、その塩である。

10

【0131】

式(IV)の化合物は、例えば、式(IIa)の化合物に関連して本明細書に記載され  
 ているいずれかの好適な $R^3$ および/または $R^4$ 、および/または、例えば、式(Ia)  
 ~ (Id)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかのLおよび/またはR  
 $^1$ 基を有し得る。特定の実施形態において、造影成分は $^{18}F$ である。特定の実施形態に  
 おいて、造影成分は $^{76}Br$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{124}I$ であ  
 る。特定の実施形態において、造影成分は $^{131}I$ である。いくつかの場合において、造  
 影成分は $^{131}I$ ではない。いくつかの場合において、造影成分は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ ま  
 たは $^{124}I$ である。いくつかの場合において、造影成分は $^{18}F$ または $^{76}Br$ である

20

【0132】

いくつかの実施形態において、式(IV)の化合物において、 $R^3$ および $R^5$ の両方は  
 -OHではない。

【0133】

いくつかの実施形態において、Lは結合である。いくつかの実施形態において、Lは -  
 $CH_2$  - である。いくつかの実施形態において、Lは -CH=CH- である。他の好適な  
 L基は、式(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されている。

【0134】

$R^3$ 基の以下の記載は、式(IV)の化合物に関連して、または、本明細書に記載され  
 ているとおり用いられ得る。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、ハロゲン、任意によ  
 り置換されているアルキル、-OR $^{A1}$ 、-N(R $^{A2}$ ) $_2$ 、-C(=O)R $^{A1}$ 、-C  
 (=O)N(R $^{A2}$ ) $_2$ 、-NR $^{A2}$ C(=O)R $^{A2}$ または-CNである。いくつか  
 の実施形態において、 $R^3$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、-O  
 R $^{A1}$ または-CNである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、水素、フルオロ、ブ  
 ロモ、クロロ、ヨード、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシルまたは-CNであ  
 る。いくつかの実施形態において、 $R^3$ はヒドロキシルではない。いくつかの実施形態に  
 おいて、 $R^3$ は、ヨード、プロモ、クロロまたはフルオロではない。いくつかの実施形態  
 において、 $R^3$ はフルオロである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は $^{18}F$ である。  
 いくつかの実施形態において、 $R^3$ は造影成分で置換されたアルキルである。いくつか  
 の実施形態において、 $R^3$ は造影成分で置換されたアルコキシルアルキルである。いく  
 つかの実施形態において、 $R^3$ は造影成分で置換されたアルコキシメチルである。いく  
 つかの実施形態において、 $R^3$ は造影成分で置換されたアルコキシエチルである。いく  
 つかの実施形態において、 $R^3$ は造影成分で置換されたアルコキシプロピルである。

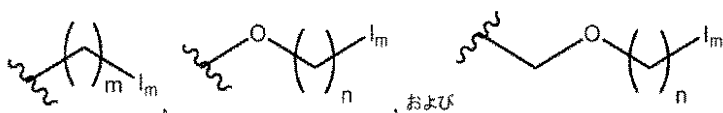
30

40

【0135】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は：

【化125】

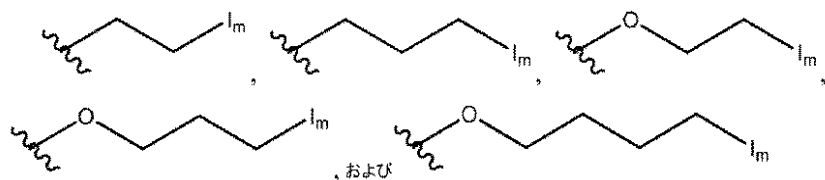


からなる群から選択され、式中、mおよびnは1以上6以下の整数であり；ならびに、I

50

$m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

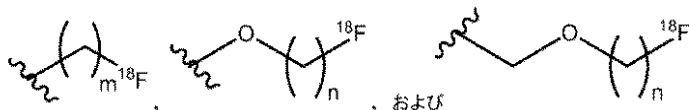
【化 1 2 6】



からなる群から選択され、式中、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

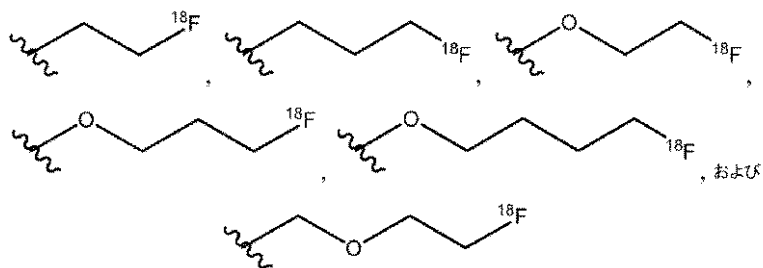
10

【化 1 2 7】



からなる群から選択され、 $m$  および  $n$  は 1 以上 6 以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化 1 2 8】



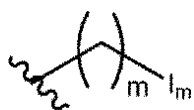
20

からなる群から選択される。

【0 1 3 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

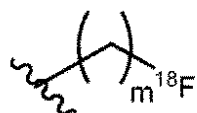
【化 1 2 9】



30

であり、式中、 $m$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

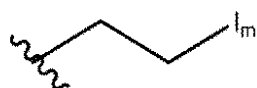
【化 1 3 0】



40

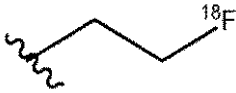
であり、式中、 $m$  は 1 以上 6 以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化 1 3 1】



であり、式中、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化 1 3 2】



である。

【0 1 3 7】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化 1 3 3】



10

であり、式中、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化 1 3 4】



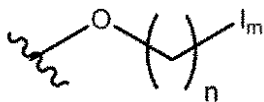
である。

【0 1 3 8】

いくつかの場合において、 $R^3$  は、 $-(CH_2)_4 I_m$ 、 $-(CH_2)_5 I_m$ 、 $-(CH_2)_6 I_m$ 、 $-(CH_2)_7 I_m$ 、 $-(CH_2)_8 I_m$ 、 $-(CH_2)_9 I_m$  または  $-(CH_2)_{10} I_m$  である。いくつかの場合において、 $R^3$  は、 $-(CH_2)_4 {}^{18}F$ 、 $-(CH_2)_5 {}^{18}F$ 、 $-(CH_2)_6 {}^{18}F$ 、 $-(CH_2)_7 {}^{18}F$ 、 $-(CH_2)_8 {}^{18}F$ 、 $-(CH_2)_9 {}^{18}F$  または  $-(CH_2)_{10} {}^{18}F$  である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

20

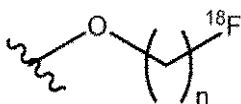
【化 1 3 5】



であり、式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

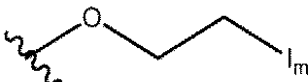
30

【化 1 3 6】



であり、式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

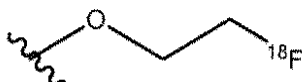
【化 1 3 7】



40

であり、式中、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化 1 3 8】



である。

【0 1 3 9】

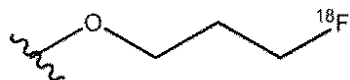
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化139】



であり、式中、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化140】



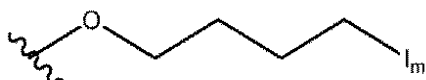
である。

10

【0140】

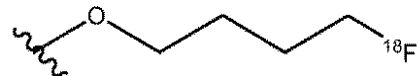
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化141】



であり、式中、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化142】



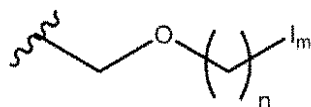
20

である。

【0141】

いくつかの場合において、 $R^3$  は、 $-O(CH_2)_5 I_m$ 、 $-O(CH_2)_6 I_m$ 、 $-O(CH_2)_7 I_m$ 、 $-O(CH_2)_8 I_m$ 、 $-O(CH_2)_9 I_m$  または  $-O(CH_2)_{10} I_m$ 。いくつかの場合において、 $R^3$  は、 $-O(CH_2)_5 {}^{18}F$ 、 $-O(CH_2)_6 {}^{18}F$ 、 $-O(CH_2)_7 {}^{18}F$ 、 $-O(CH_2)_8 {}^{18}F$ 、 $-O(CH_2)_9 {}^{18}F$  または  $-O(CH_2)_{10} {}^{18}F$  である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

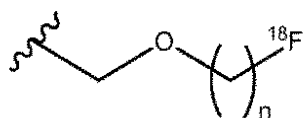
【化143】



30

であり、式中、 $n$  は1以上6以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

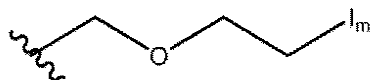
【化144】



40

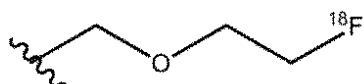
であり、式中、 $n$  は1以上6以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化145】



であり、式中、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は：

【化146】



50

である。

【0142】

いくつかの場合において、 $R^3$  は、 $-CH_2O(CH_2)_3I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_4I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_5I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_6I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_7I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_8I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_9I_m$  または  $-CH_2O(CH_2)_{10}I_m$  である。いくつかの場合において、 $R^3$  は、 $-CH_2O(CH_2)_3^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_4^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_5^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_6^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_7^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_8^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_9^{18}F$  または  $-CH_2O(CH_2)_{10}^{18}F$  である。

10

【0143】

$R^3$  が式 (IV) の化合物に関連して記載されている上記の実施形態において、式 (III) の化合物は、式 (IIa) の化合物に関連して記載されているいずれかの好適な  $R^4$  基、および/または、式 (Ia) ~ (Id) の化合物に関連して記載されているいずれかの  $L$  および/または  $R^1$  基を含んでいてもよい。

【0144】

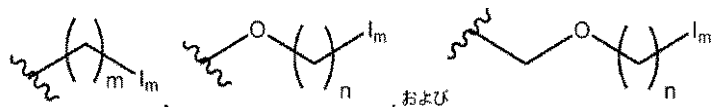
$R^4$  基の以下の記載は、式 (IV) の化合物に関連して、または、本明細書に記載されているとおり用いられ得る。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$  または  $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$  である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  はフルオロである。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は  $^{18}F$  である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は造影成分で置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は造影成分で置換されたアルコキシである。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は造影成分で置換されたアルコキシアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は造影成分で置換されたアルコキシメチルである。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は造影成分で置換されたアルコキシエチルである。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は造影成分で置換されたアルコキシプロピルである。特定の実施形態において、造影成分は  $^{18}F$  である。

20

【0145】

いくつかの実施形態において、 $R^4$  は：

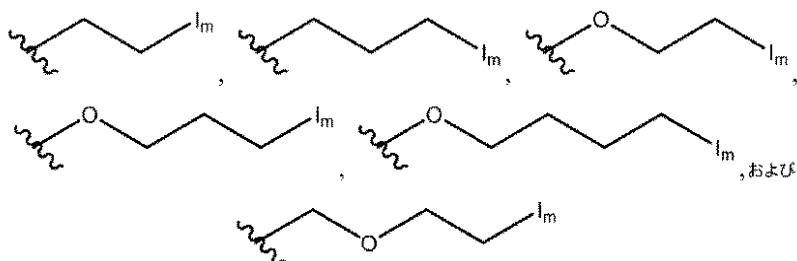
【化147】



30

からなる群から選択され、式中、 $m$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は：

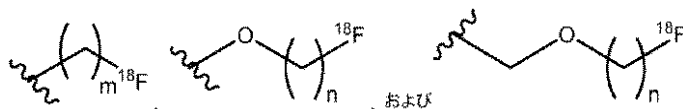
【化148】



40

からなる群から選択され、式中、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は：

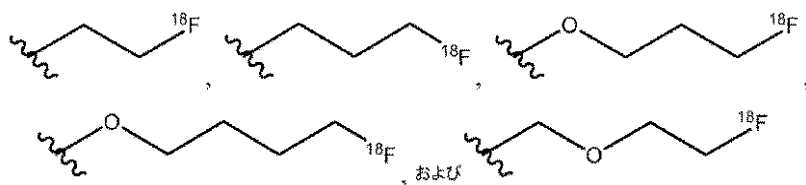
【化149】



50

からなる群から選択され、式中、 $m$ または $n$ は1以上6以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は：

【化150】



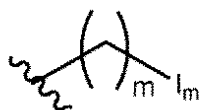
からなる群から選択される。

10

【0146】

いくつかの実施形態において、 $R^4$ は：

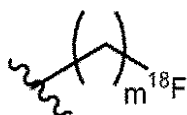
【化151】



であり、式中、 $m$ は1以上6以下の整数であり；ならびに、 $I_m$ は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は：

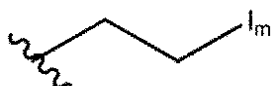
【化152】

20



であり、式中、 $m$ は1以上6以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は：

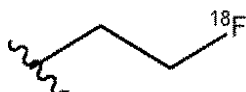
【化153】



30

であり、式中、 $I_m$ は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は：

【化154】

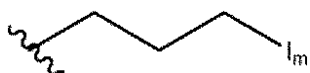


である。

【0147】

いくつかの実施形態において、 $R^4$ は：

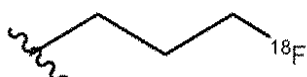
【化155】



40

であり、式中、 $I_m$ は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^4$ は：

【化156】



である。

【0148】

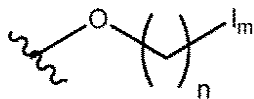
いくつかの場合において、 $R^4$ は、 $-(\text{CH}_2)_4 I_m$ 、 $-(\text{CH}_2)_5 I_m$ 、 $-(\text{C}$

50



$\text{H}_2)_6 \text{I}_m$ 、 $-(\text{CH}_2)_7 \text{I}_m$ 、 $-(\text{CH}_2)_8 \text{I}_m$ 、 $-(\text{CH}_2)_9 \text{I}_m$  または  $-(\text{CH}_2)_{10} \text{I}_m$  である。いくつかの場合において、 $\text{R}^4$  は、 $-(\text{CH}_2)_4^{18}\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_5^{18}\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_6^{18}\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_7^{18}\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_8^{18}\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_9^{18}\text{F}$  または  $-(\text{CH}_2)_{10}^{18}\text{F}$  である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^4$  は：

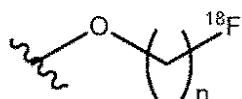
【化157】



10

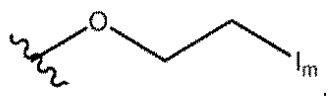
であり、式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $\text{I}_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^4$  は：

【化158】



であり、式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^4$  は：

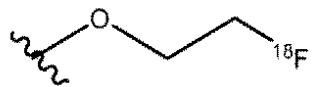
【化159】



20

であり、式中、 $\text{I}_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^4$  は：

【化160】



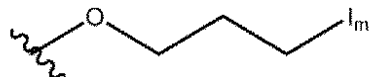
である。

【0149】

30

いくつかの実施形態において、 $\text{R}^4$  は：

【化161】



であり、式中、 $\text{I}_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^4$  は：

【化162】



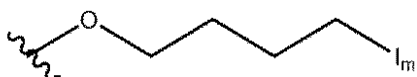
40

である。

【0150】

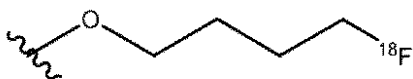
いくつかの実施形態において、 $\text{R}^4$  は：

【化163】



であり、式中、 $\text{I}_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^4$  は：

## 【化164】



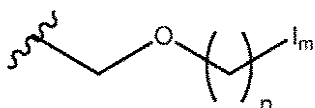
である。

## 【0151】

いくつかの場合において、 $R^4$  は、 $-O(CH_2)_5I_m$ 、 $-O(CH_2)_6I_m$ 、 $-O(CH_2)_7I_m$ 、 $-O(CH_2)_8I_m$ 、 $-O(CH_2)_9I_m$  または  $-O(CH_2)_{10}I_m$  である。いくつかの場合において、 $R^4$  は、 $-O(CH_2)_5^{18}F$ 、 $-O(CH_2)_6^{18}F$ 、 $-O(CH_2)_7^{18}F$ 、 $-O(CH_2)_8^{18}F$ 、 $-O(CH_2)_9^{18}F$  または  $-O(CH_2)_{10}^{18}F$  である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は：

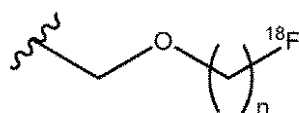
10

## 【化165】



であり、式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は：

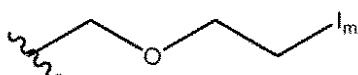
## 【化166】



20

であり、式中、 $n$  は 1 以上 6 以下の整数である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は：

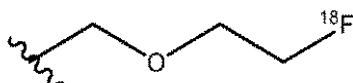
## 【化167】



30

であり、式中、 $I_m$  は造影成分である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は：

## 【化168】



である。

## 【0152】

いくつかの場合において、 $R^4$  は、 $-CH_2O(CH_2)_3I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_4I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_5I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_6I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_7I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_8I_m$ 、 $-CH_2O(CH_2)_9I_m$  または  $-CH_2O(CH_2)_{10}I_m$  である。いくつかの場合において、 $R^4$  は、 $-CH_2O(CH_2)_3^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_4^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_5^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_6^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_7^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_8^{18}F$ 、 $-CH_2O(CH_2)_9^{18}F$  または  $-CH_2O(CH_2)_{10}^{18}F$  である。

40

## 【0153】

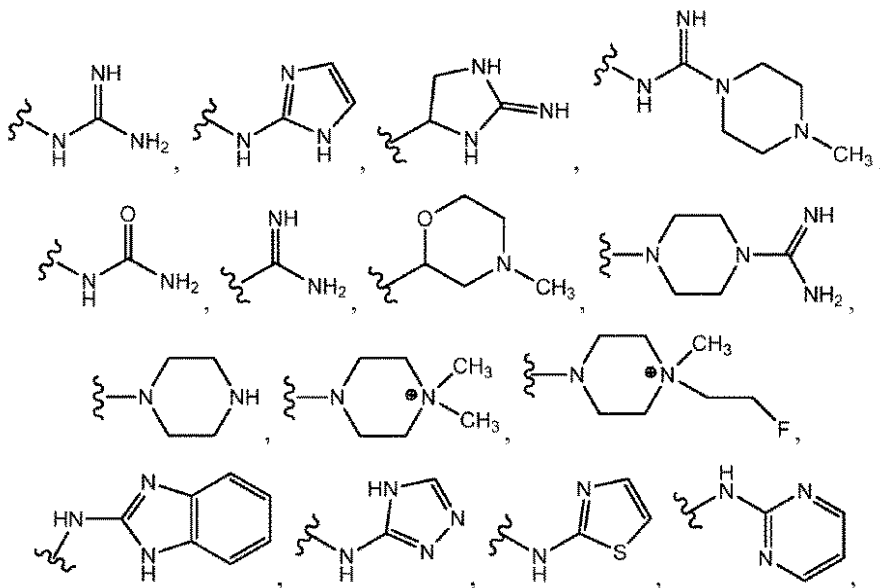
$R^4$  が式 (IV) の化合物に関連して記載されている上記の実施形態において、式 (III) の化合物は、例えば、式 (IIa) または (IV) の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な  $R^3$ 、および/または、例えば、式 (Ia) ~ (Id) の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの  $L$  および/または  $R^1$  基を有し得る。

50

【0154】

R<sup>1</sup> 基の以下の記載は、式 (IV) の化合物に関連して、または、本明細書に記載されているとおり用いられ得る。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は：

【化169】

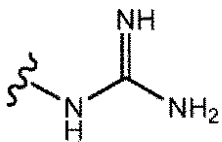


10

20

-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> および -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は：

【化170】



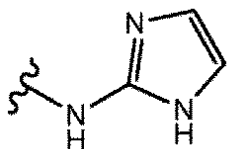
である。

30

【0155】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は：

【化171】

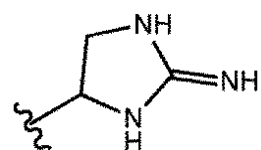


である。

【0156】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は：

【化172】



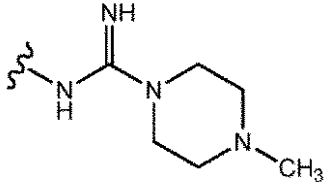
である。

40

【0157】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は：

【化 1 7 3】



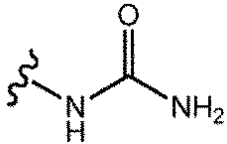
である。

【0 1 5 8】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

10

【化 1 7 4】



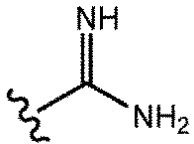
である。

【0 1 5 9】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

20

【化 1 7 5】

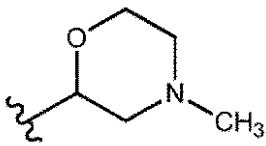


である。

【0 1 6 0】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化 1 7 6】



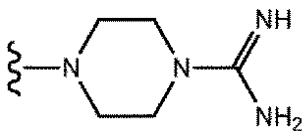
30

である。

【0 1 6 1】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化 1 7 7】



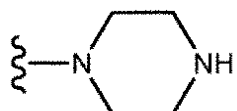
40

である。

【0 1 6 2】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化 1 7 8】



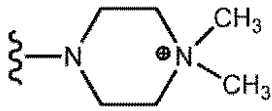
である。

50

【0163】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化179】

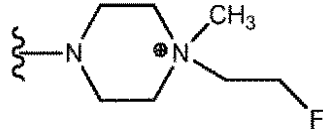


である。

【0164】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化180】

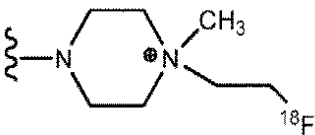


である。

【0165】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化181】

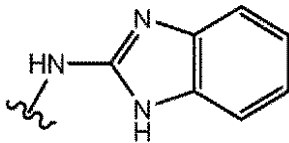


である。

【0166】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化182】

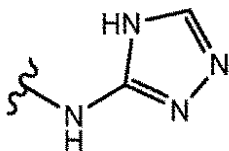


である。

【0167】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

【化183】



である。

【0168】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は：

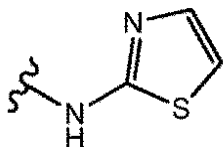
10

20

30

40

【化184】

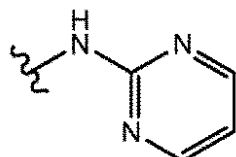


である。

【0169】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は：

【化185】



である。

【0170】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ または $-NHCH_2CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、水素、フルオロ、ブロモ、クロロ、ヨード、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシルまたは $-CN$ であり；ならびに、 $R^4$ は、造影成分で置換されたアルキル、造影成分で置換されたアルコキシまたは造影成分で置換されたアルコシアルキルである。

10

20

【0171】

$R^1$ が式(IV)の化合物に関連して記載されている上記の実施形態において、式(III)の化合物は、例えば、式(IIIa)または(IV)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $R^3$ および/または $R^4$ 、および/または、例えば、式(Ia)~(Id)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかのL基を有し得る。

【0172】

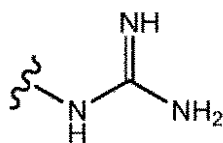
式(IV)の化合物について上記されているとおり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ およびL基のいずれかの好適な組み合わせが本明細書に記載のとおり用いられ得る。例えば、 $R^1$ が、式(IV)または(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されている場合、 $R^3$ および/または $R^4$ は、式(IIIa)または(IV)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、Lは、式(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されているとおりである。

30

【0173】

いくつかの実施形態において、式(IV)の化合物について、Lは、 $-CH_2-$ であり、および、 $R^1$ は：

【化186】



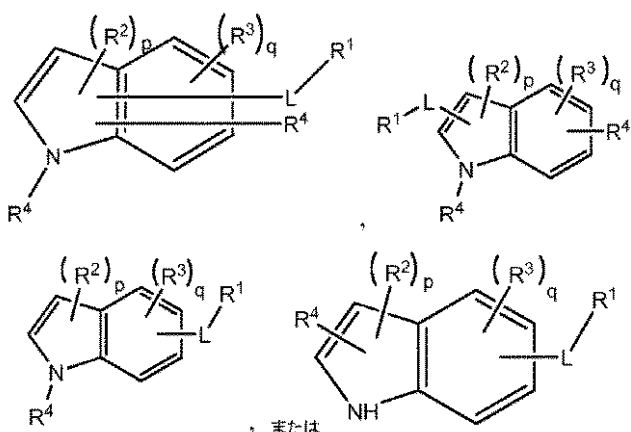
40

であり； $R^3$ はハロゲンであり；ならびに、 $R^4$ は造影成分で置換されたアルコシアルキルである。

【0174】

いくつかの実施形態においては、式(Va)~(Vd)：

## 【化 1 8 7】



10

(式中、

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

20

30

40

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC

50

(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

10

R<sup>4</sup>の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

20

30

R<sup>A1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；

40

pは0、1または2であり；ならびに

rは0、1、2、3または4であり；

少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Z

50



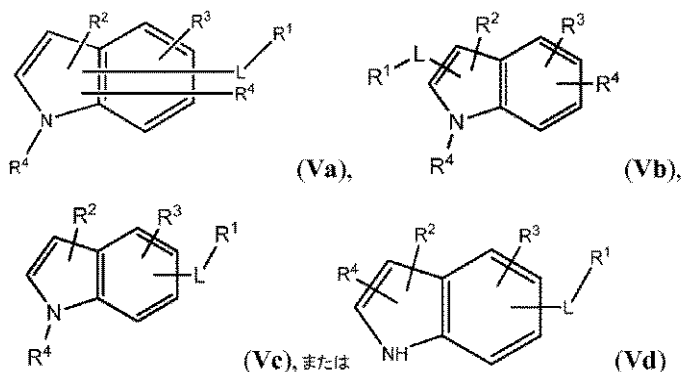
r、 $^{99m}\text{Tc}$ および $^{111}\text{In}$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；  
または、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ からなる群から選択される造影成分  
である)

の化合物またはその塩を含む化合物が提供されている。

【0175】

いくつかの実施形態においては、式(Va)~(Vd)：

【化188】



10

(式中、

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

20

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアル、任意により置換されているヘテロアリアル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

30

40

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアル、任意により置換されているヘテロアリアル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S

50

$R^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

10

20

$R^4$ の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

30

40

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、また

50

は、2つの  $R^{A2}$  基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；

少なくとも1つの  $R^4$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して  $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$  および  $^{111}In$  からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択される造影成分である)

の化合物またはその塩を含む化合物が提供されている。

【0176】

式 (Va) ~ (Vd) の化合物について、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および L 基のいずれかの好適な組み合わせが本明細書に記載のとおり用いられ得る。例えば、 $R^1$  が、式 (I V) または (I a) ~ (I d) の化合物に関連して記載されている場合、 $R^3$  および / または  $R^4$  は、式 (I I a) または (I V) の化合物に関連して記載されているとおりであり、および / または、L は、式 (I a) ~ (I d) の化合物に関連して記載されているとおりである。特定の実施形態において、造影成分は  $^{18}F$  である。特定の実施形態において、造影成分は  $^{76}Br$  である。特定の実施形態において、造影成分は  $^{124}I$  である。特定の実施形態において、造影成分は  $^{131}I$  である。いくつかの場合において、造影成分は  $^{131}I$  ではない。いくつかの場合において、造影成分は  $^{18}F$ 、 $^{76}Br$  または  $^{124}I$  である。いくつかの場合において、造影成分は  $^{18}F$  または  $^{76}Br$  である。

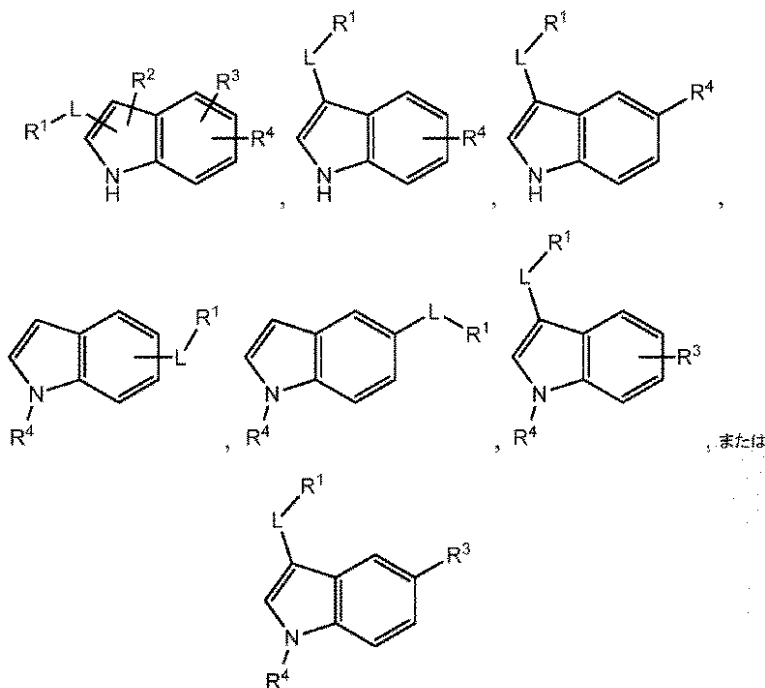
10

【0177】

いくつかの場合において、式 (Va) ~ (Vd) の化合物は、構造：

20

【化189】

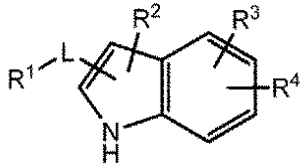


30

40

を有し、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および L は本明細書に記載のとおりである。例えば、 $R^1$  が、式 (I V) または (I a) ~ (I d) の化合物に関連して記載されている場合、 $R^3$  および / または  $R^4$  は、式 (I I a) または (I V) の化合物に関連して記載されているとおりであり、および / または、L は、式 (I a) ~ (I d) の化合物に関連して記載されているとおりである。いくつかの場合において、式 (Va) ~ (Vd) の化合物は、構造：

【化190】



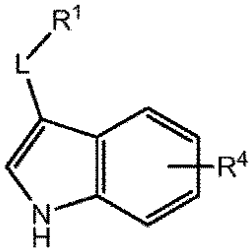
を有する。

【0178】

いくつかの場合において、式(Va)~(Vd)の化合物は、構造：

【化191】

10



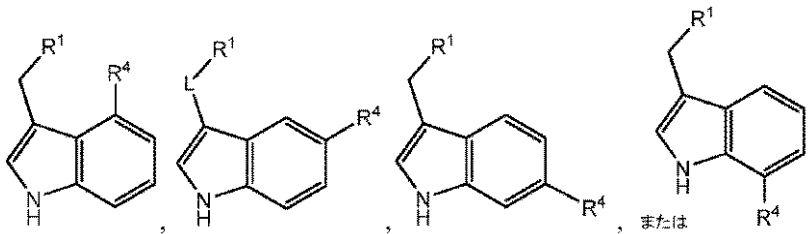
を有する。

【0179】

20

いくつかの場合において、式(Va)~(Vd)の化合物は、構造：

【化192】



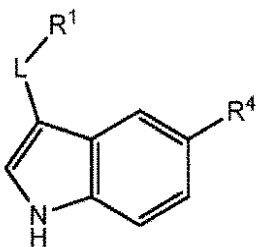
を有する。

30

【0180】

いくつかの場合において、式(Va)~(Vd)の化合物は、構造：

【化193】



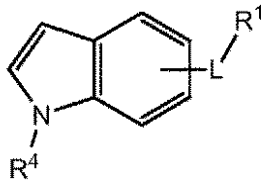
40

を有する。

【0181】

いくつかの場合において、式(Va)~(Vd)の化合物は、構造：

【化194】



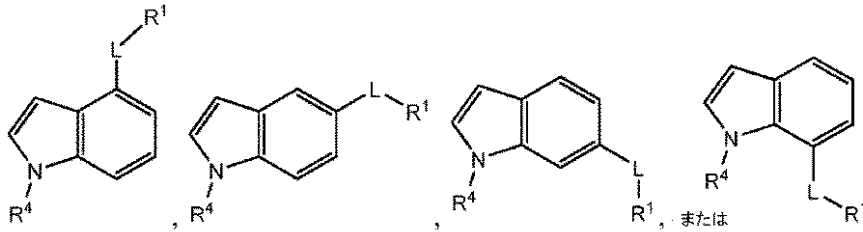
を有する。

【0182】

いくつかの場合において、式(Va)~(Vd)の化合物は、構造：

10

【化195】



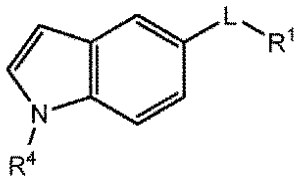
を有する。

【0183】

いくつかの場合において、式(Va)~(Vd)の化合物は、構造：

20

【化196】



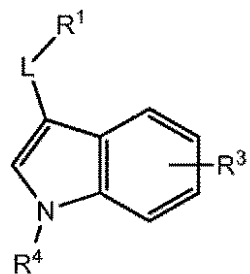
を有する。

【0184】

いくつかの場合において、式(Va)~(Vd)の化合物は、構造：

30

【化197】



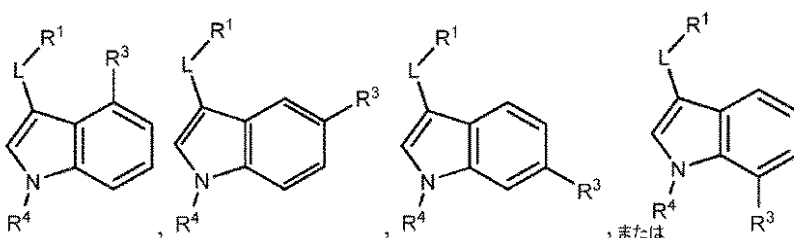
を有する。

【0185】

いくつかの場合において、式(Va)~(Vd)の化合物は、構造：

40

【化198】



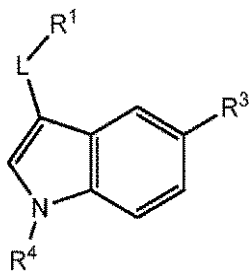
50

を有する。

【0186】

いくつかの場合において、式(Va)~(Vd)の化合物は、構造：

【化199】



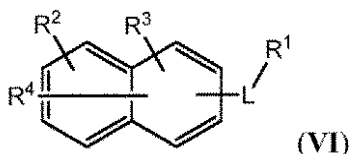
10

を有する。

【0187】

いくつかの実施形態においては、式(VI)：

【化200】



20

(式中、

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

30

40

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されて

50

いるアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアル、任意により置換されているヘテロアリアル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^4$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアル、任意により置換されているヘテロアリアル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^4$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{99m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により

置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)

を有する化合物またはその塩が提供されている。

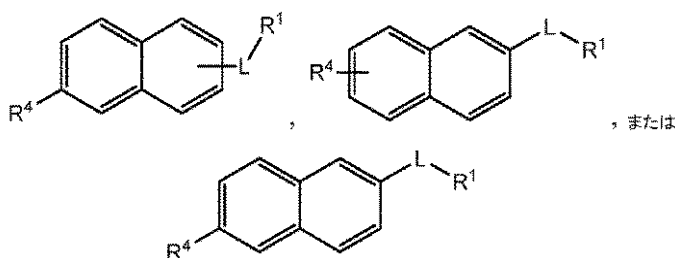
【0188】

式(VI)の化合物について、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびL基のいずれかの好適な組み合わせが本明細書に記載のとおり用いられ得る。例えば、 $R^1$ が、式(IV)または(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されている場合、 $R^3$ および/または $R^4$ は、式(IIa)または(V)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、Lは、式(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されているとおりである。いくつかの場合において、 $R^2$ はハロゲンである。特定の実施形態において、造影成分は $^{18}F$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{76}Br$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{124}I$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{131}I$ である。いくつかの場合において、造影成分は $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ または $^{124}I$ ではない。いくつかの場合において、造影成分は $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ または $^{124}I$ である。いくつかの場合において、造影成分は $^{18}F$ または $^{76}Br$ である。

【0189】

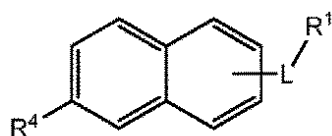
いくつかの実施形態において、式(VI)の化合物は、構造：

【化201】



を有し、式中、 $R^1$ 、 $R^4$ およびLは本明細書に記載されているとおりである。例えば、 $R^1$ が式(IV)または(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されている場合、 $R^4$ は、式(IIa)または(V)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、Lは、式(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されているとおりである。いくつかの実施形態において、式(VI)の化合物は、構造：

【化202】



を有する。

【0190】

いくつかの実施形態において、式(VI)の化合物は、構造：

10

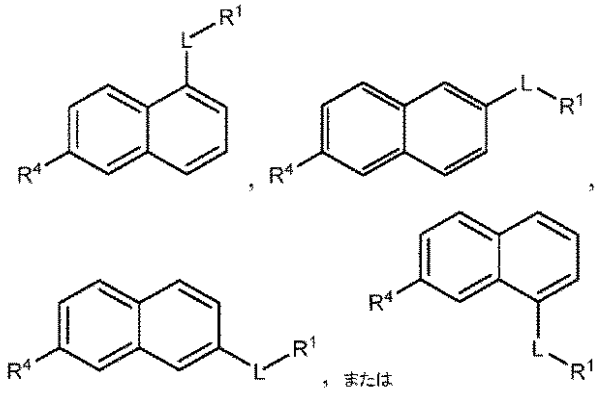
20

30

40



【化203】



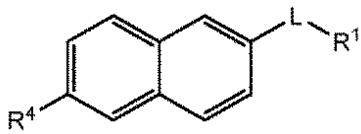
10

を有する。

【0191】

いくつかの実施形態において、式(VI)の化合物は、構造：

【化204】



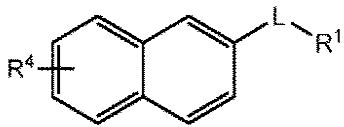
20

を有する。

【0192】

いくつかの実施形態において、式(VI)の化合物は、構造：

【化205】

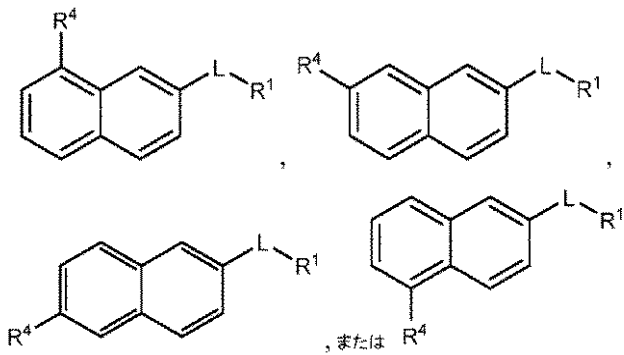


を有する。

【0193】

いくつかの実施形態において、式(VI)の化合物は、構造：

【化206】



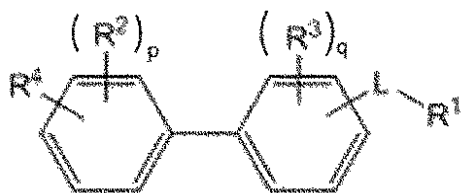
40

を有する。

【0194】

いくつかの実施形態においては、式：

## 【化 2 0 7】



(式中、

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアル、任意により置換されているヘテロアリアル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリアル、任意により置換されているヘテロアリアル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

10

20

30

40

50

$R^A 2$ )<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A 1</sup>、-C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A 1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A 1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

$R^4$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A 1</sup>、-N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A 1</sup>、-C(=O)R<sup>A 1</sup>、-C(=O)OR<sup>A 1</sup>、-C(=O)SR<sup>A 1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A 1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A 1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A 1</sup>、-C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A 1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A 1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

式中、 $R^4$ は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分であり；

式中、pおよびqは、独立して、0、1、2、3または4であり、

$R^A 1$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^A 2$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^A 2$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)を有する化合物またはその塩が提供されている。

【0195】

いくつかの実施形態においては、式(VII)：

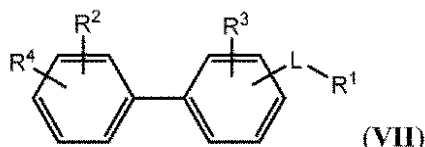
10

20

30

40

## 【化 2 0 8】



(式中、

L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

10

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

20

30

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C$

40

50

(=S)OR<sup>A 1</sup>、-C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A 1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A 1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A 1</sup>、-N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A 1</sup>、-C(=O)R<sup>A 1</sup>、-C(=O)OR<sup>A 1</sup>、-C(=O)SR<sup>A 1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A 1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A 1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)R<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=NR<sup>A 2</sup>)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A 1</sup>、-C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=S)R<sup>A 1</sup>、-OC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-OC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)R<sup>A 2</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)OR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)SR<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>C(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=S)R<sup>A 1</sup>、-SC(=S)OR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)SR<sup>A 1</sup>、-SC(=S)N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-NR<sup>A 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A 1</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-SCNまたは-NO<sub>2</sub>であり；

式中、R<sup>4</sup>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分で置換されているか；または、キレート剤を介して<sup>64</sup>Cu、<sup>89</sup>Zr、<sup>99m</sup>Tcおよび<sup>111</sup>Inからなる群から選択される造影成分と会合しているか；または、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択される造影成分であり；

R<sup>A 1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A 2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A 2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)

を有する化合物またはその塩が提供されている。

#### 【0196】

式(VII)の化合物について、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびL基のいずれかの好適な組み合わせが本明細書に記載のとおり用いられ得る。例えば、R<sup>1</sup>が、式(IV)または(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されている場合、R<sup>3</sup>および/またはR<sup>4</sup>は、式(IIa)または(IV)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、Lは、式(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されているとおりであ

10

20

30

40

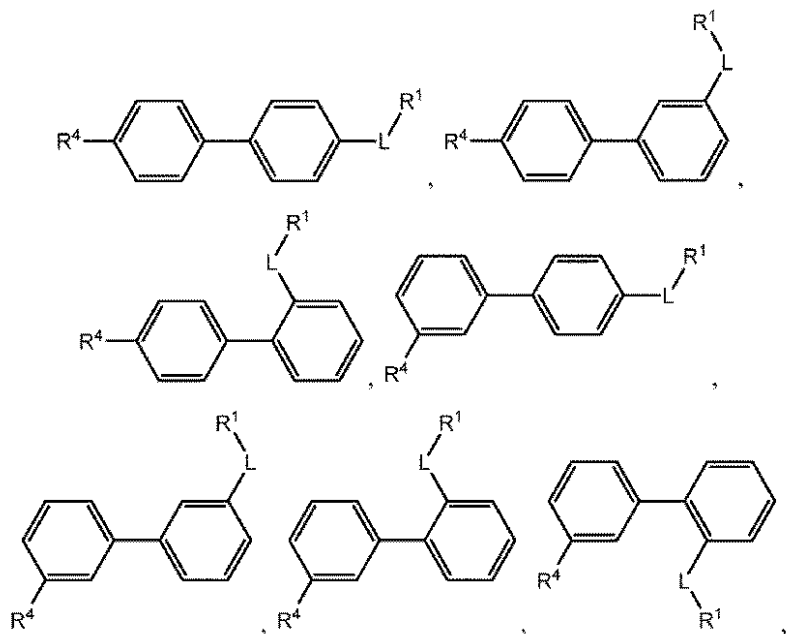
50

る。特定の実施形態において、造影成分は $^{18}\text{F}$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{76}\text{Br}$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{124}\text{I}$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{131}\text{I}$ である。いくつかの場合において、造影成分は $^{131}\text{I}$ ではない。いくつかの場合において、造影成分は $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ または $^{124}\text{I}$ である。いくつかの場合において、造影成分は $^{18}\text{F}$ または $^{76}\text{Br}$ である。

【0197】

いくつかの実施形態において、式(VII)の化合物は、構造：

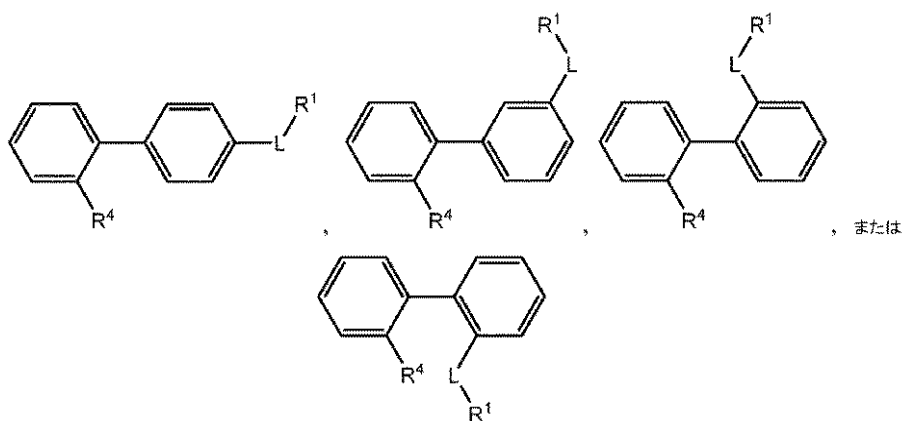
【化209】



10

20

【化210】



30

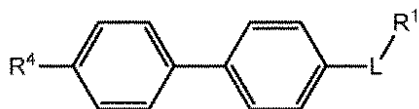
を有し、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{L}$ は本明細書に記載されているとおりである。例えば、 $\text{R}^1$ が、式(IV)または(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されている場合、 $\text{R}^4$ は、式(IIa)または(IV)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、 $\text{L}$ は、式(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されているとおりである。上記の化合物は、任意により、 $\text{R}^2$ および/または $\text{R}^3$ で置換されていてもよい(例えば、式(VII)について記載のとおり)。

40

【0198】

いくつかの実施形態において、式(VII)の化合物は、構造：

## 【化 2 1 1】



を有し、式中、 $R^1$ 、 $R^4$  および  $L$  は明細書に記載されているとおりである。例えば、 $R^1$  が、式 (IV) または (Ia) ~ (Id) の化合物に関連して記載されている場合、 $R^4$  は、式 (IIa) または (IV) の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、 $L$  は、式 (Ia) ~ (Id) の化合物に関連して記載されているとおりである。

10

## 【0199】

いくつかの実施形態において、式 (Ia) ~ (Id)、(IIa) ~ (IIb)、(III)、(IV)、(Va) ~ (Vd)、(VI) または (VII) の化合物の  $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の1つ以上は、表 A から選択される。特定の実施形態において、式 (Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) の化合物の  $L$  または  $R^1$  は表 A から選択される。特定の実施形態において、式 (Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) の化合物の  $L$  および  $R^1$  は表 A から選択される。いくつかの実施形態において、式 (IIa) または (IIb) の化合物の  $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の1つは表 A から選択される。特定の実施形態において、式 (IIa) または (IIb) の化合物の  $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の2、3、4、5、6またはすべては表 A から選択される。いくつかの実施形態において、式 (III) の化合物の  $L$ 、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の1つは表 A から選択される。特定の実施形態において、式 (III) の化合物の  $L$ 、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の2、3またはすべては表 A から選択される。いくつかの実施形態において、式 (IV) の化合物の  $L$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  の1つは表 A から選択される。特定の実施形態において、式 (IV) の化合物の  $L$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  の2、3、4またはすべては表 A から選択される。いくつかの実施形態において、式 (Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(VI) または (VII) の化合物の  $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の1つは表 A から選択される。特定の実施形態において、式 (Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(VI) または (VII) の化合物の  $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の2、3、4またはすべては表 A から選択される。

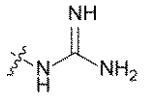
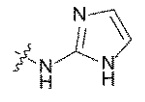
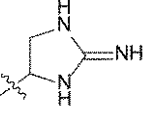
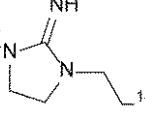
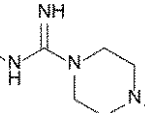
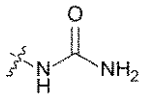
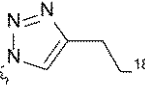
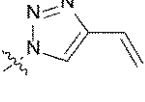
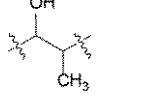
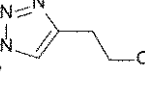
20

30

## 【0200】

【表 1】

表 A.

L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
結合	-NH <sub>2</sub>	-H	-H	-H	-H	-H
-CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>3</sub>		-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	-Br	-F
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>18</sup> F	-CF <sub>3</sub>	
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Im	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -			-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>18</sup> F	- <sup>18</sup> F	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>18</sup> F	
-CH(CH <sub>3</sub> )-			-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Im	-Im	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Im	
-CH <sub>2</sub> O-			-OH	-CH <sub>2</sub> <sup>18</sup> F	-OH	
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-			-Cl	-CH <sub>2</sub> Im	-Cl	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-			-I	-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>18</sup> F	-I	
-OCH <sub>2</sub> -			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Im	-CH <sub>3</sub>	
-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -			-CN	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>18</sup> F	-CN	
-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -			-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Im	-OCH <sub>3</sub>	
				-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		

10

20

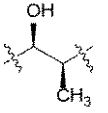
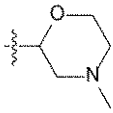
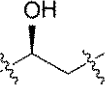
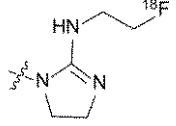
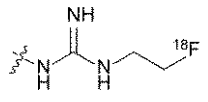
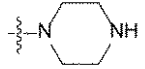
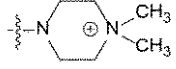

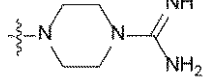
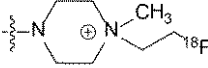
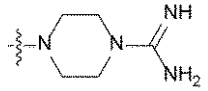

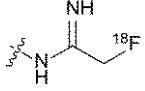
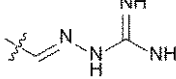
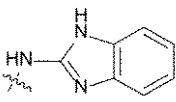
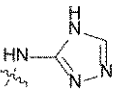
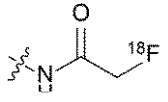
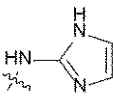
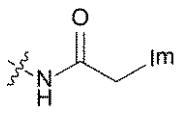
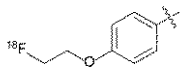
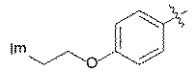
30

40

【 0 2 0 1 】

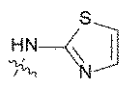
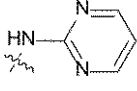
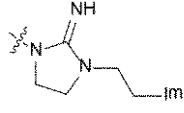
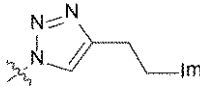
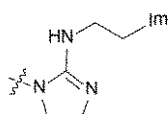
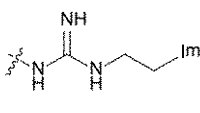
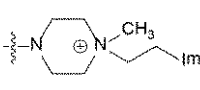
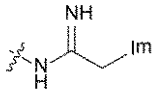
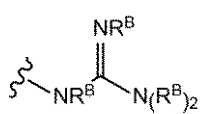
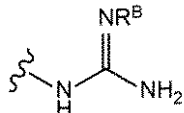
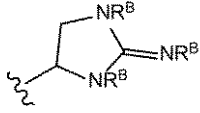
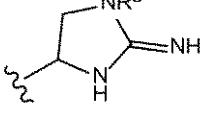
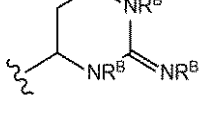


【表 2】

					
					
-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -				-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>18</sup> F	
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-				-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Im	10
-CH=CH-				-OH	
				-Br	
-CH=N-				-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>18</sup> F	
-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -				-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Im	20
				-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>18</sup> F	
				-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Im	
				-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>18</sup> F	
				-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Im	30
					
					
					40
					

【 0 2 0 2 】

【表 3】

	-OCH <sub>2</sub> <sup>18</sup> F	
	-OCH <sub>2</sub> Im	
		10
		
		
		20
		
		
		30
		
		
		40
		

【 0 2 0 3 】

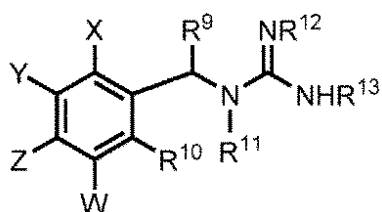
【表 4】

	10
--	----

【0204】

いくつかの場合においては、式：

【化212】



20

(式中、

$R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、H、 $-OR^{11}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、アルキル ( $C_1 \sim C_4$ ) および造影成分 ( $I_m$ ) からなる群から選択され；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、H、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

30

ならびに W および X は、独立して、H、 $-OR_4$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $I_m$ 、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

式中、A) Y および Z は、Y と Z との間の接続基 Q が存在もしくは不在である場合、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NR^{11}-$ 、および  $-CH=CH-$  からなる群から独立して選択され、式中、Q は、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CR^{11}-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-O-$  および  $-S-$  からなる群から選択されるか；または

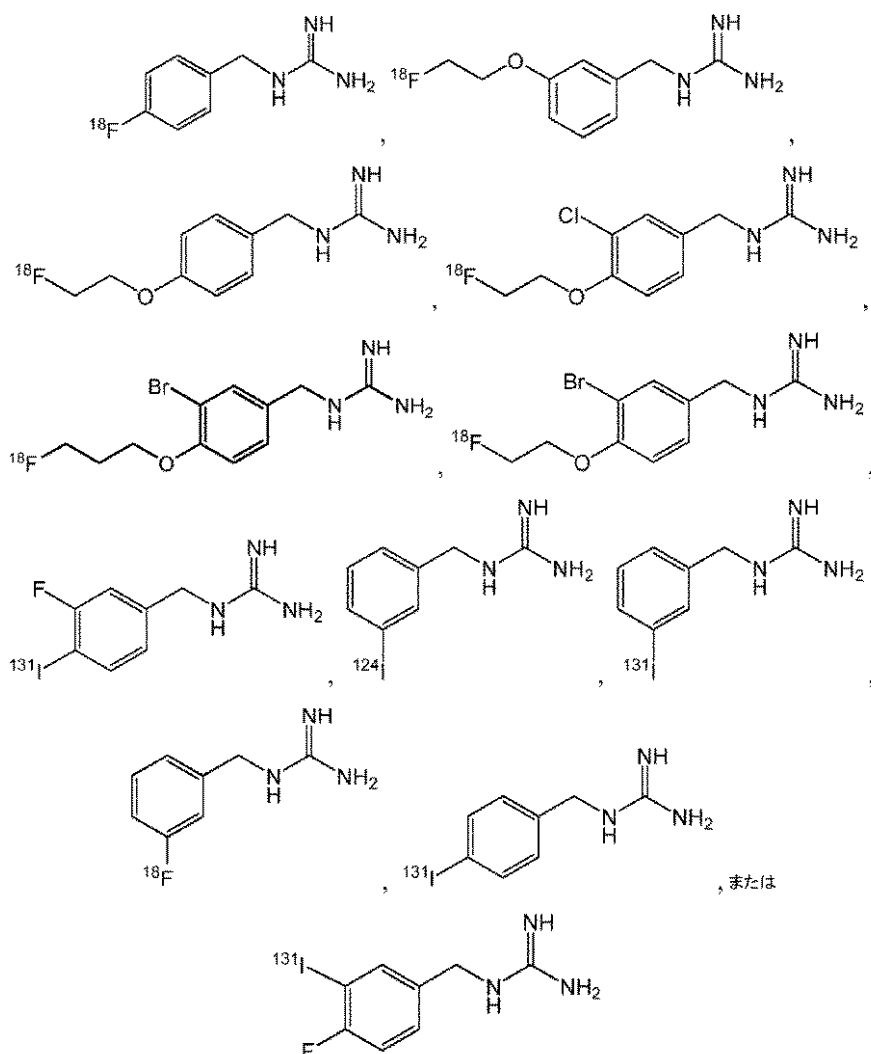
B) Y および Z は、接続基 Q が不在の場合、H、 $-OR_4$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $I_m$ 、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

式中、 $I_m$  は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$  および  $^{131}I$  からなる群から選択され、

40

ならびに、W - Z または  $R^9 \sim R^{13}$  に存在している) を有する化合物またはその塩が提供されているが、ただし、この化合物は式：

## 【化 2 1 3】



10

20

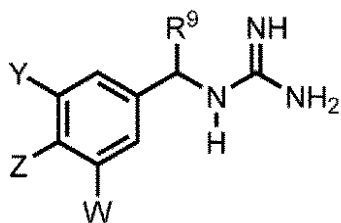
のものではない。

30

## 【 0 2 0 5】

いくつかの場合においては、式：

## 【化 2 1 4】



40

(式中、R<sup>9</sup>は、独立して、H、-CF<sub>3</sub>、およびアルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)からなる群から選択され；

W、YおよびZは、H、-OR<sup>11</sup>、N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>、I<sub>m</sub>、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；ならびに

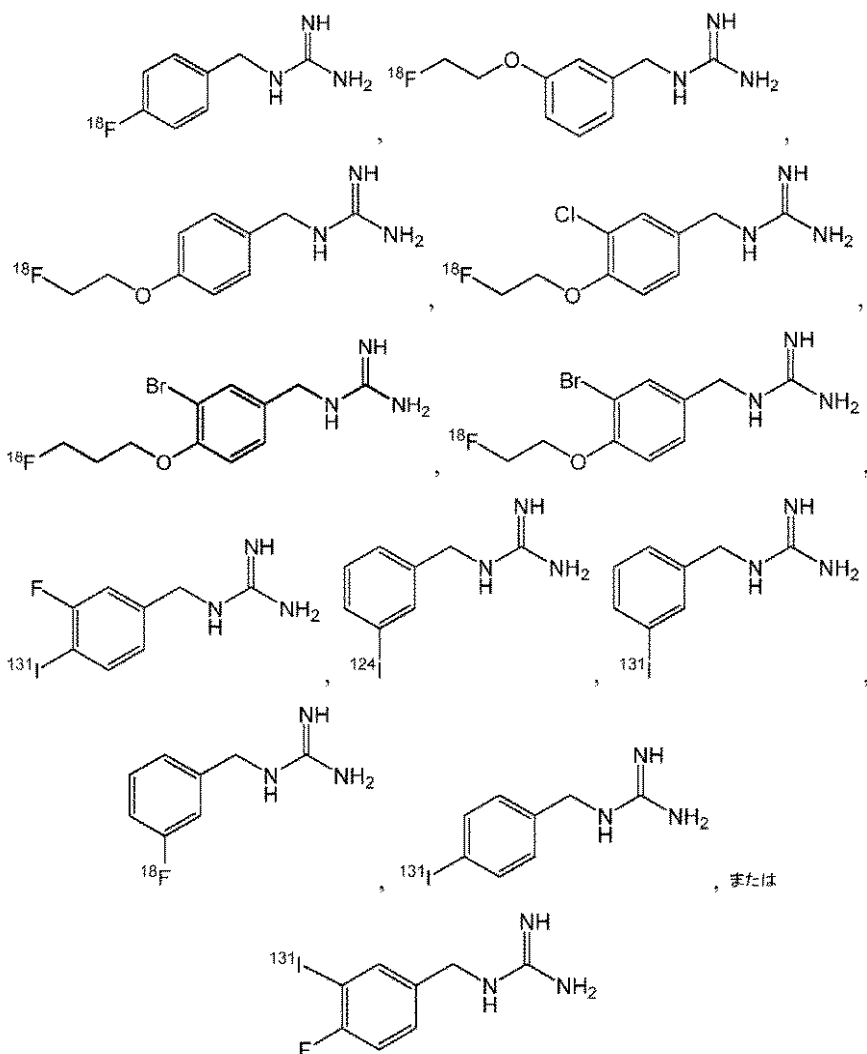
R<sup>11</sup>は、H、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

ここで、I<sub>m</sub>は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iからなる群から選択され、ならびに、W、Y、Z、R<sup>9</sup>またはR<sup>11</sup>に存在している)

を有する化合物またはその塩が提供されているが；

ただし、この化合物は、式：

## 【化 2 1 5】



10

20

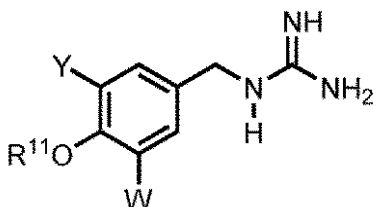
のものではない。

30

## 【 0 2 0 6】

いくつかの場合においては、式：

## 【化 2 1 6】



(式中、WおよびYは、独立して、H、-OR<sup>11</sup>、F、Cl、Br、-CF<sub>3</sub>および I<sub>m</sub> からなる群から選択され；ならびに

R<sup>11</sup> はアルキルであり、

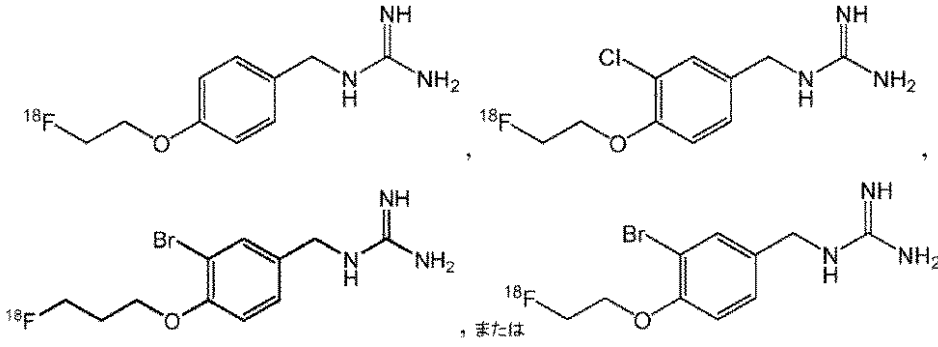
式中、I<sub>m</sub> は、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>Iおよび<sup>131</sup>I からなる群から選択され、  
ならびに、W、YまたはR<sup>11</sup> に存在している)

を有する化合物またはその塩が提供されているが；

ただし、この化合物は、式：

40

## 【化 2 1 7】



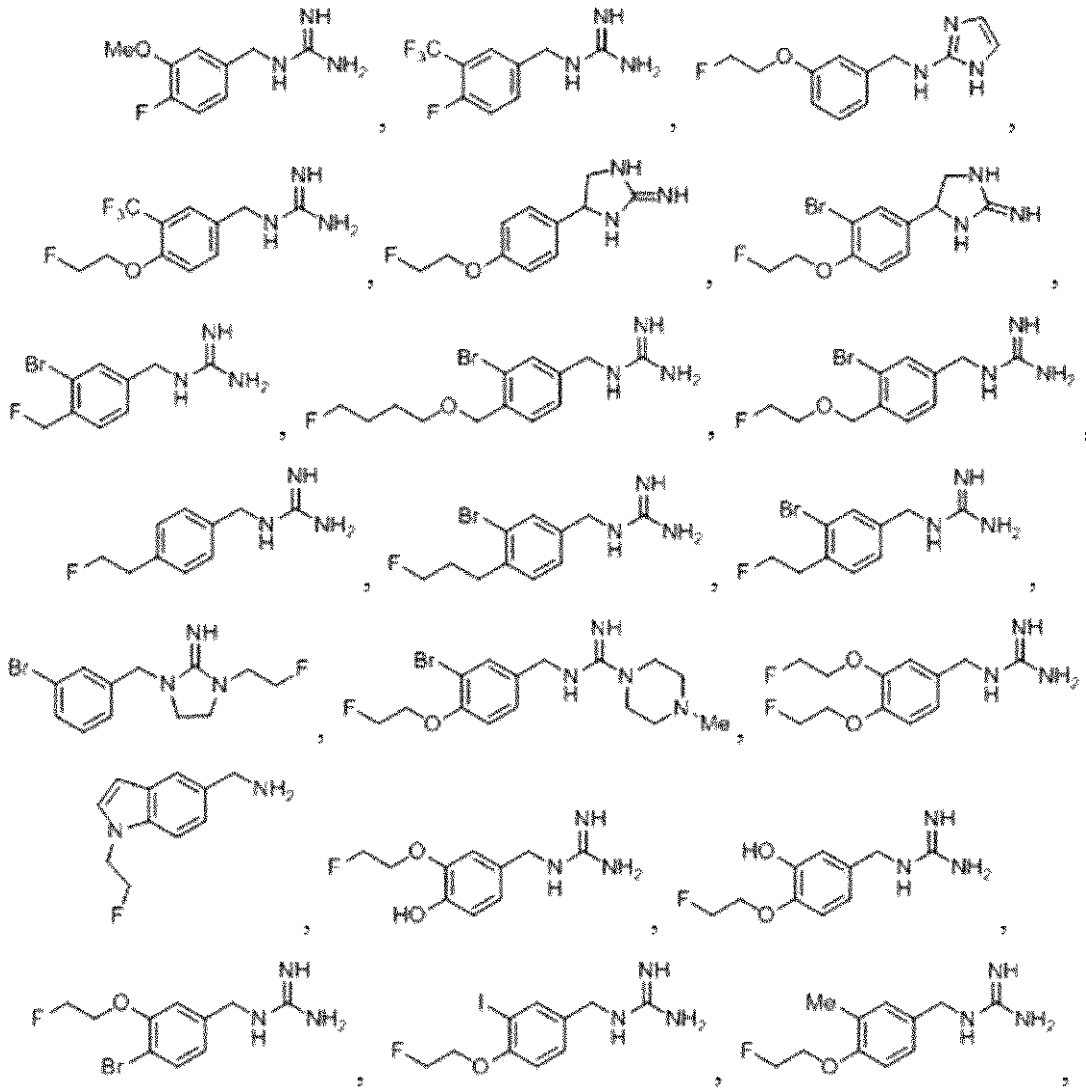
10

のものではない。

## 【 0 2 0 7】

いくつかの実施形態において、化合物は、式：

## 【化 2 1 8】

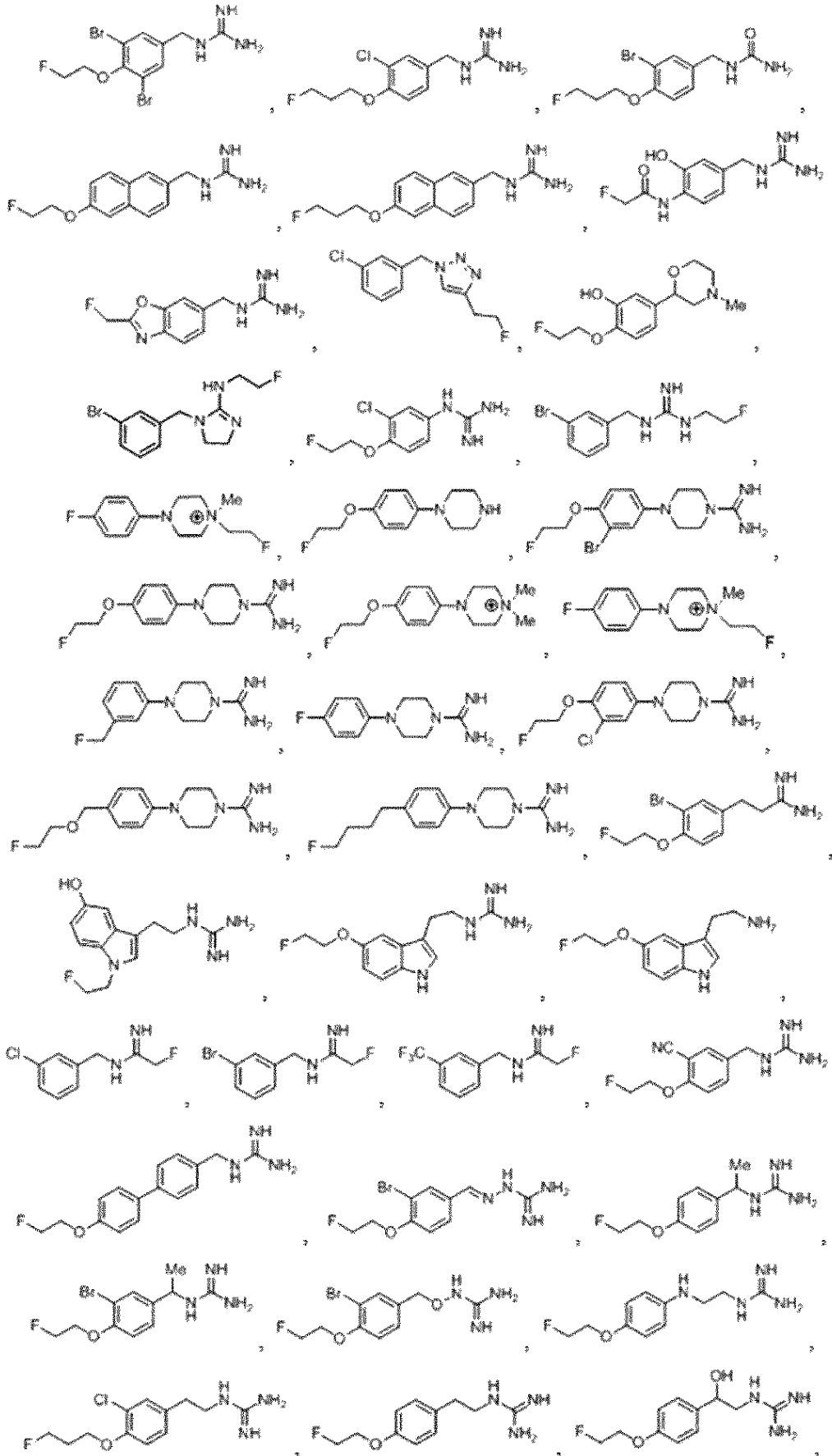


20

30

40

【化 2 1 9】



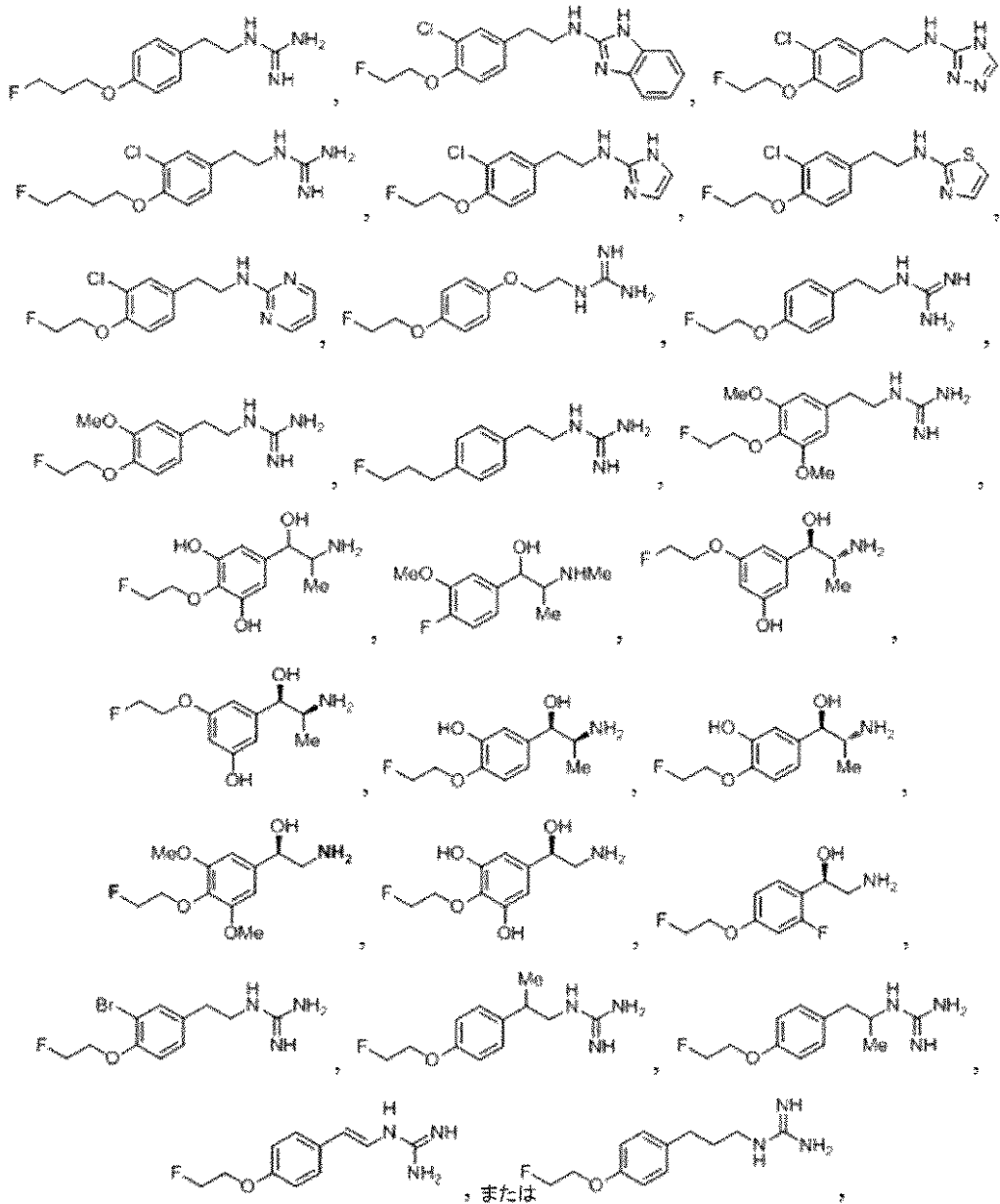
10

20

30

40

## 【化 2 2 0】



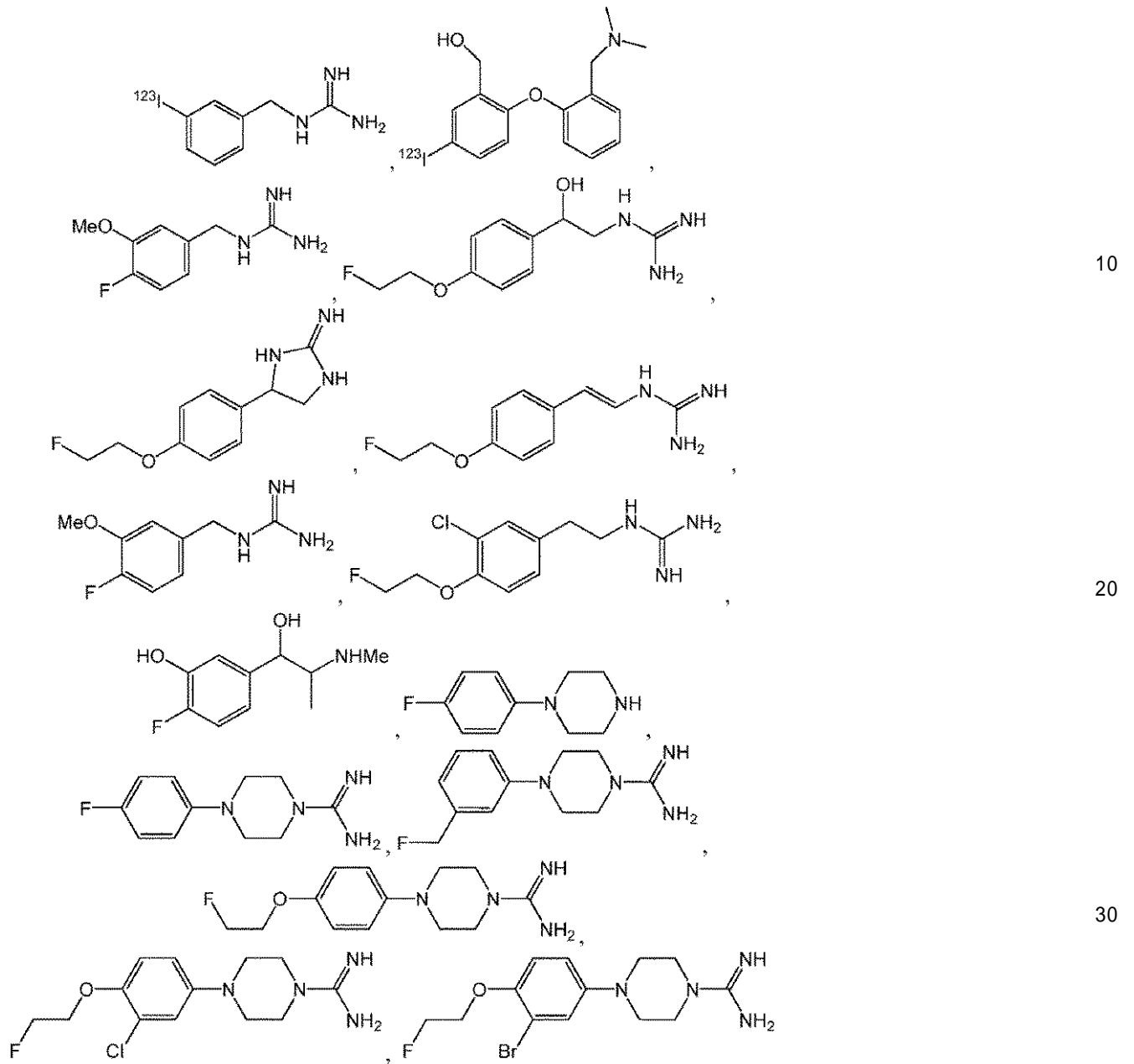
を有するものであるか、または、その塩であり、ここで、各フッ素は、任意により、<sup>1</sup> <sup>8</sup> Fで富化されていてもよく、および/または、各Brは、任意により、<sup>7</sup> <sup>6</sup> Brで富化されていてもよい。いくつかの実施形態において、化合物中にはI<sub>m</sub>は1つだけ存在する。

## 【0 2 0 8】

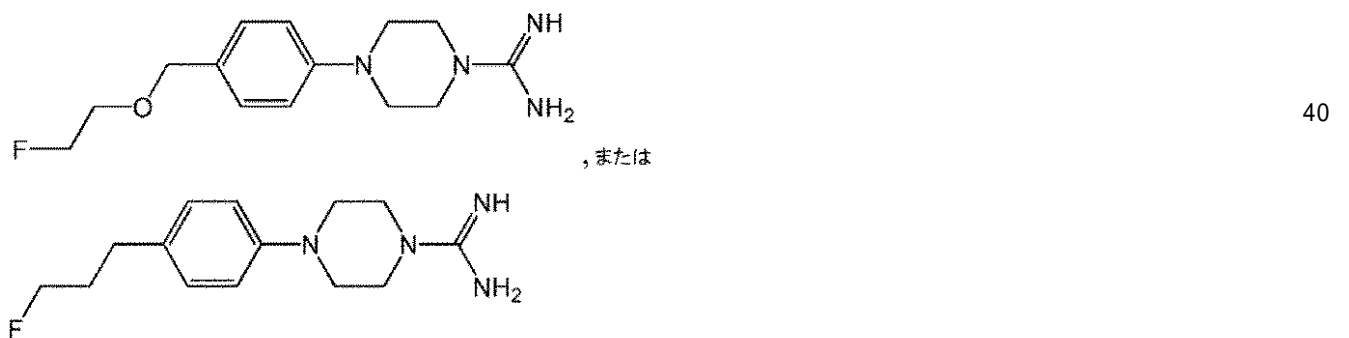
いくつかの実施形態において、本発明の化合物は：



## 【化 2 2 1】



## 【化 2 2 2】



ではなく、ここで、各フッ素は、任意により、 $^{18}\text{F}$ で富化されていてもよく、および/または、各Brは、任意により、 $^{76}\text{Br}$ で富化されていてもよい。

## 【0209】

本明細書において用いられるところ、「造影剤」という用語は、造影成分を含むいずれ 50

かの化学化合物を指す。「造影成分」とは、自身で、または、エネルギーの外部供給源（例えば、電磁波、超音波等）への露出で検出可能なシグナルを生成可能である原子もしくは原子の群を指す。造影成分の非限定的な例としては、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{95}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ および $^{68}\text{Ga}$ が挙げられる。いくつかの実施形態において、造影成分は、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ および $^{111}\text{In}$ からなる群から選択される。特定の実施形態において、造影成分は、本明細書に記載の化合物と直接的に（すなわち共有結合を介して）会合される（例えば、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ または $^{131}\text{I}$ の場合）。他の実施形態において、造影成分は、キレート剤を介して化合物と会合される（例えば、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ および $^{111}\text{In}$ の場合）。キレート剤は本明細書においてより詳細に記載されている。特定の実施形態において、造影成分は、非共有相互作用（例えば静電的相互作用）を介して化合物と会合される。特定の実施形態において、造影成分は $^{18}\text{F}$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{76}\text{Br}$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{124}\text{I}$ である。特定の実施形態において、造影成分は $^{131}\text{I}$ である。いくつかの場合において、造影成分は $^{131}\text{I}$ ではない。いくつかの場合において、造影成分は $^{18}\text{F}$ 、 $^{76}\text{Br}$ または $^{124}\text{I}$ である。いくつかの場合において、造影成分は $^{18}\text{F}$ または $^{76}\text{Br}$ である。いくつかの場合において、造影剤は1種の造影成分を含む。いくつかの場合において、造影剤は2種以上の造影成分（例えば2種の造影成分）を含む。

10

20

#### 【0210】

造影剤は、状態、病理学的疾患および/または疾病の存在および/または進行の検出、造影および/または監視を可能とする。典型的には、造影剤は、被験者の少なくとも一部（例えばヒト）に関連する情報を得るために被験者に投与され得る。いくつかの場合において、造影剤は、被験者の特定の領域を強調して、器官、血管、組織および/または他の部分をより検出可能とし、および、より鮮明に造影するために用いられ得る。調査される領域の検出性および/または画質を高めることにより、疾患および/または損傷の存在および程度を判定することが可能である。

#### 【0211】

いくつかの実施形態において、造影剤またはその組成物は放射性同位体などの同位体で富化されている。このような事例において、造影剤またはその組成物は、「同位体的に富化された」と称され得る。「同位体的に富化された」組成物とは、要素の1種以上の同位体の割合が自然界における同位体の割合を超えている組成物を指す。例えば、フッ化物種で同位体的に富化された組成物は、フッ素-18（ $^{18}\text{F}$ ）で「同位体的に富化」され得る。それ故、複数の化合物に関して、特定の原子配置が $^{18}\text{F}$ とされる場合、これは、その配置（複数で）での $^{18}\text{F}$ の同位体存在比（または頻度）が実質的にゼロである $^{18}\text{F}$ の自然の同位体存在比（または頻度）を超えていると理解されるべきである。

30

#### 【0212】

いくつかの実施形態において、富化されているとされる原子は、約0.001%（すなわち、 $10^5$ 個の原子のうち約1個が富化された原子）、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、0.008%、0.009%、0.01%、約0.05%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.75%、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%以上の最小同位体富化係数を有し得る。最小同位体富化係数は、いくつかの事例においては、約0.001%～約1%の範囲であり得る。例えば、造影成分がフッ素である実施形態において、 $^{18}\text{F}$ とされるフッ素は、約0.001%（すなわち、 $10^5$ 個のフッ素種のうち約1個が $^{18}\text{F}$ である）、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、0.008%、0.009%、0.01%、約0.05%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.75%、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20

40

50

%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%以上の最小同位体富化係数を有し得る。本明細書において提供される化合物の同位体の富化は、質量分光測定およびHPLCを含む当業者に公知である従来の分析方法を用いて測定可能である。

#### 【0213】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物、方法、使用およびシステムは、式(Ia)~(Id)、(IIa)~(IIb)、(III)、(IV)、(Va)~(Vd)、(VI)または(VII)の化合物を含むか、もしくは、用いる。いくつかの実施形態において、本発明は、注射、点滴またはいずれかの他の公知の方法により被験者に造影剤を含む組成物を投与するステップ、および、被験者の関心領域を造影するステップを含む、被験者の造影方法を含む造影方法に関する。関心領域としては、これらに限定されないが、心臓、心臓の一部、心血管系、心臓血管、膵臓、副腎、唾液腺、胸腺、または、交感神経支配が高いか、もしくは、造影剤の取込が高い他の器官が挙げられ得る。関心領域はまた腫瘍をも含み得る。特定の実施形態において、造影剤は、陽電子放出断層撮影(PET)または他の造影技術を用いるインビボでの心臓神経末端のマッピングのための放射性トレーサとして用いられる。関心事象が、本開示の方法および/またはシステムを用いて、造影および検出可能であり、および/または、他の情報が判定され得る。

10

#### 【0214】

本明細書に記載の造影剤は、NETを標的とするか、または、NETに結合するノルエピネフリントランスポータ配位子として作用し得る。いくつかの実施形態において、本方法は、NETレベルの判定を含む被験者におけるNETの検出ステップを含み、ここで、判定するステップは、被験者におけるNETのレベル、密度、機能および/または局在化の判定を含む。特定の実施形態においては、特定の理論によって束縛されることは望まないが、造影剤は、ノルエピネフリントランスポータ(NET)に結合することにより、心臓交感神経支配または活動の造影を可能とする。従って、いくつかの態様においては、心臓交感神経支配および/または心筋交感神経機能の査定方法が提供されている。

20

#### 【0215】

##### B. キレート剤

いくつかの場合において、造影成分は、キレート剤との会合(例えば、造影成分が $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ または $^{111}\text{In}$ である実施形態において)を介して、本明細書に記載の化合物と会合され得る。キレート剤という用語は、技術分野における通常の意味を有し、一般に、造影成分(例えば、金属イオンおよび/または放射性核種)と錯化可能な化学部分を指し、ここで、錯体は、生理学的条件下で安定なものである。例えば、一般に、造影成分は、インビボでキレート剤と錯化したままである。いくつかの実施形態において、キレート剤は、1つ以上のドナー原子および/もしくは基を介して造影成分に結合する化合物における部分または基である。キレート剤は、医学上有用な金属イオンまたは放射性核種と錯化する技術分野において公知であるいずれかのキレート剤であり得る。いくつかの実施形態において、キレート剤は、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のドナー原子および/もしくは基を含む。2つ以上のドナー原子および/または基がキレート剤に含まれる実施形態において、ドナー原子/基は、同一であっても異なってもよい。ドナー原子/基の非限定的な例としては、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}^-$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{COO}^-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{OPO}_3^-$ または $-\text{OPO}_3\text{R}'$ が挙げられ、ここで、各 $\text{R}'$ は、同一であることも異なっていることも可能であり、各々が任意により置換されている、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキルアリール、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルである。いくつかの場合において、キレート剤は大環状分子であってもよい。キレート剤の非限定的な例が、各々が参照により本明細書において援用されている、国際公開第2011/005322号パンフレットおよび米国特許第6,511,648号明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、

30

40

50

キレート剤は、ジアミノジチオール、メルカプトアセチルトリグリシン、モノアミノモノアミド、ピコリルアミン-酢酸、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸、ビス(チオセミカルバゾン)、プロピレンアミノオキシム、エチレンジアミン4酢酸およびジエチレントリアミン五酢酸を含む。

#### 【0216】

いくつかの場合において、キレート剤と会合した造影成分は、1つ以上の補助または共配位子とさらに会合していてもよい。「補助」または「共配位子」は、造影成分の配位圏をキレート剤と共に埋める配位子であり得る。いくつかの実施形態において、造影成分配位圏は、キレート剤または結合単位、および、任意により、1つ以上の補助および/または共配位子に由来する1つ以上の結合原子および/もしくは基を含み得る。放射性医薬の調製、および、前記放射性医薬の調製に有用な診断上のキットにおける有用な補助または共配位子は、酸素、窒素、炭素、硫黄、リン、砒素、セレンウムおよびテルドナー原子の1つ以上を含み得る。

10

#### 【0217】

##### C. 造影剤前駆体

本発明の他の態様においては、本明細書に記載の造影剤の調製に有用な造影剤前駆体が提供されている。特定の実施形態において、本明細書に記載の造影剤前駆体は、置換反応において求核剤で置換されることが可能である脱離基(例えば、スルホネート、ハロゲン化物)を含む。造影剤前駆体はまた、任意により保護された官能基を含んでいてもよい。本明細書に記載の造影剤の合成におけるより前段階の前駆体もまた本発明により包含される。いくつかの実施形態において、造影剤前駆体は、造影成分を含む置換基が未だ造影成分と会合していない脱離基またはキレート剤基を代わりに含むことを除き、式(I a) ~ (I d)、(II a) ~ (II b)、(III)、(IV)、(V a) ~ (V d)、(VI)または(VII)の化合物について上記されている構造を有する。

20

#### 【0218】

特定の実施形態においては、式(VIII)：



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

30

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=S)R<sup>A1</sup>、-C(=S)OR<sup>A1</sup>、-C(=S)SR<sup>A1</sup>、-C(=S)N(R<sup>A2</sup>)

40

50

$_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-OSO_2R^{A1}$ 、 $-Si(R^{A1})_3$ 、 $-Sn(R^{A1})_3$ 、 $-B(OR^{A1})_2$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ もしくは $-NO_2$ であるか；または、 $R^0$ は脱離基で置換されているか、または、脱離基であり；ならびに

$R^1$ は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

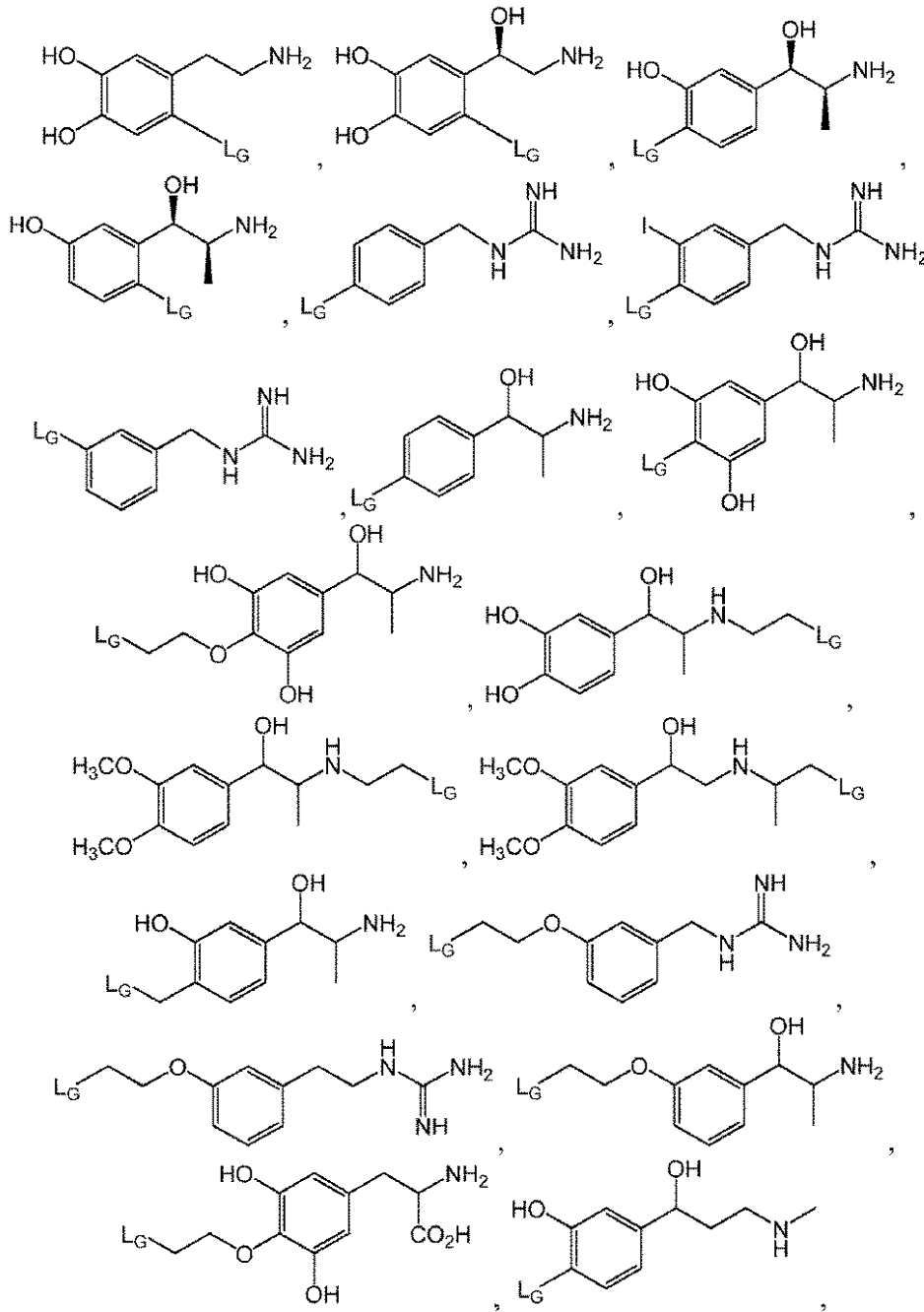
$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している

を有する造影剤を調製するための化合物（例えば造影剤前駆体）またはその塩が提供されている。いくつかの実施形態において、式(VIII)の化合物は、式：

10

20

【化 2 2 3】



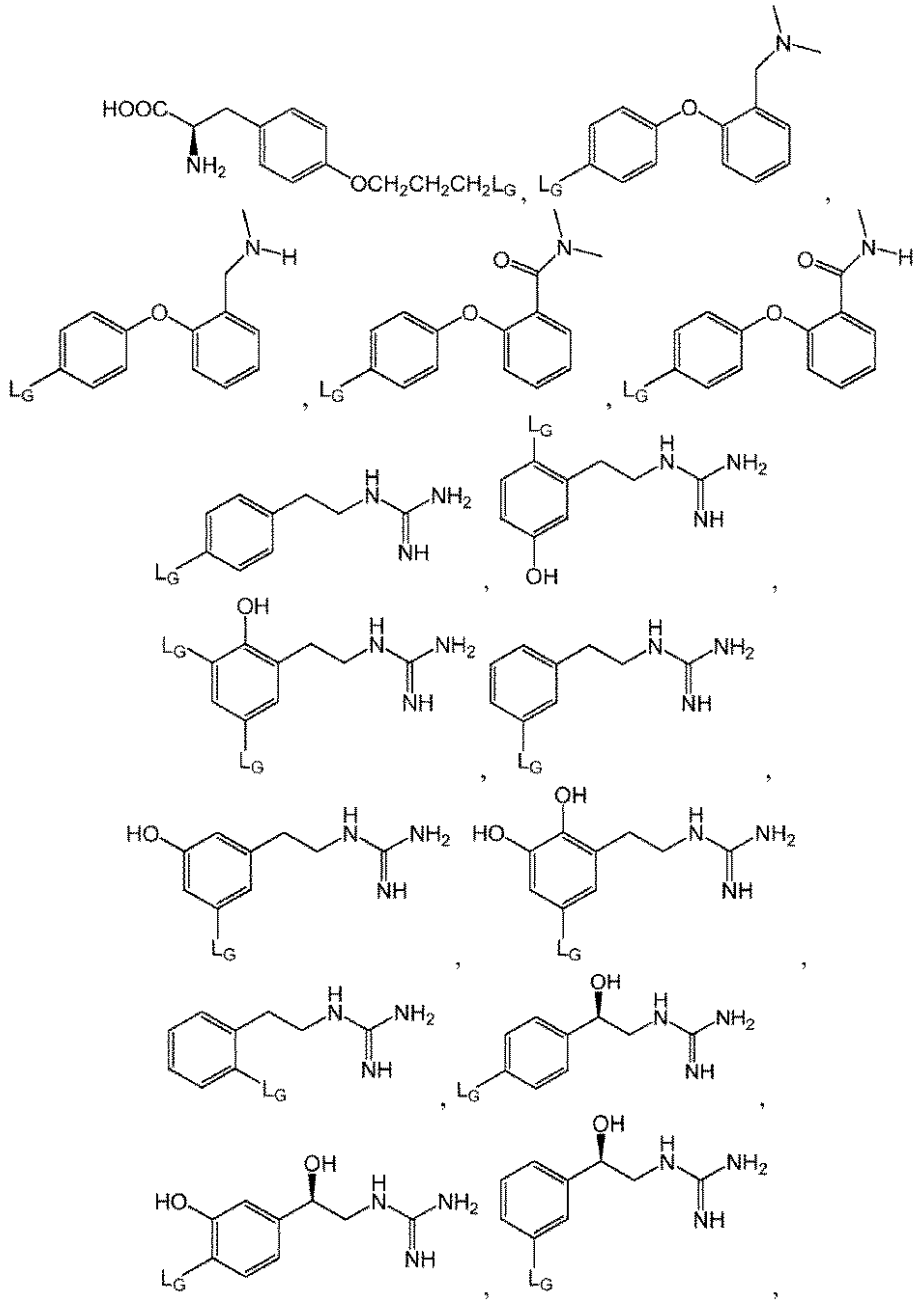
10

20

30



【化 2 2 5】

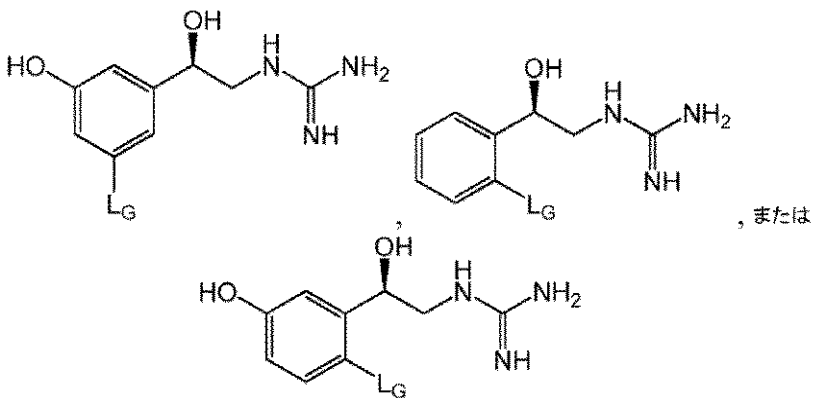


10

20

30

【化 2 2 6】



40

ではなく、式中、L<sub>G</sub> は脱離基である。

【0 2 1 9】

50



いくつかの実施形態において、Ar、Lおよび/またはR<sup>1</sup>は、例えば式(Ia)の化合物について記載されているとおり、本明細書に記載のとおりであり得る。

【0220】

本明細書において用いられるところ、「脱離基」という用語は、合成有機化学の技術分野における通常の意味を有し、求核剤によって置換されることが可能である原子または基を指す。好適な脱離基の例としては、これらに限定されないが、ハロゲン化物（塩化物、臭化物またはヨウ化物など）、アルコキシカルボニルオキシ、アリーロキシカルボニルオキシ、アルカンシルホニルオキシ、アレーンシルホニルオキシ、アルキル-カルボニルオキシ（例えば、アセトキシ）、アリーロカルボニルオキシ、アリーロオキシ、メトキシ、N、O-ジメチルヒドロキシルアミノ、ピクシルおよびハロホルメートが挙げられる。いくつかの場合において、脱離基は、トルエンシルホン酸塩（トシレート、Ts）、メタンスルホン酸（メシレート、Ms）、p-プロモベンゼンシルホニル（プロシレート、Bs）またはトリフルオロメタンスルホネート（トリフレート、Tf）などのシルホン酸エステルである。いくつかの場合において、脱離基は、p-プロモベンゼンシルホニルなどのプロシレートである。いくつかの場合において、脱離基は、2-ニトロベンゼンシルホニルなどのノシレートである。いくつかの実施形態において、脱離基は、シルホネート含有基である。いくつかの実施形態において、脱離基はトシレート基である。脱離基はまた、ホスフィネオキシド（例えば、光延反応の最中に形成される）、または、エポキシドまたは環状硫酸塩などの内部脱離基であり得る。

10

20

【0221】

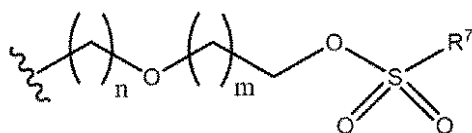
いくつかの実施形態において、脱離基はシルホネート脱離基である。

【0222】

いくつかの実施形態において、R<sup>0'</sup>は、脱離基で置換されたアルコキシ、脱離基で置換されたアルキルからなる群から選択され、および、R<sup>0'</sup>は、脱離基で置換されたアルコキシアルキル（例えば、アルコキシメチル）である。いくつかの実施形態において、R<sup>0'</sup>は、-OCH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>またはOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>である。特定の実施形態において、R<sup>0'</sup>は、-CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>である。特定の実施形態において、R<sup>0'</sup>は、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>または-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>である。特定の実施形態において、R<sup>0'</sup>は：

30

【化227】



であり、式中、nは0以上6以下の整数であり；mは0以上6以下の整数であり；ならびに、R<sup>7</sup>は、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル；または、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルである。

40

【0223】

いくつかの実施形態において、R<sup>0'</sup>は脱離基で置換されたアルコキシである。いくつかの実施形態において、R<sup>0'</sup>は、-OCH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>である。

【0224】

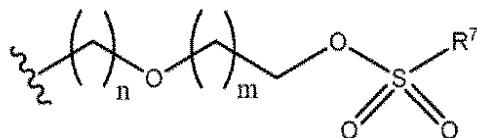
いくつかの実施形態において、R<sup>0'</sup>は脱離基で置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>0'</sup>は、-CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>L<sub>G</sub>である。

50

## 【0225】

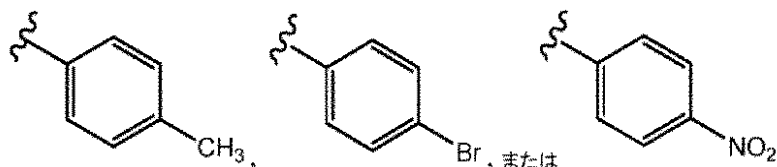
いくつかの実施形態において、 $R^{0'}$  は脱離基で置換されたアルコキシアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^{0'}$  は、式：

## 【化228】



のものであり、式中、 $n$  は 0 以上 6 以下の整数であり； $m$  は 0 以上 6 以下の整数であり；  
 ならびに、 $R^7$  は、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル；または、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^7$  は、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^7$  はメチルである。いくつかの実施形態において、 $R^7$  は  $-CF_3$  である。いくつかの実施形態において、 $R^7$  は置換もしくは非置換のアリールである。いくつかの実施形態において、 $R^7$  は置換もしくは非置換のフェニルである。いくつかの実施形態において、 $R^7$  は：

## 【化229】



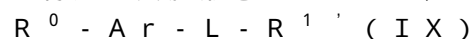
である。

## 【0226】

いくつかの実施形態において、 $R^{0'}$  は脱離基で置換されたアルコキシメチルである。いくつかの実施形態において、 $R^{0'}$  は、 $-CH_2OCH_2L_G$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2L_G$  または  $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2L_G$  である。

## 【0227】

特定の実施形態においては、式 (IX)：



(式中、

$Ar$  は、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

$L$  は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^0$  は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=$

10

20

30

40

50

$\text{NR}^{\text{A}2}$  )  $\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}1}$   
 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ または $-\text{NO}_2$ であり；ならびに

$\text{R}^{\text{A}1}$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり、および、 $\text{R}^{\text{A}1}$  は脱離基で置換されており；

$\text{R}^{\text{A}1}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $\text{R}^{\text{A}2}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $\text{R}^{\text{A}2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している

を有する造影剤を調製するための化合物（例えば造影剤前駆体）またはその塩が提供されている。

#### 【0228】

いくつかの実施形態において、式(IX)の化合物に係るAr、L、および/または $\text{R}^0$ は式(Ia)の化合物について記載されているとおりである。

#### 【0229】

いくつかの実施形態において、式(IX)の化合物について、 $\text{R}^1$ は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})_2$ 、ヘテロアリール、複素環式、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})_2$ ； $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{\text{A}}$ もしくは $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})_2$ であって、ここで、 $\text{R}^{\text{A}}$ の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換・非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか、または、2つの $\text{R}^{\text{A}}$ 基が結合されて任意により置換されている複素環を形成し得るが、ただし、 $\text{R}^1$ は少なくとも1つ脱離基を含む。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^1$ は、少なくとも1つ脱離基を含む非芳香族である環式の置換もしくは非置換窒素含有部分である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^1$ は、各々が少なくとも1つの脱離基、および、任意により他の置換基で置換されている、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{A}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{A}}$ は本明細書において定義されているとおりである）、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

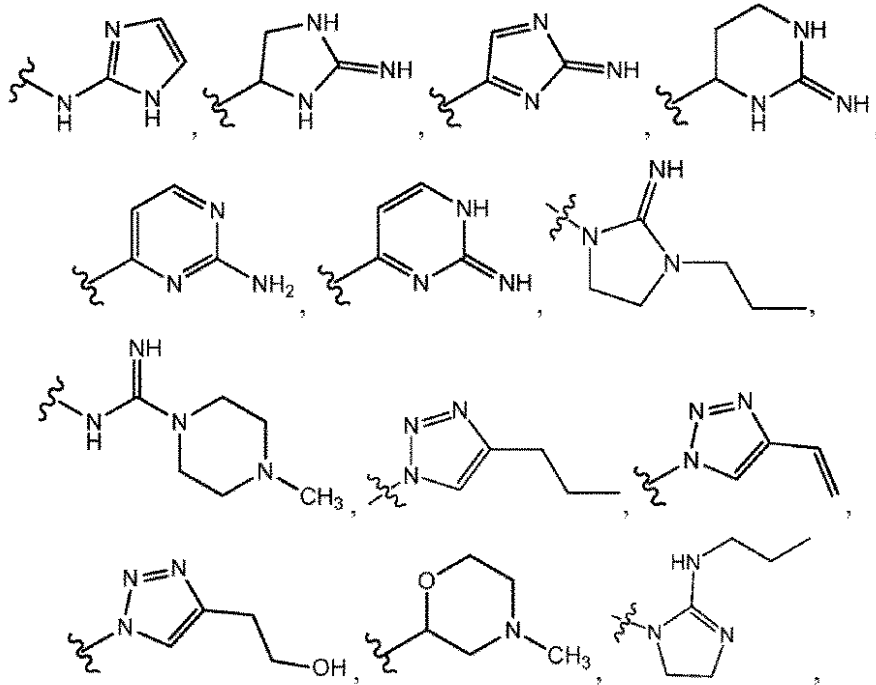
10

20

30

40

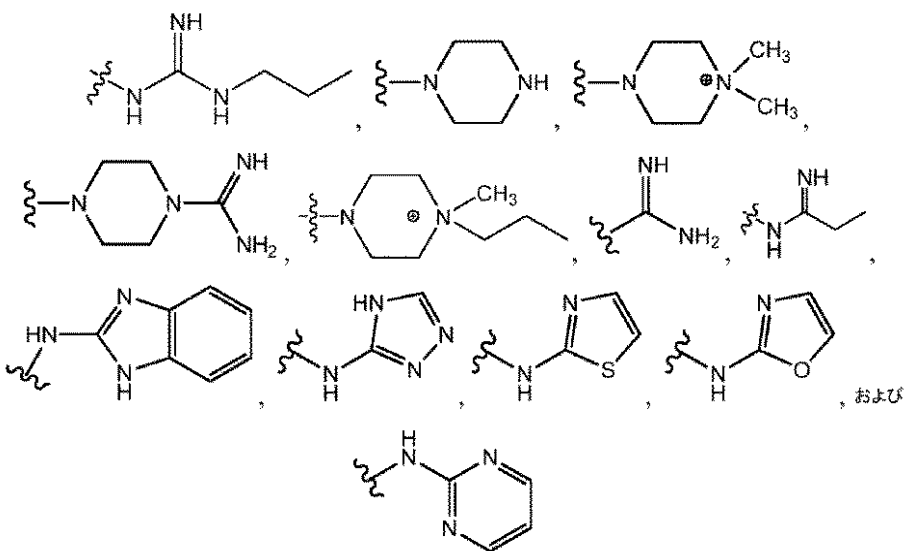
## 【化230】



10

20

## 【化231】



30

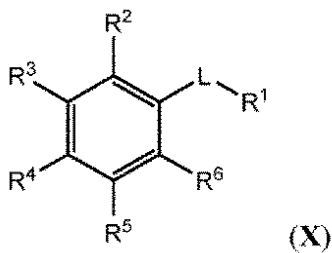
からなる群から選択される。

## 【0230】

特定の実施形態においては、式(X)：

## 【化232】

40



(式中、

$L$  は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキ

50

ニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^1$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^2 \sim R^6$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ もしくは $-NO_2$ であるか；または、隣接する $R^2 \sim R^6$ のいずれか2つが結合して、任意により置換もしくは非置換の炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成しており；ならびに

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

式中、 $R^1 \sim R^6$ の少なくとも1つは脱離基で置換されている)  
を有する化合物が提供されている。

#### 【0231】

例えば、式(X)の化合物に係るいくつかの実施形態において、 $R^4$ は、脱離基で置換されていることが可能であり、これは $R^4'$ と表記され、ここで、 $R^4'$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R$

$R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})$   
 $R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR$   
 $R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=N$   
 $R^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})$   
 $R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR$   
 $R^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})$ 、 $-SC($   
 $=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、  
 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-$   
 $C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=$   
 $S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})$ 、 $-NR^{A2}C$   
 $(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-N$   
 $R^{A2}C(=S)N(R^{A2})$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-$   
 $SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2$   
 $R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または  
 $-NO_2$  (各々が脱離基で置換されている) からなる群から選択される。いくつかの場合に  
 において、 $R^{4'}$  は、各々が脱離基で置換されている、 $C_{1-6}$  アルキル、アルコキシまた  
 はアルコシアルキルからなる群から選択される。いくつかの場合において、 $R^{4'}$  は脱  
 離基で置換されたアルコキシメチルである。いくつかの場合において、 $R^{4'}$  は、 $-CH$   
 $_2L_G$ 、 $-CH_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2CH_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2$   
 $L_G$ 、 $-OCH_2L_G$ 、 $-OCH_2CH_2L_G$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2L_G$ 、 $-OCH$   
 $_2CH_2CH_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2OCH_2L_G$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2L_G$ 、 $-C$   
 $H_2OCH_2CH_2CH_2L_G$  または  $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2L_G$  からなる  
 群から選択され、ここで、 $L_G$  は脱離基である。

10

20

30

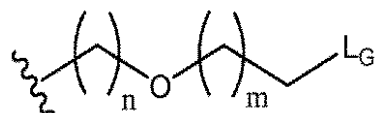
## 【0232】

いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$  は脱離基で置換されたアルキルである。いくつか  
 の実施形態において、 $R^{4'}$  は、脱離基で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。いくつか  
 の実施形態において、 $R^{4'}$  は、 $-CH_2L_G$ 、 $-CH_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2CH_2CH_2$   
 $L_G$  または  $-CH_2CH_2CH_2CH_2L_G$  である。いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$  は  
 脱離基で置換されたアルコキシである。いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$  は、 $-OC$   
 $H_2L_G$ 、 $-OCH_2CH_2L_G$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2L_G$  または  $-OCH_2CH_2$   
 $CH_2CH_2L_G$  である。

## 【0233】

いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$  は脱離基で置換されたアルコシアルキルである  
 。いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$  は、式：

## 【化233】



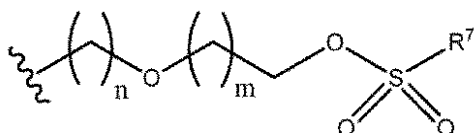
のものであり、式中、 $n$  は 0 以上 6 以下の整数であり；ならびに、 $m$  は 0 以上 6 以下の整  
 数である。いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$  は脱離基で置換されたアルコキシメチル  
 である。いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$  は、 $-CH_2OCH_2L_G$ 、 $-CH_2OC$   
 $H_2CH_2L_G$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2L_G$  または  $-CH_2OCH_2CH_2CH$   
 $_2CH_2L_G$  である。

40

## 【0234】

いくつかの実施形態において、脱離基はスルホネート脱離基である。いくつかの実施形  
 態において、 $R^{4'}$  は

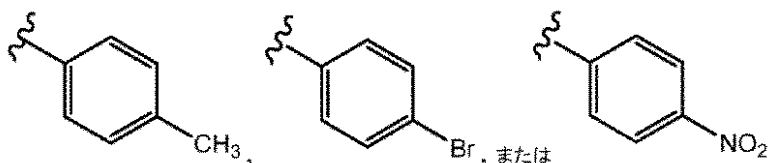
## 【化234】



であり、式中、 $n$ は0以上6以下の整数であり； $m$ は0以上6以下の整数であり；ならびに、 $R^7$ は、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル；または、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^7$ は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^7$ はメチルである。いくつかの実施形態において、 $R^7$ は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 $R^7$ は置換もしくは非置換のアリールである。いくつかの実施形態において、 $R^7$ は置換もしくは非置換のフェニルである。いくつかの実施形態において、 $R^7$ は：

10

## 【化235】



20

である。

## 【0235】

さらに、式(X)の化合物に関連して本明細書に記載されている $R^{4'}$ 基の各々は、例えば式(Ia)の化合物に関連して上記されているいずれかの好適な $R^1$ および/またはL基と組み合わせられ得る。

## 【0236】

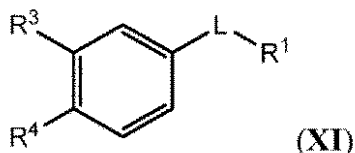
いくつかの実施形態において、 $R^3$ は脱離基で置換されており、これは $R^{3'}$ と表記可能であり、ここで、 $R^{3'}$ は、式(IX)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの $R^{4'}$ 基であり得る。

30

## 【0237】

いくつかの実施形態において、式(X)の化合物は、式(XI)：

## 【化236】



(XI)

(式中、

40

Lは、結合；置換もしくは非置換のアルキレン；置換もしくは非置換のアルケニレン；または、置換もしくは非置換のヘテロアルキレンであり；

$R^1$ は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^3$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A1}$ または $-CN$ であり；

$R^4$ は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A1}$ または $-CN$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素または任意により置換されているアルキルであり；

50

ならびに、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素もしくは任意により置換されているアルキルであるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

式中、 $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方は脱離基で置換されている)  
を有するものまたはその塩である。

【0238】

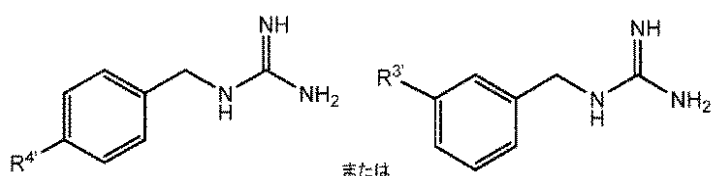
式(XI)の化合物は、式(X)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $R^3$ および/または $R^4$ 基を有し得るが、ただし、 $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方は、脱離基で(すなわち、これにより $R^{3'}$ または $R^{4'}$ である)、および/または、例えば式(Ia)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかのLおよび/または $R^1$ 基で置換されている。

10

【0239】

いくつかの実施形態において、式(XI)の化合物は、構造：

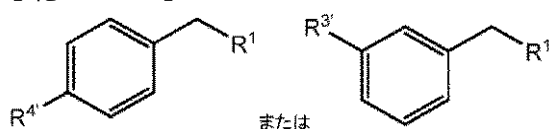
【化237】



を有するものまたはその塩であり、ここで、 $R^{4'}$ および $R^{3'}$ は、式(X)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $R^{4'}$ および $R^{3'}$ であり得る(例えば、脱離基で置換されている)。いくつかの実施形態において、式(XI)の化合物は、構造：

20

【化238】



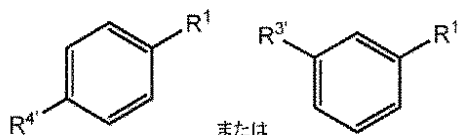
を有する。

【0240】

$R^1$ は、式(Ia)の化合物に関連して記載されているいずれかの好適な $R^1$ であり得る； $R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、式(X)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適な $R^{3'}$ および $R^{4'}$ であり得る。いくつかの実施形態において、式(X)の化合物は、構造：

30

【化239】



を有する。

40

【0241】

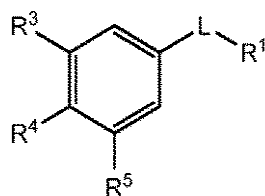
$R^1$ は、式(Ia)の化合物に関連して記載されているいずれかの好適な $R^1$ であり得る； $R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、式(X)の化合物に関連して上記に記載されているいずれかの好適な $R^{3'}$ および $R^{4'}$ であり得る。

【0242】

いくつかの実施形態において、式(X)の化合物は、式(XII)：



## 【化240】



(式中、

Lは、結合；置換もしくは非置換のアルキレン；置換もしくは非置換のアルケニレン；  
または、置換もしくは非置換のヘテロアルキレンであり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>3</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A1</sup>または-CNであり；

R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A1</sup>または-CNであり；

R<sup>5</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A1</sup>または-CNであり；

R<sup>A1</sup>の各出現は、独立して、水素または任意により置換されているアルキルであり；  
ならびに、R<sup>A2</sup>の各出現は、独立して、水素もしくは任意により置換されているアルキルであるか、または、2つのR<sup>A2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の1つ以上は脱離基で置換されている)  
を有するものまたはその塩である。

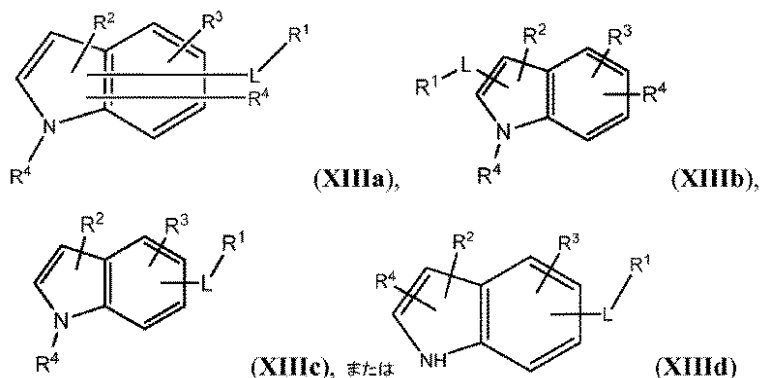
## 【0243】

式(XII)の化合物は、例えば式(X)の化合物に関連して本明細書に記載されているいずれかの好適なR<sup>3</sup>および/またはR<sup>4</sup>を含み得るが、ただし、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>の少なくとも一方は脱離基で置換されている(すなわち、これによりR<sup>3'</sup>またはR<sup>4'</sup>である)。式(XII)の化合物について、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>およびL基のいずれかの好適な組み合わせが本明細書に記載のとおり用いられ得る。例えば、ここで、R<sup>1</sup>は、式(IV)もしくは(Ia)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、Lは、式(Ia)の化合物に関連して記載されているとおりである。

## 【0244】

いくつかの実施形態においては、式(XIIIa)~(XIIId)の化合物：

## 【化241】



(式中、

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置

換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^1$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^3$  は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^4$  の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任

10

20

30

40

50

意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；

ただし、少なくとも1つの $R^4$ が脱離基で置換されている)

を含む化合物またはその塩が提供されている。

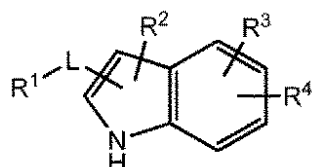
#### 【0245】

式(XII Ia)~(XII Id)の化合物について、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびL基のいずれかの好適な組み合わせが本明細書に記載のとおり用いられ得るが、ただし、少なくとも1つの $R^4$ 基が脱離基で置換されている(例えば、および、それ故、 $R^4$ である)。

#### 【0246】

いくつかの場合において、式(XII Ia)~(XII Id)の化合物は、構造：

#### 【化242】



を有し、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびLは本明細書に記載のとおりであるが、ただし、少なくとも1つの $R^4$ が $R^4$ である。例えば、 $R^1$ が、式(IV)または(Ia)~(Id)の化合物に関連して記載されている場合、 $R^3$ および/または $R^4$ は、式(I Ia)または(IV)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/また

10

20

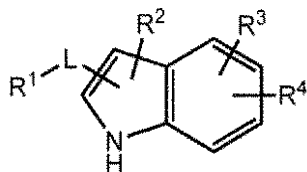
30

40

50

は、Lは式(I a)の化合物に関連して記載されているとおりであるが、ただし、少なくとも1つのR<sup>4</sup>が脱離基で置換されている(それ故R<sup>4'</sup>である)。いくつかの場合において、式(XIII a)~(XIII d)の化合物は、構造:

【化243】



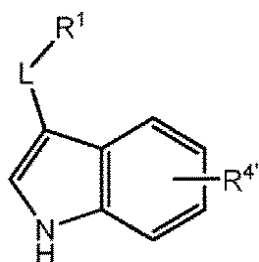
を有する。

10

【0247】

いくつかの場合において、式(XIII a)~(XIII d)の化合物は、構造:

【化244】



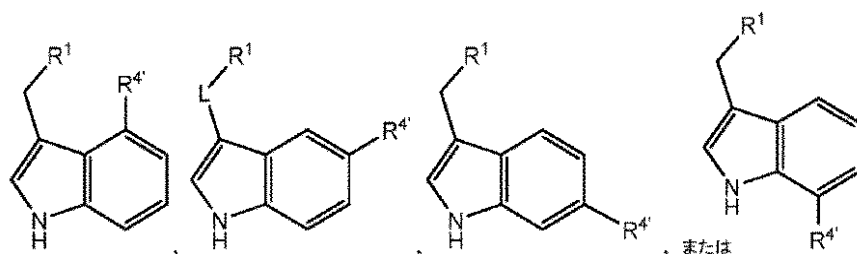
20

を有する。

【0248】

いくつかの場合において、式(XIII a)~(XIII d)の化合物は、構造:

【化245】



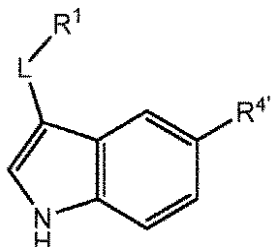
30

を有する。

【0249】

いくつかの場合において、式(XIII a)~(XIII d)の化合物は、構造:

【化246】



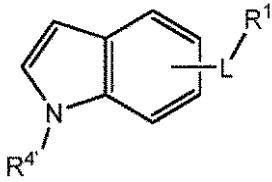
40

を有する。

【0250】

いくつかの場合において、式(XIII a)~(XIII d)の化合物は、構造:

【化 2 4 7】



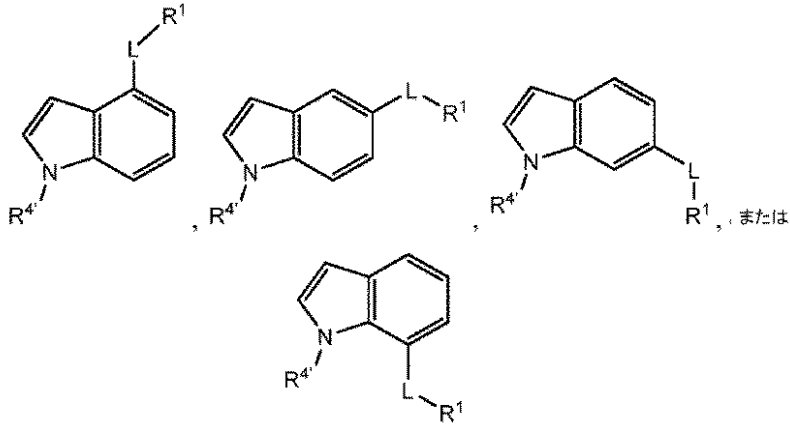
を有する。

【 0 2 5 1】

いくつかの場合において、式 ( X I I I a ) ~ ( X I I I d ) の化合物は、構造 :

10

【化 2 4 8】



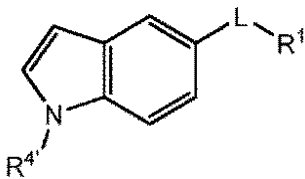
20

を有する。

【 0 2 5 2】

いくつかの場合において、式 ( X I I I a ) ~ ( X I I I d ) の化合物は、構造 :

【化 2 4 9】



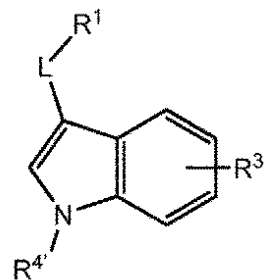
30

を有する。

【 0 2 5 3】

いくつかの場合において、式 ( X I I I a ) ~ ( X I I I d ) の化合物は、構造 :

【化 2 5 0】



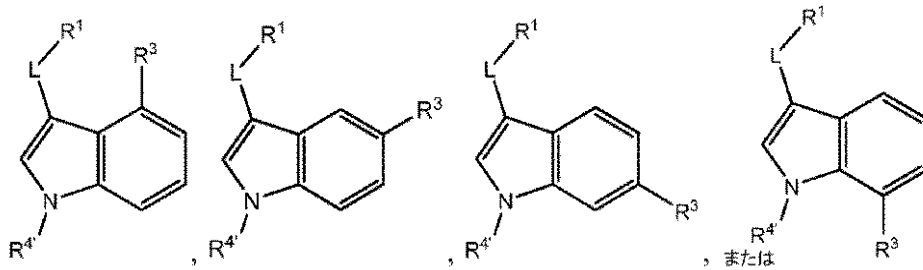
40

を有する。

【 0 2 5 4】

いくつかの場合において、式 ( X I I I a ) ~ ( X I I I d ) の化合物は、構造 :

## 【化251】



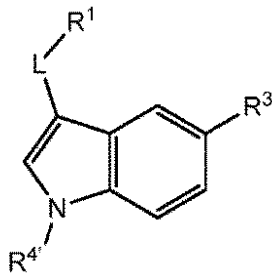
を有する。

10

## 【0255】

いくつかの場合において、式(XIIIa)~(XIII d)の化合物は、構造：

## 【化252】



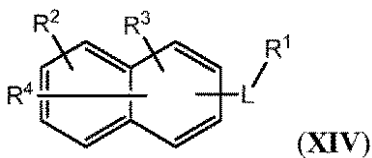
20

を有する。

## 【0256】

いくつかの実施形態においては、式(XIV)：

## 【化253】



30

(式中、

Lは、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>、-C(=O)R<sup>A1</sup>、-C(=O)OR<sup>A1</sup>、-C(=O)SR<sup>A1</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>A1</sup>、-OC(=O)OR<sup>A1</sup>、-OC(=O)SR<sup>A1</sup>、-OC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=O)R<sup>A1</sup>、-SC(=O)OR<sup>A1</sup>、-SC(=O)SR<sup>A1</sup>、-SC(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-OC(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A2</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)SR<sup>A1</sup>、-NR<sup>A2</sup>C(=NR<sup>A2</sup>)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)R<sup>A1</sup>、-SC(=NR<sup>A2</sup>)OR<sup>A1</sup>、-SC(=

40

50



= S) S R<sup>A 1</sup>、- N R<sup>A 2</sup> C (= S) N (R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、- S C (= S) R<sup>A 1</sup>、- S C (= S) O R<sup>A 1</sup>、- S C (= S) S R<sup>A 1</sup>、- S C (= S) N (R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、- S (= O) R<sup>A 1</sup>、- S O<sub>2</sub> R<sup>A 1</sup>、- N R<sup>A 2</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>A 1</sup>、- S O<sub>2</sub> N (R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、- C N、- S C Nまたは- N O<sub>2</sub>であり；

ただし、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は脱離基で置換されており；

R<sup>A 1</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、R<sup>A 2</sup>の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つのR<sup>A 2</sup>基が結合して任意により置換されている複素環を形成している)

を有する化合物またはその塩が提供されている。

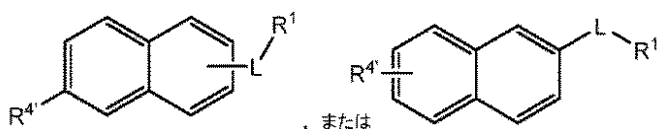
【0257】

式(XIV)の化合物について、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびL基のいずれかの好適な組み合わせが本明細書に記載のとおり用いられ得るが、ただし、少なくとも1つのR<sup>4</sup>が脱離基で置換されており、従って、これはR<sup>4'</sup>である。例えば、R<sup>1</sup>が、式(IV)または(Ia)の化合物に関連して記載されている場合、R<sup>3</sup>および/またはR<sup>4</sup>は、式(IIa)または(IV)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、Lは、式(Ia)の化合物に関連して記載されているとおりであるが、ただし、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は脱離基で置換されている。

【0258】

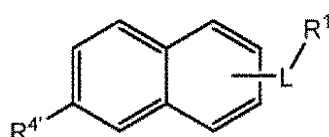
いくつかの実施形態において、式(XIV)の化合物は、構造：

【化254】



を有し、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4'</sup>およびLは本明細書に記載されているとおりである。例えば、R<sup>1</sup>が、式(IV)または(Ia)の化合物に関連して記載されている場合、R<sup>4'</sup>は、式(VIII)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、Lは、式(Ia)の化合物に関連して記載されているとおりである。いくつかの実施形態において、式(XIV)の化合物は、構造：

【化255】

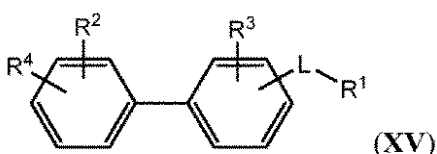


を有する。

【0259】

いくつかの実施形態において、造影剤前駆体は、式(XV)：

【化256】



(式中、

10

20

30

40

50



L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリーール、任意により置換されているヘテロアリーール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

10

20

30

40

50

$R^4$  は、水素、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

ただし、少なくとも1つの $R^4$ は脱離基で置換されており；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成している）

を有するものまたはその塩である。

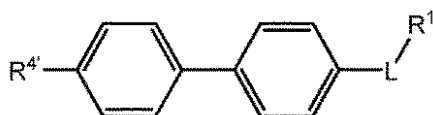
【0260】

式(XV)の化合物について、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびL基のいずれかの好適な組み合わせが本明細書に記載のとおり用いられ得るが、ただし、少なくとも1つの $R^4$ が脱離基で置換されている（それ故 $R^4'$ である）。例えば、 $R^1$ が、式(IV)または(Ia)の化合物に関連して記載されている場合、 $R^3$ および/または $R^4$ は、式(IIa)または(IV)の化合物に関連して記載されているとおりであり、および/または、Lは、式(Ia)の化合物に関連して記載されているとおりであるが、ただし、少なくとも1つの $R^4$ が脱離基で置換されている（それ故 $R^4'$ である）。

【0261】

いくつかの実施形態において、式(XV)の化合物は、構造：

【化257】



を有し、式中、 $R^1$ 、 $R^4'$ およびLは本明細書に記載されているとおりである。

## 【0262】

## D. 塩

本明細書に記載のとおり、本明細書に記載の造影剤および前駆体は塩であり得る。いくつかの場合において、塩は薬学的に許容可能な塩であり得る。当業者は、本明細書に記載の造影剤および造影剤前駆体の塩を形成するために好適な対アニオンを認識するであろう。加えて、対アニオン $X^-$ は(-1)を超える電荷(例えば、(-2)、(-3))を有していてもよく、このような実施形態においては、各対アニオン $X^-$ は、化合物の2つ以上の分子に付随していてもよいことを当業者は認識するであろう。いくつかの実施形態において、対イオンは、ハライド、リン酸、リン酸水素、リン酸二水素、硫酸水素、硫酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸、酢酸、ギ酸、クエン酸、アスコルビン酸、メシレート(メタンスルホン酸)、トリフレート(トリフルオロメタンスルホン酸)、酒石酸、乳酸塩または安息香酸イオンである。好適な対アニオンの追加の非限定的な例としては、無機酸の共役塩基(例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物、フッ化物、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩)、または、有機酸の共役塩基(例えば、カルボン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、アジピン酸塩、乳酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、グルタミン酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、パモエート、サリチル酸塩、イセチオン酸塩、コハク酸塩、モノ-ジグリコール酸塩、ジ-イソ酪酸塩、グルコヘプトネート)が挙げられる。塩のさらに他の非限定的な例としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アミノサリチル酸塩、無水メチレンクエン酸塩、アレコリン、アスパラギン酸塩、重流酸塩、樟脳、ジグルコン酸塩、ジヒドロプロミド、ニコハク酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ流酸塩、フッ化物、ヨウ化物、メチレンビス(サリチレート)、ナバジシル酸塩、シュウ酸塩、ペクチネート、過硫酸塩、フェニルエチルバルビツール酸塩、ピクリン酸塩、プロピオン酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、ウンデカノエート、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、カルシウムエデンテート(calcium edentate)、カミスレート(camyslate)、炭酸塩、塩化物、クエン酸、二塩化水素化物、エデンテート(edentate)、エジシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプチン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化物、塩化物、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモエート(エンボネート)、パントテネート、リン酸/ニリン酸塩、ポリガラクトツ口酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレートおよびトリエチオジドが挙げられる(Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66(1), 1977, 1-19を参照のこと)。

10

20

30

## 【0263】

## E. 造影剤の合成方法

他の態様において、造影剤を合成するための方法が提供されている。本明細書に記載の方法を用いて、本明細書に記載の造影剤前駆体から本明細書に記載の多様な造影剤を合成し得る。一般に、造影剤は、造影剤前駆体を造影成分を含む反応体と反応させることにより合成され得る。いくつかの場合において、この反応では、造影剤前駆体と反応体の造影成分との間に共有結合が形成される。他の事例において、しかしながら、この反応は、造影成分と造影剤前駆体との非共有性の会合(例えばキレート化による)を含む。以下の段落では、造影剤前駆体から造影剤を形成するための非限定的な実施形態が多数提供されている。当業者は、造影剤前駆体から造影剤を形成するための他の好適な方法および技術を認識しているであろう。加えて、造影剤の合成に関連して行われ得る他のステップ(例えば、配合、精製)もまた記載されている。

40

## 【0264】

## E1. 一般的反応条件

本明細書に記載の合成方法は、これらに限定されないが、非ハロゲン化炭化水素溶剤(

50

例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン)、ハロゲン化炭化水素溶剤(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、フルオロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン)、芳香族炭化水素溶剤(例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン)、エステル溶剤(例えば、酢酸エチル)、エーテル溶剤(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン)およびアルコール溶剤(例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール)を含むいずれかの好適な溶剤中で実施され得る。特定の実施形態においては、プロトン性溶剤が用いられる。他の実施形態においては、非プロトン性溶剤が用いられる。有用な溶剤の非限定的な例としては、アセトン、酢酸、ギ酸、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、*p*-クレゾール、グリコール、石油エーテル、四塩化炭素、ヘキサメチルホスホルトリアミド、トリエチルアミン、ピコリンおよびピリジンが挙げられる。

10

## 【0265】

この方法は、いずれかの好適な温度で実施され得る。いくつかの場合において、この方法は、約室温(例えば、約20、約20~約25、約25等)で実施される。いくつかの場合において、しかしながら、方法は、例えば、約-78、約-70、約-50、約-30、約-10、約0、約10、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140等といった室温以下または室温を超える温度で実施される。いくつかの実施形態において、方法は、例えば、約25~約120または約25~約100または約40~約120または約80~約120といった室温を超える温度で実施される。温度は、溶液の還流によって維持されてもよい。いくつかの場合において、方法は、約-78~約25または約0~約25の温度で実施される。

20

## 【0266】

本明細書に記載の方法は、例えば、約13以下、約12以下、約11以下、約10以下、約9以下、約8以下、約7以下または約6以下といったいずれかの好適なpHで実施され得る。いくつかの場合において、pHは、1以上、2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上または8以上であり得る。いくつかの場合において、pHは、約2~約12または約3~約11または約4~約10または約5~約9または約6~約8または約7であり得る。

30

## 【0267】

生成物の収率は、約60%超、約70%超、約75%超、約80%超、約85%超、約90%超、約92%超、約95%超、約96%超、約97%超、約98%超、約99%超、または、それ以上であり得る。

## 【0268】

## E2. ハロゲン化

いくつかの実施形態において、造影剤は、造影剤前駆体と造影成分とを反応させることにより形成される。特定の実施形態において、造影剤前駆体は、例えば、ハロゲン(例えば、<sup>18</sup>F、<sup>76</sup>Br、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>I)などの造影成分によって置換され易い少なくとも1つの脱離基を含む。それ故、特定の実施形態において、本明細書に記載の方法は、脱離基を含む造影剤前駆体と造影成分の供給源とを反応させるステップを含む。

40

## 【0269】

いくつかの実施形態において、造影成分は、S<sub>N</sub>2またはS<sub>N</sub>1反応などの置換反応を介して提供された造影剤前駆体における脱離基を置換し、これにより、造影剤をもたらす。特定の実施形態において、置換反応は、その後の脱保護ステップを必要としない一ステップ法である。すなわち、置換ステップは完全に脱保護された造影剤前駆体に行われる。特定の実施形態において、本発明により提供される置換反応は、フッ素化造影剤(例えば、<sup>18</sup>Fを含む造影剤)をもたらす。

## 【0270】

いくつかの実施形態において、提供される造影剤は、アリールハロゲン化反応(例えば、アリールフッ素化、アリール臭素化、アリールヨウ化)を介して合成される。ハロゲン

50

化アリアルを合成するための多くの技術が技術分野において公知である。例えば、特定の  
実施形態において、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>Iまたは<sup>76</sup>Br造影成分を含む造影剤は、銅(I)  
)触媒の使用を伴ってもしくは伴わずに、アリアルジアゾニウム造影剤前駆体からザンド  
マイヤー反応を介して合成される(例えば、Beletskaya et al., Synthesis, 2007, 2534-2538; Hubbard et al., J.  
Org. Chem., 2008, 73, 316-319; Filimonov et al., Org. Lett., 2008, 10, 3961-3964; Krasnokut  
skaya et al., Synthesis, 2007, 81-84を参照のこと)。他の実施形態において、<sup>124</sup>I  
Iまたは<sup>131</sup>I造影成分を含む造影剤は、臭化アリアル造影剤前駆体から「芳香族フィ  
ンケルシュタイン」反応を介して合成される(例えば、A. Klappars, S. L. B  
uchwald, J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 14844-14  
845を参照のこと)。他の実施形態において、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>Iまたは<sup>76</sup>Br造影  
成分を含む造影剤は、ボロン酸またはエステル造影剤前駆体を、適切なN-ハロスクシン  
イミド試薬(Thiebes et al., Synlett, 1998, 141-14  
2)または臭化銅試薬(例えば、Murphy et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 15434-15435; Thomp  
son et al., Synthesis, 2005, 547-550を参照のこと)と反応させることにより  
合成される。いくつかの実施形態において、<sup>76</sup>Br造影成分を含む造影剤は、有機トリ  
フルオロポレート造影剤前駆体を介して合成される(例えば、G. W. Kabalka,  
A. R. Mereddy, Organometallics, 2004, 23, 4519  
-4521を参照のこと)。当業者は、活性化または非活性化芳香族炭化水素がハロゲン  
化され得る多くの他の条件が存在することを認識し(例えば、Kraszkiwicz  
et al., Synthesis, 2006, 1195-1199; Ganguly  
et al., Synthesis, 2010, 1467-1472; Iskra  
et al., Synthesis, 2004, 1869-1873; Castanet  
et al., Tetrahedron Lett., 2002, 43, 5047-50  
48; Prakash et al., J. Am. Chem. Soc., 2004, 12  
6, 15570-15776; Lulinski et al., Synthesis,  
2004, 441-445; Ganguly et al., Synthesis, 20  
05, 1103-1108; Rajesh et al., Org. Chem., 200  
7, 72, 5867-5869; Kumar et al., Synthesis, 20  
10, 1629-1632; Zhou et al., Synthesis, 2011,  
207-209; Menzel et al., J. Org. Chem., 2006, 7  
1, 2188-2191を参照のこと)、このような反応は、本明細書に記載の造影剤を  
合成するために特定の実施形態において利用され得る。当業者はまた、本明細書に記載の  
アリアルハロゲン化反応の多くは、ハロアルケン含有造影剤またはハロアルキン含有造影  
剤、ならびに、ハロヘテロアリアル含有造影剤の生成にも有効であることを認識するであ  
ろう。

10

20

30

40

**【0271】**

いくつかの実施形態において、<sup>18</sup>F造影成分を含む造影剤は、アリアルフッ素化を介  
して合成される。アリアルフッ素化反応の有益な概要については、例えば、Furuya  
et al., Synthesis, 2010(11):1804-1821(201  
0)を参照のこと。例えば、特定の実施形態において、<sup>18</sup>F造影成分を含む造影剤は、  
求核性フッ素化反応を介して合成される。求核性フッ素化反応の例としては、これらに限  
定されないが、Hallexプロセス(Adams et al., Chem Soc Rev 1999; 28:225; Horwitz et al., J. Org. Chem  
1961; 26:3392; Barlin et al., J. Chem. Soc.,  
Perkin Trans 1 1972:1269; Pike et al., J. C

50

hem. Soc., Chem Commun 1995:2215; Shah et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1998:2043; Ermert et al., J Labelled Compd Radiopharm 2004; 47:429)、フルオロ脱ニトロ化(Adams et al., Chem Soc Rev 1999; 28:225; Adams et al., J. Fluorine Chem 1998; 92:127)、フッ化物によるアンモニウムの置換(Angelini et al., J. Fluorine Chem 1985; 27:177)、および、ジアリールヨドニウム塩のフッ素化(Zhdankin et al., Chem Rev 2008; 108:5299; Beringer et al., J. Am. Chem Soc 1953; 75:2708; Ross et al., J. Am. Chem Soc 2007; 129:8018)が挙げられる。フッ化トリアルキルアンモニウム試薬はまた、求核性フッ素化反応においても利用され得る(Sun et al., Angew. Chem., Int. Ed 2006; 45:2720; Grushin et al., Organometallics 2008; 27:4825)。特定の実施形態において、求核性フッ素化反応はパラジウムにより触媒される(例えば、Grushin et al., Organometallics 2008; 27:4825; Watson et al., Science 2009; 325:1661を参照のこと)。他の実施形態において、 $^{18}\text{F}$ 造影成分を含む造影剤は、求電子性フッ素化反応を介して合成される。求電子性フッ素化反応の例としては、これらに限定されないが、アリールグリニャール試薬のフッ素化(Anbarasan P, Neumann H, Beller M. Angew Chem, Int Ed. 2010; 49:2219)、アリールマグネシウム試薬のフッ素化(Yamada S, Gavyushin A, Knochel P. Angew Chem, Int Ed. 2010; 49:2215)、ハロゲン化アリール亜鉛、アリールシラン、アリールスタナン、アリールゲマニウムまたはアリールボロン酸などの有機金属試薬のフッ素化(Bryce et al., J. Chem. Soc., Chem Commun 1986:1623; Tius et al., Synth Commun 1992; 22:1461; Cazorla et al., Tetrahedron Lett 2009; 50:3936)、アリールシランのフッ素化(Lothian et al., Synlett 1993:753)、および、フルオロ脱スタニル化反応(Lothian et al., Synlett 1993:753; Namavari et al., Appl Radiat Isot 1992; 43:989.)が挙げられる。いくつかの実施形態において、求電子性フッ素化反応は、化学量論または触媒パラジウム(例えば、Furuya et al., Angew Chem, Int Ed 2008; 47:5993を参照のこと)または銀(例えば、Furuya et al., J. Am. Chem Soc 2009; 131:1662; Furuya et al., Org Lett 2009; 11:2860を参照のこと)を利用する。

#### 【0272】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤の合成方法では、化学反応(例えば置換反応)を促進させる1種以上の試薬(例えば塩、触媒)が試用される。特定の実施形態において、塩形態の選択により保護されていない造影剤前駆体のフッ素化が可能となる。特定の理論によって束縛されることは望まないが、対アニオンは、グアニジン官能基または他の窒素含有基と相互作用して、フッ素化反応への干渉をおよび/または副反応を妨げ得る。特定の実施形態において、塩は、メシレート(すなわち、メタンスルホン酸)、リン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩またはトシレート塩である。

#### 【0273】

いくつかの実施形態において、造影剤前駆体からの造影剤の合成の最中に、複数の脱離基を介して複数の置換反応が生じ得る。向上した収率を示す本明細書に記載の方法は、放射性同位体(例えば $^{18}\text{F}$ )を含む造影剤を含む造影剤の合成を可能とし得る。造影剤は

、センサー、診断上のツール等として有用であり得る。造影剤を調製するための合成方法はまた、放射性同位体が富化された造影剤を調製および精製するための自動化合成システムを使用するよう設計されている。

【0274】

### E3. フッ素化

以下の段落はフッ素化反応に焦点がおかれているが、これは限定を意味するものではなく、この段落による教示は他のハロゲン化反応に適用され得ることが理解されるべきである。

【0275】

いくつかの実施形態において、造影成分は $S_N2$ または $S_N1$ 反応などの置換反応を介して提供される造影剤前駆体における脱離基を置換し、これにより、造影剤がもたらされる。特定の実施形態において、置換反応は、その後の脱保護ステップを必要としない一ステップ法である。すなわち、置換ステップは完全に脱保護された造影剤前駆体に行われる。特定の実施形態において、本発明により提供される置換反応は、フッ素化造影剤（例えば、 $^{18}F$ を含む造影剤）をもたらす。

10

【0276】

いくつかの実施形態において、造影剤の合成方法は、本発明の造影剤前駆体（例えば、式(VIII)の化合物）とフッ化物種と接触させることにより、フッ化物種で前駆体の脱離基を置換してフッ素種を含む造影剤（例えば、式(Ia)の化合物）をもたらすステップを含む。

20

【0277】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、上記のハロゲン化反応の記載におけるものなどの本明細書に記載の反応を利用する。例えば、特定の実施形態において、式(VIII)の化合物は、本明細書に記載の求核置換反応、求電子性置換反応、または、有機金属反応を用いて式(Ia)の化合物に転換される。

【0278】

特定の実施形態において、本発明に記載の方法は求核性フッ素化反応を含む。求核性フッ素化の考察は、本明細書に記載の方法の例示であり、限定的ではないことが理解されるであろう。特定の実施形態において、脱離基を含む造影剤前駆体はフッ化物種の存在下に反応に供され、これにより、フッ化物種による脱離基の $S_N2$ または $S_N1$ 置換で造影剤がもたらされる。いくつかの実施形態において、フッ化物種は $^{18}F$ で同位体的に富化されている。

30

【0279】

当業者は、化合物のフッ素化に係る好適な条件を認識するであろう。例えば、参照により本明細書において援用される、2011年2月8日に出版され、国際公開第2011/097649号パンフレットとして公開されている、Cesati et al.による国際特許出願第PCT/US2011/024109号パンフレットを参照のこと。いくつかの場合においては、式(VIII)の化合物または塩、遊離塩基、または、これらの組み合わせが、任意によりフッ素の同位体で富化された（例えば、 $^{18}F$ で富化された）フッ素の供給源に露出される。いくつかの場合において、フッ素の供給源は、フッ化物塩（例えば、KF、NaF、テトラアルキルフッ化アンモニウム）である。

40

【0280】

造影剤が形成される造影剤前駆体とフッ化物種との反応を含む本発明の方法の特定の非限定的な例が以下に提供されている。所望される場合には、使用に先立って、造影剤の少なくとも一部が、任意により脱保護（例えば、グアニジン官能基）および/または精製され得る。特定の実施形態において、本発明は、式(VIII)：



(式中、

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール、または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

50

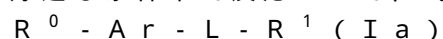
L は、結合；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン；または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり；

$R^0$  は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；ならびに、 $R^0$  は、脱離基  $L_G$  で置換されているか、または、脱離基  $L_G$  であり；

$R^1$  は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり；

$R^{A1}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$  の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの  $R^{A2}$  基が結合して任意により置換されている複素環を形成している）

の化合物もしくは、塩、遊離塩基、または、これらの組み合わせと；フッ素化試薬とを好適な条件下で反応させて、式 (I a)：



(式中、

$R^0$  は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

ならびに、 $R^0$  は、脱離基  $L_G$  で置換されているか、または、脱離基  $L_G$  であり；



$\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^{\text{A}2})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ または $-\text{NO}_2$ であり；ならびに、 $\text{R}^0$ はフッ素で置換されている）の化合物を形成するステップを含む方法を提供する。

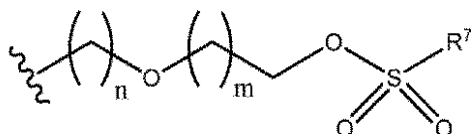
【0281】

本明細書に記載のとおり、式(VIII)の $\text{R}^0$ は脱離基を含む。いくつかの実施形態において、本発明による脱離基はスルホネート脱離基である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^0$ は脱離基で置換されたアルコキシである。特定の実施形態において、 $\text{R}^0$ は、 $-\text{OCH}_2\text{L}_G$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{L}_G$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{L}_G$ または $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{L}_G$ である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^0$ は脱離基で置換されたアルキルである。特定の実施形態において、 $\text{R}^0$ は、 $-\text{CH}_2\text{L}_G$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{L}_G$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{L}_G$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{L}_G$ である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^0$ は脱離基で置換されたアルコキシアルキルである。

【0282】

いくつかの実施形態において、本発明による方法は式(VIII)の化合物を利用するものであり、ここで、 $\text{R}^0$ は、式：

【化258】



のものであり、式中、 $n$ は0以上6以下の整数であり； $m$ は0以上6以下の整数であり；ならびに、 $\text{R}^7$ は、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニル；置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換のアリール；置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル；または、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルである。

【0283】

いくつかの実施形態において、 $\text{R}^7$ は、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。特定の実施形態において、 $\text{R}^7$ はメチルである。特定の他の実施形態において、 $\text{R}^7$ は $-\text{CF}_3$ である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^7$ は置換もしくは非置換のアリールである。特定の実施形態において、 $\text{R}^7$ は置換もしくは非置換のフェニルである。特定の実施形態において、 $\text{R}^7$ は $p$ -トリルである。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^0$ は脱離基で置換されたアルコキシメチルである。特定の実施形態において、 $\text{R}^0$ は $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}_G$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{L}_G$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{L}_G$ または $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{L}_G$ である。

【0284】

いくつかの実施形態において、本発明の合成方法において用いられる提供されている式(VIII)の化合物は、本明細書において実施形態に記載されているとおりである。い

いくつかの実施形態において、本発明の合成方法において用いられる提供されている式 ( I a ) の化合物は、提供されている式 ( I b )、( I c )、( I d )、( I I a ) ~ ( I I b )、( I I I )、( I V )、( V a ) ~ ( V d )、( V I ) または ( V I I ) の化合物、および、本明細書に記載のその実施形態などの本明細書において実施形態に記載されているとおりである。

**【 0 2 8 5 】**

上記のとおり、特定の実施形態において、式 ( V I I I ) の化合物は、好適な条件下でフッ素化試薬と反応させられて式 ( I a ) の化合物が形成される。いくつかの実施形態において、提供されている方法において使用されるフッ素化試薬はフッ化物の供給源である。特定の実施形態において、提供されている方法において使用されるフッ素化試薬は N a F または K F である。特定の実施形態において、提供されている方法において使用されるフッ素化試薬は  $^{18}F$  で同位体的に富化されている。特定の実施形態において、本発明のフッ素化反応に係る好適な条件は、アンモニウム塩または重炭酸塩の存在を含む。

10

**【 0 2 8 6 】**

フッ素供給源は、他の試薬を含み得、または、他の試薬と会合し得、または、他の試薬と関連して用いられ得る。いくつかの実施形態において、追加の試薬は、フッ素種の反応性を高め、または、そうでなければ前駆体の造影剤への転換を促進させることが可能であり得る。例えば、特定の実施形態においては、追加の試薬が、クラウンエーテル、または、金属イオンのキレート化が可能であるクリプタンドなどの多座配位子と組み合わせで用いられる。特定の実施形態において、多座配位子は、例えば、4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [ 8 . 8 . 8 ] - ヘキサコサン ( すなわち、K r y p t o f i x ( 登録商標 ) 2 2 2 ) である。特定の実施形態において、K F がフッ素供給源である場合、カリウムをキレート化し、これによりフッ化物イオンの反応性を高めるために、カリウムに対して高い親和性を有するクリプタンドが有用である。いくつかの実施形態において、K r y p t o f i x ( 登録商標 ) 2 2 2 に近いカリウムに対する親和性 ( 例えば、K r y p t o f i x ( 登録商標 ) 2 2 2 のカリウムに対する親和性の 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 % 以上 ) を有するクリプタンドが用いられる。反応条件は 1 つ以上の溶剤を含み得る。

20

**【 0 2 8 7 】**

いくつかの実施形態において、フッ素化は、溶剤として M e C N ( アセトニトリル ) 単独または t - B u O H と組み合わせられた M e C N 中の  $K_2CO_3$  および K r y p t o f i x ( 登録商標 ) 2 2 2 ( または、例えばカリウムを含む対象であるカチオンに対して、K r y p t o f i x ( 登録商標 ) 2 2 2 と近い親和性を有するいずれかの他のクリプタンド ) の存在下に行われる。いくつかの実施形態において、 $K_2CO_3$  対造影剤前駆体のモル比は、約 0 . 5 : 1 ~ 約 5 : 1、例えば 0 . 5 : 1 ~ 1 : 1 の範囲である。いくつかの実施形態において、モル比は約 0 . 6 6 : 1 である。

30

**【 0 2 8 8 】**

いくつかの実施形態において、フッ素化は、溶剤としての M e C N 中のテトラアルキル炭酸アンモニウムまたはテトラアルキル重炭酸アンモニウムの存在下に行われる。いくつかの実施形態において、テトラアルキル炭酸アンモニウムまたは重炭酸塩対造影剤前駆体のモル比は 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、このモル比は、約 7 : 1 ~ 約 3 : 1、または、約 6 : 1 ~ 約 4 : 1、または、約 5 . 5 : 1 ~ 約 4 . 5 : 1 の範囲である。いくつかの実施形態において、テトラアルキルアンモニウムカチオンは、テトラエチルアンモニウムまたはテトラブチルアンモニウムであり得るが、特に限定はされない。

40

**【 0 2 8 9 】**

特定の実施形態において、本明細書に記載の合成方法は、本発明の造影剤 ( 例えば、式 ( I a ) ~ ( I d )、( I I a ) ~ ( I I b )、( I I I )、( I V )、( V a ) ~ ( V d )、( V I ) もしくは ( V I I ) の化合物もしくは塩、遊離塩基、または、これらの組み合わせ ) の単一ステップ調製を含む。特定の実施形態において、単一ステップ法は、M e C N 単独もしくは M e C N 混合物 ( M e C N と t - B u O H との混合物など ) 中の例え

50

ば  $K_2CO_3$  / K r y p t o f i x (登録商標) 2 2 2 (または、K r y p t o f i x (登録商標) 2 2 2 の他の好適な代替) またはテトラアルキル炭酸アンモニウムまたはテトラアルキル重炭酸アンモニウムの存在下における、完全にまたは部分的に脱保護された前駆体のフッ素化を含む。特定の実施形態において、単一ステップ調製法は、ハライド、酢酸塩、ギ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トシレートおよびメシレートなどの本発明の造影剤前駆体の特定の塩形態が用いられる場合に特に好適である。

#### 【0290】

いくつかの実施形態において、造影剤前駆体は、フッ素化に先立ってもしくはいくつかの事例においてはフッ素化の後に脱保護されてもされなくてもよい保護された窒素官能基 (例えば、保護されたグアニジン官能基) を含む。例えば、グアニジン官能基は、フッ素化に先立って脱保護されてもされなくてもよい。いくつかの実施形態において、保護されたグアニジン官能基を含む造影剤前駆体はフッ素化され、任意により、その後、脱保護される。他の実施形態において、保護されたグアニジン官能基を含む造影剤前駆体は、脱保護され (例えば、本明細書に記載の方法に従って)、その後、フッ素化される。本明細書に記載のとおり、特定の実施形態において、フッ素供給源は  $^{18}F$  で同位体的に富化されている。

10

#### 【0291】

いくつかの実施形態において、造影剤前駆体およびフッ化物種を含む反応混合物において1つ以上の試薬が用いられる。「添加剤」とも称される「試薬」は、反応混合物に添加されるいずれかの化学化合物を意味すると本明細書において用いられる。試薬は、反応中に消費されても消費されなくてもよい。試薬は、化学量論的試薬または触媒試薬であり得る。例示的な試薬としては、触媒、塩、酸化剤、還元剤、キレート化剤、塩基、酸、金属、相間移動試薬、および、当業者によって認められるであろう他の試薬が挙げられる。

20

#### 【0292】

いくつかの実施形態において、試薬は、造影剤前駆体とフッ化物種との間の反応を促進させ得、および/または、得られる造影剤の安定化を補助し得る。例えば、特定の実施形態において、フッ化物種は比較的低い反応性 (例えば求核性) を有し得、一定の試薬を添加することでフッ化物種の反応性を増進させ得る。例示的な実施形態として、フッ素種は負電荷フッ化物イオン (例えば、同位体的に富化されている  $^{18}F$  イオン) であり得、また、試薬は、反応混合物中に存在するいずれかの正電荷対イオンに結合し、これにより、フッ化物イオンの反応性を増進させるために用いられ得る。このような試薬の例は、特にこれらに限定されないが、K r y p t o f i x (例えば、K r y p t o f i x (登録商標) - 2 2 2) などのクリプタンドである。いくつかの実施形態において、試薬は、以下に記載のとおり、望ましくない副反応の速度を低減させる。

30

#### 【0293】

いくつかの実施形態において、試薬は、造影剤前駆体との接触に先立ってフッ化物種と組み合わせられてもよい。例えば、特定の実施形態においては、フッ化物種および試薬を含む溶液を調製し、溶液を造影剤前駆体に添加してもよい。他の実施形態においては、フッ化物種および試薬を含む固体を調製し、固体を溶液中の造影剤前駆体と接触させてもよい。特定の実施形態においては、フッ化物種を固体支持体 (例えば、アニオン交換カラム) に吸着させ、試薬の溶液を用いて固体支持体からフッ化物種を溶出させる。次いで、溶出溶液を造影剤前駆体と接触させるか、または、濃縮して固体を得、次いで、これを溶液中の造影剤前駆体と接触させる。

40

#### 【0294】

いくつかの実施形態において、提供される試薬は重炭酸塩である。本明細書において用いられるところ、「重炭酸塩」という用語は、重炭酸塩または炭酸水素イオン ( $HCO_3^-$  イオン) を含む塩を指す。いくつかの実施形態において、重炭酸塩は、重炭酸ナトリウム、重炭酸カルシウム、重炭酸カリウムおよび重炭酸マグネシウムなどの金属重炭酸塩である。特定の実施形態において、重炭酸塩は重炭酸カリウム ( $KHCO_3$ ) である。いく

50

つかの実施形態において、重炭酸塩は、重炭酸アンモニウムなどの非金属対イオンを含む。例えば、重炭酸塩は、式  $R_4NHCO_3$  (式中、Rはアルキルである) を有するテトラアルキル重炭酸アンモニウム塩であり得る。いくつかの実施形態において、Rは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等などの低級アルキルであり得る。特定の実施形態において、アンモニウム塩は  $Et_4NHCO_3$  である。他の実施形態において、塩は、 $Me_4NHCO_3$ 、 $i-Pr_4NHCO_3$ 、 $n-Pr_4NHCO_3$ 、 $n-Bu_4NHCO_3$ 、 $i-Bu_4NHCO_3$  または  $t-Bu_4NHCO_3$  である。

#### 【0295】

いくつかの実施形態において、提供されている試薬は炭酸塩である。本明細書において用いられるところ、「炭酸塩」という用語は、炭酸イオン ( $CO_3^{2-}$  イオン) を含む塩を指す。いくつかの実施形態において、炭酸塩は、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウムおよび炭酸マグネシウムなどの金属炭酸塩である。特定の実施形態において、炭酸塩は炭酸カリウム ( $K_2CO_3$ ) である。いくつかの実施形態において、炭酸塩は、炭酸アンモニウムなどの非金属対イオンを含む。例えば、炭酸塩は、式、 $(R_4N)_2CO_3$  (式中、Rはアルキルである) を有するテトラアルキル炭酸アンモニウム塩であり得る。いくつかの実施形態において、Rは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等などの低級アルキルであり得る。特定の実施形態において、アンモニウム塩は  $(Et_4N)_2CO_3$  である。他の実施形態において、塩は、 $(Me_4N)_2CO_3$ 、 $(i-Pr_4N)_2CO_3$ 、 $(n-Pr_4N)_2CO_3$ 、 $(n-Bu_4N)_2CO_3$ 、 $(i-Bu_4N)_2CO_3$  または  $(t-Bu_4N)_2CO_3$  である。

#### 【0296】

特定の理論のいずれかに束縛されることは望まないが、重炭酸塩、炭酸塩および/またはアンモニウム塩を使用することで、造影剤前駆体の求核性フッ素化の最中の加水分解などの競合反応の速度の低減を補助し得る。

#### 【0297】

いくつかの実施形態において、試薬は、フッ化物種と弱く配位する塩を形成するカチオンを含む塩である。本明細書において用いられるところ、「フッ化物種と弱く配位する塩を形成するカチオン」とは、フッ素化反応に関連してフッ化物種に反応性を与えるカチオンを指す。例えば、カチオンは、フッ化物種に強く結合しており、求核性フッ素化反応の最中にフッ化物種を求核剤として作用させ得る。当業者は、フッ化物種に対して弱く配位する対イオンとして好適であろう適切なカチオンを選択可能であろう。例えば、カチオンは、比較的大きな原子半径を有し得、および/または、弱ルイス塩基であり得る。いくつかの場合において、カチオンは親油性であるよう選択され得る。いくつかの場合において、カチオンは1つ以上のアルキル基を含んでいてもよい。弱く配位するカチオンの例としては、セシウムイオン、アンモニウムイオン、ヘキサメチルピペリジンジウムの弱く配位する塩、 $S(NMe_2)_3$ 、 $P(NMe_2)_4$ 、テトラアルキルホスホニウム塩、テトラアリアルホスホニウム塩 (例えばテトラフェニルホスホニウム)、ヘキサキス (ジメチルアミノ) ジホスファゼニウムおよびトリス (ジメチルアミノ) スルホニウム塩が挙げられる。

#### 【0298】

いくつかの実施形態において、提供されている試薬はアンモニウム塩であり、すなわち、置換もしくは非置換のアンモニウムイオンを含む塩である。いくつかの実施形態において、アンモニウムイオンは弱く配位するカチオンである。いくつかの実施形態において、アンモニウム塩は式  $R_4NX$  を有し、ここで各Rは、同一であることも異なっていることも可能であって、各々が任意により置換されているアルキル、ヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルまたは複素環であり、および、Xは負電荷対イオンである。いくつかの場合において、Rは、各々が任意により置換されているアルキル、ヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルまたは複素環である。いくつかの実施形態において、アンモニウム塩は一連の負電荷対イオンを含み得、ハライド、炭酸塩および重炭酸塩が挙げられる。アンモニウム塩の例としては、これらに限定されないが、重炭酸アンモニウム塩、水酸化ア

10

20

30

40

50

ンモニウム塩、酢酸アンモニウム塩、乳酸アンモニウム塩、トリフルオロ酢酸アンモニウム塩、メタンスルホン酸アンモニウム塩、p - トルエンスルホン酸アンモニウム塩、硝酸アンモニウム塩、ハロゲン化アンモニウム塩（例えば、ヨウ化アンモニウム塩）および重硫酸アンモニウム塩が挙げられる。

【0299】

一組の実施形態において、アンモニウム塩は、テトラアルキル重炭酸アンモニウム塩などのテトラアルキルアンモニウム塩である。例えば、アンモニウム塩は、式  $R_4NHCO_3$  を有していてもよく、式中、各 R は、独立してアルキルである。いくつかの場合において、R は、任意により置換されている。いくつかの実施形態において、アルキル基は、低級  $C_1 \sim C_6$  アルキル基である。いくつかの実施形態において、テトラアルキルアンモニウム塩は塩基性テトラアルキルアンモニウム塩である。

10

【0300】

いくつかの実施形態において、塩（例えば、重炭酸塩および/またはアンモニウム塩）は、塩対造影剤前駆体のモル比が、約 10 : 1 以下または約 9 : 1 以下または約 8 : 1 以下または約 7 : 1 以下または約 6 : 1 以下または約 5 : 1 以下または約 4 : 1 以下または約 3 : 1 以下または約 2 : 1 以下または約 1 : 1 以下であるように、反応において利用され得る。いくつかの場合において、塩対造影剤前駆体のモル比は、約 3 : 1 ~ 約 8 : 1 または約 4 : 1 ~ 約 7 : 1 または約 5 : 1 ~ 約 7 : 1 または約 5 : 1 ~ 約 8 : 1 である。

【0301】

いくつかの実施形態において、試薬は、フッ化物種の反応性を高めるか、または、そうでなければ造影剤前駆体の造影剤への転換を促進させることが可能である種との組み合わせで用いられる。例えば、この種は、反応混合物中に存在し得る 1 種以上のイオン（例えば金属イオン）をキレート化することが可能である化合物であり得る。理論に束縛されることは望まないが、この種は、カリウムイオンなどの対イオンをフッ化物種にキレート化し、これにより、フッ化物種の反応性（例えば求核性）を高めるために用いられ得る。特定の実施形態において、試薬は、金属イオンをキレート化することが可能であるクラウンエーテルまたはクリプタンドなどの多座配位子との組み合わせで用いられる。多座配位子（例えば、クリプタンド）は、キレート化されるべき金属イオンに基づいて選択されればよい。多座配位子は、例えば、4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [ 8 . 8 . 8 ] - ヘキサコサン（例えば、K r y p t o f i x（登録商標）222）であり得る。他のクリプタンドが当業者に公知であろう。

20

30

【0302】

いくつかの実施形態は、4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [ 8 . 8 . 8 ] - ヘキサコサンとの組み合わせでの炭酸塩の使用を含む。特定の実施形態において、炭酸カリウムは、4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [ 8 . 8 . 8 ] - ヘキサコサンとの組み合わせで使用される。

【0303】

他の一連の実施形態においては、クリプタンドの不在下で本明細書に記載の方法を利用することが有利であり得る。「クリプタンド」という用語は、技術分野における通常の意味を有し、カチオンに対する二環または多環式多座配位子を指す。例えば、本発明の方法は、クリプタンド（例えば、4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [ 8 . 8 . 8 ] - ヘキサコサン）の不在下でアンモニウム塩を用いて行われ得る。いくつかの実施形態において、クリプタンドは反応溶液の pH を高めてしまう場合があり、これは、他の試薬（例えば炭酸塩）の存在下においては、フッ素化反応の収率および/または純度に悪影響を及ぼし得る。従って、特定の実施形態において、クリプタンドの不在下で、および、任意により他の試薬（例えば、アンモニウムおよび/または重炭酸塩）の存在下でフッ素化反応を行うことで、本明細書に記載の反応の収率および/または純度が高くなる場合がある。

40

【0304】

50

他の一連の実施形態において、本発明による方法は炭酸塩の不在下で行われる。

【0305】

当業者によって理解されるであろうとおり、フッ素化（または他のハロゲン化反応）の最中、いずれかの会合されたアニオン性種（例えば、出発材料が塩である場合）は交換され得る。すなわち、特定の実施形態において、出発材料は第1の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩、塩化物）として提供され得、単離された生成物（例えば、フッ素化生成物）は第2の異なる塩（例えば、ギ酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸、またはトリフルオロ酢酸塩）として単離され得る。いくつかの実施形態においては、塩形成に続いて、対アニオンが追加のステップにおいて交換され得る。例えば、化合物のHCl塩が、化合物が試薬の対応する塩（例えば、それぞれ酢酸塩または安息香酸塩）を形成するよう、好適な試薬（例えば、AgOAcまたはAgOBz）に露出され得る。他の例として、化合物のTFA塩が、化合物が試薬の対応する塩（例えば、それぞれリン酸塩またはメタンスルホン酸塩）を形成するよう、好適な試薬（例えば、リン酸またはメタンスルホン酸）に露出され得る。中間体塩（例えば、上記の例におけるトリフルオロ酢酸塩または塩化物塩）は、試薬への露出に先立って単離されてもされなくてもよい。

10

【0306】

当業者は、特定の用途における使用に好適な、一連の適切な反応条件（例えば、濃度、温度、圧力、反応時間、溶剤）を選択および/または判定することが可能であろう。いくつかの実施形態において、造影剤は、1つ以上の精製技術を用いてさらに処理されてもよく、任意により、安定化剤などの追加の成分と組み合わせられてもよい。

20

【0307】

いくつかの実施形態において、造影剤は塩（例えば、薬学的に許容可能な塩）として形成される。医薬的に許容可能な賦形物および医薬的に許容可能な組成物の他の態様が本明細書に記載されている。

【0308】

当業者は、本明細書に記載の方法における使用に好適なフッ化物種の供給源を選択することが可能であろう。本明細書において用いられるところ、「フッ化物種」という用語は、フッ化物原子または少なくとも1つフッ化物原子を含む原子の群を指し、ここで、フッ化物原子は、他の化合物（例えば造影剤前駆体）と反応可能である。いくつかの実施形態において、同位体的に富化された $^{18}\text{F}$ 種は、サイクロトロンにおける $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ のプロトン衝撃からの核反応 $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ により生成され得る。特定の実施形態において、方法は、未反応の $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ などのいずれかの不純物を除去するための $^{18}\text{F}$ 種の溶液の処理を含んでいてもよい。例えば、 $^{18}\text{F}$ 種の溶液は、 $^{18}\text{F}$ 種がカチオン性樹脂マトリックスに保持される一方で $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ が溶出されるアニオン交換カラムを通して過され得る。次いで、 $^{18}\text{F}$ 種は、溶剤と任意の試薬（例えば塩）との種々の混合物でアニオン交換カラムを洗浄して $^{18}\text{F}$ 含有溶液を形成することにより取り出される。いくつかの実施形態において、アニオン交換カラムは、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ または $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$ などの塩の水溶液で洗浄される。他の実施形態において、カラムは（例えば、水性 $\text{K}_2\text{CO}_3$ で）洗浄され、得られる溶液が希釈（例えばMeCNで）および/または濃縮（例えば、高温および/または減圧を用いて乾燥するまで）される。無水 $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ および/または $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ が得られ、および、化合物またはその塩と反応され得る。

30

40

【0309】

いくつかの実施形態において、 $^{18}\text{F}$ 含有溶液は、造影剤前駆体との反応に先立って追加の成分と組み合わせられる。例えば、1種以上の溶剤を添加して $^{18}\text{F}$ 含有溶液を所望の濃度に希釈し得る。特定の実施形態において、 $^{18}\text{F}$ 含有溶液はアセトニトリル（MeCN）で希釈され得る。特定の実施形態において、 $^{18}\text{F}$ 含有溶液はアセトニトリル（MeCN）およびt-BuOHで希釈される。

【0310】

いくつかの実施形態において、 $^{18}\text{F}$ 含有溶液は、無水 $^{18}\text{F}$ 含有固体を形成するため

50

に、高温および/または減圧への露出により乾燥するまで濃縮され得る。いくつかの実施形態においては、 $^{18}\text{F}$ 含有固体は、1種以上の試薬（例えば塩）をさらに含んでもよい。 $^{18}\text{F}$ 含有固体の化学組成は、 $^{18}\text{F}$ 含有溶液の調製において用いられる試薬の数および種類に応じ得る。例えば、炭酸カリウムの溶液は、アニオン交換カラムから $^{18}\text{F}$ 種を溶出し、これにより、 $[\text{}^{18}\text{F}]\text{KF}$ を含む $^{18}\text{F}$ 含有固体をもたらすために用いられ得る。他の例においては、重炭酸テトラエチルアンモニウムの溶液が、アニオン交換カラムから $^{18}\text{F}$ 種を溶出し、これにより、 $[\text{}^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ を含む $^{18}\text{F}$ 含有固体をもたらすために用いられる。

#### 【0311】

いくつかの実施形態において、 $^{18}\text{F}$ 種を含む溶液は室温～約200の範囲の温度に加熱される。例えば、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ -フッ化物を含む溶液は、溶剤の蒸発を促進するために高温（例えば約110）に加熱され得る。いくつかの実施形態において、溶液は、約90～120、または、約100～150の範囲の温度に加熱される。いくつかの実施形態において、溶液は、約75、約85、約95、約105、約115、約125以上に加熱される。いくつかの実施形態において、溶液は、約100mmHg、約125mmHg、約150mmHg、約175mmHg、約200mmHg、約225mmHg、約250mmHg、約275mmHg、約300mmHg、約325mmHg、約350mmHg、約375mmHg、約400mmHg以上の減圧下に置かれる。いくつかの実施形態において、溶液は、約100mbar、約125mbar、約150mbar、約175mbar、約200mbar、約225mbar、約250mbar、約275mbar、約280mbar、約300mbar、約325mbar、約350mbar、約375mbar、約400mbar、約450mbar、約500mbar以上の減圧下に置かれる。当業者は、特定のプロセスに好適な条件を選択および/または判定可能であろう。いくつかの実施形態において、溶液は、約150mmHgおよび約115で乾燥するまで濃縮される。いくつかの実施形態において、溶液は、約375mmHgおよび約115で乾燥するまで濃縮される。いくつかの実施形態において、溶液は、約400mbarおよび約110～150で乾燥するまで濃縮される。いくつかの実施形態において、溶液は、約280mbarおよび約95～115で乾燥するまで濃縮される。

#### 【0312】

特定の実施形態において、存在する場合、フッ化物種および/または試薬は、次いで、求核性フッ素化を介して造影剤前駆体の造影剤生成物への転換をもたらす条件下で、造影剤前駆体に接触させられる。当業者は、特定の反応における使用に好適な条件を選択することが可能であろう。例えば、特定の実施形態において、フッ化物種対造影剤前駆体の比は、約1:10,000以上、約1:5000以上、約1:3000以上、約1:2000以上、約1:1000以上、約1:500以上、約1:100以上、約1:50以上、約1:10以上、約1:5以上、または、いくつかの場合において、約1:1以上であるよう選択され得る。いくつかの実施形態において、フッ化物種は、造影剤前駆体の量に比して、約10mol%または約5mol%または約3mol%または約2mol%または約1mol%または約0.5mol%または約0.1mol%または約0.05mol%または約0.01mol%で存在し得る。いくつかの実施形態において、フッ化物種は $^{18}\text{F}$ で同位体的に富化されている。例えば、いくつかの実施形態において、 $^{18}\text{F}$ 種対造影剤前駆体の比は、約1:1,000,000以上または約1:500,000以上または約1:250,000以上または約1:100,000以上または約1:50,000以上または約1:25,000以上または約1:10,000以上、約1:5000以上、約1:3000以上、約1:2000以上、約1:1000以上、約1:500以上、約1:100以上、約1:50以上、約1:10以上、約1:5以上、または、いくつかの場合において、約1:1以上であるよう選択され得る。

#### 【0313】

いくつかの実施形態において、求核性フッ素化反応は、例えば、有機溶剤、非有機溶剤

10

20

30

40

50

(例えば、水性溶剤)、または、これらの組み合わせといった1種以上の溶剤の存在下に行われる。いくつかの実施形態において、溶剤は極性溶剤または非極性溶剤である。いくつかの実施形態において、溶剤は水などの水溶液である。いくつかの実施形態において、溶剤は、少なくとも約0.001%の水、少なくとも約0.01%の水、少なくとも約0.1%の水、少なくとも約1%の水、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%の水、少なくとも約30%の水、少なくとも約40%の水、少なくとも約50%以上の水を含む。いくつかの実施形態において、溶剤は、約0.1%~約100%の水、約1%~約90%、約1%~約70%、約1%~約50%または約10%~約50%を含み得る。いくつかの実施形態において、溶剤は、約10%以下の水、約5%以下の水、約4%以下の水、約3%以下の水、約2%以下の水、約1%以下の水または約0.5%以下の水を含む。いくつかの実施形態において、溶剤は、約0.01%の水~約5%の水、または、約0.01%の水~約2%の水、または、約0.1%の水~約0.2%の水を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0314】

この方法において有用な溶剤の他の例としては、これらに限定されないが、非ハロゲン化炭化水素溶剤(例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン)、ハロゲン化炭化水素溶剤(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、フルオロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン)、芳香族炭化水素溶剤(例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン)、エステル溶剤(例えば、酢酸エチル)、エーテル溶剤(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン)、およびアルコール溶剤(例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール)が挙げられる。溶剤の他の非限定的な例としては、アセトン、酢酸、ギ酸、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、p-クレゾール、グリコール、石油エーテル、四塩化炭素、ヘキサメチルホスホルトリアミド、トリエチルアミン、ピコリンおよびピリジンが挙げられる。いくつかの実施形態において、提供されている反応は、アセトニトリルなどの極性溶剤中で実施される。いくつかの実施形態において、溶剤は、副生成物の形成が低減および/または最低限となるよう選択され得る。特定の実施形態において、フッ素化反応は、溶剤としてのMeCN中で行われる。特定の実施形態において、フッ素化反応は溶剤としてのt-BuOH中で行われる。特定の実施形態において、フッ素化反応は、溶剤としてのMeCNとt-BuOHとの混合物中で行われる。特定の実施形態において、フッ素化反応は、溶剤としてのDMF中で行われる。特定の実施形態において、フッ素化反応は、溶剤としてのDMS中で行われる。特定の実施形態において、フッ素化反応は、溶剤としてのTHF中で行われる。

#### 【0315】

特定の実施形態において、任意により試薬を含む無水<sup>18</sup>F含有固体は、造影剤前駆体(例えば、トシレート前駆体)の溶液と接触させられ、得られる溶液が選択された時間の間、高温で加熱され得る。溶液は、例えば、アセトニトリル溶液であり得る。他の実施形態において、<sup>18</sup>F種および存在する場合には試薬の溶液は、固体造影剤前駆体または造影剤前駆体の溶液と接触させられる。

#### 【0316】

いくつかの実施形態は、約13未満、約12未満または約11未満のpHを有する溶液中で造影剤前駆体とフッ化物種とを接触させるステップを含む。いくつかの場合において、溶液は、約8~約9または約8~約10または約7~約8のpHを有する。特定の実施形態において、フッ素化反応に係るpH範囲は、約6超、または、約7超、または、7以上~13以下、6以上~12以下、7以上~12以下、8以上~12以下、9以上~12以下および10以上~12以下である。

#### 【0317】

いくつかの場合において、<sup>18</sup>F種、造影剤前駆体、および、任意により試薬を含む溶液は、一定の時間高温に加熱される。例えば、溶液は、約5分間以下、約10分間以下、約20分間以下、約30分間以下の間、約50、約60、約70、約80、約9



0、約100、約110、約120、約150、約170、約200、約225、約250以上に加熱され得る。他の温度および反応時間が用いられ得ることは理解されるべきである。いくつかの実施形態においては、反応の完了時に、反応混合物は冷却（例えば室温に）され、任意により、水、または、水/アセトニトリルなどの溶剤の混合物などの溶剤で希釈される。いくつかの実施形態において、反応混合物は、溶剤の蒸発を促進するために高温（例えば、約95）に加熱される。いくつかの実施形態において、溶液は、約55～125の範囲の温度に加熱される。いくつかの場合において、溶液は、約65、約75、約85、約95、約105、約115以上に加熱される。いくつかの場合において、溶液は、約100mmHg、約125mmHg、約150mmHg、約175mmHg、約200mmHg、約225mmHg、約250mmHg、約275mmHg、約300mmHg、約325mmHg、約350mmHg、約375mmHg、約400mmHg以上の減圧下に置かれる。いくつかの場合において、溶液は、約100mbar、約125mbar、約150mbar、約175mbar、約200mbar、約225mbar、約250mbar、約275mbar、約280mbar、約300mbar、約325mbar、約350mbar、約375mbar、約400mbar、約450mbar、約500mbar以上の減圧下に置かれる。当業者は、特定のプロセスに好適な条件を選択および/または判定可能であろう。いくつかの実施形態において、溶液は、不活性ガス流下に約95で乾燥するまで濃縮される。

10

20

**【0318】**

いくつかの実施形態においては、フッ素化反応の完了時に、得られる造影剤は、任意により、1つ以上の精製ステップに供される。いくつかの実施形態において、造影剤は、精製（例えば、HPLCなどのクロマトグラフィーによる）に先立って溶剤中で再構成され得る。いくつかの場合において、造影剤は、水、アセトニトリルまたはこれらの組み合わせの中に溶解される。いくつかの実施形態において、造影剤および溶剤を含む溶液の形成後であって、精製（例えばHPLCによる）の前に、溶液は加熱される。特定の実施形態において、造影剤は、水/アセトニトリル混合物中で再構成され、（例えば、約90～100の温度に）約1分、約3分間、約5分間、約10分間、約20分間、約30分間またはそれ以上加熱される。混合物を加熱した後、溶液は精製の前に任意により冷却され得る。

30

**【0319】****E4. 金属キレート化**

いくつかの実施形態において、本発明による造影剤は、共有結合した造影成分を含有しない。いくつかの実施形態において、提供される造影剤は、造影成分（例えば、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ または $^{111}\text{In}$ ）と会合したキレート剤を含む。いくつかの実施形態において、提供される造影剤は、造影成分とのキレート剤の会合を介して形成される。例えば、いくつかの実施形態において、式(Ia)の化合物の形成は、キレート剤を含む $\text{R}^0$ 基と造影成分との会合ステップを含む。造影成分とキレート剤との会合を行う条件は用いられるキレート剤のタイプに応じることとなり、技術分野において周知である。

40

**【0320】****E5. 脱保護**

いくつかの実施形態において、造影剤前駆体および/または造影剤は脱保護される。例えば、造影剤前駆体および/または造影剤が保護された窒素官能基（例えば、保護されたグアニジン）を含む実施形態において、保護された窒素官能基は脱保護され得る。

**【0321】**

当業者は、保護された窒素官能基（例えば、保護されたグアニジン）を脱保護するための好適な条件を認識しているであろう。保護基は、造影剤前駆体からの造影剤の形成の前、同時、および/または、その後除去され得る。いくつかの場合において、脱保護は造影剤が形成された後に行われる。

**【0322】**

50

いくつかの実施形態において、好適な条件は、保護された窒素官能基を含む化合物（例えば、グアニジン）を酸に露出するステップを含む。酸は、そのまま、または、溶液（例えば、酸が、約 0.1 M、約 0.2 M、約 0.3 M、約 0.4 M、約 0.5 M、約 0.75 M または約 1.0 M の濃度であるよう）で添加され得る。特定の実施形態において、窒素保護基は t-ブチルオキシカルボニルであり、脱保護に用いられる酸はトリフルオロ酢酸である。特定の実施形態において、脱保護の後、提供される化合物は塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）である。

#### 【0323】

いくつかの実施形態において、脱保護に係る好適な条件は酸性条件を含む。特定の実施形態において、酸は、約 2 : 1、約 1 : 1、約 1 : 2、約 1 : 3 または約 1 : 4 の化合物 : 酸比で提供される。特定の実施形態において、式 (V I I I) の化合物などの造影剤前駆体（または、代わりに、本発明の保護されたフッ素化造影剤）の脱保護に係る pH 範囲は、約 3 以下、約 2 以下および約 1 以下を含む約 4 以下であり得る。

10

#### 【0324】

特定の実施形態において、脱保護条件は 1 種以上の溶剤を含み得る。溶剤の非限定的な例が本明細書において提供されている。脱保護反応はいずれかの好適な温度で実際され得、特定の実施形態において、脱保護反応は室温または室温より高い温度で行われる。脱保護反応の生成物は、当業者に公知である技術（例えば、カラムクロマトグラフィー、HPLC、NMR、MS、IR、UV/Vis）を用いて分析、単離および/または精製され得る。いくつかの実施形態において、脱保護反応の生成物は塩として単離される（例えば、ろ過、結晶化を介して）。特定の実施形態において、塩はアスコルビン酸塩である。特定の実施形態において、塩はギ酸塩である。いくつかの実施形態において、塩はクエン酸塩である。いくつかの実施形態において、塩はトリフルオロ酢酸塩である。

20

#### 【0325】

### E6. 精製および配合

いくつかの場合において、造影剤の合成、精製および/または配合は、任意によりカセットを備える自動化反応システムを用いて行われ、ここで、カセットは、合成モジュール、精製モジュール、および/または、配合モジュールを備えている。自動化反応システムおよびカセットは本明細書に記載されている。

#### 【0326】

精製および単離は、クロマトグラフィーのような分離技術を含む当業者に公知の方法、または、例えば、抽出、蒸留および結晶化といった技術分野において公知である種々の分離技術の組み合わせを用いて実施され得る。一実施形態においては、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) が溶離液として溶剤または溶剤の混合物と共に用いられて、生成物が回収される。いくつかの場合において、溶離液は、20 : 80 の水 : アセトニトリル混合物などの水とアセトニトリルとの混合物を含む。溶離液中の水の含有量は様々であり得るが、例えば、約 1% ~ 約 30% である。いくつかの場合において、HPLC 精製は、C18 カラムを用いて実施され得る。生成物は、（例えば HPLC により）分析されて、収率（例えば、放射線化学収率）および/または放射線化学純度が判定され得る。放射線化学純度は、約 50% 超、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 97%、約 98%、約 99% 以上であり得る。生成物の収率割合は、10% 超、20% 超、30% 超、40% 超、50% 超、約 60% 超、約 70% 超、約 75% 超、約 80% 超、約 85% 超、約 90% 超、約 92% 超、約 95% 超、約 96% 超、約 97% 超、約 98% 超、約 99% 超、または、それ以上であり得る。いくつかの実施形態において、放射線化学収率は、15 ~ 50% の範囲である。

30

40

#### 【0327】

生成物は、ろ過などの追加の精製技術を用いてさらに処理され得る。いくつかの場合において、造影剤は、HPLC を用いて精製されて、HPLC 移動相および造影剤の溶液が生成される。HPLC 移動相は、その後、C-18 樹脂（例えば、C18 Sep-Pak (登録商標) カートリッジ）を通したろ過により、アスコルビン酸またはその塩の溶液

50

、および、エタノール溶液について交換がなされる。いくつかの実施形態において、HPLC移動相および造影剤の溶液はC-18樹脂を通してろ過され、ここで、造影剤は樹脂に残留すると共に、アセトニトリルなどの他の構成成分および/または他の溶剤または構成成分は溶離を介して除去される。C-18樹脂は、アスコルビン酸またはその塩の溶液でさらに洗浄され、濾液は廃棄され得る。精製された造影剤を採取するために、C-18樹脂はエタノールなどの溶剤で洗浄され、得られる溶液が、任意により、本明細書に記載のとおりアスコルビン酸溶液またはその塩でさらに希釈される。

#### 【0328】

任意により、採取された生成物は、アスコルビン酸またはその塩などの1種以上の安定化剤と組み合わせられる。例えば、精製された造影剤を含む溶液は、アスコルビン酸またはその塩の溶液でさらに希釈され得る。本明細書に記載されているとおり、配合物は、カセットを備える自動化反応システムを介して調製され得る。

10

#### 【0329】

いくつかの場合において、造影剤生成物を含む溶液は、無菌生成物バイアルに滅菌ろ過され得る（例えば、13mm径、Millipore, Millex PVDF 0.22µm滅菌フィルタを使用）。造影剤（または他の構成成分）はすべて使用前にセプタムを介して無菌的に挿入され得るために、無菌生成物バイアルは、生成プロセス中には開封されない商業的に入手可能である滅菌済ユニットであり得る。当業者は、0.22µm孔径のメンブラン通気フィルタおよび品質管理サンプル採取用シリンジを備える市販されている滅菌済ユニットを含む、好適なバイアルおよび生成構成部分を選択することが可能であろう。

20

#### 【0330】

無菌ろ過の後に、個別の投与量がシリンジに充填され、ラベルが付され、および、臨床サイトに輸送され得る。投薬技術、キット、カセット、造影剤の合成のための方法およびシステム（例えば自動化反応システム）、および、テスト手法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、生成物は3または5mLシリンジに分取され、配送のためにラベルが付される。ラベルは放射性医薬局で準備され、シリンジシールドおよび輸送容器に貼付され得る。臨床サイトにおける記録のために、追加のラベルを輸送容器に付してもよい。

#### 【0331】

30

#### F. 造影剤の使用

他の態様において、本発明は、本明細書に記載の造影剤を含む組成物または配合物を、注射、点滴またはいずれかの他の投与方法により被験者に投与するステップ、および、被験者の関心領域を造影するステップを含む被験者の造影方法を含む造影方法を提供する。関心領域としては、これらに限定されないが、心臓、心臓の一部、心血管系、心臓血管、血管（例えば、動脈および/または静脈）、脳、脾臓、副腎、他の器官および腫瘍が挙げられ得る。

#### 【0332】

いくつかの実施形態において、本開示の方法は、(a)本明細書に記載の造影剤を含む組成物を被験者に投与するステップ、および、(b)被験者の少なくとも一部の少なくとも1つの画像を撮像するステップを含む。いくつかの場合において、撮像ステップは、被験者の少なくとも一部における造影剤の分布を可視化するための陽電子放出断層撮影（PET）を利用する。当業者によって理解されるであろうとおり、本開示の方法を用いる造影は、被験者の全身造影、または、対象である被験者の特定の身体領域、器官または組織の造影を含み得る。例えば、被験者が、心筋虚血を有していることが分かっているか、または、有していることが疑われる場合、本開示の方法は、被験者の心臓の造影に用いられ得る。いくつかの実施形態において、造影は、心臓に限定されていてもよく、または、心臓およびその関連する脈管構造を含んでいてもよい。

40

#### 【0333】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤は交感神経系（SNS）の特定

50

の態様の監視および/または査定に用いられる。SNSは、正常な心臓制御、ならびに/または、心不全の発症および/もしくは進行の病因に関連している。一般に、心筋発作(例えば、心筋梗塞、弁逆流、高血圧)後は、十分な心拍出量の維持を補助するためにSNSの代償性活性化が誘導される。心臓SNSの持続性の亢進は、心臓におけるノルエピネフリン(NE)の遊離を高め、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体のダウンレギュレーション、および/または、NETransporter(NET)のダウンレギュレーションを生じさせる可能性があり、これはNEの溢流をもたらす可能性がある。高レベルのNEは、心筋細胞の肥大、線維芽細胞の活性化、コラーゲンの沈着、および/または、筋細胞のアポトーシスに起因する可能性があり、これは、心室再構築および/または不整脈の誘発をもたらす可能性がある。

10

**【0334】**

いくつかの実施形態において、被験者における神経伝達物質、ならびに、神経伝達物質に関連する一定のパラメータの変化および/または存在のアセスメントは、心イベントに対するフィードバックをもたらす。例えば、被験者におけるNETのアセスメントは、心イベントおよび/またはNEへの心臓曝露に関連するフィードバックをもたらすために用いられることが可能である。いくつかの場合において、神経伝達物質はNE以外のモノアミンである。

**【0335】**

いくつかの実施形態において、神経伝達物質はNEである。NETを標的とする造影剤の利用は、NETの位置、濃度、密度および/または分布の造影を可能とし、ならびに、例えば、被験者または被験者の領域において第1のNET画像を取得し;被験者または被験者の領域のその後のNET画像を入手し、第1の画像およびその後の画像を比較することによる、経時的なNETの変化の検出にも用いられることが可能である。画像間の差異が、被験者または被験者の領域におけるNETの状態の変化に係る情報をもたらすことが可能である。経時的なNETパラメータ(例えば、位置、密度、濃度および/または分布)の変化が、査定され、疾患の発症、進行および/または回帰と関連付けられ得る。いくつかの実施形態において、方法は、投与量の薬学的に許容可能な組成物を被験者に投与するステップ、ならびに、被験者の一部分の少なくとも1つの画像であって、被験者におけるNETのアセスメントおよび/または検出を許容する画像を取得するステップを含む。いくつかの場合において、検出は、NETレベル(例えば濃度)の検出、NETの密度の検出、NET機能の検出、および/または、NETの局在化の検出を含む。

20

30

**【0336】**

いくつかの実施形態においては、NETにおける変化(例えば、密度、局在化、濃度、機能)を用いて、状態、疾患および/または障害の存在および/または不在を査定し得る。例えば、いくつかの場合においては、NETにおける変化を用いて、被験者における心臓交換神経支配および/または心筋交換神経機能を査定し得る。例えば、被験者の少なくとも一部分(例えば心臓)におけるNET濃度の増減は、被験者のその一部分における心臓交換神経支配の徴候であり得る。いくつかの場合において、NET機能傷害を患う被験者は、心不全および/または迅速な心筋再構成と関連付けられる。

40

**【0337】**

いくつかの実施形態において、NETを標的とする造影剤はまた、組織に局所化された血流の観察、推定および/または定量化に用いられ得る。より具体的には、心筋層において観察される造影剤(または放射活性)のレベルが、正常値と比して低下するか、または、閾値未満に低下する場合があります。このシグナルの低下には種々の要因があり得るが、その一つは、心筋層への血流および心筋層中の血流であり得る。要因を判定するために、被験者は、血流の検出に好適な異なる造影剤および/または異なる造影モダリティを用いて造影され得る。異なる方法を用いて得た画像を比較することにより、NETを標的とする造影剤からのシグナルの低減または不在が、NETレベル、活性等の差異ではなく血流に起因するものであるかどうかを明らかにすることが可能である。本発明の他の実施形態において、心筋層は、心臓への造影剤の移動を観察するために、例えば造影剤の投与後

50

直ぐに、連続して造影されてもよい。このような連続した画像は、心臓を介した血流に関する情報をもたらすはずである。その後の画像もまた得られ、これらは、心臓に出入りする血流、ならびに、心臓における血液の保持のより定常的な状態を明らかにする。このように、全体的、局所的または領域的な血流の変化は、上述のとおり、NETの密度、局在化、濃度および機能における局所的または領域的な変化から識別され得る。

【0338】

いくつかの実施形態においては、NETを標的とする造影剤を用いて、NETを変性させる治療薬および/または処置の能力が査定される。例えば、造影剤を投与した被験者から治療前に撮影した画像を、被験者の治療処置後に同一の被験者から撮影した画像と比較して、被験者に対するNETの位置、濃度および/または密度にその処置が影響を与えたかを判定することが可能である。同様に、異なる時間および/または処置の前後での画像を用いて、経時的な、および/または、処置に伴う被験者におけるNETの変化を検出することが可能である。

10

【0339】

NETを標的とする造影剤の投与後に、いくつかの態様においては、全体画像（例えば全体NET画像）が撮影され、および、本発明の他の態様においては、領域画像（例えばNET領域画像）が撮影されるが、全体画像は、すべてまたは実質的にすべての器官（例えば、心臓、腎臓、膵臓）の1つの画像であり、領域画像は、器官の一部分のみの1つの画像である。画像は、PETシステム、SPECTシステムまたはいずれかの他の好適な造影システムなどの画像収集システムを用いて撮影可能である。

20

【0340】

いくつかの実施形態において、画像は単一の時間間隔で撮影され得、他の実施形態においては、画像は、投与時もしくはその後の時間のいずれかで開始される同一もしくは異なる撮影時間の一連の画像として撮影され得る。

【0341】

いくつかの実施形態において、造影剤は心臓神経支配の造影に用いられ得る。いくつかの実施形態において、心臓神経支配を造影するための薬剤が、心不全の査定において利用され得る。特定の実施形態において、この方法は被験者における心不全進行の査定を含み、ここで、査定は、処置計画の効果の判定を含み得る。いくつかの場合において、処置計画は遮断薬を含み得る。他の事例において、処置は、ペースメーカーの移植または植込み型除細動器（ICD）を必要とし得る。特定の実施形態において、心臓神経支配を造影するための薬剤は、心不全疾病進行に係る時間経過の予測に有用であり得る。

30

【0342】

いくつかの実施形態において、疾患もしくは状態を診断する方法またはその診断を補助する方法、疾患もしくは状態の処置の効力を査定する方法、または、交換神経支配を変化させる心血管系疾患または状態が既知であるかその疑いのある被験者を造影する方法が提供されている。心血管系疾患は、心臓もしくは他の器官、または、血管系により供給される組織の疾患のいずれかであることが可能である。血管系は、冠動脈、および、末梢血管系および脳に供給するすべての末梢動脈、ならびに、静脈、細動脈、細静脈および毛細血管を含む。一定の事例においては、心臓神経支配の異常は、病態生理学において突発性の心臓死、うっ血性心不全、糖尿病性自律神経障害、心筋虚血および心臓不整脈を含む多くの心臓疾患と関連づけられているため、心臓神経支配を試験し得る。心臓の心血管系疾患の他の非限定的な例としては、冠動脈疾患、心筋梗塞、心筋虚血、狭心症、うっ血性心不全、心筋症（先天性または後天性）、不整脈または弁膜性心疾患などの疾患が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示の方法は、心臓神経支配の監視および計測に有用である。例えば、本明細書に記載の方法は、心臓神経支配の在不在を判定することが可能である。心臓の状態は、疾患によるものではなく、例えば外傷性傷害、外科的傷害といった傷害からもたらされる損傷を含み得る。本明細書に記載の方法は、いくつかの実施形態において、心臓交換神経支配の全体的または領域的な変化の判定に用いられることが可能である。

40

50

## 【0343】

いくつかの場合において、本明細書に記載される造影剤が投与され得る被験者は、心臓神経支配の異常に関連する疾患または状態を疑わせる徴候または症状を有していてもよい。いくつかの場合において、造影剤の使用は、被験者が疾患の高いリスク下にあることを示す、早期または前疾患状態の診断に用いられることが可能である。本明細書に記載の造影方法は、心臓神経支配の異常に関連する疾患または状態を有していると既に診断された被験者において、または、このような疾患または状態の履歴または診断を有していない被験者において心臓神経支配を検出するために用いられ得る。他の事例において、これらの方法は、心臓神経支配の異常に関連する疾患または状態を診断するための、または、この診断を補助するための計測値を得るために用いられ得る。いくつかの事例において、被験者は、心臓神経支配の異常に関連する疾患または状態に対する薬物治療を既に受けていてもよく、一方で、他の事例において、被験者は、心臓神経支配の異常に関連する疾患または状態に対する既存の治療を受けていなくてもよい。いくつかの実施形態において、この方法は、疾患または状態に対する処置の効力を査定するために用いられ得る。例えば、心臓は、被験者の心臓に影響を及ぼす状態の処置の前、その最中および/またはその後に本明細書に記載のコントラスト剤/造影剤を用いて可視化することが可能である。このような可視化は、疾患または状態を査定するため、および、例えば治療、手術、投薬といった被験者に対する処置レジメンの選択を補助するために用いられ得る。

10

## 【0344】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤は、被験者における腫瘍の存在または不在を判定するために利用される。いくつかの実施形態において、腫瘍はNET発現腫瘍である。いくつかの実施形態において、本発明の造影剤は、被験者における腫瘍の治療に対する応答を判定するために利用される。腫瘍の存在を反対する方法および/または被験者における腫瘍の治療に対する応答を判定する方法は、被験者の造影方法について記載のものと同一もしくは同様の方法に従うことが可能である。

20

## 【0345】

局所的除神経された心筋層は、正常な神経支配領域に匹敵する有効不応期(ERP)を示すが、NE誘起ERP短縮に対する高い感受性、または、高いERPであるがNE誘起ERP短縮に対する同様の感受性を伴い得る。加えて、交感神経支配の不均一性は、心臓の異常な電気生理学をもたらし得、また、抗不整脈薬などの心臓イオンチャネル導電率と相互作用する薬物に対する感受性を高め得る。いくつかの場合において、被験者における心臓除神経の存在は、電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤処置に対する被験者の感受性および/または心臓リスクを高め得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤は、例えば電気生理学的変化を誘起する抗不整脈剤を含む抗不整脈剤処置に対する高い心臓リスクを被験者が有するかを判定するために用いられ得る。例えば、いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤を用いて被験者から得られる画像は、抗不整脈剤の選択を補助するために用いられ得、および/または、心臓除神経の存在、不在および/または程度を判定することにより、被験者に投与される抗不整脈剤の適切な投与量の判定および/または投与量の調節(例えば、増減)を判定するために用いられ得る。心臓除神経が存在する場合、電気生理学的変化を誘起しない抗不整脈剤が投与され得、および/または、電気生理学的変化を誘起すると知られている抗不整脈剤の投与量が低減され得る。いくつかの実施形態において、電気生理学的変化はQT延長を含む。いくつかの実施形態において、抗不整脈剤の低投与量は、被験者を監視して、薬物の投与中および/またはその後に、抗不整脈剤の投与量に応じた電気生理学的変化の存在を判定もしくは査定する用量漸増法を介して判定し得る。

30

40

## 【0346】

心臓において電気生理学的変化を誘起する抗不整脈薬としては、例えば、イオンチャネル(例えば、カルシウム-、ナトリウム-またはカリウム-チャネル)を遮断することが知られている薬剤が挙げられる。このような薬剤の非限定的な例としては、これらに限定されないが、ドフェチリド、イブチリド、アミオダロン、ソタロールおよびドロネダロン

50

が挙げられる。本発明では、例えば心臓除神経が存在する場合を含むいくつかの事例におけるこれらの薬剤の低投与量の使用が予期される。

【0347】

心臓における電気生理学的変化を誘起しない、および/または、心臓における最低限の電気生理学的変化を誘起する抗不整脈薬としては、例えば、いくつかの - 遮断剤が挙げられる。このような薬剤の非限定的な例としては、これらに限定されないが、オプラノロール、エスモロール、チモロール、メトプロロール、アテノロールおよびビソプロロールが挙げられる。本発明では、例えば心臓除神経が存在する場合を含むいくつかの事例におけるこれらの薬剤の使用が予期される。

【0348】

抗不整脈剤の他の非限定的な例としては、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、リドカイン、フェニトイン、メキシレチン、トカイニド、フレカイニド、プロパフェノン、モリシジン、ベラパミル、ジルチアゼム、アデノシン、ジゴキシンおよび硫酸マグネシウムが挙げられる。本発明では、例えば心臓除神経が存在する場合を含むいくつかの事例におけるこれらの薬剤の低投与量の使用が予期される。

10

【0349】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤は、神経支配機能不全に関連する被験者の心臓リスクを判定するために用いられ得る。

【0350】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される造影剤（例えば、造影剤1）は、陽電子放出断層撮影（PET）、または、特にこれらに限定されないが、単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）造影を含む他の造影法と組み合わせられる造影剤として用いられる。いくつかの場合において、PET造影は、造影剤を被験者に投与した後の被験者における心臓交換神経細胞の造影において用いられ得る。例えば、造影剤が被験者に投与され、および、PETを用いて被験者が造影され得る。当業者には公知となるであろうとおり、PETは、一定期間にわたって、単一の被験者における一連の画像および計測値の入手を可能とする非侵襲性の技術である。用いられるPET造影は、公知のシステム、方法および/またはデバイスを用いて実施され得る。いくつかの実施形態において、PET造影は心臓造影システムを用いて実施される。心臓造影システムは、PET造影機能と；造影機能を駆動して、造影剤の被験者への投与の前、その最中、および/または、その後の被験者の少なくとも一関心部分のPET造影手法を実施するよう構成された制御ユニットとを備えていればよい。いくつかの場合において、制御ユニットは、PET造影手法が実施されるよう造影機能を駆動するよう構成されている。制御ユニットは、コンピュータシステムおよび/またはソフトウェアを備えていてもよい。このような事例において、コンピュータシステムは、画像を取得および/または解析するための要求された方法を実行するようプログラムまたは構成されていればよい。さらに、システムは、機器により読み取り可能であるデータ保存装置を備えていてもよく、これにより、機器により実行可能な1セットの命令が具体化されて画像を取得および/または解析するための要求された方法が実施されてもよい。

20

30

【0351】

造影システム（例えば、心臓造影システム）およびその構成部分は、当業者に公知であろう。多くの造影システムおよび構成部分（例えば、カメラ、画像解析用ソフトウェア）が公知であると共に市販されており、例えばSiemens Biograph-64スキャナ、もしくは、造影に好適な他のスキャナが挙げられる。いくつかの実施形態において、画像データはリスト方式で撮影され、このようなリストデータを用いて静止画像、動画像または同期画像を生成し得る。画像の取得に適切な期間は当業者によって判定されることが可能であると共に、心臓造影システム、造影剤（例えば、投与される量、造影剤の組成、被験者のパラメータ、関心領域）に応じて様々であり得る。本明細書において用いられるところ、「画像を取得する期間」または「撮像期間」は、単一の連続した画像を得るための時間であり得、および/または、1つ以上の個々の独立した画像を得る間の期間

40

50

であり得る。それ故、画像撮影時間は、被験者の1つ以上の領域の1つ以上の画像が撮影される間の時間であることが可能である。

【0352】

本明細書において用いられるところ、「リスト方式」という用語は、技術分野における通常の意味を有している。PETに関して、リスト方式は、PET画像の生成に用いられるデータが初期に収集可能である形態である。リスト方式においては、併発するイベントの各々もしくはその一部（すなわち、検出されるフォトン対の一部の各々）が、イベントのリストへのエントリーを生成する。エントリーの各々は、特にこれらに限定されないが、どの検出器が関与しているか、検出されたフォトンのエネルギー、検出時間、および/または、心臓同期マークがあったかを含む種々の情報を含む。これらの情報は、検出器の対の各々に対するイベントのすべてまたは一部が加算されるリビンギおよび/またはヒストグラム化プロセス、これに続く、得られる一連の投影位置（例えば、各スライスについて、サイノグラム中の水平なラインの各々が所与の角度での併発に係る投影位置を表すサイノグラムの形態で）により、1つ以上の画像に転換されることが可能である。リストモードは、加算は撮影の最中に完了し、従って、生データのみがサイノグラムとされる「ヒストグラムモード」と対照的であり得る。いくつかの実施形態においては、ヒストグラムモードが採用され得る。

10

【0353】

2つ以上のタイプの造影剤が被験者に投与される実施形態において、第2の造影剤が被験者に投与され、続いて、少なくとも1つの第2の画像が撮像される。第2の造影剤は、第1の造影剤を投与してから、および/または、少なくとも1つの第1の画像を撮像してからいずれかの好適な時間が経過した後に被験者に投与され得る。いくつかの場合において、第1の造影剤の投与から第2の造影剤の投与までの時間は、約1分間～約48時間または約1時間～約48時間または約1分間～約24時間または約1時間～24時間または約10分間～約12時間または約30分間～約8時間または約30分間～約6時間または30分間～約3時間または約30分間～約2時間または約1時間～約6時間である。いくつかの場合において、第1の造影剤の投与から第2の造影剤の投与までの時間は、少なくとも約または約1分間、少なくとも約または約5分間、少なくとも約または約10分間、少なくとも約または約15分間、少なくとも約または約20分間、少なくとも約または約30分間、少なくとも約または約45分間、少なくとも約または約60分間、少なくとも約または約90分間、少なくとも約または約2時間、少なくとも約または約3時間、少なくとも約または約4時間、少なくとも約または約5時間、少なくとも約または約6時間、少なくとも約または約8時間、少なくとも約または約10時間、少なくとも約または約12時間、少なくとも約または約18時間、少なくとも約または約24時間以上である。

20

30

【0354】

当業者は、画像の撮像に係る好適な時間を認識しているであろう。いくつかの実施形態において、造影剤を被験者に投与した後の撮像時間は、約0秒間～約60分間、約1分間～約30分間、約5分間～約20分間、または、少なくとも約1分間、少なくとも約3分間、少なくとも約5分間、少なくとも約6分間、少なくとも約7分間、少なくとも約8分間、少なくとも約9分間、少なくとも約10分間、少なくとも約15分間、少なくとも約20分間、少なくとも約30分間、少なくとも約45分間、少なくとも約60分間、少なくとも約90分間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、少なくとも約5時間以上であり得る。いくつかの実施形態において、撮像時間は、造影剤の被験者への投与に先立って開始され得る。例えば、撮像時間は、造影剤の被験者への投与よりも、約10分間超、約5分間超、約4分間超、約3分間超、約2分間超、約1分間超または約0分間超に開始され得る。いくつかの実施形態において、造影は、造影時間にわたって連続的であり得、または、画像は、周期的なまたは同期での造影など、間隔を空けて撮像され得る。

40

【0355】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤はエタノール/アスコルビン酸

50



中において提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤は、エタノール、アスコルビン酸またはその塩（例えば、アスコルビン酸ナトリウムとして）および水を含む組成物として提供される。いくつかの場合において、組成物は、約20重量%未満のエタノール、約15重量%未満のエタノール、約10重量%未満のエタノール、約8重量%未満のエタノール、約6重量%未満のエタノール、約5重量%未満のエタノール、約4重量%未満のエタノール、約3重量%未満のエタノール、以下エタノールを含む。いくつかの場合において、組成物は、約100mg/mL未満、約75mg/mL未満、約60mg/mL未満、約50mg/mL未満、約40mg/mL未満、約30mg/mL未満、約20mg/mL未満、約10mg/mL未満、または、それ未満のアスコルビン酸もしくはその塩（例えば、アスコルビン酸ナトリウム）を水中に含む。造影剤の非限定的な例示的な配合物は、約5重量%のエタノールおよび約50mg/mLのアスコルビン酸を含む。当業者によって理解されるであろうとおり、アスコルビン酸の存在下では、画像の少なくとも一部は、造影剤のアスコルビン酸塩として呈され得る。

10

**【0356】**

本明細書に記載の造影剤を含む組成物の追加の成分は、被験者への投与形態に応じて選択され得る。本明細書に記載の薬理学的薬剤を所望の組織、細胞、器官または体液に効果的に送達する種々の投与形態が当業者に公知である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤は、当業者に既知の方法を用いて静脈内投与（例えば、静脈内ボラス注入）される。本明細書において用いられるところ、「被験者に投与される」投与量は、被験者の身体内に入る造影剤の量を意味する。

20

**【0357】**

いくつかの実施形態において、投与される造影剤の体積は、0～約3mL、約3mL～約5mLまたは約5mL～約10mLであり得る。

**【0358】**

いくつかの実施形態において、シリンジ、チューブ、針、または、被験者への造影剤の投与に用いられた他の器具中への造影剤の部分的な残留などの要因により、投与のために用意したシリンジまたは他の器具中に計量または測定する造影剤の量は、被験者に投与される投与量における量よりも多くしてもよい。いくつかの実施形態において、造影剤の注入に続いて、造影剤の投与に用いたものと同じのチューブ、針、ポート等を用いて、通常の生理食塩水が被験者にフラッシング注入される。

30

**【0359】**

フラッシングは、造影剤を投与した直後に、または、投与から約1分間、約2分間、約3分間、約5分間以下、または、それ以上後に実施され得る。いくつかの実施形態において、フラッシングは、0～10秒間、10秒～25秒間、または、25秒～60秒間実施され得る。

**【0360】**

フラッシング用の生理食塩水または他の薬剤の体積は、約5mL以下、約6mL、約7mL、約8mL、約9mL、約10mL、約15mL、約20mL以上であり得る。当業者により理解されるであろうとおり、シリンジまたは他の容器を用いて造影剤が投与される実施形態において、被験者に投与される造影剤の実際の量は、容器中に残留している造影剤に対して補正され得る。例えば、容器中に、ならびに、容器から、および、被験者に造影剤を運んだチューブおよび針、または、送達機器中に残留している放射活性の量は、造影剤が被験者に投与された後に測定することが可能であり、開始時の放射活性の量と投与後に残留している量との差が、被験者に送達された量を示している。いくつかの場合において、容器または注入デバイス（例えば、カテーテル、シリンジ）は、造影剤が投与された後に溶液（例えば、生理食塩水溶液）ですすがれてもよい。

40

**【0361】**

注入用の本明細書に記載される造影剤の組成物は、注入シリンジ中に調製され得る。造影剤は、放射性医薬局（例えば、本明細書に記載の方法を用いて）および/またはPET生産センターにより調製されて、投与のために医療従事者に提供されてもよい。造影剤の

50

投与量は、実際上の投与量体積を達成するために必要な場合には、生理食塩水で希釈されてもよい（例えば、本明細書に記載のとおり）。例えば、造影剤の放射能濃度が過剰に高く、被験者に対する適切な投与量のために約0.1 mLしか必要とされない場合、約0.5 mL～約6 mL以上の投与用の造影剤溶液をシリンジが含有するよう、溶液を例えば無菌生理食塩水で希釈することが可能である。いくつかの実施形態において、造影剤に対する注人体積は、約0.5～約5 mL、約1～約4 mL、約2～約3 mL、少なくとも約0.5 mL、約1 mL、約2 mL、約3 mL、約4 mL、約5 mL、約6 mL、約7 mL、約8 mL、約9 mL、約10 mL以上である。当業者は、どのようにして造影剤を希釈して、投与のための投与量体積を十分にもたらすかを認識しているであろう。いくつかの態様において、造影剤は、バイアル、ボトルまたはシリンジなどの容器中に提供されると共に、必要に応じて、投与用のシリンジなどの好適な容器中に移されてもよい。

10

**【0362】**

本明細書に記載の造影剤を含む組成物の成分は、被験者への投与形態に応じて選択され得る。所望の組織、細胞、器官または体液に本明細書に記載の造影剤を効果的に送達する種々の投与形態は当業者に公知であろう。いくつかの実施形態において、造影剤は、当業者に既知の方法を用いて静脈内投与（例えば、静脈内ボラス注入）される。

**【0363】**

投与される造影剤の有用な投与量および特定の投与形態は、本明細書に記載のとおり、および、当業者に容易に明らかになるであろうとおり、年齢、体重および特定の被造影領域、ならびに、用いられる特定の造影剤、予期される診断上の使用、および、例えば懸濁液、エマルジョン、微小球、リポソーム等といった配合物の形態などの要因に応じてさまざまであろう。

20

**【0364】**

用量試験に基づいて、被験者に投与される望ましい最大線量は本明細書に記載の造影剤の量の判定に基づいていればよく、これは、当業者によって理解されるであろうとおり、危険臓器（例えば、膀胱）への約5 remおよび/または約1 rem実効線量（ED）以下に放射線量を限定する。2種以上の造影剤が被験者に投与される実施形態において、被験者に投与される望ましい最大線量は、第1の造影剤の量および/または第2の造影剤の量の判定に基づいていればよく、これは、危険臓器（例えば膀胱）への約5 remおよび/または約1 rem実効線量（ED）以下に総放射線量を限定する。いくつかの実施形態において、造影剤の望ましい線量は、約10分間以下、約30分間以下、約1時間以下、約2時間以下、約6時間以下、約12時間以下、約24時間以下または約48時間以下の時間にわたって、約50 mCi以下、約40 mCi以下、約30 mCi以下、約20 mCi以下、約15 mCi以下、約14 mCi以下、約13 mCi以下、約12 mCi以下、約11 mCi以下または約10 mCi以下であり得る。いくつかの実施形態において、1回の処置または1日に投与される各造影剤の線量は、約1 mCi、約2 mCi、約3 mCi、約4 mCi、約5 mCi、約6 mCi、約7 mCi、約8 mCi、約9 mCi、約10 mCi、約11 mCi、約12 mCi、約13 mCi、約14 mCiまたはこれらにおけるいずれかの範囲である。

30

**【0365】**

いくつかの実施形態において、試験はまた、当業者に公知である方法を用いて組織血流に特化された薬剤を用いて行われ得る。次いで、これらの試験からの画像を用いて、全体的、局所的または局部的血流の変化によるものに起因するNETの変化による画像中に見られる異常を区別し得る。

40

**【0366】****G. 灌流および神経支配ミスマッチの査定方法**

いくつかの実施形態においては、例えばヒト被験者といった被験者の一部における灌流および神経支配ミスマッチを査定する方法および組成物が提供されている。いくつかの実施形態において、方法および組成物は、組織発作後の被験者における灌流および神経支配ミスマッチを査定するために利用され得る。いくつかの実施形態において、組織発作は、

50

例えば心筋梗塞といった心臓発作である。いくつかの実施形態において、灌流／神経支配ミスマッチについて査定される被験者の一部は、心臓または心臓の一部である。他の関心領域は、これらに限定されないが、心血管系、心臓血管、血管（例えば、動脈および／または静脈）、脳、膵臓、副腎、他の器官および腫瘍を含み得る。

【0367】

いくつかの実施形態において、この方法は、被験者に第1の造影剤を投与するステップ、および、被験者の一部の少なくとも1つの第1の画像を撮像するステップを含む。次いで、第2の造影剤が被験者に投与され、および、被験者の同一の部分の少なくとも1つの第2の画像が撮像される。いくつかの実施形態において、第1の造影剤は灌流（例えば、心臓灌流）を造影するために採用され、第2の造影剤は神経支配（例えば、心臓神経支配）を造影するために採用される。他の実施形態において、第1の造影剤は神経支配を造影するために採用され、第2の造影剤は灌流を造影するために採用される。灌流および神経支配のミスマッチ領域は、第1の画像および第2の画像に少なくとも部分的に基づいている。神経支配または灌流の造影に用いられ得る造影剤は当業者に公知であり、また、本明細書に記載されている（例えば、セクションG1およびG2を参照のこと）。

10

【0368】

いくつかの実施形態において、被験者の一部における灌流および神経支配の局所的ミスマッチは、被験者の一部（例えば、心臓）における第1の造影剤の取込み対第2の造影剤の取込みの差異を判定することにより判定され得る。非限定的な例として、第1の造影剤は、灌流（例えば、心臓灌流）の造影に利用される造影剤であり得る。従って、第1の造影剤の取込みを示す少なくとも1つの第1の画像中の領域は、灌流が存在している領域である。第2の造影剤は、神経支配（例えば、心臓神経支配）の造影に利用される造影剤であり得る。第2の造影剤の取込みを示す少なくとも1つの第2の画像中の領域は、神経支配が存在している領域である。第1の画像と第2の画像との間の取込領域の差異は、灌流が存在している（例えば、第1の造影剤の取込みによって示される）が、神経支配が低減しているかまたは神経支配が存在しない（例えば、第2の造影剤の取込みの欠如またはその低減によって示される）領域である。

20

【0369】

一般に、ミスマッチは、被験者の一部における神経支配レベルおよび灌流レベルの観察される差異である。本発明に従って判定される神経支配と灌流領域との間のミスマッチは、いずれかの好適な技術を用いて明確化されるか、または、定量化され得る。いくつかの実施形態において、第1の造影剤の取込みと第2の造影剤の取込みとの間の差異は、被験者の一部における欠陥サイズの割合として表記され得る。例えば、被験者の一部が心臓または心臓の一部である実施形態において、第1の造影剤の取込みと第2の造影剤の取込みとの間の差異は左心室（LV）中の欠陥サイズの割合として表記され得る。いくつかの場合において、第1の造影剤の取込みと第2の造影剤の取込みとの間の差異は比として表記され得る。いくつかの実施形態において、ミスマッチは、画像のポラーマップを用いて判定および／または定量化され得る。いくつかの実施形態において、灌流および／または神経支配に係る欠陥領域は、被験者の一部において、灌流および／または神経支配が灌流および／または神経支配最大値の50%未満である領域として定義され得る。いくつかの実施形態において、ミスマッチは、神経支配欠陥から灌流欠陥を差し引くことにより、または、灌流領域と神経支配領域との間の差異を定量化することにより判定され得る。いくつかの実施形態において、ミスマッチは、ソフトウェア（例えば、MunichHeart（商標）；例えば、Nekolla et al., Eur J Nucl Med 1998; 25(9): 1313-21; Haas et al., J Am Coll Cardiol 1997; 30(7): 1693-700; Nekolla et al., J Nucl Med 1999; 40(5): 5P; Hattori, et al., Europ. J. Nucl. Med. 2001; 28: 221-229; Klein et al., Circulation 105: 162-167 (2002); Ibrahim et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 6;

30

40

50

39(5):864-70を参照のこと)を用いて判定され得る。

【0370】

当業者は、例えばヒト被験者被験者を造影するための好適な方法および技術を認識し得る。いくつかの実施形態において、造影方法は、(a)被験者に造影剤を含む組成物を投与するステップ、および、(b)被験者の少なくとも一部の少なくとも1つの画像を撮像するステップを含む。いくつかの場合において、画像を撮像するステップでは、被験者の少なくとも一部における造影剤の分布を可視化するために陽電子放出断層撮影(PET)が利用される。当業者によって理解されるであろうとおり、造影方法は、被験者の全身造影、または、対象である被験者の特定の身体領域、器官または組織の造影を含み得る。例えば、被験者が、心臓発作(例えば心筋梗塞)を有していることが分かっているか、または、有していることが疑われる場合、本開示の方法は、被験者の心臓の造影に用いられ得る。いくつかの実施形態において、造影は、心臓に限定されていてもよく、または、心臓およびその関連する脈管構造を含んでいてもよい。関心領域としては、これらに限定されないが、心臓、心臓の一部、心血管系、心臓血管、血管(例えば、動脈および/または静脈)、脳、脾臓、副腎、他の器官、腫瘍および他の血管新生化軟部組織が挙げられ得る。特定の関心領域は、心臓または心臓の一部である。

10

【0371】

いくつかの実施形態において、ミスマッチは組織発作後に被験者において判定される。このような実施形態において、造影される被験者の一部は、組織発作が持続している、および/または、組織発作を罹患したことがある被験者の一部であり得る。いくつかの実施形態において、組織発作は、組織の除神経をもたらす発作である。いくつかの実施形態において、組織発作は、灌流欠陥および/または組織の除神経をもたらす発作である。いくつかの実施形態において、組織発作は、灌流欠陥および組織の除神経をもたらす発作である。いくつかの実施形態において、組織発作は心臓発作である。いくつかの実施形態において、心臓発作は、心筋梗塞、うっ血性心不全、糖尿病性自律神経障害、心筋虚血および心臓不整脈である。当業者は、例えば、交感神経支配された組織を含む神経支配欠陥を有し得る他の組織を認識することとなる。いくつかの場合において、この組織は、NETを発現する組織である。NETを発現する組織の非限定的な例としては、脾臓、副腎、甲状腺および腫瘍(例えば、神経内分泌腫瘍、褐色細胞腫)が挙げられる。組織発作の非限定的な例としては、組織に影響を及ぼす疾病(例えば、自己免疫疾病(例えばグレーブス病)、糖尿病、甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下症、急性脾臓炎等)、組織における腫瘍、および/または、組織の外傷(例えば鈍的外傷、医原性損傷)が挙げられる。以下の考察の大部分は、心臓もしくは心臓の一部、および/または、心臓発作(例えば心筋梗塞)を含む組織発作に焦点をおいているが、これはいかなる限定をも意味するものではなく、本発明は、身体の他の組織および領域におけるミスマッチの造影および査定を予期しており、当業者は、本明細書における教示を他の組織および/または組織発作に適用することが可能であることが理解されるべきである。

20

30

【0372】

神経支配と灌流との間のミスマッチは、いずれかの好適な時点で判定され得る。いくつかの実施形態において、ミスマッチは、組織発作(例えば、心筋梗塞)後の単一の時点で判定される。いくつかの場合において、ミスマッチは、組織発作が生じた時点に近い時点で判定される。理論に束縛されることは望まないが、組織発作が生じた時点に近い時点でミスマッチを判定することにより、組織は経時的に神経再支配され得るために、被験者に対する処置および/または診断をより良好に検出し得る。いくつかの場合において、ミスマッチの差異は、組織発作から、約6ヶ月、約5ヶ月、約4ヶ月、約3ヶ月、約2ヶ月、約1ヶ月、約4週間、約3週間、約2週間、約1週間、約7日間、約6日間、約5日間、約4日間、約3日間、約2日間、約1日間、約24時間、約20時間、約18時間、約16時間、約14時間、約12時間、約10時間、約8時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約50分間、約40分間、約30分間、約20分間、約10分間、約5分間、約4分間、約3分間、約2分間または約1分間の間に判定され

40

50

る。いくつかの場合において、ミスマッチは組織発作から4週間以内に判定される。いくつかの場合において、ミスマッチは、組織発作から、約1週間～約6ヶ月、約1週間～約5ヶ月、約1週間～約4ヶ月、約1週間～約3ヶ月、約1週間～約2ヶ月、約1週間～約1ヶ月、約1週間～約4週間、約2週間～約2ヶ月、約2週間～約6週間または約2週間～約4週間の間に判定される。

#### 【0373】

他の実施形態において、ミスマッチは、組織発作（例えば、心筋梗塞）後の複数の時点で判定され得る。いくつかの場合において、経時的なミスマッチにおける変化は、組織発作後の処置および/または診断の方針の判定に有用であり得る。いくつかの場合において、経時的なミスマッチの変化または変化の欠如は、それぞれ、被験者に施される処置の方針の効果または効果の欠如を示し得る。例えば、経時的なミスマッチ領域の低減は組織の再神経支配を示し得、それ故、処置の方針が有効であり得ることを示し得る。他の例として、経時的なミスマッチ領域における変化の欠如は、組織の再神経支配の欠如を示し得、それ故、被験者に行われている処置の方針は有効ではないか、および/または、処置の他の方針が許可され得るか、および/または、処置が継続されるべきである。ミスマッチの領域は、組織発作（例えば心筋梗塞）から約4週間、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、約1年間、約2年間、約3年間、約4年間または約5年間以内に2回、3回、4回、5回、6回、8回、10回または12回判定され得る。ミスマッチは、定期的または不定期に監視され得る。

10

20

#### 【0374】

いくつかの実施形態においては、疾病もしくは状態の診断方法もしくは診断の補助方法、疾病もしくは状態の処置の効力を査定する方法、または、交感神経支配が変化する心血管系疾病または状態であることが既知であるか疑われる被験者を造影する方法が提供されている。心血管系疾病は、心臓、または、血管系により供給される他の器官もしくは組織のいずれかの疾病であることが可能である。血管系は、冠動脈、および、末梢血管系を供給するすべての末梢動脈、ならびに、静脈、細動脈、細静脈および毛細血管を含む。心臓神経支配および心臓灌流が試験される場合、心臓神経支配および灌流における差異が、心臓突然死、うっ血性心不全、糖尿病性自律神経障害、心筋虚血および心臓不整脈を含む多くの心臓疾病の病態生理学に関連し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に開示の方法は、心臓神経支配と灌流との間のミスマッチの監視および計測に有用である。本明細書に記載の方法は、心臓神経支配と灌流との間の差異における全体的または局所的な変化を判定するためにいくつかの実施形態において用いられることが可能である。

30

#### 【0375】

いくつかの場合において、本明細書に記載の造影剤が投与される被験者は、神経支配および灌流におけるミスマッチに関連する疾病または状態を示唆する徴候または症状を有する。本明細書に記載の造影方法は、神経支配および灌流におけるミスマッチに関連する疾病または状態を有しているとすでに診断された被験者における、または、このような疾病または状態の病歴または診断を有さない被験者における神経支配および/または灌流を検出するために用いられ得る。他の事例において、この方法は、神経支配および灌流におけるミスマッチに関連する疾病または状態を診断する、または、その診断を補助する測定のために用いられる。いくつかの事例において、被験者は、神経支配および灌流におけるミスマッチに関連する疾病または状態のための薬物治療をすでに受けているが、その一方で、他の事例においては、被験者は、神経支配および灌流におけるミスマッチに関連する疾病または状態のための本治療を受けない。いくつかの実施形態において、この方法は、疾病または状態に係る処置の効力を査定するために用いられる。例えば、心臓は、被験者の心臓に影響を及ぼしている状態の処置の前、最中および/またはその後本明細書に記載のコントラスト/造影剤を用いて可視化することが可能である。このような可視化は、疾病または状態を査定し、および、被験者に係る例えば治療、手術または投薬といった処置計画の選択を補助するために用いられ得る。

40

50

## 【0376】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の造影剤は、陽電子放出断層撮影（PET）と、または、特にこれらに限定されないが、単光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）造影を含む他の造影方法と組み合わせられて、造影剤として用いられる。いくつかの場合において、PET造影は、造影剤の被験者への投与後の被験者における神経支配および/または灌流造影で用いられる。例えば、造影剤が被験者に投与され、および、PETを用いて被験者において造影され得る。当業者に公知であろうとあり、PETは、経時的に単一の被験者における一連の画像および計測の取得を可能とする非侵襲性技術である。用いられるPET造影は、本明細書に記載の公知のシステム、方法および/またはデバイスを用いて行われ得る。いくつかの実施形態において、PET造影は、心臓造影システムを用いて実施される。心臓造影システムは、PET造影機能；ならびに、被験者への造影剤の投与の前、最中および/またはその後、被験者の関心部分でPET造影法が行われるように造影機能が駆動されるよう構成された制御ユニットを備えていればよい。いくつかの場合において、制御ユニットは、PET造影法が行われるように造影機能が駆動されるよう構成されている。制御ユニットは、コンピュータシステムおよび/またはソフトウェアを備え得る。このような事例において、コンピュータシステムは、画像を撮像および/または分析するために要求されたメソッドを実行するようプログラムまたは構成されていればよい。さらに、システムは、画像を撮像および/または分析する要求されたメソッドを実施するためにマシンにより実行可能である一連の命令を包含する、マシンにより読み取り可能なデータ保管装置を備え得る。

10

20

## 【0377】

## G1. 灌流造影剤

本発明のいくつかの実施形態は灌流を造影するための造影剤（例えば心臓灌流）を含む。当業者は、灌流を造影可能である造影剤を認識するであろう。

## 【0378】

いくつかの実施形態において、灌流（例えば心臓灌流）を造影するための造影剤は複合体1抑制剤であり得る。複合体1（「MC-1」）は、46の異種サブユニットの膜結合性タンパク質複合体である。この酵素複合体は、哺乳類のミトコンドリアにおける呼吸鎖を構成する3種のエネルギー変換複合体の1種である。このNADH-ユビキノ酸化還元酵素は、呼吸鎖を移動する電子のほとんどの進入点であり、最終的に酸素による水への還元をもたらす（Q. Rev. Biophys. 1992, 25, 253-324）。ミトコンドリアは、大多数の真核細胞の細胞質ゾル中に分布している生体膜からなる小器官である。ミトコンドリアは、特に心筋組織中に高濃度で分布している。MC-1の抑制剤の例としては、デグエリン、ピエリシジンA、ユビシジン-3、ロリニアスタチン-1、ロリニアスタチン-2（プラタシン）、カプサイシン、ピリダベン、フェンピロキシメート、アマタール、MPP+、キノリンおよびキノロンが挙げられる（BBA 1998, 1364, 222-235）。ミトコンドリアの正常な機能を妨げることによって、ミトコンドリア中、従って、ミトコンドリアを多く含む心筋組織中に一定の化合物を有利に濃縮させることが可能であることが研究により示されている。造影成分（例えば、 $^{18}\text{F}$ ）を含む化合物は化合物のこのような蓄積の判定に有用であることが可能であり、灌流の造影に有用であり得る。従って、いくつかの実施形態において、灌流（例えば心臓灌流）を造影するための造影剤は、電子移動鎖のミトコンドリア複合体Iに高い親和性をもって結合する（例えば、造影剤は、心筋層における高密度のミトコンドリアのために心臓への選択的な取込みを示し得る）。

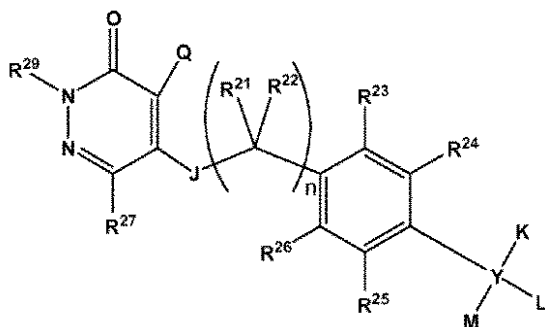
30

40

## 【0379】

いくつかの実施形態において、灌流を造影するための造影剤は、式：

## 【化 2 5 9】



10

(式中：

Jは、N( $R^{28}$ )、S、O、C(=O)、C(=O)O、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、結合およびC(=O)N( $R^{27}$ )からなる群から選択され；

存在する場合、Kは、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択され；

存在する場合、Lは、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択され；

20

Mは、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリールおよび造影成分からなる群から選択されるか；または

LおよびMは、これが結合している原子と一緒に、3員、4員、5員または6員炭素環を形成していてもよく；

Qはハロまたはハロアルキルであり；

nは0、1、2または3であり；

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、独立して、水素、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよび造影成分から選択され；

30

$R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよび造影成分から独立して選択され；

$R^{29}$ は、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり；ならびに

Yは、結合、炭素および酸素からなる群から選択されるが；ただし、Yが結合である場合、KおよびLは不在であり、ならびに、Mは造影成分で任意により置換されているアリールおよび造影成分で任意により置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；ならびに、ただし、Yが酸素である場合、KおよびLは不在であり、ならびに、Mは水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよび造影成分で任意により置換されているヘテロアリールから選択される)

40

を有するが、ただし、少なくとも1つの造影成分が化合物中に存在する。いくつかの実施形態において、造影成分は<sup>18</sup>Fである。

## 【0380】

いくつかの場合において、Jは、N( $R^{27}$ )、S、O、C(=O)、C(=O)O、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、結合またはC(=O)N( $R^{27}$ )から選択される。いくつかの場合において、存在する場合、Kは、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリール、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、

50

造影成分で任意により置換されているヘテロアリアルおよび造影成分から選択される。いくつかの場合において、存在する場合、Lは、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリアル、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリアルおよび造影成分から選択される。いくつかの場合において、Mは、水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリアル、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリアルおよび造影成分から選択される。いくつかの場合において、LおよびMは、これが結合している原子と一緒に、3員または4員炭素環を形成する。いくつかの場合において、Qは、ハロまたはハロアルキルである。いくつかの場合において、nは、0、1、2または3である。いくつかの場合において、R<sup>2 1</sup>、R<sup>2 2</sup>、R<sup>2 3</sup>、R<sup>2 4</sup>、R<sup>2 5</sup>、R<sup>2 6</sup>およびR<sup>2 7</sup>は、水素、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよび造影成分から独立して選択される。いくつかの場合においてR<sup>2 9</sup>は、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルである。いくつかの場合において、Yは、結合、炭素および酸素から選択されるが；ただし、Yが結合である場合、KおよびLは不在であり、および、Mは、アリアルおよびヘテロアリアルから選択され；ならびに、ただし、Yが酸素である場合、KおよびLは不在であり、および、Mは水素、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、アリアル、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよびヘテロアリアルから選択される。

10

20

## 【0381】

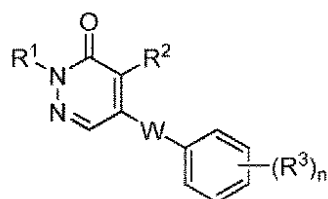
いくつかの場合において、Jは0である。いくつかの場合においてR<sup>2 9</sup>は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチルまたはt-ブチルであり、各々は、造影成分で任意により置換されていてもよい。特定の実施形態において、R<sup>2 9</sup>はt-ブチルである。いくつかの場合において、Qはクロロである。いくつかの場合において、R<sup>2 1</sup>、R<sup>2 2</sup>、R<sup>2 3</sup>、R<sup>2 4</sup>、R<sup>2 5</sup>、R<sup>2 6</sup>およびR<sup>2 7</sup>はすべて水素である。いくつかの場合において、Yは炭素であり、KおよびLは水素であり、ならびに、Mは、造影成分で任意により置換されているアルコシアルキル、造影成分で任意により置換されているアルキルオキシ、造影成分で任意により置換されているアリアル、造影成分で任意により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、造影成分で任意により置換されているヘテロアリアルまたは造影成分である。いくつかの場合において、Yは炭素であり、KおよびLは水素であり、ならびに、Mは造影成分で任意により置換されているアルキルオキシである。

30

## 【0382】

いくつかの実施形態において、灌流を造影するための造影剤は、式：

## 【化260】



40

(式中：

Wは、任意により置換されているアルキルまたはヘテロアルキルであり；

R<sup>1</sup>は、任意により置換されているアルキルであり；

R<sup>2</sup>は水素またはハライドであり；

各R<sup>3</sup>は同一であるかまたは異なっていることが可能であり、および、造影成分で任意により置換されているアルキルまたは造影成分で任意により置換されているヘテロアルキルであり；ならびに

50

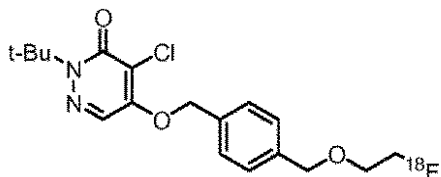


n は、1、2、3、4 または 5 である )  
を有する。

【0383】

いくつかの実施形態において、灌流（例えば心臓灌流）を造影するための造影剤は、構造：

【化261】



10

のものまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、本明細書において以降、「造影剤 2」と称される。

【0384】

当業者は、灌流（例えば心臓灌流）を造影するための他の好適な造影剤を認識しているであろう。例えば、灌流を造影するための好適な造影剤としては、これらに限定されないが、タリウム - 201、テクネチウム - 99mセスタミビ、テクネチウム - 99mテトロホスミン、ルビジウム - 82クロリド、酸素 - 15水および窒素 - 13アンモニアが挙げられる。いくつかの実施形態において、灌流を造影するための造影剤は、各々が参照により本明細書において援用されている、Casebier et al. による 2005 年 9 月 1 日に公開された国際公開第 2005/079391 号パンフレット；Radeke et al. による 2005 年 11 月 10 日に公開された国際公開第 2005/105159 号パンフレット、Cesati et al. による 2011 年 8 月 11 日に公開された国際公開第 2011/097649 号パンフレットに記載されているとおりである。

20

【0385】

## G2. 神経支配造影剤

本発明のいくつかの実施形態は、神経支配（例えば、心臓の神経支配）を造影するための造影剤を含む。当業者は、神経支配の造影が可能である造影剤を認識しているであろう。

30

【0386】

いくつかの実施形態において、神経支配を造影するための造影剤は、交感神経系（SNS）の特定の態様を監視および/または査定するために用いられる薬剤であり得る。SNS は、正常な心臓制御、ならびに/または、心不全の発症および/もしくは進行の病因に参与している。一般に、心筋発作（例えば、心筋梗塞、弁逆流、高血圧）後は、十分な心拍出量の維持を補助するために SNS の代償性活性化が誘導される。心臓 SNS の持続的な亢進は、心臓におけるノルエピネフリン（NE）の遊離を高め、 $\alpha$ 1 アドレナリン受容体のダウンレギュレーション、および/または、NE トランスポータ（NET）のダウンレギュレーションを生じさせる可能性があり、これは NE の溢流をもたらす可能性がある。高レベルの NE は、心筋細胞の肥大、線維芽細胞の活性化、コラーゲンの沈着、および/または、筋細胞のアポトーシスに起因する可能性があり、これは、心室再構築および/または不整脈の誘発をもたらす可能性がある。

40

【0387】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の神経支配を造影するための造影剤は、NET を標的とするかまたは結合するノルエピネフリン トランスポータ配位子として作用し得る。いくつかの実施形態において、これらの方法は、被験者における NET レベルの判定を含む NET を検出するステップを含み、ここで、判定するステップは、被験者または被験者の一部における NET のレベル、密度、機能および/または局在化を判定するステップを含み得る。特定の実施形態において、特定の理論によって束縛されることは望まないが、造影剤はノルエピネフリン トランスポータ（NET）に結合して、神経支配（例

50

えは心臓交感神経支配)またはNET活性の造影を可能とする。

【0388】

いくつかの実施形態において、心臓神経支配を造影するための薬剤は、心不全の査定において利用され得る。特定の実施形態において、これらの方法は被験者における心不全進行の査定を含み、ここで、査定は、処置計画の効果の判定を含み得る。いくつかの場合において、処置計画は遮断薬を含み得る。他の事例において、処置はペースメーカーまたは植込み型除細動器(ICD)の移植を必要とし得る。特定の実施形態において、心臓神経支配を造影するための薬剤は、心不全疾病進行に係る時間経過の予測に有用であり得る。

【0389】

NETを標的とする造影剤の投与の後に、いくつかの態様においては、全体的な画像(例えば、全体的なNET画像)が撮像され、および、他の態様においては、局所的な画像(例えば、局所的なNET画像)が撮像され、ここで、全体的な画像は、器官(例えば、心臓、腎臓、膵臓)のすべてまたは実質的にすべての画像であり、また、局所的な画像は器官の一部のみの画像である。いくつかの場合においては、NETの変化が、被験者における心臓交感神経支配および/または心筋交感神経機能の査定に用いられ得る。

10

【0390】

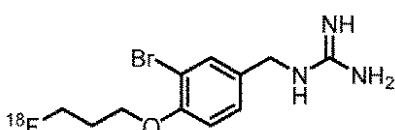
NETを標的とする造影剤の利用により、NETの位置、濃度、密度および/または分布の造影が可能となり、例えば、被験者もしくは被験者の領域における第1のNET画像を撮像し;被験者もしくは被験者の領域のその後のNET画像を得、ならびに、第1の画像およびその後の画像を比較することにより、NETの経時的な位置、濃度、密度および/または分布の変化を検出するために用いることが可能である。これらの画像間の差異により、被験者または被験者の領域におけるNET状態の変化に係る情報を得ることが可能である。経時的なNETパラメータの変化(例えば、位置、密度、濃度および/または分布)は、疾病の発症、進行および/または退縮に伴って査定および補正され得る。いくつかの場合において、検出は、NETのレベル(例えば濃度)の検出、NETの密度の検出、NET機能の検出、および/または、NETの局在化の検出を含む。

20

【0391】

いくつかの実施形態において、神経支配を造影するために利用される造影剤は、構造:

【化262】



30

を有するものまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、本明細書において以降、「造影剤1」と称される。いくつかの実施形態において、造影剤1はギ酸塩またはアスコルビン酸塩として提供される。

【0392】

いくつかの実施形態において、神経支配を造影するための化合物は、式(Ia):



(式中、

40

Arは、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式アリール;または、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり;

Lは、結合;置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキレン;置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルケニレン;置換もしくは非置換の環式もしくは非環式アルキニレン;または、置換もしくは非置換の環式もしくは非環式ヘテロ脂肪族であり;

R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の窒素含有部分であり;ならびに

R<sup>0</sup>は、ハロゲン、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリール、-OR<sup>A1</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>A1</sup>

50

、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-OC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=NR^{A2})R^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})OR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})SR^{A1}$ 、 $-SC(=NR^{A2})N(R^{A2})_2$ 、 $-C(=S)R^{A1}$ 、 $-C(=S)OR^{A1}$ 、 $-C(=S)SR^{A1}$ 、 $-C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-OC(=S)R^{A1}$ 、 $-OC(=S)OR^{A1}$ 、 $-OC(=S)SR^{A1}$ 、 $-OC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-NR^{A2}C(=S)R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}C(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-SC(=S)R^{A1}$ 、 $-SC(=S)OR^{A1}$ 、 $-SC(=S)SR^{A1}$ 、 $-SC(=S)N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A1}$ 、 $-SO_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A2}SO_2R^{A1}$ 、 $-SO_2N(R^{A2})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ または $-NO_2$ であり；

$R^{A1}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリールまたは任意により置換されているヘテロアリールであり；および、 $R^{A2}$ の各出現は、独立して、水素、任意により置換されているアルキル、任意により置換されているアルケニル、任意により置換されているアルキニル、任意により置換されているカルボシクリル、任意により置換されているヘテロシクリル、任意により置換されているアリール、任意により置換されているヘテロアリールもしくはアミノ保護基であるか、または、2つの $R^{A2}$ 基が結合して任意により置換されている複素環を形成しており；ならびに

$R^0$ または $R^1$ は、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分で置換されているか、または、キレート剤を介して $^{64}Cu$ 、 $^{89}Zr$ 、 $^{90m}Tc$ および $^{111}In$ からなる群から選択される造影成分と会合されているか、または、 $^{18}F$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{124}I$ および $^{131}I$ からなる群から選択される造影成分である)

を含むものまたはその塩であるとして提供される。

### 【0393】

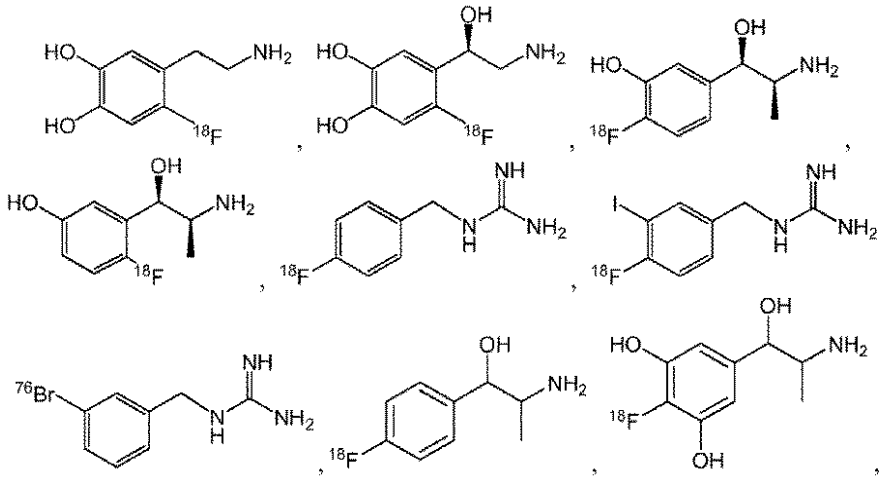
いくつかの実施形態において、神経支配を造影するための薬剤は、「造影剤」と題されたセクションAにおいて上記されている化合物を含む。いくつかの実施形態において、神経支配を造影するための薬剤は、式：

10

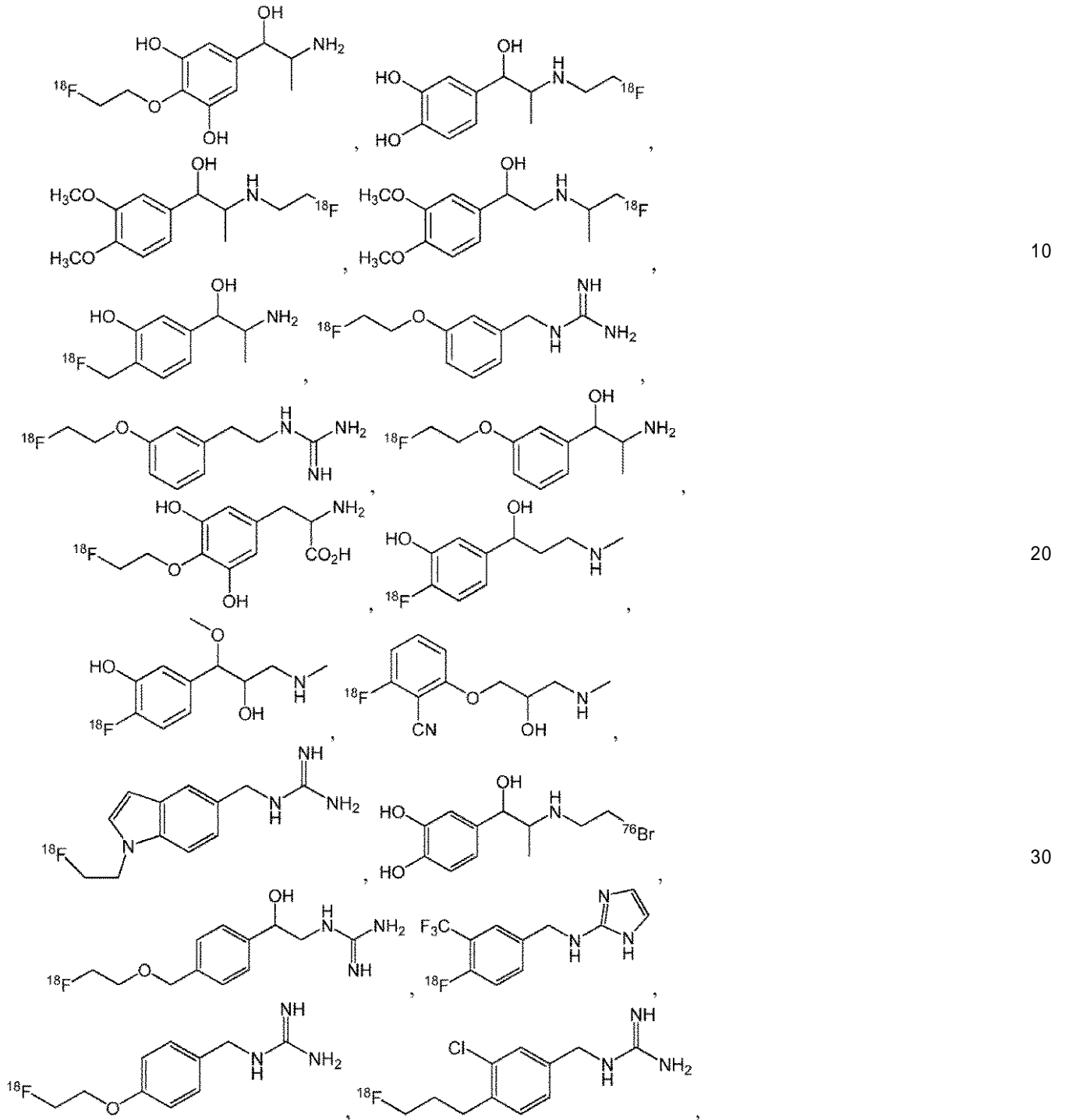
20

30

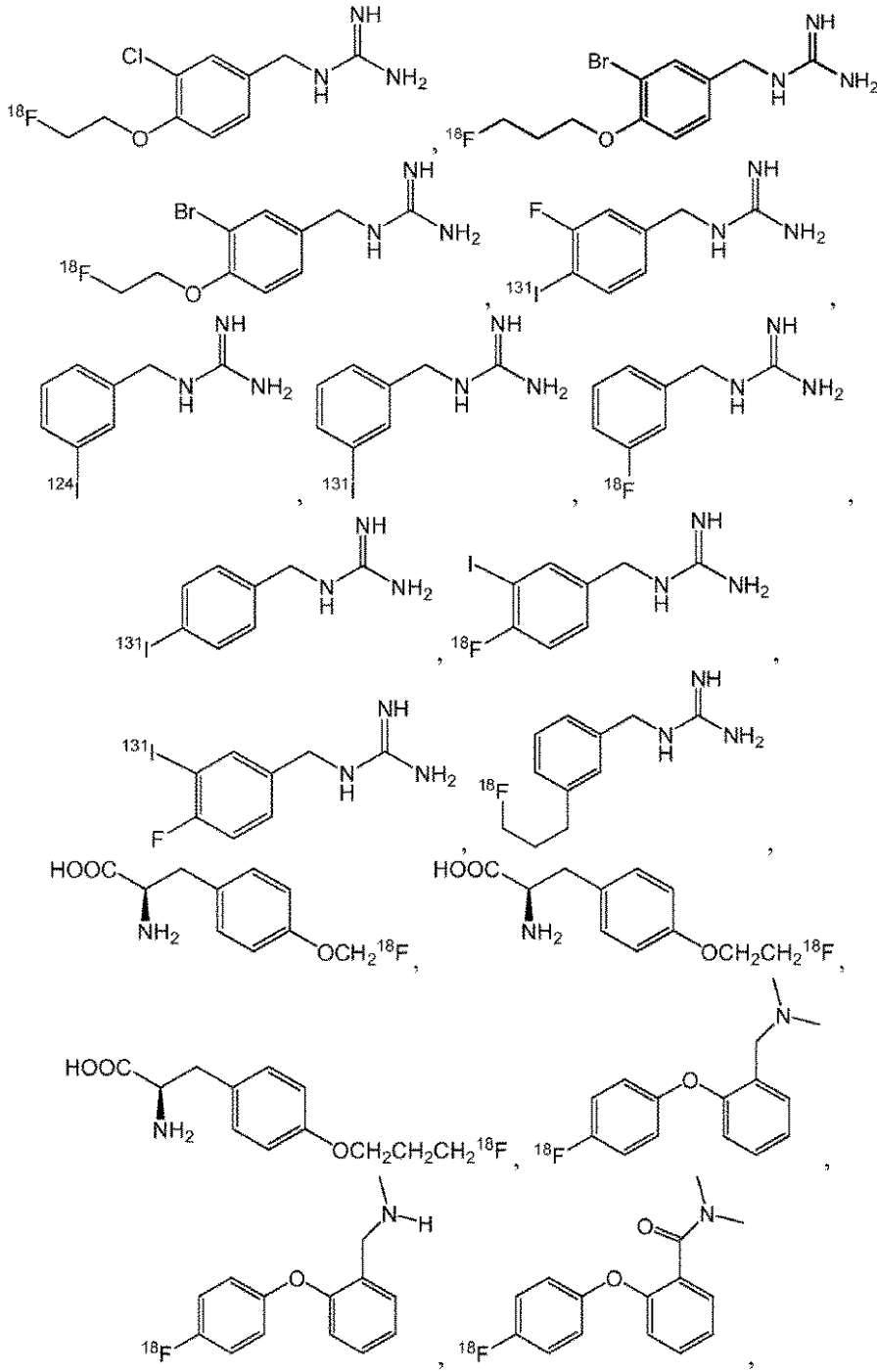
【化 2 6 3】



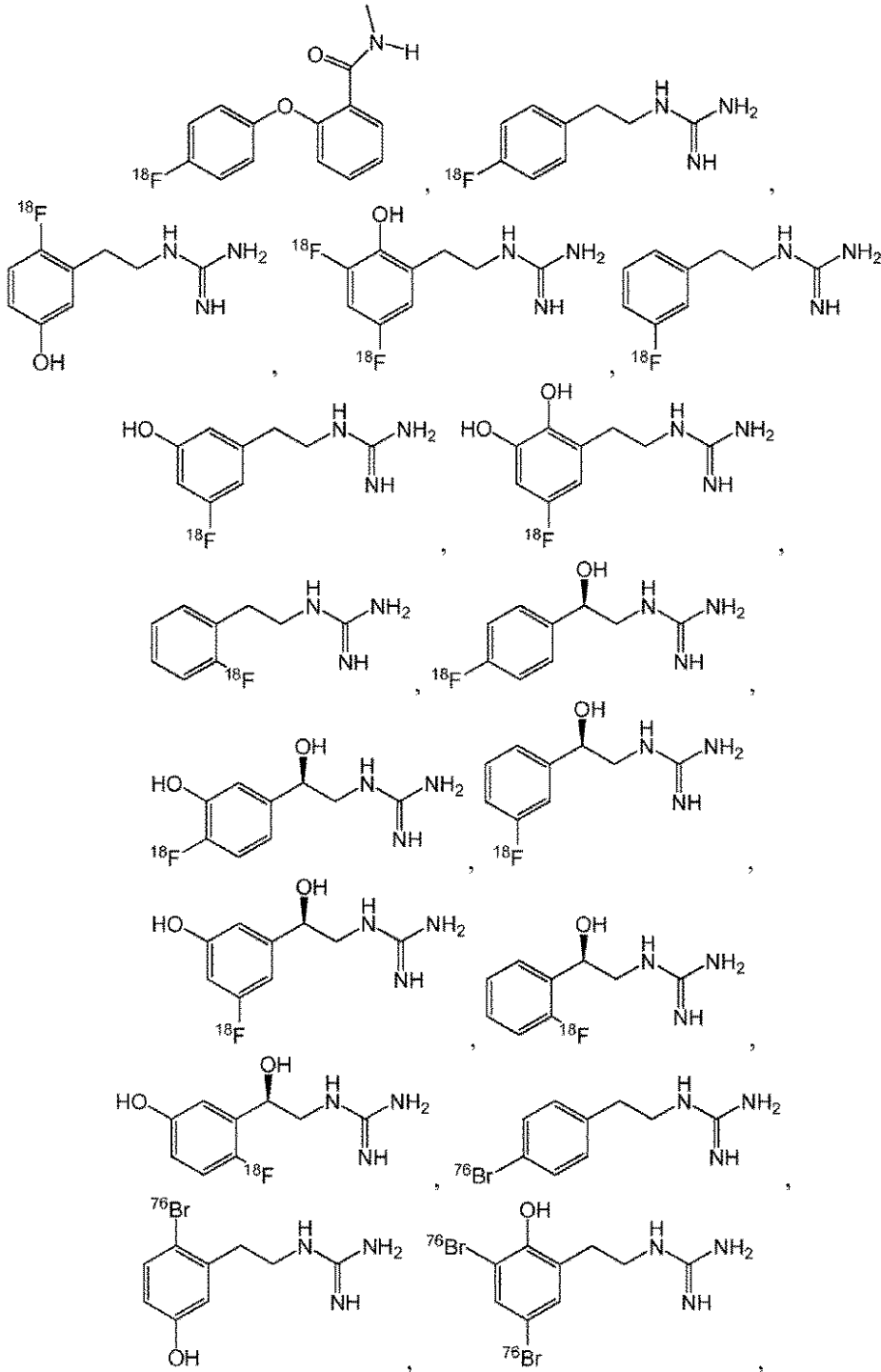
【化 2 6 4】



【化 2 6 5】



【化 2 6 6】



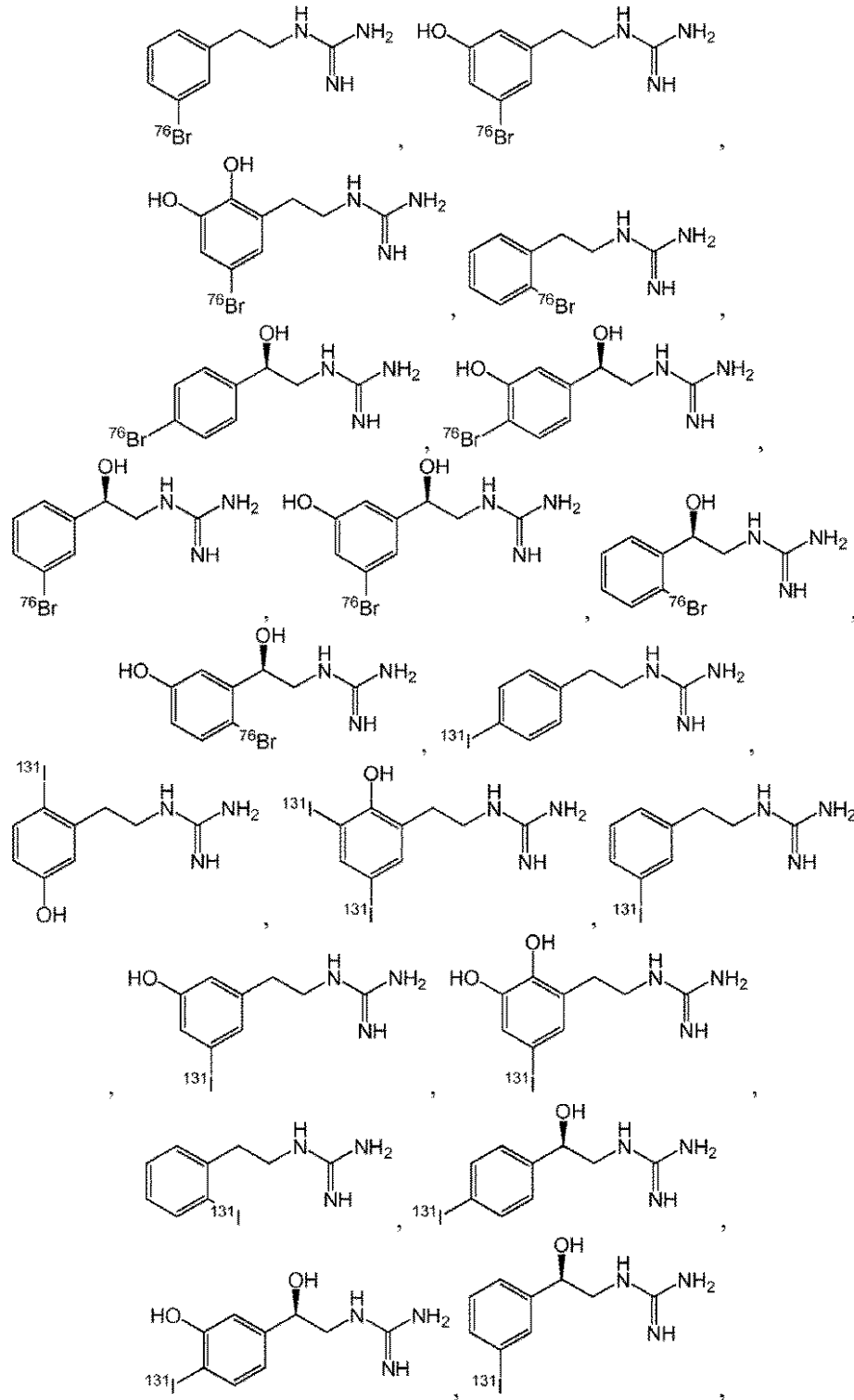
10

20

30

40

【化 2 6 7】



10

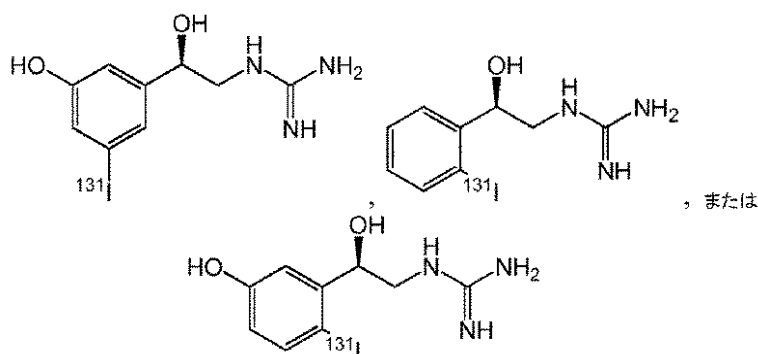
20

30

40



## 【化268】



10

のものまたはその薬学的に許容可能な塩である。

## 【0394】

当業者は、神経支配（例えば心臓神経支配）の造影に他の好適な造影剤を認識しているであろう。例えば、神経支配の造影に他の好適な造影剤としては、これらに限定されないが、 $^{123}\text{I}$ -メタ-ヨードベンジルグアニジン（MIBG）、 $^{11}\text{C}$ -メタ-ヒドロキシエフェドリン（HED）および $^{11}\text{C}$ -エピネフリンが挙げられる。例えば、本明細書において参照により援用されている、Bengel FM, Schwaiger M. *Assessment of cardiac sympathetic neuronal function using PET imaging.* *J Nucl Cardiol.* 2004; 11(5): 603-16; Henneman MM, Bengel FM, van der Wall EE, Knuuti J, Bax JJ. *Cardiac neuronal imaging: application in the evaluation of cardiac disease.* *J Nucl Cardiol.* 2008; 15(3): 442-55; Travin MI. *Cardiac neuronal imaging at the edge of clinical application.* *Cardiol Clin.* 2009; 27(2): 311-27; および、Carrio I. *Cardiac neurotransmission imaging.* *J Nucl Med.* 2001; 42(7): 1062-76を参照のこと。いくつかの実施形態において、灌流を造影するための造影剤は、参照により本明細書において援用されている、Purohit et al. による2008年7月10日に公開されている国際公開第2008/083056号パンフレットに記載されているとおりである。

20

30

## 【0395】

## H. 例示的なカセットおよび反応システム

いくつかの実施形態においては、システム、方法、キットおよびカセットが本明細書に記載される造影剤の合成のために提供されている。いくつかの実施形態において、造影剤は、ディスプレイまたは使い捨てのカセットを備える自動化反応システムを用いて調製され得る。カセットは、すべての非放射性試薬、溶剤、チューブ、バルブ、反応容器および他の装置、および/または、造影剤の所与のバッチの調製を実施するために必要な構成部分を備えていればよい。カセットにより、反応システムは、単にカセットを変えることにより、最低限の交差汚染のリスクで、多様に異なる造影剤を形成する汎用性を有することが可能とされている。「カセット」という用語は、自動化反応システムの可動部の機械的動作が、カセットの外側（すなわち、外部）からカセットの作動を制御するよう、取り外し可能で、かつ、交換可能であるよう自動化反応システムに固定されるよう設計されている一部の装置を意味している。特定の実施形態において、カセットは直線配置のバルブを備えており、その各々は、セプタムでシールされたバイアルを針で穿刺することにより、または、気密性の対合ジョイントにより、種々の試薬、カートリッジ、シリンジおよび/またはバイアルを取り付け可能であるポートに接続されている。各バルブは、自動化合成装置の対応する可動アームと接続するオネジ-メネジジョイントを有し得る。アー

40

50

ムの外部回転は、自動化反応システムにカセットが取り付けられている場合にバルブの開閉を制御することが可能である。自動化反応システムの追加の可動部が、シリンジプランジャーチップを把持し、これにより、シリンジパレルを昇降させるよう設計されている。自動化反応システムは、コントローラと、コントローラに電氣的に連通している1つ以上の制御可能なバルブとをさらに備えていてもよい。自動化反応システムはまた、コントローラと電氣的に連通している、追加の容器、バルブ、センサー、ヒータ、加圧要素等を備えていてもよい。自動化反応システムは、バルブの開閉、加熱、冷却、圧力レベル、流体動作、流速等を制御するための好適なソフトウェアを用いて、コントローラにより操作され得る。自動化反応システムは、任意により、コンピュータ操作システム、ソフトウェア、制御装置等、または、他の構成部分を備えていてもよい。加えて、自動化反応システムは、カセット用のマウントを備えていてもよい。

10

#### 【0396】

自動化反応システム（例えば、求核性反応システム）の例としては、これらに限定されないが、PET生産設備で通例利用可能である、Explora GNまたはRN synthesis system (Siemens Medical Solutions USA, Inc.)、GE-Tracerlab-MX synthesis system (GE Healthcare)、Eckert & Zeigler Modular-Lab Synthesis system等が挙げられる。

#### 【0397】

##### I. ノイズフィルタリング最適化

本発明はまた、部分的に、PET心筋造影のためのノイズフィルタリングパラメータの最適化法に関する。本発明は、PET画像を得るために用いられるいずれかの2Dまたは3Dカメラ（または、用語は同義的に用いられるためスキャナ）に係る最適なノイズフィルタリングパラメータを得るための方法論を提供する。本発明はまた、造影データに適用される最適なノイズフィルタリングパラメータを提供する。これらのパラメータは、手作業でまたは電子的に（例えば、ソフトウェアを介して）実施され得る造影データアルゴリズムにおいて用いられ得る。

20

#### 【0398】

本発明によれば、既知の患者の心筋における標準摂取率(SUV)を用いる心臓ファントムシミュレーションが、高画質の診断画像をもたらすことが可能である最適なノイズフィルタパラメータセットの判定に有効な方法であることが見出された。これは、実施例において記載されているとおり、PET心筋灌流造影剤2で得られた造影データを使用することで例示されている。

30

#### 【0399】

一つの方法は、欠陥を有する心臓ファントムから3D灌流造影データを得るステップ、データに一連の平滑化フィルタを適用するステップ、および、5%未満の欠陥コントラスト低減をもたらすフィルタを選択するステップを含む。平滑化フィルタは、典型的には、半値全幅(FWHM)値により定義される重みつきガウス関数(weighted Gaussian function)である。本発明によれば、FWHMを8mmに設定したガウスフィルタが安静時、および、薬理的負荷または運動誘起負荷後における3D心筋灌流画像の撮像に最適であったことが見出された。実施例2の表Bに示されているとおり、FWHMを8mmに設定したフィルタでは、所望の5%未満の欠陥コントラスト低減および最大値に近いSN比(SNR)が達成される。8mm未満のFWHMでは、SNRはこれらのデータセットの各々について低減してしまい、8mmを超えるFWHMでは、欠陥コントラスト低減が所望される5%を超えてしまう。心臓ファントムは、 $45 \pm 15^\circ$ 、 $45 \pm 10^\circ$ 、 $45 \pm 5^\circ$ 、 $45 \pm 1^\circ$ 、または、単に $45^\circ$ の欠陥を有し得る。

40

#### 【0400】

他の方法は、欠陥を有する心臓ファントムから2D同期造影データを入手するステップ、一連の平滑化フィルタをデータに適用するステップ、および、90%を超える左室容積

50

(L V V)精度をもたらすフィルタを選択するステップを含む。平滑化フィルタは、典型的には、FWHM値により定義される重みつきガウス関数である。本発明によれば、FWHMが15mmであるガウスフィルタが安静時における2D同期画像の撮像に最適であり、および、FWHMが12mmであるガウスフィルタが薬理的付加および運動誘起負荷後における2D同期画像の撮像に最適であったことが見出された。表Bに示されているとおり、FWHMを15mm未満または超に設定したフィルタでは、安静時に得た画像について、93%LVV精度が達成されたFWHMが15mmであるフィルタと比して、50~78%の範囲のLVV精度が達成された。FWHMを12mmまたは15mmに設定したフィルタでは、薬理的負荷および運動誘起負荷後に得た画像について、約93%および91%のLVV精度が達成されたが、一方で、12mm未満または15mm超のFWHMでは、65~84%の範囲と最適なLVV精度は達成されなかった。

10

#### 【0401】

それ故、本発明は、患者から3D灌流画像を得るステップ、および、このような画像に8mmのFWHMを適用するステップを含む方法を提供する。本発明はまた、安静時、薬理的負荷後および運動誘起負荷後に患者から2D同期画像を得るステップ、ならびに、このような画像に、それぞれ、15mm、12または15mm、および、12または15mmのFWHMを適用するステップを含む方法を提供する。

#### 【0402】

前述の方法は、本明細書に記載の多様な心筋灌流造影剤を用いて心筋灌流画像を撮像する際に用いられることが可能であることが理解されるべきである。重要な実施形態において、心筋灌流造影剤は例えば造影剤2といった造影成分として<sup>18</sup>Fを含む。

20

#### 【0403】

##### J. 医薬組成物

本明細書に記載の造影剤は、1種以上の医薬的に許容可能な賦形物と組み合わせられてヒトを含む被験者への投与に好適である医薬組成物を形成し得る。当業者によって評価されるであろうとおり、賦形物は、例えば、以下に記載されている投与経路、送達される造影剤、薬剤の送達の時間経過、および/または、被験者の健康/容体に応じて選択され得る。医薬組成物は固体または液体であり得る。

#### 【0404】

本発明の医薬組成物および本発明に従って用いられる医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤またはキャリアを含んでいてもよい。本明細書において用いられるところ、「薬学的に許容可能な賦形剤」または「薬学的に許容可能なキャリア」という用語は、任意のタイプの、無毒で、不活性の固体、半固体または液体充填材、希釈剤、封入材料または配合助剤を意味する。薬学的に許容可能なキャリアとされることが可能である材料のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖質；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トラガントゴム粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび座薬ワックスなどの賦形物；落花生油、綿実油などの油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油および大豆油；プロピレングリコールなどのグリコール；エチルオレートおよびエチルラウレートなどのエステル；寒天；Tween 80などの洗剤；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝材；アルギン酸；パイロジェン除去水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；ならびに、リン酸緩衝剤溶液であり、ならびに、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒の適合性の潤滑剤、および、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および賦香剤、防腐剤および酸化防止剤もまた、配合者の判断に従って組成物中に存在していることが可能である。

30

40

#### 【0405】

薬学的に許容可能な賦形物としては、所望される特定の剤形に好適であるよう、溶剤、希釈剤もしくは他の液体ビヒクル、分散体もしくは懸濁液助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、防腐剤、固体バインダ、潤滑剤等のいずれかおよびすべてが挙げら

50

れる。医薬組成剤の配合および/または生産における一般的な考察は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)、および、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)に見出すことが可能である。

#### 【0406】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の技術分野において公知であるいずれかの方法により調製されることが可能である。普通、このような調製法は、本発明の化合物(「有効成分」)をキャリアおよび/または1種以上の他の補助的な処方成分と関連させるステップ、次いで、必要であれば、および/または、所望であれば、生成物を所望の単回または多回投与量単位に成形および/または梱包するステップを含む。

10

#### 【0407】

医薬組成物は、単回単位投与量および/または多回単位投与量として、調製され、梱包され、および/または、パルクで販売されることが可能である。本明細書において用いられるところ、「単位投与量」とは、所定量の有効成分を含む医薬組成物の個別の量である。有効成分の量は、一般に、被験者に投与される有効成分の投与量と等しいか、および/または、例えば、このような投与量の半分または三分の一などのこのような投与量の簡便な画分である。

20

#### 【0408】

本発明の医薬組成物中の有効成分、薬学的に許容可能な賦形剤、および/または、いずれかの追加の処方成分の相対量は、アイデンティティ、サイズ、および/または、処置される被験者の状態に応じ、さらに、組成物が投与される経路に応じて様々となる。一例として、組成物は、0.1%~100%(w/w)の有効成分を含み得る。

#### 【0409】

提供される医薬組成物の生産において用いられる薬学的に許容可能な賦形物としては、不活性希釈剤、分散および/または造粒剤、表面活性剤および/もしくは乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝材、潤滑剤ならびに/または油が挙げられる。カカオバターおよび座薬ワックスなどの賦形物、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、ならびに、賦香剤もまた組成物中に存在し得る。

30

#### 【0410】

例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウムラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、無水デンプン、コーンスターチ、粉糖、および、これらの組み合わせが挙げられる。

#### 【0411】

例示的な防腐剤としては、酸化防止剤、キレート化剤、抗菌性防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤および他の防腐剤が挙げられる。

40

#### 【0412】

例示的な酸化防止剤としては、トコフェロール、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウムが挙げられる。

#### 【0413】

例示的なキレート化剤としては、エチレンジアミン4酢酸(EDTA)、および、その塩および水和物(例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウム等)、クエン酸、および

50

、その塩および水和物（例えば、クエン酸一水和物）、フマル酸、および、その塩および水和物、リンゴ酸、および、その塩および水和物、リン酸、および、その塩および水和物、ならびに、酒石酸、および、その塩および水和物が挙げられる。例示的な抗菌性防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコールおよびチメロサールが挙げられる。

【0414】

例示的な抗真菌性防腐剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウムおよびソルビン酸が挙げられる。

10

【0415】

例示的なアルコール防腐剤としてはエタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール系化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエートおよびフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【0416】

例示的な酸性防腐剤としては、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、 $\beta$ -カロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸およびフィチン酸が挙げられる。

20

【0417】

他の防腐剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、デテルオキシムメシレート、セトリミド、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germall 115、Germaben II、Neolone、KathonおよびEuxylが挙げられる。特定の実施形態において、防腐剤は、抗酸化剤である。他の実施形態において、防腐剤はキレート化剤である。

【0418】

例示的な緩衝材としては、クエン酸緩衝剤溶液、酢酸塩緩衝剤溶液、リン酸緩衝剤溶液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルピオン酸カルシウム、グルセプチン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェン除去水、等張生理食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール等、および、これらの組み合わせが挙げられる。

30

40

【0419】

経口および非経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。有効成分に追加して、液体剤形は、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチル炭酸塩、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジル安息香酸塩、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、ならび

50

に、これらの混合物などの、例えば、水もしくは他の溶剤、可溶化剤および乳化剤などの技術分野において通例用いられる不活性希釈剤を含んでいてもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤、ならびに、賦香剤などの補助剤を含んでいることが可能である。非経口的な投与の特定の実施形態において、本発明の共役物は、Cremophor、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマーおよびこれらの組み合わせなどの可溶化剤と混合される。

#### 【0420】

例えば、無菌の注入可能な水性または油性懸濁液といった注入可能な調製物は、公知の技術分野に準拠して、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて配合されることが可能である。注入可能な無菌調製物は、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液といった、無毒の非経口的に許容可能な希釈剤または溶剤中の無菌の注入可能な溶液、懸濁液またはエマルジョンであることが可能である。許容可能なビヒクルおよび溶剤の内、水、リンゲル溶液、U.S.P.および等張塩化ナトリウム溶液が採用されることが可能である。加えて、無菌の不揮発性油が溶剤または懸濁媒として従来から採用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の混合不揮発性油を採用することが可能である。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注入可能物の調製において用いられる。

10

#### 【0421】

注入可能な配合物は、例えば、細菌を保持するフィルタを通したる過により、または、使用前に、滅菌水もしくは他の無菌の注入可能な媒体中に溶解もしくは分散可能である無菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより滅菌されることが可能である。

20

#### 【0422】

本明細書に記載の皮内医薬組成物の送達に用いられる好適なデバイスは、米国特許第4, 886, 499号明細書；同5, 190, 521号明細書；同5, 328, 483号明細書；同5, 527, 288号明細書；同4, 270, 537号明細書；同5, 015, 235号明細書；同5, 141, 496号明細書；ならびに、同5, 417, 662号明細書に記載されているものなどの短針デバイスを含む。皮内組成物は、国際公開第99/34850号パンフレットに記載のものなどの皮膚への針の実効穿通長を限定するデバイス、および、機能的に同等のものにより投与されることが可能である。角質層を貫通して真皮に達する噴流を生じさせる液体ジェットインジェクタおよび/または針を介して液体ワクチンを真皮に送達するジェット式注入デバイスが好適である。ジェット注入デバイスは、例えば、米国特許第5, 480, 381号明細書；同5, 599, 302号明細書；同5, 334, 144号明細書；同5, 993, 412号明細書；同5, 649, 912号明細書；同5, 569, 189号明細書；同5, 704, 911号明細書；同5, 383, 851号明細書；同5, 893, 397号明細書；同5, 466, 220号明細書；同5, 339, 163号明細書；同5, 312, 335号明細書；同5, 503, 627号明細書；同5, 064, 413号明細書；同5, 520, 639号明細書；同4, 596, 556号明細書；同4, 790, 824号明細書；同4, 941, 880号明細書；同4, 940, 460号明細書；ならびに、国際公開第97/37705号パンフレットおよび国際公開第97/13537号パンフレットに記載されている。圧縮ガスを用いて皮膚の外層から真皮まで粉末形態のワクチンを加速させる衝撃式(Ballistic)粉末/粒子送達デバイスが好適である。あるいは、または、さらに、従来のシリンジを皮内投与の古典的なマントー法において用いることが可能である。

30

40

#### 【0423】

本明細書において提供される医薬組成物の記載は、主にヒトへの投与に好適な医薬組成物向けになされているが、このような組成物は、一般に、すべての種類の動物への投与に好適であることを当業者は理解するであろう。組成物を種々の動物への投与のために好適とするためのヒトへの投与に好適な医薬組成物の修飾は十分に理解されており、通常の知識を有する獣医薬理学者は、このような修飾を通常の実験を伴って設計および/または実

50

施することが可能である。

【0424】

本発明の医薬組成物は、非経口的（例えば、静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内注入により）にヒトおよび/または他の動物に投与されることが可能である。投与モードは、技術分野において周知であるとおり、意図される使用に応じて様々であろう。

【0425】

K. キット

システム、方法、キットおよび/またはカセットは、本明細書に記載の造影剤もしくは造影剤前駆体（または、第1の造影剤および第2の造影剤）またはその組成物および/もしくは造影剤の調製のための組成物を含むものとして提供される。いくつかの実施形態において、キットは、灌流を造影するための造影剤および神経支配を造影するための造影剤を含む（例えば、セクションG1およびG2に記載のとおり）。いくつかの実施形態においては、造影剤の投与のためのキットが提供される。いくつかの場合において、キットにおいて提供される組成物は、疾患または状態を検出、造影および/または監視するための造影剤の調製のために用いられるか、もしくは、その調製において用いられ得る。本発明のキットは、例えば、造影剤または造影剤前駆体を含む容器および使用説明書を備え得る。キットは、所定の量の造影剤または造影剤前駆体、および、任意により他の成分を含む無菌の非パイロジェン性配合物を含み得る。造影剤と併せて、例えば被験者に造影剤を送達および/または投与するために用いられ得る容器は、シリンジ、ボトル、バイアルまたはチューブであり得る。本発明のキット中の説明書は、造影剤もしくは造影剤前駆体の合成方法、造影剤もしくは造影剤前駆体の希釈方法、診断上の造影のための被験者への造影剤の投与方法、または、他の使用説明書に関し得る。造影剤または造影剤前駆体はキット中に含まれていればよく、使用前の追加の準備は、任意により、使用可能な濃度への造影剤または造影剤前駆体の希釈を含み得る。

【0426】

いくつかの場合において、キットはまた、被験者（例えばヒト）に投与する造影剤組成物を調製するための希釈剤を含有する1つ以上のバイアルを備えていることが可能である。希釈剤バイアルは、造影剤を希釈するための生理食塩水または水などの希釈剤を含有し得る。例えば、造影剤は、直ぐに注入可能な配合物中でキットに包装されていてもよく、または、注入もしくは点滴用の最終組成物/配合物を調製するいくつかの再形成もしくは希釈が必要とされてもよい。

【0427】

本発明のキット中の説明書はまた、造影剤を被験者に投与するための説明書を含み得、および、投与、タイミング、負荷時誘導等に係る情報が含んでいてもよい。例えば、キットは、本明細書に記載の造影剤または造影剤前駆体を、意図される用途および薬剤の被験者への適切な投与が記載されている説明書と共に含んでいればよい。本明細書において用いられるところ、「説明書」は、説明書および/または宣伝用資料の一部を画定していることが可能であり、典型的には、本発明のパッケージングの、もしくは、これに関連する書面による説明書を含んでいる。説明書はまた、ユーザが説明書はキットに関連していると明確に認識するであろう任意の方法で提供される任意の音声または電子説明書を含んでいることが可能であり、例えば、視聴覚式（例えば、ビデオテープ、DVD）、インターネットおよび/またはウェブ上での意思疎通である。書面による説明書は、医薬製品の生産、使用または販売を取り締まる行政機関によって規定された形態であってもよく、この説明書はまた、生産、使用、または、ヒト投与用販売の機関による認可を反映していることが可能である。いくつかの場合において、説明書としては、特定の量の希釈剤と特定の量の造影剤の濃縮溶液もしくは造影剤の固体調製物とを混合し、これにより、例えば、得られる溶液が被験者への投与に好適な濃度（例えば、本明細書に記載の濃度）であるよう、注入または点滴のための最終配合物を調製するための説明書を挙げるのが可能である。キットは、本発明の化合物の完全な処置レジメンを含んでいてもよい。

【0428】

10

20

30

40

50

キットは、本明細書に記載の構成成分のいずれか1種以上を1つ以上の容器に含有していてもよい。例として、一実施形態においては、キットは、キットの1種以上の構成成分を混合するため、および/または、サンプルを単離および混合するため、ならびに、被験者に適用するための説明書を含んでいてもよい。キットは、本明細書に記載の薬剤を収容する容器を含んでいてもよい(例えば、造影剤前駆体または造影剤)。薬剤は、液体、ゲルまたは固体(例えば、粉末)の形態であり得る。薬剤は、無菌状態で調製され、シリンジ中に梱包され、冷蔵輸送され得る。あるいは、保管のためにバイアルまたは他の容器中に収容されてもよい。第2の容器が無菌的に調製された他の薬剤を有していてもよい。あるいは、キットは、シリンジ、バイアル、チューブまたは他の容器中で予め混合され、および、輸送された薬剤を含んでいてもよい。キットは、シリンジまたはi.v.針チューブおよびバッグなどの薬剤を被験者に投与するために必要とされる構成部分の1つ以上またはすべてを有していてもよい。

10

#### 【0429】

容器がボトル、バイアル(例えば、セプタムを備える)、アンプル、点滴バッグ等であるかに関わらず、本発明のキットの構成部分を含む容器は、調製物がオートクレーブにかけられるか他の方法で滅菌されたら変色する従来のマーキングなどの追加の証印を備えていることが可能であることもまた理解されるであろう。本発明のキットは、シリンジ、ラベル、バイアル、チューブ、カテーテル、針、ポート等などの他の構成部分をさらに備えていてもよい。本発明のいくつかの態様において、キットは、投与に十分な本発明の造影剤を含有する単一のシリンジを備えていてもよく、本発明のいくつかの態様においては、キットは、2つ以上のシリンジを備えていてもよい。

20

#### 【0430】

造影剤およびキットの調製において有用である緩衝剤としては、例えば、リン酸、クエン酸、スルホサリチレートおよび酢酸塩緩衝剤が挙げられる。より完全なリストを、United States Pharmacopoeiaに見いだすことが可能である。造影剤およびキットの調製において有用である凍結乾燥助剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ソルビトール、デキストラン、FICOLL(登録商標)ポリマーおよびポリビニルピロリジン(PVP)が挙げられる。造影剤およびキットの調製において有用である安定化助剤としては、例えば、アスコルビン酸、システイン、モノチオグリセロール、亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、ゲンチシン酸およびイノシトールが挙げられる。造影剤およびキットの調製において有用である可溶化助剤としては、例えば、エタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノオレエート、ポリソルベート、ポリ(オキシエチレン)-ポリ(オキシプロピレン)-ポリ(オキシエチレン)ブロックコポリマー(例えば、Pluronic(登録商標))およびレシチンが挙げられる。特定の実施形態において、可溶化助剤は、ポリエチレングリコール、シクロデキストリンおよびPluronicである。造影剤およびキットの調製において有用である静菌剤としては、例えば、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、クロルブタノール、および、メチル、プロピルまたはブチルパラベンが挙げられる。

30

#### 【0431】

##### L. 定義

簡便性のために、明細書、実施例および添付の特許請求の範囲において採用されている一定の用語をここに列挙する。

40

#### 【0432】

以下に、特定の官能基および化学用語の定義をより詳細に記載する。本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.内表紙に従って識別し、特定の官能基は、本明細書に記載されているとおり通常通り定義されている。また、有機化学の一般原則、ならびに、特定の官能部分および反応性は、その内容全体が本明細書において参照により援用されている

50



「Organic Chemistry,」 Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999に記載されている。

【0433】

本発明の一定の化合物は、特に幾何異性形態または立体異性形態で存在していてもよい。本発明は、本発明の範囲内に包含されるため、シス - およびトランス - 異性体、R - およびs - エナンチオマー、ジアステレオマー、(d) - 異性体、(l) - 異性体、ラセミこれらの混合物ならびにこれらの他の混合物を含むすべてのこのような化合物を想定している。追加の不斉炭素原子がアルキル基などの置換基に存在していてもよい。すべてのこのような異性体、ならびに、これらの混合物は、本発明において包含されることが意図されている。

10

【0434】

いずれかの多様な異性体比を含んでいる異性体混合物が、本発明により利用されてもよい。例えば、2種の異性体のみが組み合わされている場合、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、または100:0異性体比を含んでいる混合物のすべてが本発明により想定されている。当業者は、より複雑な異性体混合物について同様の比が想定されることを容易に認識するであろう。

【0435】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、これは、不斉合成により調製され得るか、または、得られるジアステレオ異性混合物が分離され、補助剤基が開裂されて純粋な所望されるエナンチオマーがもたらされる、キラル補助剤が伴う誘導により調製され得る。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基またはカルボキシルなどの酸性官能基を含有している場合、ジアステレオ異性塩が適切な光学的に活性な酸または塩基と共に形成され、技術分野において周知である分別結晶化またはクロマトグラフ手段によるこのように形成されたジアステレオマーの分割、および、その後の純粋なエナンチオマーの回収が続く。

20

【0436】

本明細書において用いられるところ、「脂肪族」という用語は、1つ以上の官能基で任意により置換されている、飽和および不飽和、非芳香族、直鎖(すなわち、無分岐)、分岐、非環式および環式(すなわち、炭素環式)炭化水素の両方を含む。当業者によって認識されるであろうとおり、「脂肪族」は、本明細書において、特に限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニル部分を含むことが意図されている。それ故、本明細書において用いられるところ、「アルキル」という用語は、直鎖、分岐および環式アルキル基を含む。同様の規定が「アルケニル」、「アルキニル」等などの他の総称にも適用される。しかも、本明細書において用いられるところ、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」等という用語は、置換および非置換の基の両方を含む。特定の実施形態において、本明細書において用いられるところ、「脂肪族」は、1~20個の炭素原子を有する脂肪族基(環式、非環式、置換、非置換、分岐または無分岐)を示すために用いられる。脂肪族置換基としては、これらに限定されないが、安定な部分を形成する本明細書に記載のいずれかの置換基が挙げられる(各々がさらに置換されていてもいなくてもよい、例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシ等)。

30

40

50

## 【0437】

本明細書において用いられるところ、「アルキル」という用語は、技術分野における通常の意味を有していると共に、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、シクロアルキル基で置換されているアルキルおよびアルキル基で置換されているシクロアルキルを含む飽和脂肪族基のラジカルを指す。いくつかの場合において、アルキル基は、低級アルキル基、すなわち、1～10個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル）であり得る。いくつかの実施形態において、直鎖または分岐鎖アルキルは、30個以下、いくつかの場合においては20個以下の炭素原子をその主鎖に有していてもよい。いくつかの実施形態において、直鎖または分岐鎖アルキルは、12個以下、6個以下または4個以下の炭素原子をその主鎖中に有していてもよい（例えば、直鎖については $C_1 \sim C_{12}$ 、分岐鎖については $C_3 \sim C_{12}$ ）。同様に、シクロアルキルは、3～10個の炭素原子をその環構造中に、または、5、6あるいは7個の炭素を環構造中に有していてもよい。アルキル基の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、シクロブチル、ヘキシルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

10

## 【0438】

本明細書において用いられるところ、「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を指す。「アルキレン」基はポリメチレン基であって、すなわち、 $z$ が、例えば、1～20、1～10、1～6、1～4、1～3、1～2または2～3といった正の整数である - ( $CH_2$ ) $_z$  - である。置換アルキレン鎖は、1つ以上のメチレン水素原子が置換基で置換されているポリメチレン基である。好適な置換基は、置換脂肪族基について本明細書に記載のものを含む。

20

## 【0439】

一般に、「-エン」という接尾辞は二価の基の記載に用いられる。それ故、本明細書において定義されている用語のいずれかは、接尾辞「-エン」で修飾されてその部分の二価の型を表すことが可能である。例えば、二価炭素環は「カルボシクリレン」であり、二価アリアル環は「アリーレン」であり、二価ベンゼン環は「フェニレン」であり、二価複素環は「ヘテロシクリレン」であり、二価ヘテロアリアル環は「ヘテロアリーレン」であり、二価アルキル鎖は「アルキレン」であり、二価アルケニル鎖は「アルケニレン」であり、二価アルキニル鎖は「アルキニレン」であり、二価ヘテロアルキル鎖は「ヘテロアルキレン」であり、二価ヘテロアルケニル鎖は「ヘテロアルケニレン」であり、二価ヘテロアルキニル鎖は「ヘテロアルキニレン」であり、および、その他である。

30

## 【0440】

「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、技術分野におけるその通常の意味が与えられており、上記の全長およびアルキルに対する置換の可能性が近似しているが、それぞれ、少なくとも1つの二重または三重結合を含んでいる不飽和脂肪族基を指す。

## 【0441】

特定の実施形態において、本発明において採用されているアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1～20個の脂肪族炭素原子を含有している。一定の他の実施形態において、本発明において採用されているアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1～10個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態において、本発明において採用されているアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1～8個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態において、本発明において採用されているアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1～6個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態において、本発明において採用されているアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1～4個の炭素原子を含有している。例示的な脂肪族基としては、それ故、これらに限定されないが、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、アリル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペチル、*t*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル、部分等が挙げられ、これら

40

50

はまた、1つ以上の置換基を有していてもよい。アルケニル基としては、これらに限定されないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル等が挙げられる。代表的なアルキニル基としては、これらに限定されないが、エチニル、2-プロピニル(プロパルギル)、1-プロピニル等が挙げられる。

#### 【0442】

本明細書において用いられるところ、「シクロアルキル」という用語は、特定の、3~10個、好ましくは3~7個の炭素原子を有する基を指す。好適なシクロアルキルとしては、これらに限定されないが、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、シクロヘプチル等が挙げられ、これらは、他の脂肪族、複素脂肪族または複素環式部分の場合と同様に、任意により、特にこれらに限定されないが、脂肪族；複素脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アリールアルキル；ヘテロアリールアルキル；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；-F；-Cl；-Br；-I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-CON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OCON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>を含む置換基で置換されていてもよく、ここで、R<sub>x</sub>の各出現としては、独立して、特に限定されないが、脂肪族、複素脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルが挙げられ、ここで、上記のおよび本明細書に記載の脂肪族、複素脂肪族、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル置換基のいずれかは置換または非置換、分岐または直鎖、環式または非環式であり得、ならびに、ここで、上記のおよび本明細書に記載のアリールまたはヘテロアリール置換基のいずれかは置換または非置換であり得る。一般に適用可能な置換基の追加の例は、本明細書に記載されている実施例に示されている特定の実施形態によって例示されている。

#### 【0443】

本明細書において用いられるところ、「ヘテロ脂肪族、」という用語は、本明細書において定義されているとおり脂肪族部分を指し、これは、1つ以上の官能基で任意により置換されており、例えば炭素原子の代わりに酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素原子の1つ以上を含有する、飽和および不飽和、非芳香族、直鎖(すなわち無分岐)、分岐、非環式、環式(すなわち複素環式)または多環式炭化水素の両方を含む。特定の実施形態において、ヘテロ脂肪族部分は、1つ以上の水素原子と独立した置換により、1つ以上の置換基で置換されている。当業者によって認識されるであろうとおり、「ヘテロ脂肪族」は、本明細書において、特に限定されないが、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロシクロアルキニル部分を含むと意図されている。それ故、「ヘテロ脂肪族」という用語は、用語「ヘテロアルキル、」「ヘテロアルケニル、」「ヘテロアルキニル」等を含む。しかも、本明細書において用いられるところ、「ヘテロアルキル、」「ヘテロアルケニル、」「ヘテロアルキニル」等という用語は、置換および非置換の基の両方を含む。特定の実施形態において、本明細書において用いられるところ、「ヘテロ脂肪族」は、1~20個の炭素原子を有するヘテロ脂肪族基(環式、非環式、置換、非置換、分岐または無分岐)を示すために用いられる。ヘテロ脂肪族置換基としては、これらに限定されないが、安定な部分を形成する本明細書に記載のいずれかの置換基が挙げられる(各々がさらに置換されていてもいなくてもよい、例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、スルフィニル、スルホニル、オキシ、イミノ、チオオキシ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、

10

20

30

40

50

ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシ等)。

【0444】

「ヘテロアルキル」という用語は、技術分野における通常の意味を有しており、1個以上の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられている本明細書に記載のアルキル基を指す。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄、窒素、リン等が挙げられる。ヘテロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、アルコキシ、アミノ、チオエステル、ポリ(エチレングリコール)およびアルキル-置換アミノが挙げられる。

【0445】

「ヘテロアルケニル」および「ヘテロアルキニル」という用語は、技術分野におけるその通常の意味が与えられており、上記の全長およびヘテロアルキルに対する置換の可能性が近似しているが、少なくとも1つの二重または三重結合をそれぞれ含んでいる不飽和脂肪族基を指す。

10

【0446】

本発明の化合物の上記の脂肪族(および他の)部分の置換基のいくつかの例としては、これらに限定されないが、脂肪族;複素脂肪族;アリール;ヘテロアリール;アルキルアリール;アルキルヘテロアリール;アルコキシ;アリールオキシ;ヘテロアルコキシ;ヘテロアリールオキシ;アルキルチオ;アリールチオ;ヘテロアルキルチオ;ヘテロアリールチオ;F;Cl;Br;I;-OH;-NO<sub>2</sub>;-CN;-CF<sub>3</sub>;-CHF<sub>2</sub>;-CH<sub>2</sub>F;-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;-CHCl<sub>2</sub>;-CH<sub>2</sub>OH;-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;-C(O)R<sub>x</sub>;-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>);-CON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>;-OC(O)R<sub>x</sub>;-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>;-OCON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>;-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>;-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>;-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>が挙げられ、ここで、R<sub>x</sub>の各出現としては、独立して、特に限定されないが、脂肪族、脂環式、複素脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールが挙げられ、ここで、上記のおよび本明細書に記載の脂肪族、複素脂肪族、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、置換または非置換、分岐または直鎖、環式または非環式であり得、ならびに、ここで、上記のおよび本明細書に記載のアリールまたはヘテロアリール置換基のいずれかは置換または非置換であり得る。一般に適用可能な置換基の追加の例が、本明細書に記載されている実施例に示されている特定の実施形態によって例示されている。

20

30

【0447】

「アリール」という用語は、技術分野における通常の意味を有しており、任意により置換されており、単一の環(例えば、フェニル)、複数の環(例えば、ビフェニル)、または、少なくとも1つが芳香族(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、ナフチル、アントリルあるいはフェナントリル)である複数の縮合環を有する芳香族炭素環式基を指す。換言すると、少なくとも1つの環は共役電子系であり得る一方で、他の隣接する環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/またはヘテロシクリルであることが可能である。アリール基は、本明細書に記載のとおり、任意により置換されていてもよい。置換基としては、これらに限定されないが、既述の置換基のいずれか、すなわち、本明細書に開示のとおり脂肪族部分、または、他の部分に関して言及されている置換基が挙げられ、安定した化合物の形成がもたらされる。いくつかの場合において、アリール基は、各々が置換であっても非置換であってもよい、好ましくは3~14個の炭素原子を有する安定な単環式または多環式不飽和部分である。「炭素環式アリール基」とは、芳香族環上の環原子が炭素原子であるアリール基を指す。炭素環式アリール基としては、ナフチル基などの、単環炭素環式アリール基および多環式または縮合化合物(例えば、2個以上の隣接する環原子が2つの隣接する環で共有されている)が挙げられる。

40

【0448】

「ヘテロアリール」という用語は、技術分野における通常の意味を有しており、少なく

50

とも1個のヘテロ原子を環原子として含むアリール基を指す。「ヘテロアリール」は、各々が置換であっても非置換であってもよい、好ましくは3～14個の炭素原子を有する安定な複素環式または多複素環式不飽和部分である。置換基としては、これらに限定されないが、既述の置換基のいずれか、すなわち、本明細書に開示のとおり脂肪族部分、または、他の部分に関して言及されている置換基が挙げられ、安定した化合物の形成がもたらされる。いくつかの場合において、ヘテロアリールは5～10個の環原子を有する環式芳香族ラジカルであり、その1個の環原子は、S、OおよびNから選択され；ゼロ個、1個または2個の環原子は、S、OおよびNから独立して選択される追加のヘテロ原子であり；ならびに、残りの環原子は炭素であり、ラジカルは、例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピローリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル等などの環原子のいずれかを介して残りの分子に結合している。

#### 【0449】

アリールおよびヘテロアリール部分は、本明細書において定義されているとおり、アルキルまたはヘテロアルキル部分を介して結合していてもよく、それ故、-(アルキル)アリール、-(ヘテロアルキル)アリール、-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール、および-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール部分も挙げられることも評価されるであろう。それ故、本明細書において用いられるところ、「アリールまたはヘテロアリール部分」および「アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、-(ヘテロアルキル)アリール、-(ヘテロアルキル)ヘテロアリールおよび-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール」という句は同義である。置換基としては、これらに限定されないが、既述の置換基のいずれか、すなわち、本明細書に開示のとおり脂肪族部分または他の部分に関して言及されている置換基が挙げられ、安定した化合物の形成がもたらされる。

#### 【0450】

アリールおよびヘテロアリール基(二環式アリール基を含む)は、未置換であるか、または、置換されていることが可能であり、ここで、置換は、独立して、その上の1個以上の水素原子の、特にこれらに限定されないが、以下の：脂肪族；脂環式；複素脂肪族；複素環式；芳香族；芳香族複素環式；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>F；-CHF<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-CON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OCON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>を含む部分のいずれか1つ以上での置き換えを含み、ここで、R<sub>x</sub>の各出現としては、独立して、特に限定されないが、脂肪族、脂環式、複素脂肪族、複素環式、芳香族、芳香族複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリールが挙げられ、ここで、上記のおよび本明細書に記載の脂肪族、脂環式、複素脂肪族、複素環式、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、置換または非置換の、分岐または直鎖、飽和または不飽和であり得、ならびに、ここで、上記のおよび本明細書に記載の芳香族、芳香族複素環式、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリールまたは-(アルキル)ヘテロアリール置換基のいずれかは置換であっても非置換であってもよいことが認識されるであろう。また、いずれかの隣接する2つの基が一緒になって、4員、5員、6員または7員置換または非置換脂環式または複素環式部分を表し得ることが認識されるであろう。一般に適用可能な置換基の追加の例が、本明細書に記載の特定の実施形態により例示されている。

#### 【0451】

「複素環」という用語は、技術分野における通常の意味を有しており、環原子として少

10

20

30

40

50

なくとも1個のヘテロ原子、いくつかの場合において、環原子として1個～3個のヘテロ原子を含有しており、残りの環原子が炭素原子である環式基を指す。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄、窒素、リン等が挙げられる。いくつかの場合において、複素環は、その環構造中に1個～4個のヘテロ原子を含む、3員～10員環構造または3員～7員環であり得る。

#### 【0452】

「複素環」という用語は、ヘテロアリアル基、飽和複素環（例えば、シクロヘテロアルキル）基、または、これらの組み合わせを含み得る。複素環は、飽和分子であってもよく、または、1つ以上の二重結合を含んでいてもよい。いくつかの場合において、複素環は窒素複素環であり、ここで、少なくとも1つの環が少なくとも1個の窒素環原子を有している。複素環は、他の環に縮合して多環式複素環を形成していてもよい。複素環はまた、スピロ環基に縮合していてもよい。いくつかの場合において、複素環は、環中の窒素または炭素原子を介して化合物に結合していてもよい。

10

#### 【0453】

複素環としては、例えば、チオフエン、ベンゾチオフエン、チアントレン、フラン、テトラヒドロフラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサテン、フェノキサチン、ピロール、ジヒドロピロール、ピロリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、オキサジン、ピペリジン、ホモピペリジン（ヘキサメチレンイミン）、ピペラジン（例えば、N-メチルピペラジン）、モルホリン、ラクトン、アゼチジノンおよびピロリジノンなどのラクタム、スルタム、スルトン、他のその飽和および/または不飽和誘導体等が挙げられる。複素環は、任意により、1つ以上の位置で本明細書に記載されているもののような置換基で置換されていることが可能である。いくつかの場合において、複素環は、ヘテロ原子環原子（例えば、窒素）を介して化合物に結合していてもよい。いくつかの場合において、複素環は、炭素環原子を介して化合物に結合していてもよい。いくつかの場合において、複素環は、ピリジン、イミダゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アクリジン、アクリジン-9-アミン、ピピリジン、ナフチリジン、キノリン、ベンゾキノリン、ベンゾイソキノリン、フェナントリジン-1,9-ジアミン等である。

20

30

#### 【0454】

本明細書において用いられるところ、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択される原子を指す。

#### 【0455】

「ハロアルキル」という用語は、これに結合している1個、2個または3個のハロゲン原子を有する上記に定義されているアルキル基を示し、クロロメチル、プロモエチル、トリフルオロメチル等のような基により例示される。

40

#### 【0456】

本明細書において用いられるところ、「アミノ」という用語は、第1級（ $-NH_2$ ）、第2級（ $-NHR_x$ ）、第3級（ $-NR_xR_y$ ）または第4級（ $-N^+R_xR_yR_z$ ）アミンを指し、ここで、 $R_x$ 、 $R_y$ および $R_z$ は、本明細書において定義されているとおり、独立して、脂肪族、脂環式、複素脂肪族、複素環式、アリアルまたはヘテロアリアル部分である。アミノ基の例としては、これらに限定されないが、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ピペリジノ、トリメチルアミノおよびプロピルアミノが挙げられる。

#### 【0457】

50

「アルキン」という用語は、技術分野における通常の意味を有しており、少なくとも1つの三重結合を含有する分岐または直鎖不飽和炭化水素基を指す。アルキンの非限定的な例としては、アセチレン、プロピン、1-ブチン、2-ブチン等が挙げられる。アルキン基は、置換されているか、および/または、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシおよび/またはアリール基などの官能基で置換された1個以上の水素原子を有していてもよい。

【0458】

「アルコキシ」（または「アルキルオキシ」）または「チオアルキル」という用語は、本明細書において用いられるところ、上記において定義されているとおり、酸素原子または硫黄原子を介して親分子部分に結合しているアルキル基を指す。特定の実施形態において、アルキル基は1~20個の脂肪族炭素原子を含有している。一定の他の実施形態において、アルキル基は1~10個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態において、本発明において採用されているアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1~8個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~6個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~4個の脂肪族炭素原子を含有している。アルコキシの例としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、ネオペンチルオキシおよびn-ヘキソキシが挙げられる。チオアルキルの例としては、これらに限定されないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ等が挙げられる。

10

【0459】

「アリーロキシ」という用語は-O-アリール基を指す。

20

【0460】

「アシロキシ」という用語は-O-アシル基を指す。

【0461】

「アルコキシアルキル」という用語は、少なくとも1個のアルコキシ基（例えば、1個、2個、3個以上のアルコキシ基）で置換されているアルキル基を指す。例えば、アルコキシアルキル基は、任意により置換されている-(C<sub>1</sub>-6-アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-6-アルキル)であり得る。いくつかの場合において、アルコキシアルキル基は、任意により置換されている、他のアルキルオキシアルキル基（例えば、-(C<sub>1</sub>-6-アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-6-アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-6-アルキル)で任意により置換されて

30

【0462】

本明細書に記載の上記の基および/または化合物は、任意の数の置換基または官能性部分で任意により置換されていてもよいことが認識されるであろう。換言すると、上記基のいずれも任意により置換されていてもよい。本明細書において用いられるところ、「置換されている」という用語は、有機化合物の許容されるすべての置換基を含むと考えられており、「許容される」とは、当業者に公知である原子価の化学規則の文脈においてである。普通、「置換されている」という用語は、用語「任意により」および本発明の式中に含有される置換基が先行しているか否かに関わらず、特定された置換基のラジカルによる所与の構造における水素ラジカルの置換を指す。いずれかの所与の構造における2つ以上の位置が特定の群から選択される2個以上の置換基で置換されていてもよい場合、置換基は、各位置において同一であっても異なってもよい。「置換されている」はまた、置換が、例えば、自然に転位、環化、脱離等などの形質転換を受けない安定した化合物をもたらすことを含んでいることが理解されるであろう。いくつかの場合において、「置換されている」は、一般に、本明細書に記載のとおり、置換基による水素の置換を指してもよい。しかしながら、本明細書において用いられるところ、「置換されている」には、例えば、「置換された」官能基が置換を介して異なる官能基となってしまうような、分子を識別する重要な官能基の置換および/または改変は含まれていない。例えば、「置換されたフェニル基」はなおフェニル部分を含んでいなければならない。この定義においては、置換により変性されて、例えばピリジン環になることは可能ではない。広範な態様において、

40

50

許容される置換基は、有機化合物の非環式および環式、分岐および直鎖、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基を含む。例示の置換基は、例えば、本明細書に記載のものを含む。許容される置換基は、適切な有機化合物について、1個以上であることが可能であり、および、同一であることも異なっていることも可能である。本発明の目的について、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、および/または、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物のいずれかの許容される置換基を有していてもよい。しかも、本発明は、有機化合物の許容される置換基によるいずれかの様式において限定されることは意図していない。本発明により想定される置換基と可変要素との組み合わせは、好ましくは、造影剤または造影剤前駆体の形成に有用である安定な化合物の形成をもたらすものである。本明細書において用いられるところ、「安定」という用語は、好ましくは、生産が可能であるほどに十分な安定性を有し、ならびに、検出されるのに十分な時間であって、好ましくは、本明細書に詳述されている目的のために有用であるほどに十分な時間だけ化合物の完全性を維持する安定性を備えている化合物を指す。

10

#### 【0463】

置換基の例としては、これらに限定されないが、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族または芳香族複素環式部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アリール、アリールオキシ、パーハロアルコキシ、アラルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアラルコキシ、アジド、アミノ、ハライド、アルキルチオ、オキソ、アシルアルキル、カルボキシエステル、 $-$ カルボキサミド、アシルオキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアリール、アルキルアリール、アルキルアミノアルキル、アルコキシアリール、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アルキルスルホニル、 $-$ カルボキサミドアルキルアリール、 $-$ カルボキサミドアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルキルアミノアルキルカルボキシ $-$ 、アミノカルボキサミドアルキル $-$ 、シアノ、アルコキシアルキル、パーハロアルキル、アリールアルキルオキシアルキル等が挙げられる。いくつかの実施形態において、置換基はまた、造影成分（例えば18F）または造影成分に会合する基（例えばキレート剤）であり得る。

20

30

#### 【0464】

窒素保護基は技術分野において周知であり、参照により本明細書において援用されている、Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳述されているものが含まれる。例えば、窒素保護基としては、これらに限定されないが、例としてカルバメート（例としてメチル、エチルおよび置換エチルカルバメート（例えばTroch）を含む）、アミド、環式イミド誘導体、N-アルキルおよびN-アリールアミン、イミン誘導体、ならびに、エナミン誘導体が挙げられる。いくつかの実施形態において、窒素保護基は、カルボベンジルオキシ（Cbz）、p-メトキシベンジルカルボニル（MeOZ）、t-ブチルオキシカルボニル（Boc）、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、アセチル（Ac）、ベンゾイル（Bz）、ベンジル（Bn）、p-メトキシベンジル（PMB）、3,4-ジメトキシベンジル（DMPM）、p-メトキシフェニル（PMP）またはp-トルエンスルホニルオキシ（Ts）である。

40

#### 【0465】

アミド基などの窒素保護基としては、これらに限定されないが、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセタミド、トリフルオロアセタミド、フェニルアセタミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセタミド、o-ニトロフェノキシアセタミド、アセトアセタミ

50



ド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシナミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミドおよびo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが挙げられる。

【0466】

カルバメート基などの窒素保護基としては、これらに限定されないが、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバメート、2,7-ジ-t-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-八口エチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エチルカルバメート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート(t-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバメート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、t-ブチルカルバメート(BOC)、1-アダマンチルカルバメート(Adoc)、ビニルカルバメート(Voc)、アリルカルバメート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート(Ipaoc)、シナミルカルバメート(Coc)、4-ニトロシナミルカルバメート(Noc)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、p-メトキシカルバミン酸ベンジル(Moz)、p-カルバミン酸ニトロベンジル、p-ブromoカルバミン酸ベンジル、p-クロロカルバミン酸ベンジル、2,4-ジクロロカルバミン酸ベンジル、4-メチルスルフィニルカルバミン酸ベンジル(Msz)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバメート(Dmoc)、4-メチルチオフエニルカルバメート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフエニルカルバメート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバメート(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート(Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、m-クロロ-p-アシルオキシカルバミン酸ベンジル、p-(ジヒドロキシボリル)カルバミン酸ベンジル、5-ベンズイソキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート(Tcroc)、m-ニトロフェニルカルバメート、3,5-ジメトキシカルバミン酸ベンジル、o-カルバミン酸ニトロベンジル、3,4-ジメトキシ-6-カルバミン酸ニトロベンジル、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバメート、t-アミルカルバメート、S-ベンジルチオカルバメート、p-シアノカルバミン酸ベンジル、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p-デシルオキシカルバミン酸ベンジル、2,2-ジメトキシアシルビニルカルバメート、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)カルバミン酸ベンジル、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1,1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボリニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)カルバミン酸ベンジル、1-メチルシクロブチルカルバ

10

20

30

40

50

メート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p-(フェニルアゾ)カルバミン酸ベンジル、2,4,6-トリ-t-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)カルバミン酸ベンジルおよび2,4,6-トリメチルカルバミン酸ベンジルが挙げられる。

## 【0467】

スルホンアミド基などの窒素保護基としては、これらに限定されないが、p-トルエン  
スルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2,3,6-トリメチル-4-メ  
トキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホン  
アミド(Mtb)、2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)  
、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)、4  
-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホ  
ンアミド(Mts)、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMd  
s)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メ  
タンスルホンアミド(Ms)、-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、  
9-アントラセンスルホンアミド、4-(4',8'-ジメトキシナフチルメチル)ベン  
ゼンスルホンアミド(DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスル  
ホンアミドおよびフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

## 【0468】

他の窒素保護基としては、これらに限定されないが、フェノチアジニル-(10)-ア  
シル誘導体、N'-p-トルエンシルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノ  
チオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘  
導体、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチ  
アスクシンイミド(Dts)、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,5-ジメチ  
ルピロール、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物(S  
T A B A S E)、5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2  
-オン、5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン  
、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N  
-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N-3-アセトキシ  
プロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-  
3-イル)アミン、第4級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシ  
フェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルア  
ミン(Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(MMTr)  
、N-9-フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N-2,7-ジクロロ-9-フルオ  
レニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミン(Fcm)、N-2-ピコリルア  
ミノN'-オキシド、N-1,1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミ  
ン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2  
-ピリジル)メチル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメチルアミノメチレン)  
アミン、N,N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N  
-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒ  
ドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシルジエンアミン、N-(  
5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N  
-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロミウム-またはタンゲ  
ステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-  
ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド(Dpp)、ジメチ  
ルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、ジア  
ルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデ  
ート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド(Nps)、2

10

20

30

40

50

、4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミドおよび3 - ニトロピリジンスルフェンアミド ( N p y s ) が挙げられる。

【0469】

本明細書において用いられるところ、「判定する」という用語は、一般に、例えば、定量的または定性的な種またはシグナルの分析、および/または、種またはシグナルの不在の検出を指す。

【0470】

本明細書において用いられるところ、「診断上の造影」という用語は、造影剤の検出に用いられる手法を指す。

10

【0471】

「診断」という用語は、本明細書において用いられるところ、状態、疾患、および/または障害の識別、確認および/または特性付けを包含する。

【0472】

「診断上のキット」または「キット」は、1つ以上のバイアル中の配合物と表記される構成成分の集合を含み、これらは、診断用の放射性医薬品を合成するための臨床的設定または薬学的設定において現場のエンドユーザにより用いられる。例えば、キットは、診断用の放射性医薬品を合成および/または使用するための臨床的または薬学的設定において、現場のエンドユーザによって用いられ得る。いくつかの実施形態において、キットは、注入のための水もしくは生理食塩水、および/または、放射性同位体 (例えば、 $^{18}\text{F}$ )、放射性医薬品の合成および取り扱い中にキットを処理するための器具、必要な場合には、シリンジ、遮蔽材、造影器具等などの放射性医薬品を被験者に投与するために必要とされる器具などの現場のエンドユーザが通例利用可能であるものを除く、診断用医薬品を合成および使用するためのすべての必須構成成分を提供し得る。いくつかの実施形態において、造影剤は、典型的には、凍結乾燥された固体または水溶液のいずれかとして1つのバイアルまたはシリンジ中に含有されている、配合物でのその最終形態においてエンドユーザに提供され得る。

20

【0473】

本明細書において用いられるところ、「被験者の一部分」とは、被験者の特定の領域、被験者の位置を指す。例えば、被験者の一部分は、被験者の脳、心臓、脈管構造、心臓血管、腫瘍等であり得る。

30

【0474】

本明細書において用いられるところ、テストの「セッション」は、被験者に行われる単一のテストプロトコルであり得る。

【0475】

本明細書において用いられるところ、「被験者」という用語は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物または動物を指す。非ヒト哺乳動物としては、家畜動物、伴侶動物、実験用動物および非ヒト霊長類が挙げられる。非ヒト被験者としてはまた、特定の、特に限定はされないが、ウマ、雌ウシ、ブタ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、アレチネズミ、ハムスター、ミンクおよびウサギが挙げられる。本発明のいくつかの実施形態において、被験者は「患者」と称される。いくつかの実施形態において、患者または被験者は、医師または他の医療従事者の治療下にあり得、特にこれらに限定されないが、医師または他の医療従事者から診断を受け、助言を受け、または、処方箋もしくは他の推奨を受けている者を含む。

40

【0476】

「灌流」という用語は技術分野における通常の意味を有し、筋肉または組織への血流を指す。「心臓灌流」という用語は、心臓への血流を指す。「神経支配」という用語は技術分野における通常の意味を有し、被験者の一部に送られる神経エネルギーまたは神経刺激の供給を指す。「心臓神経支配」という用語は、被験者の心臓に送られる神経エネルギーまたは神経刺激の供給を指す。

50

## 【0477】

本明細書に記載の化合物のいずれかは、特にこれらに限定されないが、塩、溶媒和物、水和物、互変異性体および異性体などの多様な形態であり得る。

## 【0478】

特定の実施形態において、造影剤は、造影剤の薬学的に許容可能な塩である。「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本明細書において用いられるところ、適切な医学的判断の範囲内で、不適当な毒性、刺激作用、アレルギー性の応答等を伴うことなくヒトおよび下等動物の組織との接触に好適に用いられると共に妥当な利益/リスク比に整合している塩を指す。薬学的に許容可能な塩は技術分野において周知である。例えば、Berget al. は、薬学的に許容可能な塩を、参照により本明細書において援用される J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 において詳述している。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩としては、好適な無機酸および有機酸、ならびに、塩基に由来するものが挙げられる。薬学的に許容可能な無毒の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と、または、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸あるいはマロン酸などの有機酸と形成されるアミノ基の塩、または、イオン交換などの技術分野において用いられている他の方法を用いることにより形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重流酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ流酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチネート、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモエート、ペクチネート、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉相酸塩等が挙げられる。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび  $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$  塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。さらに薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合、無毒のアンモニウム、第4級アンモニウム、ならびに、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、硫酸塩、リン酸、硝酸塩、低級アルキルスルホネートおよびアリールスルホネートなどの対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。

10

20

30

## 【0479】

特定の実施形態において、化合物は、水和物または溶媒和物の形態である。「水和物」という用語は、本明細書において用いられるところ、1つ以上の水分子と非共有結合的に関連している化合物を指す。同様に、「溶媒和物」という用語は、1つ以上の有機溶剤分子と非共有結合的に関連している化合物を指す。

40

## 【0480】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、種々の互変異性形態で存在してもよい。「互変異性体」という用語は、本明細書において用いられるところ、水素原子の少なくとも1つの形式的な移動、および、原子価における少なくとも1つの変化（例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、または、その逆）からもたらされる2つ以上の相互転換性の化合物を含む。互変異性体の正確な比は、温度、溶剤およびpHを含む数々の要因に応じる。互変異性化（すなわち、互変異性対をもたらす反応）は、酸または塩基によって触媒され得る。例示的な互変異性化は、ケト-エノール；アミド-イミド；ラクタム-ラクチム；エナミン-イミン；ならびに、エナミン-（異なる）エナミン互変異性化を含む。

50

## 【0481】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は種々の異性形態で存在していてもよい。「異性体」という用語は、本明細書において用いられるところ、幾何異性体および立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー等）のいずれかおよびすべてを含む。例えば、「異性体」としては、本発明の範囲に含まれる、シス - およびトランス - 異性体、E - およびZ - 異性体、R - およびS - エナンチオマー、ジアステレオマー、(d) - 異性体、(l) - 異性体、ラセミこれらの混合物、および、他のこれらの混合物が挙げられる。例えば、異性体/エナンチオマーは、いくつかの実施形態において、対応するエナンチオマーを実質的に含まないで提供され得、および、「光学的に富化されている」とも称され得る。「光学的に富化されている」とは、本明細書において用いられるところ、化合物が、顕著に大きい割合で一方のエナンチオマーから構成されていることを意味する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも約90重量%の好ましいエナンチオマーから構成されている。他の実施形態において、化合物は、少なくとも約95%、98%または99重量%の好ましいエナンチオマーから構成されている。好ましいエナンチオマーは、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、ならびに、キラル塩の形成および結晶化を含むいずれかの当業者に公知の方法によりラセミ混合物から単離され得るか、または、非対称合成により調製され得る。例えば、Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。

10

20

## 【0482】

本発明のこれらのおよび他の態様は、本発明のある特定の実施形態を例示することが意図されているが、特許請求の範囲によって定義されているその範囲を限定することは意図されていない以下の実施例の考察でさらに評価されるであろう。

30

## 【実施例】

## 【0483】

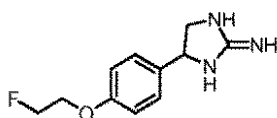
以下の実施例は、図1に示されている化合物またはその塩に関する。例えば、実施例1は、図1に示されている実施例1の化合物の合成を提供する。

## 【0484】

## 実施例1

4 - (4 - (2 - フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾリジン - 2 - イミン

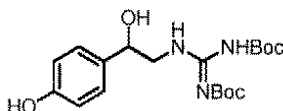
## 【化269】



40

パート1A - t - ブチル [ (Z) - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ ] { [ 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル ] アミノ } メチリデン ] カルバメートの調製

## 【化270】



塩酸 4 - (2 - アミノ - 1 - ヒドロキシエチル) フェノール (0.493 g、2.6 m

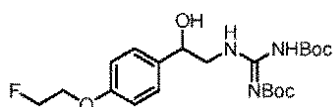
50

mol) を乾燥 DMF (10.0 mL) に溶解し、次いで、N、N - ジイソプロピルエチルアミン (645  $\mu$ L、3.6 mmol) および N、N' - ジ - Boc - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシアミジン (1.15 g、3.7 mmol) で順次に処理し、得られた溶液を周囲温度で 1 時間撹拌した。次いで、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を分離漏斗に移して EtOAc に溶解した。EtOAc 溶液を  $\text{KHSO}_4$  および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の希釈水溶液で完全に洗浄し、次いで、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。7 : 3 ヘキサン / EtOAc ~ 1 : 1 ヘキサン / EtOAc のステップ勾配を用いるシリカでのクロマトグラフィーによる精製で、白色の固体として表題の化合物を得た (0.837 g、2.12 mmol ; 81.4%)。

【0485】

パート 1 B - t - ブチル [ (Z) - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ ] ( { 2 - [ 4 - ( 2 - フルオロエトキシ ) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル } アミノ ) メチリデン ] カルバメートの調製

【化 271】

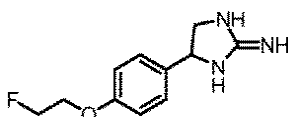


パート 1 A の生成物 (0.312 g、0.790 mmol) を乾燥 DMSO (2.00 mL) に溶解し、次いで、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.164 g、1.19 mmol)、KI (1.16 mg、0.007 mmol) および 1 - ブロモ - 2 - フルオロエタン (89.0  $\mu$ L、1.19 mmol) で、周囲温度で順次に処理した。得られた懸濁液を 50 に温め、3 時間維持した。周囲温度に冷却した後、溶液を、分離漏斗に移して、EtOAc と  $\text{H}_2\text{O}$  (各 15 mL) との間で分割した。層を分離し、EtOAc 層を飽和水性 NaCl で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。9 : 1 ヘキサン / EtOAc を用いるシリカでのクロマトグラフィーによる精製で、白色の固体として表題の化合物を得た (0.178 g、0.403 mmol ; 51.0%)。

【0486】

パート 1 C - 4 - ( 4 - ( 2 - フルオロエトキシ ) フェニル ) イミダゾリジン - 2 - イミン、塩酸塩の調製

【化 272】



パート 1 B の生成物 (88.3 mg、0.20 mmol) を  $\text{Et}_3\text{SiH} / \text{H}_2\text{O} / \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (0.5 : 0.5 / 19 v / v / v ; 2.0 mL) の溶液に周囲温度で溶解し、次いで、55 に温め、10 分間維持した。得られた溶液を冷却し、減圧中で濃縮し、次いで、0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$  および 10%  $\text{H}_2\text{O}$  を含有する 0 ~ 20% MeCN の 0.8% / min 勾配を 20 mL / min で用いる Phenomenex Luna C18 カラム (21.2 x 250 mm) での HPLC で直接的に精製した。17 分に溶出される主生成物ピークを回収し、プールし、次いで、引湿性の白色の粉末に凍結乾燥した。固形分を 0.5 N HCl 中に再溶解させ、凍結乾燥させて表題の化合物を白色の粉末として得た (14.2 mg、0.055 mmol ; 27.3%)。

【0487】

パート 1 D - [  $^{18}\text{F}$  ] フッ化物の調製

[  $^{18}\text{F}$  ] フッ化物は、サイクロトロンにおける [  $^{18}\text{O}$  ]  $\text{H}_2\text{O}$  のプロトン衝撃により生成し ; 核化学転換は以下のとおりであり、 $^{18}\text{O} (p, n) ^{18}\text{F}$  とまとめられ得る。衝撃のために、 $^{18}\text{O}$  の化学形態は  $\text{H}_2 ^{18}\text{O}$  である。得られる  $^{18}\text{F}$  の化学形態はフッ化物イオンである。

10

20

30

40

50

## 【0488】

$^{18}\text{O} + \text{プロトン} \rightarrow ^{18}\text{F} + \text{中性子}$

確立された産業手法により、Havar（登録商標）フォイルを用いてタンタル標的体中に収容した [ $^{18}\text{O}$ ]  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ~ 3 mL) を 11 MeV プロトン (公称エネルギー) で衝撃に供し; ここで、反応に係るプロトン閾値エネルギーは 2.57 MeV であり、最大断面のエネルギーは 5 MeV である。標的体積、衝撃時間およびプロトンエネルギーの各々が調節されて、生成される [ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物の量が管理され得る。

## 【0489】

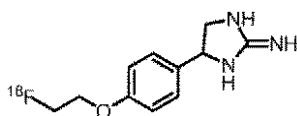
パート 1 E - 2 - [ $^{18}\text{F}$ ] フルオロエチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

1,000 mCi の [ $^{18}\text{F}$ ] NaF (パート 1 D に記載されている基本手順に従って生成) を含有する MP1 アニオン交換カートリッジを、自動化液体取り扱いシステムを用いて、25 mL の底面がコニカル状のシラン処理したフラスコに 0.20% 水性  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 mL) で溶出した。温かい Ar 流を穏やかに適用すると共に減圧することによりすべての揮発物を除去した。フラスコの内容物を 0.5 mL の MeCN で再構成し、温かな Ar および減圧を (共沸蒸発) 用いて再度濃縮した。別の 5 mL の底面がコニカル状の Wheaton (商標) パイアルを用いて、4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [8.8.8] ヘキサコサン (22.5 mg) および エチレンジ - (p - トルエンスルホネート) (3.8 mg) の MeCN (1.0 mL) 中の溶液を調製した。パイアルの構成成分を [ $^{18}\text{F}$ ] KF を含有する 25 mL フラスコに移し、次いで、空洞共振器 (model 520 Resonance Instruments, Skokie, Illinois) 中に置き、75 ワットで 3 分間照射した。冷却した後、マイクロ波反応パイアルの内容物をアニオン交換樹脂を通して過して残存するフッ化物イオンを除去し、5 mL の底面がコニカル状の Wheaton (商標) 反応パイアルに回収し、さらに精製することなくその後の反応において用いた。

## 【0490】

パート 1 F - 4 - { 4 - [ 2 - (  $^{18}\text{F}$  ) フルオロエトキシ ] フェニル } イミダゾリジン - 2 - イミン、ギ酸塩の調製

## 【化 273】



パート 1 E の生成物を、パート 1 A の生成物 (4.0 mg)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10.9 mg) および無水 DMSO (400  $\mu\text{L}$ ) を含有する 5 mL の底面がコニカル状の Wheaton (商標) 反応パイアルに移した。得られた混合物を 80 °C で 30 分間加熱し、次いで、周囲温度に冷却し、次いで、清浄な 25 mL 梨型フラスコに移し、 $\text{H}_2\text{O}$  (18.5 mL) で希釈した。梨型フラスコの内容物を Sep Pak (商標) C18 カートリッジに通し、カートリッジを  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 mL) ですすいだ。MeCN (3.0 mL) で、カートリッジから所望される生成物を 5 mL の底面がコニカル状の Wheaton (商標) パイアルに溶出した。すべての揮発物を除去し、残渣を、トリフルオロ酢酸の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の溶液 (1:1 v/v、2.0 mL) で処理した。得られた溶液を 50 °C に温め、15 分間維持し、次いで、周囲温度に冷却し、乾燥するまで濃縮した。0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$  酸を含有する 0 ~ 100% MeCN の 5.0% / min 勾配を 2.0 mL / min の流量で用いる Phenomenex Luna C18 (2) カラム (10 x 250 mm、5 ミクロン粒径、100 オングストローム孔径) での HPLC により精製した。生物学的実験のために、表題の化合物を回収し、すべての揮発物を除去し、10% 水性エタノール溶液で残渣を再構成した。

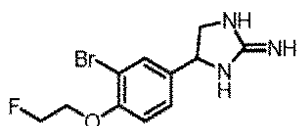
## 【0491】

実施例 2

4 - ( 3 - プロモ - 4 - ( 2 - フルオロエトキシ ) フェニル ) イミダゾリジン - 2 - イミ

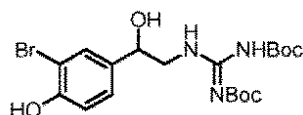
ン、塩酸塩

【化274】



パート2A - t - ブチル [ ( Z ) - [ ( t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] { [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシフェニル ) エチル ] アミノ } メチリデン ] カルバメートの調製

【化275】

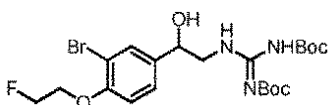


パート1Aの生成物 ( 1 . 7 5 g 、 4 . 4 3 m m o l ) を  $H_2O / MeCN$  ( 3 : 2 v / v 、 7 5 . 0 m L ) に溶解し、次いで、 $NaBrO_3$  ( 0 . 7 3 5 g 、 4 . 8 7 m m o l ) および  $NaHSO_3$  ( 0 . 5 0 7 g 、 4 . 8 7 m m o l ) で順次に処理し、得られた溶液を周囲温度で40分間攪拌した。追加の  $NaBrO_3$  ( 1 . 1 3 g 、 7 . 5 m m o l ) および  $NaHSO_3$  ( 0 . 7 8 0 g 、 7 . 5 m m o l ) および得られた溶液を、3時間攪拌した。次いで、過剰量の  $NaBrO_3$  を、 $Na_2S_2O_3$  ( 2 . 1 g 、 1 3 . 3 m m o l ) を添加することにより消費させた。30分間後、 $MeCN$  を減圧中で除去し、水溶液を  $CH_2Cl_2$  で洗浄した。 $CH_2Cl_2$  を飽和水性  $NaCl$  でさらに洗浄し、次いで、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。残渣を、ヘキサン /  $EtOAc$  勾配を用いるシリカでのクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物を白色の固体として得た ( 0 . 6 3 5 g 、 1 . 3 4 m m o l ; 3 0 . 2 % ) 。

【0492】

パート2B - t - ブチル [ ( Z ) - [ ( t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] ( { 2 - [ 3 - ブロモ - 4 - ( 2 - フルオロエトキシ ) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル } アミノ ) メチリデン ] カルバメートの調製

【化276】

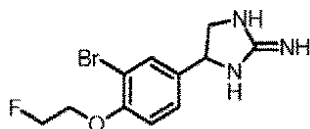


パート2Aの生成物 ( 0 . 3 0 6 g 、 0 . 6 4 5 m m o l ) を乾燥  $DMSO$  ( 3 . 0 0 m L ) に溶解し、次いで、 $K_2CO_3$  ( 0 . 1 3 4 g 、 0 . 9 6 8 m m o l ) 、  $KI$  ( 単結晶 ) および 1 - ブロモ - 2 - フルオロエタン ( 4 8  $\mu L$  、 0 . 6 4 5 m m o l ) で周囲温度で順次に処理した。得られた懸濁液を 5 0 に温め、1.5時間維持した。周囲温度に冷却した後、溶液を、分離漏斗に移して、 $EtOAc$  と  $H_2O$  との間に分割した。層を分離し、 $EtOAc$  層を  $H_2O$  で、続いて、飽和水性  $NaCl$  で洗浄し、次いで、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。ヘキサン /  $EtOAc$  勾配を用いるシリカでのクロマトグラフィーによる精製で、白色の固体として表題の化合物を得た ( 0 . 2 1 8 g 、 0 . 4 1 9 m m o l ; 6 4 . 9 % ) 。

【0493】

パート2C - 4 - ( 3 - ブロモ - 4 - ( 2 - フルオロエトキシ ) フェニル ) イミダゾリジン - 2 - イミン、塩酸塩の調製

【化277】



10

20

30

40

50

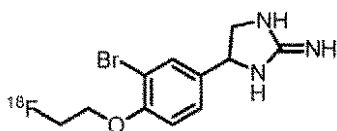


パート2Bの生成物(90.0mg、0.173mmol)を周囲温度で水性CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(1:40v/v; 2.0mL)に溶解させ、次いで、55 に温め、15分間維持した。得られた溶液を冷却し、減圧中で濃縮し、次いで、0.1% HCO<sub>2</sub>Hおよび10% H<sub>2</sub>Oを含有する5~23% MeCNの0.6%/min勾配を20mL/minで用いるPhenomenex Luna C18カラム(21.2×250mm)でのHPLCにより直接的に精製した。2分に溶出される主生成物ピークを回収し、プールし、次いで、引湿性の白色の粉末に凍結乾燥した。固形分を0.5N HCl中に再溶解させ、凍結乾燥させて表題の化合物を白色の粉末として得た(18.6mg、0.055mmol; 31.7%)。

【0494】

パート2D-4-{4-[2-(<sup>18</sup>F)フルオロエトキシ]フェニル}イミダゾリジン-2-イミン、ギ酸塩の調製

【化278】



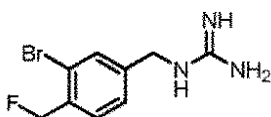
パート1Eの生成物を、パート2Aの生成物(4.0mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.9mg)および無水DMSO(400μL)を含有する5mLの底面がコニカル状のWheaton(商標)反応バイアルに移した。得られた混合物を80 で30分間加熱し、次いで、周囲温度に冷却し、次いで、清浄な25mL梨型フラスコに移し、H<sub>2</sub>O(18.5mL)で希釈した。梨型フラスコの内容物をSep Pak(商標)C18カートリッジに通し、カートリッジをH<sub>2</sub>O(5.0mL)ですすいだ。MeCN(3.0mL)で、カートリッジから所望される生成物を5mLの底面がコニカル状のWheaton(商標)バイアルに溶出した。すべての揮発物を除去し、残渣を、トリフルオロ酢酸のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の溶液(1:1v/v、2.0mL)で処理した。得られた溶液を50 に温め、15分間維持し、次いで、周囲温度に冷却し、乾燥するまで濃縮した。0.1% HCO<sub>2</sub>H酸を含有する0~100% EtOHの5.0%/min勾配を2.0mL/minの流量で用いる、Phenomenex Luna C18(2)カラム(10×250mm、5ミクロン粒径、100オングストローム孔径)でのHPLCにより精製した。生物学実験のために、表題の化合物を回収し、すべての揮発物を除去し、10%水性エタノール溶液で残渣を再構成した。

【0495】

実施例3

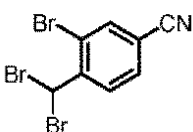
1-(3-プロモ-4-(フルオロメチル)ベンジル)グアニジン

【化279】



パート3A-3-プロモ-4-(ジプロモメチル)ベンゾニトリルの調製

【化280】



3-プロモ-4-メチル-ベンゾニトリル(5.00g、25.5mmol)の溶液をCCl<sub>4</sub>(170mL)に溶解し、NBS(18.2g、102mmol)および過酸化ベンゾイル(0618g、2.55mmol)で、周囲温度で順次に処理した。得られた溶液を還流に温め、48時間維持し、次いで、周囲温度に冷却し、中度の間隙率を有する

10

20

30

40

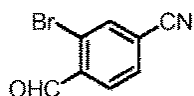
50

焼結ガラス漏斗を通してろ過した。濾液を濃縮し、このようにして得たオレンジ色の粗固体を49:1ヘキサン/EtOAcを用いるシリカでのクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物を白色の固体として得た(8.80g、24.9mmol; 97.5%)。

【0496】

パート3B-3-プロモ-4-ホルミルベンゾニトリルの調製

【化281】

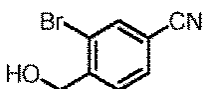


パート3Aの生成物の溶液(8.80g、24.9mmol)を湿性のDMSO(83mL)に周囲温度で溶解し、次いで、120に温め、6時間維持した。周囲温度に冷却した後、得られた溶液を分離漏斗に移してH<sub>2</sub>Oで希釈し、次いで、EtOAcで洗浄した。EtOAc溶液を分離し、H<sub>2</sub>Oおよび飽和水性NaClで洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮して黄色の固体とした。20:1ヘキサン/EtOAcを用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、白色の固体として表題の化合物を得た(3.10g、14.8mmol; 59.3%)。

【0497】

パート3C-3-プロモ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルの調製

【化282】

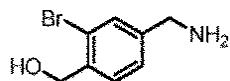


パート3Bの生成物の溶液(3.10g、14.7mmol)をMeOH(74mL)に周囲温度で溶解し、次いで、氷浴を用いて0に冷却した。次いで、NaBH<sub>4</sub>(0.279g、7.38mmol)を一度に添加し、得られた溶液を0で40分間維持した。希釈水性HClを添加して過剰量のNaBH<sub>4</sub>を消費させ、次いで、すべての揮発物を減圧中で除去した。残渣を分離漏斗に移してEtOAc中に再溶解させ、5%水性クエン酸およびH<sub>2</sub>Oで順次に洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。9:1ヘキサン/EtOAc~1:1ヘキサン/EtOAcのステップ勾配を用いるシリカでのクロマトグラフィーによる精製で、白色の固体として表題の化合物を得た(1.90g、8.96mmol; 60.7%)。

【0498】

パート3D-[4-(アミノエチル)-2-プロモフェニル]メタノールの調製

【化283】



LiAlH<sub>4</sub>(34.0mmol; 34.0mLのTHF中の1.0M溶液)を氷浴を用いて0に冷却し、次いで、MeOH(102mmol; 26.4mLのTHF中の3.86M溶液)で5分間かけて滴下して処理した。次いで、パート3Cの生成物(0.900g、4.24mmol)を添加し、得られた溶液を氷浴を融かしてゆっくりと周囲温度に温めた。16時間の総反応時間の後、溶液をH<sub>2</sub>O(9.0mL)で希釈し、得られた懸濁液を中度の間隙率を有する焼結ガラス漏斗を通してろ過した。固形分をH<sub>2</sub>OおよびEt<sub>2</sub>Oで完全に洗浄し、次いで、分離漏斗に移し、分割した。水性層をEt<sub>2</sub>OおよびEtOAcでさらに洗浄し、組み合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮して黄色の固体(0.591g)とし、これを、その後の反応においてさらに精製せずに用いた。

【0499】

パート3E-t-ブタ-2-イル[(Z)-{[3-プロモ-4-(ヒドロキシメチル)]

10

20

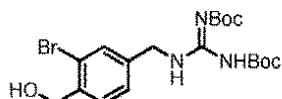
30

40

50

ベンジル] - アミノ } { [ ( t - ブタ - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] アミノ } メチリデン ] カルバメートの調製

【化 2 8 4】

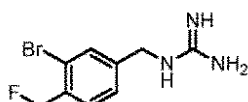


パート 3 D の生成物の溶液 ( 0 . 5 8 5 g 、 2 . 7 1 m m o l ) を MeCN ( 9 . 0 0 m L ) に周囲温度で溶解し、次いで、N、N' - ジ - Boc - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシアミジン ( 1 . 0 0 g 、 3 . 2 5 m m o l ) で周囲温度で一度に処理した。30 分間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を 5 : 1 ヘキサン / EtOAc を用いるシリカでのクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物を白色のフォームとして得た ( 0 . 8 6 0 g 、 1 . 8 8 m m o l ; 6 9 . 2 % ) 。

【 0 5 0 0】

パート 3 F - 1 - [ 3 - プロモ - 4 - (フルオロメチル) ベンジル ] グアニジン、トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 2 8 5】

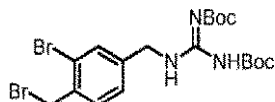


Deoxo - Fluor (登録商標) ( 0 . 2 4 0 m m o l ; 1 0 3 μ L の THF 中の 5 0 % 溶液 ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 3 7 μ L ) で希釈し、次いで、- 7 8 に冷却し、パート 3 E の生成物の溶液 ( 0 . 2 1 8 m m o l ; 2 1 8 μ L の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 1 . 0 M 溶液 ) で 5 分間かけて滴下して処理した。2 時間後、追加の Deoxo - Fluor (登録商標) ( 0 . 0 4 4 m m o l ; 1 9 μ L ) を添加し、得られた溶液を、- 7 8 で 1 時間攪拌し、次いで、周囲温度に温める前に飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> ( 2 7 3 μ L ) で処理した。次いで、これらの層を分離し、水性層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した ( 2 × 1 6 4 μ L ) 。組み合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮し、次いで、ジオキサン ( 2 0 0 μ L ) 中に再溶解させ、濃縮 HCl ( 6 0 0 μ L ) で周囲温度で処理した。1 時間後、すべての揮発物を除去し、残渣を、0 . 1 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H および 1 0 % H<sub>2</sub>O を含有する 0 ~ 6 0 % MeCN の 2 % / min 勾配を 2 0 m L / min で用いる Phenomenex Luna C18 カラム ( 2 1 . 2 × 2 5 0 m m ) での HPLC により精製した。主生成物ピークを回収し、プールし、凍結乾燥して、白色の固体とした ( 1 4 m g 、 3 7 m m o l ; 1 7 % ) 。

【 0 5 0 1】

パート 3 G - t - ブタ - 2 - イル [ ( Z ) - { [ 3 - プロモ - 4 - (プロモメチル) ベンジル ] - アミノ } { [ ( t - ブタ - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] アミノ } メチリデン ] カルバメートの調製

【化 2 8 6】



パート 3 E の生成物の溶液 ( 7 5 . 0 m g 、 0 . 1 6 4 m m o l ) を乾燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 . 0 0 m L ) に溶解し、次いで、CBr<sub>4</sub> ( 1 0 9 m g 、 0 . 3 2 7 m m o l ) および PPh<sub>3</sub> ( 8 5 . 8 m g 、 0 . 3 2 7 m m o l ) で周囲温度で順次に処理したところ ; 2 時間以内に、転換が完了し、予期された生成物が観察された。次いで、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣をヘキサン / EtOAc を用いるシリカでのクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物を白色の固体として得、これをその後のフッ素化反応においてさらなる精製を行わずに用いた。

【 0 5 0 2】

10

20

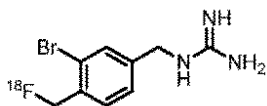
30

40

50

パート 3 H - 1 - { 3 - ブロモ - 4 - [ [ <sup>18</sup>F ] フルオロメチル ] ベンジル } グアニジン、ギ酸塩の調製

【化 2 8 7】



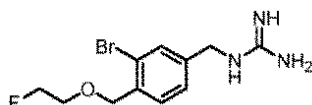
1,000 mCi の [ <sup>18</sup>F ] Na F (パート 1 D に記載されている基本手順に従って生成) を含有する M P 1 交換カートリッジを、自動化液体取り扱いシステムを用いて、25 mL の底面がコニカル状のシラン処理したフラスコに 0.20% 水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 mL) で溶出した。温かい Ar 流を穏やかに適用すると共に減圧することによりすべての揮発物を除去した。フラスコの内容物を 0.5 mL の MeCN で再構成し、温かな Ar および減圧を (共沸蒸発) 用いて再度濃縮した。残渣を 4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [ 8.8.8 ] ヘキサコサン (19.7 mg) の MeCN (0.90 mL) 中の溶液で処理し、次いで、乾燥 MeCN (0.40 mL) 中のパート 3 G の生成物の溶液 (3.8 mg) に移した。得られた溶液を 49 に加熱し、45 分間維持し、次いで、周囲温度に冷却し、濃縮した。このようにして得た残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.40 mL) 中に再溶解させ、次いで、CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (1.00 mL) で周囲温度で処理した。30 分間後、すべての揮発物を除去し、残渣を、0.1% HCO<sub>2</sub>H 酸を含有する 0 ~ 100% MeCN の 5.0% / min 勾配を 2.0 mL / min の流量で用いる Phenomenex Luna C18 (2) カラム (250 x 10 mm、5 ミクロン粒径、100 オングストローム孔径) での HPLC により精製した。生物学的実験のために、表題の化合物を回収し、すべての揮発物を除去し、10% 水性エタノール溶液で残渣を再構成した。

【0503】

実施例 4

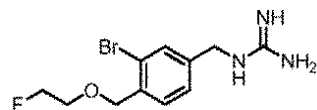
1 - ( 3 - ブロモ - 4 - ( ( 2 - フルオロエトキシ ) メチル ) ベンジル ) グアニジン

【化 2 8 8】



パート 4 A - 1 - { 3 - ブロモ - 4 - [ ( 2 - フルオロエトキシ ) メチル ] ベンジル } グアニジン、トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 2 8 9】



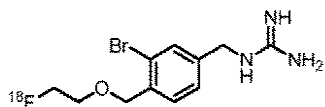
パート 3 E の生成物 (0.100 g、0.218 mmol) を湿性の DMSO (2.20 mL) に溶解し、次いで、粉末化した NaOH (17.0 mg、0.436 mmol) で周囲温度で処理した。30 分間後、2 - フルオロエチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (48.0 mg、0.218 mmol) を一度に添加し、得られた溶液を 75 に温め、80 分間維持した。周囲温度に冷却した後、溶液を分離漏斗に移して H<sub>2</sub>O で希釈し、次いで、EtOAc で完全に洗浄した。組み合わせた EtOAc 洗浄液を 5% 水性クエン酸でさらに洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。粗残渣をジオキサン (200 μL) 中に再溶解させ、次いで、濃縮 HCl (600 μL) で周囲温度で処理した。1 時間後、すべての揮発物を除去し、残渣を、0.1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H および 10% H<sub>2</sub>O を含有する 0 ~ 30% MeCN の 2% / min 勾配を 20 mL / min で用いる Phenomenex Luna C18 カラム (21.2 x 250 mm)

でのHPLCにより精製した。主生成物ピークを回収し、プールし、凍結乾燥して、白色の固体とした(10.7 mg、25.6  $\mu\text{mol}$ ; 11.7%)。

【0504】

パート4B-1- {3-ブロモ-4-[(2-[ $^{18}\text{F}$ ]フルオロエトキシ)メチル]ベンジル} グアニジン、トリフルオロ酢酸塩の調製

【化290】



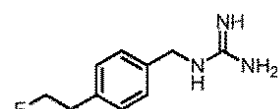
パート1Eの生成物を、パート3Eの生成物(4.0 mg)、KOH(1.6 mg)および無水DMSO(400  $\mu\text{L}$ )を含有する5 mLの底面がコニカル状のWheaton(商標)反応バイアルに移した。得られた混合物を80 で45分間加熱し、周囲温度に冷却し、減圧中で濃縮し、次いで、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.00 mL)で処理し、50 に温めた。15分間後、得られた混合物を周囲温度に冷却し、乾燥するまで濃縮し、次いで、0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 酸を含有する0~100% MeCNの5.0%/min勾配を2.0 mL/minの流量で用いるPhenomenex Luna C18(2)カラム(10 x 250 mm、5ミクロン粒径、100オングストローム孔径)でのHPLCにより精製した。生物学的実験のために、表題の化合物を回収し、すべての揮発物を除去し、10%水性エタノール溶液で残渣を再構成した。

【0505】

実施例5

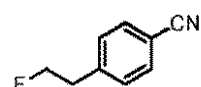
1-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]グアニジン

【化291】



パート5A-4-(2-フルオロエチル)ベンゾニトリルの調製

【化292】

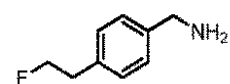


Deoxo-Fluor(登録商標)(0.843 g、3.81 mmol)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.50 mL)に溶解し、次いで、-78 に冷却し、4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル(3.47 mmol; 1.50 mLの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の2.31 M溶液)の溶液で5分間かけて滴下して処理した。得られた混合物を冷却浴が蒸発するに伴って一晩かけて周囲温度にゆっくりと温めた。次いで、飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ (50 mL)を分離漏斗に移して添加し、層を分離した。水性層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で洗浄し(3 x 25 mL)、組み合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。4:1ヘキサン/EtOAcを用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、表題の化合物を薄い黄色の油として得た(0.305 g、2.04 mmol; 59.0%)。

【0506】

パート5B-1-[4-(2-フルオロエチル)フェニル]メタンアミンの調製

【化293】



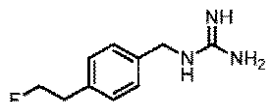
パート5Aの生成物(0.210 g、1.41 mmol)をMeOH(13.0 mL)に溶解し、次いで、濃縮HCl(1.00 mL)およびPd/C(0.141 mmol; 50

10 mol %) で周囲温度で順次に処理した。反応容器のヘッドスペースに、1 atm の  $H_2$  を散布し、次いで、2 時間維持した。還元が完了したら、ヘッドスペースに乾燥  $N_2$  を散布し、触媒をセライトを通したる過により除去した。フィルタケーキを MeOH で完全に洗浄し、組み合わせた濾液を減圧中で濃縮して、白色の粉末とした。粗材料をその後の反応においてさらなる精製を行わずに用いた。

## 【0507】

パート 5 C - 4 - (2 - フルオロエチル) ベンジルグアニジン、トリフルオロ酢酸塩の調製

## 【化 294】

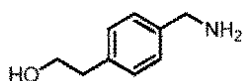


パート 5 B の生成物 (0.150 g, 0.791 mmol) を MeCN (4.00 mL) に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (152 mL, 0.867 mmol) および 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミダミド (0.128 g, 0.870 mmol) で、周囲温度で順次に処理した。1 時間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を、0.1%  $CF_3CO_2H$  および 10%  $H_2O$  を含有する 2 ~ 32% MeCN の 1% / min 勾配を 20 mL / min で用いる Phenomenex Luna C18 カラム (21.2 x 250 mm) での HPLC により精製した。主生成物ピークを回収し、プールし、凍結乾燥して、白色の固体とした (0.189 g, 0.484 mmol; 61.2%)。

## 【0508】

パート 5 D - 2 - [4 - (アミノエチル)フェニル]エタノールの調製

## 【化 295】

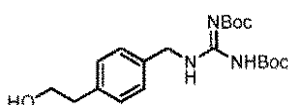


4 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゾニトリル (0.402 g, 2.73 mmol) を MeOH (10.0 mL) に溶解し、次いで、濃縮 HCl (0.50 mL) および Pd/C (0.145 mmol; 5 mol %) で周囲温度で順次に処理した。反応容器のヘッドスペースに 1 atm の  $H_2$  を散布し、次いで、16 時間維持した。還元が完了したら、ヘッドスペースに乾燥  $N_2$  を散布し、触媒をセライトを通したる過により除去した。フィルタケーキを MeOH で完全に洗浄し、組み合わせた濾液を減圧中で濃縮して、白色の粉末とした。粗材料をその後の反応においてさらなる精製を行わずに用いた。

## 【0509】

パート 5 E - t - ブチル [ (Z) - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ ] { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンジル] アミノ } メチリデン] カルバメートの調製

## 【化 296】



パート 5 D の生成物 (0.553 g, 2.95 mmol) を MeCN (5.00 mL) に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (513  $\mu$ L, 2.95 mmol) および N, N' - ジ - Boc - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシアミジン (0.915 g, 2.95 mmol) で、周囲温度で順次に処理した。2 時間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を分離漏斗に移して  $CH_2Cl_2$  (15 mL) に再溶解した。 $CH_2Cl_2$  溶液を、10% 水性クエン酸、 $H_2O$  および飽和水性 NaCl (各々 1 x 15 mL) で順次に洗浄し、次いで、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。0 ~ 100% EtOAc のヘキサン / EtOAc 勾配を 17 分間にわたって用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、白色の固体として表題の化合物を得た (0.77

10

20

30

40

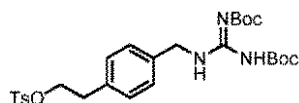
50

7 g、1.97 mmol; 67.0%)。

【0510】

パート5F-2- {4- [(N', N''-ビス(t-ブトキシカルボニル)カルバニイミダミド)メチル]-フェニル}エチル4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【化297】



パート5Eの生成物(0.363 g、0.918 mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.00 mL)に溶解し、p-トルエンスルホニルクロリド(0.264 g、1.38 mmol)およびピリジン(164 μL、2.03 mmol)で0 で順次に処理した。16時間後、得られた溶液を分離漏斗に移してCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)で希釈した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液を、5%水性NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>Oおよび飽和水性NaCl(各々1×15 mL)で順次に洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。0~100% EtOAcのヘキサン/EtOAc勾配を17分間にわたって用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、白色の固体として表題の化合物を得た(0.393 g、0.717 mmol; 77.8%)。

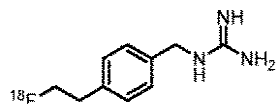
10

【0511】

パート5G-1- {4- [2- [1<sup>8</sup>F]フルオロエチル]ベンジル}グアニジン、ギ酸塩の調製

20

【化298】



1,000 mCiの[1<sup>8</sup>F]NaF(パート1Dに記載されている基本手順に従って生成)を含有するMP1アニオン交換カートリッジを、自動化液体取り扱いシステムを用いて、25 mLの底面がコニカル状のシラン処理したフラスコに0.20%水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0 mL)で溶出した。温かいAr流を穏やかに適用すると共に減圧することによりすべての揮発物を除去した。フラスコの内容物を0.5 mLのMeCNで再構成し、温かなArおよび減圧を(共沸蒸発)用いて再度濃縮した。残渣を、4, 7, 13, 16, 21, 24-ヘキサオキサ-1, 10-ジアザピシクロ[8.8.8]ヘキサコサン(20.5 mg)のMeCN(0.90 mL)中の溶液で処理し、次いで、乾燥MeCN(0.40 mL)中のパート5Fの生成物の溶液(3.97 mg)に移した。得られた溶液を60 に加熱し、45分間維持し、次いで、周囲温度に冷却し、濃縮した。このようにして得た残渣をCF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(1.00 mL)中に再溶解させ、40 で15分間攪拌し、次いで、冷却し、濃縮した。その後、0.1% HCO<sub>2</sub>H酸を含有する0~100% MeCNの5.0%/min勾配を2.0 mL/minの流量で用いるPhenomenex Luna C18(2)カラム(250×10 mm、5ミクロン粒径、100オングストローム孔径)でのHPLCにより精製した。生物学的実験のために、表題の化合物を回収し、すべての揮発物を除去し、10%水性エタノール溶液で残渣を再構成した。

30

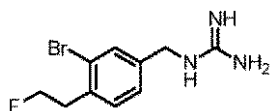
40

【0512】

実施例8

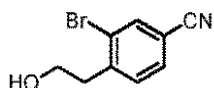
1-(3-ブromo-4-(2-フルオロエチル)ベンジル)グアニジン

【化299】



パート8A-3-ブromo-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリルの調製

## 【化300】



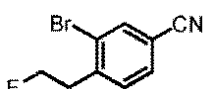
4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル(1.22 g、8.29 mmol)をH<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1:1 v/v、8.00 mL)に溶解し、次いで、一度にNBS(1.48 g、8.32 mmol)で周囲温度で処理した。次いで、反応容器をアルミニウム  
 フォイルで覆い、48時間維持した。得られた溶液を分離漏斗に移し、10%水性NaOHで中和し、次いで、EtOAcで洗浄した(3×20 mL)。組み合わせたEtOAc  
 洗浄液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。3:1ヘキサン/EtO  
 Acを用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、表題の化合物を薄い  
 黄色の油として得た(0.285 g、1.26 mmol; 15.2%)。

10

## 【0513】

パート8B-3-ブromo-4-(2-フルオロエチル)ベンゾニトリルの調製

## 【化301】



Deoxo-Fluor(登録商標)(0.291 g、1.32 mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.00 mL)に溶解し、次いで、-78 に冷却し、パート8Aの生成物の溶液  
 (0.270 g、1.19 mmol)で5分間かけて滴下して処理した。得られた混合物  
 を冷却浴が蒸発するに伴って一晩かけて周囲温度にゆっくりと温めた。次いで、飽和水性  
 NaHCO<sub>3</sub>(50 mL)を分離漏斗に移して添加し、層を分離した。水性層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 で洗浄し(3×25 mL)、組み合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し  
 、減圧中で濃縮した。3:1ヘキサン/EtOAcを用いるシリカでのクロマトグラフィー  
 によるその後の精製で、表題の化合物を薄い黄色の油として得た(0.115 g、0.  
 504 mmol; 42.2%)。

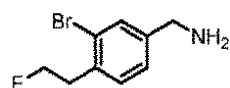
20

## 【0514】

パート8C-1-[3-ブromo-4-(2-フルオロエチル)フェニル]メタンアミンの  
 調製

30

## 【化302】



LiAlH<sub>4</sub>(3.79 mmol; 3.79 mLのTHF中の1.0 M溶液)を氷浴を  
 用いて0 に冷却し、次いで、5分間かけて滴下してMeOH(461 μL、11.4 m  
 mol)で処理した。次いで、パート8Bの生成物(0.482 mmol; 3.00 mL  
 のTHF中の0.16 M溶液)を添加し、得られた溶液を氷浴を融かしてゆっくりと周囲  
 温度に温めた。6時間後、過剰量のLiAlH<sub>4</sub>を、H<sub>2</sub>O(0.50 mL)を注意深く  
 添加することにより消費した。得られた白色の懸濁液を、15%水性NaOH(0.50  
 mL)およびH<sub>2</sub>O(1.50 mL)で順次に処理し、細密な白色のスラリーに15分間  
 攪拌した。得られた混合物をセライトパッドを通してろ過し、減圧中で濃縮した。このよ  
 うにして得た粗材料を、4:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOHを用いるシリカでのクロマトグラ  
 フィーにより精製して、表題の化合物を薄い黄色の油として得た(11.0 mg、0.0  
 47 mmol; 9.8%)。

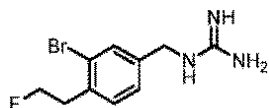
40

## 【0515】

パート8D-1-[3-ブromo-4-(2-フルオロエチル)ベンジル]グアニジン、ト  
 リフルオロ酢酸塩の調製



## 【化303】



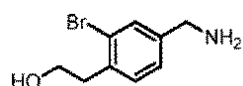
パート8Cの生成物(11.0mg、0.047mmol)をMeCN(2.00mL)に溶解し、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(18.2μL、0.104mmol)および1H-ピラゾール-1-カルボキシイミダミド(15.3mg、0.104mmol)で周囲温度で順次に処理した。2時間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を、0.1%CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Hおよび10%H<sub>2</sub>Oを含有する10~40%MeCNの1% /min勾配を20mL/minで用いる、Phenomenex Luna C18カラム(21.2×250mm)でのHPLCにより精製した。主生成物ピークを回収し、プールし、凍結乾燥して、白色の固体とした。

10

## 【0516】

パート8E-2-[4-(アミノエチル)-2-ブロモフェニル]エタノールの調製

## 【化304】



LiAlH<sub>4</sub>(8.85mmol; 8.85mLのTHF中の1.0M溶液)を氷浴を用いて0℃に冷却し、次いで、5分間かけて滴下してMeOH(1.08mL、26.4mmol)で処理した。次いで、パート8Aの生成物(1.11mmol; 1.00mLのTHF中の1.11M溶液)を添加し、得られた溶液を氷浴を融かしてゆっくりと周囲温度に温めた。4.5時間後、過剰量のLiAlH<sub>4</sub>をH<sub>2</sub>O(0.335mL)を注意深く添加することにより消費した。得られた白色の懸濁液を、15%水性NaOH(0.335mL)およびH<sub>2</sub>O(1.01mL)で順次に処理し、細密な白色のスラリーに15分間撹拌した。得られた混合物をセライトパッドを通してろ過し、フィルタケーキをTHFおよびMeOHで完全に洗浄した(各々3×0.5mL)。組み合わせた濾液を減圧中で濃縮して薄い黄色の油とし、これをその後の反応においてさらなる精製を行わずに用いた。

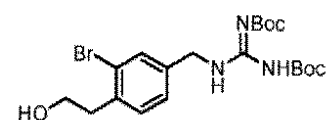
20

30

## 【0517】

パート8F-t-ブチル[(Z)-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]{[3-ブromo-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミノ}メチリデン]カルバメートの調製

## 【化305】



パート8Eの生成物(0.162g、0.704mmol)をMeCN(1.00mL)に溶解し、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(123μL、0.705mmol)およびN、N'-ジ-Boc-1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン(0.219g、0.705mmol)で、周囲温度で順次に処理した。0.5時間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を、分離漏斗に移してCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)に再溶解した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液を、10%水性クエン酸、H<sub>2</sub>Oおよび飽和水性NaCl(各々1×15mL)で順次に洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。0~100%EtOAcのヘキサン/EtOAc勾配を17分間にわたって用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、表題の化合物を無色の油として得た(0.235g、0.497mmol; 70.7%)。

40

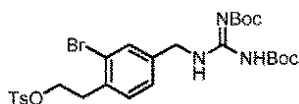
## 【0518】

パート8G-2-{3-ブromo-4-[(N',N''-ビス(t-ブトキシカルボニル)]

50

カルバニミドアミド)メチル]フェニル}エチル4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【化306】



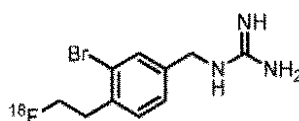
パート8Fの生成物(0.220g、0.465mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.00mL)に溶解し、p-トルエンスルホニルクロリド(0.133g、0.698mmol)およびピリジン(83μL、1.03mmol)で0℃で順次に処理した。5時間後、得られた溶液を分離漏斗に移してCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)で希釈した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液を、5%水性NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>Oおよび飽和水性NaCl(各々1×15mL)で順次に洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。0~100%EtOAcのヘキサン/EtOAc勾配を17分間にわたって用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、白色の固体として表題の化合物を得た(0.183g、0.292mmol; 62.7%)。

10

【0519】

パート8H-1-{4-[3-ブromo-2-[<sup>18</sup>F]フルオロエチル]ベンジル}グアニジン、ギ酸塩の調製

【化307】



20

1,000mCiの[<sup>18</sup>F]NaF(パート1Dに記載されている基本手順に従って生成)を含有するMP1アニオン交換カートリッジを、自動化液体取り扱いシステムを用いて、25mLの底面がコニカル状のシラン処理したフラスコに0.20%水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0mL)で溶出した。温かいAr流を穏やかに適用すると共に減圧することによりすべての揮発物を除去した。フラスコの内容物を0.5mLのMeCNで再構成し、温かなArおよび減圧を(共沸蒸発)用いて再度濃縮した。残渣を、4,7,13,16,21,24-ヘキサオキサ-1,10-ジアザピシクロ[8.8.8]ヘキサコサン(21.7mg)のMeCN(0.90mL)中の溶液で処理し、次いで、乾燥DMSO(0.50mL)中のパート8Gの生成物の溶液(5.00mg)に移した。得られた溶液を80℃に加熱し、30分間維持し、次いで、周囲温度に冷却し、濃縮した。このようにして得た残渣をCF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(1.00mL)中に再溶解させ、40℃で15分間攪拌し、次いで、冷却し、濃縮した。その後、0.1%HCO<sub>2</sub>H酸を含有する0~100%MeCNの5.0%/min勾配を2.0mL/minの流量で用いるPhenomenex Luna C18(2)カラム(250×10mm、5ミクロン粒径、100オンゲストローム孔径)でのHPLCにより精製した。生物学的実験のために、表題の化合物を14分で回収し、すべての揮発物を除去し、残渣を10%水性エタノール溶液で再構成した。

30

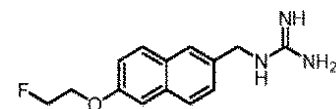
40

【0520】

実施例11

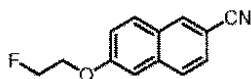
1-(6-(2-フルオロエトキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)グアニジン

【化308】



パート11A-6-(2-フルオロエトキシ)ナフタレン-2-カルボニトリルの調製

## 【化309】



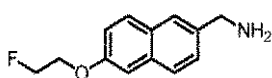
6-ヒドロキシナフタレン-2-カルボニトリル(2.00g、11.8mmol)をDMSO(36.0mL)に溶解し、1-ブロモ-2-フルオロエタン(1.32mL、17.7mmol)および $K_2CO_3$ (4.90g、35.5mmol)で、周囲温度で順次に処理した。得られた懸濁液を16時間攪拌し、次いで、中度の間隙率を有する焼結ガラス漏斗を通してろ過し、EtOAc(150mL)で処理した。EtOAc溶液を分離漏斗に移し、ここで、これを $H_2O$ (200mL)、5N NaOH(50mL)および飽和水性NaClで順次に洗浄し、次いで、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮して薄い黄色の固体とし、これをその後の反応においてさらなる精製を行わずに用いた。

10

## 【0521】

パート11B-1-[6-(2-フルオロエトキシ)ナフタレン-2-イル]メタンアミンの調製

## 【化310】



パート11Aの生成物(0.750g、3.49mmol)を $Et_2O/THF$ (1:1v/v、24.0mL)に溶解し、0℃に冷却し、 $LiAlH_4$ (0.463g、12.2mmol)で5分間かけて滴下して処理した。3時間後、過剰量の $LiAlH_4$ を $H_2O$ (0.463mL)を注意深く添加することにより消費した。得られた白色の懸濁液を15%水性NaOH(0.463mL)および $H_2O$ (1.39mL)で順次に処理し、細密な白色のスラリーに15分間攪拌した。得られた混合物をセライトパッドを通してろ過し、濾液を減圧中で濃縮して薄い黄色の固体とし、これをその後の反応においてさらなる精製を行わずに用いた。

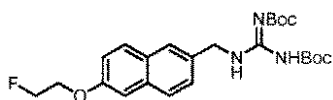
20

## 【0522】

パート11C-t-ブチル[(Z)-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]{[6-(2-フルオロエトキシ)ナフタレン-2-イル]アミノ}メチリデン]カルバメートの調製

30

## 【化311】



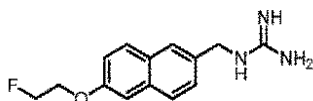
パート11Bの生成物(0.500g、2.28mmol)をMeOH(25.0mL)に溶解し、N,N'-ジ-Boc-1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン(0.849g、2.74mmol)で、周囲温度で順次に処理した。2時間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣をシリカでのクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物を白色の固体として得た。

40

## 【0523】

パート11D-1-{[6-(2-フルオロエトキシ)ナフタレン-2-イル]メチル}グアニジン、塩酸塩の調製

## 【化312】



パート11Cの生成物(75.0mg、0.163mmol)をジオキサン(1.00

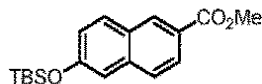
50

mL)に溶解し、次いで、濃縮HCl(1.50 mL)で周囲温度で処理した。3時間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣をH<sub>2</sub>O/MeCN(1:1 v/v)に再溶解し、次いで、凍結乾燥して、薄い黄色の固体とした(48.0 mg、0.161 mmol; >98%)。

## 【0524】

パート11E - メチル6 - ((t - ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン - 2 - カルボキシレートの調製

## 【化313】

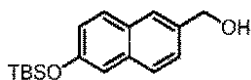


メチル6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボキシレート(1.00 g、4.95 mmol)をDMF(20.0 mL)に溶解し、tert - ブチルジメチルシリルクロリド(1.11 mL、7.42 mmol)およびイミダゾール(0.673 g、9.89 mmol)で、周囲温度で順次に処理した。16時間後、溶液を、分離漏斗に移して、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間に分割した。層を分離し、EtOAc層をH<sub>2</sub>O(210 mL)および飽和水性NaCl(300 mL)で洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮して白色の固体とし、これをその後の反応においてさらなる精製を行わずに用いた。

## 【0525】

パート11F - (6 - ((t - ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メタノールの調製

## 【化314】

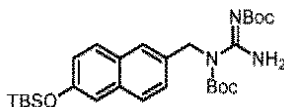


パート11Eの生成物(0.500 g、1.58 mmol)をEt<sub>2</sub>O(5.00 mL)に溶解し、0 に冷却し、LiAlH<sub>4</sub>(0.180 g、4.74 mmol)で5分間かけて数回に分けて処理した。10分間後、過剰量のLiAlH<sub>4</sub>をH<sub>2</sub>Oを注意深く添加することにより消費した。得られた白色の懸濁液を、15%水性NaOHおよびH<sub>2</sub>Oで順次に処理し、細密な白色のスラリーに15分間攪拌した。得られた混合物をセライトパッドを通してろ過し、濾液を減圧中で濃縮して白色の固体とし、これをその後の反応においてさらなる精製を行わずに用いた。

## 【0526】

パート11G - t - ブトキシ[(E) - アミノ{(t - ブトキシカルボニル){[(6 - t - ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン - 2 - イル)メチル]アミノ}メチリデン]カルバメートの調製

## 【化315】



パート11Fの生成物(0.250 g、0.870 mmol)をTHF(5.00 mL)に溶解し、1,3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル)グアニジン(0.451 g、1.74 mmol)およびPPh<sub>3</sub>(0.456 g、1.74 mmol)で順次に処理し、次いで、0 に冷却した。次いで、氷浴を外して、DIAD(336 μL、1.74 mmol)を5分間かけて滴下した。4時間後、すべての揮発物を除去し、残渣を、4:1ヘキサン/Et<sub>2</sub>Oを用いるシリカでのクロマトグラフィーにより直接的に精製して、表題の化合物を白色の固体として得た(0.451 mg、0.851 mmol; 97.9%)。

## 【0527】

10

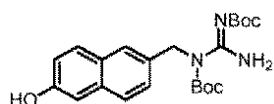
20

30

40

50

パート 11H - t - ブトキシ [ ( E ) - アミノ { ( t - ブトキシカルボニル ) [ ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) メチル ] アミノ } メチリデン ] カルバメートの調製  
【化 3 1 6】

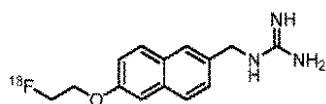


パート 11G の生成物 ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 8 9 m m o l ) を T H F ( 0 . 5 0 m L ) に溶解し、次いで、フッ化テトラブチルアンモニウム ( 0 . 5 6 7 m m o l ; 0 . 5 6 7 m L の T H F 中の 1 . 0 M 溶液 ) で周囲温度で処理した。2 時間後、すべての揮発物を除去し、残渣を 4 : 1 ヘキサン / E t O A c を用いるシリカでのクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物を白色の固体として得た ( 4 5 . 0 m g 、 0 . 1 0 8 m m o l ; 5 7 . 3 % ) 。

【 0 5 2 8 】

パート 11I - 1 - { [ 6 - ( 2 - [ <sup>18</sup>F ] フルオロエトキシ ) ナフタレン - 2 - イル ] メチル } グアニジン、ギ酸塩の調製

【化 3 1 7】



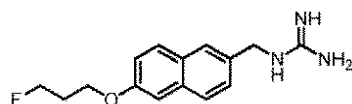
パート 1E の生成物を、パート 11H の生成物 ( 4 . 2 m g ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 3 . 6 m g ) および無水 DMSO ( 4 0 0 μ L ) を含有する 5 m L の底面がコニカル状の W h e a t o n ( 商標 ) 反応バイアルに移した。得られた混合物を 8 0 °C で 4 5 分間加熱し、次いで、周囲温度に冷却し、CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H ( 1 . 0 0 m L ) で処理し、5 0 °C に温めた。1 5 分間後、得られた混合物を周囲温度に冷却し、乾燥するまで濃縮し、次いで、0 . 1 % HCO<sub>2</sub>H 酸を含有する 0 ~ 1 0 0 % M e C N の 5 . 0 % / m i n 勾配を 2 . 0 m L / m i n の流量で用いる P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 ( 2 ) カラム ( 1 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン粒径、1 0 0 オングストローム孔径 ) での H P L C により精製した。生物学的実験のために、表題の化合物を回収し、すべての揮発物を除去し、1 0 % 水性エタノール溶液で残渣を再構成した。

【 0 5 2 9 】

実施例 1 2

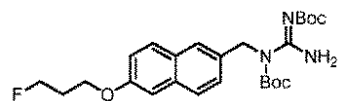
1 - ( ( 6 - ( 3 - フルオロプロポキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ) グアニジン

【化 3 1 8】



パート 12A - t - ブトキシ [ ( E ) - アミノ { ( t - ブトキシカルボニル ) { [ ( 6 - ( 3 - フルオロプロポキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) メチル ] アミノ } メチリデン ] カルバメートの調製

【化 3 1 9】



パート 11H の生成物 ( 7 5 . 0 m g 、 0 . 1 8 1 m m o l ) を乾燥 DMF ( 3 . 0 0 m L ) に溶解し、3 - フルオロプロピル 4 - メチルベンゼンスルホネート ( 6 2 . 8 m g 、 0 . 2 7 1 m m o l ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 9 9 . 7 m g 、 0 . 7 7 2 m m o l ) で順次に処理し、次いで、5 0 °C に温め、4 8 時間維持した。すべての揮発物を除去し、残渣を、展開に 4 : 1 ペンタン / E t O A c を用いる分取 T L C により精製して、表題の化合物を白色の粉末として得た ( 3 6 . 0 m g 、 0 . 0 7 6 m m o l ; 4 1 . 9 % ) 。

【 0 5 3 0 】

10

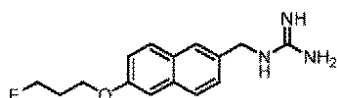
20

30

40

50

パート12B-1- { [ 6 - ( 2 - フルオロプロポキシ ) ナフタレン - 2 - イル ] メチル } グアニジン、トリフルオロ酢酸塩の調製  
【化320】



パート12Aの生成物 ( 36.0 mg、0.076 mmol ) をジオキサン ( 1.00 mL ) に溶解し、次いで、濃縮 HCl ( 1.00 mL ) で周囲温度で処理した。45 分間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を H<sub>2</sub>O / MeCN ( 1 : 1 v / v、2.0 mL ) に再溶解し、次いで、0.1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H および 10% H<sub>2</sub>O を含有する 0 ~ 90% MeCN の 3% / min 勾配を 20 mL / min で用いる Phenomenex Luna C18 カラム ( 21.2 x 250 mm ) での HPLC により直接的に精製して、表題の化合物として白色の粉末を得た ( 18.0 mg、0.046 mmol ; 61.0 % )。

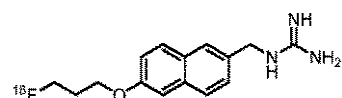
【0531】

パート12C-2- [ <sup>18</sup>F ] フルオロプロピル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製  
1,000 mCi の [ <sup>18</sup>F ] NaF ( パート1Dに記載されている基本手順に従って生成 ) を含有する MP1 アニオン交換カートリッジを、自動化液体取り扱いシステムを用いて、25 mL の底面がコニカル状のシラン処理したフラスコに 0.20% 水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1.0 mL ) で溶出した。温かい Ar 流を穏やかに適用すると共に減圧することによりすべての揮発物を除去した。フラスコの内容物を 0.5 mL の MeCN で再構成し、温かな Ar および減圧を ( 共沸蒸発 ) 用いて再度濃縮した。別の 5 mL の底面がコニカル状の Wheaton ( 商標 ) パイアルを用いて、4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [ 8.8.8 ] ヘキサコサン ( 19.3 mg ) およびプロピレンジ - ( p - トルエン sulfonate ) ( 4.0 mg ) の MeCN ( 1.0 mL ) 中の溶液を調製した。パイアルの構成成分を [ <sup>18</sup>F ] KF を含有する 25 mL フラスコに移し、次いで、空洞共振器 ( model 520 Resonance Instruments, Skokie, Illinois ) 中に置き、75 ワットで 3 分間照射した。冷却した後、マイクロ波反応パイアルの内容物をアニオン交換樹脂を通して過して残存するフッ化物イオンを除去し、5 mL の底面がコニカル状の Wheaton ( 商標 ) 反応パイアルに回収し、さらに精製することなくその後の反応において用いた。

【0532】

パート12D-1- { [ 6 - ( 2 - [ <sup>18</sup>F ] フルオロプロポキシ ) ナフタレン - 2 - イル ] メチル } グアニジン、ギ酸塩の調製

【化321】



パート12Cの生成物を、パート11Hの生成物 ( 4.0 mg )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2.8 mg ) および無水 DMSO ( 400 μL ) を含有する 5 mL の底面がコニカル状の Wheaton ( 商標 ) 反応パイアルに移した。得られた混合物を 80 °C で 30 分間加熱し、次いで、周囲温度に冷却し、CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H ( 1.00 mL ) で処理し、50 °C に温めた。15 分間後、得られた混合物を周囲温度に冷却し、乾燥するまで濃縮し、次いで、0.1% HCO<sub>2</sub>H 酸を含有する 0 ~ 100% MeCN の 5.0% / min 勾配を 2.0 mL / min の流量で用いる Phenomenex Luna C18 ( 2 ) カラム ( 10 x 250 mm、5 ミクロン粒径、100 オングストローム孔径 ) での HPLC により精製した。生物学的実験のために、表題の化合物を回収し、すべての揮発物を除去し、10% 水性エタノール溶液で残渣を再構成した。

【0533】

実施例 21

10

20

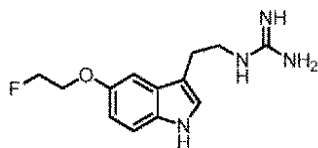
30

40

50

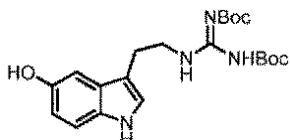
1 - ( 2 - ( 5 - ( 2 - フルオロエトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ) グ  
アニジン

【化 3 2 2】



パート 2 1 A - t - ブチル [ ( Z ) - [ ( t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] { [ 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] アミノ } メチリデン ] カルバメートの調製

【化 3 2 3】

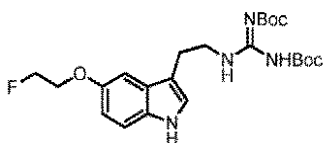


塩酸セロトニン ( 2 . 0 0 g 、 1 1 . 3 m m o l ) を M e C N ( 3 8 . 0 m L ) に溶解し、N、N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 9 8 m L 、 1 1 . 3 m m o l ) および N、N' - ジ - B o c - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシアミジン ( 4 . 2 0 g 、 1 3 . 6 m m o l ) で周囲温度で順次に処理した。30分間後、得られた懸濁液を中度の間隙率を有する焼結ガラス漏斗を通してろ過し、濾液を H<sub>2</sub>O で希釈し、次いで、分離漏斗に移し、E t O A c で洗浄した。組み合わせた洗浄液を H<sub>2</sub>O および飽和水性 N a C l でさらに処理し、次いで、N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。3 : 1 ヘキサン / E t O A c ~ 1 : 1 ヘキサン / E t O A c のステップ勾配を用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、白色の固体として表題の化合物を得た ( 2 . 9 0 g 、 6 . 9 3 m m o l ; 6 1 . 0 % ) 。

【0 5 3 4】

パート 2 1 B - t - ブチル [ ( Z ) - [ ( t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] { [ 2 - ( 5 - ( 3 - フルオロエトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] アミノ } メチリデン ] カルバメートの調製

【化 3 2 4】

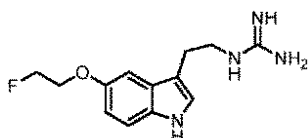


パート 2 1 A の生成物 ( 0 . 4 0 0 g 、 0 . 9 5 6 m m o l ) を D M F ( 3 8 . 0 m L ) に溶解し、C s<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> ( 1 . 6 0 g 、 4 . 7 8 m m o l ) および 1 - ブロモ - 2 - フルオロエタン ( 1 7 8 μ L 、 2 . 3 9 m m o l ) で周囲温度で順次に処理した。得られた懸濁液を 7 0 °C に温め、1時間維持し、次いで、周囲温度に冷却し、E t O A c および H<sub>2</sub>O に分割した。層を分離し、E t O A c 層を飽和水性 N a C l でさらに洗浄し、N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。0 ~ 1 0 0 % E t O A c のヘキサン / E t O A c 勾配を 1 5 分間にわたって用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、白色の固体として表題の化合物を得た ( 0 . 1 7 6 g 、 0 . 3 7 9 m m o l ; 3 9 . 6 % ) 。

【0 5 3 5】

パート 2 1 C - 1 - ( 2 - ( 5 - ( 2 - フルオロエトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ) グアニジン、トリフルオロ酢酸塩の調製

## 【化325】



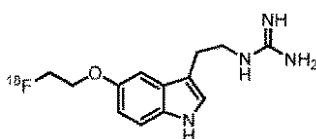
パート21Bの生成物(0.100g、0.215mmol)をジオキサン(1.00mL)に溶解し、濃縮HCl(3.00mL)で周囲温度で処理した。30分間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を、0.1%CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Hおよび10%H<sub>2</sub>Oを含有する0~100%MeCNの8.3%/min勾配を20mL/minで用いるPhenomenex Luna C18カラム(21.2×250mm)でのHPLCにより直接的に精製した。主生成物ピークを回収し、プールし、凍結乾燥して、白色の固体とした。付記：選択した塩形態の極端な吸湿性のために、正確な収率は得ることができなかった。

10

## 【0536】

パートD-1-(2-(5-(2-[<sup>18</sup>F]フルオロエトキシ)-1H-インドール-3-イル)エチル)グアニジン、ギ酸塩の調製

## 【化326】



20

パート1Eの生成物を、パート21Aの生成物(3.3mg)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.1mg)および無水DMF(400μL)を含有する5mLの底面がコニカル状のWheaton(商標)反応バイアルに移した。得られた混合物を80℃で45分間加熱し、次いで、周囲温度に冷却し、減圧中で濃縮した。残渣をCF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(1.00mL)で処理し、次いで、40℃に温め、20分間維持した。得られた混合物を周囲温度に冷却し、乾燥するまで濃縮し、次いで、0.1%HCO<sub>2</sub>H酸を含有する0~100%MeCNの5.0%/min勾配を2.0mL/minの流量で用いるPhenomenex Luna C18(2)カラム(10×250mm、5ミクロン粒径、100オングストローム孔径)でのHPLCにより精製した。生物学的実験のために、表題の化合物を回収し、すべての揮発物を除去し、10%水性エタノール溶液で残渣を再構成した。

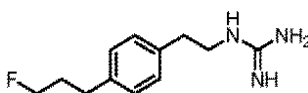
30

## 【0537】

## 実施例33

1-(4-(3-フルオロプロピル)フェニル)グアニジン

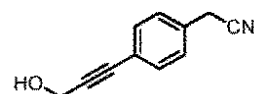
## 【化327】



パート33A-[4-(3-ヒドロキシプロピ-1-イニ-1-イル)フェニル]アセトニトリルの調製

40

## 【化328】



(4-ヨードフェニル)アセトニトリル(1.00g、4.12mmol)、PPh<sub>3</sub>(11.0mg、0.041mmol)およびプロパルギルアルコール(243μL、4.12mmol)をN,N-ジエチルアミン(14.0mL)に溶解し、次いで、8.0mgのCuI(0.041mmol;1.0mol%)および11.0mgのPdCl<sub>2</sub>(0.041mmol;1.0mol%)で、周囲温度で処理した。48時間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を、18分間にわたる0~100%EtOAcのヘキサ

50

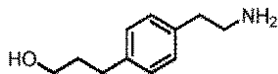


ン/EtOAc 勾配を用いるシリカでのクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物をオレンジ色の固体として得た(0.453 g、2.65 mmol; 64.3%)。

【0538】

パート33B-3-[4-(2-アミノエチル)フェニル]プロパン-1-オール、塩酸塩の調製

【化329】



パート33Aの生成物(0.386 g、2.26 mmol)をEtOH(22.0 mL)に溶解し、次いで、濃縮HCl(3.00 mL)およびPd/C(0.363 mmol; 16 mol%)で周囲温度で順次に処理した。反応容器のヘッドスペースに50 psiのH<sub>2</sub>を散布し、次いで、16時間維持した。還元が完了したら、ヘッドスペースに乾燥N<sub>2</sub>を散布し、触媒をセライトを通したる過により除去した。フィルタケーキをEtOHで完全に洗浄し、組み合わせた濾液を減圧中で濃縮して、オレンジ色の固体とした(0.420 g)。粗材料をその後の反応においてさらなる精製を行わずに用いた。

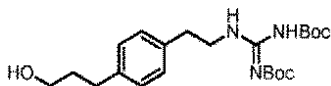
10

【0539】

パート33C-t-ブトキシ{(Z)-({2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]エチル}アミノ)[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]メチリデン}カルバメートの調製

20

【化330】



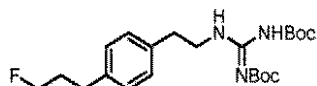
パート33Bの生成物(2.26 mmol 理論値)をMeCN(1.00 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(816 μL、4.69 mmol)およびN,N'-ジ-Boc-1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン(0.831 g、2.68 mmol)で周囲温度で順次に処理した。45分間後、溶液を分離漏斗に移してH<sub>2</sub>Oで希釈し、次いで、EtOAcで洗浄した。組み合わせたEtOAc洗浄液をH<sub>2</sub>Oおよび飽和水性NaClでさらに洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧中で濃縮した。0~100% EtOAcのヘキサン/EtOAc 勾配を18分間にわたって用いるシリカでのクロマトグラフィーによるその後の精製で、薄い黄色の固体として表題の化合物を得た(0.288 g、0.683 mmol; 30.3%)。

30

【0540】

パート33D-t-ブトキシ{(Z)-({2-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]エチル}アミノ)[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]メチリデン}カルバメートの調製

【化331】



40

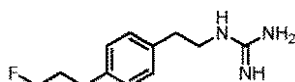
Deoxo-Fluor(登録商標)(115 μL、0.521 mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(57 μL)で希釈し、次いで、0 に冷却し、パート33Cの生成物の溶液(0.474 mmol; 100 μLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の4.74 M溶液)で2分間かけて滴下して処理した。得られた混合物を冷却浴が蒸発するに伴って一晩かけて周囲温度にゆっくりと温めた。すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を、0~100% EtOAcのヘキサン/EtOAc 勾配を18分間かけて用いるシリカでのクロマトグラフィーにより直接的に精製して、表題の化合物を白色の固体として得た(24.5 mg、0.0578 mmol; 12.2%)。

【0541】

50

パート 33E - 1 - (4 - (3 - フルオロプロピル)フェネチル)グアニジン、トリフル  
オ酢酸塩の調製

【化 332】



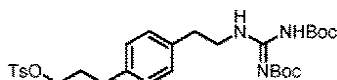
パート 33D の生成物 (20.0 mg、0.047 mmol) をジオキサン (1.00 mL) に溶解し、次いで、濃縮 HCl (3.00 mL) で周囲温度で処理した。30 分間後、すべての揮発物を減圧中で除去し、残渣を H<sub>2</sub>O / MeCN (1 : 1 v / v、2.0 mL) に再溶解し、次いで、0.1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H および 10% H<sub>2</sub>O を含有する 0 ~ 100% MeCN の 7.1% / min 勾配を 20 mL / min で用いる Phenomenex Luna C18 カラム (21.2 x 250 mm) での HPLC により直接的に精製して、表題の化合物を白色の粉末として得た (16.0 mg、0.047 mmol ; > 98%)。

10

【0542】

パート 33F - 3 - {4 - [2 - (N', N'' - ビス(t - ブトキシカルボニル)カルバ  
ンイミダミド)エチル]フェニル}プロピル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【化 333】



20

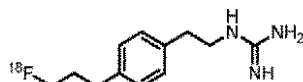
パート 33C の生成物 (20.0 mg、0.047 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (336 μL) に溶解し、p - トルエンシルホニルクロリド (13.0 mg、0.071 mmol) およびピリジン (38 μL、0.470 mmol) で 0 で順次に処理した。16 時間後、得られた溶液を分離漏斗に移して CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、次いで、5% 水性 CuSO<sub>4</sub>、H<sub>2</sub>O および飽和水性 NaCl で順次に洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、溶液をろ過し、減圧中で濃縮し、次いで、0 ~ 100% EtOAc のヘキサン / EtOAc 勾配を 18 分間かけて用いるシリカでのクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物を無色の油として得た (5.0 mg、8.7 μmol ; 18.3%)。

30

【0543】

パート 33G - 1 - (4 - (3 - [ <sup>18</sup>F ] フルオロプロピル)フェネチル)グアニジン  
、ギ酸塩の調製

【化 334】



1,000 mCi の [ <sup>18</sup>F ] NaF (パート 1D に記載されている基本手順に従って生成) を含有する MP1 アニオン交換カートリッジを、自動化液体取り扱いシステムを用いて、25 mL の底面がコニカル状のシラン処理したフラスコに 0.20% 水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 mL) で溶出した。温かい Ar 流を穏やかに適用すると共に減圧することによりすべての揮発物を除去した。フラスコの内容物を 0.5 mL の MeCN で再構成し、温かな Ar および減圧を (共沸蒸発) 用いて再度濃縮した。残渣を、4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザピシクロ [ 8.8.8 ] ヘキサコサン (20.0 mg) の MeCN (0.90 mL) 中の溶液で処理し、次いで、乾燥 MeCN (0.40 mL) 中のパート 33F の生成物の溶液 (4.4 mg) に移した。次いで、パイアルの構成成分を、空洞共振器 (model 520 Resonance Instruments, Skokie, Illinois) 中に置き、100 ワットで 3 分間照射した。得られた溶液を冷却し、CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (1.00 mL) で処理し、マイクロ波による加熱サイクルを繰り返した。冷却した後、すべての揮発物を除去し、残渣を、0.1% HCO<sub>2</sub>H 酸を含有する 0 ~ 100% MeCN の 5.0% / min 勾配を 2.0 mL / m

40

50

inの流量で用いるPhenomenex Luna C18(2)カラム(250×10mm、5ミクロン粒径、100オングストローム孔径)でのHPLCにより精製した。生物学的実験のために、表題の化合物を回収し、すべての揮発物を除去し、10%水性エタノール溶液で残渣を再構成した。

【0544】

実施例35

インビトロアッセイ

パート35A - ノルエピネフリントランスポータ結合アッセイ

個々の抑制剤を、適切な希釈率でインキュベーション緩衝剤(50mMトリス-HCl、10%スクロース、pH7.4)中に溶解した。抑制剤溶液をマイクロタイタープレート(40μL/ウェル)のウェルに3組加えた。テスト薬剤の各ウェル(および、適切な対照ウェル)を、0.2mLの総体積で、ヒトノルエピネフリントランスポータ(Bmax=3.7pmolノルエピネフリントランスポータ/mgタンパク質)を発現するMDCK細胞膜調製物(22.4μgのメンブラン)および[<sup>3</sup>H]デシプラミン(2nM、64.8Ci/mmol)の混合物で処理した。得られた混合物を、氷上で2時間インキュベートした。

10

【0545】

96ウェルGF/Cフィルタプレートをコーティング緩衝剤(0.5%ポリビニルピロリジンおよび0.1%Tween20)に室温で2時間予浸し、次いで、インキュベーション緩衝剤(6×0.2mL)で洗浄した。反応が完了したら、コーテッドプレートに移し、ろ過した。フィルタプレート(6×0.2mL)を氷冷した洗浄緩衝剤(50mMトリス-HCl、0.9%NaCl、pH7.4)で洗浄し、次いで、一晚乾燥させ、プレートリーダでの分析のために25μLシンチレーション流体で処理した(Microbeta TriLux 1450 LSC and Luminescence counter, Perkin Elmer, Shelton CT)。

20

【0546】

パート35B - 細胞調製

ラット褐色細胞腫株細胞(PC-12)をAmerican Type Culture Collection(ATCC)から購入し、次いで、コラーゲン-コートフラスコ(BD Bio Coat Collagen Type 1, BD Biosciences)において、F-12K培地、2mM L-グルタミン、15%ウマ血清、2.5%ウシ胎孔血清(FBS)および1%ペニシリン-ストレプトマイシンから組成される成長培地を用いて培養した。

30

【0547】

パート35C - PC-12結合アッセイ

調製したPC-12細胞を、6-ウェルプレートに、 $1 \times 10^6$ 細胞/ウェルの密度で、2mLの成長培地で播種し、5%CO<sub>2</sub>雰囲気下に37°Cで24時間維持した。培地を交換し、各ウェルを、1μMデシプラミンを伴って、または、伴わずに0.1μCiテスト薬剤で処理した。得られた混合物を37°Cおよび5%CO<sub>2</sub>で60分間インキュベートし、次いで、500×gで3分間遠心分離し、PBS緩衝剤で洗浄した。次いで、細胞に関連する放射活性を計測し、デシプラミンを含まないウェルにおける総取込みを判定し；非特異的取込みをデシプラミンを含有する関連するウェルにおいて計測した。特定のNET媒介細胞取込みは、総取込み割合から非特異的取込み割合を除いたものとして算出される。

40

【0548】

## 【表 5】

表 1:インビトロ会合データ

実施例	NET 親和性( $\mu\text{M}$ )	PC-12 (%結合)	
		対照	遮断
1	7.27	3.1	0.30
2	11.19	3.20	0.60
3	7.35	32.76	2.36
4	5.41	1.00	0.50
5	18.73	1.00	0.90
6	7.91	2.40	0.70
7	10.04	1.40	0.70
8	17.37	1.30	0.60
9	3.07	3.90	3.30
10	>73.5	--	--
11	0.12	23.90	2.70
12	0.14	5.30	0.50
13	>73.5	--	--
14	>73.5	--	--
15	32.11	--	--
16	>73.5	--	--
17	59.19	--	--
18	>73.5	--	--
19	70.71	--	--
20	2.06	0.10	0.10
21	1.19	0.10	0.10
22	18.97	0.00	0.00
23	6.42	1.40	0.50
24	4.86	2.10	0.90
25	>73.5	--	--
26	>73.5	--	--
27	1.55	--	--
28	7.89	0.10	0.10
29	10.30	12.20	2.20
30	2.01	--	--
31	12.96	--	--
32	115.20	--	--
33	3.95	2.30	1.50
34	4.10	--	--

10

20

30

40

## 【0549】

## 実施例 36

## インビトロ組織分布アッセイ

## パート 36A - 動物準備

オスのスプライングドリーラット(300~500g、Taconic)およびオスのニュージーランドウサギ(3~4kg、Covance)は、Institutional Animal Care and Use Committeeに従って用いた。ラットをペントバルビタールナトリウム(50mg/kg、i.p.)で麻酔し、左大腿静

50

脈に、薬物注入のためにPE50チューブでカニューレ挿入した。ウサギをアセプロマジン(0.75 mg/kg i.m.)で予め鎮静化し、次いで、ケタミン(40 mg/kg、i.m.)およびキシラジン(8 mg/kg、i.m.)で麻酔し；耳末梢静脈に薬物注入のためにカニューレ挿入した。必要に応じて、追加の投与量の麻酔剤を与えた。

【0550】

パート36B - ラットおよびウサギにおける組織分布

準備の後、各動物に、静脈カテーテルを介してテスト薬剤をボラス注入した。注入後にラットおよびウサギを安楽死させ、血液、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、腿節および筋肉のサンプルを回収した。すべてのサンプルを計量し、放射活性をカウントし(Wallac Wizard 1480, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT)；各動物に投与した総放射活性を、シリンジおよび静脈カテーテルの両方に残存する活性を差し引くことにより判定した。各薬剤の組織取込みを、1グラムの組織当たりの注入投与量の割合(%ID/g)として判定した。

【0551】

【表6】

表2:インビボラット体内分布データ

実施例	ラット(%ID/g)			
	心臓	肺	肝臓	血液
1	1.03	0.24	0.15	0.18
2	1.33	0.94	0.25	0.19
3	0.71±0.24	1.12±0.29	0.15±0.03	0.35±0.15
4	1.04±0.95	0.34±0.18	0.37±0.24	0.13±0.02
5	1.23	0.59	0.26	0.69
7	1.60±0.13	0.80±0.09	0.30±0.12	0.11±0.02
8	1.61	0.94	0.27	0.21
11	1.74 ±0.27	2.71±0.51	0.61±0.40	0.51±0.11
12	1.93±0.11	2.09±0.08	0.18±0.01	0.37±0.05
21	0.35	0.38	1.01	0.41
33	1.94±0.16	0.66±0.11	0.21±0.04	0.10±0.01

【0552】

【表7】

表3:インビボウサギ体内分布データ

実施例	ウサギ(%ID/g)			
	心臓	肺	肝臓	血液
3	0.29	0.39	0.02	0.01
4	0.025	0.031	0.012	0.014
7	0.066	0.078	0.021	0.013
11	0.39±0.02	0.39±0.11	0.02±0.00	0.04±0.01
12	0.29±0.09	0.28±0.17	0.02±0.01	0.04±0.02

【0553】

実施例37

PET造影

パート37A - 撮像

パート36Aに従って準備した麻酔下のラットおよびウサギで心臓PET造影を行った。動物を、心臓造影のためにmicroPETカメラ(Focus 220, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN)に適切に配置し、静脈カテーテルを用いてテスト薬剤を注入した。撮像の完了には120分間が必要であった。

#### 【0554】

#### パート37B - 造影再構成および分析

撮像した画像を、95枚の横断スライスの256×256ピクセルのマトリックスにフィルタ補正逆投影アルゴリズムを用いて再構成し、減衰補正した(microPET Manager and ASIPro, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN);ピクセルサイズは0.47mmであり、また、スライス厚は0.80mmであった。画像を心臓軸について再配向し、5~125分間に10分間の間隔毎に一連のトモグラフィ画像フレームを生成した。図2~図8は、本明細書に記載の化合物を用いて得た画像を表す。図2~図8は、本明細書に記載の化合物を用いて得た画像を表す(例えば、図2は実施例1の化合物に関連し、図3は実施例2の化合物に関連する等)。

#### 【0555】

#### 実施例38

導入:心不全(HF)は、交感神経系の緊張の高まり、および、ノルアドレナリン(NA;本明細書においてNEとも称される)の放出、および、不全に陥った心臓におけるニューロンNAトランスポータ(NAT;本明細書においてNETとも称される)機能およびNA濃度の低減に関連付けられている(Rundqvist et al., Circulation. 1997;95(1):169-75;Bohm et al., J Am Coll Cardiol. 1995;25(1):146-53;Liang et al., J Clin Invest. 1989;84(4):1267-75)。主にNAT機能障害による低い心臓NA濃度は、通常、交感神経活性はNAの溢流の増加に伴って高まるが、心臓交感神経除神経と称される(Esler, J Appl Physiol. 2010;108(2):227-37)。心臓交感神経細胞機能は、核造影により査定可能である。実際、NAT機能の低減に関連する全体的な心臓交感神経除神経は、<sup>123</sup>I-メタ-ヨードベンジルグアニジン(MIBG)、<sup>11</sup>C-メタ-ヒドロキシエフェドリン(HED)および<sup>11</sup>C-エピネフリンなどのNAT用の放射性標識化基材を用いる心臓造影により検出されている(Bengel et al., J Nucl Cardiol. 2004;11(5):603-16;Henneman et al., J Nucl Cardiol. 2008;15(3):442-55;Travin, Cardiol Clin. 2009;27(2):311-27;Carrion, J Nucl Med. 2001;42(7):1062-76)。造影による所見により、HF患者における心臓事象の予測に係るロバスタな値が得られる(Jacobs et al., J Am Coll Cardiol. 2010;55(20):2212-21;Pietila et al., Eur J Nucl Med. 2001;28(3):373-6)。また、心室性不整脈およびその後の急性心臓死の発生率もまた局所的な心臓交感神経機能不全に関連付けられている(Podrid et al., Circulation. 1990;82(2 Suppl):I103-I113;Chen et al., J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18(1):123-7)。<sup>123</sup>I-MIBG、<sup>11</sup>C-HEDまたは<sup>11</sup>C-エピネフリンを用いた心臓造影により識別される局所的な心臓交感神経除神経(RCSD)または神経支配不均一性では、動物およびヒトの両方における心室性不整脈の高い確率との強い関連性(Dae et al., Circulation. 1997;96(4):1337-42;Mittrani et al., J Am Coll Cardiol. 1993;22(5):1344-53;Sasano et al., J Am Coll Cardiol. 2008;51(23):2266-75;Stev

10

20

30

40

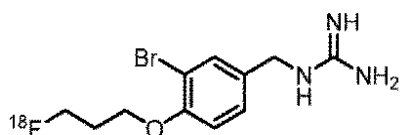
50

ens et al., Circulation. 1998; 98(10): 961-8)、ならびに、HF患者における不整脈により誘起される植込み型除細動器の起動または心臓死との相関(Boogers et al., J Am Coll Cardiol. 2010; 55(24): 2769-77)が見られる。しかしながら、 $^{123}\text{I}$ -MIBGの画質は低エネルギーの単光子放出コンピュータ断層撮影法(SPECT)造影では最適ではなく、何人かの患者では、局所的な欠陥が検出不能となってしまう(Matsunari et al., Circ Cardiovasc Imaging. 2010; 3(5): 595-603)。 $^{11}\text{C}$ -HEDを用いる陽電子放出断層撮影(PET)造影は、局所的な異常の画質および検出という点で $^{123}\text{I}$ -MIBGに対して優位性を示している(Matsunari et al., Circ Cardiovasc Imaging. 2010; 3(5): 595-603)。しかしながら、 $^{11}\text{C}$ 同位体は半減期が短いために広範な臨床的用途が限定されてしまう。

【0556】

造影剤1が近年研究されており、ここで、造影剤1は、構造：

【化335】



を有するもの、または、その薬学的に許容可能な塩である。造影剤1はベンジルグアニジン類似体であり、心臓ニューロン機能を評価するためのNAT基材として設計されていた。しかしながら、造影剤1を $^{18}\text{F}$ で放射性標識化することにより、PET造影および地域の放射性医薬局での生成が可能とされる。造影剤1での造影では、全体的な心臓除神経の明確な検出が見られた(Yu et al., Circ Cardiovasc Imaging. 2011; 4(4): 435-43)。この試験においては、造影剤1による造影プロファイルを、NE、天然NAT基材およびMIBGとの比較により、インピトロでのNAT会合についてさらに特徴付けた。HF層別化における局所的な心臓除神経の重要性を考慮し、動的造影における心臓除神経および心臓取込み動態学の造影剤1造影を、RCS Dのウサギモデルにおいて査定した。加えて、RCS Dは心不整脈のリスクを高め、ドフェチリドなどの抗不整脈薬による処置が心臓除神経を患う患者に用いられ得る。ドフェチリドは、遅延整流外向きカリウム電流の速い成分を選択的に遮断するクラスIII抗不整脈剤である(Lenz et al., Pharmacotherapy. 2000; 20(7): 776-86)。これは、患者において一般に良好に許容されるが、QTc間隔の薬物により誘起された延長に続いてトルサード・ド・ポワント(TdP)が生じ得る。それ故、QTc間隔およびTdPにおけるドフェチリドにより誘起される変化を対照およびRCS Dウサギにおいて調べて、抗不整脈薬処置における心臓交感神経除神経の造影剤1造影の潜在的な役割を判定した。

【0557】

材料および方法

細胞取込み比較および競合： $^3\text{H}$ -NAおよび $^{123}\text{I}$ -MIBGと比較した造影剤1の細胞取込みを、NATの発現を伴うヒト神経芽細胞腫細胞(SK-N-SH、ATCC)においてアッセイした(Buck et al., Cancer Res. 1985; 45(12 Pt 1): 6366-70)。細胞を、2 mL培地において $1 \times 10^6$ 細胞/ウェルの密度で6-ウェルプレートに調整した。造影剤1、 $^3\text{H}$ -NAまたは $^{123}\text{I}$ -MIBGを3.7 kBqで、選択的NAT抑制剤であるデシプラミン( $1 \mu\text{M}$ )を伴ってまたは伴わずに係る各ウェルに加えた。NAでのアッセイにおいては、バージリン( $10 \mu\text{M}$ )を含めてモノアミンオキシダーゼ活性を阻害した。37°Cでの60分間のインキュベーションに続いて、細胞を氷冷したリン酸緩衝生理食塩水で2回洗浄し、トリプシン処理し、1000 gで3分間遠心分離して細胞ペレットを回収した。細胞に関連する放射活性を、 $\beta$ -カウンター(Wallac Wizard 1480、PerkinElmer)

10

20

30

40

50

er)または -カウンター (Microbeta TriLux 1450 LSC、PerkinElmer) で計測した。各アッセイを3回行い、取込みをウェルに加えた総放射活性の割合として表記した。

【0558】

競合的阻害アッセイのために、3.7 kBqの造影剤1を、SK-N-SH細胞において、種々の濃度(0.1、1、10または100 μM)の非放射能性NA、MIBGまたは<sup>19</sup>F-造影剤1(自己)と共に、37 °Cで60分間インキュベートした。同様に、インキュベーション後に、造影剤1の細胞取込みを判定した。各薬剤のIC<sub>50</sub>値をGraphPadソフトウェア(v5)を用いて判定した。

【0559】

ウサギにおける局所的な心臓交感神経除神経の発生：動物試験プロトコルに関する承認をInstitutional Animal Care and Use Committeeにより受けた。オスのニュージージーランドウサギ(2.5~3.5 kg、Harlan)をAAALAC-公認のAnimal Care Facilityで飼育し、7日間順応化させた。開胸手法は既述の方法と同様であった(Yu et al., J Nucl Cardiol. 2010; 17(4): 631-6)。簡潔には、ウサギをケタミン(40 mg/kg, im)およびキシラジン(9 mg/kg, im)で麻酔し、仰臥位で置いた。無菌条件下で、正中胸骨切開を壁側胸膜を傷つけないように注意して行った。心膜を露出させて切開して左心室(LV)壁を露出させた。フェノール(89%石炭酸、Sigma)または生理食塩水(シャム対照群)を、LV側壁の表面に先端に綿をつけたアプリケータで塗布した。次いで、閉胸し、動物を回復させた。

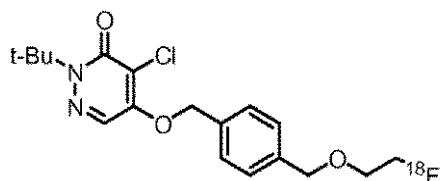
10

20

【0560】

心臓PET造影：手術から2週間および12週間後に、心臓PET造影をシャム対照およびフェノール誘起RCSウサギの両方で行った。ウサギを麻酔下とし、フェースマスクを用いてイソフルラン(0.5~2.5%)で維持し、microPETカメラ(Focus 220, CTI Molecular Imaging, Inc)に配置した。構造：

【化336】



30

を有する、心筋灌流造影剤であるおよそ55.5 MBqの造影剤2(Yu et al., Semin Nucl Med. 2011; 41(4): 305-13; Yu et al., J Nucl Cardiol. 2007; 14(6): 789-98; Nekolla et al., Circulation. 2009; 119(17): 2333-42)を耳末梢静脈のカテーテルを介して注入し、心臓を60分間造影した。各ウサギにおいて造影剤1および造影剤2造影を2日間の間隔で行った。

40

【0561】

画像再構成および分析：撮像の後、画像を、95枚の横断スライスの256×256ピクセルのマトリックスにOSEM 2Dアルゴリズムを用いて再構成し、減衰補正した(microPET ManagerおよびASIPRO, CTI Molecular Imaging, Inc)。ピクセルサイズは0.47 mmであり、スライス厚は0.80 mmであった。一連のトモグラフィ心画像を、2×5秒、2×10秒、3×30秒、1×60秒、1×120秒、1×300秒および5×600秒でフレーム化し、心臓軸に基づいて再配向した。時間活性曲線(TAC)をこれらの連続画像から生成した。心筋層における最大放射活性を、20~30分間に撮像した画像からAmideソフトウェア(Amide, Medical Image Data Examiner, v1.0.1)を

50



用いて判定した。それぞれ造影剤1および造影剤2造影により検出した交感神経支配および灌流（非欠陥領域）の正常なLV領域を、放射活性最大活性の50%の領域として定義した。公開された試験に基づいて50%カットオフを選択した（Matsunari et al., J Nucl Med. 2001; 42(10): 1579-85; Sherif et al., Circ Cardiovasc Imaging. 2009; 2(2): 77-84; Simoes et al., Eur Heart J. 2004; 25(7): 551-7）。加えて、ポーラマップ画像を、QPS 2008ソフトウェア（Cedars-Sinai Medical Center）を用いて再構成した心臓短軸画像から生成した。

#### 【0562】

ドフェチリド処置における心臓局所的除神経の査定：ドフェチリドは、臨床的に用いられ、QTc延長および可能性としてTdPをもたらすことで知られる抗不整脈薬である。QTc間隔、心室性期外収縮（PVC）およびTdPのドフェチリドにより誘起される変化における心臓除神経の関わりを、手術から3週間後にシャム対照およびRCSDウサギで査定した。ウサギをケタミン（40 mg/kg, im）およびキシラジン（9 mg/kg, im）で麻酔し、ドフェチリド（1および4 μg/kg/min, Haorui Pharma-Chem Inc. Edison, NJ）を耳末梢静脈のカテーテルを介して10分間かけて注入した。第2誘導構成の心電図（ECG）を、薬物注入の前およびその最中にPonemah system（v4.3, Data Science International）で記録した。心拍数（HR）およびQT間隔をECG波形から導いた。QT間隔をFridericia法（ $QT_{cf} = QT / RR^{1/3}$ ）により補正した。

#### 【0563】

放射性医薬品：造影剤1および造影剤2を既述のとおり直接標識した（Yu et al., Circ Cardiovasc Imaging. 2011; 4(4): 435-43; Yu et al., J Nucl Cardiol. 2007; 14(6): 789-98）。各造影剤の放射線化学純度は一貫して>99%であり、比放射能は>148000 GBq/mmolであった。両方の薬剤を注入用に5%エタノール（v/v）および水中の50 mg/mlのアスコルビン酸中で配合した。

#### 【0564】

データ分析：値は平均±SDとして表記されている。SigmaPlotソフトウェア（v12）を用いて、単純なデータ変換を伴って、または、伴わずに、データを正規性検定および等分散性検定に供した後に比較を行った。放射性薬剤の細胞取込および心臓造影により検出した非欠陥LV体積の比較において一元配置ANOVAを用い、他方で、二元配置反復測定ANOVAを、種々の時点での対照ウサギと除神経ウサギとの間におけるQT<sub>cf</sub>間隔の変化の分析に用いた。事後の比較をボンフェローニテストで行った。対照ウサギと除神経ウサギとの間におけるPVCおよびTdPのドフェチリド誘起頻度を、フィッシャーの直接確立検定により比較した。p<0.05が統計的に顕著であるとみなした。

#### 【0565】

結果：

NAおよびMIBGに関連する造影剤1 NATの比較：図9に示されているとおり、SK-N-SH細胞における造影剤1取込みは $24.6 \pm 9\%$ （n=50）であり、<sup>123</sup>I-MIBGに匹敵し、および、<sup>3</sup>H-NAより高かった（n=8/各）。デシプラミンによるNATの遮断は、造影剤1（ $90 \pm 3\%$ ）、<sup>123</sup>I-MIBG（ $94 \pm 2\%$ ）および<sup>3</sup>H-NA（ $97 \pm 2\%$ ）に係る細胞取込の90%障害を達成した。

#### 【0566】

図9は、ノルアドレナリントランスポータ（NAT）を遮断するデシプラミンを伴う、または、伴わない、SK-N-SH細胞における<sup>3</sup>H-ノルアドレナリン（NA、n=8）および<sup>123</sup>I-MIBG（n=8）との比較での造影剤1取込み（n=50）を示す

10

20

30

40

50

。同様に、NAT遮断は、造影剤1、NEおよびMIBGの細胞取込の90%超を阻害した。\*は $p < 0.05$ 対照を示す。競合的阻害アッセイ(図10)において、非放射性NA、MIBGおよび自己( $n = 4$ /各)は、濃度依存形態での造影剤1細胞取込を阻害した。IC<sub>50</sub>値は、それぞれ、NA、MIBGおよび<sup>19</sup>F-造影剤1について、1.09、0.21および0.90 μMであった。

#### 【0567】

図10は、高濃度の非放射性化合物の存在下でのSK-N-SH細胞における造影剤1取込みの線量応答曲線を示す：ノルアドレナリン(NA、 $n = 4$ )、MIBG( $n = 4$ 、100 μMでの濃度はテストしなかった)または<sup>19</sup>F-造影剤1( $n = 4$ )。結果は、各濃度の化合物での対照造影剤1取込みの割合として表記されている。NA、MIBGおよび<sup>19</sup>F-造影剤1は、0.2~1.1 μMの範囲のIC<sub>50</sub>値で、濃度依存性の造影剤1細胞取込を阻害した。

10

#### 【0568】

造影剤1および造影剤2での造影による心臓除神経の査定：心臓交感神経支配および心筋灌流を、それぞれ造影剤1および造影剤2で造影することにより査定した。対照ウサギ( $n = 3 \sim 5$ 、図11)において、両方の薬剤の画像は、良好に描写された活性分布が均一な心筋層を示していた。血液、肝臓および肺のような隣接する器官における放射活性は低かった。心臓フェノール除神経ウサギ( $n = 8 \sim 14$ 、図12)において、造影剤2造影は、対照におけるものと同様に良好に還流した心筋層を示していた。対照的に、同一のウサギにおいて、造影剤1での心臓ニューロン造影ではLV壁における除神経領域が明らかであった。除神経領域を、心臓短軸および長軸の両方、ならびに、ポーラマップの視点で観察した。また、造影剤1画像において、フェノール除神経の2週間後から12週間後にかけて除神経領域は低減した。

20

#### 【0569】

図11は、対照ウサギ(同一のウサギを2回造影)由来のPET心筋灌流造影剤である造影剤1および造影剤2の代表的な心画像およびポーラマップを示す。これらの画像は注入後20~30分間に撮像した。心筋層がはっきりと描写されており、左心室における活性分布は均一であった。隣接する器官における放射活性レベルは低かった。図12は、局所的な心臓除神経ウサギ(同一のウサギを3回造影)に由来するPET心筋灌流造影剤である造影剤1および造影剤2の代表的な心画像およびポーラマップを示す。これらの画像は注入後20~30分間に撮像した。局所的な除神経をフェノール除神経から2週間後に造影剤1造影により検出したところ、欠陥は灌流の低減によるものではなかった(正常な造影剤2画像)。造影剤1画像において観察された除神経領域は、除神経の2週間後から12週間後にかけて低減しており、以前の除神経領域における再神経支配を示していた。

30

#### 【0570】

注入線量補正TAC(図13)に示されているとおり、対照ウサギにおいて、血中の放射活性は造影剤1および造影剤2について同様に浄化された：静脈内投与の直後にピークに達し、次いで、時間の経過と共に急速に低下した。心臓において、造影剤1に係る活性レベルは最初のピークの後に急速なウォッシュアウトを示し、次いで、平坦化した(図13b)。これは、心臓における初期の活性ピーク後に顕著なウォッシュアウトを示さずに平坦域に達した造影剤2(図13a)とは異なっていた。しかしながら、5~25分間の間に、ウサギの心臓において造影剤2レベルの低減は小さく、遅いことが観察された。肝臓中の放射活性レベルは、両方の造影剤を注入した後急速に浄化された。RCSウサギにおいて(図13c)、最初に造影剤1を除神経領域に送達し、次いで、神経支配領域におけるものよりも低レベルの平坦域にまでウォッシュアウトされた。

40

#### 【0571】

図13は、図11に示されている、同一の対照ウサギにおける造影剤2および造影剤1画像(aおよびb)に由来する、および、図12に示されている、除神経ウサギにおける造影剤1画像(c)に由来する代表的な時間活性曲線(TAC)を示す。関心領域は、対照ウサギにおけるLV(心臓)の前壁、肝臓およびLVチャンバ(血液)から、ならびに

50

、L V前壁（神経支配領域）の非欠陥領域および欠陥領域（除神経領域）から選択した。T A Cは、注入線量（M B q）で補正したビデオ強度ユニットとして表記した。視覚的な単純性のために、最初の2分間は心臓および血液に係るT A Cのみを示した。注入後すぐに取込み平坦域フェーズに達する造影剤2とは異なり、造影剤1は初期において心臓から急速にウォッシュアウトされ、その後平坦域フェーズに達する。

#### 【0572】

造影剤1および造影剤2により検出した非欠陥L V領域の比較：（放射能強度）（造影剤1および造影剤2の心画像における最大活性の50%）の総L V体積として定義される神経支配および還流L V領域を、シャム対照（n = 3 ~ 5）ウサギとR C S D（n = 8 ~ 14）ウサギとの間で比較した（図14）。造影剤2造影により検出された還流L V領域は、対照ウサギにおいて21594 ± 1805ボクセルであり、R C S Dウサギにおいて検出された還流領域と同様であった。しかしながら、造影剤1造影では、R C S Dウサギにおける除神経領域が明らかとなり、神経支配領域（非欠陥領域）は心臓フェノール除神経から2週間（初期）後の対照と比して48%低減していた。2週間後から12週間後（後期）における回復の後、除神経領域は部分的に回復し、神経支配領域は37%拡大しており、これは、2週間後の場合より顕著に拡大しているがシャム対照ウサギにおけるものよりは小さかった。

10

#### 【0573】

図14は、対照（n = 3 ~ 5）、ならびに、除神経から2週間後（初期、n = 11 ~ 14）および12週間後（後期、n = 8）のウサギにおける非欠陥左心室領域（それぞれ、造影剤2および造影剤1造影で検出される正常な還流および神経支配領域）を査定するための画像定量化を示す。局所的フェノール除神経は心筋灌流に悪影響を与えなかったが、除神経2週間後に造影剤1によって検出される神経支配領域を低減させた。神経支配領域は12週間で拡大し、再神経支配を示していた。\*はp < 0.05対対照を示し、および、+はp < 0.05対初期時点を示す。

20

#### 【0574】

ドフェチリドにより誘起されたE C G変化に対する局所的な心臓除神経の効果：抗不整脈薬であるドフェチリドの静脈内注入により誘起されるE C Gにおける変化を、シャム対照（n = 6）およびR C S D（n = 8）ウサギにおいて手術から3週間後に調べた。E C G波形は規則的な心臓律動で正常であり（図15a）、ならびに、H RおよびQ T<sub>c f</sub>のベースライン値は薬物注入前の2つの群において同等であった（表4）。ドフェチリドの静脈内投与により徐脈およびQ T延長を誘起した。ドフェチリドにより誘起された徐脈は、1および4 μg / kg / minの両方の投与量で2つのウサギ群において同様であった（図15b）。対照的に、4 μg / kg / minの投与量でのドフェチリドは1 μg / kg / minにおける場合よりも大きくQ T<sub>c f</sub>間隔を拡大し、および、Q T<sub>c f</sub>延長は、両方の投与量レベルで、対照におけるものよりもR C S Dウサギにおいて顕著に重篤であった（図15c）。加えて、R C S Dウサギにおけるドフェチリド（4 μg / kg / min）により誘起されるP V CおよびT d P、ならびに、これらの事象の頻度は高いが、シャム対照と比した統計的有意性には達していなかった（表4）。

30

#### 【0575】

図15は、a) ドフェチリド注入の前およびその最中のウサギにおけるE C Gトレースの例を示す。注入（対照）の前に、E C Gは、規則正しい律動を伴って正常であった。注入の最中に、心室性期外収縮（P V C）およびトルサード・ド・ポワント（T d P）を伴う不整脈が観察された。b) およびc) 10分間かけて1および4 μg / kg / minの投与量でドフェチリドを静脈内注入した、シャム対照（n = 6）と局所的な心臓除神経（n = 8）ウサギとの間での心拍数（H R）およびQ T<sub>c f</sub>間隔（F r i d e r i c i a法による補正）の変化の比較を示す。ドフェチリド注入は、徐脈およびQ T<sub>c f</sub>延長を誘起した。H R（対照および除神経群間で同様）における変化とは対照的に、ドフェチリドは、両方の投与量で、対照ウサギよりも除神経ウサギにおいてQ T<sub>c f</sub>間隔を拡大した。対照 - D 1および対照 - D 4：ドフェチリドを1および4 μg / kg / minで注入した対照

40

50

ウサギ；除神経 - D 1 および除神経 - D 4：ドフェチリドを 1 および 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で伴う除神経ウサギ。\* は  $p < 0.05$  を示す。

【0576】

考察：

心臓における NA 放出の増加およびニューロン NAT 機能の低下は、HF と関連している。心臓ニューロン機能を査定するための  $^{123}\text{I}$ -MIBG または  $^{11}\text{C}$ -HED などの NAT 基材を用いる造影では、HF 患者における心臓事象および処置層別化の予想において口バスタな値を示している (Carriro, *J Nucl Med*. 2001; 42 (7): 1062-76; Jacobson et al., *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (20): 2212-21; Pietila et al., *Eur J Nucl Med*. 2001; 28 (3): 373-6; Boogers et al., *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (24): 2769-77)。本試験において、造影剤 1 の NAT 会合 (NAT 基材としても設計された MIBG 類似体) を NAT を発現する細胞において調べた。これらの細胞は、MIBG およびその類似体の評価において既に用いていた (Vaidyanathan et al., *J Nucl Med*. 1997; 38 (2): 330-4; Ko et al., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35 (3): 554-61)。造影剤 1 細胞取込みは、非放射能性 MIBG、NA または自身によって低  $\mu\text{M}$  範囲の  $\text{IC}_{50}$  値での濃度依存形態で阻害され、これは本発明者らによる既に報告されている  $^{19}\text{F}$ -造影剤 1 および NA の  $K_m$  値と同様であった (Yu et al., *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4 (4): 435-43)。さらに、デシプラミンでの NAT の遮断は、すべてのこれらのテスト薬剤の取込みを 90% 超で低減させた。これらの知見により、造影剤 1、NA および MIBG は同一のトランスポータ (NAT) を共有し、少なくとも NAT 発現細胞において同様の NAT 会合を有することが示唆されている。

10

20

【0577】

$^{18}\text{F}$  で標識化された造影剤 1 放射性は PET 造影剤である。心臓対肝臓のより良好な取込み比、ならびに、ラットおよび非ヒト霊長類 (NHP) における  $^{123}\text{I}$ -MIBG よりも急速な肝臓クリアランスが実証されている (Yu et al., *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4 (4): 435-43)。この試験においては一貫して、造影剤 1 の心臓画質は、隣接する器官における活性は低いままに優れたものであった (図 11)。ウサギにおける初期の造影剤 1 心臓取込みの直後に、短期間のウォッシュアウト移行フェーズが観察され、保留は平坦域フェーズに達した (図 13b)。この動態学プロファイルは NHP における造影剤 1 の観察と同様であるが (Yu et al., *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4 (4): 435-43)、心臓取込みは初期の取込み後に平坦化する  $^{11}\text{C}$ -HED とは異なっているように見られる (Raffel et al., *J Med Chem*. 2007; 50 (9): 2078-88; Munch et al., *Circulation*. 2000; 101 (5): 516-23)。これは、各造影剤の取込み動態学のためであり得る：種々の  $k_1$ 、 $k_2$  および  $k_3$  (それぞれ、細胞外空間への造影剤分布、細胞外空間から血液へのウォッシュアウト、および、細胞外空間からの NAT を介したニューロンへの輸送に係る速度定数) の積分。フェネチルグアニジン類似体を比較する動態学試験において、Raffel et al は、速度制限ニューロン取込み型 ( $k_3 \ll k_2$ 、より NAT 機能に依存する) である類似体は、心臓ニューロン機能の評価において、造影剤 2 (Nekolla et al., *Circulation*. 2009; 119 (17): 2333-42) などの非速度制限取込み型 ( $k_3 \gg k_2$ 、より流れに依存する) のものよりも優れていると示唆する (Raffel et al., *J Med Chem*. 2007; 50 (9): 2078-88)。NHP における本発明者らによる以前の観察 (高い初期心臓活性、その後の急速なウォッシュアウト) と共に、ウサギで生成した TAC は、造影剤 1 心臓取込みは、流れよりもニューロン機能に依存する、速度制限型

30

40

50

( $k_3 \ll k_2$ ) であり得るという概念を支持する。しかしながら、注入から40秒間以内に計測した即時のMIBG心臓抽出画分、および、ブタにおけるジピリダモールの注入による流れの増加に基づいて、Glowniak et alは、MIBG心臓取込みは流れに依存することを実証した(Glowniak et al., J Nucl Med. 1992; 33(5): 716-23)。造影剤1の初期の急速なウォッシュアウトとは対照的に、造影剤2の心筋TACでは平坦域への急速な取込みが示されており(図13a)、造影剤2心筋取込みは広い範囲の流量で流れの変化に依存し得るという所見が支持されている(Yu et al., J Nucl Cardiol. 2007; 14(6): 789-98; Nekolla et al., Circulation. 2009; 119(17): 2333-42)。心筋造影剤2の少なく、ゆっくりとしたウォッシュアウトは注入後5~25分間に見られ、これは、他の種：ラット、ブタ、NHPおよびヒトにおける本発明者らによる観察とは異なっていた(Yu et al., J Nucl Cardiol. 2007; 14(6): 789-98; Nekolla et al., Circulation. 2009; 119(17): 2333-42; Sherif et al., Circ Cardiovasc Imaging. 2009; 2(2): 77-84; Maddahi et al., J Nucl Med. 2011; 52(9): 1490-8)。これは種の差異が原因である可能性がある。

#### 【0578】

しかも、この試験において、造影剤1造影は、心臓における局所的交感神経除神経の明らかな検出を実証した。心筋表面への局所的フェノール塗布により誘起された交感神経除神経の動物モデルは、過去において局所的交感神経除神経の査定に広く利用されている(Minardo et al., Circulation. 1988; 78(4): 1008-19; Rimoldi et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007; 34(2): 197-205)。 $^{123}\text{I}$ -MIBGまたは $^{11}\text{C}$ -HEDを用いた造影で、心臓における除神経領域が検出された。このモデルは、流れの中断は最低限であり、および、造影剤の局所的な心臓保留は流れによってほとんど影響を受けない点で、冠動脈結紮により誘起される心筋梗塞モデルとは異なる。局所的交感神経除神経の同様のシナリオが、糖尿病などの非虚血性心筋症を患う患者において臨床的に見られる(Scholte et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37(9): 1698-705)。 $^{123}\text{I}$ -MIBGおよび $^{11}\text{C}$ -HEDと同じく、造影剤1造影では、フェノールを塗布した領域に対応する除神経領域が識別された。局所的造影剤1取込みの低減は、造影剤2造影が除神経領域において正常な取込みを示したため、心筋灌流中断によるものではなかった(図12)。また、RCSウサギにおける心筋TAC(図13c)はまた、造影剤1は最初、神経支配領域と同様に血液によって除神経領域に送達され、次いで、除神経に関連するNAT機能の低下(低 $k_3$ )と一致して、その領域から低レベルに急速に浄化されたことが確認された。局所的交感神経機能不全の心臓画像検出で、心室性頻拍、不整脈および心臓死の高いリスクが予測されることが示唆されている(Dae et al., Circulation. 1997; 96(4): 1337-42; Mitrani et al., J Am Coll Cardiol. 1993; 22(5): 1344-53; Sasano et al., J Am Coll Cardiol. 2008; 51(23): 2266-75; Stevens et al., Circulation. 1998; 98(10): 961-8; Boogers et al., J Am Coll Cardiol. 2010; 55(24): 2769-77; Minardo et al., Circulation. 1988; 78(4): 1008-19; Calkins et al., Circulation. 1993; 88(1): 172-9)。しかしながら、心臓ニューロン機能の臨床的査定はルーチンに行われず、可能性のある理由の1つは、トモグラフィ画像のための理想的な神経造影剤の欠如に関連している可能性がある。心臓PETニューロン造影は、画質および神経機能障害の識別において、SPECTよりも優れていることが示された(Matsunari et al., Circ Cardiovasc Imaging. 2010; 3(3): 333-40)。

10

20

30

40

50

iovasc Imaging, 2010; 3(5): 595-603)。造影剤1PET造影は高画質を示し、局所的交感神経支配/除神経の定量化を可能とした。心臓におけるフェノール除神経後に、神経支配領域は経時的に拡大し(図12および図14)、これは経時的に生じる再神経支配と合致していた(Odaka et al., J Nucl Med, 2001; 42(7): 1011-6)。

【0579】

局所的除神経心筋層は、正常な神経支配領域に匹敵する有効不応期(ERP)を示すが、NA誘起ERP短縮に対する感受性を高め(Minardo et al., Circulation, 1988; 78(4): 1008-19)、または、ERPを高めるが、NA誘起ERP短縮に対する感受性は同様である(Calkins et al., Circulation, 1993; 88(1): 172-9)ことが示唆されている。異なる所見に関わらず、交感神経支配の不均一性により、心臓が電気生理学的に正常ではなくなり、抗不整脈薬などの心臓イオンチャネル導電率と相互作用する薬物に対する感受性が高まってしまう可能性がある(Nattel, J Cardiovasc Electrophysiol, 1999; 10(2): 272-82)。この試験において、本発明者らは、局所的な心臓除神経ウサギにおいてドフェチリド注入の最中にQTc延長の顕著な拡大を観察したが、それでも、HRおよびQTc間隔のベースライン値はシャム対照と同様であった。この試験において用いたドフェチリドの投与量は、臨床投与量の範囲内である(ヒトにおける>90%生体利用率で1日に500μgを2回、添付文書)。ドフェチリドはERPを拡大することが知られており(Lenz et al., Pharmacotherapy, 2000; 20(7): 776-86)、および、この作用は、局所的除神経または神経支配不均一性によって増強されてしまうように見受けられる。同様に、ヒトにおいて、抗不整脈薬(イブチリド)により誘起されるQT延長(HRの変化ではない)は、自動化システムに障害が生じた際に誇張されていた(Smith et al., J Cardiovasc Electrophysiol, 2007; 18(9): 960-4)。これらの所見は、心臓における除神経はいくつかの抗不整脈薬処置に対して心臓リスクを増大させてしまい、神経支配機能不全に関連するこのリスクは潜在的に造影剤1造影により査定可能であることを示唆していた。

【0580】

結論：

造影剤1を、心臓交感神経細胞造影のためにNAT基材で標識化された<sup>18</sup>Fとして設計した。これは、NATとの高い会合を示し、その神経取込みはNATにより媒介され得る。心臓造影は均一な心臓取込みで高画質および対照における急速な血液および肝臓クリアランスを示し、ならびに、心臓除神経動物において明確な検出および局所的除神経領域の定量化を示す。心臓除神経はドフェチリドにより誘起される電気生理学的変化に対する感受性を高めたため、造影剤1心臓造影は、ドフェチリド様抗不整脈剤に対する高いリスクを有する患者を識別する手段を提供し得る。

【0581】

10

20

30

## 【表 8】

表 4:対照および局所的に心臓除神経されたウサギにおける対照値およびドフェチリド誘起事象

	対照値 (ドフェチリド点滴前)		ドフェチリド誘起事象 (4 µg/kg/min iv 点滴)	
	HR (拍動/min)	QT <sub>cf</sub> (msec)	PVC	TdP
シャム(n=6)	158±10	236±5	3 (50%)	1 (17%)
除神経(n=8)	169±7	246±8	5 (63%)	2 (25%)

10

HR:心拍数(QT<sub>cf</sub>): Fridericia 法により補正した QT 間隔、PVC:心室性期外収縮、TdP:トルサード・ド・ポワント。

## 【0582】

## 実施例 3 9

以下の実施例には、心筋梗塞後の心臓灌流および神経支配ミスマッチを査定するためにウサギで行った試験が記載されている。神経支配の判定に利用した造影剤は、造影剤 1 またはその塩であった。心臓灌流の造影に利用した造影剤は造影剤 2 であった。

## 【0583】

この実施例においては、心筋梗塞 (MI) ウサギモデルにおいて、手術により、左冠動脈を 30 分間、一時的に閉塞し、その後再灌流させた。ウサギを手術から回復させた。

20

## 【0584】

造影剤 1 および造影剤 2 を用いた心臓 PET 造影について、造影は、2 日間の間隔で行った。MI ウサギを、虚血 - 再灌流損傷から 4、13 および 46 週間後に査定した。神経支配欠陥 (例えば、除神経) を造影剤 1 画像から判定し、一方で、灌流欠陥については造影剤 2 画像から判定した。画像は Munich Heart (商標) ソフトウェアパッケージを用いて分析した。欠陥領域は、LV における最大放射活性の < 50% の放射活性レベルを有する左心室 (%LV) 領域の割合と定義される。

## 【0585】

図 16 A には、造影剤 1 および造影剤 2 の両方を用いた対照ウサギの心臓の画像が示されている。画像において観察可能であるとおり、心臓における造影剤の取込領域は両方の薬剤についてほぼ等しい。対照的に、図 16 B および図 16 C には、それぞれ全除神経ウサギおよび局所的除神経ウサギの心臓の画像が示されている。画像において観察可能であるとおり、心臓における造影剤 1 の取込領域は造影剤 2 の取込領域未満であり、神経支配と灌流との間でミスマッチが示されている。

30

## 【0586】

図 17 には、造影剤 1 および造影剤 2 の両方を用いた対照ウサギの心臓の画像、ならびに、対応するポラーマップが示されている。画像およびポラーマップにおいて観察可能であるとおり、心臓における造影剤の取込領域は両方の薬剤についてほぼ等しい。図 18 A ~ 18 C には、造影剤 1 および造影剤 2 の両方を用いた、虚血 - 再灌流損傷から 4、13 および 46 週間後のウサギの心臓の画像、ならびに、これらの対応するポラーマップが示されている。画像およびポラーマップにおいて観察可能であるとおり、心臓における造影剤 1 の取込領域は造影剤 2 の取込領域未満であり、神経支配と灌流との間でミスマッチが示されている。ミスマッチは経時的に低減し、再神経支配が示されている。図 18 D には、図 18 A ~ 18 C に示されている画像に係る LV 欠陥対時間のプロットが示されている。従って、急性 MI 後の初期の時点でのミスマッチの評価に有益であり得る。

40

## 【0587】

## 実施例 4 0

造影においては、ノイズが画像中に含まれる診断情報に悪影響を及ぼさないように、ノイズフィルタリング (NF) を行うことが好ましい。最適フィルタリングパラメータ (O

50

F P ) による N F は、診断情報を保存しながらもカウントに関連する不確定性を最低限とし得る。心臓ファントムを用いて、造影剤 2 注入のフェーズ 3 試験に係る O F P を判定する方法を説明する。

【 0 5 8 8 】

正常な患者の心筋層における標準摂取率 ( S U V ) に基づいて、45°欠陥インサートを装着した心臓ファントムに、心筋層中において 12.3 u C i / m l、および、欠陥中において 3.1 u C i / m l で注入して、安静時に 2.75 m C i、薬理的負荷中に 6.25 m C i、および、運動負荷中に 9.25 m C i で造影のための中間点投与量を注入した 70 k g の患者をシミュレートした。次いで、G E D i s c o v e r y S T P E T / C T を利用して、ファントムを 3 D モードおよび 2 D モードの両方でスキャンした。10  
先ず、複数の P E T 画像データセットをリストモードリビニングから再構成して実用的な 3 D 灌流画像 ( 3 D - P I ) および 2 D E C G 同期画像 ( 2 D - G I ) を生成し、次いで、3 D ガウスフィルタ ( F W H M = 4 ~ 20 m m ) でフィルタリングした。次いで、欠陥コントラスト ( D C ) を計算して 3 D - P I に係る O F P を < 5 % D C 低減で判定した。左室容積 ( L V V ) を Q G S c a r d i a c t o o l で定量化して、L V V の > 90 % 精度を維持しながら 2 D - G I に係る O F P を判定した。正常な心筋層における平均 / S D としてのシグナル対ノイズ比 ( S N R ) をフィルタリングの程度に関して査定した。最後に、臨床設定における O F P の妥当性をテストするために、G E D i s c o v e r y S T P E T / C T で生成した 10 人の患者の画像を適切な O F P 値で処理し、20  
次いで、画質スコア ( I Q S ) ( 優 = 3、良 = 2、可 = 1、劣 = 0 ) を用いて視覚的に査定した。適用した画像パラメータが表 5 に記載されていると共に、結果が表 6 に表記されている。

【 0 5 8 9 】

【表 9】

表 5. 造影パラメータ

	安静時	薬理的負荷時	運動負荷時
フェーズ II からの正常な心筋の SUV	4.8	11.1	6.7
平均フェーズ III 線量 (mCi)	2.75 (2.5-3.0)	6.25 (6.0-6.5)	9.25 (9.0-9.5)
仮想患者重量(kg)	70	70	70
心筋壁における F18 活性濃度 (uCi/ml)	0.184	0.984	0.880
欠陥重症度	75%	75%	75%
3D 灌流に係る造影時間(秒)	600	600	600
2D 同期に係る造影時間(秒)	600	600	600

【 0 5 9 0 】

10

20

30



【表 10】

表 6.結果

	FWHM (mm), DC 低減(%), SNR							FWHM (mm), LVV 精度(%)						
	4, 1.6, 7.25	6, 3.1, 7.8	8, 4.9, 8.0	10, 7.8, 8.2	12, 11.7, 8.2	15, 19.1, 8.0	20, 33.2, 7.5	4, 50	6, 55	8, 65	10, 70	12, 78.3	15, 93.3	20, 65.2
安静時	4, 3.1, 8.1	6, 3.1, 8.3	8, 4.4, 8.5	10, 7.1, 8.8	12, 11.1, 8.7	15, 18.8, 8.4	20, 33.0, 7.6	4, 66.7	6, 71.7	8, 76.7	10, 83.3	12, 93.3	15, 91.7	20, 74.3
薬学的負荷時	4, 0.4, 8.1	6, 2.7, 8.3	8, 3.2, 8.5	10, 7.2, 8.7	12, 12.2, 8.6	15, 21.1, 8.3	20, 35.7, 7.6	4, 65.1	6, 72.2	8, 77.1	10, 84.2	12, 92.7	15, 91.2	20, 72.5
運動負荷時														

10

## 【0591】

好ましいSNRおよびDC低減(<5%)設定を用いて、安静時、薬学的に誘起された負荷時、および、運動により誘起された負荷時の3D灌流造影に係る最適なフィルタパラメータ(OPF)をFWHM=8.0mmであると見出し、一方で、安静時ならびに薬学的におよび運動により誘起した負荷2D同期造影に係るOPFを、それぞれ15.0mmおよび12.0mmであると見出した。3D灌流画像に係る平均IQSは2.6±0.7であり、一方で、2D同期画像に係る平均IQSは2.2±0.6であった(データは図示せず)。

20

## 【0592】

既知の患者心筋SUVを用いる心臓ファントムシミュレーションは、造影剤2注入を用いる場合に高画質の診断画像を生成することが可能である最適なノイズフィルタパラメータセットを判定する効果的な方法である。

## 【0593】

用語および均等物

本明細書においては本発明の数々の実施形態が説明および例示されているが、当業者は、本明細書に記載の機能を実施し、ならびに/または、結果および/あるいは1つ以上の利点を得るための多様な他の手段および/または構造を容易に予期し、このような変形および/または変更の各々は、本発明の範囲内であるとみなされる。より一般に、当業者は、本明細書に記載のパラメータ、寸法、材料および構成のすべては例示的であることが意図され、実際のパラメータ、寸法、材料および/または構成は本発明の教示が用いられている特定の用途に応じることとなることを評価するであろう。当業者は、本発明の本明細書に記載の特定の実施形態に対する多くの均等物を、認識するか、または、通常のものと同程度の実験により確かめるであろう。従って、前述の実施形態は単なる一例として提示され、添付の特許請求の範囲の範囲内およびその均等物において、本発明は、特定の記載および特許請求されているもの以外の方法により実施され得ることが理解される。本発明は、本明細書に記載の個々の機構、システム、物品、材料、キットおよび/または方法の各々に関する。加えて、このような機構、システム、物品、材料、キットおよび/または方法が相互に適合していない場合、このような機構、システム、物品、材料、キットおよび/または方法の2つ以上の組み合わせのいずれも本発明の範囲内に包含される。

30

40

## 【0594】

本明細書において用いられるところ、明細書および特許請求の範囲中の不定冠詞「a」および「an」は、明らかに反対の意が示されていない限りに置いて、「少なくとも1つの」を意味すると理解されるべきである。

## 【0595】

本明細書において用いられるところ、明細書および特許請求の範囲中の句「および/または」は、これにより接続されている要素であって、すなわち、いくつかの場合において

50

は接続されて存在している要素、および、他の場合においては離接して存在している要素の「一方または両方」を意味すると理解されるべきである。節「および/または」によって特定的に示されている要素以外の他の要素が、相反すると明白に示されていない限りにおいては、これらの要素に対して関連しているか、もしくは、関連していないかに関わらず、任意により存在していてもよい。それ故、非限定的な例として、「comprising」などのオープンエンド形式の言語と併用される場合、「Aおよび/またはB」に対する参照は、一実施形態においては、Bを含まないA（任意により、B以外の要素を含む）；他の実施形態においては、Aを含まないB（任意により、A以外の要素を含む）；さらに他の実施形態においては、AおよびBの両方（任意により、他の要素を含む）等を指している可能性がある。

10

## 【0596】

本明細書および特許請求の範囲において用いられるところ、「または」は、上記に定義されている「および/または」と同じ意味を有しているとして理解されるべきである。例えば、列挙中において項目を分離している場合、「または」もしくは「および/または」は、包含的である、すなわち、要素の数もしくは列挙の少なくとも1つを包含するが、2つ以上をも包含し、および、任意により、列挙されていない追加の項目を包含すると解釈されるべきである。「~の1つのみ」もしくは「~の厳密に1つ」などの相反すると明白に示されている用語、または、特許請求の範囲において用いられている場合には「consisting of」のみが、多数の要素、もしくは、要素の列挙の厳密に1つの要素の包含を指していることとなる。普通、本明細書において用いられるところ、「または」という用語は、単に、排他的に「いずれか」、「~の一方」、「~の一方のみ」、または、「~の厳密に1つ」などの用語が先行している場合、排他的な代替（すなわち、「両方ではなくいずれか一方」）を示していると解釈されるべきである。特許請求の範囲において用いられている場合、「~から基本的になる」は、特許法の分野において用いられるその通常の意味を有するであろう。

20

## 【0597】

本明細書および特許請求の範囲において用いられるところ、「少なくとも1つ」という句は、1つ以上の要素の列挙に対する参照において、要素の列挙におけるいずれか1つ以上の要素から選択される少なくとも1つの要素を意味すると理解されるべきであるが、要素の列挙内に特定的に列挙されている各々の少なくとも1つおよびすべての要素を包含している必要性はなく、また、要素の列挙における要素のいずれかの組み合わせも排除されていない。この定義においてはまた、特に特定されている要素に関連しているか、もしくは、関連していないかに関わらず、「少なくとも1つ」という句により参照されている要素の列挙において特に特定されている要素以外の要素が任意により存在していてもよい。それ故、非限定的な例として、「AおよびBの少なくとも1つ」（または、等しくは、「AまたはBの少なくとも1つ」、もしくは、等しくは「Aおよび/またはBの少なくとも1つ」）は、一実施形態においては、Bが伴わない少なくとも1つ（任意により2つ以上を含む）のA（および、任意により、B以外の要素を含む）；他の実施形態においては、Aが伴わない少なくとも1つ（任意により2つ以上を含む）のB（および、任意により、A以外の要素を含む）；さらに他の実施形態においては、少なくとも1つ（任意により2つ以上を含む）のA、および、少なくとも1つ（任意により2つ以上を含む）のB（および、任意により、他の要素を含む）等を指していることが可能である。

30

40

## 【0598】

特許請求の範囲、ならびに、上記明細書において、「を含んでいる（comprising）」、「を含んでいる（including）」、「有している（carrying）」、「有している（having）」、「含有している（containing）」、「関与している（involving）」、「保持している（holding）」等などのすべての移行句は、オープンエンド形式である、すなわち、特にこれらに限定されないがを含んでいることを意味していると理解されるべきである。「からなる」および「基本的に~からなる」という移行句のみが、米国特許商標庁特許審査基準2111.03節に

50

規定されているとおり、それぞれ、クローズドまたはセミクローズド形式の移行句であるべきである。

【 図 1 】

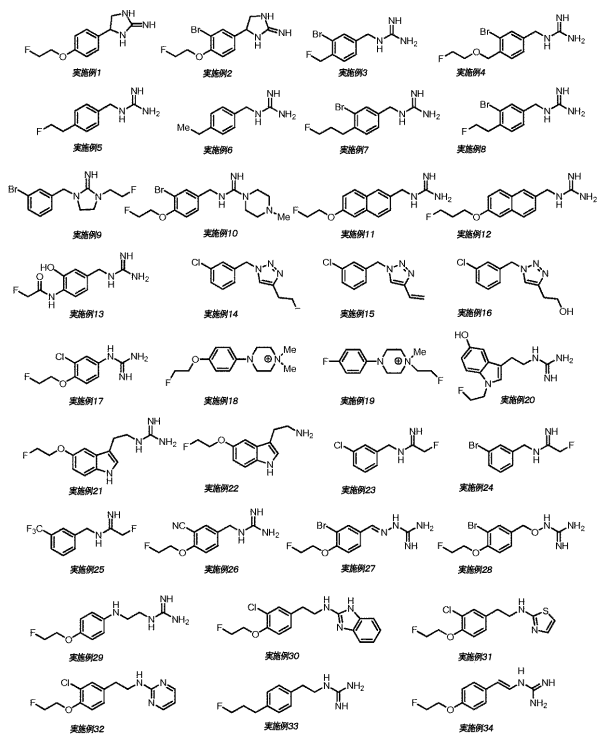


図1

【 図 2 】

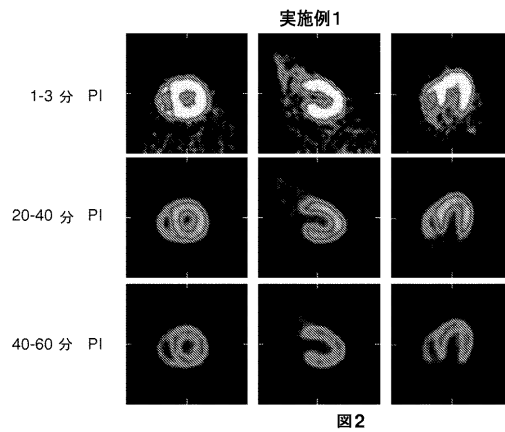
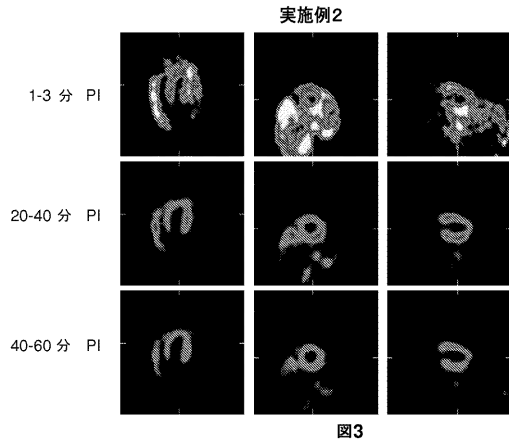
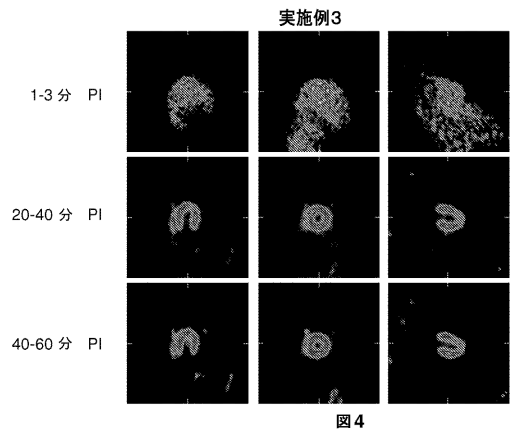


図2

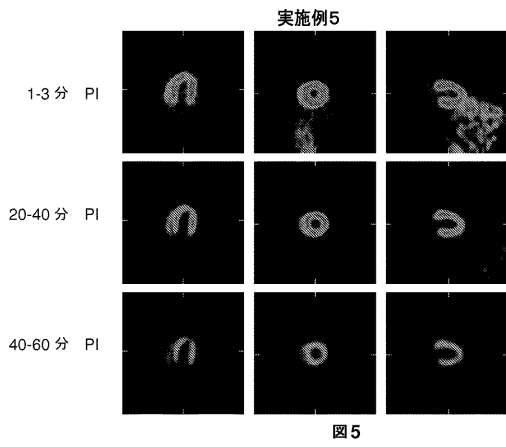
【 图 3 】



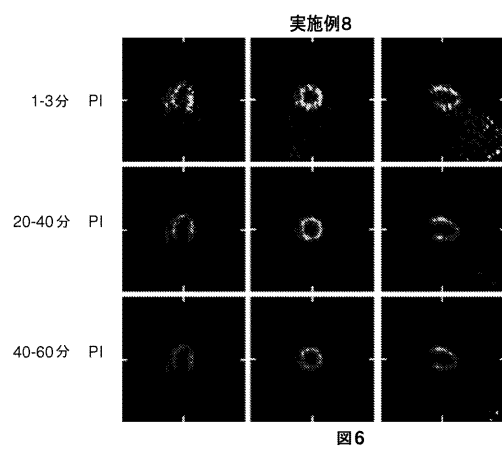
【 图 4 】



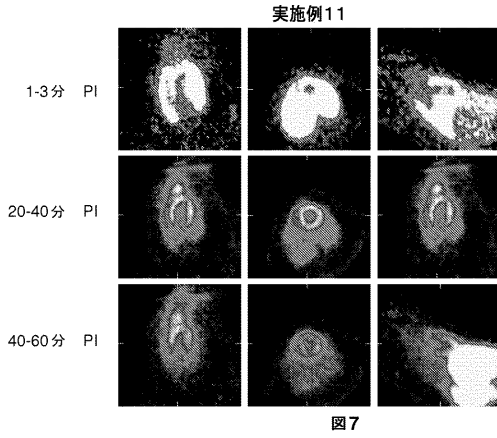
【 图 5 】



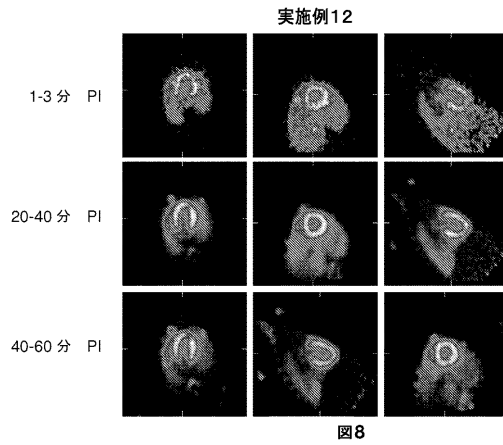
【 图 6 】



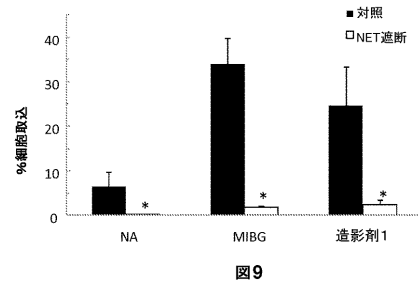
【 図 7 】



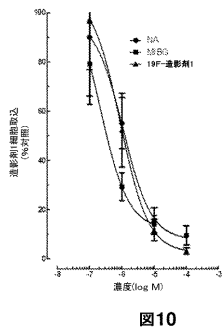
【 図 8 】



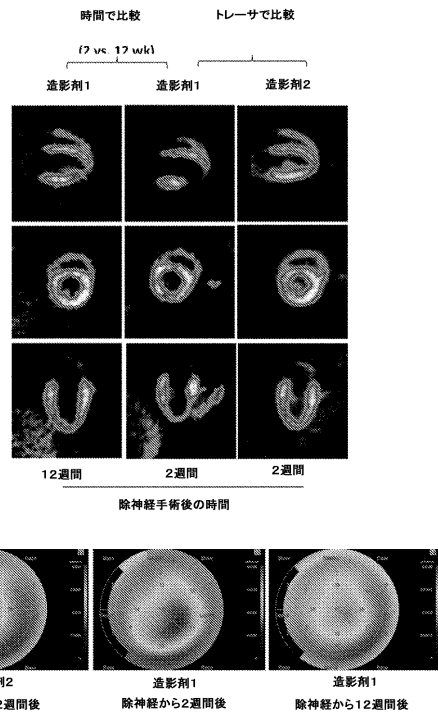
【 図 9 】



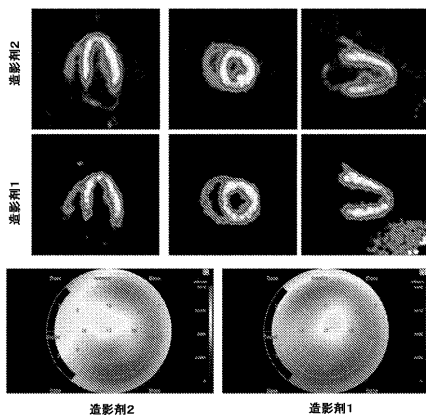
【 図 10 】



【 図 12 】



【 図 11 】



【 図 1 3 】

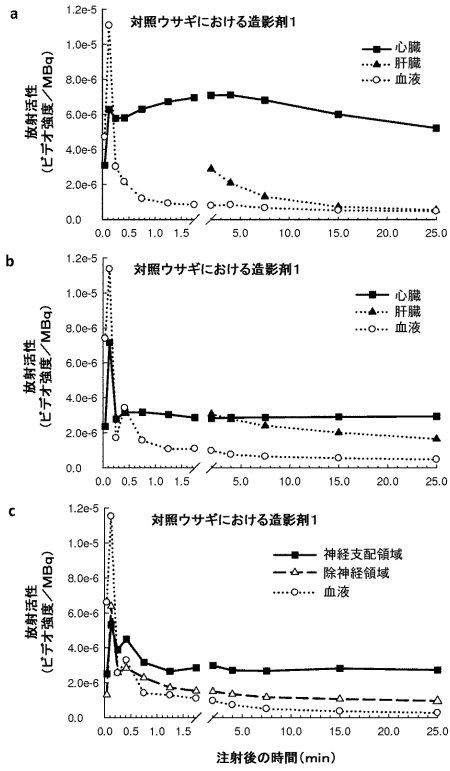


図13

【 図 1 4 】

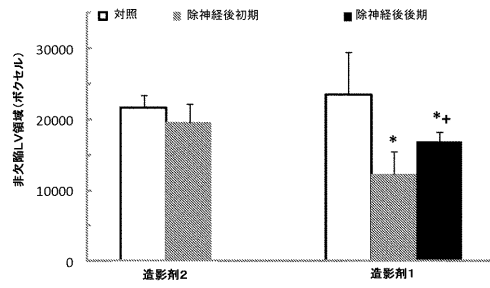


図14

【 図 1 5 】

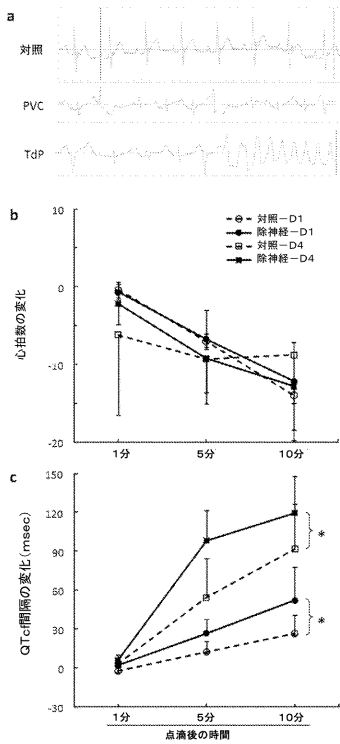


図15

【 図 1 6 】

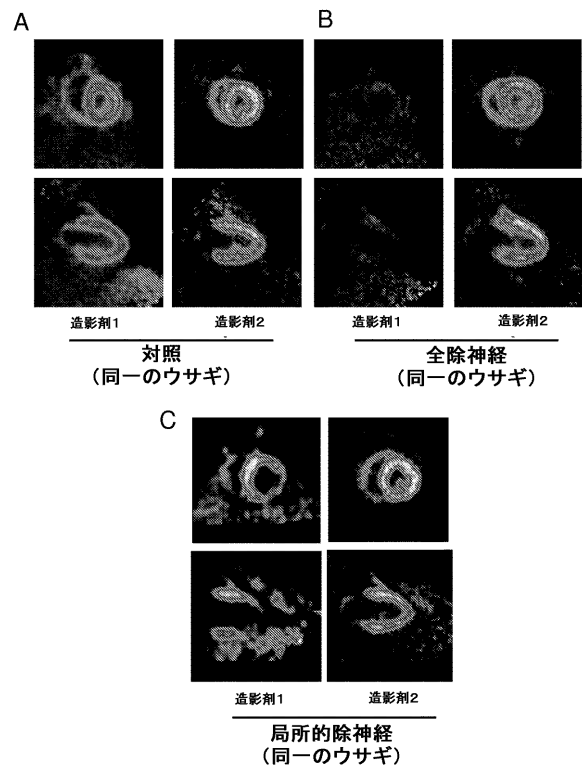


図16

【 図 1 7 】

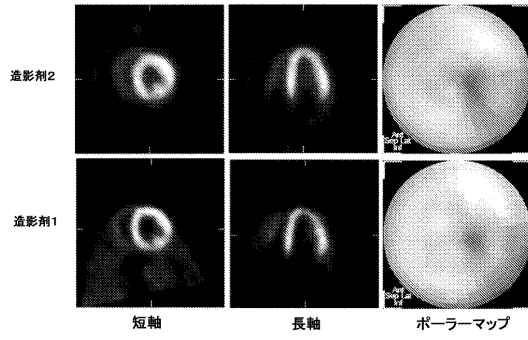


図17

【 図 1 8 B 】

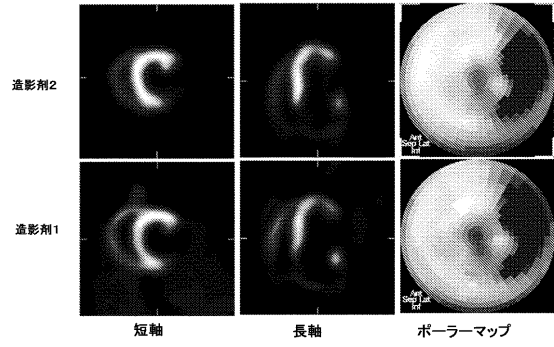


図18B

【 図 1 8 A 】

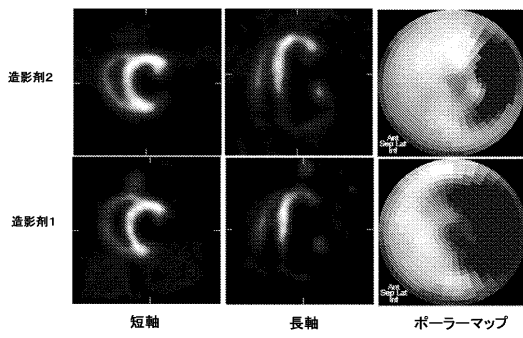


図18A

【 図 1 8 C 】

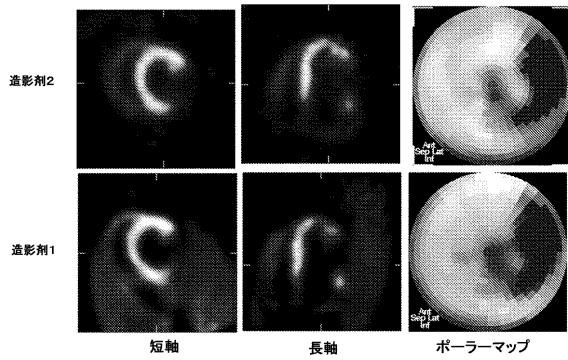


図18C

【 図 1 8 D 】

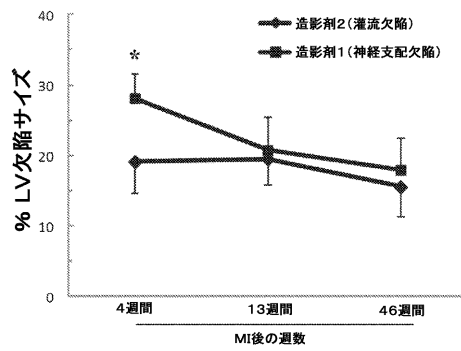




図18D

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2012/054309</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>C07D 233/44(2006.01)i, A61K 49/00(2006.01)i, A61K 49/06(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 233/44; C07C 279/06; A61K 49/06; A61K 51/00; C07D 285/14; A61K 51/04; A61K 49/10; C07C 279/08; A61K 31/16		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords:guanidine, heart failure, imaging agent.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006-0127309 A1 (RAFFEL, D.V. et al.) 15 June 2006 See paragraphs [0027]-[0031], [0039], claims 1-15.	1-9, 11-14, 124-140 ,169-186, 265-285 ,308-342
X	WO 2008-083056 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY et al.) 10 July 2008 See paragraphs [012], [015], [025], [044]-[056], claims 1-25.	1-9, 11-14, 124-140 ,169-186, 265-285 ,308-342
A	RAFFEL, D.V. et al. "Radiolabeled phenethylguanidines: Novel Imaging Agents for cardiac Sympathetic Neurons and Adrenergic Tumors." J. Med. Chem., 2007, Vol. 50, p.2078-2088. See abstract and figure 1.	1-9, 11-14, 124-140 ,169-186, 265-285 ,308-342
A	WO 00-09115 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION et al.) 24 February 2000 See abstract, example 17 and claim 1.	1-9, 11-14, 124-140 ,169-186, 265-285 ,308-342
PX	WO 2011-143360 A2 (LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC. et al.) 17 November 2011 See abstract, claims 1-102.	1-9, 11-14, 124-140 ,169-186, 265-285 ,308-342
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 FEBRUARY 2013 (26.02.2013)		Date of mailing of the international search report <b>27 FEBRUARY 2013 (27.02.2013)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer KANG, TAI HYUN Telephone No. 82-42-481-8408 



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/054309

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 288-306 and 343-373  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 288-306 and 343-373 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, as well as diagnostic methods practiced on the human body, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.: see the extra sheet  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
see the extra sheet
3.  Claims Nos.: see the extra sheet  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/054309

**Box No. II**

2. Claims Nos: 35-44,47-55,57,58,60-68,73-76,78-104,106-120,122,143,145,147-149,157-160,164,167,196-201,203-210,212-216,218,221-226,228-235,237-241,243,259,292,296,297,299-303,361,367,369.  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specially:

Claims 35-44,47-55,57,58,60-68,73-76,78-104,106-120,122,143,145,147-149,157-160,164,167,196-201, 203-210,212-216,218,221-226,228-235,237-241,243,259,292,296,297,299-303,361,367 and 369 are unclear under PCT Article 6, because they refer to any one of multiple dependent claims which are not drafted in accordance with the third sentence of PCT Rule 6.4(a).

3. Claims Nos: 10,15-34,45,46,56,59,69-72,77,105,121,141,142,144,146,150-156,161-163,165,166,168, 187-195,202,211,217,219,220,227,236,242,244-258,260-264,286-291,293-295,298,304-307,346-360,362-366,368,370-373.  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2012/054309**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006-0127309 A1	15.06.2006	US 7534418 B2	19.05.2009
WO 2008-083056 A2	10.07.2008	AU 2007-339954 A1	10.07.2008
		CA 2673853 A1	10.07.2008
		CN 101687780 A	31.03.2010
		EP 2114873 A2	11.11.2009
		EP 2474523 A2	11.07.2012
		EP 2474524 A2	11.07.2012
		EP 2474525 A2	11.07.2012
		EP 2474526 A2	11.07.2012
		JP 2010-514786 A	06.05.2010
		KR 10-2009-0097946 A	16.09.2009
		MX 2009007018 A	26.11.2009
		TW 200848078 A	16.12.2008
		US 2010-0221182 A1	02.09.2010
		WO 2008-083056 A3	30.04.2009
WO 00-09115 A1	24.02.2000	AU 1999-56716 A1	06.03.2000
WO 2011-143360 A2	17.11.2011	WO 2011-143360 A3	16.02.2012

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 235/30	(2006.01)	C 0 7 D 235/30	Z
C 0 7 D 277/20	(2006.01)	C 0 7 D 277/42	
C 0 7 D 277/42	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	A 6 1 K 49/02	A
A 6 1 K 51/00	(2006.01)	C 0 7 C 277/08	
C 0 7 C 277/08	(2006.01)	C 0 7 C 279/08	
C 0 7 C 279/08	(2006.01)	C 0 7 C 279/04	
C 0 7 C 279/04	(2006.01)	C 0 7 C 279/12	
C 0 7 C 279/12	(2006.01)	C 0 7 C 257/14	
C 0 7 C 257/14	(2006.01)	C 0 7 C 281/18	
C 0 7 C 281/18	(2006.01)	C 0 7 C 291/00	
C 0 7 C 291/00	(2006.01)	C 0 7 B 59/00	
C 0 7 B 59/00	(2006.01)		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ハイケ・エス・ラデケ

アメリカ合衆国 0 1 5 6 0 マサチューセッツ州サウス・グラフトン、シーバー・ファーム・レイン  
1 5 番

(72)発明者 リチャード・アール・セサティ

アメリカ合衆国 0 1 4 6 3 マサチューセッツ州ペッパーエル、ナシュア・ロード 6 3 番

(72)発明者 アジャイ・プロヒット

アメリカ合衆国 0 1 7 7 6 - 1 6 3 8 マサチューセッツ州サドベリー、カントリー・ビレッジ・レ  
イン 3 3 番

(72)発明者 トーマス・ディ・ハリス

アメリカ合衆国 0 3 0 7 9 ニューハンブシャー州セイレム、ザイオン・ヒル・ロード 5 6 番

(72)発明者 サイモン・ピー・ロビンソン

アメリカ合衆国 0 1 7 7 5 マサチューセッツ州ストウ、ケッテル・ブレイン・ロード 2 2 番

(72)発明者 ミン・ユ

アメリカ合衆国 0 1 8 2 4 マサチューセッツ州チェルムスフォード、リトルトン・ロード 3 6 0 番

(72)発明者 デイビッド・エス・カセビア

アメリカ合衆国 0 1 7 4 1 マサチューセッツ州カーライル、エンバー・レイン 1 6 1 番

(72)発明者 ホウ・キャロル・ホイ

アメリカ合衆国 1 8 9 3 8 ペンシルベニア州ニュー・ホープ、リバーウッズ・ドライブ 2 0 9 番

(72)発明者 マティアス・ブルーケマ

アメリカ合衆国 1 8 9 3 8 ペンシルベニア州ニュー・ホープ、リバーウッズ・ドライブ 2 0 9 番

(72)発明者 デイビッド・シー・オンサンク

アメリカ合衆国 0 1 4 5 0 マサチューセッツ州グロトン、カーク・ファーム・ロード 2 1 番

Fターム(参考) 4C033 AD13 AD17 AD18 AD20

4C085	HH03	KA29	KB44	KB56	KB57	LL07	LL13			
4C204	BB01	BB09	CB03	DB14	EB02	FB01	FB13	GB25	GB26	
4H006	AA01	AA02	AA03	AB20	AC30	AD17				