

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7523883号  
(P7523883)

(45)発行日 令和6年7月29日(2024.7.29)

(24)登録日 令和6年7月19日(2024.7.19)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	14/765 (2006.01)	C 0 7 K	14/765
C 0 7 K	7/06 (2006.01)	C 0 7 K	7/06
C 0 7 K	7/08 (2006.01)	C 0 7 K	7/08
C 0 7 K	14/78 (2006.01)	C 0 7 K	14/78
C 0 8 B	37/10 (2006.01)	C 0 8 B	37/10
請求項の数 13 (全144頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2018-506981(P2018-506981)	(73)特許権者	592017633
(86)(22)出願日	平成28年8月12日(2016.8.12)		ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ
(65)公表番号	特表2018-523671(P2018-523671		ション
	A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ
(43)公表日	平成30年8月23日(2018.8.23)		ストン フルーツ ストリート 5 5
(86)国際出願番号	PCT/US2016/046874	(74)代理人	100092783
(87)国際公開番号	WO2017/027834		弁理士 小林 浩
(87)国際公開日	平成29年2月16日(2017.2.16)	(74)代理人	100120134
審査請求日	令和1年8月9日(2019.8.9)		弁理士 大森 規雄
審判番号	不服2021-13697(P2021-13697/J	(74)代理人	100196966
	1)		弁理士 植田 渉
審判請求日	令和3年10月8日(2021.10.8)	(72)発明者	ゲール, エリック エム.
(31)優先権主張番号	62/204,519		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
(32)優先日	平成27年8月13日(2015.8.13)		2 1 2 9, チャールズタウン, 1 3 番ス
(33)優先権主張国・地域又は機関			トリート 1 4 9
最終頁に続く		最終頁に続く	

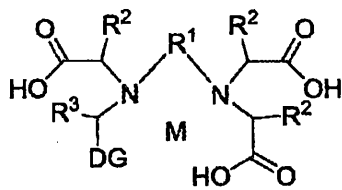
(54)【発明の名称】 分子MRイメージング用マンガン系キレートコンジュゲート

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(XVII)：

【化1】



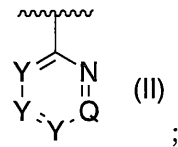
(式中、

R<sup>1</sup>は、1,2-シクロヘキシレンであり、

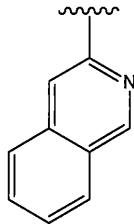
各R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、Hであり、

DGは、

## 【化 2】



および



10

からなる群から選択され、

各 Y は、独立して、CH、CZ、N、O、S、または  $\text{NR}^4$  であり、

Q は、CH であり、

各 Z は、H、OH、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$  アリール、5～6 員ヘテロシクリル、5～6 員ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$   $\text{R}^5$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCOR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CH}_2\text{N}$   $\text{H}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{R}^4)\text{O}_2\text{R}^5$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^4\text{R}^5$ 、および  $[\text{L}]-[\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $\text{R}^X$  基により任意選択的に置換され、

20

各  $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  アルキル、および  $[\text{L}]-[\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択された  $\text{R}^X$  基により任意選択的に置換される）、

L は、リンカーであり、

30

TBM は、標的結合部分であり、各 TBM は、ヒト血清中アルブミン (HSA)；フィブリン；コラーゲン、エラスチン、およびデコリンから選択される心筋の細胞外成分およびペルオキシダーゼおよびプロテアーゼ酵素から選択される炎症または癌で分泌される細胞外酵素；ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、バーシカン、ビグリカン、異常調節チオール/ジスルフィド組成物、膜貫通タンパク質のタンパク質分解断片、フィブロネクチンから選択される病変の細胞外成分；葉酸レセプター；ピトロネクチン； $\alpha_3$  および  $\alpha_5$  インテグリン；マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)；ポルフィリン；ならびにホスホネートの1つ以上に結合する TBM からそれぞれ独立に選択され、

各  $\text{R}^X$  は、OH、SH、CN、 $\text{NO}_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$  アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$  アルキニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  シアノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アミノアルキル、ジ( $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキル)アミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキルホスホジエステル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$  シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、5～6 員ヘテロシクロアルキル、( $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキル)フェニル、および  $[\text{L}]-[\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され、かつ

40

M は、 $\text{Mn}(\text{II})$  である

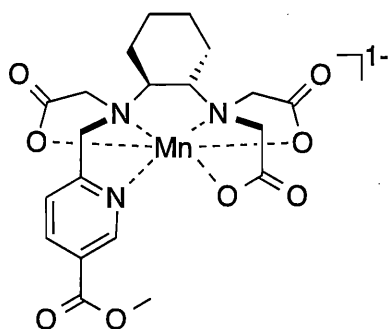
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

50

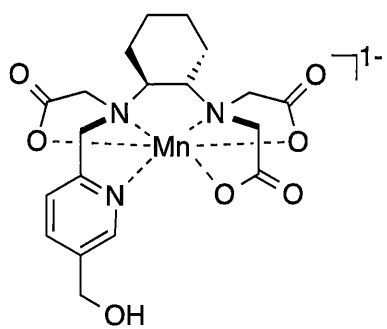
【請求項 2】

前記化合物が、

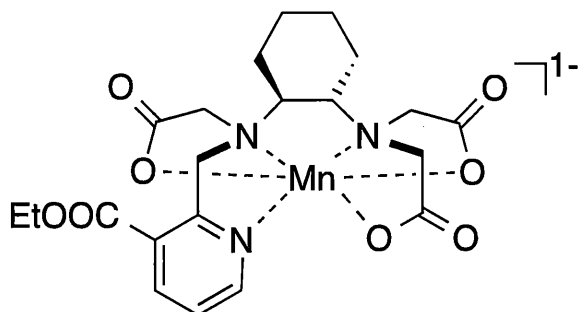
【化 3】



10



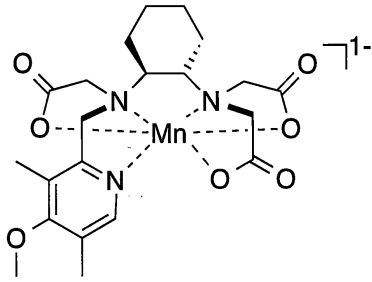
20



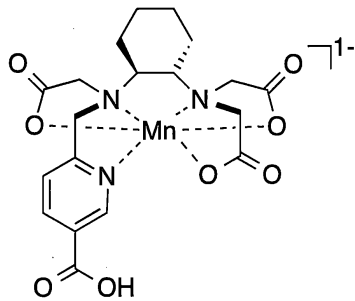
30

40

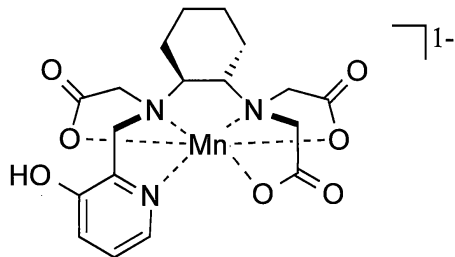
50



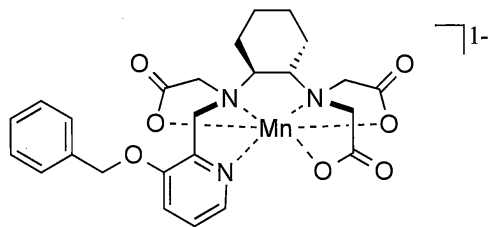
10



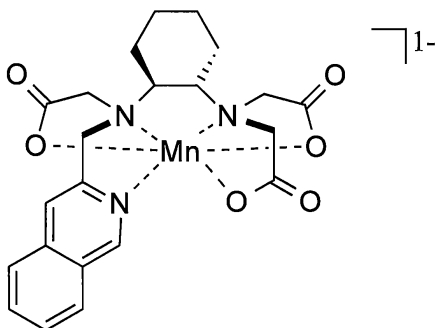
20



30



、および



40

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

【請求項 3】

式 (A) :



(式中、

TBMは、標的結合部分であり、各TBMは、ヒト血清中アルブミン(HSA)；フィブリン；コラーゲン、エラスチン、およびデコリンから選択される心筋の細胞外成分およ

50



びペルオキシダーゼおよびプロテアーゼ酵素から選択される炎症または癌で分泌される細胞外酵素；ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、バーシカン、ピグリカン、異常調節チオール/ジスルフィド組成物、膜貫通タンパク質のタンパク質分解断片、フィブロネクチンから選択される病変の細胞外成分；葉酸レセプター；ピトロネクチン； $v_3$ および $v_5$ インテグリン；マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）；ポルフィリン；ならびにホスホネートの1つ以上に結合するTBMからそれぞれ独立に選択され、

$D^1$ および $D^2$ は、それぞれ独立して、請求項1または2に記載の金属キレートであり、

$L^1$ は、リンカーであり、

$L^2$ は、リンカーであり、

$a$ は、0～4の整数であり、

$b$ は、0または1であり、

ただし、 $a$ が0のとき $b$ は0であり、

$c$ は、0または1であり、

$d$ は、0～4の整数であり、

ただし、 $d$ が0のとき $c$ は0であり、

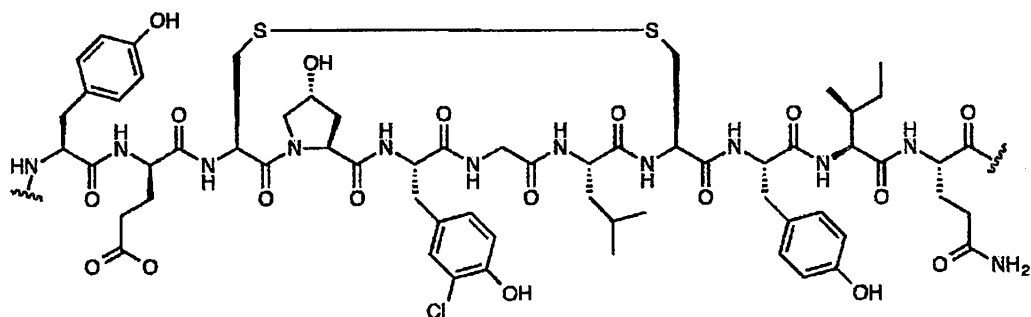
$a$ および $d$ の少なくとも1つは、1～4の整数である）

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

[TBM]が、

【化4】

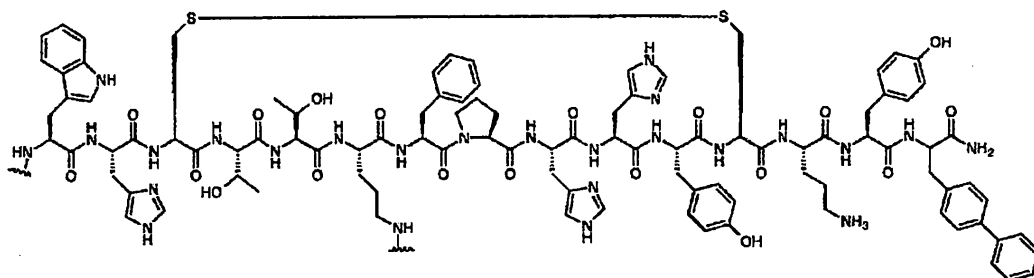


である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

[TBM]が、

【化5】



である、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

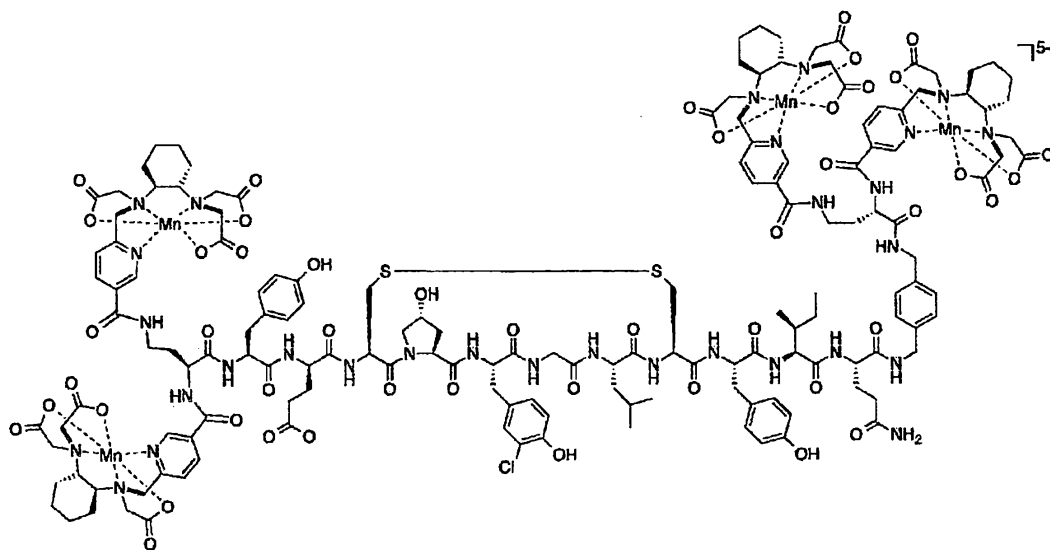
$D^1$ および $D^2$ が請求項1に記載の化合物（ただし、 $R^1$ は1,2-シクロヘキシレンであり、 $R^2$ はHであり、 $R^3$ はHであり、DGは式IIであり、QはCHであり、Qの

位の Y は C - [ L ] - T B M でありかつ他の Y はすべて C H であり、かつ L は - C ( O ) - である) である、請求項 3 に記載の化合物。

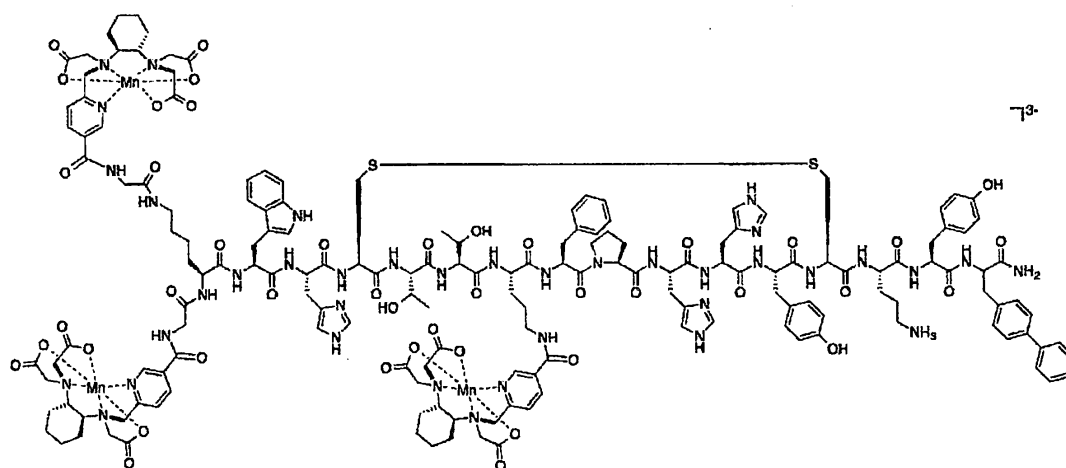
【請求項 7】

前記化合物が、

【化 6】



および



からなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者の磁気共鳴 ( M R ) 画像の取得に使用するための組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者において腫瘍の M R 画像の取得に使用するための組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者において血餅の M R 画像の取得に使用するための組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者において脳病変の M R 画像の取得に使用するための組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者において破綻した血液脳関門

10

20

30

40

50

の存在または不在の検出に使用するための組成物。

【請求項 13】

請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物を含む、患者において動脈狭窄の存在または不在の検出に使用するための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年8月13日出願の米国仮特許出願第62/204,519号および2016年6月30日出願の米国仮特許出願第62/356,732号明細書（それらの内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に基づく優先権を主張する。

10

【0002】

連邦政府委託の研究または開発

本発明は、国立衛生研究所（National Institutes of Health）により授与された助成金番号R01CA161221に基づいて政府の支援を受けて行われた。政府は本発明に関する一定の権利を有する。

【0003】

本発明は、金属キレート化配位子に関し、より特定的には、磁気共鳴イメージング用コントラスト剤として使用可能なこの配位子のマンガンキレート錯体に関する。

【背景技術】

20

【0004】

磁気共鳴（MR）で現在使用されている金属キレート化配位子の多くは、ガドリニウム（III）のようなランタニド（III）イオンのキレート化のために設計されたポリアミノポリカルボキシレート金属結合キレート化配位子である。市販のMRコントラスト製剤はすべて、ガドリニウム（III）の金属キレート化合物を含有する。しかしながら、この十年間、ガドリニウム（III）含有MRコントラスト製剤を摂取している患者においてガドリニウム（III）誘発毒性の認識が高まってきている。この毒性は、腎原性全身性線維症（NSF）として現れる。慢性腎疾患を抱えている患者は、ガドリニウム（III）誘発NSFをとくに起こしやすく、MRコントラスト製剤は、重篤な慢性腎疾患に罹患している患者には一般に投与されない。したがって、ガドリニウム（III）関連毒性の可能性を回避するために、ガドリニウム（III）を含有しないMRコントラスト剤を同定することが有用であろう。

30

【0005】

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

40

【0006】

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

50

たは進行監視の非侵襲的手段を提供するであろう。かかる化合物およびイメージング方法はまた、治療反応を追跡する非侵襲的手段を提供するであろう。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

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

10

【0008】

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

【0009】

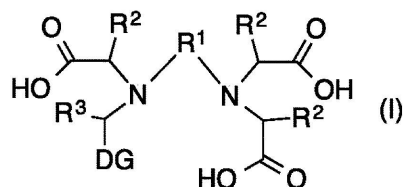
20

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

【0010】

本明細書には、式(I)：

【化1】



30

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

式中、

$R^1$ は、 $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン、5～10員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ )ジアルキル( $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン)、および( $C_1 \sim C_6$ )ジアルキル(5～10員ヘテロアリーレン)からなる群から選択され(ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、かつ $R^1$ は、 $R^1$ 上の1、2または1、3位を介して隣接窒素に結合され、

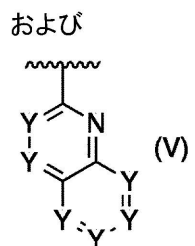
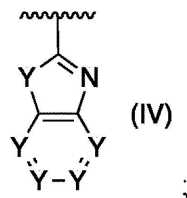
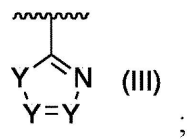
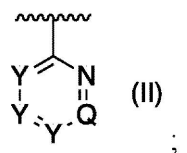
40

各 $R^2$ および $R^3$ は、H、 $CO_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$ アルキル) $CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NH SO_2R^4$ 、 $CH_2NH SO_2R^4$ 、 $N(OH)C(O)R^4$ 、 $P(R^4)O_2R^5$ 、 $PO_3R^4R^5$ 、および[L] - [TBM]からなる群から独立して選択され、

各 $R^4$ および $R^5$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および[L] - [TBM]からなる群から独立して選択され(ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、

50

D G は、  
【化 2】



からなる群または式 I V および V の任意の構造異性体から選択され、

各 Y は、独立して、CH、CZ、N、O、S、または  $\text{NR}^4$  であり、

Q は、CH、CZ、N、O、S、または  $\text{NR}^4$  であり、

各 Z は、H、OH、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$  アリール、5～6 員ヘテロシクリル、5～6 員ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$   $\text{R}^5$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCOR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{R}^4)\text{O}_2\text{R}^5$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^4\text{R}^5$ 、および  $[\text{L}]-[\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $\text{R}^x$  基により任意選択的に置換される)、

L は、リンカーであり、

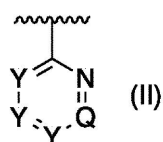
TBM は、標的結合部分であり、かつ

各  $\text{R}^x$  は、OH、SH、CN、 $\text{NO}_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$  アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$  アルキニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  シアノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アミノアルキル、ジ( $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキル)アミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキルホスホジエステル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$  シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、5～6 員ヘテロシクロアルキル、( $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキル)フェニル、および  $[\text{L}]-[\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され、

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

【0011】

いくつかの実施形態では、D Gは、  
【化 3】



である。

【0012】

10

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

【0013】

いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はHである。

【0014】

20

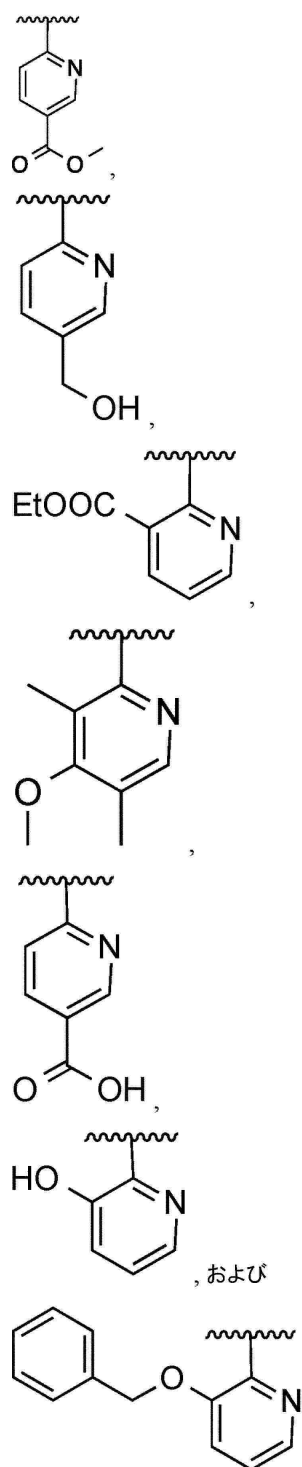
いくつかの実施形態では、D Gは、

30

40

50

## 【化 4】



10

20

30

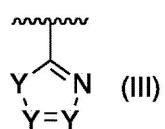
40

からなる群から選択される。

## 【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、D Gは、

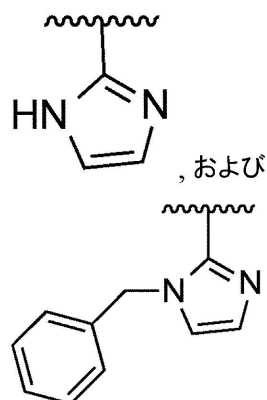
## 【化 5】



50

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

【化6】



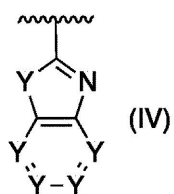
10

からなる群から選択される。

【0016】

いくつかの実施形態では、DGは、

【化7】

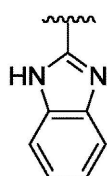


20

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

30

【化8】

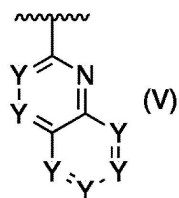


である。

【0017】

いくつかの実施形態では、DGは、

【化9】



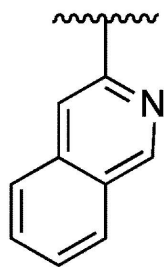
40

である。たとえば、DGは、

50



【化 1 0】



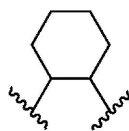
10

である。

【 0 0 1 8】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  は  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレンである。たとえば、 $R^1$  は  $C_6$  シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、

【化 1 1】



20

である。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキレンである。たとえば、 $R^1$  は  $C_2$  アルキレンである。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、

【化 1 2】



である。

【 0 0 1 9】

いくつかの実施形態では、 $R^2$  は H である。

30

【 0 0 2 0】

いくつかの実施形態では、 $R^3$  は H である。

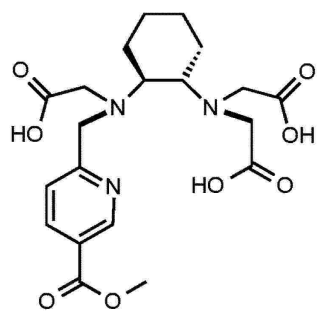
【 0 0 2 1】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、

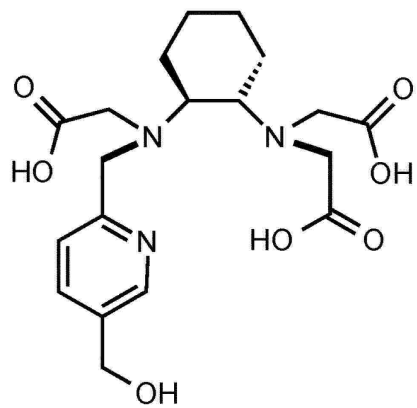
40

50

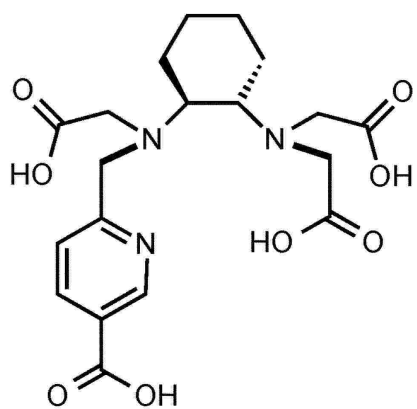
## 【化 1 3】



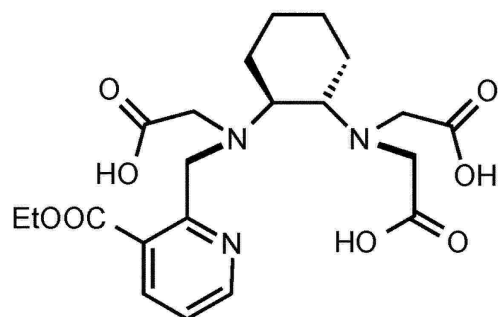
10



20



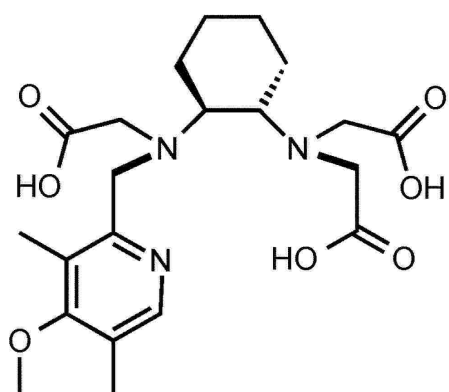
30



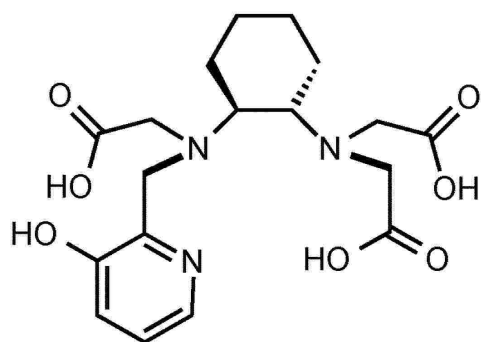
40

50

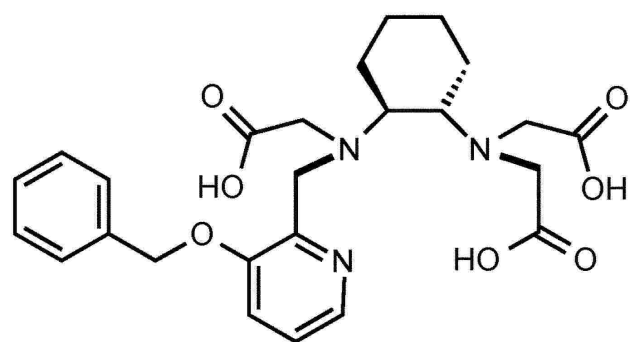
【化 1 4】



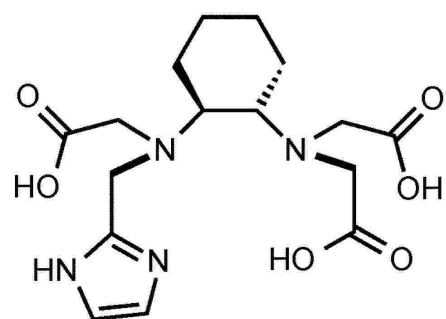
10



20



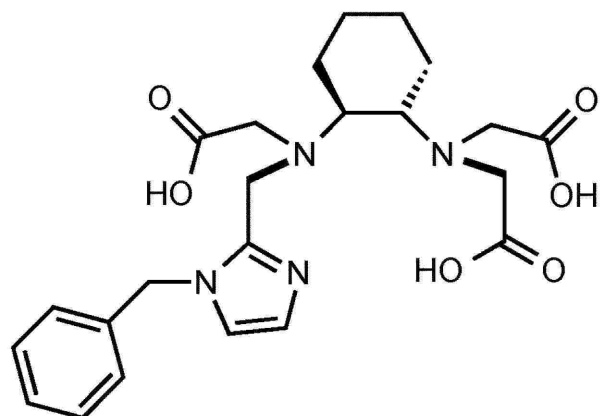
30



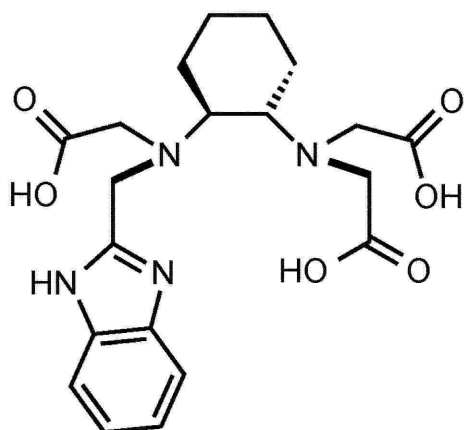
40

50

【化 1 5】

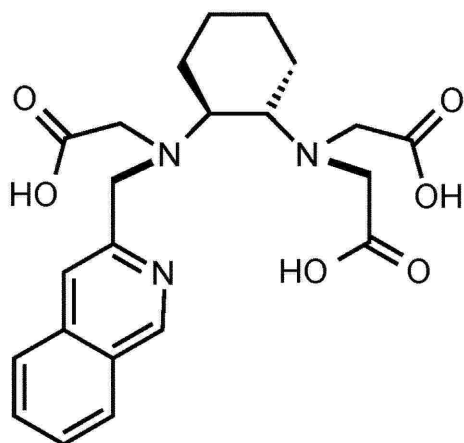


10



20

, および



30

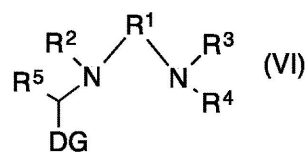
からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

【 0 0 2 2】

また、本明細書には、式 ( V I ) :

40

【化 1 6】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩も提供される。

式中、

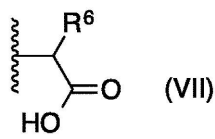
$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4 ~ 10 員ヘテロシク

50

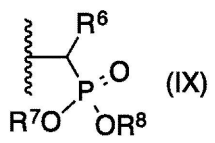
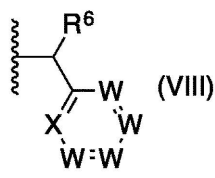
ロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン、5～10員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ )ジアルキル( $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン)、および( $C_1 \sim C_6$ )ジアルキル(5～10員ヘテロアリーレン)からなる群から選択され(ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、かつ $R^1$ は、 $R^1$ 上の1, 2または1, 3位を介して隣接窒素に結合され、

$R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は、式：

【化17】

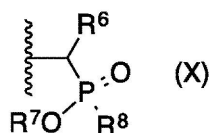


10



20

および



30

の化合物の群から独立して選択され、

$R^5$ および $R^6$ は、H、 $CO_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$ アルキル) $CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $CH_2NHCOR^7$ 、 $C(O)N(OH)R^7$ 、 $C(O)NHSO_2R^7$ 、 $CH_2NHSO_2R^7$ 、 $N(OH)C(O)R^7$ 、 $P(R^7)O_2R^8$ 、 $PO_3R^7R^8$ 、および[L] - [TBM]からなる群から独立して選択され、

Xは、CZ、N、O、S、または $NR^7$ であり、

各Wは、独立して、CH、CZ、N、O、S、または $NR^7$ であり、

各Zは、独立して、H、OH、 $OR^4$ 、 $CO_2H$ 、-( $C_1 \sim C_6$ アルキル) $CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NHSO_2R^4$ 、 $CH_2NHSO_2R^4$ 、 $N(OH)C(O)R^4$ 、 $P(R^4)O_2R^5$ 、 $PO_3R^4R^5$ 、および-[L] - [TBM]から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、

40

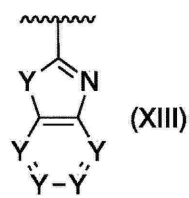
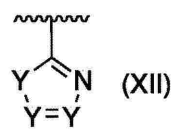
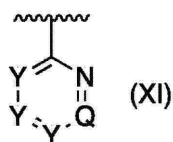
各 $R^7$ および $R^8$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および-[L] - [TBM]からなる群から独立して選択され(ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択さ

50

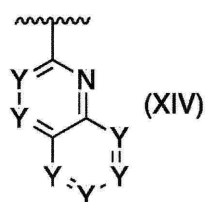
れた  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、

D G は、

【化 18】



および



からなる群または式 X I I I ~ X I V の任意の構造異性体から選択され、

各 Y は、独立して、CH、 $CZ^1$ 、N、O、S、または  $NR^7$  であり、

Q は、独立して、CH、 $CZ^1$ 、N、O、S、または  $NR^7$  であり、

各  $Z^1$  は、独立して、H、OH、 $OR^4$ 、 $CO_2H$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NH SO_2R^4$ 、 $CH_2NH SO_2R^4$ 、 $N(OH)C(O)R^4$ 、 $P(R^4)O_2R^5$ 、 $PO_3R^4R^5$ 、および  $-[L]-[TBM]$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、

L は、リンカーであり、

TBM は、標的結合部分であり、かつ

各  $R^X$  は、OH、SH、CN、 $NO_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$  シアノアルキル、 $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  アミノアルキル、ジ( $C_1 \sim C_4$  アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $C_1 \sim 4$  アルキルホスホジエステル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、( $C_1 \sim C_4$  アルキル)フェニル、および  $-[L]-[TBM]$  からなる群から独立して選択され、

ただし、Q が CH または  $CCOOH$  であり、すべての Y が CH であり、かつ  $R^2$ 、 $R^3$

、および  $R^4$  のすべてが式 V I I であるとき、 $R^5$  または  $R^6$  の少なくとも 1 つは H でなく、さらに

$R^2$ 、 $R^3$ 、または  $R^4$  の 1 つが式 V I I I であり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のすべてが H であるとき、式 V I I I の芳香環成分（すなわち、X および W を含有する環）は、D G と異ならなければならない。

【0023】

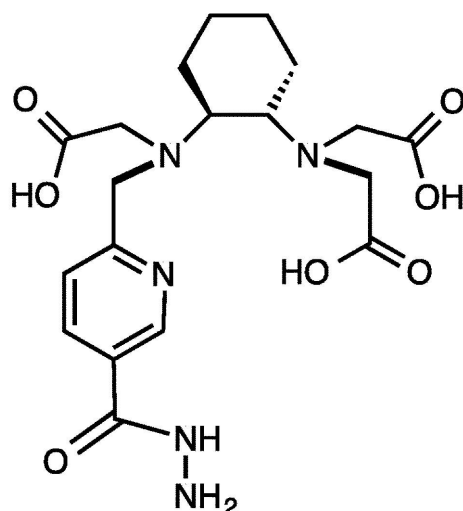
いくつかの実施形態では、 $R^1$  は 1, 2 - シクロヘキシレンであり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は式 V I I であり、 $R^5$  および  $R^6$  は H であり、D G は式 X I であり、かつ 1 つの Y は [ L ] - [ T B M ] である（ここで、[ L ] は - C ( O ) - であり、かつ [ T B M ] は - N H N H <sub>2</sub> である）。

10

【0024】

いくつかの実施形態では、式 ( V I ) の化合物は、

【化 19】



20

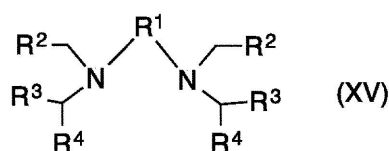
またはその薬学的に許容可能な塩である。

30

【0025】

本明細書には、式 ( X V )

【化 20】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がさらに提供される。

40

式中、

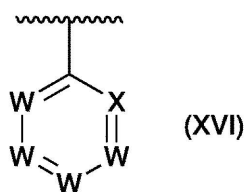
$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5 ~ 10 員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル ( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および ( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル (5 ~ 10 員ヘテロアリーレン) からなる群から選択され（ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される）、かつ  $R^1$  は、 $R^1$  上の 1, 2 または 1, 3 位を介して隣接窒素に結合され、

各  $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、 $CO_2H$ 、 $(C(O)NR^5R^6)$ 、 $CH_2NHCOR^5$ 、 $C(O)N(OH)R^5$ 、 $C(O)NH SO_2R^5$ 、 $CH_2NH SO_2R^5$ 、 $N(OH)C$

50

(O)R<sup>5</sup>、P(R<sup>5</sup>)O<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、およびPO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>ならびに式：

【化21】



の化合物からなる群から独立して選択され、

10

Xは、CZ、N、O、S、またはNR<sup>5</sup>であり、

各Wは、独立して、CH、CZ、N、O、S、またはNR<sup>5</sup>であり、

各Zは、独立して、H、OH、OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、5~6員ヘテロシクリル、5~6員ヘテロアリール、C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>5</sup>、C(O)N(OH)R<sup>5</sup>、C(O)NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、N(OH)C(O)R<sup>5</sup>、P(R<sup>5</sup>)O<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、PO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、および-[L]-[TBM]から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択されたR<sup>X</sup>基により任意選択的に置換される)、

20

各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、および-[L]-[TBM]からなる群から独立して選択され(ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されたR<sup>X</sup>基により任意選択的に置換される)、

Lは、リンカーであり、

TBMは、標的結合部分であり、かつ

各R<sup>X</sup>は、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>シアノアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アミノアルキル、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルホスホジエステル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、5~6員ヘテロシクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)フェニル、および-[L]-[TBM]からなる群から独立して選択される。

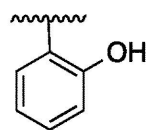
30

【0026】

いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>は1,2-エチレンであり、R<sup>2</sup>はCOOHであり、R<sup>3</sup>は式XVI(ここで、XはNでありかつWはすべてCHである)であり、かつR<sup>4</sup>は化合物式XVIから選択される。たとえば、R<sup>4</sup>は、

【化22】

40

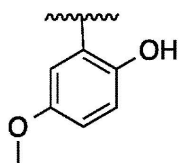


である。いくつかの実施形態では、R<sup>4</sup>は、

50

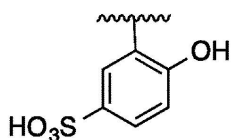


【化 2 3】



である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、

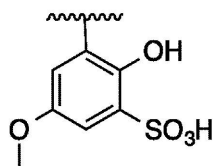
【化 2 4】



10

である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、

【化 2 5】



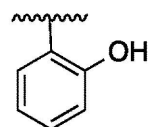
20

である。

【0 0 2 7】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  は 1, 2 - エチレンであり、 $R^2$  は  $\text{COOH}$  であり、 $R^3$  は  $\text{COOH}$  であり、かつ  $R^4$  は化合物式 X V I から選択される。たとえば、 $R^4$  は、

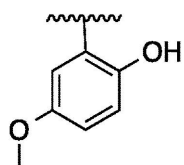
【化 2 6】



30

である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、

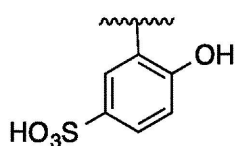
【化 2 7】



40

である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、

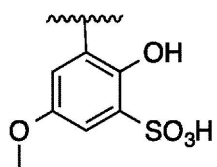
【化 2 8】



である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、

50

【化 2 9】



である。

【 0 0 2 8】

10

いくつかの実施形態では、式 ( X V ) の化合物は、

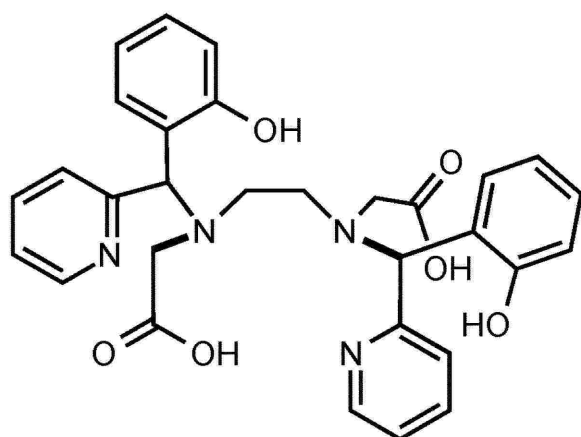
20

30

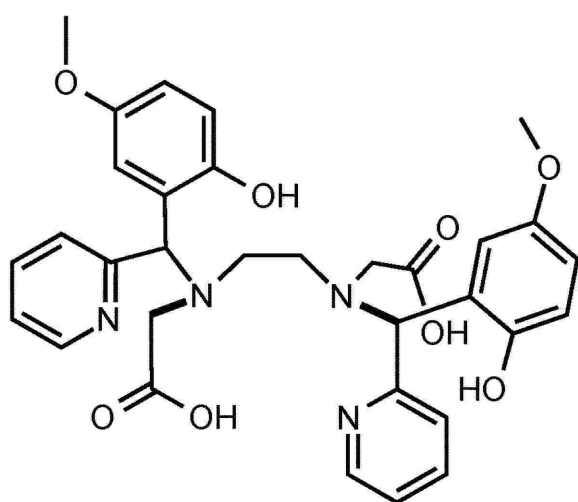
40

50

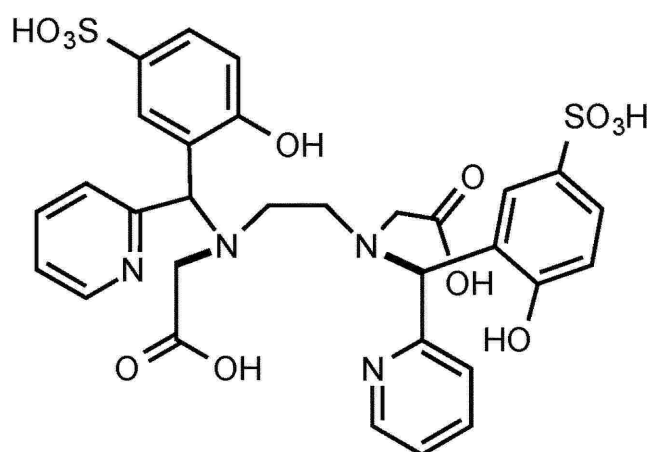
【化 3 0】



10



20

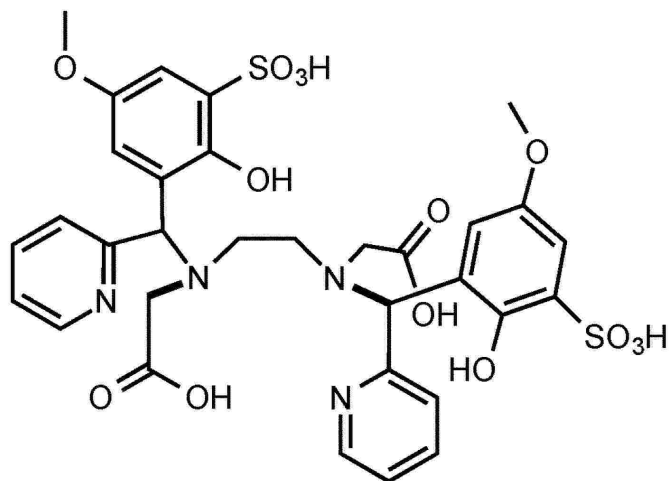


30

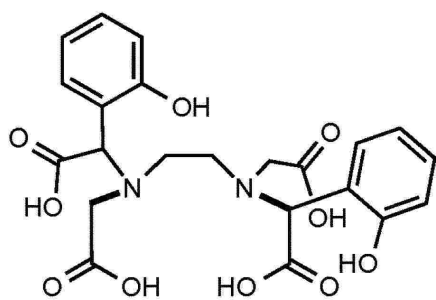
40

50

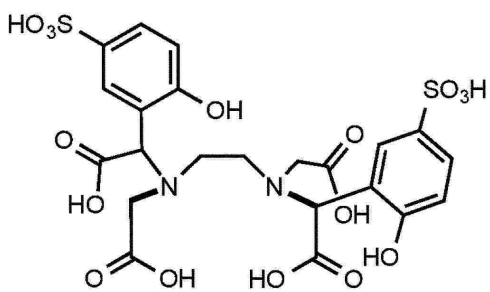
【化 3 1】



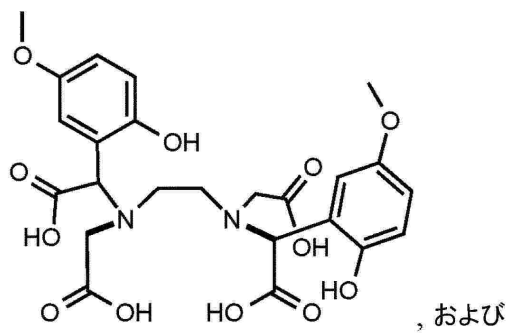
10



20



30

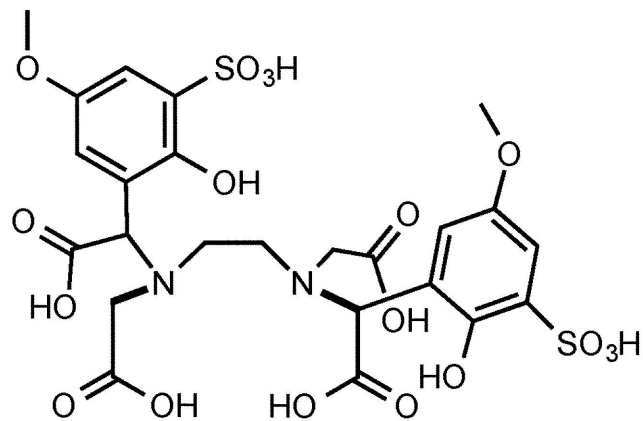


, および

40

50

## 【化 3 2】



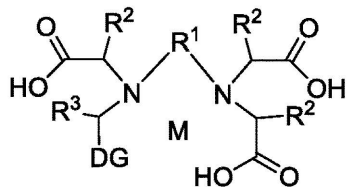
10

からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

## 【0029】

また、本明細書には、式 (XVII)

## 【化 3 3】



20

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩も提供される。

式中、

$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5～10員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル ( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および ( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル (5～10員ヘテロアリーレン) からなる群から選択され (ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、かつ  $R^1$  は、 $R^1$  上の1、2または1、3位を介して隣接窒素に結合され、

30

各  $R^2$  および  $R^3$  は、H、 $CO_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$  アルキル)  $CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NH SO_2R^4$ 、 $CH_2NH SO_2R^4$ 、 $N(OH)C(O)R^4$ 、 $P(R^4)O_2R^5$ 、 $PO_3R^4R^5$ 、および [L] - [TBM] からなる群から独立して選択され、

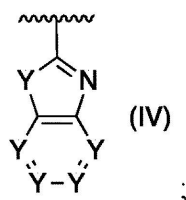
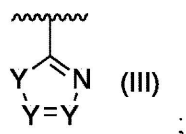
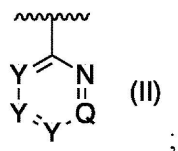
40

各  $R^4$  および  $R^5$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および [L] - [TBM] からなる群から独立して選択され (ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、

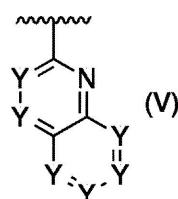
DG は、

50

## 【化 3 4】



および



からなる群または式 I V および V の任意の構造異性体から選択され、

各 Y は、独立して、CH、CZ、N、O、S、または  $\text{NR}^4$  であり、

Q は、CH、CZ、N、O、S、または  $\text{NR}^4$  であり、

各 Z は、H、OH、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$  アリール、5～6 員ヘテロシクリル、5～6 員ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$   $\text{R}^5$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCOR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{R}^4)\text{O}_2\text{R}^5$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^4\text{R}^5$ 、および - [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $\text{R}^X$  基により任意選択的に置換される)、

L は、リンカーであり、

TBM は、標的結合部分であり、

各  $\text{R}^X$  は、OH、SH、CN、 $\text{NO}_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$  アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$  アルキニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  シアノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アミノアルキル、ジ ( $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキル) アミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキルホスホジエステル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$  シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、5～6 員ヘテロシクロアルキル、( $\text{C}_1\sim\text{C}_4$  アルキル) フェニル、および - [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択され、かつ

M は、Gd (III)、Fe (III)、Mn (II)、Mn (III)、Cr (II)、Cu (II)、Cu (III)、Dy (III)、Ho (III)、Er (III)、Pr (III)、Eu (II)、Eu (III)、Nd (III)、La (III)、Lu (III)、Sm (III)、Tb (III)、Tb (IV)、Tm (III)、

10

20

30

40

50

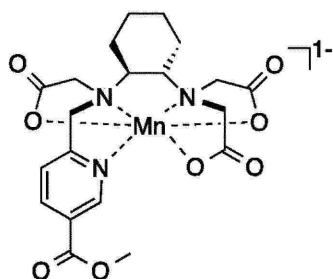
Y ( I I I )、I n ( I I I )、G a ( I I I )、T c ( I I I )、T c ( I V )、T c ( V )、R e ( I I I )、R e ( I V )、R e ( V )、B i ( I I I )、および Y b ( I I I ) からなる群から選択され、

ただし、Q が C H または C C O O H でありかつすべての Y が C H であるとき、 $R^2$  または  $R^3$  の少なくとも 1 つは H でない。

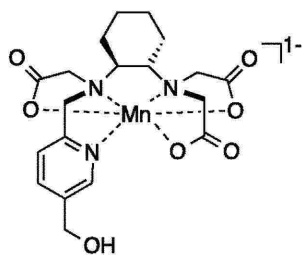
【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、式 ( X V I I ) の化合物は、

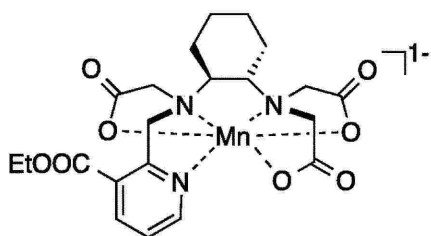
【 化 3 5 】



10



20

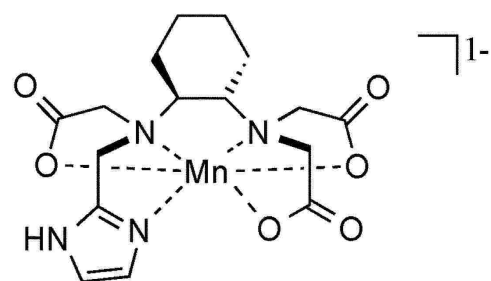
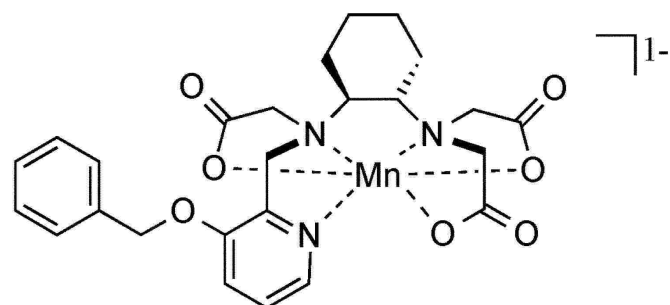
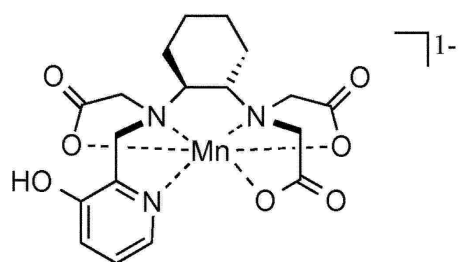
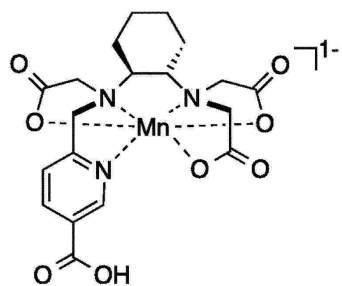
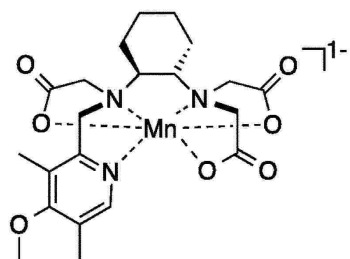


30

40

50

【化 3 6】



10

20

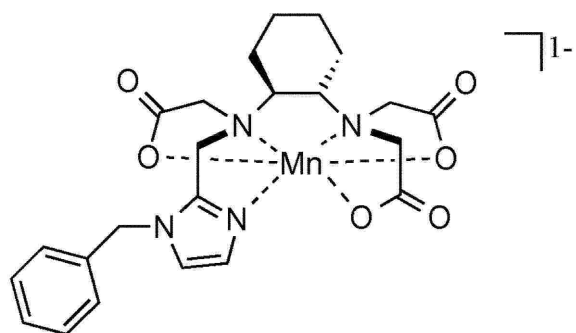
30

40

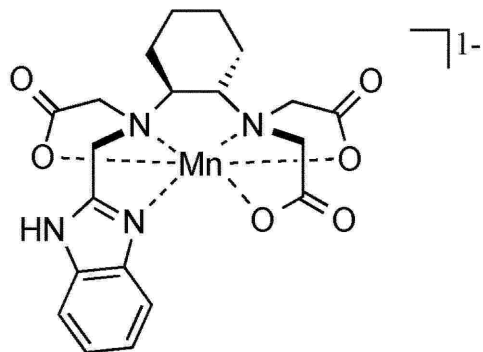
50



【化 3 7】

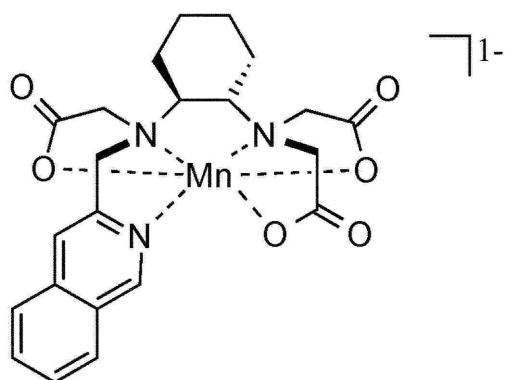


10



20

, および



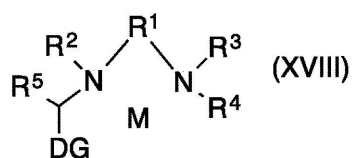
30

からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

【0031】

本明細書には、式 (XVII) の

【化 3 8】



40

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がさらに提供される。

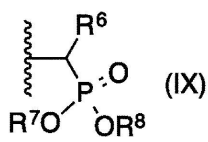
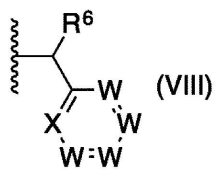
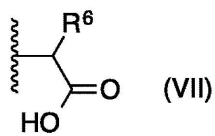
式中、

$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5 ~ 10 員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル ( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および ( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル (5 ~ 10 員ヘテロアリーレン) からなる群から選択され (ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^x$  基により任意選択的に置換される)、かつ  $R^1$  は、 $R$

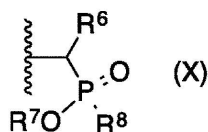
50

<sup>1</sup> 上の 1, 2 または 1, 3 位を介して隣接窒素に結合され、  
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> は、式：

【化 3 9】



および



の化合物の群から独立して選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、H、CO<sub>2</sub>H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>7</sup>、C(O)N(OH)R<sup>7</sup>、C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、N(OH)C(O)R<sup>7</sup>、P(R<sup>7</sup>)O<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、PO<sub>3</sub>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、および [L] - [TBM] からなる群から独立して選択され、

X は、CZ、N、O、もしくは S または NR<sup>7</sup> であり、

各 W は、独立して、CH、CZ、N、O、S、または NR<sup>7</sup> であり、

各 Z は、独立して、H、OH、OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> CO<sub>2</sub>H、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) CO<sub>2</sub>H、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>7</sup>、C(O)N(OH)R<sup>7</sup>、C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、N(OH)C(O)R<sup>7</sup>、P(R<sup>7</sup>)O<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、PO<sub>3</sub>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、および [L] - [TBM] から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された R<sup>X</sup> 基により任意選択的に置換される)、

各 R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、および [L] - [TBM] からなる群から独立して選択され (ここで、アルキルは、1、2、3、または 4 個の独立して選択された R<sup>X</sup> 基により任意選択的に置換される)、

DG は、

10

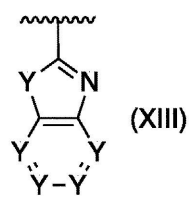
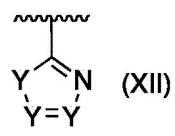
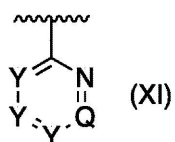
20

30

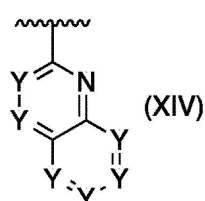
40

50

## 【化 4 0】



および



からなる群または式 X I I I ~ X I V の任意の構造異性体から選択され、

各 Y は、独立して、CH、CZ<sup>1</sup>、N、O、S、または NR<sup>7</sup> であり、

Q は、独立して、CH、CZ<sup>1</sup>、N、O、S、または NR<sup>7</sup> であり、

各 Z<sup>1</sup> は、独立して、H、OH、OR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>H、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>7</sup>、C(O)N(OH)R<sup>7</sup>、C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、N(OH)C(O)R<sup>7</sup>、P(R<sup>7</sup>)O<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、PO<sub>3</sub>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、および - [L] - [TBM] から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された R<sup>x</sup> 基により任意選択的に置換される)、

L は、リンカーであり、

TBM は、標的結合部分であり、

各 R<sup>x</sup> は、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> シアノアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アミノアルキル、ジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルホスホジエステル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) フェニル、および - [L] - [TBM] からなる群から独立して選択され、かつ

M は、Gd (I I I)、Fe (I I I)、Mn (I I)、Mn (I I I)、Cr (I I I)、Cu (I I)、Cu (I I I)、Dy (I I I)、Ho (I I I)、Er (I I I)、Pr (I I I)、Eu (I I)、Eu (I I I)、Nd (I I I)、La (I I I)、Lu (I I I)、Sm (I I I)、Tb (I I I)、Tb (I V)、Tm (I I I)、

Y ( I I I )、I n ( I I I )、G a ( I I I )、T c ( I I I )、T c ( I V )、T c ( V )、R e ( I I I )、R e ( I V )、R e ( V )、B i ( I I I )、および Y b ( I I I ) からなる群から選択され、

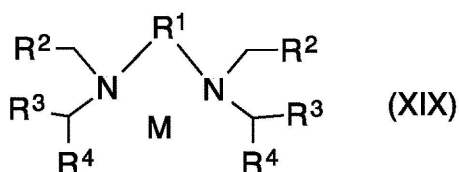
ただし、Q が C H または C C O O H であり、すべての Y が C H であり、かつ  $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  のすべてが式 V I I であるとき、 $R^5$  または  $R^6$  の少なくとも 1 つは H でなく、さらに

$R^2$ 、 $R^3$ 、または  $R^4$  の 1 つが式 V I I I であり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のすべてが H であるとき、式 V I I I の芳香環成分 (すなわち、X および W を含有する環) は、D G と異ならなければならない。

【 0 0 3 2 】

また、本明細書には、式 ( X I X )

【化 4 1 】



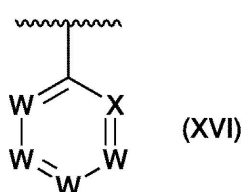
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩も提供される。

式中、

$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5 ~ 10 員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル ( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および ( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル (5 ~ 10 員ヘテロアリーレン) からなる群から選択され (ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、かつ  $R^1$  は、 $R^1$  上の 1、2 または 1、3 位を介して隣接窒素に結合され、

各  $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、 $CO_2H$ 、 $(C(O)NR^5R^6)$ 、 $CH_2NHCOR^5$ 、 $C(O)N(OH)R^5$ 、 $C(O)NH SO_2R^5$ 、 $CH_2NH SO_2R^5$ 、 $N(OH)C(O)R^5$ 、 $P(R^5)O_2R^6$ 、および  $PO_3R^5R^6$  ならびに式：

【化 4 2 】



の化合物からなる群から独立して選択され、

X は、C Z、N、O、もしくは S または  $NR^4$  であり、

各 W は、独立して、C H、C Z、N、O、S、または  $NR^4$  であり、

各 Z は、独立して、H、OH、 $OR^4$ 、 $CO_2H$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $CH_2NHCOR^5$ 、 $C(O)N(OH)R^5$ 、 $C(O)NH SO_2R^5$ 、 $CH_2NH SO_2R^5$ 、 $N(OH)C(O)R^5$ 、 $P(R^5)O_2R^6$ 、 $PO_3R^5R^6$ 、および  $-[L] - [TBM]$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、

各  $R^5$  および  $R^6$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および - [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される）、

L は、リンカーであり、

TBM は、標的結合部分であり、

各  $R^X$  は、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$  シアノアルキル、 $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  アミノアルキル、ジ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $C_1 \sim 4$  アルキルホスホジエステル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、( $C_1 \sim C_4$  アルキル) フェニル、および - [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択され、かつ

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

【0033】

いくつかの実施形態では、式 (XVII) の化合物は、

10

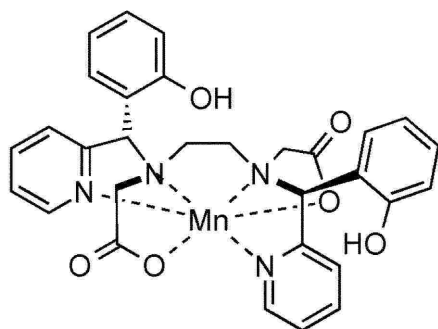
20

30

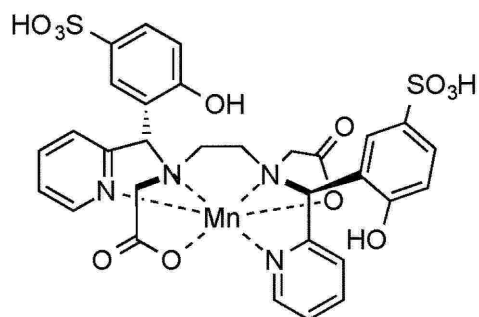
40

50

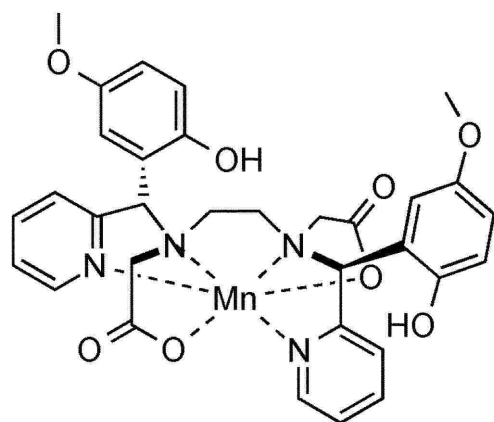
【化 4 3】



10



20

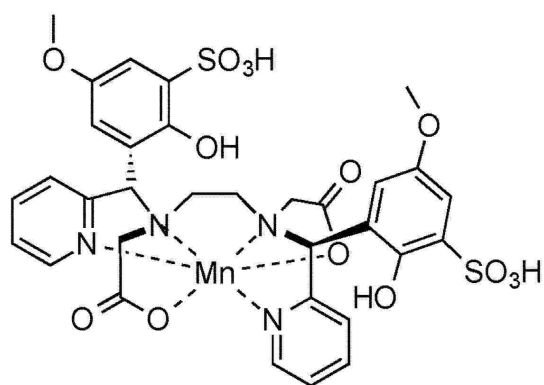


30

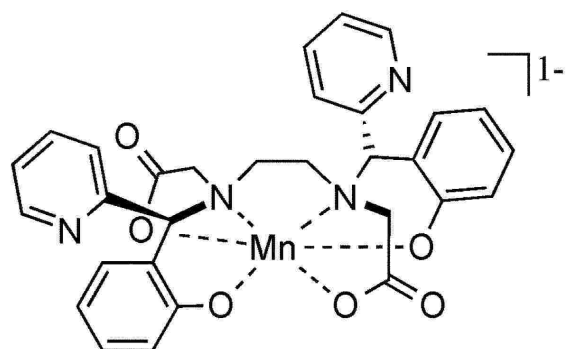
40

50

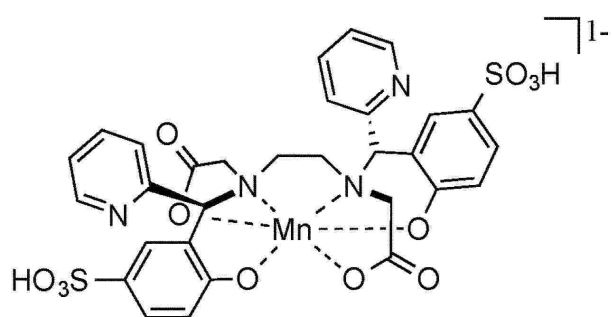
【化 4 4】



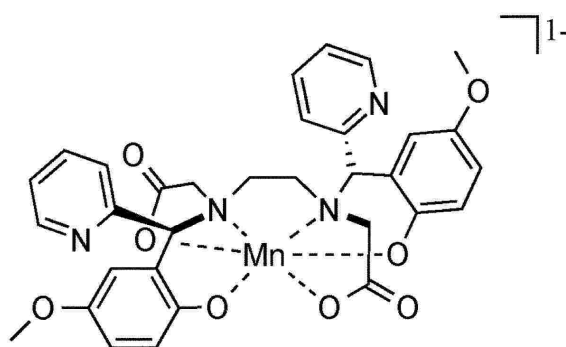
10



20



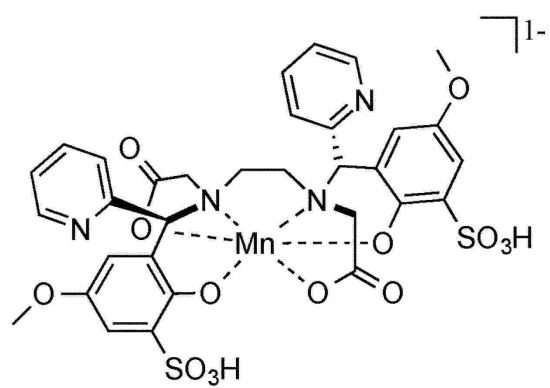
30



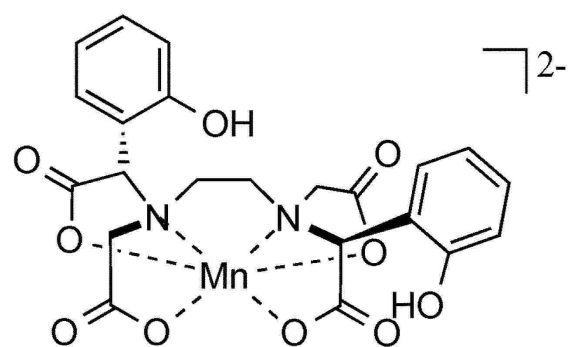
40

50

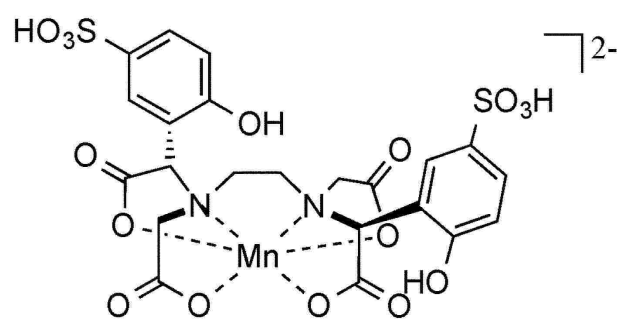
【化 4 5】



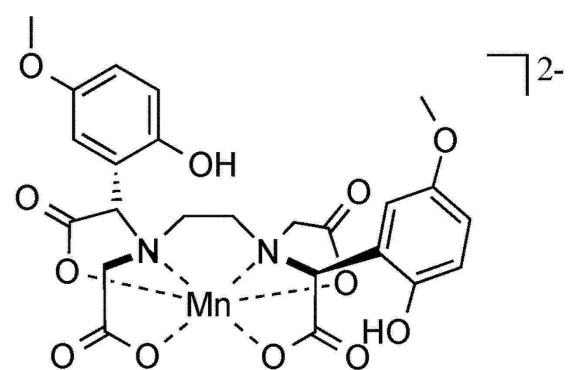
10



20



30

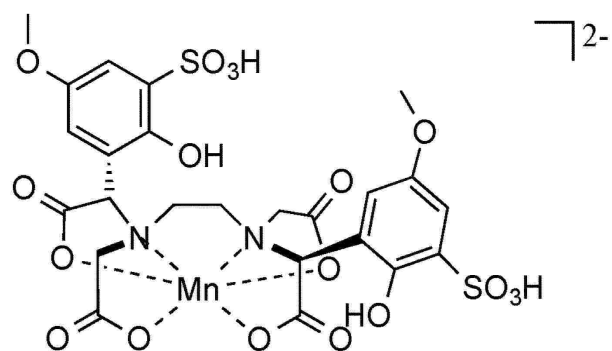


40

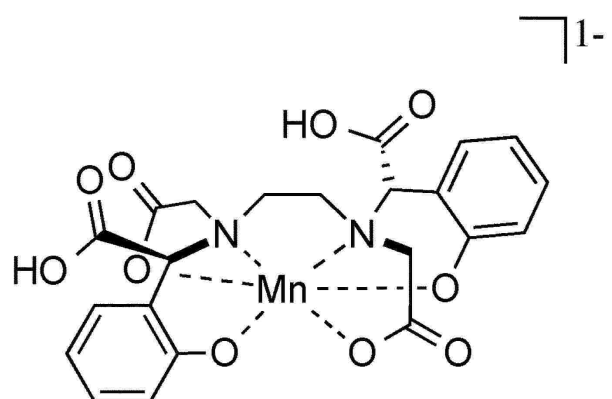
50



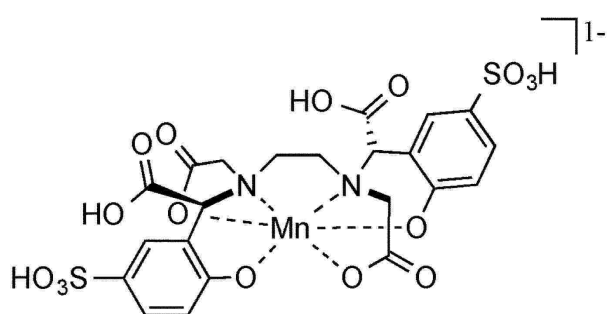
【化 4 6】



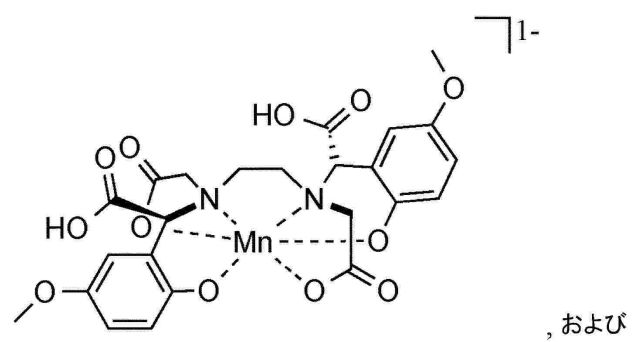
10



20



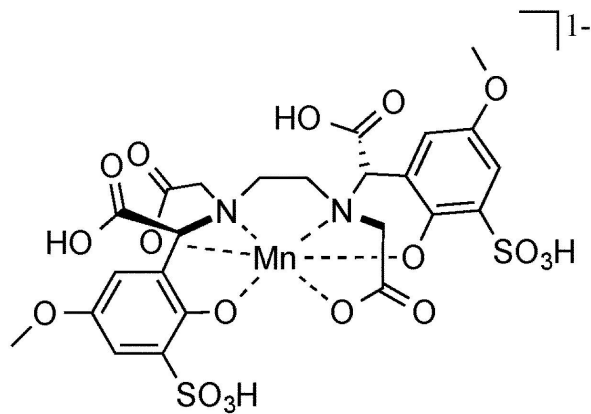
30



40

50

【化 4 7】

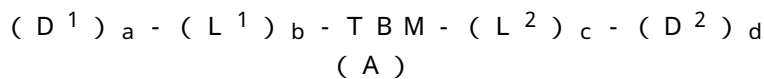


10

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

【0034】

本開示はさらに、式 (A) :



20

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

式中、

TBMは、標的結合部分であり、

各  $D^1$  は、独立して、請求項 44 ~ 48 のいずれか一項に記載の金属キレートであり、

各  $D^2$  は、独立して、請求項 44 ~ 48 のいずれか一項に記載の金属キレートであり、

$L^1$  は、リンカーであり、

$L^2$  は、リンカーであり、

a は、0 ~ 4 の整数であり、

b は、0 または 1 であり、

ただし、a が 0 のとき b は 0 であり、

c は、0 または 1 であり、

d は、0 ~ 4 の整数であり、

ただし、d が 0 のとき c は 0 であり、

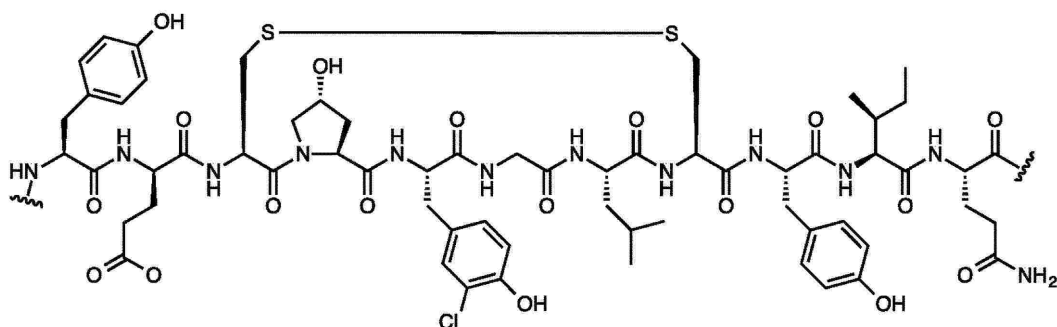
a および d の少なくとも 1 つは、1 ~ 4 の整数である。

30

【0035】

いくつかの実施形態では、[TBM] は、

【化 4 8】



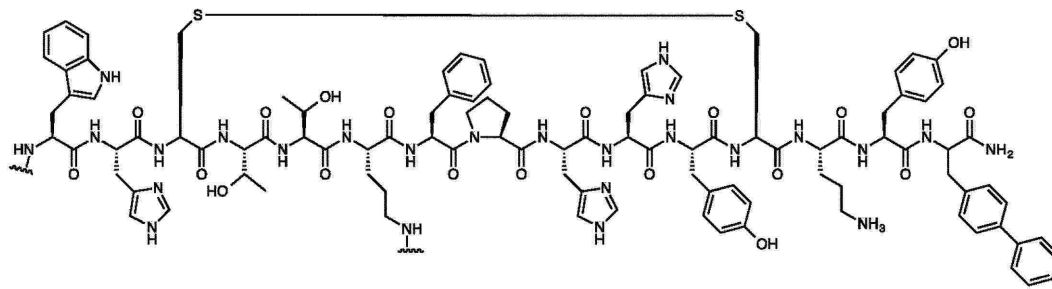
40

である。

【0036】

50

いくつかの実施形態では、[ T B M ] は、  
【化 4 9】



10

である。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、 $D^1$  および  $D^2$  は請求項 1 に記載の化合物であり、ただし、 $R^1$  は 1, 2 - シクロヘキシレンであり、 $R^2$  は H であり、 $R^3$  は H であり、 $DG$  は式 I I であり、 $Q$  は CH であり、 $Q$  の位の Y は C - [ L ] - T B M でありかつ他の Y はすべて C H であり、かつ L は - C ( O ) - である。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、化合物は、

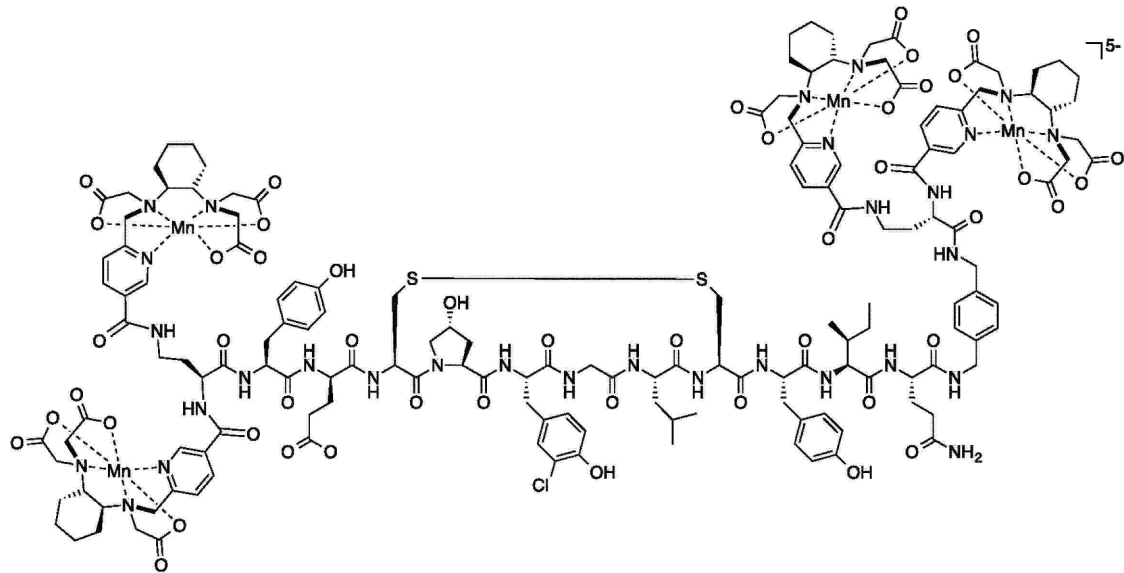
20

30

40

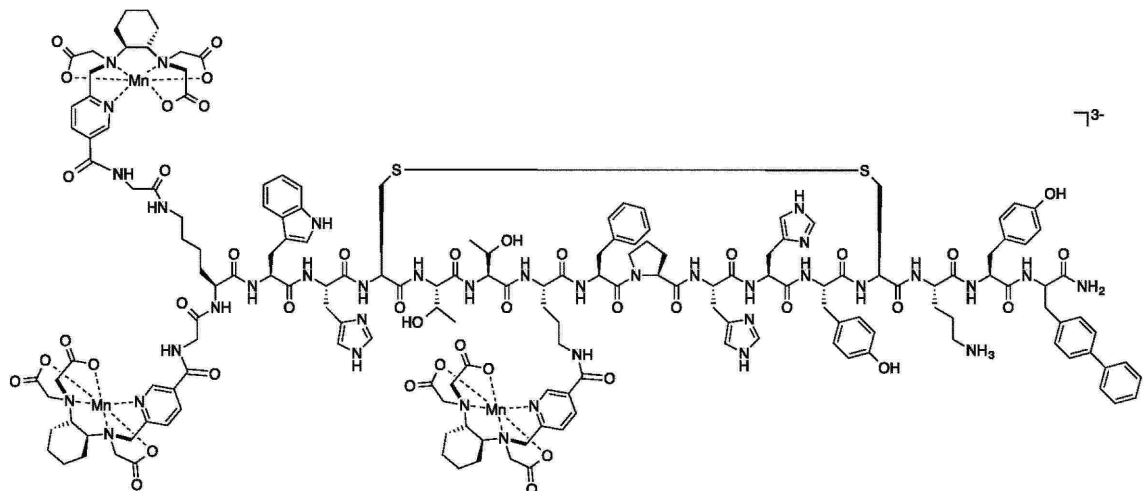
50

【化 5 0】



10

および



20

30

からなる群から選択される。

【 0 0 3 9】

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

40

【 0 0 4 0】

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

50

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

#### 【0041】

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

#### 【0042】

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

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0043】

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

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

【図3】図3は、化合物20を用いたラットモデルにおける頸動脈血栓症のMRIイメージングを示す。1.5Tでの化合物20の静脈内投与前(A、C)および静脈内投与35分後(B、D)のアキシャルT<sub>1</sub>強調画像。(C)および(D)は、それぞれ総頸動脈を示す(A)および(B)からの拡大領域である。化合物20は、化合物20の注射後に同側血管(中抜き矢印、D)で顕著な信号強調を生成するが、対側血管(塗り潰し矢印、D)では生成せず、M<sub>n</sub>-FBP注射前の血管(C)でも生成しない。(E)傷害血管における閉塞性血栓を示す対側(左側)および同側(右側)の頸動脈のヘマトキシリン・エオジン染色切片。スケールバー=300μm。

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

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

【図6】図6は、ホースラディッシュペルオキシダーゼを用いずに(黒丸)または用いて(白丸)過酸化水素の存在下で時間の関数としてペルオキシダーゼ反応性化合物20の緩和性変化を示す。3分以内のペルオキシダーゼ暴露で緩和性が7倍になることが観測される。

10

20

30

40

50

【図 7】図 7 は、化合物 33 から化合物 34 への変換が副産物を伴うことなくクリーンに行われることを示す。上側トレースは化合物 33 であり、下側トレースは過酸化水素およびホースラディッシュペルオキシドで処理した後の化合物 33（大部分が化合物 34 に変換される）である。

【図 8】図 8 は、5 モル当量の L - システインを用いずに（黒丸）または用いて（白丸）ヒト血漿中でインキュベートした状態で時間の関数としてチオール反応性化合物 33 の緩和性変化（1.41 T、37）を示す。

【発明を実施するための形態】

【0044】

#### 1. 定義

本開示で明示的に定義されない一般に使用される化学略語は、The American Chemical Society Style Guide, Second Edition; American Chemical Society, Washington, DC (1997), “2001 Guidelines for Authors” J. Org. Chem. 66 (1), 24 A (2001)、および“A Short Guide to Abbreviations and Their Use in Peptide Science” J. Peptide Sci. 5, 465 - 471 (1999)に見いだしうる。

【0045】

「キレート化配位子」、「キレート化部分」、および「キレート部分」という用語は、同義的に用いられ、直接もしくは保護基の除去後のいずれかで金属イオンに配位可能な任意の多座配位子を意味するか、またはMRコントラスト剤の合成に使用される、かつ最終金属錯体の金属イオンに最終的に配位する原子の実質的にすべてを含む、好適な保護基のあるもしくはない試薬である任意の多座配位子を意味する。「キレート」または「金属キレート」という用語は、実際の金属 - 配位子錯体を意味する。多座配位子は、医学的に有用なまたは診断用の金属イオンに最終的に配位可能なものと理解される。

【0046】

本明細書で用いられる「特異的結合親和性」という用語は、他の非標的生体成分と比較してより高度に、特定のもしくは標的の生体成分により取り込まれる、それにより保持される、またはそれに結合される、コントラスト剤の容量を意味する。この性質を有するコントラスト剤は、「標的」成分に対して「標的化」と言われる。この性質の欠如したコントラスト剤は、「非特異的」または「非標的」作用剤であると言われる。標的に対する結合基の結合親和性は、平衡解離定数「 $K_d$ 」により表される。

【0047】

本明細書で用いられる「緩和性」という用語は、常磁性イオンまたはコントラスト剤の1ミリモル（mM）濃度当たりのMR量  $1/T_1$  または  $1/T_2$  のいずれかの増加を意味する。これらの量は、コントラスト剤が複数の常磁性イオンを含有する場合、異なりうる。ここで、 $T_1$  は、縦緩和時間またはスピン - 格子緩和時間であり、 $T_2$  は、水プロトンまたは水以外の分子中に見いだされるプロトンを含めて他のイメージング核または分光学的核の横緩和時間またはスピン - スピン緩和時間である。緩和性は、 $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$  単位で表される。

【0048】

「標的結合」および「結合」という用語は、本明細書の目的ではコントラスト剤と標的との非共有結合相互作用を意味する。これらの非共有結合相互作用は互いに非依存性であり、特定のには、疎水性、親水性、双極子 - 双極子、スタッキング、水素結合、静電結合、またはルイス酸 - 塩基の相互作用でありうる。

【0049】

水および他の配位子による金属イオンの配位は、配位圏を考慮することが多い（たとえば、D. T. Richens, The Chemistry of Aqua Ions, John Wiley and Sons, New York, 1997, Chapter

10

20

30

40

50

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

#### 【0050】

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

#### 【0051】

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

#### 【0052】

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

#### 【0053】

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

#### 【0054】

本明細書で用いられる場合、「アルケニレン」とは、炭素および水素のみを含有するかつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する2価の分岐状または直鎖状の化学基、たとえば、エテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレンなどを意味する。種々の実施形態では、アルケニレン基は、非置換でありうるかまたは1個以上の置換基で置換しうる。典型的には、ア

ルケニレン基は、2～9個の炭素原子（たとえば、2～6個の炭素原子、2～4個の炭素原子、または2個の炭素原子）を含むであろう。

【0055】

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

【0056】

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

【0057】

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

【0058】

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

【0059】

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

【0060】

本明細書で用いられる場合、「アリールアルキレン」とは、アリール部分およびアルキレン部分がすでに記載した通りであるアリール-アルキレン基を意味する。いくつかの実施形態では、アリールアルキレン基はC<sub>1</sub>～4アルキレン部分を含有する。例示的なアリールアルキレン基としては、ベンジルおよび2-フェネチルが挙げられる。

【0061】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロアリール」という用語は、系内の少なくとも1つ

10

20

30

40

50



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

10

20

#### 【0062】

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

#### 【0063】

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

30

#### 【0064】

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

40

#### 【0065】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロシクリル」とは、環系骨格内に少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香族環式環系を意味する。ヘテロシクリルは複数の縮合環を包含する。ヘテロシクリルは、1個以上の置換基で置換しうるかまたは非置換でありうる。いくつかの実施形態では、ヘテロ環は5～7員を有する。6員単環式ヘテロ環では、ヘテロ原子はO、N、またはSの1～3個から選択され、ヘテロ環が5員である場合、O、N、またはSから選択される1または2個のヘテロ原子を有しうる。ヘテロシクリルの例としては、アジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,4,2

50

- ジチアゾリル、ジヒドロピリジニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 ジオキサソラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニルイミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびテトラヒドロピリジニルから選択される。

#### 【0066】

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

#### 【0067】

「置換」という用語は、分子の1個以上の非水素原子上の水素を置き換えた置換基を有する部分を意味する。「置換」または「~で置換された」とは、かかる置換が、置換される原子および置換基の許容原子価に従い、かつ置換の結果として、たとえば転位、環化、脱離などによる自発的変換を受けない安定な化合物がもたらされるという暗黙の条件を含むことであることは、理解されよう。置換基は、たとえば、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}アルキル)$ 、および $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ の1つ以上により任意選択的に置換された $-(C_{1-9}アルキル)$ 、 $-(C_{1-9}ハロアルキル)$ 、ハライド、ヒドロキシル、カルボニル[たとえば、 $-C(O)OR$ および $-C(O)R$ ]、チオカルボニル[たとえば、 $-C(S)OR$ 、 $-C(S)SR$ 、および $-C(S)R$ ]、ハライド、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}アルキル)$ 、および $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ の1つ以上により任意選択的に置換された $-(C_{1-9}アルコキシル)$ 、 $-OPO(OH)_2$ 、ホスホネート[たとえば、 $-PO(OH)_2$ および $-PO(OR')_2$ ]、 $-OPO(OR')R'$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(NR)NR'R'$ 、 $-C(NR')R'$ 、アノ、ニトロ、アジド、 $-SH$ 、 $-S-R$ 、 $-OSO_2(OR)$ 、スルホネート[たとえば、 $-SO_2(OH)$ および $-SO_2(OR)$ ]、 $-SO_2NR'R'$ 、ならびに $-SR$ を含みうるとともに、存在する各R、R'、およびR''は、H、 $-(C_9アルキル)$ 、1~3個のR''で任意選択的に置換された $C_{10}$ アリール、N、O、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有するかつ1~3個のR''により任意選択的に置換された5~10員ヘテロアリール、1~3個のR''により任意選択的に置換された $C_7$ カルボシクリル、ならびにN、O、およびSから独立して選択された1~4個のヘテロ原子を有するかつ1~3個のR''で任意選択的に置換された3~8員ヘテロシクリルから独立して選択され、各R''は、 $-(C_6アルキル)$ 、 $-(C_{1-6}ハロアルキル)$ 、ハライド(たとえばF)、ヒドロキシル、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-(C_{1-6}アルコキシル)$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(O)NRR'$ 、イソチオシアニル、およびシアノから独立して選択され、存在する各RおよびR'は、独立して、Hおよび $-(C_{1-6}アルキル)$ から選択される。いくつかの実施形態では、置換基は、 $-(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-(C_{1-6}ハロアルキル)$ 、ハライド(たとえばF)、ヒドロキシル、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-(C_{1-6}アルコキシル)$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(O)NRR'$ 、およびシアノから選択され、存在する各RおよびR'は、独立して、Hおよび $-(C_{1-6}アルキル)$ から選択さ

れる。

【0068】

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

【0069】

本明細書で用いられる場合、「スルフィニル」または「チオニル」とは  $-S(O)-$  を意味する。本明細書で用いられる場合、「スルホニル」または「スルフリル」とは  $-S(O)_2-$  を意味する。本明細書で用いられる場合、「スルホ」とは  $-S(O)_2O-$  を意味する。

【0070】

本明細書で用いられる場合、「ホスフィネート」とは  $-P(R)O_2H$  を意味し、「ホスフィネートエステル」とは  $-P(R)O_2R'$  を意味する。本明細書で用いられる場合、「ホスホネート」とは  $-PO_3H_2$  を意味し、「ホスホネートエステル」とは  $-PO_3RR'$  を意味する。本明細書で用いられる場合、「ホスホジエステル」とは  $-OP(O)R-$  を意味し、「アルキルホスホジエステル」とは  $-OP(O)RR'$  を意味する。上記の基中、R は H またはアルキルであり、かつ R' はアルキルである。

【0071】

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

【0072】

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

【0073】

キレート化配位子の設計

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

【0074】

本明細書に記載のキレート化配位子は、ジアミン官能基化骨格の誘導体に基づく。誘導体は、1~3個のR基および1個以上のヘテロ環ベースのドナー基(「DG」)を用いてスキャフォールドのアミン部分を修飾することにより調製される。骨格アミンとDGとを結合する炭素は、追加の「R」基を用いて官能基化可能である。典型的には、R基およびDGは、金属イオンに配位可能である。R基およびDGは、金属キレート形態でキレート化配位子の緩和性を向上させるおよび/または金属イオンの特定の酸化状態を促進するそれらの能力に関して選択可能である。緩和性は、たとえば、金属キレートの水交換速度に及ぼすDGの作用、金属イオンの電子緩和速度を減少させるその能力、(たとえば静電反

10

20

30

40

50

発により)アニオン配位を防止するその能力、または生化学的に生成された酸化状態をトラップするその能力により向上させうる。いくつかの実施形態では、DGはまた、(たとえば水素結合により)第2圏の水を配位するその能力により緩和性を増加させる基である第2圏部分(SSM)を取り込むことが可能である。いくつかの実施形態では、DGはまた、以下で考察されるように任意選択的にリンカー(L)を介してTBMを取り込むことが可能である。緩和性は、標的へTBMを結合することにより、またはリポソームなどの自己集合系を形成することにより、さらに向上させることが可能である。

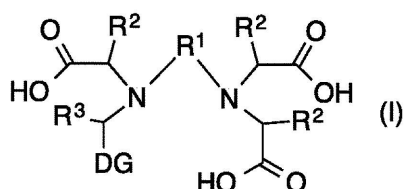
【0075】

さまざまなキレート化配位子を調製することが可能である。

【0076】

いくつかの実施形態では、キレート化配位子は、式(I)：

【化51】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

式中、

$R^1$ は、 $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン、5～10員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ )ジアルキル( $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン)、および( $C_1 \sim C_6$ )ジアルキル(5～10員ヘテロアリーレン)からなる群から選択される(ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)。いくつかの実施形態では、 $R^1$ 部分は、隣接原子たとえば隣接炭素原子を介して(たとえば、エチレン上の1および2位の炭素を介する結合)、または単一のメチレンにより分離された原子を介して(たとえば、プロピレン上の1および3位の炭素を介する結合)隣接窒素に結合される。類似の結合は、 $R^1$ の環状部分で、たとえば、隣接炭素原子を介する結合(たとえば、シクロヘキシレン上の1および2位の炭素を介する結合)で観測しうる。

【0077】

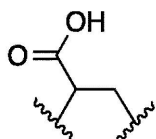
いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、置換または非置換のアルキレン、たとえば、以下に示される1,3-プロピレンもしくは1,2-エチレン、

【化52】



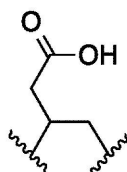
または以下に示される2,3-プロピレン-1-カルボキシレート、

【化53】



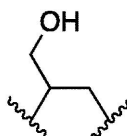
または以下に示される3,4-ブチレン-1-カルボン酸、

【化 5 4】



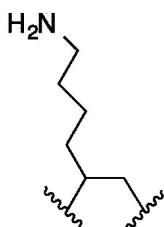
または以下に示される 1 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ブチレン、  
【化 5 5】

10



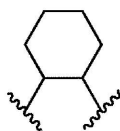
または以下に示される 1 - アミノ - 5 , 6 - ヘキシレン、  
【化 5 6】

20



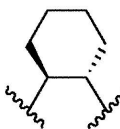
置換または非置換のシクロアルキレン、たとえば、以下に示されるもの、たとえば、以下に示される *c i s* - もしくは *t r a n s* - 1 , 2 - シクロヘキシレン、  
【化 5 7】

30



または以下に示される *t r a n s* - 1 , 2 - シクロヘキシレン、  
【化 5 8】

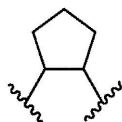
40



または以下に示される *c i s* - もしくは *t r a n s* - 1 , 2 - シクロペンチレン、

50

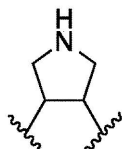
【化 5 9】



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

【化 6 0】

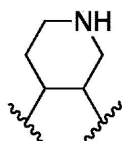
10



以下に示される 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジネン、

【化 6 1】

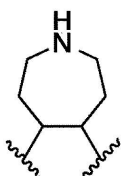
20



以下に示される 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピネン、

【化 6 2】

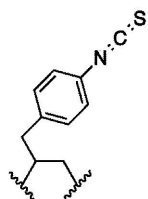
30



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

【化 6 3】

40



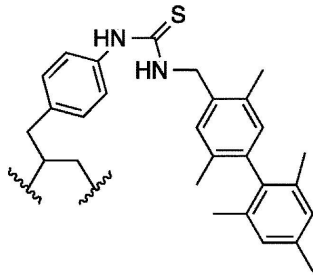
からなる群から選択される。

【0078】

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

50

## 【化 6 4】



10

で置換可能であり、

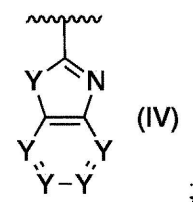
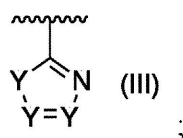
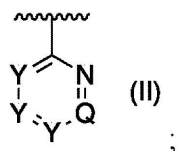
各  $R^2$  および  $R^3$  は、 $H$ 、 $CO_2H$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_4 \sim C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_6 \sim C_{10} \text{ アリール}$ 、 $5 \sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル}$ 、 $5 \sim 6 \text{ 員ヘテロアリール}$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NHSO_2R^4$ 、 $CH_2NHSO_2R^4$ 、 $N(OH)C(O)R^4$ 、 $P(R^4)O_2R^5$ 、 $PO_3R^4R^5$ 、および  $[L]$  -  $[TBM]$  からなる群から独立して選択され、

各  $R^4$  および  $R^5$  は、 $H$ 、置換または非置換の  $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、および  $[L]$  -  $[TBM]$  からなる群から独立して選択され、かつ

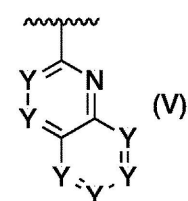
$DG$  は、

20

## 【化 6 5】



および



30

40

からなる群または式 I V および V の任意の構造異性体から選択され、

$Y$  は、 $CH$ 、 $CZ$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR^4$  であり、

各  $Q$  は、独立して、 $CH$ 、 $CZ$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR^4$  であり、かつ

$Z$  は、 $H$ 、 $OH$ 、 $OR^4$ 、 $CO_2R^4$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_4 \sim C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_6 \sim C_{10} \text{ アリール}$ 、 $5 \sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル}$ 、 $5 \sim 6 \text{ 員ヘテロアリール}$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NHSO_2R^4$ 、 $CH_2NH$

50

$\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{R}^4)\text{O}_2\text{R}^5$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^4\text{R}^5$ 、および - [ L ] - [ TBM ] からなる群から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $\text{R}^X$  基により任意選択的に置換される)、

L は、リンカーであり、

TBM は、標的結合部分であり、かつ

各  $\text{R}^X$  は、OH、SH、CN、 $\text{NO}_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、イソチオシアニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  シアノアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アミノアルキル、ジ ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル) アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルホスホジエステル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル) フェニル、(ここで、フェニルは、置換または非置換でありうる)、および - [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択される。

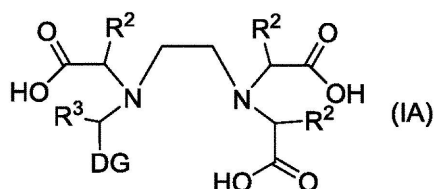
【0079】

いくつかの実施形態では、Q が CH、 $\text{CCOOH}$ 、または  $\text{CCH}_2$  - (4 - ニトロベンジルスルホンアミド) であり、かつすべての Y が CH であるとき、 $\text{R}^2$  または  $\text{R}^3$  の少なくとも1つは H でない。

【0080】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IA) :

【化66】



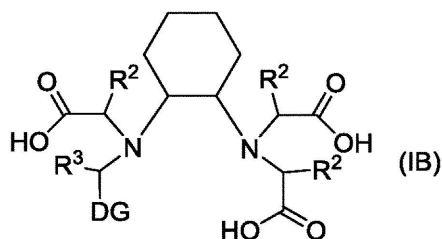
30

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

【0081】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IB) :

【化67】



40

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

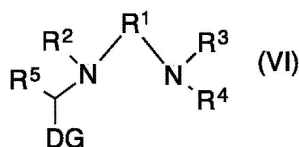
【0082】

いくつかの実施形態では、キレート化配位子は、式 (VI) :

50



## 【化 6 8】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

式中、

$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5～10員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル(5～10員ヘテロアリーレン)からなる群から選択される(ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)。

## 【0083】

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

## 【0084】

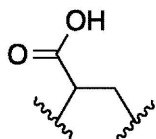
いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、置換または非置換のアルキレン、たとえば、以下に示される1,3-プロピレンもしくは1,2-エチレン

## 【化 6 9】



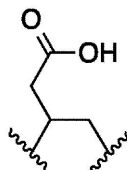
または以下に示される2,3-プロピレン-1-カルボキシレート、

## 【化 7 0】



または以下に示される3,4-ブチレン-1-カルボン酸、

## 【化 7 1】



または以下に示される1-ヒドロキシ-3,4-ブチレン、

10

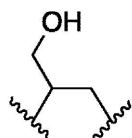
20

30

40

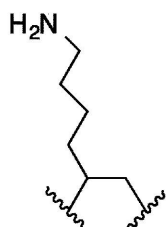
50

【化 7 2】



または以下に示される 1 - アミノ - 5 , 6 - ヘキシレン、

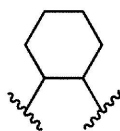
【化 7 3】



10

たとえば、以下に示される *c i s* - もしくは *t r a n s* - 1 , 2 - シクロヘキシレン、

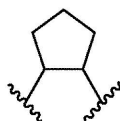
【化 7 4】



20

または以下に示される *c i s* - もしくは *t r a n s* - 1 , 2 - シクロペンチレン、

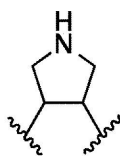
【化 7 5】



30

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

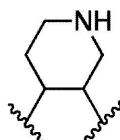
【化 7 6】



40

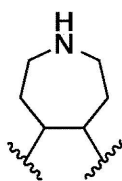
以下に示される 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジネン、

【化 7 7】



50

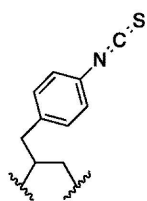
以下に示される 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピネン、  
【化 7 8】



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

10

ナトベンゼン  
【化 7 9】



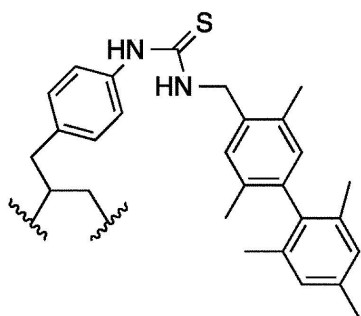
20

からなる群から選択される。

【0085】

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

【化 8 0】



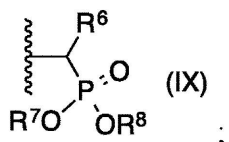
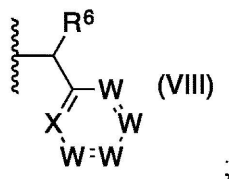
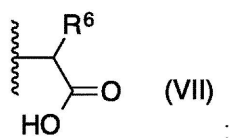
30

で置換可能であり、

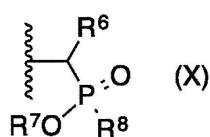
$R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、式：

40

## 【化 8 1】



または



の化合物の群から独立して選択され、

各  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6 \text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6 \text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6 \text{シクロアルキル}$ 、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10} \text{アリール}$ 、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロシクリル}$ 、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロアリール}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCOR}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}(\text{R}^7)\text{O}_2\text{R}^8$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^7\text{R}^8$ 、および  $[\text{L}]$  -  $[\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され、

$\text{X}$  は、 $\text{CZ}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、または  $\text{NR}^4$  であり、

$\text{W}$  は、 $\text{CH}$ 、 $\text{CZ}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、または  $\text{NR}^4$  であり、かつ

各  $\text{Z}$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 6 \text{アルキル})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6 \text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6 \text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6 \text{シクロアルキル}$ 、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10} \text{アリール}$ 、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロシクリル}$ 、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロアリール}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCOR}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}(\text{R}^7)\text{O}_2\text{R}^8$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^7\text{R}^8$ 、および  $[\text{L}]$  -  $[\text{TBM}]$  から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $\text{R}^X$  基により任意選択的に置換される）、

$\text{L}$  は、リンカーであり、

$\text{TBM}$  は、標的結合部分であり、かつ

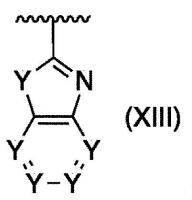
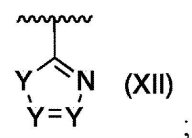
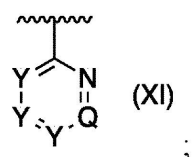
各  $\text{R}^X$  は、 $\text{OH}$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4 \text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4 \text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{シアノアルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アミノアルキル}$ 、ジ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})$ アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキルアミン}$ 、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $\text{C}_1 \sim 4 \text{アルキルホスホジエステル}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6 \text{シクロアルキル}$ 、フェニル、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロアリール}$ 、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロシクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})$ フェニル、および  $[\text{L}]$  -  $[\text{TBM}]$  からなる群か

ら独立して選択され、

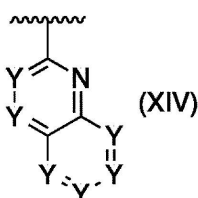
各  $R^7$  および  $R^8$  は、H、置換または非置換の  $C_1 \sim C_6$  アルキル、および [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択され、かつ

DG は、

【化 8 2】



および



からなる群または式 X I I I ~ X I V の任意の構造異性体から選択され、

各 Y は、独立して、CH、 $CZ^1$ 、N、O、S、または  $NR^4$  であり、

各 Q は、独立して、CH、 $CZ^1$ 、N、O、S、または  $NR^4$  であり、かつ

各  $Z^1$  は、H、OH、 $OR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $CH_2NHCOR^7$ 、 $C(O)N(OH)R^7$ 、 $C(O)NH SO_2R^7$ 、 $CH_2NH SO_2R^7$ 、 $N(OH)C(O)R^7$ 、 $P(R^7)O_2R^8$ 、 $PO_3R^7R^8$ 、および [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択される（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される）。

【0086】

いくつかの実施形態では、Q が CH、 $CCOOH$ 、または  $CH_2-(4\text{-ニトロベンジルスルホンアミド})$  であり、すべての Y が CH であり、かつ  $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  のすべてが式 V I I であるとき、 $R^5$  または  $R^6$  の少なくとも1つは H でない。

【0087】

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

【0088】

いくつかの実施形態では、式 ( V I ) の化合物は、式 ( X V a ) :

10

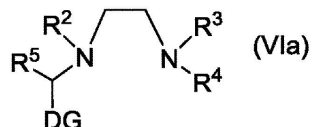
20

30

40

50

## 【化 8 3】

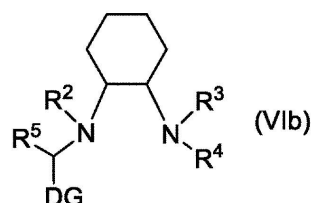


の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および  $DG$  は、式 (VI) で定義した通りである。

## 【0089】

いくつかの実施形態では、式 (VI) の化合物は、式 (XVb) :

## 【化 8 4】

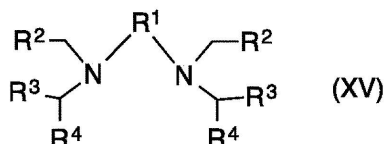


の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および  $DG$  は、式 (VI) で定義した通りである。

## 【0090】

いくつかの実施形態では、キレート化配位子は、式 XV

## 【化 8 5】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

式中、

$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5 ~ 10 員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル ( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および ( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル (5 ~ 10 員ヘテロアリーレン) からなる群から選択される (ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)。

## 【0091】

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

## 【0092】

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

10

20

30

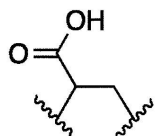
40

50

【化 8 6】

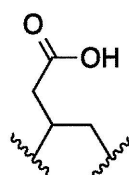


または以下に示される 2, 3 - プロピレン - 1 - カルボキシレート、  
【化 8 7】



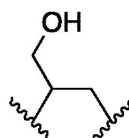
10

または以下に示される 3, 4 - ブチレン - 1 - カルボン酸、  
【化 8 8】



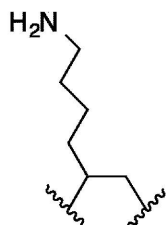
20

または以下に示される 1 - ヒドロキシ - 3, 4 - ブチレン、  
【化 8 9】



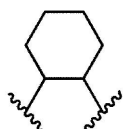
30

または以下に示される 1 - アミノ - 5, 6 - ヘキシレン、  
【化 9 0】



40

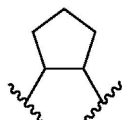
たとえば、以下に示される *c i s* - または *t r a n s* - 1, 2 - シクロヘキシレン、  
【化 9 1】



または以下に示される *c i s* - もしくは *t r a n s* - 1, 2 - シクロペンチレン、

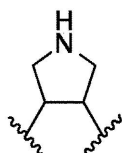
50

【化 9 2】



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

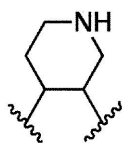
【化 9 3】



10

以下に示される 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジネン、

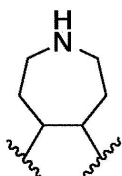
【化 9 4】



20

以下に示される 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピネン、

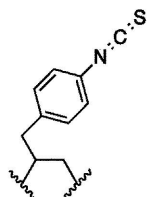
【化 9 5】



30

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

【化 9 6】



40

からなる群から選択される。

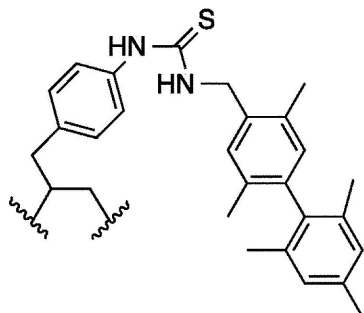
【0093】

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

50



## 【化 9 7】

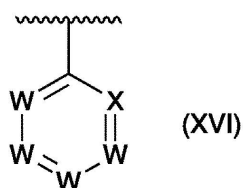


10

で置換可能であり、

各  $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、 $CO_2H$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $CH_2NHCOR^5$ 、 $C(O)N(OH)R^5$ 、 $C(O)NHSO_2R^5$ 、 $CH_2NHSO_2R^5$ 、 $N(OH)C(O)R^5$ 、 $P(R^5)O_2R^6$ 、および  $PO_3R^5R^6$  ならびに式

## 【化 9 8】



20

の化合物からなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CZ$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR^4$  であり、

各  $W$  は、独立して、 $CH$ 、 $CZ$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR^4$  であり、かつ

各  $Z$  は、独立して、 $H$ 、 $OH$ 、 $OR^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $-(C_{1-6} \text{ アルキル})CO_2H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{4-6}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $5-6$  員ヘテロシクリル、 $5-6$  員ヘテロアリール、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $CH_2NHCOR^5$ 、 $C(O)N(OH)R^5$ 、 $C(O)NHSO_2R^5$ 、 $CH_2NHSO_2R^5$ 、 $N(OH)C(O)R^5$ 、 $P(R^5)O_2R^6$ 、 $PO_3R^5R^6$ 、および  $-[L]-[TBM]$  から選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される）、

30

$L$  は、リンカーであり、

$TBM$  は、標的結合部分であり、かつ

各  $R^X$  は、 $OH$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  シアノアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アミノアルキル、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $C_{1-4}$  アルキルホスホジエステル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、 $5-6$  員ヘテロアリール、 $5-6$  員ヘテロシクロアルキル、( $C_{1-4}$  アルキル)フェニル、および  $-[L]-[TBM]$  からなる群から独立して選択され、かつ

40

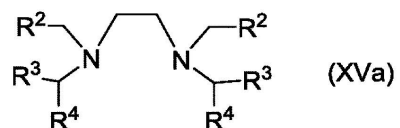
各  $R^5$  および  $R^6$  は、 $H$ 、置換または非置換の  $C_{1-6}$  アルキル、および  $[L]-[TBM]$  からなる群から独立して選択される。

## 【0094】

いくつかの実施形態では、式 (XV) の化合物は、式 (XVa) :

50

【化 9 9】



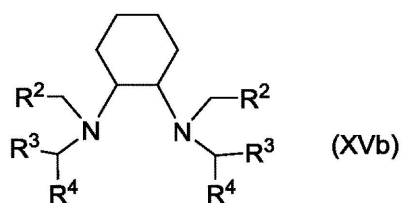
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は、式 (X V) で定義した通りである。

【0095】

10

いくつかの実施形態では、式 (X V) の化合物は、式 (X V b) :

【化 1 0 0】



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

20

【0096】

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

【0097】

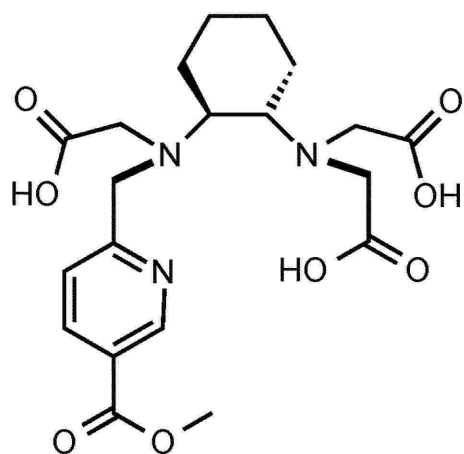
本明細書に提供されるキレート化配位子の例としては、

30

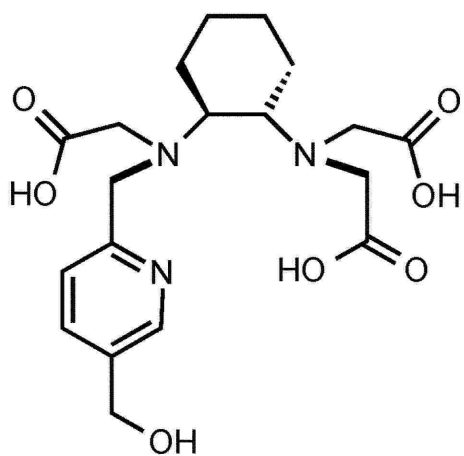
40

50

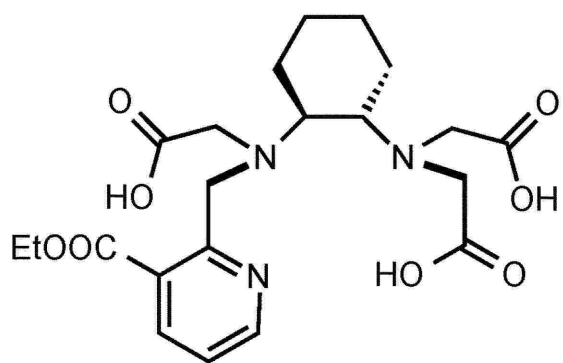
【化 1 0 1】



10



20

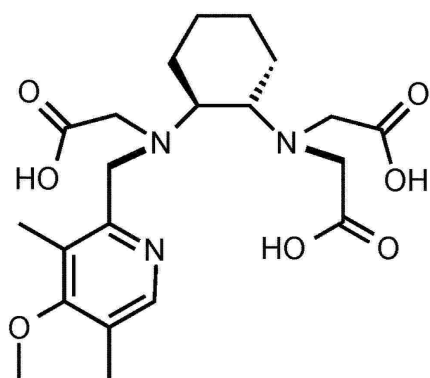


30

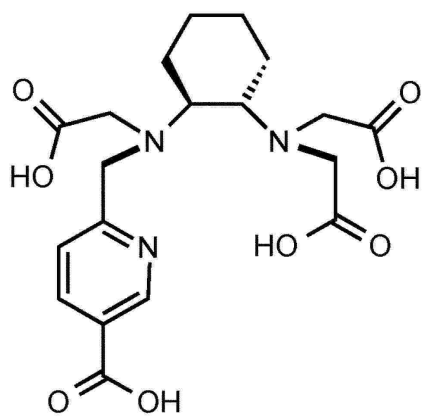
40

50

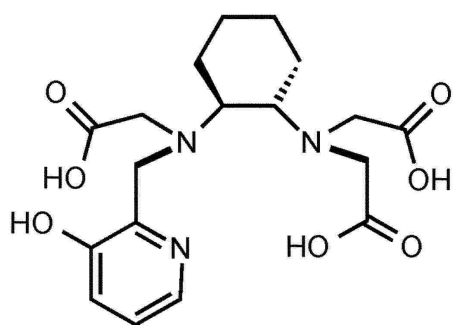
【化 1 0 2】



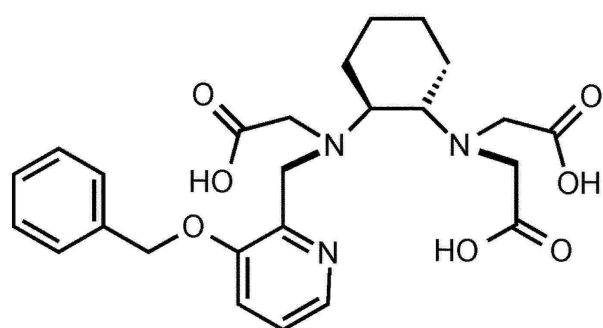
10



20



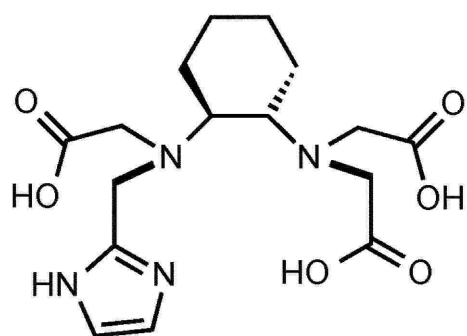
30



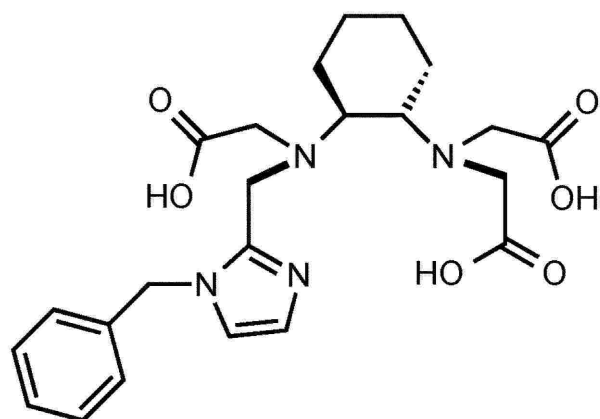
40

50

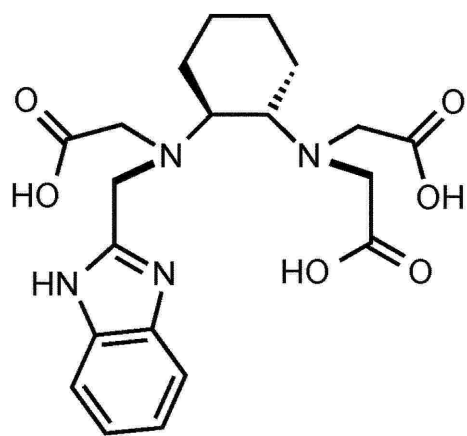
## 【化 1 0 3】



10



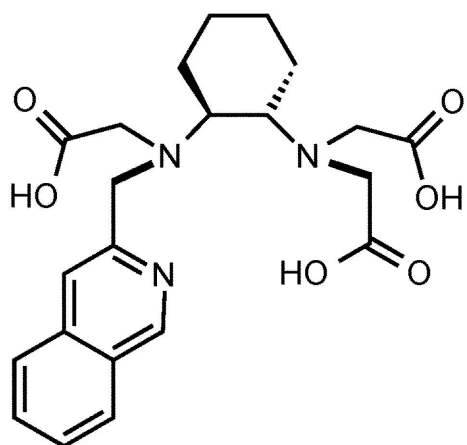
20



30

, および

## 【化 1 0 4】



40

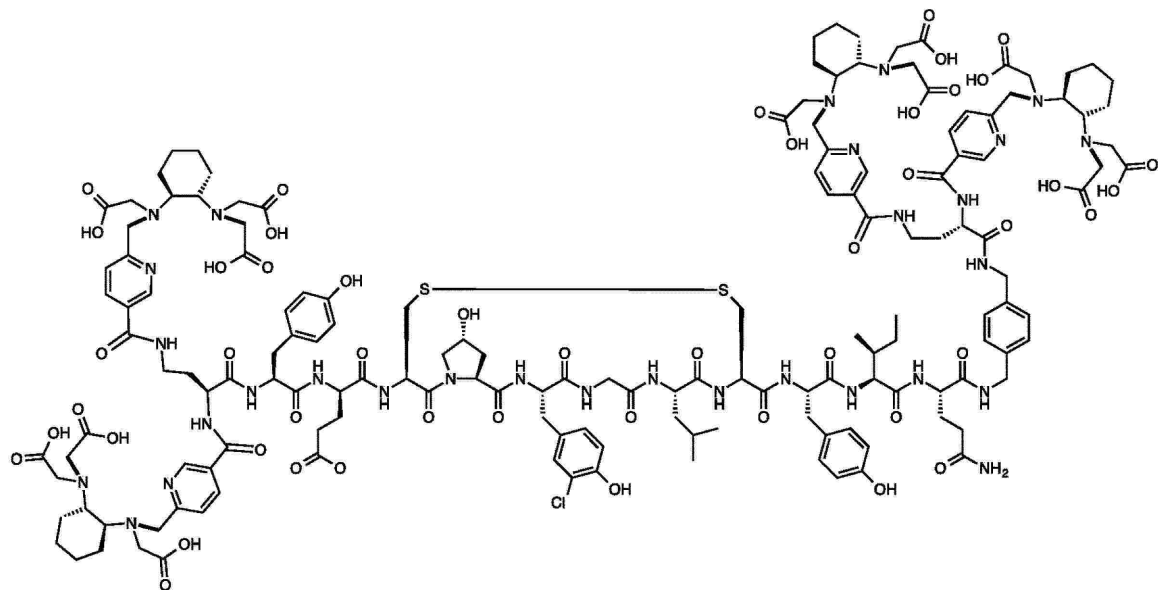
50

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

【 0 0 9 8 】

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

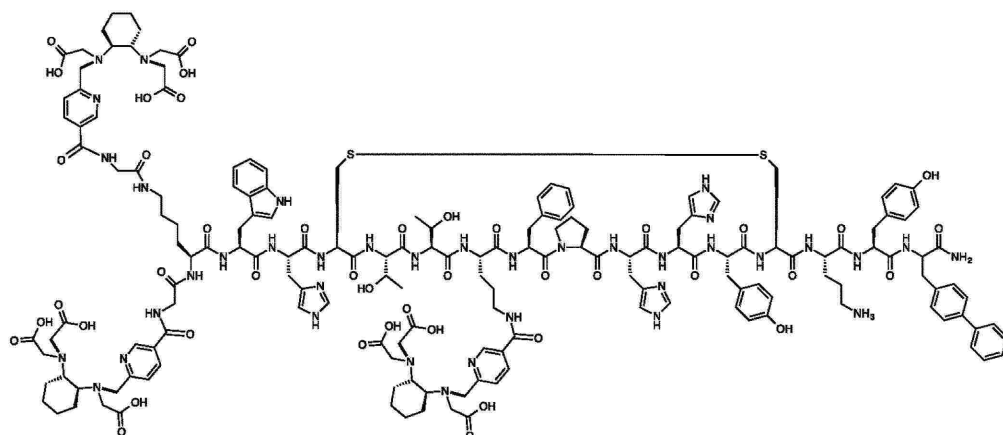
【 化 1 0 5 】



【 0 0 9 9 】

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

【 化 1 0 6 】



【 0 1 0 0 】

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

10

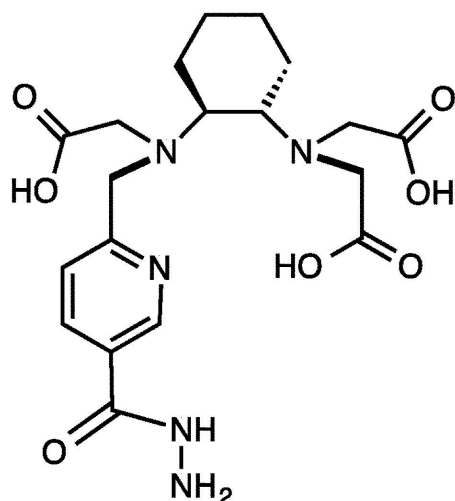
20

30

40

50

## 【化 1 0 7】



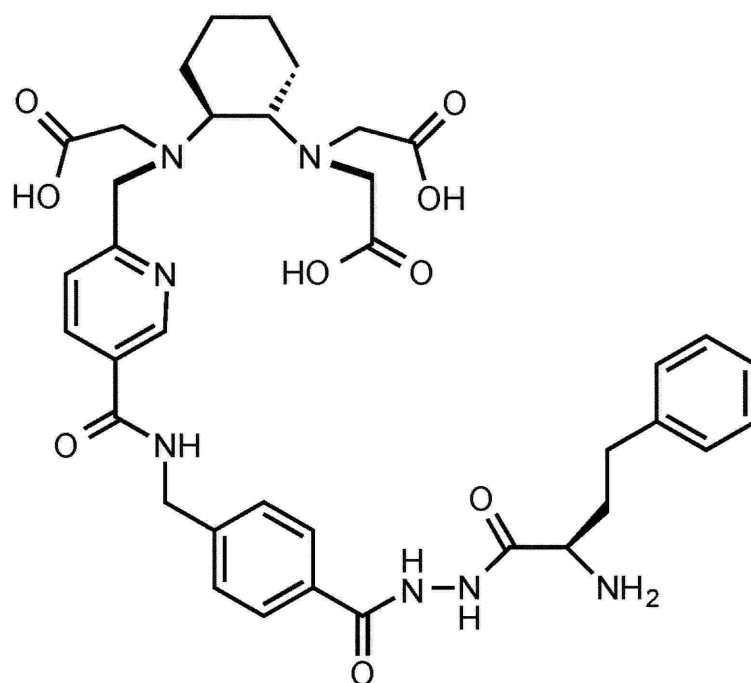
10

## 【 0 1 0 1】

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

20

## 【化 1 0 8】



30

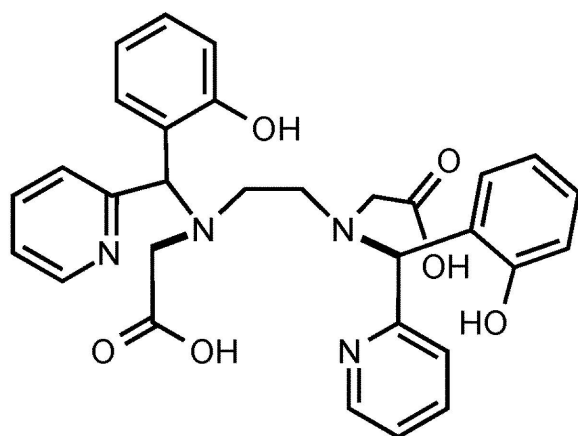
40

## 【 0 1 0 2】

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

50

【化 1 0 9】



10

20

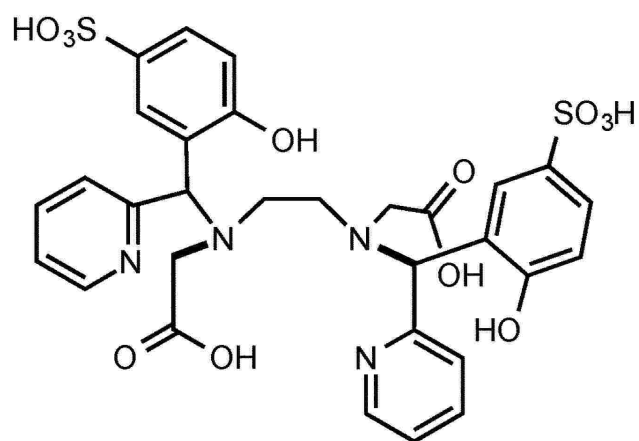
30

40

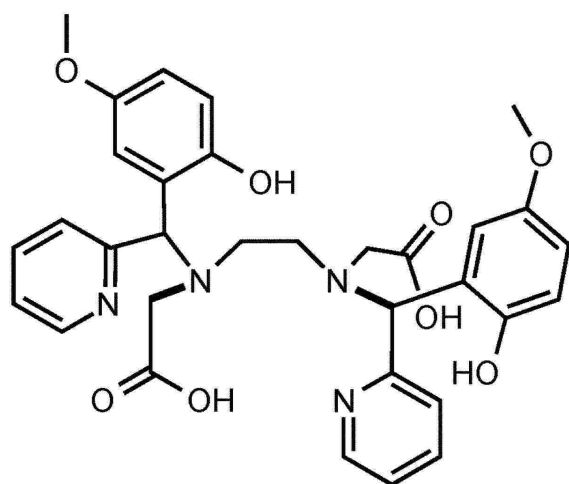
50



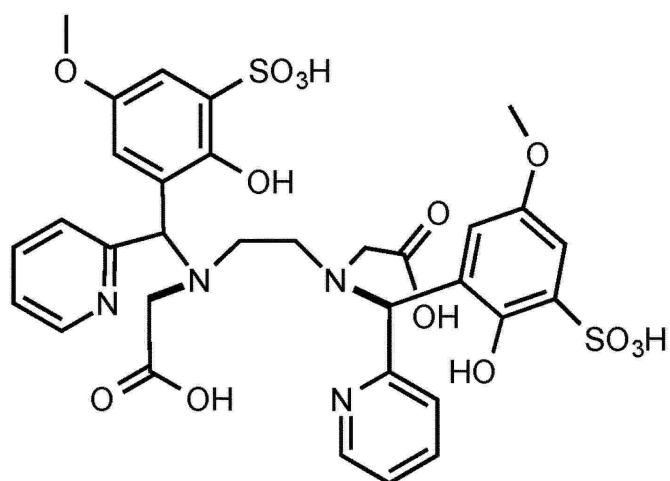
【化 1 1 0】



10



20

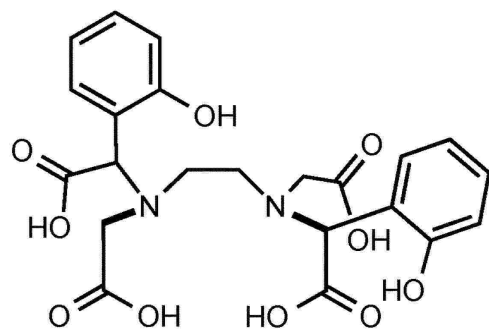


30

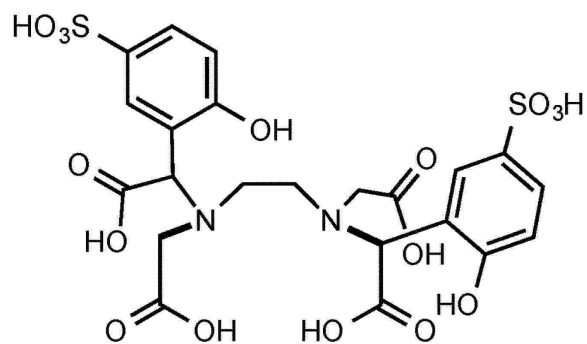
40

50

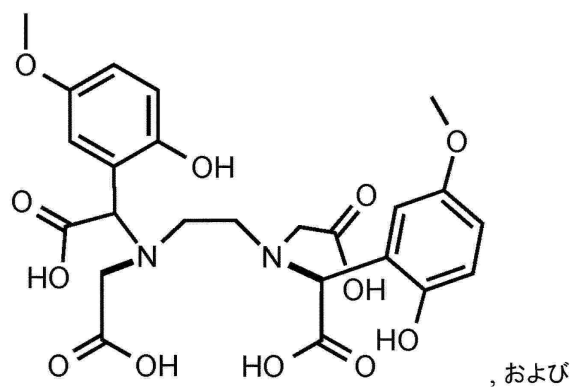
## 【化 1 1 1】



10

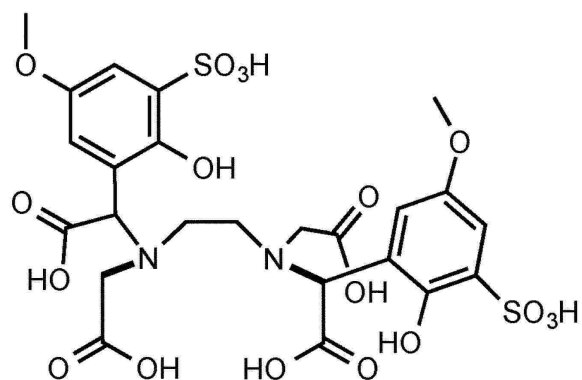


20



, および

30



40

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

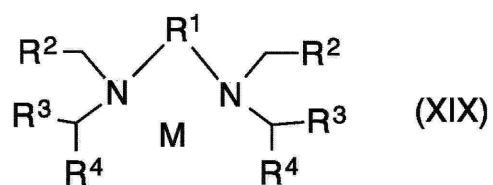
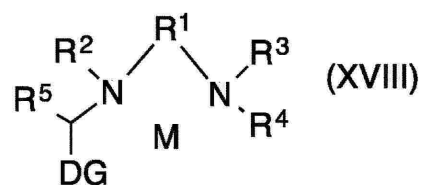
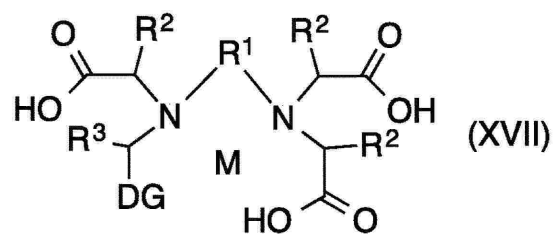
## 【 0 1 0 3】

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

## 【 0 1 0 4】

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

【化 1 1 2】



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

10

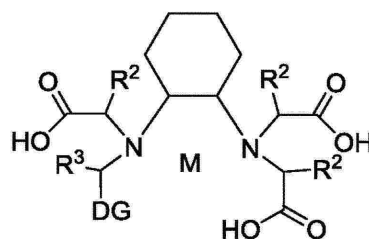
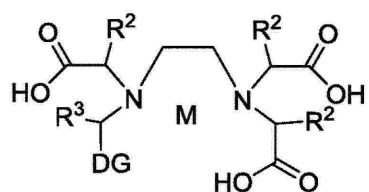
20

30

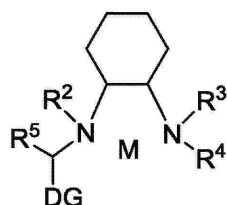
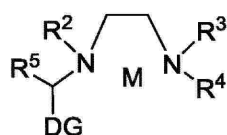
40

50

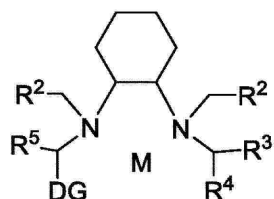
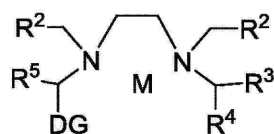
## 【化 1 1 3】



10



20



30

またはそれらの薬学的に許容可能な塩を形成する。

## 【0105】

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

40

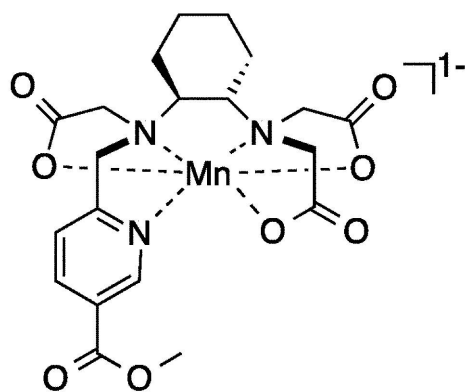
## 【0106】

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

## 【0107】

50

本明細書に提供される金属キレートの例としては、  
【化 1 1 4】



10

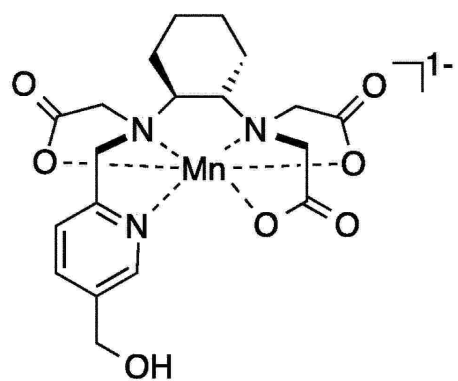
20

30

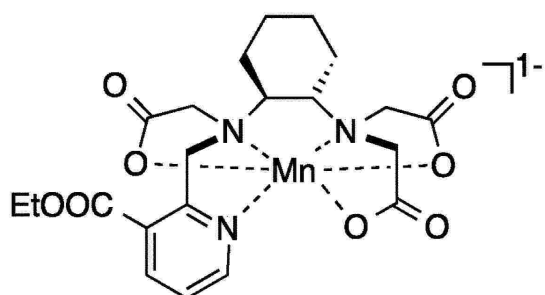
40

50

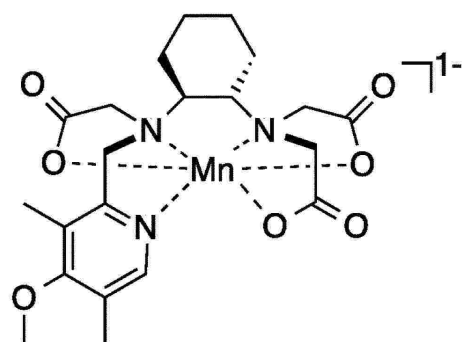
【化 1 1 5】



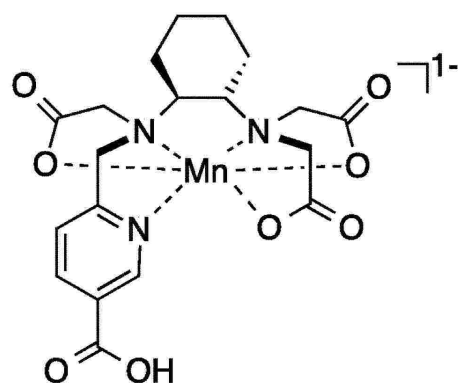
10



20



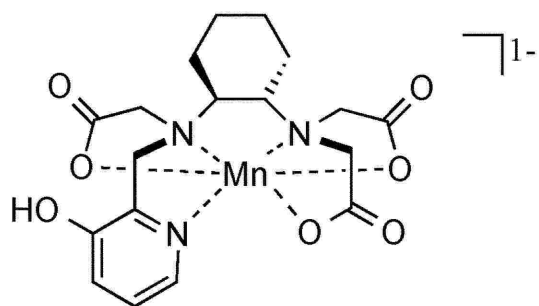
30



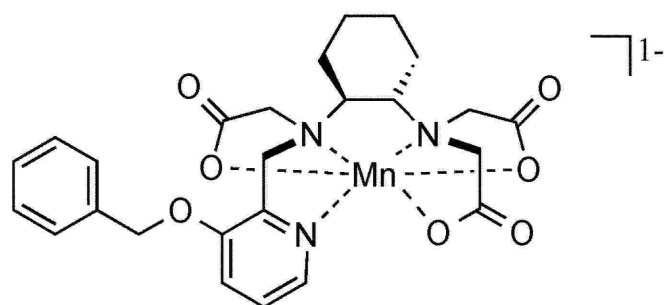
40

50

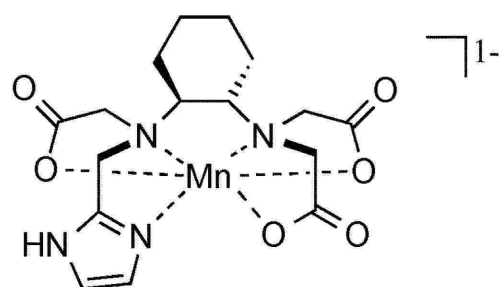
【化 1 1 6】



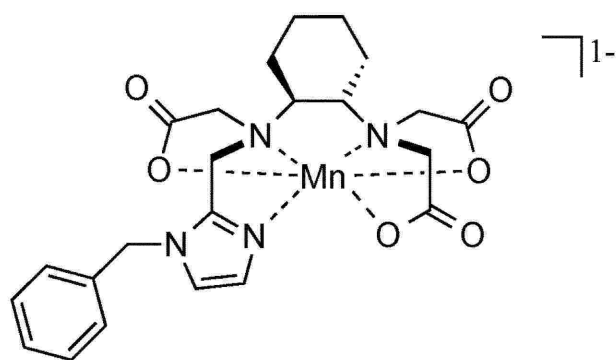
10



20



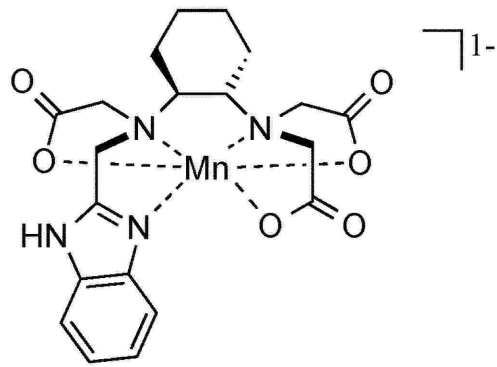
30



40

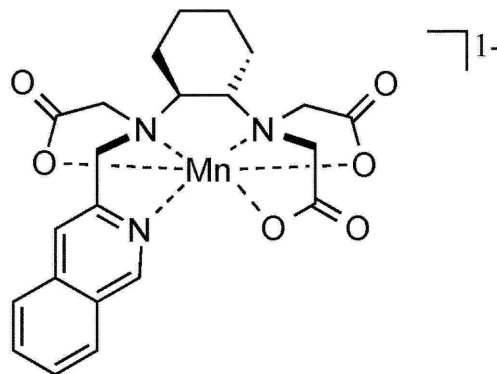
50

【化 1 1 7】



10

, および



20

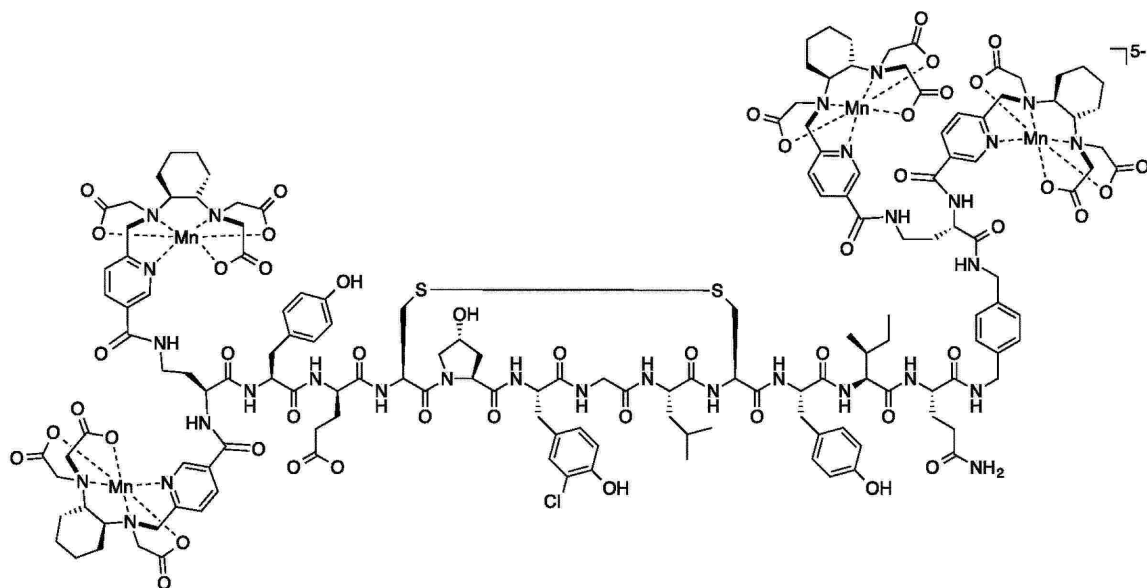
またはそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0108】

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

【化 1 1 8】

30



40

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0109】

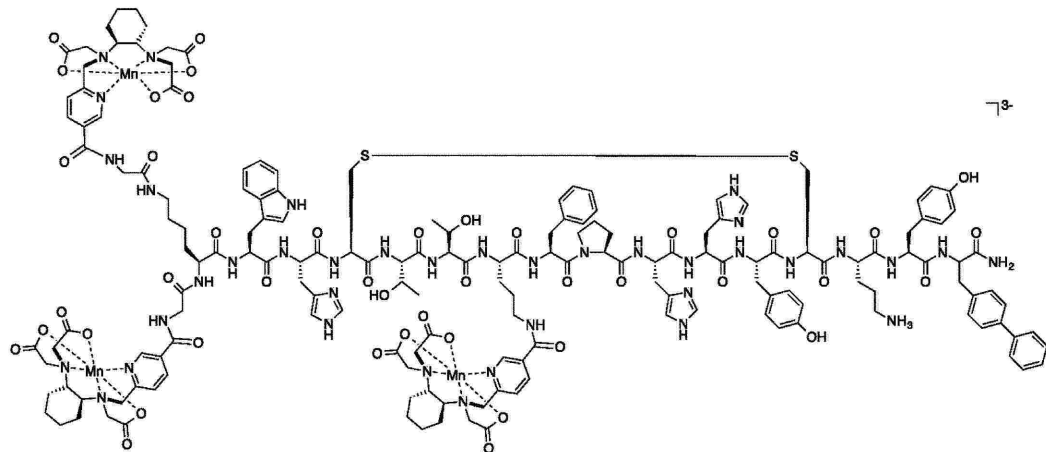
他の実施形態では、コラーゲンに対して高親和性を有するTBMに1個以上（たとえば

50



、 2、 3、 4、 5 または 6 個 ) のキレート金属錯体を結合する。たとえば、キレート金属錯体の 1 つは、以下に示される式

【化 1 1 9】



10

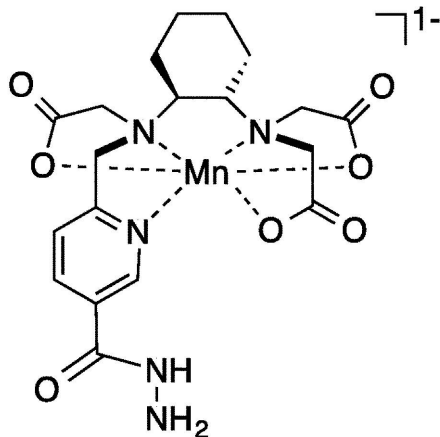
またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【 0 1 1 0】

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

20

【化 1 2 0】



30

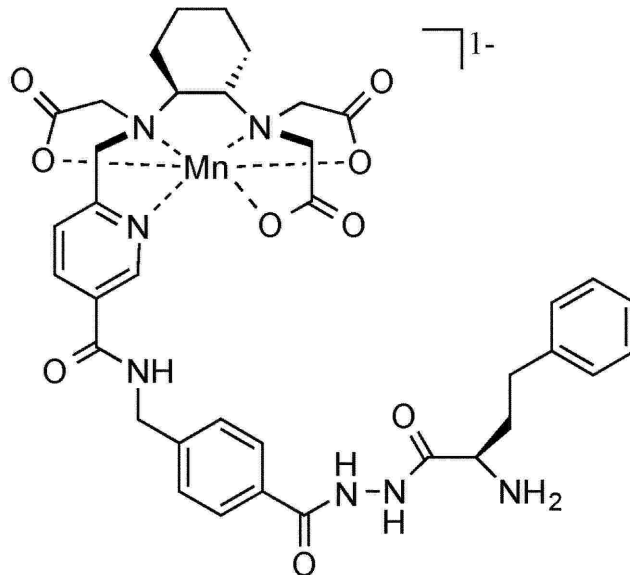
またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【 0 1 1 1】

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

40

## 【化 1 2 1】



10

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

## 【0 1 1 2】

20

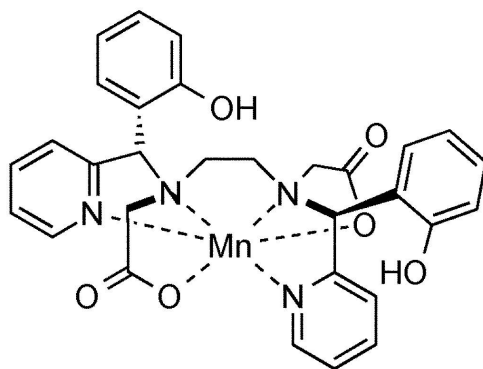
他の実施形態では、キレート金属錯体は、 $Mn(II)$ の結合に有利なDGおよびRを有するだけでなく、 $Mn(III)$ の結合に有利な補助Rも有する。ただし、各キレートまたはキレート化配位子で $Mn(II)$ に有利なR基は、 $Mn(III)$ に有利なものと異なる。たとえば、式XIXでは、 $M = Mn$ の場合、 $Mn(II)$ に有利なR基は、 $COOH$ 、 $PO_3H_2$ 、または $X = N$ である式XVIから独立して選択され、一方、 $Mn(III)$ に有利なものは、 $X = C(OH)$ である式XVIから独立して選択される。 $Mn(II)$ を $Mn(III)$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

## 【0 1 1 3】

30

一実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

## 【化 1 2 2】



40

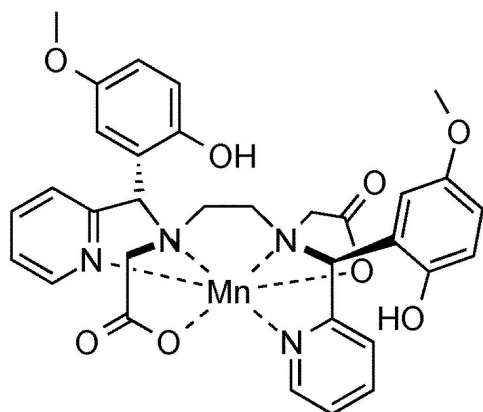
またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

## 【0 1 1 4】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

50

【化 1 2 3】



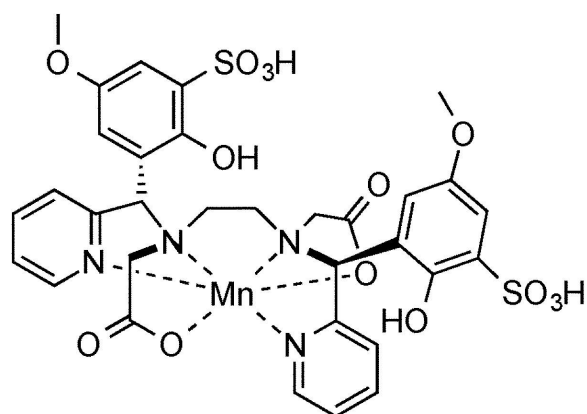
10

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 1 5】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化 1 2 4】



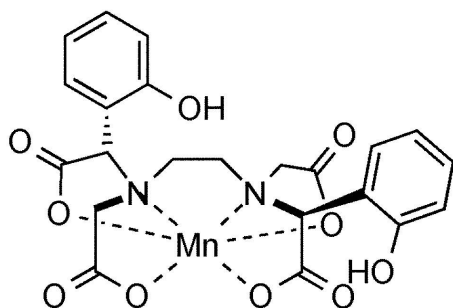
20

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 1 6】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化 1 2 5】



40

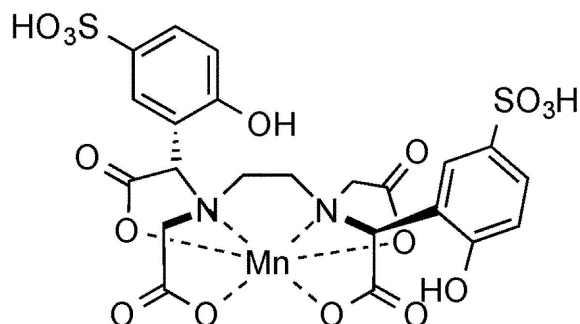
またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 1 7】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

50

【化 1 2 6】



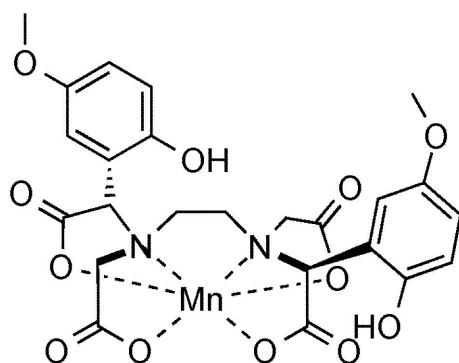
10

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 1 8】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化 1 2 7】



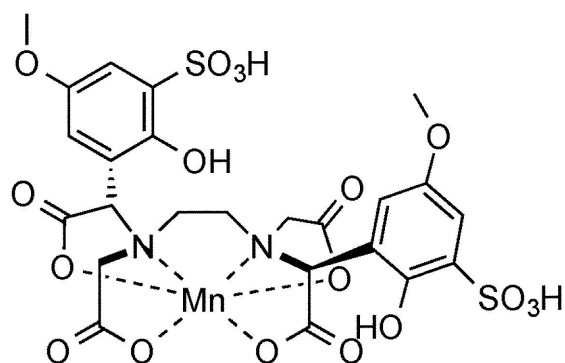
20

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 1 9】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化 1 2 8】



40

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 2 0】

関連方式では、キレート金属錯体は、Mn(III)の結合に有利なDGおよびRを有するだけでなく、Mn(II)の結合に有利な補助Rも有する。ただし、各キレートまたはキレート化配位子でMn(III)に有利なR基は、Mn(II)に有利なものと異なる。たとえば、M=Mnの場合、Mn(III)に有利なR<sup>4</sup>基は、X=C(OH)である式XVIから独立して選択され、一方、Mn(II)に有利なR<sup>3</sup>基は、COOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、またはX=Nである式XVIから独立して選択される。Mn(III)をMn(II)に還元すると、Mn(II)に有利なR基は、還元されたMn(II)イオンに

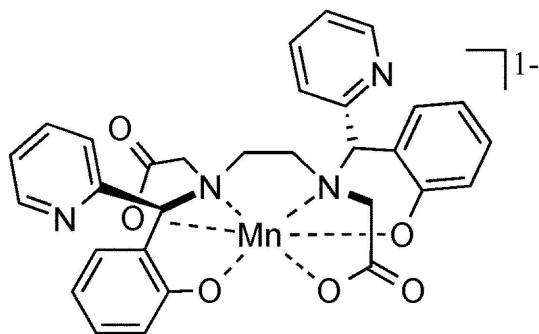
50

結合する。Mn(III)からMn(II)に切り替えると、緩和性が増加する。

【0121】

一実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化129】



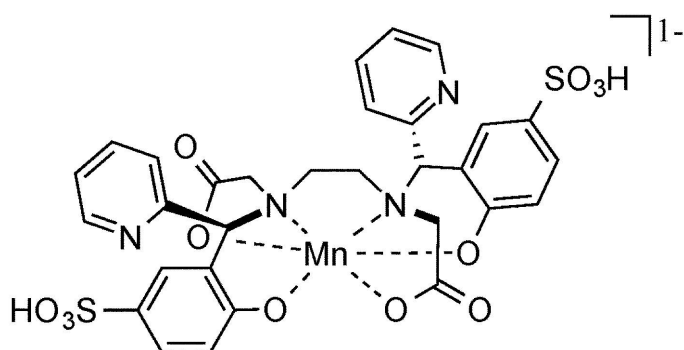
10

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0122】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化130】



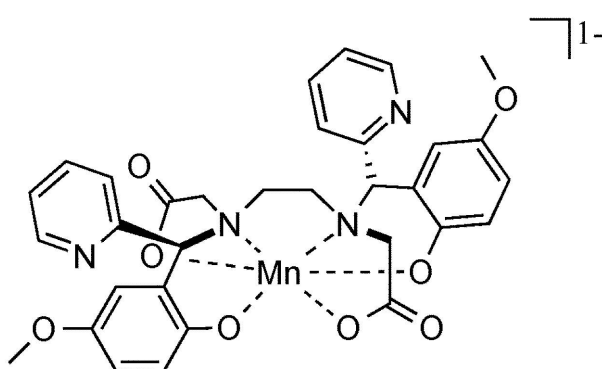
20

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0123】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化131】



40

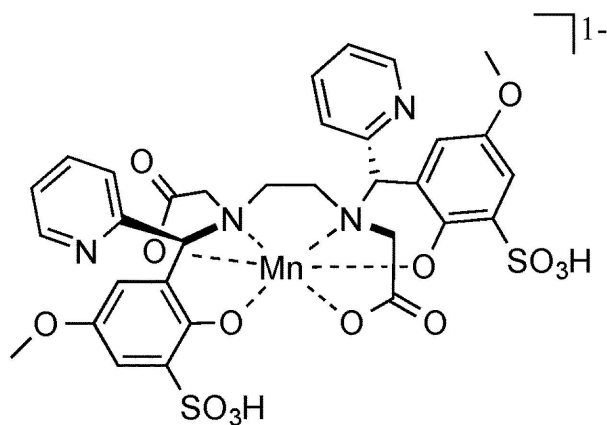
またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0124】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

50

【化 1 3 2】



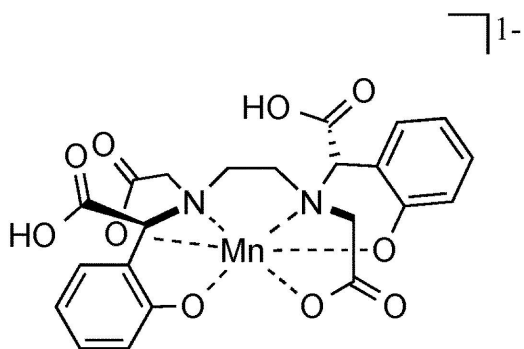
10

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 2 5】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化 1 3 3】



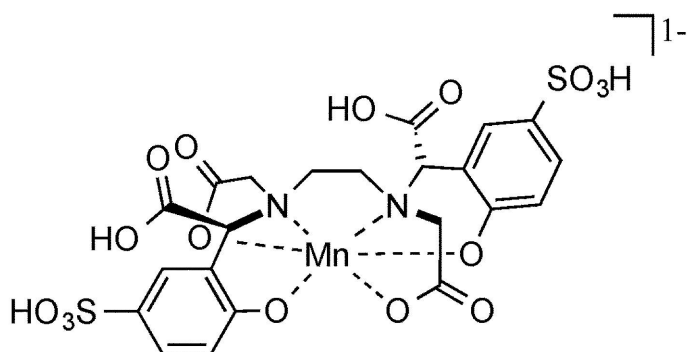
20

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 2 6】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化 1 3 4】



40

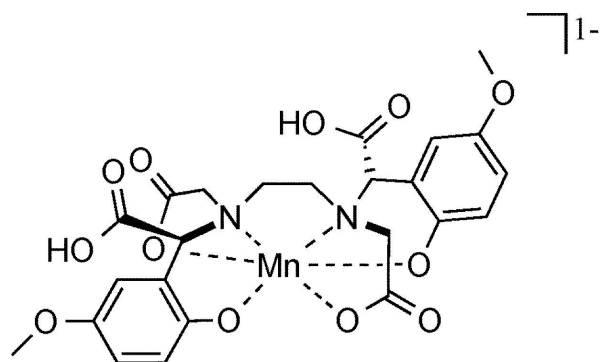
またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 2 7】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

50

【化 1 3 5】



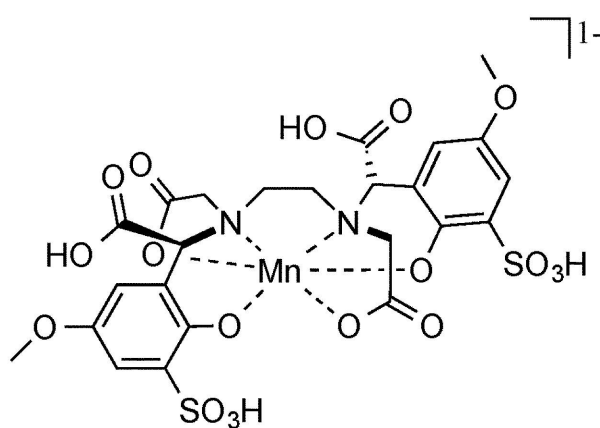
10

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 2 8】

他の実施形態例では、キレート金属錯体は、以下に示される式

【化 1 3 6】



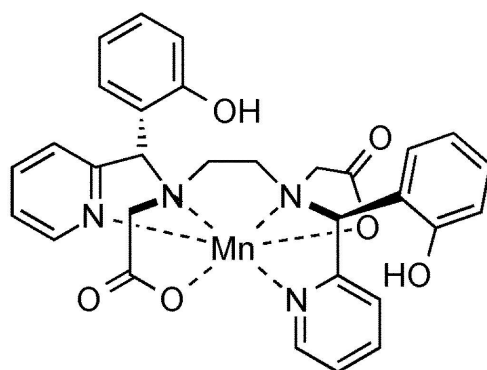
20

またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 1 2 9】

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

【化 1 3 7】



40

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

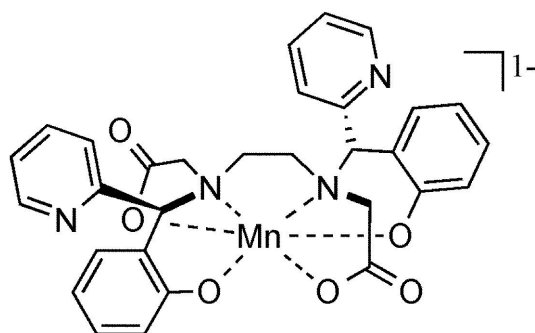
【0 1 3 0】

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

50

化合物

【化 1 3 8】



10

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

20

【0 1 3 1】

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

【0 1 3 2】

標的化基

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

30

【0 1 3 3】

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

40

50



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

10

#### 【0134】

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

#### 【0135】

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

20

#### 【0136】

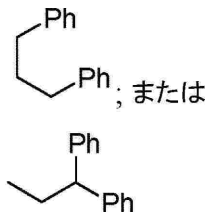
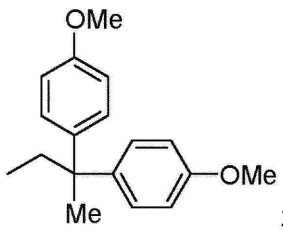
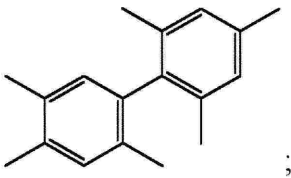
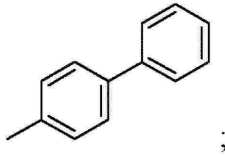
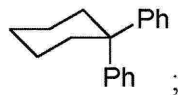
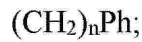
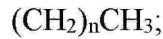
HSAに結合させるためのTBMは当技術分野で周知であり、さまざまな疎水性部分または両親媒性部分を含みうる。たとえば、HSAに結合させるためのTBMは、以下の式：

30

40

50

## 【化 1 3 9】



10

20

30

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

## 【0137】

フィブリンに結合させるのに有用なTBMは、2002年7月30日に出願されたペプチド系マルチマー標的化コントラスト剤という名称の米国特許出願第10/209,183号明細書(その全体が参照により組み込まれる)に記載されている。たとえば、フィブリン結合ペプチドは、環状ジスルフィド架橋ペプチドC-P<sup>\*</sup>-Y<sup>\*</sup>-X-L-C(配列番号1)から選択しうる。式中、P<sup>\*</sup>は、プロリンまたはその誘導体4-ヒドロキシプロリンであり、Y<sup>\*</sup>は、チロシンまたはF、Cl、Br、I、もしくはNO<sub>2</sub>の群からの部分で3位が置換されたその非天然誘導体であり、かつXは、グリシンまたはD-もしくはL-アスパラギン酸のいずれかである。他の例として、ペプチドは、X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-C-P<sup>\*</sup>-Y<sup>\*</sup>-X<sub>3</sub>-L-C-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>(配列番号2)から選択される。式中、X<sub>1</sub>は、W、S、F、Y、または置換Yもしくは置換Fから選択され、X<sub>2</sub>は、E、H、dH、Sから選択され、X<sub>3</sub>は、G、D、dDから選択され、X<sub>4</sub>は、H、F、Y、およびWから選択され、X<sub>5</sub>は、I、L、V、およびNから選択され、かつX<sub>6</sub>は、N、Q、I、L、Vから選択されるか、またはX<sub>6</sub>は存在しない。

40

## 【0138】

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

50

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

10

#### 【0139】

そのほかに、HAに対する親和性を有するペプチドは、RHAMM、CD44、およびリンクタンパク質をはじめとする多くのHA結合ペプチドに見いだされるコンセンサス結合モチーフを含みうる。コンセンサスモチーフは、B(X)<sub>7</sub>でありうる。式中、Bは塩基性残基(たとえば、Lys、His、またはArg)であり、かつXは非酸性残基である。

#### 【0140】

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

20

30

#### 【0141】

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

#### 【0142】

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

40

#### 【0143】

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

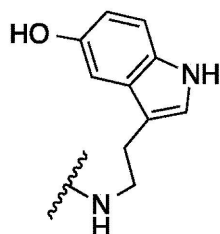
50

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

【0144】

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

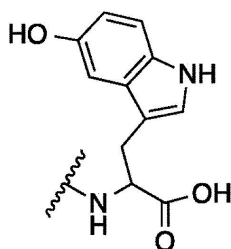
【化140】



10

および以下に示される5-ヒドロキシトリプトファン

【化141】



20

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

30

【0145】

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

【0146】

40

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

【0147】

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

50

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

#### 【0148】

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

#### 【0149】

コラーゲンを標的とするのに有用なTBMは、コラーゲンに結合することが知られるフォンウィルブランド因子のプロポリペプチドに由来するペプチドを含む。本明細書で用いられる場合、ペプチドはすべてN末端からC末端の方向に記される。そのほかに、2個以上のシステイン残基を含有するペプチドは、非還元条件下でジスルフィド結合を形成可能である。コラーゲンを標的とするためのペプチドは、次の一般式： $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10}$  (配列番号12)を含みうる。式中、 $X_1$ は、W、C、またはAであることができ、 $X_2$ は、R、C、またはAであることができ、 $X_3$ は、E、C、A、K、またはTであることができ、 $X_4$ は、P、C、またはAであることができ、 $X_5$ は、D、G、S、C、またはAであることができ、 $X_6$ は、F、R、C、またはAであることができ、 $X_7$ は、C、M、またはAであることができ、 $X_8$ は、A、E、またはCであることができ、 $X_9$ は、L、M、R、C、またはAであることができ、かつ $X_{10}$ は、S、N、G、L、C、またはAであることができ、ただし、 $X_1 \sim X_{10}$ の3つ以下は、独立して、CまたはAであり、かつ $X_1 \sim X_{10}$ 中のCおよびAの残基の全数は、最大で4である。たとえば、ペプチドは、次の配列：WREPSFCAL S (配列番号13)、WREPSFMAL S (配列番号14)、およびWREPGFCAL S (配列番号15)を有しうる。

#### 【0150】

コラーゲンに結合するペプチドの他の例は、次の一般式： $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13}$  (配列番号16)を有する。式中、 $X_1$ は、W、C、またはAであることができ、 $X_2$ は、R、C、またはAであることができ、 $X_3$ は、E、C、A、K、またはTであることができ、 $X_4$ は、P、C、またはAであることができ、 $X_5$ は、D、G、S、C、またはAであることができ、 $X_6$ は、F、R、C、またはAであることができ、 $X_7$ は、C、M、またはAであることができ、 $X_8$ は、A、E、またはCであることができ、 $X_9$ は、L、M、R、C、またはAであることができ、 $X_{10}$ は、S、N、G、L、C、またはAであることができ、 $X_{11}$ は、C、M、またはAであることができ、 $X_{12}$ は、P、A、またはCであることができ、かつ $X_{13}$ は、K、Q、P、H、G、C、またはAであることができ、ただし、 $X_1 \sim X_{13}$ の4つ以下は、独立して、CまたはAであり、かつ $X_1 \sim X_{13}$ 中のCおよびAの残基の全数は、最大で5である。

#### 【0151】

コラーゲンに結合させるためのペプチドはまた、次の一般式： $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} - X_{15}$  (配列番号17)を有しうる。式中、 $X_1$ は、V、I、C、またはAであることができ、 $X_2$ は、A、G、R、D、またはCであることができ、 $X_3$ は、W、C、またはAであることができ、 $X_4$ は、R、C、またはAであることができ、 $X_5$ は、E、C、A、K、またはTであることができ、 $X_6$ は、P、C、またはAであることができ、 $X_7$ は、D、G、S、C

、またはAであることができ、 $X_8$ は、F、R、C、またはAであることができ、 $X_9$ は、C、M、またはAであることができ、 $X_{10}$ は、E、A、またはCであることができ、 $X_{11}$ は、L、C、A、M、またはRであることができ、 $X_{12}$ は、S、C、A、N、G、またはIであることができ、 $X_{13}$ は、C、M、またはAであることができ、 $X_{14}$ は、P、A、またはCであることができ、かつ $X_{15}$ は、K、Q、P、H、G、C、またはAであることができ、ただし、 $X_1 \sim X_{15}$ の4つ以下は、独立して、CまたはAであり、かつ $X_1 \sim X_{15}$ 中のCおよびAの残基の全数は、最大で6である。

#### 【0152】

コラーゲンを標的とするためのさらなるペプチドは、2006年12月29日に出願された「コラーゲンイメージング方法」という名称の米国特許第8,034,898号明細書（その全体が参照により組み込まれる）に見いだしうる。たとえば、コラーゲン結合ペプチドは、環状ジスルフィド架橋ペプチドW-H-C- $X_1$ -T- $X_2$ -F-P-H-H-Y-C（配列番号18）から選択可能である。式中、 $X_1$ は、Y、T、またはSから選択され、かつ $X_2$ は、任意のアミノ酸でありうる。コラーゲンを標的とするための他のペプチドは、以上に記載のペプチドを修飾（たとえば、突然変異、トランケート、伸長）することにより同定可能である。

10

#### 【0153】

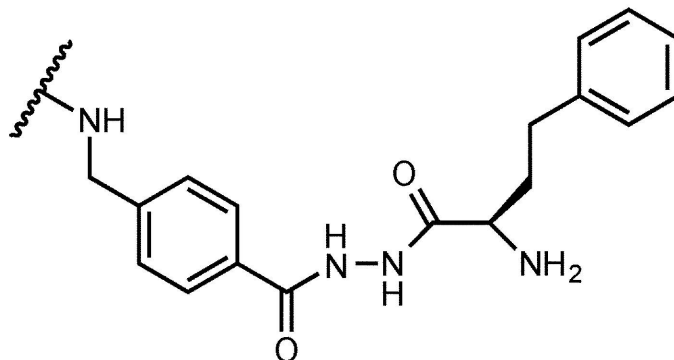
葉酸レセプター、ビトロネクチン、 $\alpha_3$ および $\alpha_5$ インテグリン、MMP標的のRGDペプチド、ポルフィリン、ならびにホスホネートに結合するのに有用なTBMは、2004年6月17日出願の国際公開第2004/112839号パンフレット（その全体が参照により組み込まれる）およびそこに記載の参考文献に記載されている。

20

#### 【0154】

エラスチンに結合するのに有用なTBMは、次式：

#### 【化142】



30

を含む。

#### 【0155】

自己集合部分

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

40

#### 【0156】

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

50

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

#### 【0157】

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

#### 【0158】

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

#### 【0159】

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

#### 【0160】

リンカー

いくつかの実施形態では、TBMは、リンカー（L）を介してキレート化配位子に共有結合される。Lは、たとえば、線状、分枝状、または環状のペプチド配列を含みうる。一実施形態では、Lは、線状ジペプチド配列G-G（グリシン-グリシン）を含みうる。TBMがペプチドを含む実施形態では、Lは、アミド部分として、TBMペプチドのN末端、C末端、またはN末端およびC末端の両方をキャッピング可能である。他の例示的なキャッピング部分は、スルホンアミド、ウレア、チオウレア、およびカルバメートを含む。リンカーはまた、線状、分枝状、または環状のアルカン、アルケン、またはアルキン、さらにはホスホジエステル部分を含みうる。Lは、ケトン、エステル、アミド、エーテル、カーボネート、スルホンアミド、またはカルバメートの官能基をはじめとする1個以上の官能基で置換しうる。企図される特異的リンカーは、 $-(O-(CH_2)_2-O)_n$ （式中、 $n=1\sim 20$ 、000、より特定的には $n=1\sim 6$ ） $NH-CO-NH-$ 、 $-CO-(CH_2)_n-NH-$ （式中、 $n=1\sim 10$ ）、 $dpr$ 、 $dab$ 、 $-NH-Ph-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ （式中、 $n=1\sim 10$ ）、 $-CO-NH-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ （式中、 $n=1\sim 10$ ）、 $-CO-(CH_2)_n-NH-$ （式中、 $n=1\sim 10$ ）、 $-CS$

10

20

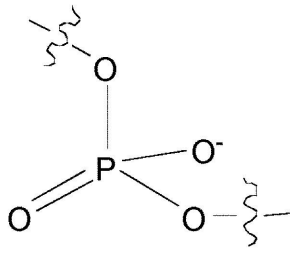
30

40

50

- N H - 、および

【化 1 4 3】



10

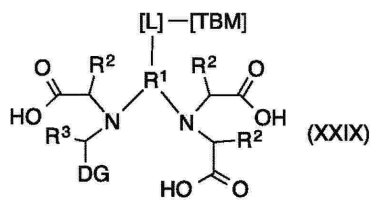
を含む。

【 0 1 6 1】

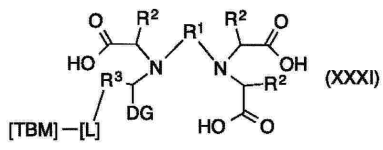
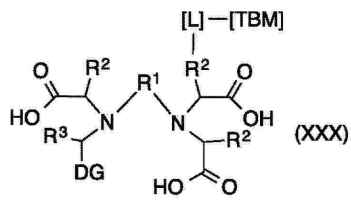
いくつかの実施形態では、L は、任意の R または D G を介してキレートに結合される。

たとえば、キレートは、一般式：

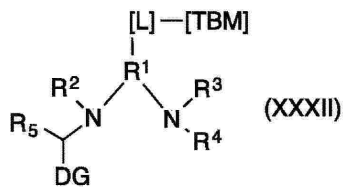
【化 1 4 4】



20



30

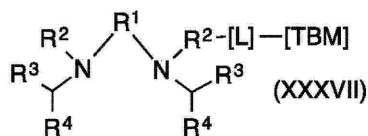
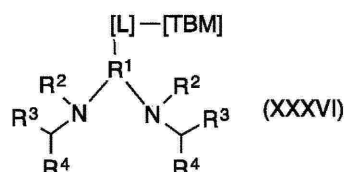
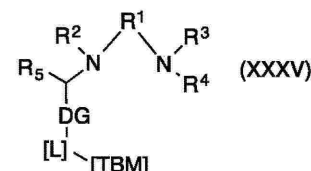
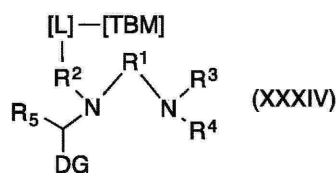
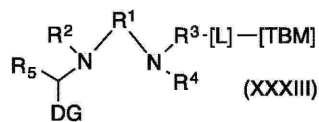


40

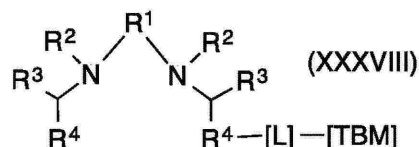
50



## 【化 1 4 5】



および



またはそれらの薬学的に許容可能な塩を有する。

## 【0162】

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

## 【0163】

キレート化配位子および金属キレートの性質

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

## 【0164】

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

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

10

#### 【0165】

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

20

#### 【0166】

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

30

#### 【0167】

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

40

#### 【0168】

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

50

## 【0169】

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

10

## 【0170】

キレート化配位子および金属キレートの使用

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

20

## 【0171】

コントラスト剤は、標的結合の結果として高緩和性を呈しうるので、より良好なMR画像分解能をもたらしうる。いくつかの実施形態では、結合による緩和性の増加は、標的に結合されていないまたは異なる酸化状態で存在するキレート金属錯体と比較して少なくとも約1.5倍である (たとえば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、または10倍に緩和性が増加する)。たとえば、標的化コントラスト剤は、標的に結合されていないまたは異なる酸化状態で存在するキレート金属錯体と比較して7~8倍、9~10倍、さらには10倍超に緩和性が増加しうる。いくつかの実施形態では、60 MHzおよび37 で本明細書に提供されるMRIコントラスト剤の緩和性は、少なくとも $8\text{ mM}^{-1}\text{ s}^{-1}$  / 常磁性金属イオンで (たとえば、少なくとも10、15、20、25、30、35、40、または $60\text{ mM}^{-1}\text{ s}^{-1}$  / 常磁性金属イオン) である。たとえば、本明細書に提供されるコントラスト剤は、60 MHzおよび37 で $10\text{ mM}^{-1}\text{ s}^{-1}$  超の緩和性を有しうる。

30

## 【0172】

ランタニドの金属キレートはまた、発光プローブとして有用でありうる。発光金属キレートプローブは、さまざまなアッセイに、たとえば、高スループット、リアルタイム、および多重の用途をはじめとする研究および診断の用途で化学的および生物学的アナライの検出、分離、および/または定量に有用でありうる。たとえば、TBMを取り込んだプローブは、対象の標的アナライトに結合可能であり、かつ長い発光寿命 (たとえば、0.1  $\mu\text{s}$  または100  $\mu\text{s}$  または1 ms よりも長い) を有しうるので、各種アッセイ方式で感度および適用性を向上させる。一般的には、発光金属キレートプローブの組込みに好適なアッセイの説明に関しては米国特許第6,406,297号明細書および同第6,515,113号明細書 (両方ともその全体が参照により組み込まれる) を参照されたい。発光金属キレートプローブは、免疫アッセイおよびリアルタイムPCR検出アッセイにとくに有用である。

40

## 【0173】

MRIコントラスト剤の使用

50

M R I コントラスト剤は、従来の M R I コントラスト剤と同様に使用可能である。たとえば、有効量のコントラスト剤が患者（たとえば、ヒトなどの動物）に投与され、患者の M R 画像が取得される。T B M を有する実施形態では、結合されたコントラスト剤を有する標的の磁気共鳴信号と、バックグラウンドの血液または組織の磁気共鳴信号と、のコントラスト比を優先的に増加させるコントラスト強調イメージングシーケンスを使用可能である。これらの技術としては、高速スピンエコーシーケンスのように血液を暗色にしようと試みるブラックブラッドアンギオグラフィーシーケンス、フローポイルグラディエントエコーシーケンス、および流入血液を抑制するアウトオブボリューム抑制技術が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの方法はまた、標的とバックグラウンド組織との間のコントラストを増加させる反転回復準備シーケンスまたは飽和回復準備シーケンスのようにコントラスト強調標的と血液および組織との間の  $T_1$  差によりコントラスト差を向上させるフロー非依存技術を含む。 $T_2$  技術の準備方法もまた、有用であることを証明しうる。最後に、磁化移動技術の準備もまた、コントラスト剤によりコントラストを向上させうる。

#### 【 0 1 7 4 】

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

#### 【 0 1 7 5 】

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

#### 【 0 1 7 6 】

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

#### 【 0 1 7 7 】

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

10

20

30

40

50

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

#### 【0178】

いくつかの実施形態では、コントラスト剤は、注射用組成物の形態で患者に投与される。コントラスト剤の投与方法は、非経口的、つまり、静脈内、動脈内、髄腔内、間質内、または腔内を含みうる。医薬組成物は、他の診断剤または治療剤と同様にヒトをはじめとする哺乳動物に投与可能である。投与される投与量および投与モードは、年齢、体重、性別、患者の病態、および遺伝的因子をはじめとするさまざまな因子に依存するであろう。また、最終的には、さまざまな投与量の実験的決定および続く本明細書に記載のイメージングの後で医療関係者により決定されるであろう。一般的には、診断感度または治療有効性に必要とされる投与量は、約  $0.001 \sim 50,000 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、好ましくは  $0.01 \sim 25.0 \mu\text{g} / \text{kg}$  宿主体重の範囲内であろう。

#### 【実施例】

#### 【0179】

方法。

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

#### 【0180】

NMR。NMRスペクトルは、とくに断りのない限り、25 で  $500 \text{ MHz}$  Var i a n 分光計で記録した。化学シフトは (ppm) 単位で報告する。 $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルでは、内部参照としてジオキサンを使用した場合に  $\text{D}_2\text{O}$  中で記録した  $^{13}\text{C}$  NMR以外は、内部参照として残留溶媒ピークを使用した (Fulmer, Org anometallics 2010, 29, 2176.)<sup>1</sup>。緩和性測定は、Bruker mq60 Minispecを用いて1.41 Tおよび37で行った。縦 ( $T_1$ ) 緩和は、 $0.05 \times T_1$  および  $5 \times T_1$  の範囲内の10個の反転継続時間を用いて反転回復実験により取得した。横 ( $T_2$ ) 緩和は、カール・パーセル・メイブーム・ギルスピンエコー実験を用いて測定した。緩和性 ( $r_{1,2}$ ) は、少なくとも4つの濃度で  $1/T_1$ ,  $2$  対  $[\text{Mn}]$  プロットの傾きから決定した。 $^{17}\text{O}$  の横 ( $T_2$ ) 緩和時間は、 $\text{H}_2^{17}\text{O}$  信号の半値全幅から11.7 Tで取得した (Gale, Carvan, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 18600)。 $^{17}\text{O}$   $T_2$  緩和性 ( $r_2^{\text{O}}$ ) は、ニート  $\text{H}_2\text{O}$  (pH 3) に対する  $1/T_2$  の Mn 付与増加を mM 単位の Mn 濃度で除算することにより計算した。 $0.7 \sim 1.0 \text{ mL}$  NMR サンプルは、 $10 \mu\text{L}$  の  $18\% \text{ H}_2^{17}\text{O}$  で富化した。

#### 【0181】

フィブリン塊の存在下での緩和性。測定は、すでに記載されたように行った (Carvan, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6025)。簡潔に述べると、 $\text{CaCl}_2$  を以下に示される化合物20、トロンビン、およびヒトフィブリノーゲンの溶液に添加し、フィブリン形成トリガーした ( $\text{CaCl}_2$ 、フィブリノーゲン、およびトロンビンの最終濃度は、それぞれ、 $10 \text{ mM}$ 、 $10 \text{ mg/mL}$ 、および  $0.6 \text{ U/mL}$  であった)。得られたフィブリンゲルを測定前に37 で20分間インキュベートした。

#### 【0182】

HPLC法。液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) は、LC/MSDトラップ、ならびに220、254、および280 nmのUV検出によるDaly変換ダイノード検出器を備えたAgilent 1100シリーズ装置を用いて行った。このシステムで用いた方法は、次の通りである。すなわち、(A1) Kromasil C18カラム ( $100 \times 4.6 \text{ mm}$ )、溶出液C:  $90\% \text{ MeCN} / 10\% 10 \text{ mM}$  酢酸アンモニウム、D:  $10 \text{ mM}$  酢酸アンモニウム、14分間にわたるグラジエント  $5\% \text{ C} \rightarrow 95\% \text{ C}$ 、流量

10

20

30

40

50

0.8 mL / 分。逆相半分取精製は、Phenomenex C18またはC5カラム(250×21.8 cm)を用いて220~280 nmのUV検出によりRainin Dyna max HPLCシステムを用いて行った。移動相Aは、0.1% TFAが添加された水であった。移動相Bは、0.1% TFAが添加されたMeCNであった。移動相Cは、50 mM酢酸アンモニウム緩衝液(pH 6.5)であった。移動相Dは、5% 50 mM酢酸アンモニウム緩衝液、pH 6.5と95% MeCNとの混合物であった。精製に用いた方法は次の通りである。すなわち、(P1) 95% A / 5% Bから開始して23分間にわたりBの分率を70%に増加させた。カラムを95% Bで2分間洗浄した後、5% Bまで変化させた。系を5% Bで3分間再平衡化し、(P2) 95% C / 5% Dから開始して23分間にわたりDの分率を70%に増加させた。カラムを95% Dで2分間洗浄した後、5% Bまで変化させた。系を5% Bで3分間再平衡化し、(P3) 95% A / 5% Bから開始して23分間にわたりBの分率を95%に増加させた。カラムを95% Bで2分間洗浄した後、5% Bまで変化させた。系を5% Bで3分間再平衡化し、(P4) 95% C / 5% Dから開始して23分間にわたりDの分率を95%に増加させた。カラムを95% Dで2分間洗浄した後、5% Dまで変化させた。系を5% Bで3分間再平衡化し、(P5) 80% A / 20% Bから開始して23分間にわたりBの分率を95%に増加させた。カラムを95% Bで2分間洗浄した後、5% Bまで変化させた。系を5% Bで3分間再平衡化し、(P6) 95% A / 5% Bから開始して40分間にわたりBの分率を60%に増加させた。カラムを95% Bで2分間洗浄した後、5% Bまで変化させた。系を5% Bで3分間再平衡化し、(P7) 95% C / 5% Dから開始して23分間にわたりDの分率を60%に増加させた。カラムを95% Dで2分間洗浄した後、5% Dまで変化させた。系を5% Dで3分間再平衡化し、(P8) 95% C / 5% Dから開始して40分間にわたりDの分率を60%に増加させた。カラムを95% Dで2分間洗浄した後、5% Dまで変化させた。系を5% Dで3分間再平衡化し、(P9) 95% C / 5% Dから開始して23分間にわたりDの分率を40%に増加させた。カラムを95% Dで2分間洗浄した後、5% Dまで変化させた。系を5% Dで3分間再平衡化した。

#### 【0183】

DD(E)結合アッセイ。プローブの親和性は、以上に記載したDD(E)蛍光偏光変位アッセイを用いて評価した<sup>5</sup>。DD(E)からのテトラメチルローダミン標識ペプチド(TRITC-Tn6)の変位は、対応する蛍光異方性の変化を観測することにより検出した。TRITC-Tn6プローブのK<sub>d</sub>は、すでに記載されたようにDD(E)タンパク質を用いて滴定して得られた蛍光データを当てはめることにより決定した(Caravan, Bioconjugate Chem. 2012, 23, 548)。この実験は、次のアッセイ緩衝剤: トリス塩基(50 mM)、NaCl(100 mM)、CaCl<sub>2</sub>(2 mM)、Triton X-100(0.01%)、pH = 7.8中で、0.1 μMのTRITC-Tn6濃度を用いて、室温で行った。異方性測定は、テトラメチルローダミン(励起535 nm、発光590 nm)に適したフィルターセットを備えたTECAN Infinity F200プロプレートリーダーを用いて行った。

#### 【0184】

組織および血液でのMnの定量。金属濃度は、Agilent 8800-QQQ ICP-MS系を用いて決定した。サンプルはすべて、5%硝酸中の0.1%トリトンX-100で希釈した。定量のために0.1 ppb~200 ppbの範囲内の各金属に対する線形検量線を毎日作成した。

#### 【0185】

アルブミン結合の推定値。測定は、4.5% wt/vのBSA中またはウシ血漿中で150~300 μMキレート金属錯体の範囲内の一連の溶液を用いて行った。150 μLの各溶液をMillipore Ultra Free MC 5 kDaカットオフ濾過槽内に配置し、約10 μLの溶液を遠心分離により押圧して濾過材に通した。各未濾過溶液および濾液のMn含有率はICP-MSにより定量した。アルブミンに結合した[Mn(PyC3A)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>のパーセントは、未濾過溶液と濾液との間のMn濃度の差から

10

20

30

40

50

推定した。

#### 【0186】

頸動脈血栓症のラットモデル。すべての実験は、国立衛生研究所 (National Institutes of Health) の実験動物管理使用ガイド (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) (Guide for the care and use of laboratory animals Bethesda, MD, 1985) に従って行われ、マサチューセッツ総合病院 (Massachusetts General Hospital) の施設動物管理使用委員会 (Institutional Animal Care and Use Committee) により認可された。成体雄ウィスターラット (N = 4、重量 200 ~ 300 g、Charles River Laboratories) を本研究に使用した。動脈血栓症は、血管外壁への 25 % w/v  $AlCl_3$  (水溶液) の適用により誘発した。イソフルラン麻酔下で、右総頸動脈を露出し、 $AlCl_3$  溶液に浸漬された小さい濾紙ストリップを適用した。傷害は、変動を最小限に抑えるための同一の研究者により動脈二分岐に 1 ~ 2 cm 近接させて行った。プローブ注射のために PE - 50 チューブ (Fisher Scientific) を用いて大腿動脈にカテーテルを挿入した。血栓形成の 30 分後、プローブ (化合物 20 またはガドリニウム含有対照化合物 EP - 2104 R のいずれか) を注射した。0.01 mmol / kg プローブ (金属イオン換算で 0.04 mmol / kg) を各ラットに注射した。採血実験では、注射のためにラットの大腿静脈および大腿動脈にカテーテルを挿入し、それぞれでサンプリングした。注射の 2、5、10、15、30、60、および 120 分後、次いで 24 時間後に血液を採取し、ヘパリン処理バイアルに捕集した。捕集直後、血液の一部を 5000 rpm で 10 分間遠心分離し、血漿を分離して秤量し、PBS 緩衝液で 2 倍希釈し、分析 HPLC カラム上に注入した。

#### 【0187】

ラットにおける血栓症の MR イメージング。イメージングは、注文製造の送受信コイルを備えたヒト全身 1.5 T システム (Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) で行った。実験を行っている間、イソフルラン (1 ~ 2 %) を用いて動物を麻酔した。採血およびコントラスト投与のためにそれぞれ大腿静脈および大腿動脈にカテーテルを配置した。最初に、サジタル平面、コロナル平面、およびアキシャル平面で  $T_1$  強調画像を用いて頭頸部を可視化し、続いて、横方向に 3D TOF アンギオグラムを取得した。その次の分子イメージングは、2 つの異なるシーケンス、すなわち、3D  $T_1$  強調グラディエントエコー (GRE) および 2D  $T_1$  強調ダークブラッド高速スピネコー (DB - TSE) を用いてベースラインで行った。すべてのプレコントラストスキャンが終了した後、大腿動脈を介してボラスとして 0.01 mmol / kg のイメージングプローブ (EP - 2104 R または 18 のいずれか) を注射した。ベースラインで使用した分子イメージングシーケンスは、コントラスト送達後に 60 分間繰り返した。次のパラメーターを用いて、TOF アンギオグラムを取得した。3D  $T_1$  強調グラディエントエコーシーケンス、 $TR / TE /$  フリップ角 = 26 ms / 5.75 ms / 25°、面内 FOV = 85 × 85 mm、マトリックス = 320 × 320、58 スライス、スライス厚 = 0.47 mm、ボクセルサイズ = 0.3 × 0.3 × 0.47 mm、1 平均、および取得時間 = 4 : 18 分。分子イメージングのための GRE シーケンスは、TOF アンギオグラムでは同一のパラメーターを有していたが、6 : 34 分のスキャン時間をもたらすより小さい頭足被覆性 (48 スライス) およびより長い  $TR$  (35 ms) を有していた。そのほかに、ヌル流入動脈血に対して下方飽和を行った。DB - TSE は、 $TR / TE$  = 800 ms / 20 ms、面内 FOV = 85 × 85 mm、マトリックス = 320 × 320、11 スライス、スライス厚 = 2 mm、ボクセルサイズ = 0.3 × 0.3 × 2 mm、エコートレイン長 = 11、1 平均、および取得時間 = 4 分で行った。GRE および DB - TSE は、オーバーラップ体積被覆性を有し、アキシャル方向で取得した。画像は、ROI を描画して血餅、対側動脈、および近接筋肉の平均 SI を測定することによ

10

20

30

40

50

り、Matlab (Version R2104a, MathWorks, Natick, MA) で解析した。雑音は、動物外の空气中で測定した信号の標準偏差 (SD) として定量した。SNRは、各組織タイプに対して以上に説明したように計算した。我々はまた、筋肉に対する血餅および対側動脈に関するコントラスト対雑音比:  $CNR = (SI_{tissue} - SI_{adj\ muscle}) / SD_{air}$  を計算した。SNRおよびCNRは、プレコントラスト画像からベースライン ( $SNR_{pre}$  および  $CNR_{pre}$ ) でおおよびコントラスト注射後の種々の時間点 ( $SNR_{post}$  および  $CNR_{post}$ ) で推定した。規格化SNR ( $nSNR$ ) 値は、各時間点でSNRを  $SNR_{pre}$  で除算することにより得た。  $p < 0.05$  を有意であるとみなして、対応のないスチューデントの  $t$  検定を統計解析に使用した。

10

## 【0188】

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

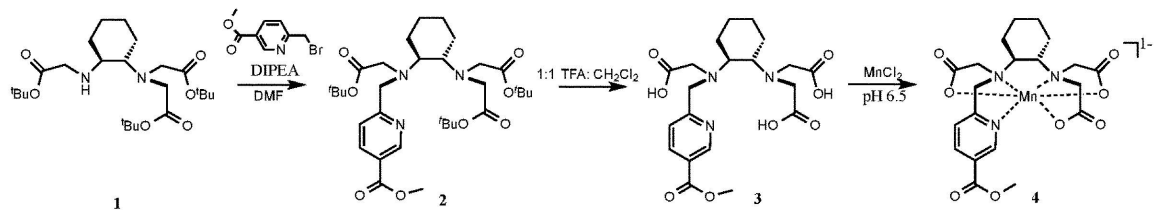
## 【0189】

実施例1 タンパク質結合Mn(II)錯体を形成するキレート化配位子の合成

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

20

## 【化146】



スキーム1

30

## 【0190】

N-((5-メトキシカルボニル)-ピリジン-2-イル)メチル-N,N',N'-trans-1,2-シクロヘキシレンジアミントリ-tert-ブチルアセテート (2)。6-(プロモメチル)-メチルニカチノエート (0.450 g、1.95 mmol) を3 (1.00 g、2.01 mmol)、ヨウ化カリウム (0.243 g、1.46 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.468 g、3.62 mmol) に4 mLのDMF中で撹拌しながら添加した。3時間後、反応系をEt<sub>2</sub>Oで100 mLに希釈し、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (水溶液)、大量の水、およびブラインで洗浄し、その後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、そして濃縮して褐色油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (塩基性アルミナ、ヘキサン: EtOAc、0%~20% EtOAc) により粗生成物を精製し、1.02 g (1.68 mmol、84%) の6を透明着色オイルとして単離した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>、プロチオ溶媒からの) : 9.07 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 3.53-3.30 (m, 6H), 2.73 (br t, 1H), 2.58 (br t, 1H), 2.05 (br m, 2H), 1.69 (br m, 2H), 1.65 (br m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.43 (s, 9H), 1.26-1.09 (m, 4H)。<sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz、CDCl<sub>3</sub>、溶媒からの) : 171.8, 171.7, 166.4, 166.3, 149.9, 137.5, 124.3, 123.7, 80.7, 80.6, 63.7, 62.0, 56.4, 54.

40

50



0, 53.0, 52.4, 28.3, 26.0, 25.9。ESI-MS:  $m/z = 606.4 [M+H]^+$ 、計算値: 606.4。

【0191】

N-((5-メトキシカルボニル)-ピリジン-2-イル)メチル-N,N',N'-trans-1,2-シクロヘキシレンジアミントリアセテート(PyC3A5-メチルエステル)(3)。2(0.390g、0.645mmol)のバッチを5mLの1:1 TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、C18カラムおよび方法P1を用いてRP-HPLCにより精製し、白色固体として3(0.184g、0.421mmol、収率65%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、D<sub>2</sub>O、70、プロチオ溶媒からの): 9.83(brs, 1H), 9.42(brs, 1H), 8.68(brs, 1H), 5.04-4.80(brm, 2H), 4.61(brs, 3H), 4.47-4.27(brm, 6H), 3.98(brs, 1H), 3.74(brs, 1H), 2.86-2.77(brm, 2H), 2.46(brs, 2H), 2.09-2.01(brm, 2H), 1.89(brs, 2H)。<sup>13</sup>C NMR(125.7MHz、CDCl<sub>3</sub>、70): 173.5, 170.7, 165.3(おそらく他の共鳴との同時オーバーレイにより1つのカルボキシレートC=O共鳴が分解されなかった), 157.0, 146.0, 145.0, 128.7, 127.1, (おそらく他の共鳴との同時オーバーレイにより1つのカルボキシレートCH<sub>2</sub>共鳴が分解されなかった) 64.6, 62.9, 54.1, 53.0, 52.4, 24.7, 24.6, 24.5, 24.3。ESI-MS:  $m/z = 438.2 [M+H]^+$ 、計算値: 438.2。

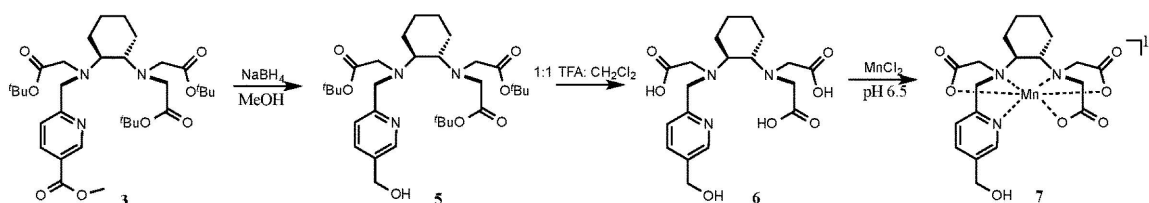
【0192】

Na[Mn(PyC3A-5-メチルエステル)](4)。3(0.182g、0.416mmol)のバッチを10mLのH<sub>2</sub>Oに溶解させ、酢酸アンモニウムを用いてpHを6.5に調整した。MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O(0.066g、0.130mmol)を添加し、pHを6.5に再調整した。C18カラムおよび方法P2を用いてRPLCにより反応混合物を精製し、白色固体として4(0.140g、0.273mmol、収率66%)を得た。ESI-MS:  $m/z = 491.1 [M+2H]^+$ 、計算値: 491.1。

【0193】

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

【化147】



スキーム2

【0194】

N-((5-ヒドロキシメチル)-ピリジン-2-イル)メチル-N,N',N'-trans-1,2-シクロヘキシルエンジアミントリ-tert-ブチルアセテート(5)。2(0.200g、0.331mmol)のバッチを室温で20mLのMeOH中に撹拌導入し、24時間にわたりNaBH<sub>4</sub>(0.562g、14.9mmol)を少しずつ添加した。反応をHPLCによりモニターした。終了時、10mLの水を添加し、反応混合物を減圧濃縮して乾固させた。粗製物5は、さらなる後処理もNMRキャラクタリゼーションも行わずに次の工程に直接移行した。ESI-MS:  $m/z = 578.4 [M+H]$

]<sup>+</sup>、計算値：578.4。

【0195】

N - ( ( 5 - ヒドロキシメチル ) - ピリジン - 2 - イル ) メチル - N , N ' , N ' - t r a n s - 1 , 2 - シクロヘキシレンジアミントリアセテート ( P y C 3 A - 6 - ヒドロキシメチル ) ( 6 ) 。粗製物 5 を 6 m L の 1 : 1 T F A : C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中で 1 6 時間 攪拌した。反応混合物を減圧濃縮してから C 1 8 カラムおよび方法 P 1 を用いて R P - H P L C により精製し、白色固体として 6 ( 0 . 0 3 6 g 、 0 . 0 8 2 m m o l 、 収率 2 7 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H Z 、 D <sup>2</sup> O 、 7 0 °C 、 プロチオ溶媒からの ) : 9 . 3 2 ( b r s , 1 H ) , 9 . 0 7 ( b r s , 1 H ) , 8 . 6 5 ( b r s , 1 H ) , 5 . 4 2 ( b r m , 2 H ) , 4 . 9 2 - 4 . 7 1 ( b r m , 3 H ) , 4 . 4 7 - 4 . 2 7 ( b r m , 3 H ) , 4 . 1 6 - 4 . 0 7 ( b r m , 3 H ) , 3 . 6 1 ( b r s , 1 H ) . 2 . 8 3 - 2 . 7 8 ( b r m , 2 H ) , 2 . 4 6 ( b r s , 2 H ) , 2 . 0 4 ( b r s , 2 H ) , 1 . 8 9 ( b r s , 2 H ) 。 <sup>13</sup> C N M R ( 1 2 5 . 7 M H Z 、 C D C l <sub>3</sub> 、 7 0 °C ) : 1 7 6 . 8 , 1 7 1 . 5 ( おそらく他の共鳴との同時オーバーレイにより 1 つのカルボキシレート C = O 共鳴が分解されなかった ) , 1 5 3 . 7 , 1 4 7 . 7 , 1 6 3 . 0 , 1 6 2 . 4 , 1 2 9 . 6 , 6 7 . 2 , 6 3 . 8 , 6 2 . 4 , ( おそらく他の共鳴との同時オーバーレイにより 1 つのカルボキシレート C H <sub>2</sub> 共鳴が分解されなかった ) , 5 5 . 3 , 5 4 . 3 , 2 6 . 5 , 2 6 . 5 , 2 6 . 4 , 2 6 . 2 。 E S I - M S : m / z = 4 1 0 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>、計算値：410.2。

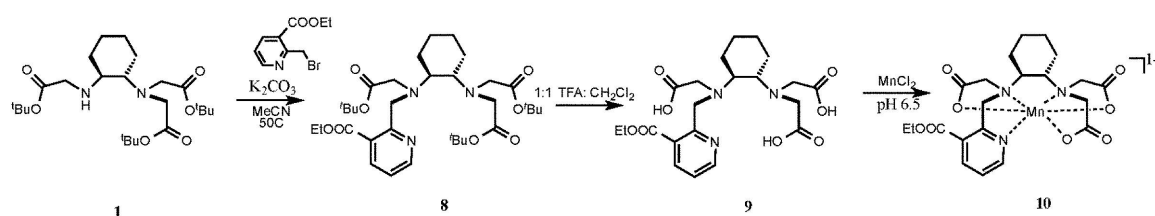
【0196】

N a [ M n ( P y C 3 A - 5 - ヒドロキシメチル ) ] ( 7 ) 。 6 ( 0 . 0 3 6 g 、 0 . 0 8 2 m m o l ) のバッチを 4 m L の H <sub>2</sub> O に溶解させ、酢酸アンモニウムの付加により pH を 6 . 5 に調整した。M n C l <sub>2</sub> · 4 H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 1 4 g 、 0 . 0 7 0 m m o l ) を添加し、pH を 6 . 5 に再調整した。C 1 8 カラムおよび方法 P 2 を用いて反応混合物を精製し、白色固体として 7 ( 0 . 0 4 0 g 、 0 . 0 8 2 m m o l 、 収率 1 0 0 の ) を得た。E S I - M S : m / z = 4 6 3 . 1 [ M + 2 H ] <sup>+</sup>、計算値：463.1。

【0197】

C . N - ( ( 3 - エトキシカルボニル ) - ピリジン - 2 - イル ) メチル - N , N ' , N ' - t r a n s - 1 , 2 - シクロヘキシレンジアミントリアセテート ( P y C 3 A - 3 - エチルエステル ) ( 1 0 ) の合成

【化148】



スキーム3

【0198】

N - ( ( 3 - エトキシカルボニル ) - ピリジン - 2 - イル ) メチル - N , N ' , N ' - t r a n s - 1 , 2 - シクロヘキシレンジアミントリ - t e r t - ブチルアセテート ( 8 ) 。 0 . 0 4 2 g の 1 ( 0 . 0 9 2 m m o l ) のバッチを 5 m L の M e C N 中で 0 . 1 5 2 g のエチル 2 - ( ブロモメチル ) ニコチネート ( 0 . 6 6 1 m m o l ) および 0 . 1 2 0 g の K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 8 . 7 0 m m o l ) と組み合わせ、5 0 °C に 1 時間加熱した。次いで、粗反応混合物を濃縮乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、 3 0 : 7 0 ヘキサン : E t O A c ) により精製した。8 を不純物と共に粗油として単離し、キャラクタリゼーションを行うことなく次の反応に直接移行した。

【0199】

N - ( ( 3 - エトキシカルボニル ) - ピリジン - 2 - イル ) メチル - N , N ' , N ' - t r a n s - 1 , 2 - シクロヘキシレンジアミントリアセテート ( P y C 3 A - 3 - メチルエステル ) ( 9 ) 。 0 . 0 9 2 g ( 0 . 1 4 8 m m o l ) の 8 を 2 m L の T F A に溶解させ、16 時間撹拌した。T F A を減圧除去し、粗製物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中に入れて、減圧濃縮した。C 1 8 カラムおよび方法 P 3 を用いて R P - H P L C により生成物を精製し、24 m g ( 0 . 0 5 3 m m o l 、収率 3 6 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H Z 、 D <sup>2</sup> O 、プロチオ溶媒からの ) : 8 . 6 7 ( d , 1 H ) , 8 . 4 1 ( d , 1 H ) , 7 . 4 7 ( t , 1 H ) , 4 . 9 0 ( b r s , 1 H ) , 4 . 3 3 ( q , 2 H ) , 4 . 1 6 ( d , 1 H ) , 3 . 8 0 - 3 . 3 0 ( m , 6 H ) , 3 . 0 8 ( b r m , 2 H ) , 2 . 2 8 ( b r m , 1 H ) , 2 . 1 1 ( b r m , 1 H ) , 1 . 8 4 ( b r m , 1 H ) , 1 . 7 6 ( b r m , 1 H ) , 1 . 5 7 ( b r m , 1 H ) , 1 . 3 5 ( t , 3 H ) , 1 . 3 5 - 1 . 2 1 ( m , 3 H ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 1 2 5 . 7 M H Z 、 d <sub>6</sub> - D M S O ) : 1 7 4 . 7 , 1 6 9 . 6 , 1 6 6 . 4 , 1 5 4 . 0 , 1 5 2 . 6 , 1 4 4 . 1 , 1 2 6 . 4 , 1 2 4 . 8 , 6 6 . 3 , 6 3 . 2 , 6 1 . 9 , 5 4 . 1 , 5 0 . 4 , 2 6 . 2 , 2 6 . 2 , 1 5 . 9 , 2 5 . 6 , 1 4 . 6 。 E S I - M S : m / z = 4 5 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> 、計算値 : 4 5 2 . 1 。

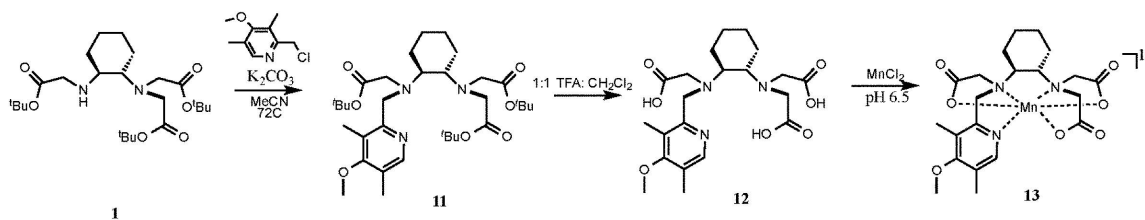
【 0 2 0 0 】

N a [ M n ( P y C 3 A - 3 - エチルエステル ) ] ( 1 0 ) 。 9 ( 0 . 0 2 4 g 、 0 . 0 5 3 m m o l ) のバッチで p H を 6 . 5 に調整した。M n C l <sub>2</sub> · 4 H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 7 6 m m o l ) を 1 . 5 m L の水中で組み合わせ、p H を 6 . 5 に調整した。C 1 8 カラムおよび方法 P 4 を用いて R P - H P L C により反応混合物を精製し、白色固体として 1 0 ( 0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 3 1 m m o l 、収率 5 8 % ) を得た。E S I - M S : m / z = 5 0 5 . 0 [ M + 2 H ] <sup>+</sup> 、計算値 : 5 0 5 . 1 。

【 0 2 0 1 】

D . N - ( ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル ) - ピリジン - 2 - イル ) メチル - N , N ' , N ' - t r a n s - 1 , 2 - シクロヘキシレンジアミントリアセテート ( P y C 3 A - 2 - メトキシ , 3 , 5 - ジメチル ) ( 1 3 ) の合成

【 化 1 4 9 】



スキーム4

【 0 2 0 2 】

N - ( ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル ) - ピリジン - 2 - イル ) メチル - N , N ' , N ' - t r a n s - 1 , 2 - シクロヘキシレンジアミントリ - t e r t - ブチルアセテート ( 1 1 ) 。 1 ( 0 . 1 2 7 g 、 0 . 2 7 8 m m o l ) のバッチを 1 0 m L の M e C N 中で 2 - ( クロロメチル ) - 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン ( 0 . 0 5 2 g 、 0 . 2 8 0 m m o l ) および K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 0 . 1 0 3 、 0 . 7 4 6 m m o l ) と組み合わせ、7 2 に 2 4 時間加熱した。次いで、粗反応混合物は濃縮乾固させた。1 1 を不純物と共に粗油として単離し、キャラクタリゼーションを行うことなく次の反応に直接移行した。

【 0 2 0 3 】

N - ( ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル - N , N ' , N ' - t r a n s - 1 , 2 - シクロヘキシレンジアミントリアセテート ( P y C 3 A - 2 - メトキシ , 3 , 5 - ジメチル ) ( 1 2 ) 。粗製物 1 1 を 1 m L の T F A 中で 1 6 時間撹拌し、次いで濃縮して黄色着色油とし、C 1 8 カラムおよび方法 P 3 を用いて R P - H P L C により精製した。1 2 を白色固体 ( 0 . 0 2 2 g 、 0 . 0 5 0 m m o l 、 1 からの収率 1

8 %)として単離した。ESI-MS:  $m/z = 438.2 [M+H]^+$ 、計算値: 438.2。

#### 【0204】

Na[Mn(PyC3A-4-メトキシ3,5-ジメチル)(13)。12(0.022 g、0.050 mmol)のバッチでpHを6.5に調整した。MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O(0.012 g、0.061 mmol)を1.2 mLの水中で組み合わせ、pHを6.5に調整した。C18カラムおよび方法P4を用いてRP-HPLCにより反応混合物を精製し、白色固体として13(0.021 g、0.041 mmol、収率82%)を得た。ESI-MS:  $m/z = 491.1 [M+2H]^+$ 、計算値: 491.1。

#### 【0205】

N'-(6-メチル)ニカチノイル-, N', N'', N''-trans-1,2-シクロヘキシレンジアミントリ-<sup>t</sup>Buアセテート(14)。水酸化リチウム(0.044 g、1.84 mmol)および2(1.02 g、1.69 mmol)を16 mLの1:1 THF:H<sub>2</sub>O中で組み合わせ、室温で3時間撹拌した。次いで、反応系を濃縮乾固させ、C18カラムおよび方法P5を用いて分取RP-HPLCにより精製した。純生成物を含有する画分をフリーズドライ処理し、白色固体(0.670 g、1.13 mmol、67%)として生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz、D<sup>2</sup>O、プロチオ溶媒からの、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(s)上で撹拌): 9.09(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.07(d, 1H), 3.95(d, 1H), 3.63(d, 1H), 3.28(d, 1H), 3.14-3.06(m, 5H), 2.33(br t, 2H), 1.94(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.43(9H), 1.38(18H), 1.18-0.99(m, 4H)。<sup>13</sup>C NMR(125.7 MHz、CDCl<sub>3</sub>、プロチオ溶媒からの、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(s)上で撹拌): 172.2, 171.9, 170.8, 158.2, 151.1, 138.0, 131.1, 122.9, 81.8, 81.5, 62.1, 59.5, 55.9, 53.0, 52.6, 29.8, 28.1, 28.0, 25.9, 25.7, 25.4, 24.8。ESI-MS:  $m/z = 592.3 [M+H]^+$ 、計算値: 592.4。

#### 【0206】

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

#### 【0207】

N-((5-カルボン酸)ピリジン-2-イル)メチル-N, N', N'-trans-1,2-シクロヘキシレンジアミントリアセテート(PyC3A-5-カルボン酸)(15)。14(0.140 g、0.237 mmol)のバッチを5 mLのTFA中で16時間撹拌し、次いで濃縮し、白色固体のTFA付加物(0.12 g、0.223 mmol、収率94%)として15を得た。ESI-MS:  $m/z = 424.2 [M+H]^+$ 、計算値: 424.2。

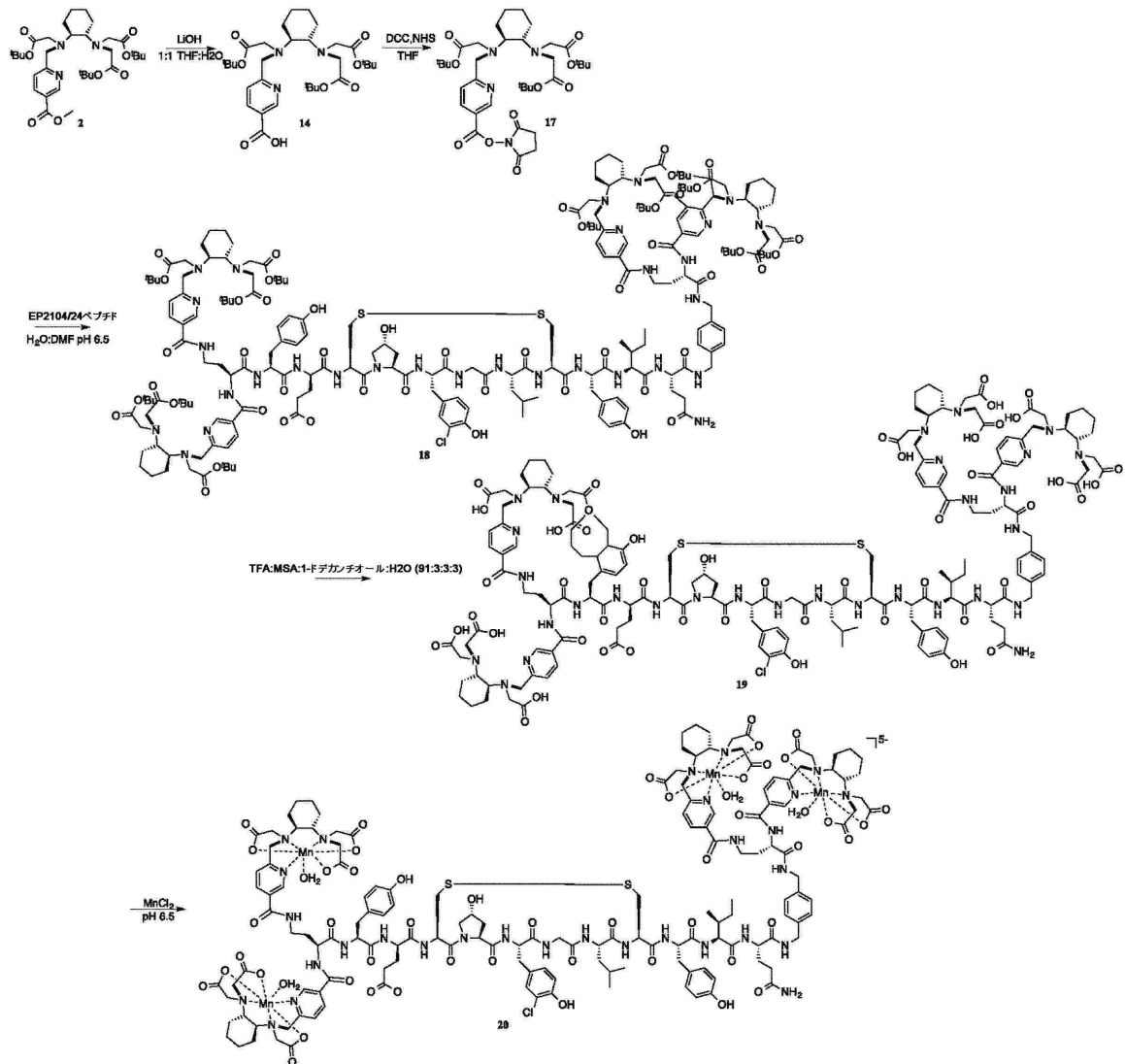
#### 【0208】

Na[Mn(PyC3A-5-カルボン酸)(16)。pH 6.5に調節された15(0.12 g、0.223 mmol)のバッチにMnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O(0.047 g、0.237 mmol)を添加し、pHをpH 6.5に再調整した。方法P7を用いて反応混合物の一部を精製し、純物質15を得た。ESI-MS:  $m/z = 477.0 [M+2H]^+$ 、計算値: 477.1。

#### 【0209】

実施例2 Mn(II)のフィブリン標的化キレート金属錯体の合成

## 【化 1 5 0】



スキーム5

## 【 0 2 1 0 】

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

40

50

同時ピーク), 68.6, 63.9, 62.2, 54.0, 52.8, 49.3, 34.0, 28.2 (2つの同時ピーク), 29.3, 25.9, 25.9 (2つの同時ピーク), 25.8, 25.7。ESI-MS:  $m/z = 689.3 [M+H]^+$ 、計算値: 689.4。

#### 【0211】

<sup>t</sup>Bu保護FBP-CyP3A<sub>4</sub>(18)。油を2 mLのDMF中に取り、2 mLのDMF中で攪拌しながらL-2, 4-ジアミノ-N-ブチルアミド-[Tyr-dGlu-Cys-Hyp-Typ(3-Cl)-Leu-Cys-Ile-Gln(38)ジスルフィド]-1-(4-[ (L-2, 4-ジアミノブチリルアミノ)-メチル]-ベンジルアミド(EP2104/24: 0.211 g、0.123 mmol))および4-ジメチルアミノピリジン(0.016 g、0.131 mmol)に添加した。DIPEAにより反応系をpH 6.5に調整し、室温で攪拌した。16時間攪拌した後、250 mLの飽和NaCl溶液を反応混合物に滴下して白色固体を沈殿させた。C5カラムおよび方法P6を用いてRP-HPLCにより<sup>t</sup>Bu保護FBP-CyP3A<sub>4</sub>を精製した。生成物含有画分をフリーズドライ処理し、白色固体(0.177 g、0.0441 mmol、35%)として生成物を得た。ESI-MS:  $m/z = 1004.0 [M+4H]^{4+}$ 、計算値1004.0。  $m/z = 1338.4 [M+3H]^{3+}$ 、計算値1338.4。  $m/z = 2007.6 [M+2H]^{2+}$ 、計算値2007.6。

10

#### 【0212】

FBP-CyP3A<sub>4</sub>(19)。TFA:メタンスルホン酸:n-ドデカンチオール:水の5 mLの91:3:3:3混合物中で化合物18(0.177 g、44.1 μmol)を90分間攪拌し、その後、50 mLのEt<sub>2</sub>Oで希釈した。綿状白色固体を遠心分離して固体ペレットにし、上澄みをデカントした。Et<sub>2</sub>Oで数回洗浄した後、固体を乾燥させ、白色粉末(0.147 g、44.0 μmol、100%)として純生成物を得た。ESI-MS:  $m/z = 1113.6 [M+3H]^{3+}$ 、計算値1113.8。ESI-MS:  $m/z = 1670.1 [M+2H]^{3+}$ 、計算値1670.2。

20

#### 【0213】

Mn-FBP(20)。19(0.018 g、5.4 μmol)の10 mLの溶液のpHをpH 6.5に調整してMnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O(0.0053 g、27.0 μmol)に添加した。溶液をpH 6.5に再調整し、C5カラムおよび方法P7を用いてRP-HPLCにより精製した。生成物含有画分をフリーズドライ処理し、白色粉末(0.0080 g、2.2 μmol、41%)として純生成物を得た。ESI-MS:  $m/z = 1184.6 [M+8H]^{3+}$ 、計算値1184.4。  $m/z = 1776.4 [M+6H]^{2+}$ 、計算値1776.5。

30

#### 【0214】

実施例3 Mn(II)のコラーゲン標的化キレート金属錯体の合成

<sup>t</sup>Bu保護CBP-PyC3A<sub>4</sub>(21)。DIPEA(ウェットpH試験紙)を用いてpH 9に調整された3 mL DMF/1 mL H<sub>2</sub>O中で攪拌しながらEP-3533ペプチドのバッチ(Caravan, P., Biplab, D., Dumas, S., Epstein, F.H., Helm, P.A., Jacques, V., Koerner, S., Kolodziej, A., Shen, L., Sun, W.-C., Zhang, Z. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 8171を参照されたい)(0.154 g、0.067 mmol)に17(0.280 g、0.407 mmol)を少しずつ添加した。16時間攪拌した後、溶液を100 mLの水で希釈し、フリーズドライ処理し、粗白色残渣を得た。さらなる精製を行うことなく化合物21をその次の工程に移行した。ESI-MS:  $m/z = 1337.0 [M+3H]^{3+}$ 、計算値1337.0。

40

CBP-PyC3A<sub>4</sub>(22)。4 mLの91:3:3:3のTFA:メタンスルホン酸:1-ドデカンチオール:H<sub>2</sub>O中で化合物21を2時間攪拌した。次いで、反応混合物を100 mLの冷Et<sub>2</sub>Oに添加し、生成物を沈殿させた。遠心分離により50 mLのコニカルチューブの底に固体を捕集し、デカンテーションにより分離した。さらなる精製

50

を行うことなく化合物 22 をその次の工程に移行した。ESI-MS :  $m/z = 1168.0 [M + 3H]^3+$ 、計算値 1167.8。

MnCBP (23)。MnCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (0.047 g、0.237 mmol) のバッチを粗製物 22 に添加し、次いで、HPLC により精製して 23 を形成した。ESI-MS :  $m/z = 1221.0 [M + 6H]^3+$ 、計算値 1221.1。

【0215】

実施例 4 Mn(II) の酸化型コラーゲン標的化キレート金属錯体の合成

N - ( (5 - ヒドラジド) - ピリジン - 2 - イル) メチル - N , N' , N' - trans - 1 , 2 - シクロヘキシレンジアミントリアセテート (PyC3A - 5 - ヒドラジド) (24)。17 (0.180 g、0.262 mmol) のバッチおよび tert - ブチルカルバゼート (0.070 g、0.606 mmol) を 5 mL MeOH / 2 mL THF 中で撹拌した。反応混合物の pH を約 9 に調整した (ウェット pH 試験紙)。2 時間撹拌した後、反応混合物を濃縮乾固し、5 mL の 6 M HCl 中に入れた。2 時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して白色固体とし、H<sub>2</sub>O 中に入れた。いずれの固体も濾過により除去した。この反応混合物の小アリコートを取り出し、方法 P7 により精製し、白色粉末として 24 を得た。ESI-MS :  $m/z = 438.2 [M + H]^+$ 、計算値 : 438.2。

【0216】

Na [Mn (PyC3A - 5 - ヒドラジド)] (25)。化合物 25 を in situ で調製した。pH 7.4 のトリス緩衝液 (50 mM) 中の 24 の溶液に MnCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O を滴定添加した。Mn のキレート化は HPLC によりモニターした。ESI-MS :  $m/z = 491.2 [M + 2H]^+$ 、計算値 : 491.1。

【0217】

実施例 5 ペルオキシダーゼ反応性錯体の合成

10

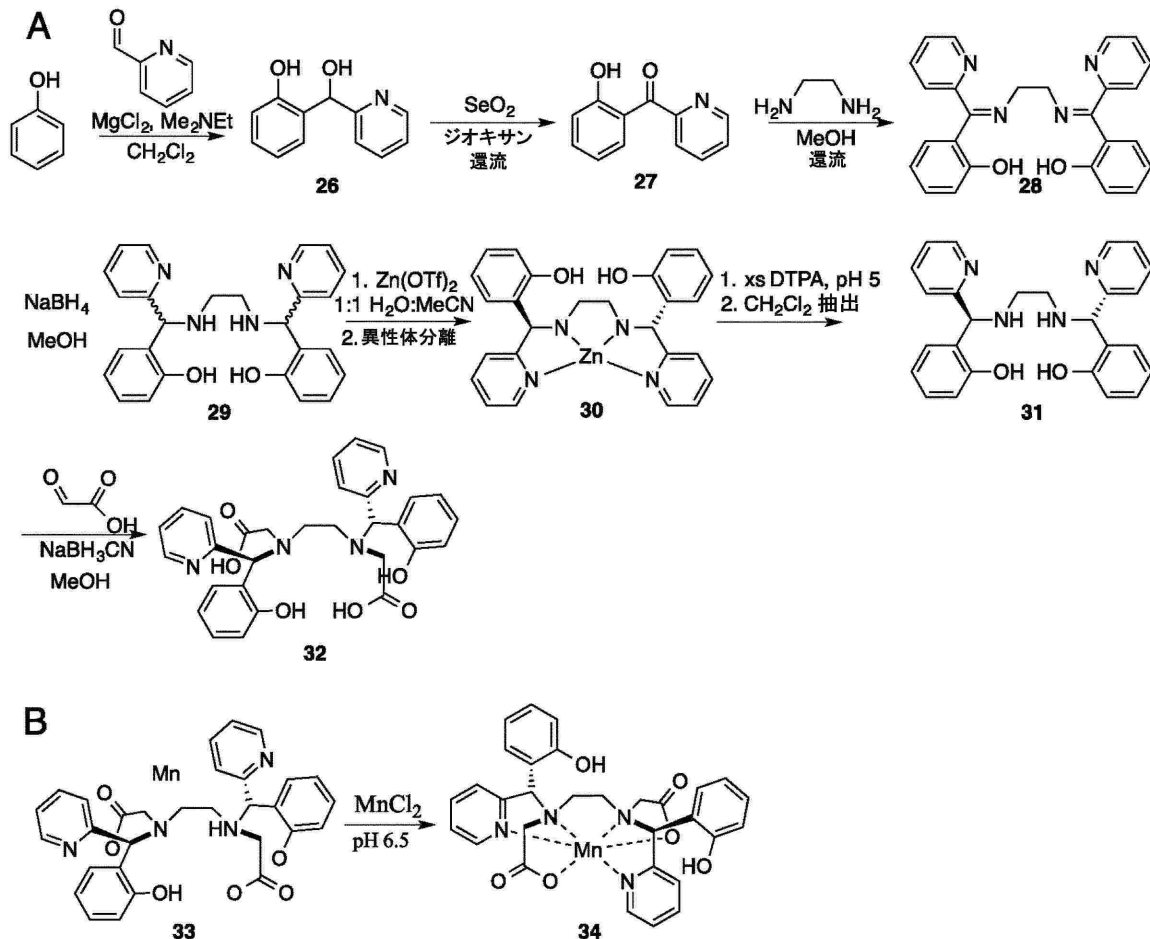
20

30

40

50

## 【化 1 5 1】



スキーム6

## 【 0 2 1 8 】

2 - ((ヒドロキシピリジン - 2 - イル)メチル)フェノール (26)。50 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 10.4 g (111 mmol) のフェノールのバッチを 18.4 g (193 mmol) の塩化マグネシウムおよび 8.42 g (115 mmol) の N, N - ジメチルエチルアミンと共に 30 分間撹拌した。この混合物に 25 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 5.85 g (55.0 mmol) の 2 - ピリジincarboxaldehyde を 3 時間にわたり滴下した。添加終了後、得られた不均一鮮橙色混合物を室温で 72 時間撹拌した。100 mL の  $\text{H}_2\text{O}$  を反応に添加し、混合物を濃  $\text{HCl}$  により pH を 1 に滴定調整し、次いで、濃  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の添加により pH 9 に調整した。有機層を分離し、水性部分を 100 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で再度洗浄した。有機性部分をプールし、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濃縮し、橙色着色シロップを得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : EtOAc、0 ~ 60 % EtOAc) により生成物を精製し、白色固体として 7.08 g (35.2 mmol、収率 64 %) の 26 を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz、 $\text{CDCl}_3$ 、TMS からの) : 8.47 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.96 (s, 1H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz、 $\text{CD}_3\text{Cl}$ 、TMS からの) : 161.7, 155.3, 147.6, 138.2, 129.5, 128.3, 127.0, 123.0, 120.4, 120.2, 118.5, 74.4。ESI - MS :  $m/z$  = 202.0 [M + H]<sup>+</sup>、計算値 : 202.0。

## 【 0 2 1 9 】



2 - ピコロイルフェノール (27)。40 mL のジオキサン中の 1.41 g (7.01 mmol) の 2 - (ヒドロキシ(ピリジン - 2 - イル)メチル)フェノールのバッチに 0.418 g (3.77 mmol) の二酸化セレン(IV)を添加した。混合物を加熱還流し、90 分間撹拌した。次いで、反応系を冷却し、セライトに通して黒色不溶物を濾過除去し、母液を濃縮し、黄緑色油を得た。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン: EtOAc、0 ~ 70 % EtOAc)により油を精製し、1.190 g (0.597 mmol、85.2 %) の鮮黄色油として単離した。

【0220】

2, 2' - ((1Z, 1'Z) - (エタン - 1, 2 - ジイルビス(アザニリリデン))ビス(ピリジン - 2 - イルメタニリリデン)ジフェノール (28)。40 mL の MeOH 中の 0.168 g (2.80 mmol) のエチレンジアミンのバッチに 1.190 g (5.98 mmol) の 27 を添加した。反応系を加熱還流し、30 分間撹拌し、次いで室温に冷却し、16 時間撹拌した。得られた黄色固体を濾過により単離し、減圧乾燥させ、黄色固体として単離された 0.942 g (2.22 mmol、収率 79.6 %) の 28 を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>、TMS からの): 12.36 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (t, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz、CD<sub>3</sub>Cl、TMS からの): 197.3, 163.6, 155.5, 148.4, 137.6, 136.8, 134.5, 126.3, 124.7, 119.3, 119.0, 118.6。ESI-MS: m/z = 200.0 [M+H]<sup>+</sup>、計算値: 200.1。

【0221】

(+/-) (R, R/S, S) 2, 2' - ((エタン - 1, 2 - ジイルビス(アザンジイル))ビス(ピリジン - 2 - イルメチレン)ジフェノール (31)。50 mL の MeOH 中で撹拌しながら 2.90 g (6.87 mmol) の 28 のバッチに 0.758 g (20.0 mmol) のホウ水素化ナトリウムを添加した。黄色から透明ページュ色に漂白された溶液の色として泡立ちが観測された。1 時間後、反応を 10 mL の水でクエンチし、MeOH を減圧除去した。次いで、反応系を各 50 mL の飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> との間で分配させた。層を分離し、水性部分を他の 100 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した。有機性部分をプールし、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮し、2.92 g の黄色油 29 (6.85 mmol、ラセミジアミンへの 100 % 変換) を得た。油を 30 mL MeOH / 10 mL H<sub>2</sub>O 中に取り、2.490 g の Zn(OTf)<sub>2</sub> (6.85 mmol) を添加した。固体酢酸アンモニウムの添加により溶液を pH 6.5 に調整し、16 時間撹拌し、その後、濃縮乾固させた。C18 カラムおよび方法 P7 を用いて RP-HPLC により Zn キレート化 R, R/S, S および R, S/S, R 異性体 (30) を分離した。0.075 mmol (0.154 mmol) R, R/S, S 異性体のバッチを 200 mM ジエチレントリアミン五酢酸に溶解させ、pH を 5.0 に調整した。2 時間撹拌した後、pH を > 8.0 に調整し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 31 を抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、減圧乾燥させ、0.066 g (0.154 mmol) の純生成物を単離した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>、TMS からの): 8.57 (d, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.03 (m, 4H), 6.84 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 2.94 (s, 4H)。

【0222】

ヤヌス HBED / BPED 「JED」 (32)。20 mL の MeOH 中の 0.082 g (0.192 mmol) の 31 のバッチに 1.03 g (12.3 mmol) の NaHCO<sub>3</sub> および 0.889 g (9.66 mmol) のグリオキシル酸一水和物を添加した。0.119 g (1.89 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムのバッチを 8 時間にわたり少しずつ添加した。室温で 16 時間撹拌した後、反応混合物を濃縮乾固させ、C18 カラムおよび調製方法 P8 を用いて RP-HPLC により精製した。純物質 32 を 0.104 g (0.192 mmol、収率 100 %) の白色固体として単離した。ESI-MS:

$m/z = 543.0 [M+H]^+$ 、計算値：543.2。

【0223】

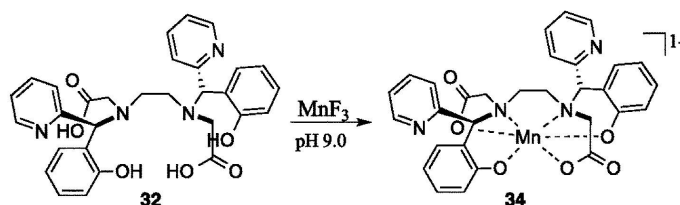
Mn(II) - JED(33)。各4mLのH<sub>2</sub>O：MeCN中で撹拌しながら0.104g(0.192mmol)の32のバッチに0.037g(0.187mmol)のMnCl<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oを添加し、固体酢酸アンモニウムの添加により溶液をpH6.5に調整した。C18カラムおよび方法P7を用いてRP-HPLCにより反応混合物を精製した。0.041g(0.069mmol、収率35.9%)の白色固体として純物質33を単離した。ESI-MS： $m/z = 596.0 [M+H]^+$ 、計算値：596.2。

【0224】

実施例6 チオール反応性錯体の合成

10

【化152】



スキーム7

20

【0225】

Mn(II) - JED(34)。pH9.1の10mLのH<sub>2</sub>O中で撹拌しながら0.053g(0.098mmol)の32のバッチに0.009g(0.080mmol)のMnF<sub>3</sub>を添加し、溶液をpH6.5に調整した。C18カラムおよび方法P9を用いてRP-HPLCにより反応混合物を精製した。0.018mmol(0.029、収率36.3%)の褐色固体として純物質34を単離した。ESI-MS： $m/z = 595.0 [M+2H]^+$ 、計算値：595.1。

【0226】

実施例7 1.41T、37でのタンパク質を標的とするMn(II)錯体の緩和性

キレート金属錯体への親油機能の取込みは、血清中アルブミンなどの血漿中タンパク質への結合を向上させる。この結合は、PBS中で測定されるものと比較してヒト血漿中で測定される緩和性の変化を提供する。ほとんどの場合、緩和性( $r_1$ または $r_2$ )の大きな(40~170%)増加が観測される(表1)。

30

【0227】

40

50

【表 1】

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

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

## 【0228】

実施例 8 18 は可溶性フィブリン分解産物 DD (E) に対して高親和性を有する

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

## 【0229】

実施例 9 20 の Mn は迅速交換内圏水共配位子を有する

迅速交換水共配位子 (交換速度 =  $10^8 \text{ s}^{-1}$ ) の存在は、20 の  $\text{H}_2^{17}\text{O}$  緩和性の温度依存性をモニターすることにより確認された (図 2) (上記方法を参照されたい)。

## 【0230】

実施例 10 20 はフィブリンの存在下で高緩和性を呈する

20 の緩和性値は、1.4 T、37 において pH 7.4 トリス緩衝液、ウシ血漿、4.5 % w t / v BSA、ヒトフィブリノーゲン、およびヒトフィブリンゲル中で記録した (表 2)。18 は、ヒトフィブリノーゲンまたは豊富な血漿中タンパク質と比較してフィブリンゲルの存在下でより大きい緩和性を呈する。

## 【0231】

10

20

30

40

50

【表 2】

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

10

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

## 【0 2 3 2】

実施例 1 1 20 は頸動脈血栓症を検出する

化合物 20 は、高い被視認性を有して動脈血栓の可視化を提供し、そのイメージングは、*ex vivo* 組織学により支持される (図 3)。驚くべきことに、20 は、さらに高い緩和性を有することが知られる Gd 系フィブリンイメージングプローブ EP - 2104 R に等価な血栓 n SNR および血栓対筋肉コントラスト対ノイズ比 (CNR) を提供する (J. Am. Chem. Soc. 2008, 130: 6025) (図 4)。このデータは、MR コントラストを付ける Mn の効力をさらに際立たせる。

20

## 【0 2 3 3】

実施例 1 2 静脈内注射 Mn - FBP は 24 時間で完全に排除される

化合物 20 は、 $22.6 \pm 6.8$  分の半減期で血液からクリアリングされる (図 5)。ベースラインレベルを超える Mn の有意な増加は、腎臓および筋肉でのみ見いだされ、それぞれ、1 グラム当たり注射用量の  $0.37 \pm 0.14$  および  $0.02 \pm 0.02$  パーセントが残留する (表 3)。

## 【0 2 3 4】

30

40

50

【表 3】

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

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

## 【 0 2 3 5 】

実施例 1 3 化合物 3 3 および 3 4 の間の緩和性差は非常に大きく、磁界非依存性である  
化合物 3 3 および 3 4 の緩和性は、水およびヒト血漿で測定した（表 4）。3 3 および 3 4 の酸化状態の切替えで観測された緩和性変化は、条件 A ~ D で、それぞれ、6 6 0 %、9 0 0 %、5 0 0 %、および 4 0 0 % である。

## 【 0 2 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 4】

化合物	r1 (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )			
	水		ヒト血漿	
	1.41 T	11.7 T	1.41 T	11.7 T
33	0.5	0.5	0.9	0.5
34	3.3	2.5	8.1	1.9

10

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

## 【0237】

実施例 14 化合物 33 は 7 倍の緩和性変化を伴ってペルオキシダーゼ酵素により化合物 34 に迅速に変換される

20

PBS 中での化合物 33 の緩和性 (1.41 T、37 ) は、10 U/mL グルコースオキシダーゼ + 8 mM グルコースにより生成された定常状態濃度の過酸化水素の存在下で測定した (図 6)。測定は、ホースラディッシュペルオキシダーゼの不在下または存在下で行った。黒丸および白丸は、それぞれ、ペルオキシダーゼ酵素の不在下および存在下での緩和性を表す。実線は、データへの当てはめを表す。

## 【0238】

図 7 は、1 時間のインキュベーションの後で得られた HPLC トレースを示す。上側トレースの HPLC トレースは、33 のものに対応し、下側トレースは、過酸化水素およびペルオキシダーゼと共に 1 時間インキュベートした後のものに対応する。34 は、形成された唯一の生成物である。

30

## 【0239】

実施例 15 ヒト血漿中では化合物 34 は L - システインの添加により化合物 33 に変換可能である

5 モル当量の L - システインを用いたときと用いないときのヒト血漿中の 34 の時間の関数としての  $r_1$  (1.4 T、37 ) は、それぞれ、黒丸および白丸により表される (図 8)。実線は、データへの当てはめを表す。L - システインの添加は、化合物 34 から化合物 33 への迅速な変換をトリガーしてこれにより  $r_1$  の大きな増加を引き起こす。

## 【0240】

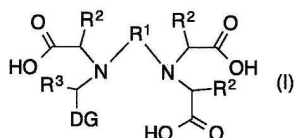
本発明のいくつかの実施形態を説明してきた。しかしながら、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更を加えることは理解されよう。したがって、他の実施形態が以下の特許請求の範囲内にある。

40

本発明の様々な実施形態を以下に示す。

1. 式 (I) :

## 【化 153】



(式中、

50

$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5～10員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル(5～10員ヘテロアリーレン)からなる群から選択され(ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、かつ $R^1$ は、 $R^1$ 上の1, 2または1, 3位を介して隣接窒素に結合され、

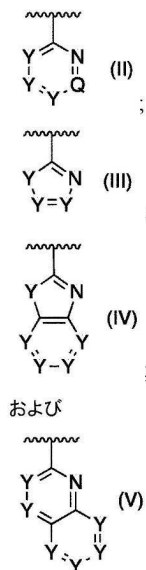
各 $R^2$ および $R^3$ は、H、 $CO_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) $CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NH SO_2R^4$ 、 $CH_2NH SO_2R^4$ 、 $N(OH)C(O)R^4$ 、 $P(R^4)O_2R^5$ 、 $PO_3R^4R^5$ 、および[L] - [TBM]からなる群から独立して選択され、

10

各 $R^4$ および $R^5$ は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および[L] - [TBM]からなる群から独立して選択され(ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、

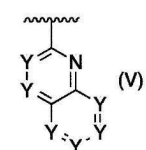
DGは、

【化154】



20

および



30

からなる群または式I VおよびVの任意の構造異性体から選択され、

各Yは、独立して、CH、CZ、N、O、S、または $NR^4$ であり、

Qは、CH、CZ、N、O、S、または $NR^4$ であり、

各Zは、H、OH、 $OR^4$ 、 $CO_2R^4$ 、-( $C_1 \sim C_6$  アルキル) $CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NH SO_2R^4$ 、 $CH_2NH SO_2R^4$ 、 $N(OH)C(O)R^4$ 、 $P(R^4)O_2R^5$ 、 $PO_3R^4R^5$ 、および[L] - [TBM]からなる群から独立して選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、

40

Lは、リンカーであり、

TBMは、標的結合部分であり、かつ

各 $R^X$ は、OH、SH、CN、 $NO_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$

50

アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ シアノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アミノアルキル、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $C_1 \sim 4$ アルキルホスホジエステル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、5～6員ヘテロシクロアルキル、( $C_1 \sim C_4$ アルキル)フェニル、および-[L]-[TBM]からなる群から独立して選択され、

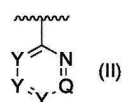
ただし、QがCHまたはCCOOHでありかつすべてのYがCHであるとき、 $R^2$ または $R^3$ の少なくとも1つはHでない)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

10

2. DGが、

【化155】



である、上記1に記載の化合物。

3. QがCHである、上記1または2に記載の化合物。

4. YがCHである、上記1～3のいずれかに記載の化合物。

5. 少なくとも1つのYがCZ(ここで、Zは、 $CO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $OR^4$ からなる群から選択される)である、上記1～4のいずれかに記載の化合物。

20

6. 1つのYがCZ(ここで、Zは、 $CO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $OR^4$ からなる群から選択される)であり、かつ他のYがすべてCHである、上記1～5のいずれかに記載の化合物。

7. 各 $R^4$ がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキル(ここで、アルキルは、1、2、3、または4個のOH基により任意選択的に置換される)である、上記1～6のいずれかに記載の化合物。

8.  $R^2$ および $R^3$ がHである、上記1～7のいずれかに記載の化合物。

9. DGが、

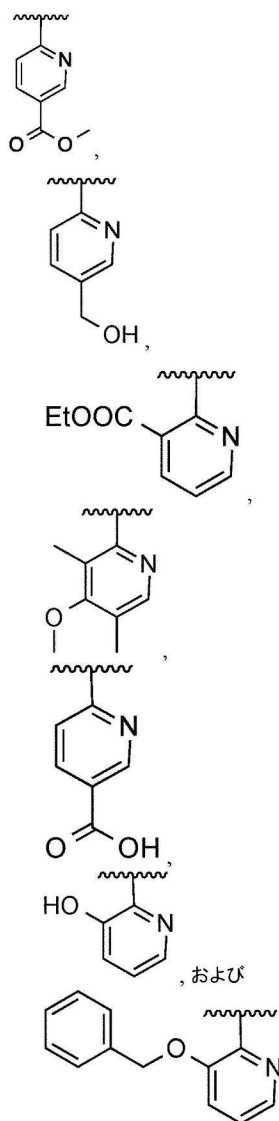
30

40

50



## 【化 1 5 6】



10

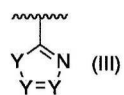
20

30

からなる群から選択される、上記 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

10 . D G が、

## 【化 1 5 7】



である、上記 1 に記載の化合物。

40

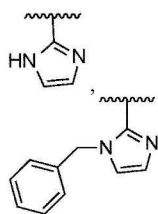
11 . 少なくとも 1 つの Y が N、O、S、または  $\text{NR}^4$  である、上記 10 に記載の化合物

12 . 1 つの Y が  $\text{NR}^4$  でありかつ残りの Y が CH である、上記 10 ~ 11 のいずれかに記載の化合物。

13 . D G が、

50

## 【化 1 5 8】

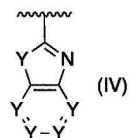


からなる群から選択される、上記 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

1 4 . D G が、

10

## 【化 1 5 9】



である、上記 1 に記載の化合物。

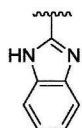
1 5 . 少なくとも 1 つの Y が N、O、S、または  $\text{NR}^4$  である、上記 1 4 に記載の化合物

。 1 6 . 1 つの Y が  $\text{NR}^4$  でありかつ残りの Y が CH である、上記 1 4 または 1 5 に記載の化合物。

20

1 7 . D G が、

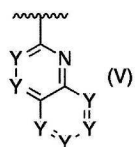
## 【化 1 6 0】



である、上記 1 4 ~ 1 6 のいずれかに記載の化合物。

1 8 . D G が、

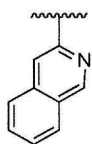
## 【化 1 6 1】



である、上記 1 に記載の化合物。

1 9 . D G が、

## 【化 1 6 2】



である、上記 1 8 に記載の化合物。

2 0 .  $\text{R}^1$  が  $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$  シクロアルキレンである、上記 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の化合物。

2 1 .  $\text{R}^1$  が  $\text{C}_6$  シクロアルキレンである、上記 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の化合物。 2

2 .  $\text{R}^1$  が、

40

50

## 【化 1 6 3】



である、上記 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の化合物。

2 3 .  $R^1$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキレンである、上記 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の化合物。 2 4

.  $R^1$  が  $C_2$  アルキレンである、上記 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の化合物。 2 5 .  $R^1$  が、

## 【化 1 6 4】



10

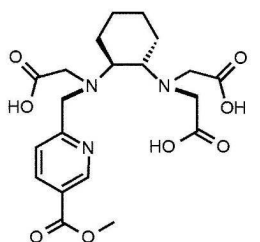
である、上記 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の化合物。

2 6 .  $R^2$  が H である、上記 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の化合物。

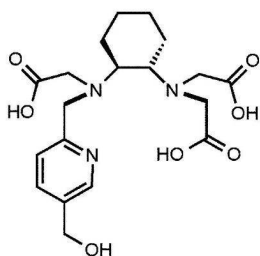
2 7 .  $R^3$  が H である、上記 1 ~ 2 6 のいずれかに記載の化合物。

2 8 . 前記化合物が、

## 【化 1 6 5】



20

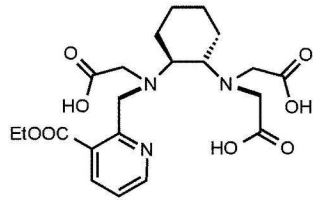
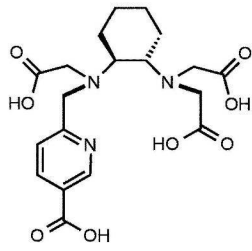


30

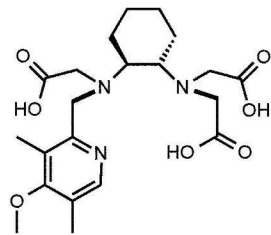
40

50

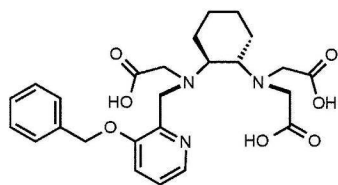
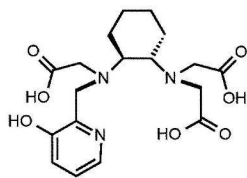
## 【化 1 6 6】



10



20

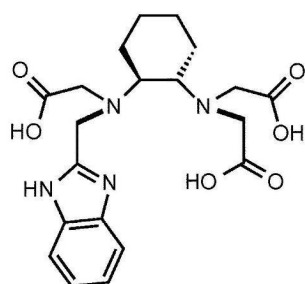
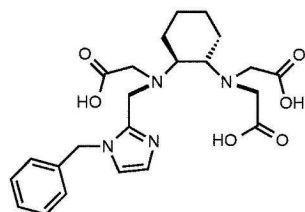


30

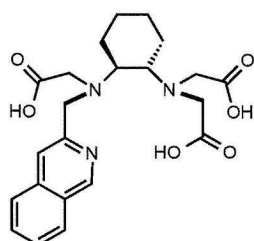
40

50

## 【化 1 6 7】



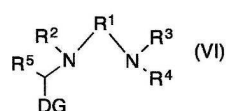
, および



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

29. 式 (VI) :

## 【化 1 6 8】



(式中、

$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5 ~ 10 員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル ( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および ( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル (5 ~ 10 員ヘテロアリーレン) からなる群から選択され (ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、かつ  $R^1$  は、 $R^1$  上の 1, 2 または 1, 3 位を介して隣接窒素に結合され、

$R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、式 :

10

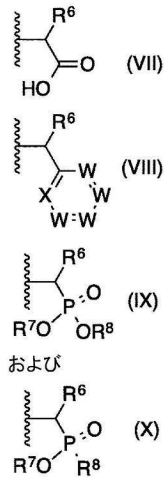
20

30

40

50

## 【化 1 6 9】



10

の化合物の群から独立して選択され、

$\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6 \text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6 \text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6 \text{シクロアルキル}$ 、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10} \text{アリール}$ 、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロシクリル}$ 、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロアリール}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCOR}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}(\text{R}^7)\text{O}_2\text{R}^8$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^7\text{R}^8$ 、および  $[\text{L}] - [\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され、

20

$\text{X}$  は、 $\text{CZ}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、または  $\text{NR}^7$  であり、

各  $\text{W}$  は、独立して、 $\text{CH}$ 、 $\text{CZ}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、または  $\text{NR}^7$  であり、

各  $\text{Z}$  は、独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 6 \text{アルキル})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6 \text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6 \text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6 \text{シクロアルキル}$ 、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10} \text{アリール}$ 、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロシクリル}$ 、 $5 \sim 6 \text{員ヘテロアリール}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCOR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{R}^4)\text{O}_2\text{R}^5$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^4\text{R}^5$ 、および  $[\text{L}] - [\text{TBM}]$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $\text{R}^X$  基により任意選択的に置換される)、

30

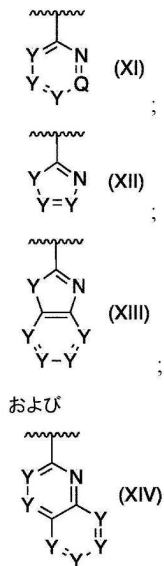
各  $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、および  $[\text{L}] - [\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され (ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択された  $\text{R}^X$  基により任意選択的に置換される)、

$\text{DG}$  は、

40

50

## 【化 1 7 0】



10

からなる群または式X I I I ~ X I Vの任意の構造異性体から選択され、

各Yは、独立して、CH、CZ<sup>1</sup>、N、O、S、またはNR<sup>7</sup>であり、

Qは、独立して、CH、CZ<sup>1</sup>、N、O、S、またはNR<sup>7</sup>であり、

20

各Z<sup>1</sup>は、独立して、H、OH、OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1</sub>~6アルキル)CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、5~6員ヘテロシクリル、5~6員ヘテロアリール、C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>4</sup>、C(O)N(OH)R<sup>4</sup>、C(O)NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、N(OH)C(O)R<sup>4</sup>、P(R<sup>4</sup>)O<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、および-[L]-[TBM]から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択されたR<sup>x</sup>基により任意選択的に置換される)、

Lは、リンカーであり、

30

TBMは、標的結合部分であり、かつ

各R<sup>x</sup>は、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>シアノアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アミノアルキル、ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、C<sub>1</sub>~4アルキルホスホジエステル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、5~6員ヘテロシクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)フェニル、および-[L]-[TBM]からなる群から独立して選択され、

40

ただし、QがCHまたはCCOOHであり、すべてのYがCHであり、かつR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>のすべてが式V I I Iであるとき、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つはHでなく、さらに

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、またはR<sup>4</sup>の1つが式V I I Iであり、かつR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のすべてがHであるとき、式V I I Iの芳香環成分(すなわち、XおよびWを含有する環)は、DGと異ならなければならない)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

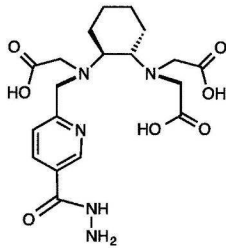
30. R<sup>1</sup>が1, 2-シクロヘキシレンであり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>が式V I I Iであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がHであり、かつDGが式X Iであり、しかも1つのYが[L]-[TBM](ここで、[L]は-C(O)-であり、かつ[TBM]は-NHNH<sub>2</sub>である)

50

である、上記 29 に記載の化合物。

31. 前記化合物が、

【化 171】

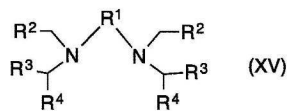


10

またはその薬学的に許容可能な塩である、上記 29 に記載の化合物。

32. 式 (XV) :

【化 172】

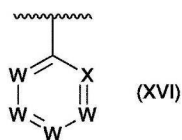


(式中、

$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5 ~ 10 員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル ( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および ( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル (5 ~ 10 員ヘテロアリーレン) からなる群から選択され (ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、かつ  $R^1$  は、 $R^1$  上の 1、2 または 1、3 位を介して隣接窒素に結合され、

各  $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、 $CO_2H$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $CH_2NHCOR^5$ 、 $C(O)N(OH)R^5$ 、 $C(O)NHSO_2R^5$ 、 $CH_2NHSO_2R^5$ 、 $N(OH)C(O)R^5$ 、 $P(R^5)O_2R^6$ 、および  $PO_3R^5R^6$  ならびに式：

【化 173】



の化合物からなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CZ$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR^5$  であり、

各  $W$  は、独立して、 $CH$ 、 $CZ$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR^5$  であり、

各  $Z$  は、独立して、 $H$ 、 $OH$ 、 $OR^4$ 、 $CO_2H$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $CH_2NHCOR^5$ 、 $C(O)N(OH)R^5$ 、 $C(O)NHSO_2R^5$ 、 $CH_2NHSO_2R^5$ 、 $N(OH)C(O)R^5$ 、 $P(R^5)O_2R^6$ 、 $PO_3R^5R^6$ 、および  $-[L] - [TBM]$  から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、

各  $R^5$  および  $R^6$  は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および  $-[L] - [TBM]$  からなる群から独立して選択され (ここで、アルキルは、1、2、3、または 4 個の独立して選択さ

20

30

40

50



れた  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、

L は、リンカーであり、

TBM は、標的結合部分であり、かつ

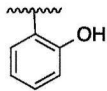
各  $R^X$  は、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> シアノアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アミノアルキル、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルホスホジエステル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)フェニル、および - [L] - [TBM] からなる群から独立して選択される)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

33.  $R^1$  が 1, 2 - エチレンであり、 $R^2$  が COOH であり、 $R^3$  が式 XVI (ここで、X は N でありかつ W はすべて CH である) であり、かつ  $R^4$  が化合物式 XVI から選択される、上記 32 に記載の化合物。

34.  $R^4$  が、

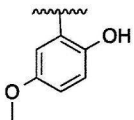
【化 174】



である、上記 33 に記載の化合物。

35.  $R^4$  が、

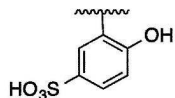
【化 175】



である、上記 33 に記載の化合物。

36.  $R^4$  が、

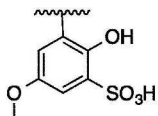
【化 176】



である、上記 33 に記載の化合物。

37.  $R^4$  が、

【化 177】



である、上記 33 に記載の化合物。

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

39.  $R^4$  が、

10

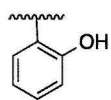
20

30

40

50

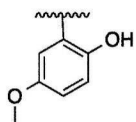
【化 1 7 8】



である、上記 3 8 に記載の化合物。

4 0 . R<sup>4</sup> が、

【化 1 7 9】

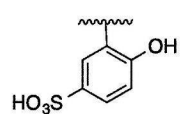


10

である、上記 3 8 に記載の化合物。

4 1 . R<sup>4</sup> が、

【化 1 8 0】

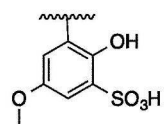


20

である、上記 3 8 に記載の化合物。

4 2 . R<sup>4</sup> が、

【化 1 8 1】



である、上記 3 8 に記載の化合物。

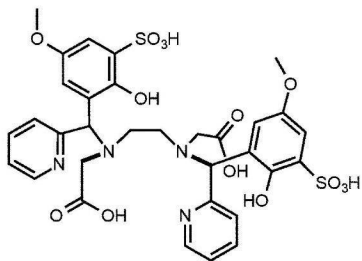
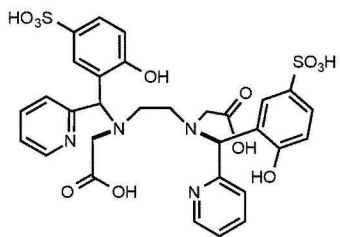
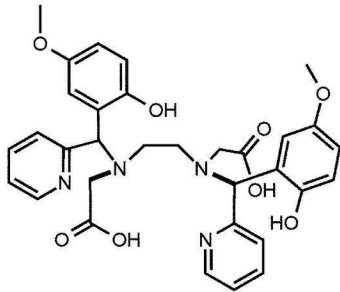
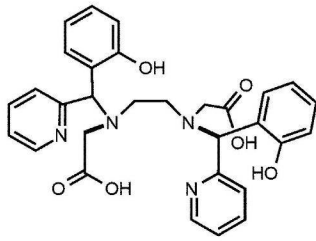
4 3 . 前記化合物が、

30

40

50

## 【化 1 8 2】



10

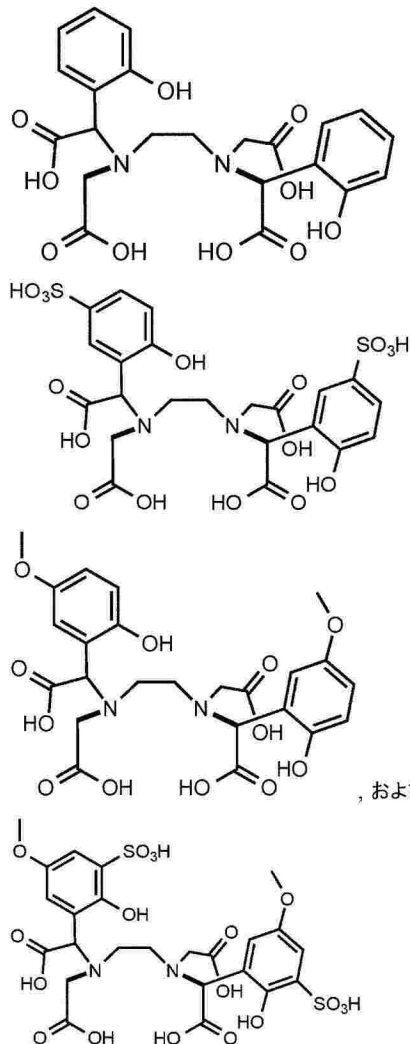
20

30

40

50

## 【化 1 8 3】



10

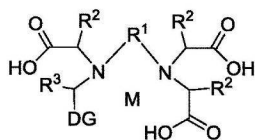
20

30

からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、上記 3 2 に記載の化合物。

4 4 . 式 ( X V I I ) :

## 【化 1 8 4】



40

( 式中、

$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5 ~ 10 員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル ( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および ( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル (5 ~ 10 員ヘテロアリーレン) からなる群から選択され (ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、かつ  $R^1$  は、 $R^1$  上の 1, 2 または 1, 3 位を介して隣接窒素に結合され、

各  $R^2$  および  $R^3$  は、H、 $CO_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$  アルキル)  $CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_4 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C_6 \sim$

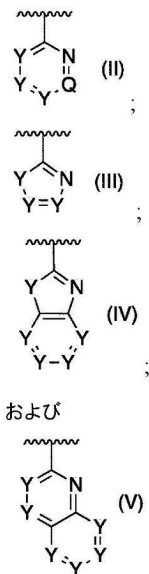
50

$C_{10}$ アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NH SO_2R^4$ 、 $CH_2NH SO_2R^4$ 、 $N(OH)C(O)R^4$ 、 $P(R^4)O_2R^5$ 、 $PO_3R^4R^5$ 、および [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択され、

各  $R^4$  および  $R^5$  は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択され（ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される）、

DGは、

【化185】



からなる群または式 I V および V の任意の構造異性体から選択され、

各 Y は、独立して、CH、CZ、N、O、S、または  $NR^4$  であり、

Q は、CH、CZ、N、O、S、または  $NR^4$  であり、

各 Z は、H、OH、 $OR^4$ 、 $CO_2H$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $CH_2NHCOR^4$ 、 $C(O)N(OH)R^4$ 、 $C(O)NH SO_2R^4$ 、 $CH_2NH SO_2R^4$ 、 $N(OH)C(O)R^4$ 、 $P(R^4)O_2R^5$ 、 $PO_3R^4R^5$ 、および [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択され（ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される）、

L は、リンカーであり、

TBM は、標的結合部分であり、

各  $R^X$  は、OH、SH、CN、 $NO_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ シアノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アミノアルキル、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルホスホジエステル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、5～6員ヘテロシクロアルキル、( $C_1 \sim C_4$ アルキル)フェニル、および [ L ] - [ TBM ] からなる群から独立して選択され、かつ

M は、Gd (III)、Fe (III)、Mn (II)、Mn (III)、Cr (II)

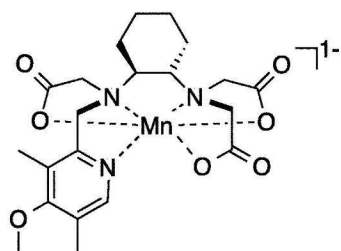
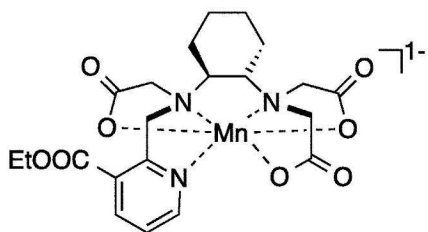
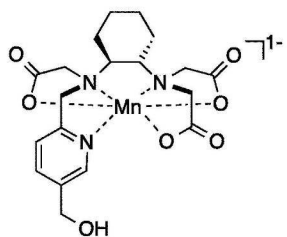
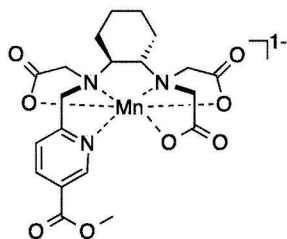
I)、Cu(II)、Cu(III)、Dy(III)、Ho(III)、Er(III)、Pr(III)、Eu(II)、Eu(III)、Nd(III)、La(III)、Lu(III)、Sm(III)、Tb(III)、Tb(IV)、Tm(III)、Y(III)、In(III)、Ga(III)、Tc(III)、Tc(IV)、Tc(V)、Re(III)、Re(IV)、Re(V)、Bi(III)、およびYb(III)からなる群から選択され、

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

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

45. 前記化合物が、

【化186】



10

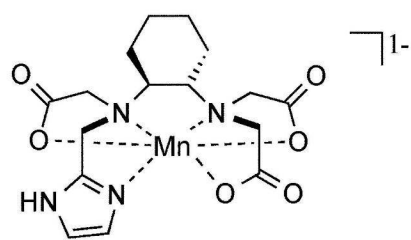
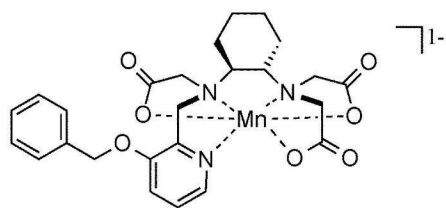
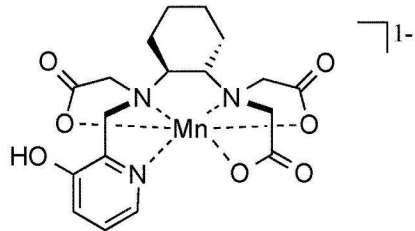
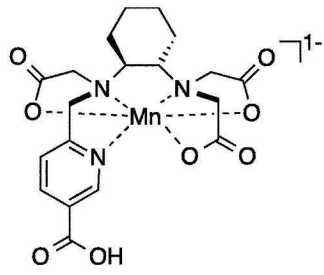
20

30

40

50

【化 1 8 7】



10

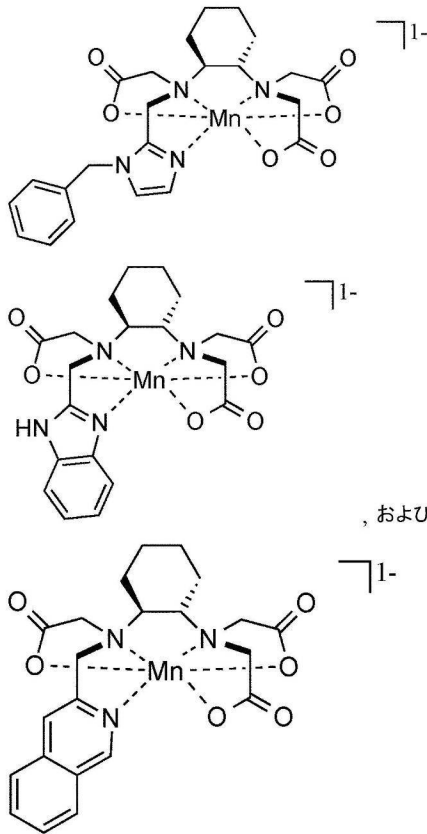
20

30

40

50

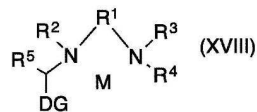
## 【化 1 8 8】



からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、上記 4 4 に記載の化合物。

4 6 . 式 ( X V I I I ) :

## 【化 1 8 9】



( 式中、

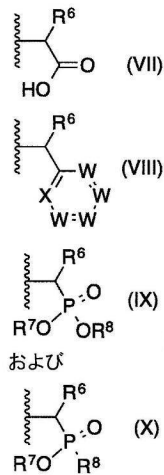
$R^1$  は、 $C_2 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキレン、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン、5 ~ 10 員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル ( $C_6 \sim C_{10}$  アリーレン)、および ( $C_1 \sim C_6$ ) ジアルキル (5 ~ 10 員ヘテロアリーレン) からなる群から選択され (ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された  $R^X$  基により任意選択的に置換される)、かつ  $R^1$  は、 $R^1$  上の 1, 2 または 1, 3 位を介して隣接窒素に結合され、

40

$R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は、式 :



## 【化 1 9 0】



10

の化合物の群から独立して選択され、

$\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCOR}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}(\text{R}^7)\text{O}_2\text{R}^8$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^7\text{R}^8$ 、および  $[\text{L}] - [\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され、

20

$\text{X}$  は、 $\text{CZ}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、もしくは  $\text{S}$  または  $\text{NR}^7$  であり、

各  $\text{W}$  は、独立して、 $\text{CH}$ 、 $\text{CZ}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、または  $\text{NR}^7$  であり、

各  $\text{Z}$  は、独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6 \text{ CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$  アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCOR}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}(\text{R}^7)\text{O}_2\text{R}^8$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^7\text{R}^8$ 、および  $[\text{L}] - [\text{TBM}]$  から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された  $\text{R}^X$  基により任意選択的に置換される)、

30

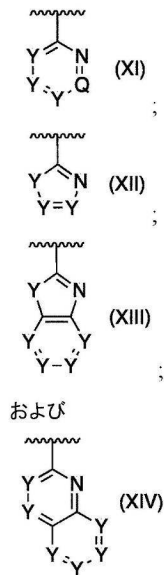
各  $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、および  $[\text{L}] - [\text{TBM}]$  からなる群から独立して選択され(ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択された  $\text{R}^X$  基により任意選択的に置換される)、

$\text{DG}$  は、

40

50

## 【化 1 9 1】



10

からなる群または式 X I I I ~ X I V の任意の構造異性体から選択され、

各 Y は、独立して、CH、CZ<sup>1</sup>、N、O、S、または NR<sup>7</sup> であり、

20

Q は、独立して、CH、CZ<sup>1</sup>、N、O、S、または NR<sup>7</sup> であり、

各 Z<sup>1</sup> は、独立して、H、OH、OR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>H、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>4</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>7</sup>、C(O)N(OH)R<sup>7</sup>、C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、N(OH)C(O)R<sup>7</sup>、P(R<sup>7</sup>)O<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、PO<sub>3</sub>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、および - [L] - [TBM] から選択され (ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または 4 個の独立して選択された R<sup>x</sup> 基により任意選択的に置換される)、

30

L は、リンカーであり、

TBM は、標的結合部分であり、

各 R<sup>x</sup> は、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> シアノアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アミノアルキル、ジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルホスホジエステル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) フェニル、および - [L] - [TBM] からなる群から独立して選択され、かつ

40

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

ただし、Q が CH または CCOOH であり、すべての Y が CH であり、かつ R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> のすべてが式 V I I であるとき、R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> の少なくとも 1 つは H でなく

50

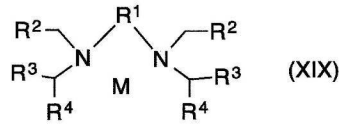
、さらに

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

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

47. 式(XIX)：

【化192】



10

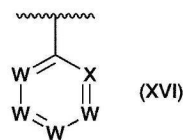
(式中、

$R^1$ は、 $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキレン、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン、5～10員ヘテロアリーレン、( $C_1 \sim C_6$ )ジアルキル( $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン)、および( $C_1 \sim C_6$ )ジアルキル(5～10員ヘテロアリーレン)からなる群から選択され(ここで、アルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、かつ $R^1$ は、 $R^1$ 上の1, 2または1, 3位を介して隣接窒素に結合され、

20

各 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は、 $CO_2H$ 、( $C(O)NR^5R^6$ )、 $CH_2NHCOR^5$ 、 $C(O)N(OH)R^5$ 、 $C(O)NHOSO_2R^5$ 、 $CH_2NHOSO_2R^5$ 、 $N(OH)C(O)R^5$ 、 $P(R^5)O_2R^6$ 、および $PO_3R^5R^6$ ならびに式：

【化193】



の化合物からなる群から独立して選択され、

30

Xは、CZ、N、O、もしくはSまたは $NR^4$ であり、

各Wは、独立して、CH、CZ、N、O、S、または $NR^4$ であり、

各Zは、独立して、H、OH、 $OR^4$ 、 $CO_2H$ 、-( $C_1 \sim C_6$ アルキル) $CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、( $C(O)NR^5R^6$ )、 $CH_2NHCOR^5$ 、 $C(O)N(OH)R^5$ 、 $C(O)NHOSO_2R^5$ 、 $CH_2NHOSO_2R^5$ 、 $N(OH)C(O)R^5$ 、 $P(R^5)O_2R^6$ 、 $PO_3R^5R^6$ 、および-[L]-[TBM]から選択され(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、

40

各 $R^5$ および $R^6$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および-[L]-[TBM]からなる群から独立して選択され(ここで、アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択された $R^X$ 基により任意選択的に置換される)、

Lは、リンカーであり、

TBMは、標的結合部分であり、

各 $R^X$ は、OH、SH、CN、 $NO_2$ 、ハロ、プソイドハロ、アミノ、チオニル、スルフィニル、スルホニル、スルホ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ シアノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アミノアルキル、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)

50

アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミン、ホスフィネート、ホスフィネートエステル、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスホジエステル、 $C_1 \sim 4$ アルキルホスホジエステル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、5～6員ヘテロシクロアルキル、( $C_1 \sim C_4$ アルキル)フェニル、および-[L]-[TBM]からなる群から独立して選択され、かつ

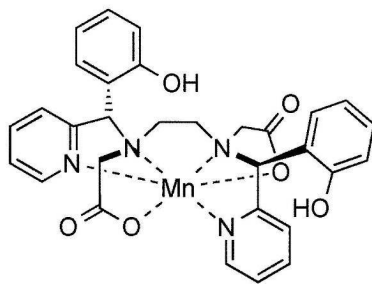
Mは、Gd(III)、Fe(III)、Mn(II)、Mn(III)、Cr(III)、Cu(II)、Cu(III)、Dy(III)、Ho(III)、Er(III)、Pr(III)、Eu(II)、Eu(III)、Nd(III)、La(III)、Lu(III)、Sm(III)、Tb(III)、Tb(IV)、Tm(III)、Y(III)、In(III)、Ga(III)、Tc(III)、Tc(IV)、Tc(V)、Re(III)、Re(IV)、Re(V)、Bi(III)、およびYb(III)からなる群から選択される)

10

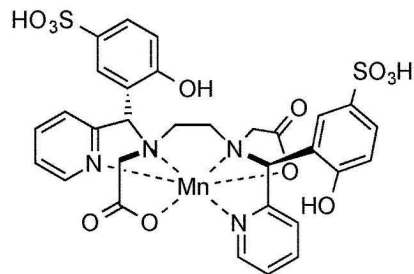
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

48. 前記化合物が、

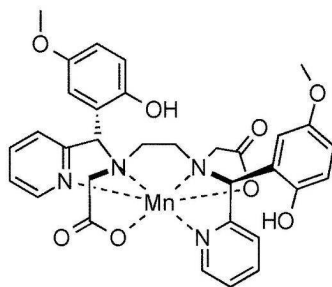
【化194】



20



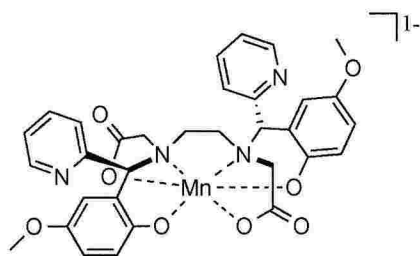
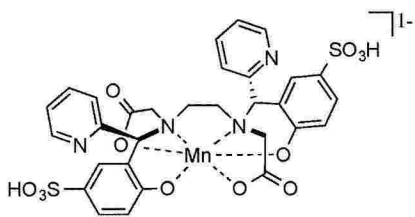
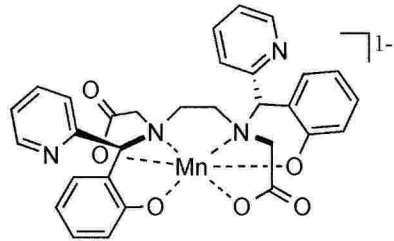
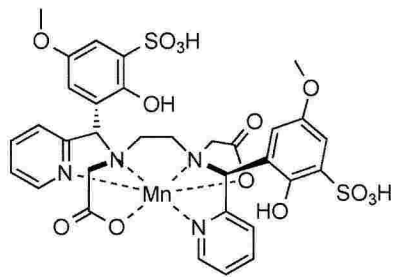
30



40

50

【化 1 9 5】



10

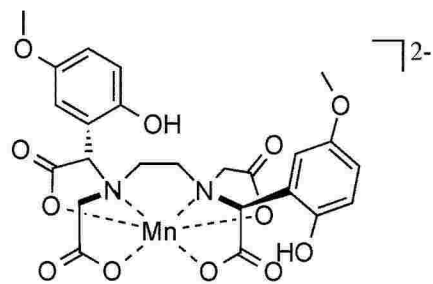
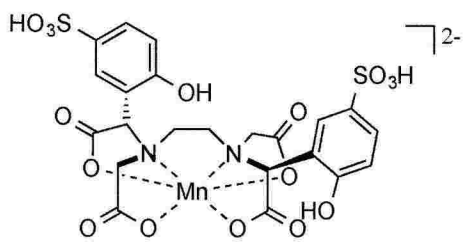
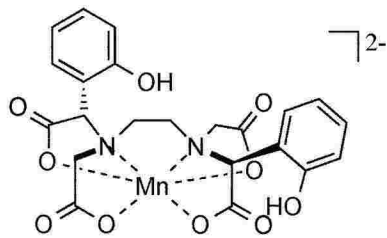
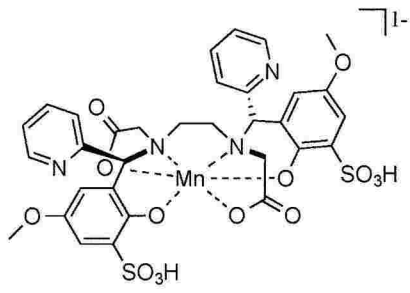
20

30

40

50

【化 1 9 6】



10

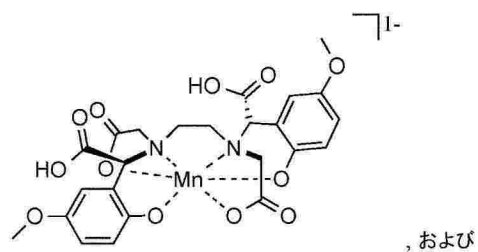
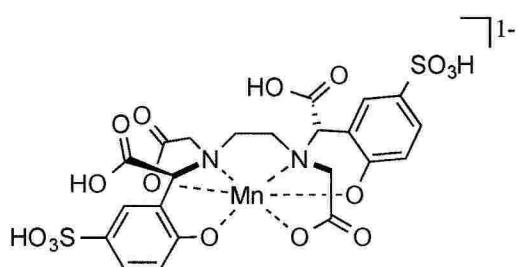
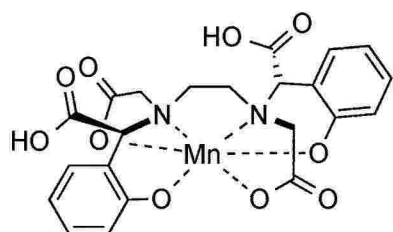
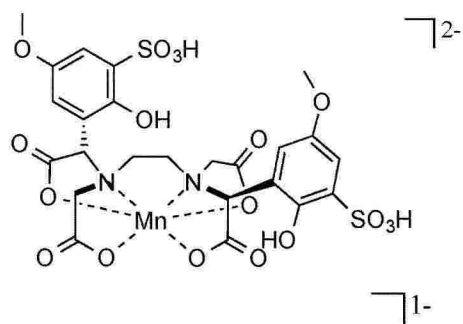
20

30

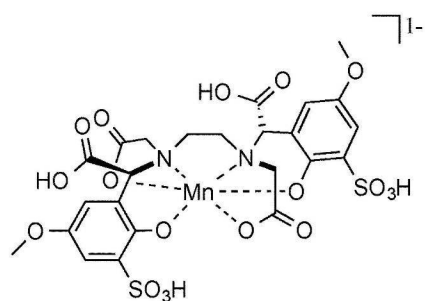
40

50

## 【化 1 9 7】



## 【化 1 9 8】



からなる群またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは任意の対応する立体異性体から選択される、上記 4 7 に記載の化合物。

4 9 . 式 ( A ) :



( 式中、

T B M は、標的結合部分であり、

50

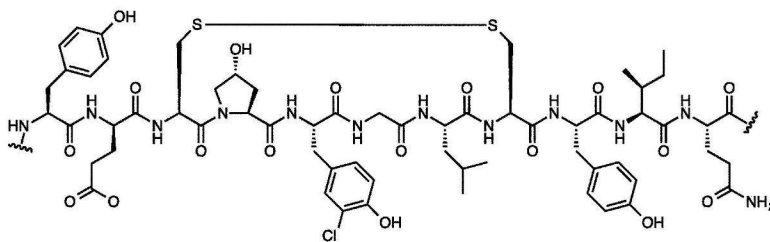
各  $D^1$  は、独立して、上記 44 ~ 48 のいずれかに記載の金属キレートであり、  
 各  $D^2$  は、独立して、上記 44 ~ 48 のいずれかに記載の金属キレートであり、  
 $L^1$  は、リンカーであり、  
 $L^2$  は、リンカーであり、  
 $a$  は、0 ~ 4 の整数であり、  
 $b$  は、0 または 1 であり、  
 ただし、 $a$  が 0 のとき  $b$  は 0 であり、  
 $c$  は、0 または 1 であり、  
 $d$  は、0 ~ 4 の整数であり、  
 ただし、 $d$  が 0 のとき  $c$  は 0 であり、  
 $a$  および  $d$  の少なくとも 1 つは、1 ~ 4 の整数である )

10

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

50 . [ T B M ] が、

【化 199】

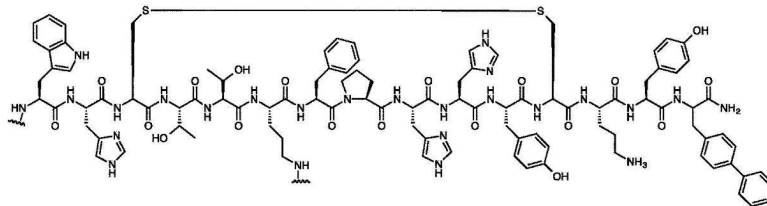


20

である、上記 49 に記載の化合物。

51 . [ T B M ] が、

【化 200】



30

である、上記 49 に記載の化合物。

52 .  $D^1$  および  $D^2$  が上記 1 に記載の化合物 (ただし、 $R^1$  は 1, 2 - シクロヘキシレンであり、 $R^2$  は H であり、 $R^3$  は H であり、 $DG$  は式 I I であり、 $Q$  は CH であり、 $Q$  の位の Y は C - [ L ] - T B M でありかつ他の Y はすべて CH であり、かつ L は - C ( O ) - である) である、上記 49 に記載の化合物。

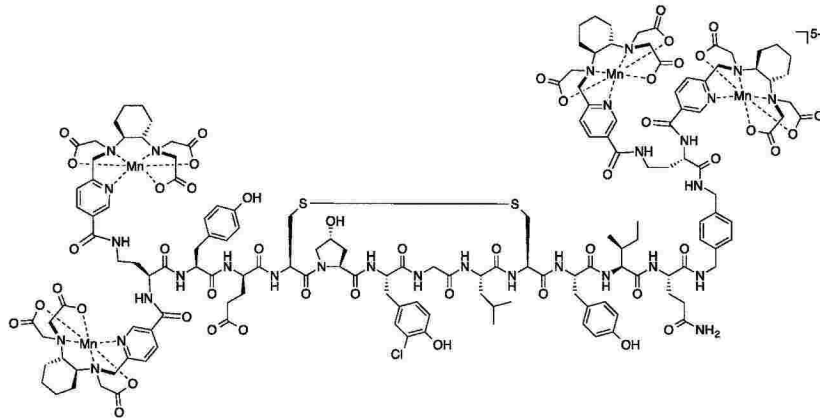
53 . 前記化合物が、

40

50

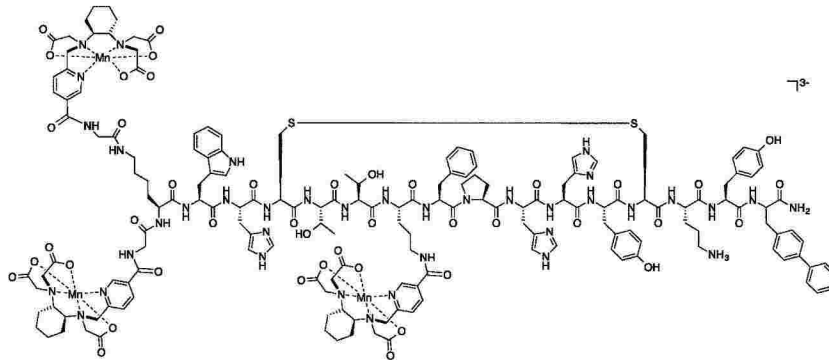


## 【化 2 0 1】



10

および



20

からなる群から選択される、上記 4 9 に記載の化合物。

5 4 . 患者の磁気共鳴 ( M R ) イメージングを行う方法であって、

a ) 有効量の上記 4 4 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記患者に投与する工程と、

b ) 前記患者の M R 画像を取得する工程と、

を含む方法。

30

5 5 . 患者において腫瘍のイメージングを行う方法であって、

a ) 有効量の上記 4 4 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記患者に投与する工程と、

b ) 前記患者において腫瘍の M R 画像を取得する工程と、

を含む方法。

5 6 . 患者において血餅のイメージングを行う方法であって、

a ) 有効量の上記 4 4 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記患者に投与する工程と、

b ) 前記患者において血餅の M R 画像を取得する工程と、

を含む方法。

5 7 . 患者において脳病変のイメージングを行う方法であって、

a ) 有効量の上記 4 4 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記患者に投与する工程と、

b ) 前記患者において脳病変の M R 画像を取得する工程と、

を含む方法。

40

5 8 . 患者において破綻した血液脳関門の存在または不在を検出する方法であって、

a ) 有効量の上記 4 4 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物 (ただし、M は M n ( I I ) である) を前記患者に投与する工程と、

b ) 前記患者の脳の第 1 の M R 画像を取得する工程と、

c ) 前記患者の脳の第 2 の M R 画像を取得する工程と、

d ) 前記画像を比較する工程と、

を含む方法。

5 9 . 患者において動脈狭窄の存在または不在を検出する方法であって、

50

a) 有効量の上記 4 4 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物（ただし、M は Mn ( I I ) である）を前記患者に投与する工程と、  
 b) 患者の動脈の第 1 の M R 画像を取得する工程と、  
 c) 化合物の注射直後の患者の動脈の第 2 の M R 画像を取得する工程と、  
 d) 前記画像を比較する工程と、  
 を含む方法。

【図面】

【図 1】

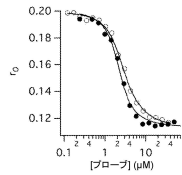
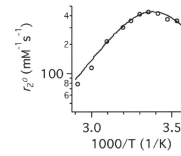


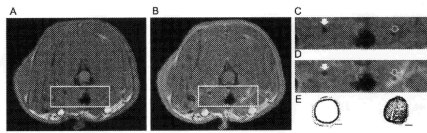
図 1

【図 2】



10

【図 3】



【図 4】

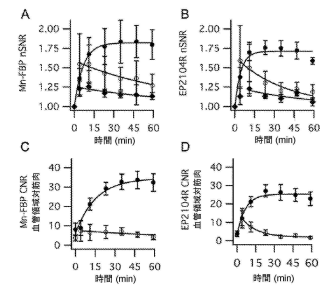


図 4

20

30

40

50

【 図 5 】

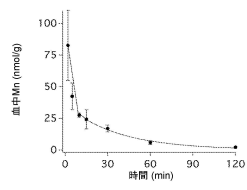


図 5

【 図 6 】

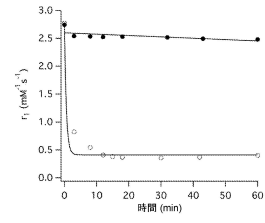


図 6

10

【 図 7 】

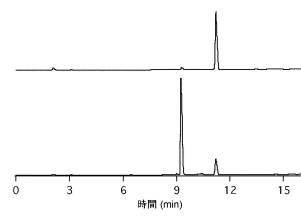


図 7

【 図 8 】

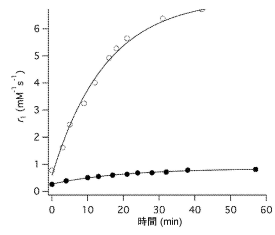


図 8

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 K	49/10	(2006.01)	A 6 1 K	49/10
A 6 1 K	49/14	(2006.01)	A 6 1 K	49/14
C 0 7 D	213/38	(2006.01)	C 0 7 D	213/38
C 0 7 D	213/68	(2006.01)	C 0 7 D	213/68
C 0 7 D	213/80	(2006.01)	C 0 7 D	213/80
C 0 7 D	213/87	(2006.01)	C 0 7 D	213/87
C 0 7 F	13/00	(2006.01)	C 0 7 F	13/00

A

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/356,732

(32)優先日 平成28年6月30日(2016.6.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 キャラヴァン, ピーター

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 0 , ケンブリッジ, ユニット 1 , ウォルデン ス  
トリート 1 5 1

合議体

審判長 木村 敏康

審判官 齋藤 恵

審判官 富永 保

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 0 4 4 9 1 6 ( W O , A 1 )

特表 2 0 0 3 - 5 2 5 2 8 2 ( J P , A )

特開平 0 4 - 3 3 7 7 2 9 ( J P , A )

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C07D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )