

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年4月11日(2013.4.11)

【公表番号】特表2011-519348(P2011-519348A)

【公表日】平成23年7月7日(2011.7.7)

【年通号数】公開・登録公報2011-027

【出願番号】特願2010-550892(P2010-550892)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04	(2006.01)
A 61 K 49/00	(2006.01)
G 01 N 33/58	(2006.01)
G 01 N 33/533	(2006.01)
G 01 N 33/534	(2006.01)
G 01 N 21/64	(2006.01)
C 07 K 7/06	(2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04	1 1 4 A
C 07 D 471/04	C S P
A 61 K 49/00	Z N A A
G 01 N 33/58	Z
G 01 N 33/533	
G 01 N 33/534	
G 01 N 21/64	F
C 07 K 7/06	

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月13日(2012.3.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

本発明は、特定のインテグリン、特に、 $\alpha_1 \beta_3$  インテグリンを選択的に標的および結合し、in vitro および in vivo における多岐にわたる用途で使用可能な作用剤を提供するものである。また、本発明は、MRI または集学的造影剤（たとえば、光学イメージングおよび磁気共鳴映像法）として使用可能な蛍光特性および / または磁気特性（たとえば、常磁性または超常磁性）を持ち得るインテグリン標的化剤を提供するものである。また、本発明は、独立および組み合わせで、ともに放射性医薬品、核造影剤または集学的造影剤（たとえば、光学イメージングおよび核イメージング）として使用可能な診断用および / または治療用放射性金属を、単独または他の造影剤に加えて含み得るインテグリン標的化剤を提供するものである。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

(a) アルキルがアリール部分またはヘテロアリール部分で置換された、アルキル置換テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン部分を含むインテグリン標的化部分 (ITM) と、

(b) 任意にリンカー (L) 部分によって、インテグリン標的化部分と化学結合されたレポーターと、

を含む、インテグリン標的化剤。

(項目2)

作用剤が、各タイミングレポーターと化学結合された複数のインテグリン標的化部分を含む、項目1に記載の作用剤。

(項目3)

各タイミングレポーターと化学結合された1つ乃至5つのインテグリン標的化部分を含む、項目1に記載の作用剤。

(項目4)

各タイミングレポーターと化学結合された2つ乃至5つの標的化部分を含む、項目3に記載の作用剤。

(項目5)

レポーターが、フルオロフォア、蛍光色素、光学レポーター、磁気レポーター、放射標識、X線レポーター、超音波イメージングレポーターまたはナノ粒子レポーターである、項目1～4のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目6)

アルキルが、置換または未置換の単環または二環ヘテロアリール部分で置換されている、項目1～5のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目7)

インテグリン標的化部分、レポーターまたは任意のリンカーと化学結合された生物学的修飾物質をさらに含む、項目1～6のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目8)

式Iで表されるインテグリン標的化剤であって、

((ITM-L)<sub>m</sub>-L<sub>n</sub>-IR<sub>q</sub>)-BM<sub>g</sub> (I)

式中、

ITMは、置換テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン部分を含むインテグリン標的化部分を表し、

Lは、それぞれについて独立に、結合またはリンカー部分を表し、

IRは、イメージングレポーターを表し、

mは1～500の整数を表し、nは0～500の整数を表し、qは1～500の整数を表し、gは0～500の整数を表し、

BMは、生物学的修飾物質を表す、インテグリン標的化剤。

(項目9)

mが1～5の整数であり、nが0～5の整数であり、qが1～4の整数であり、gが0～3の整数である、項目8に記載の作用剤。

(項目10)

nが0であり、gが0である、項目8または9に記載の作用剤。

(項目11)

qが1である、項目8～10のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目12)

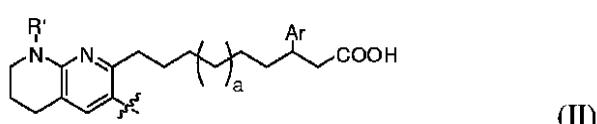
mが2である、項目8～11のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目13)

mが1である、項目8～11のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目14)

ITMが式II

【化33】

(式中、Arはアリールまたはヘテロアリールを表し、

R' は H またはアルキルであり、

a は、0、1、2 または 3 から選択される整数を表す)

およびその塩で表される、項目 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 15)

Ar が、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から各々独立に選択される 1、2 または 3 つの部分で置換されていてもよい单環または二環のヘテロアリールである、項目 14 に記載の作用剤。

(項目 16)

Ar が、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から各々独立に選択される 1、2 または 3 つの部分で置換されていてもよい单環または二環のアリールである、項目 14 に記載の作用剤。

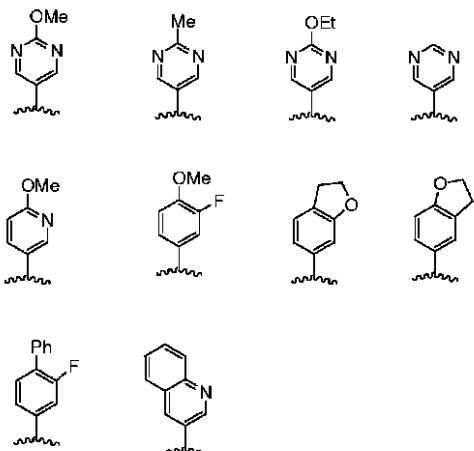
(項目 17)

R' が H である、項目 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 18)

Ar が、

**【化 34】**



からなる群から選択される、項目 14 または 17 に記載の作用剤。

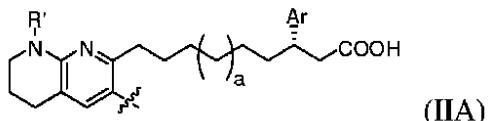
(項目 19)

a が 1 である、項目 14 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 20)

ITM が式 II A で表され、

**【化 35】**

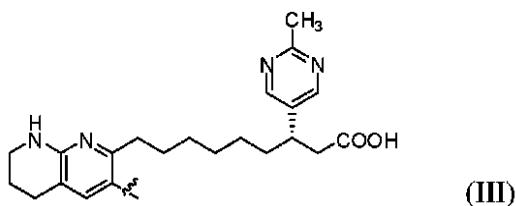


式中、Ar、R' および a は上記式 II において定義したとおりである、項目 8 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

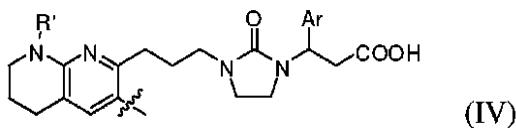
(項目 21)

ITM が式 III I

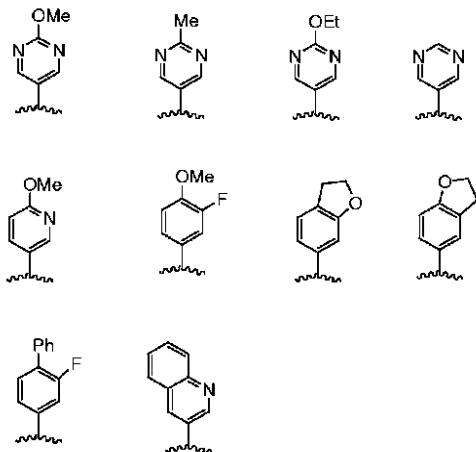
【化36】

およびその塩で表される、項目1～20のいずれか1項に記載の作用剤。(項目22)ITMが式IV

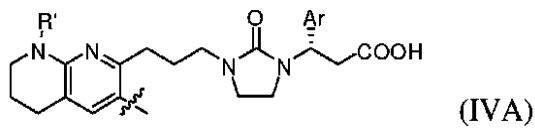
【化37】

(式中、Arはアリールまたはヘテロアリールであり、R'はHまたはアルキルである)およびその塩で表される、項目1～13のいずれか1項に記載の作用剤。(項目23)Arが、

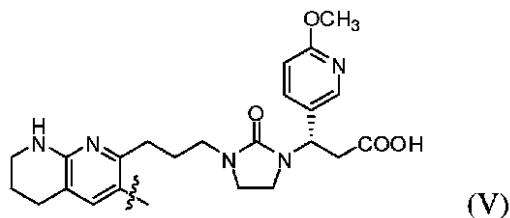
【化38】

からなる群から選択される、項目22に記載の作用剤。(項目24)ITMが式IVAで表され、

【化39】

式中、Arは式IVに記載したように定義される、項目22または23に記載の作用剤。(項目25)ITMが式V

## 【化40】



で表される化合物およびその塩である、項目1～13のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目26)

レポーターまたはIRが、遠赤または近赤外線蛍光色素である、項目1～25のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目27)

レポーターまたはIRがカルボシアニン蛍光色素である、項目1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

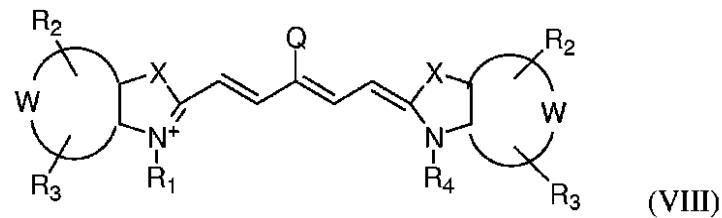
(項目28)

レポーターまたはIRがインドシアニン蛍光色素である、項目1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目29)

レポーターまたはIRが式VIII

## 【化41】



またはその塩で表され、式中、

Xはそれについて独立に、 $C(CH_2Y_1)(CH_2Y_2)$ 、O、SおよびSeからなる群から選択され、

$Y_1$ および $Y_2$ は独立に、H、 $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基(-OR\*、 $N(R^*)_2$ または-SR\*で置換されていてもよい)からなる群から選択され、式中、R\*はHまたはアルキルであり、

Wは、ベンゾ縮合環、ナフト縮合環またはピリド縮合環を表し、

$R_1$ は、 $(CH_2)_xCH_3$ 、 $(CH_2)_ySO_3^-$ および $(CH_2)_ySO_3H$ からなる群から選択され、式中、xは0～6から選択される整数であり、yは2～6から選択される整数であり、

$R_4$ は、 $(CH_2)_xCH_3$ 、 $(CH_2)_ySO_3^-$ および $(CH_2)_nSO_3H$ からなる群から選択され、式中、xは0～6から選択される整数であり、yは2～6から選択される整数であり、

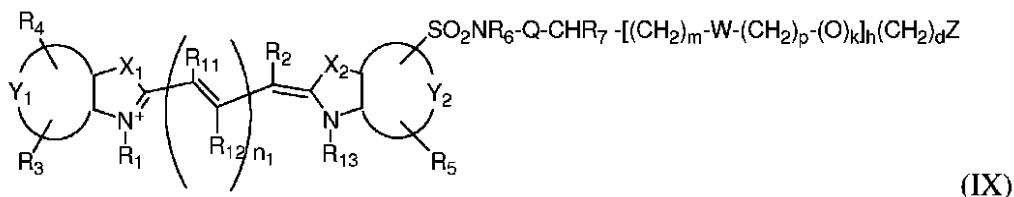
$R_2$ および $R_3$ は各々、それについて独立に、H、カルボキシレート、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミン、アミド、スルホニアミド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルホン酸部分およびスルホネート部分からなる群から選択され、

Qは、カルボキシル基で置換されたヘテロアリール環またはカルボニル基で置換された6員環のヘテロアリール環からなる群から選択される、項目1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目30)

レポーターまたはIRが、式IX

## 【化42】



で表される蛍光色素またはその塩であり、式中、

X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> は各々、それぞれについて独立に、C ( C H<sub>2</sub> K<sub>1</sub> ) ( C H<sub>2</sub> K<sub>2</sub> ) 、 O 、 S および S e からなる群から選択され、

K<sub>1</sub> および K<sub>2</sub> は、H 、 - O R \* 、 N ( R \* ) , または - S R \* で置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 脂肪族基からなる群から独立に選択されるか、あるいは、K<sub>1</sub> および K<sub>2</sub> が一緒になって、置換または未置換の炭素環または複素環の一部を形成し、式中、R \* は H またはアルキルであり、

Y<sub>1</sub> および Y<sub>2</sub> は各々独立に、ベンゾ縮合環、ナフタ縮合環またはピリド縮合環であり、

n<sub>1</sub> は、1 、 2 または 3 であり、

R<sub>2</sub> 、 R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は、H 、 F 、 Br 、 Cl 、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、アリールオキシ、窒素含有複素環、窒素含有芳香族複素環、スルホネート、イミニウムイオンからなる群から独立に選択されるか、あるいは、隣接する任意の 2 つの R<sub>12</sub> 置換基と R<sub>11</sub> 置換基または R<sub>2</sub> 置換基と R<sub>11</sub> 置換基が、組み合わせで、4員環、5員環または6員環の置換または未置換の炭素環式環、置換または未置換の非芳香族炭素環式環または置換または未置換の炭素環式アリール環を形成し、炭素環式環は各々独立に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ハロゲンまたは O R \* または S R \* で 1 回以上置換されていてもよい、

R<sub>1</sub> および R<sub>13</sub> は、x が 0 ~ 6 から選択される整数の場合は ( C H<sub>2</sub> )<sub>x</sub> C H<sub>3</sub> であるか、n が 2 ~ 6 から選択される整数の場合は R<sub>1</sub> および R<sub>13</sub> が独立に ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> S O<sub>3</sub><sup>-</sup> または ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> S O<sub>3</sub> H であり、

R<sub>3</sub> 、 R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、H 、カルボキシレート、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミン、アミド、スルホニアミド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルホン酸部分およびスルホネート部分からなる群から独立に選択され、

Q は、存在しないか、カルボニル部分または置換または未置換の C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基から選択される（この場合、アルキル基のメチレン基のうちの 0 ~ 2 個が、N H 、O または S で置き換え可能である）か、置換または未置換の C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 炭素環式環、非芳香族炭素環式環、複素環または非芳香族複素環（この場合、複素環が 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む）であり、

R<sub>6</sub> は、H 、置換または未置換の C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 脂肪族基、置換または未置換のアリール、置換または未置換のアルキルアリールからなる群から選択され、R<sub>6</sub> は、ハロゲン、O R \* 、 N ( R \* ) , または S R \* で置換可能であり、

R<sub>7</sub> は、H 、置換または未置換の C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 脂肪族基、置換または未置換のアリール、置換または未置換のアルキルアリールからなる群から選択され、この場合の R<sub>7</sub> は、ハロゲン、O R \* 、 N ( R \* ) , または S R \* で置換されていてもよいか、あるいは、

R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> が一緒になって、ハロゲン、O R \* 、 N ( R \* ) , または S R \* で置換されていてもよい 4 員環、5 員環、6 員環または 7 員環の複素環または非芳香族複素環を形成し、あるいは、

N R<sub>6</sub> 、 Q および C H R<sub>7</sub> が一緒になって、置換または未置換のまたは複素環系または非芳香族複素環系を形成し、環は 1 または 2 個のヘテロ原子を含み、環は - O R \* 、 N ( R \* ) , または - S R \* で置換されていてもよい、

W は、存在しないか、あるいは、- S O<sub>2</sub> N R<sub>6</sub> - Q - C H R<sub>7</sub> - 、 - O - 、 - C O O

- および - C O N H - からなる群から選択される基であり、

$h = 0 \sim 70$  ;  $k = 0$  または  $1$  ;  $d = 0 \sim 12$  ;  $m = 0 \sim 12$  ;  $p = 0 \sim 12$  であり、

Z は、N、O または S 求核試薬官能基部分であるか、N、O または S 求核試薬と反応できる官能基であり、

R \* は各々独立に、- H または C<sub>1 ~ 20</sub> アルキルである、項目 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 31)

レポーターまたは IR が、銅、ガリウム、インジウム、テクネチウム、イットリウムおよびルテチウムからなる群から選択される放射性同位元素金属を含む放射標識である、項目 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 32)

放射性同位元素金属が、<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Ga、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>153</sup>Sr、<sup>177</sup>Lu および <sup>67</sup>Cu を含む群から選択される、項目 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 33)

放射標識が治療用放射性医薬品を含む、項目 31 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 34)

治療用放射性医薬品が、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>153</sup>Sr、<sup>166</sup>Ho、<sup>177</sup>Lu、<sup>149</sup>Pm、<sup>90</sup>Y、<sup>212</sup>Bi、<sup>103</sup>Pd、<sup>109</sup>Pd、<sup>159</sup>Gd、<sup>140</sup>La、<sup>198</sup>Au、<sup>199</sup>Au、<sup>169</sup>Yb、<sup>175</sup>Yb、<sup>165</sup>Dy、<sup>166</sup>Dy、<sup>67</sup>Cu、<sup>105</sup>Rh、<sup>111</sup>Ag および <sup>192</sup>I からなる群から選択される放射性同位元素金属である、項目 33 に記載の作用剤。

(項目 35)

レポーターまたは IR が、Gd (III)、Dy (III)、Fe (III)、Mn (II) および金属酸化物ナノ粒子を含む群から選択される磁気レポーターである、項目 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 36)

レポーターまたは IR が X 線コントラスト剤である、項目 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 37)

L が、アミド、アミノ - ポリエチレングリコール - カルボン酸、アミノ - ポリエチレングリコールアジド、ジアミノ PEG、システイン酸、グルタミン酸、アミノカプロン酸、エチレンジアミン、プロピレンジアミン、スペルミジン、スペルミン、ヘキサンジアミン、ジアミン - アミノ酸（ホモリジン、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸およびジアミノプロピオン酸など）、コハク酸、グルタル酸、スペリン酸またはアジピン酸からなる群から選択される部分を含む、項目 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 38)

L が、約 2 ~ 15 のアミノ酸を含む酵素的に切断可能なオリゴペプチドを含む、項目 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

(項目 39)

L が、酵素的に切断可能な結合を含み、1 つの IR が酵素的に切断可能な結合の片側に位置するオリゴペプチド配列と共有結合的に結合され、1 つの IR が酵素的に切断可能な結合の他方側に位置するオリゴペプチド配列と共有結合的に結合されている、項目 38 に記載の作用剤。

(項目 40)

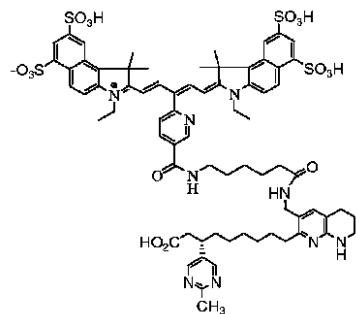
作用剤が、互いにクエンチする少なくとも 2 種類の蛍光色素あるいは、各々作用剤の蛍光クエンチ許容部位に局在する蛍光色素およびクエンチャーラーを含み、オリゴペプチドの切断が少なくとも一方の蛍光色素の脱クエンチにつながる、項目 38 に記載の作用剤。

(項目 41)

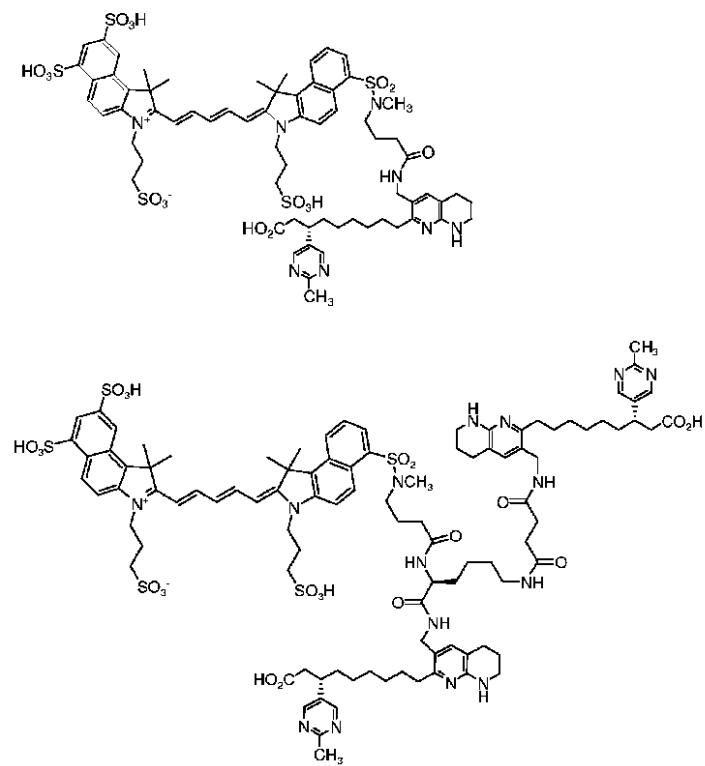
生物学的修飾物質（B M）が、PEG、リン脂質、アミノ酸、ペプチド、リン脂質PEG、炭水化物、スルホネート、ポリスルホネート、グルタミン酸、システイン酸、ナフチルアラニン、フェニルアラニン、ジフェニルプロピルアミン、4,4-ジフェニルシクロヘキサノール、グルコサミン、マンノサミン、ガラクトサミン、アルギニン、リジン、ホモリジン、ロイシンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目7~40のいずれか1項に記載の作用剤。

(項目42)

【化43】



【化44】



およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択されるインテグリン造影剤。

(項目43)

項目1~42のいずれか1項に記載の作用剤と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、被検体への投与に適した薬学的に許容される組成物。

(項目44)

- (a) 項目1~43のいずれか1項に記載の作用剤を被検体に投与し、
- (b) 作用剤を被検体で分散させ、
- (c) 作用剤によって放出されるシグナルを検出することを含む、in vivoイメージング方法。

(項目45)

- (a) 蛍光色素を含む項目1～43のいずれか1項に記載の作用剤を被検体に投与し、
- (b) 作用剤を被検体で分散させ、
- (c) 蛍光色素が吸収可能な波長の光に被検体を曝露し、
- (d) 作用剤によって放出されるシグナルを検出することを含む、in vivo光学イメージング方法。

(項目46)

作用剤によって放出されるシグナルを使用して画像を構成する、項目44または45に記載の方法。

(項目47)

画像が断層画像である、項目46に記載の方法。

(項目48)

ステップ(a)～(c)をあらかじめ定められた時間間隔で繰り返すことで、被検体においてインテグリン作用剤の放射シグナルを経時的に評価できるようにする、項目44に記載の方法。

(項目49)

ステップ(a)～(d)をあらかじめ定められた時間間隔で繰り返すことで、被検体においてインテグリン作用剤の放射シグナルを経時的に評価できるようにする、項目45に記載の方法。

(項目50)

被検体が動物または人間である、項目44または45に記載の方法。

(項目51)

ステップ(a)において、シグナル特性を互いに区別できる2つ以上のイメージングプローブを被検体に投与し、イメージングプローブの少なくとも一方がインテグリン結合作用剤である、項目44または45に記載の方法。

(項目52)

内視鏡、カテーテル、断層システム、手持ち式光学イメージングシステムまたは術中顕微鏡を用いて照射ステップおよび検出ステップを実施する、項目45に記載の方法。

(項目53)

放射シグナルの有無またはレベルが疾患状態を示す、項目44または45に記載の方法。

(項目54)

この方法を疾患の検出および/または監視に使用する、項目44または45に記載の方法。

(項目55)

疾患が、骨疾患、癌、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、心虚血、心筋再灌流傷害、環境疾患、皮膚疾患、免疫疾患、遺伝性疾患、感染症、炎症疾患、代謝疾患、神経変性疾患、眼疾患および呼吸器疾患からなる群から選択される、項目54に記載の方法。

(項目56)

ステップ(a)において、インテグリン結合作用剤で標識した細胞を被検体に投与する、項目44または45に記載の方法。

(項目57)

インテグリン結合作用剤によって放射されるシグナルを用いて、細胞の輸送と局在化を監視する、項目56に記載の方法。

(項目58)

被検体における血管新生をイメージングする方法であって、

(a) 項目1～43のいずれか1項に記載の作用剤を被検体に投与するステップと、

(b) 作用剤の存在を検出することで、被検体における新たな血管の形成を表す画像を生成するステップと、

を含む方法。

(項目 59)

項目 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の作用剤を全身または局所的に被検体に投与することを含む、被検体における疾患を治療する方法であって、作用剤が、疾患部分において局在化し、実効線量の放射線を送達する放射標識を含む、方法。

(項目 60)

(a) 項目 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の作用剤を試料と接触させ、  
 (b) 試料中に生物学的標的が存在する場合、作用剤がこれと結合できるようにし、  
 (c) 任意に、未結合の作用剤を除去し、  
 (d) 作用剤から放射されるシグナルを検出することで、作用剤が活性化されているか生物学的標識に結合したかを判断することを含む、in vitro イメージング方法。

(項目 61)

試料が生物学的試料である、項目 60 に記載の方法。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) アルキルがアリール部分またはヘテロアリール部分で置換された、アルキル置換テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン部分を含むインテグリン標的化部分 (ITM) と、  
 (b) 任意にリンカー (L) 部分によって、該インテグリン標的化部分と化学結合されたレポーターと、

を含む、インテグリン標的化剤。

【請求項 2】

前記作用剤が、各々イメージングレポーターと化学結合された複数のインテグリン標的化部分を含む、請求項 1 に記載の作用剤。

【請求項 3】

各々イメージングレポーターと化学結合された 1 つ乃至 5 つのインテグリン標的化部分を含む、請求項 1 に記載の作用剤。

【請求項 4】

各々イメージングレポーターと化学結合された 2 つ乃至 5 つの標的化部分を含む、請求項 3 に記載の作用剤。

【請求項 5】

前記レポーターが、フルオロフォア、蛍光色素、光学レポーター、磁気レポーター、放射標識、X 線レポーター、超音波イメージングレポーターまたはナノ粒子レポーターである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

【請求項 6】

前記アルキルが、置換または未置換の单環または二環ヘテロアリール部分で置換されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

【請求項 7】

前記インテグリン標的化部分、レポーターまたは任意のリンカーと化学結合された生物学的修飾物質をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

【請求項 8】

式 I で表されるインテグリン標的化剤であって、

$((ITM-L)_m - L_n - IR_q) - BM_g \quad (I)$

式中、

I T M は、置換テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン部分を含むインテグリン標的化部分を表し、

L は、それぞれについて独立に、結合またはリンカー部分を表し、

I R は、イメージングレポーターを表し、

m は 1 ~ 500 の整数を表し、n は 0 ~ 500 の整数を表し、q は 1 ~ 500 の整数を表し、g は 0 ~ 500 の整数を表し、

B M は、生物学的修飾物質を表す、インテグリン標的化剤。

**【請求項 9】**

m が 1 ~ 5 の整数であり、n が 0 ~ 5 の整数であり、q が 1 ~ 4 の整数であり、g が 0 ~ 3 の整数である、請求項 8 に記載の作用剤。

**【請求項 10】**

n が 0 であり、g が 0 である、請求項 8 または 9 に記載の作用剤。

**【請求項 11】**

q が 1 である、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

**【請求項 12】**

m が 2 である、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

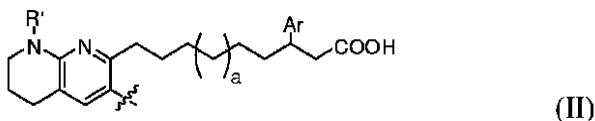
**【請求項 13】**

m が 1 である、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

**【請求項 14】**

I T M が式 I I

**【化 3 3】**



(式中、Ar はアリールまたはヘテロアリールを表し、

R' は H またはアルキルであり、

a は、0、1、2 または 3 から選択される整数を表す)

およびその塩で表される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

**【請求項 15】**

Ar が、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から各々独立に選択される 1、2 または 3 つの部分で置換されていてもよい单環または二環のヘテロアリールである、請求項 14 に記載の作用剤。

**【請求項 16】**

Ar が、H、ハロ、アルコキシ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から各々独立に選択される 1、2 または 3 つの部分で置換されていてもよい单環または二環のアリールである、請求項 14 に記載の作用剤。

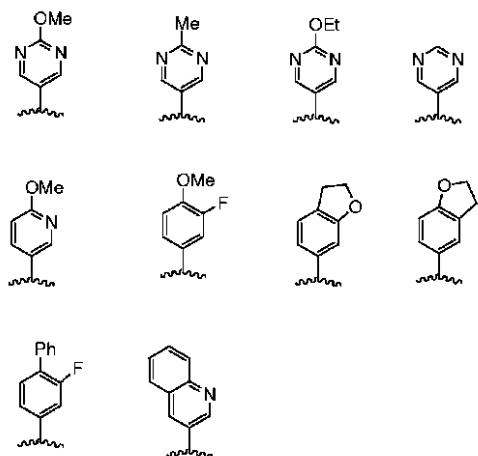
**【請求項 17】**

R' が H である、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

**【請求項 18】**

Ar が、

【化 3 4】



からなる群から選択される、請求項 14 または 17 に記載の作用剤。

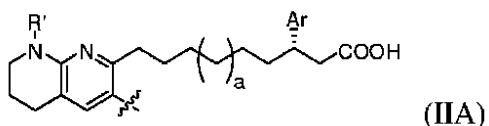
### 【請求項 19】

a が 1 である、請求項 14 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

### 【請求項 20】

ITMが式ITAで表され、

【化 3 5】

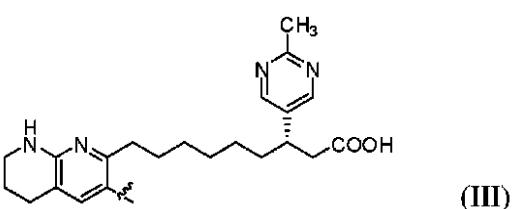


式中、 $A$   $r$ 、 $R'$  および  $a$  は上記式 II において定義したとおりである、請求項 8 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の作用剤。

### 【請求項 21】

ITMが式III

【化 3.6】

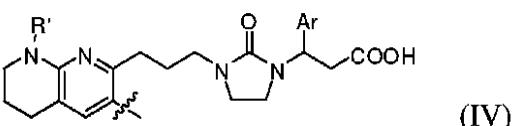


およびその塩で表される、請求項1～20のいずれか1項に記載の作用剤。

## 【請求項 22】

### I T M が式 I V

【化 3 7】



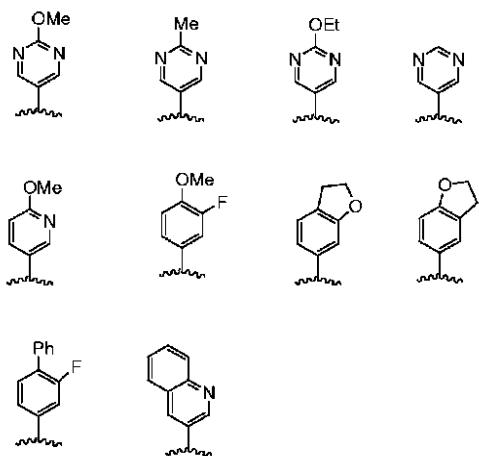
(式中、 $A$   $r$  はアリールまたはヘテロアリールであり、 $R'$  は  $H$  またはアルキルである)

およびその塩で表される、請求項1～13のいずれか1項に記載の作用剤。

### 【請求項 2 3】

Arが、

## 【化38】

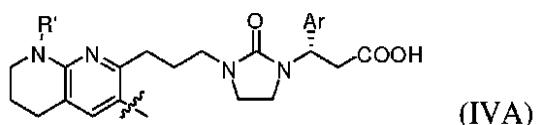


からなる群から選択される、請求項22に記載の作用剤。

## 【請求項24】

I TMが式IV Aで表され、

## 【化39】



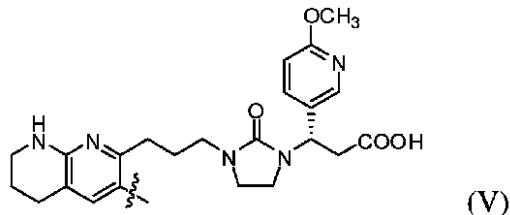
式中、Arは式IVに記載したように定義される、請求項22または23に記載の作用剤。

## 。

## 【請求項25】

I TMが式V

## 【化40】



で表される化合物およびその塩である、請求項1～13のいずれか1項に記載の作用剤。

## 【請求項26】

前記レポーターまたはIRが、遠赤または近赤外線蛍光色素である、請求項1～25のいずれか1項に記載の作用剤。

## 【請求項27】

前記レポーターまたはIRがカルボシアニン蛍光色素である、請求項1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

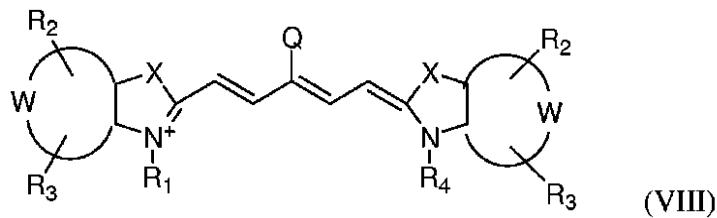
## 【請求項28】

前記レポーターまたはIRがインドシアニン蛍光色素である、請求項1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

## 【請求項29】

前記レポーターまたはIRが式VIII

## 【化41】



またはその塩で表され、式中、

Xはそれぞれについて独立に、C(CH<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>)(CH<sub>2</sub>Y<sub>2</sub>)、O、SおよびSeからなる群から選択され、

Y<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>は独立に、H、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>脂肪族基(-OR\*、N(R\*)<sub>2</sub>または-SR\*で置換されていてもよい)からなる群から選択され、式中、R\*はHまたはアルキルであり、

Wは、ベンゾ縮合環、ナフト縮合環またはピリド縮合環を表し、

R<sub>1</sub>は、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>SO<sub>3</sub>Hからなる群から選択され、式中、xは0～6から選択される整数であり、yは2～6から選択される整数であり、

R<sub>4</sub>は、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>3</sub>Hからなる群から選択され、式中、xは0～6から選択される整数であり、yは2～6から選択される整数であり、

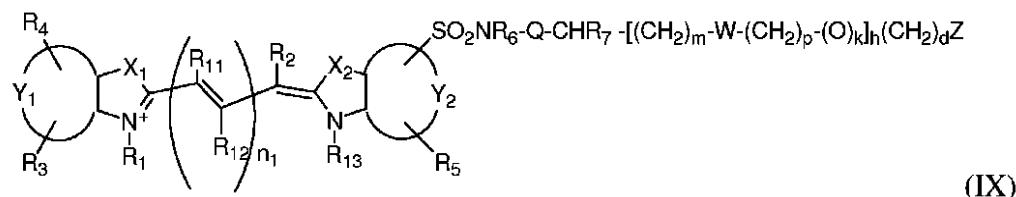
R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は各々、それぞれについて独立に、H、カルボキシレート、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミン、アミド、スルホンアミド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルホン酸部分およびスルホネート部分からなる群から選択され、

Qは、カルボキシル基で置換されたヘテロアリール環またはカルボニル基で置換された6員環のヘテロアリール環からなる群から選択される、請求項1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

## 【請求項30】

前記レポーターまたはIRが、式IX

## 【化42】



で表される蛍光色素またはその塩であり、式中、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は各々、それぞれについて独立に、C(CH<sub>2</sub>K<sub>1</sub>)(CH<sub>2</sub>K<sub>2</sub>)、O、SおよびSeからなる群から選択され、

K<sub>1</sub>およびK<sub>2</sub>は、H、-OR\*、N(R\*)<sub>2</sub>または-SR\*で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>脂肪族基からなる群から独立に選択されるか、あるいは、K<sub>1</sub>およびK<sub>2</sub>が一緒になって、置換または未置換の炭素環または複素環の一部を形成し、式中、R\*はHまたはアルキルであり、

Y<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>は各々独立に、ベンゾ縮合環、ナフタ縮合環またはピリド縮合環であり、

n<sub>1</sub>は、1、2または3であり、

R<sub>2</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、H、F、Br、Cl、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アリールオキシ、窒素含有複素環、窒素含有芳香族複素環、スルホネート、イミニウムイオンからなる群から独立に選択されるか、あるいは、隣接する任意の2つのR<sub>12</sub>置換基とR<sub>11</sub>置換基またはR<sub>2</sub>置換基とR<sub>11</sub>置換基が、組み合わせで、4員環

、5員環または6員環の置換または未置換の炭素環式環、置換または未置換の非芳香族炭素環式環または置換または未置換の炭素環式アリール環を形成し、炭素環式環は各々独立に、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲンまたはOR\*またはSR\*で1回以上置換されていてもよく、

R<sub>1</sub>およびR<sub>13</sub>は、xが0～6から選択される整数の場合は(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>であるか、nが2～6から選択される整数の場合はR<sub>1</sub>およびR<sub>13</sub>が独立に(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>3</sub>Hであり、

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、H、カルボキシレート、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミン、アミド、スルホニアミド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルホン酸部分およびスルホネート部分からなる群から独立に選択され、

Qは、存在しないか、カルボニル部分または置換または未置換のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基から選択される（この場合、アルキル基のメチレン基のうちの0～2個が、NH、OまたはSで置き換え可能である）か、置換または未置換のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>炭素環式環、非芳香族炭素環式環、複素環または非芳香族複素環（この場合、複素環が1～2個のヘテロ原子を含む）であり、

R<sub>6</sub>は、H、置換または未置換のC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>脂肪族基、置換または未置換のアリール、置換または未置換のアルキルアリールからなる群から選択され、R<sub>6</sub>は、ハロゲン、OR\*、N(R\*)<sub>2</sub>またはSR\*で置換可能であり、

R<sub>7</sub>は、H、置換または未置換のC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>脂肪族基、置換または未置換のアリール、置換または未置換のアルキルアリールからなる群から選択され、この場合のR<sub>7</sub>は、ハロゲン、OR\*、N(R\*)<sub>2</sub>またはSR\*で置換されていてもよい、あるいは、

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>が一緒になって、ハロゲン、OR\*、N(R\*)<sub>2</sub>またはSR\*で置換されていてもよい4員環、5員環、6員環または7員環の複素環または非芳香族複素環を形成し、あるいは、

NR<sub>6</sub>、QおよびCHR<sub>7</sub>が一緒になって、置換または未置換のまたは複素環系または非芳香族複素環系を形成し、環は1または2個のヘテロ原子を含み、環は-OR\*、N(R\*)<sub>2</sub>または-SR\*で置換されていてもよく、

Wは、存在しないか、あるいは、-SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>-Q-CHR<sub>7</sub>-、-O-、-COO-および-C(=O)NH-からなる群から選択される基であり、

h=0～70；k=0または1；d=0～12；m=0～12；p=0～12であり、

Zは、N、OまたはS求核試薬官能基部分であるか、N、OまたはS求核試薬と反応できる官能基であり、

R\*は各々独立に、-HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキルである、請求項1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

### 【請求項31】

前記レポーターまたはIRが、銅、ガリウム、インジウム、テクネチウム、イットリウムおよびルテチウムからなる群から選択される放射性同位元素金属を含む放射標識である、請求項1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

### 【請求項32】

前記放射性同位元素金属が、<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Ga、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>153</sup>Sm、<sup>177</sup>Luおよび<sup>67</sup>Cuを含む群から選択される、請求項31に記載の作用剤。

### 【請求項33】

前記放射標識が治療用放射性医薬品を含む、請求項31～32のいずれか1項に記載の作用剤。

### 【請求項34】

前記治療用放射性医薬品が、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>153</sup>Sm、<sup>166</sup>Ho、<sup>177</sup>Lu、<sup>149</sup>Pm、<sup>90</sup>Y、<sup>212</sup>Bi、<sup>103</sup>Pd、<sup>109</sup>Pd、<sup>159</sup>Gd、<sup>140</sup>La、<sup>198</sup>Au、<sup>199</sup>Au、<sup>169</sup>Yb、<sup>175</sup>Yb、<sup>165</sup>Dy、<sup>166</sup>Dy、<sup>67</sup>Cu、<sup>105</sup>Rh、<sup>111</sup>Agおよび<sup>192</sup>Irからなる群から選択される放射性同

位元素金属である、請求項33に記載の作用剤。

**【請求項35】**

前記レポーターまたはIRが、Gd(III)、Dy(III)、Fe(III)、Mn(II)および金属酸化物ナノ粒子を含む群から選択される磁気レポーターである、請求項1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

**【請求項36】**

前記レポーターまたはIRがX線コントラスト剤である、請求項1～26のいずれか1項に記載の作用剤。

**【請求項37】**

Lが、アミド、アミノ-ポリエチレングリコール-カルボン酸、アミノ-ポリエチレングリコールアジド、ジアミノPEG、システイン酸、グルタミン酸、アミノカプロン酸、エチレンジアミン、プロピレンジアミン、スペルミジン、スペルミン、ヘキサンジアミン、ジアミン-アミノ酸(ホモリジン、リジン、オルニチン、ジアミノ酪酸およびジアミノプロピオン酸など)、コハク酸、グルタル酸、スペリン酸またはアジピン酸からなる群から選択される部分を含む、請求項1～36のいずれか1項に記載の作用剤。

**【請求項38】**

Lが、約2～15のアミノ酸を含む酵素的に切断可能なオリゴペプチドを含む、請求項1～36のいずれか1項に記載の作用剤。

**【請求項39】**

Lが、酵素的に切断可能な結合を含み、1つのIRが酵素的に切断可能な結合の片側に位置するオリゴペプチド配列と共有結合的に結合され、1つのIRが酵素的に切断可能な結合の他方側に位置するオリゴペプチド配列と共有結合的に結合されている、請求項38に記載の作用剤。

**【請求項40】**

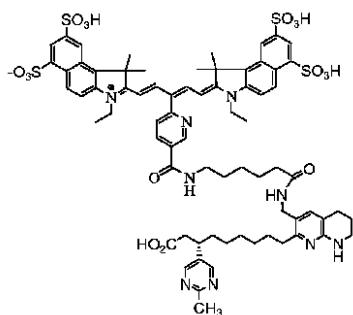
前記作用剤が、互いにクエンチする少なくとも2種類の蛍光色素あるいは、各々作用剤の蛍光クエンチ許容部位に局在する蛍光色素およびクエンチャーラーを含み、オリゴペプチドの切断が少なくとも一方の蛍光色素の脱クエンチにつながる、請求項38に記載の作用剤。

**【請求項41】**

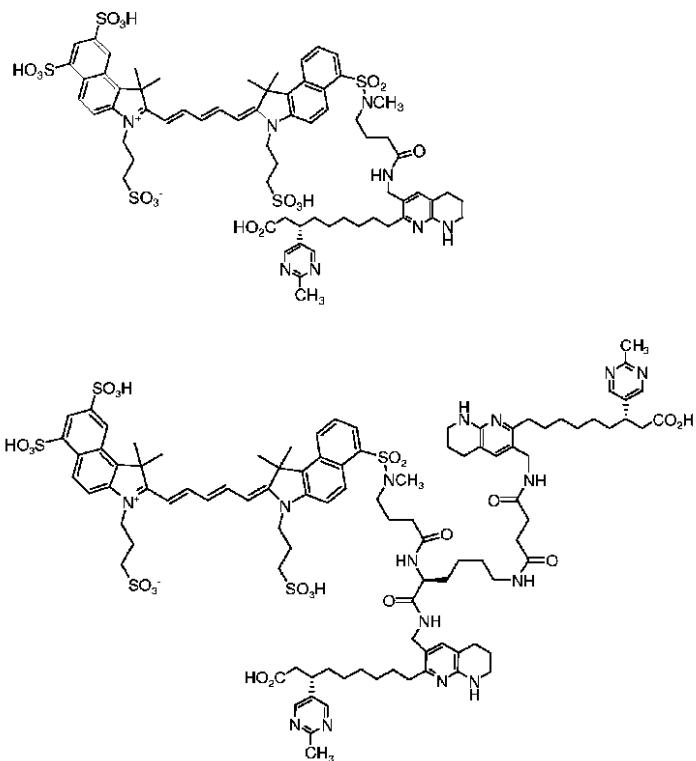
前記生物学的修飾物質(BM)が、PEG、リン脂質、アミノ酸、ペプチド、リン脂質PEG、炭水化物、スルホネート、ポリスルホネート、グルタミン酸、システイン酸、ナフチルアラニン、フェニルアラニン、ジフェニルプロピルアミン、4,4'-ジフェニルシクロヘキサノール、グルコサミン、マンノサミン、ガラクトサミン、アルギニン、リジン、ホモリジン、ロイシンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項7～40のいずれか1項に記載の作用剤。

**【請求項42】**

**【化43】**



## 【化44】



およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択されるインテグリン造影剤。

## 【請求項43】

請求項1～42のいずれか1項に記載の作用剤と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、被検体への投与に適した薬学的に許容される組成物。

## 【請求項44】

in vivoイメージングのための組成物であって、該組成物は、請求項1～42のいずれか1項に記載の作用剤を含み、そして該組成物は、被検体に投与され、かつ該被検体内で分散させられることを特徴とし、ここで該作用剤によって放出されるシグナルが検出される、組成物。

## 【請求項45】

in vivo光学イメージングのための組成物であって、該組成物は、蛍光色素を含む請求項1～42のいずれか1項に記載の作用剤を含み、そして該組成物は、被検体に投与され、かつ被検体内で分散させられることを特徴とし、ここで該被検体は、蛍光色素が吸收可能な波長の光に曝露され、そして該作用剤によって放出されるシグナルが検出される、組成物。

## 【請求項46】

前記作用剤によって放出されるシグナルは、画像を構成するために使用される、請求項44または45に記載の組成物。

## 【請求項47】

前記画像が断層画像である、請求項46に記載の組成物。

## 【請求項48】

前記組成物は、定められた時間間隔で繰り返し投与されることを特徴とし、それにより、インテグリン作用剤の放出シグナルを経時的な評価が可能になる、請求項44に記載の組成物。

## 【請求項49】

前記組成物は、定められた時間間隔で繰り返し投与されることを特徴とし、それにより、インテグリン作用剤の放出シグナルを経時的な評価が可能になる、請求項45に記載の組成物。

**【請求項 5 0】**

前記被検体が動物または人間である、請求項 4 4 または 4 5 に記載の組成物。

**【請求項 5 1】**

シグナル特性を互いに区別できる 2 つ以上のイメージングプローブが被検体に投与されることを特徴とし、該イメージングプローブの少なくとも一方がインテグリン結合作用剤である、請求項 4 4 または 4 5 に記載の組成物。

**【請求項 5 2】**

前記被検体の、前記蛍光色素が吸収可能な波長の光への曝露、および前記作用剤によって放出される前記シグナルの検出が、内視鏡、カテーテル、断層システム、手持ち式光学イメージングシステムまたは術中顕微鏡を用いて実施される、請求項 4 5 に記載の組成物。

**【請求項 5 3】**

放射シグナルの有無またはレベルが疾患状態を示す、請求項 4 4 または 4 5 に記載の組成物。

**【請求項 5 4】**

疾患の検出および / または監視に使用されるものである、請求項 4 4 または 4 5 に記載の組成物。

**【請求項 5 5】**

前記疾患が、骨疾患、癌、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、心虚血、心筋再灌流傷害、環境疾患、皮膚疾患、免疫疾患、遺伝性疾患、感染症、炎症疾患、代謝疾患、神経変性疾患、眼疾患および呼吸器疾患からなる群から選択される、請求項 5 4 に記載の組成物。

**【請求項 5 6】**

インテグリン結合作用剤で標識した細胞が被検体に投与されることを特徴とする、請求項 4 4 または 4 5 に記載の組成物。

**【請求項 5 7】**

インテグリン結合作用剤によって放射されるシグナルが、前記細胞の輸送と局在化を監視するために使用される、請求項 5 6 に記載の組成物。

**【請求項 5 8】**

被検体における血管新生をイメージングするための組成物であって、該組成物は、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の作用剤を含み、そして該組成物は、被検体に投与されることを特徴とし、該被検体における新たな血管の形成を表す画像が、該作用剤の存在を検出することより生成される、組成物。

**【請求項 5 9】**

請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の作用剤を含む、被検体における疾患を治療するための組成物であって、該組成物は、全身または局所的に投与されることを特徴とし、該作用剤が、疾患部分において局在化し、実効線量の放射線を送達する放射標識を含む、組成物。

**【請求項 6 0】**

( a ) 請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の作用剤を試料と接觸させ、

( b ) 該試料中に生物学的標的が存在する場合、該作用剤がこれと結合できるようにし、

( c ) 任意に、未結合の作用剤を除去し、

( d ) 該作用剤から放射されるシグナルを検出することで、該作用剤が活性化されているか該生物学的標識に結合したかを判断することを含む、in vitro イメージング方法。

**【請求項 6 1】**

前記試料が生物学的試料である、請求項 6 0 に記載の方法。