

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年4月20日 (2017.4.20)

【公表番号】特表2016-519080(P2016-519080A)

【公表日】平成28年6月30日 (2016.6.30)

【年通号数】公開・登録公報2016-039

【出願番号】特願2016-503019(P2016-503019)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/30 (2006.01)

C 0 7 D 277/64 (2006.01)

C 0 7 D 263/56 (2006.01)

C 0 7 D 209/58 (2006.01)

C 0 7 D 417/08 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/08 (2006.01)

C 0 7 D 209/90 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/30 C S P

C 0 7 D 277/64

C 0 7 D 263/56

C 0 7 D 209/58

C 0 7 D 417/08

C 0 7 D 403/14

C 0 7 D 413/08

C 0 7 D 209/90

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 11/00
 C 1 2 Q 1/02

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月14日(2017.3.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

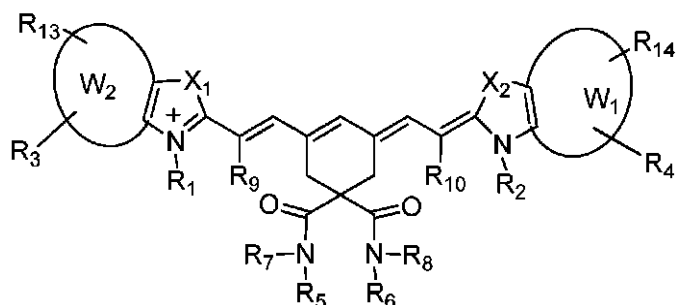
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I - A によって表される蛍光性化合物

【化 5 7】



(I-A)

またはその塩であって、式中、

X_1 および X_2 は、それぞれ独立に、O、S、Se、または $C(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ であり、

W_1 および W_2 は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-C_{1-10}$ アルキルであり、

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、H または $-C_{1-22}$ アルキレン- X_3 であり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、H、 $-C_{1-22}$ アルキレン- X_3 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2N(R_{12})$ -アルキレン- X_3 、ハロゲンまたは $-NO_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-NCS$ 、 $-NCO$ 、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、マレイミド、フタルイミド、 $-NHCO-(CH_2)_m-(\text{ハロゲン})$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(H)R_{12}$ 、アルキニル、 $-N_3$ 、ポリエチルグリコール、任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

R_9 および R_{10} は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_9 もしくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒にあって、5員、6員または

7員環を形成し、

R_{12} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、

n は、出現するごとに独立に、1～10を表す、

蛍光性化合物またはその塩。

【請求項2】

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン - X_3 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-C_2 \sim C_8$ アルキレン - X_3 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ または $-COOH$ によって置換されている $-C_2 \sim C_8$ アルキレンである、請求項1に記載の化合物。

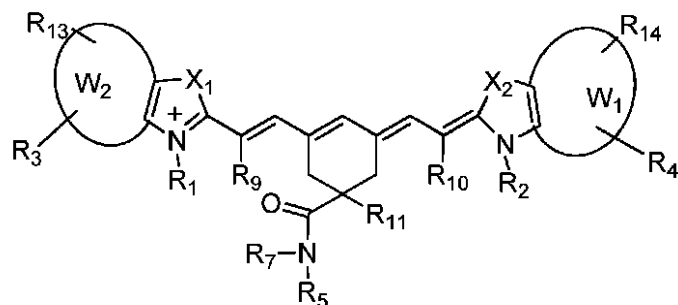
【請求項5】

R_7 および R_8 が水素である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

式 I - B によって表される蛍光性化合物

【化58】



(I-B)

またはその塩であって、式中、

X_1 および X_2 は、それぞれ独立に、O、S、Se、または $C(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ であり、

W_1 および W_2 は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

R_5 および R_7 は、それぞれ独立に、水素または $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン - X_3 であり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、水素、 $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン - X_3 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2N(R_{12})$ - アルキレン - X_3 、ハロゲンまたは $-NO_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-NCS$ 、 $-NCO$ 、N - ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N - ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、マレイミド、フタリイミド、 $-NHCO-(CH_2)_m-(\text{ハロゲン})$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(H)R_{12}$ 、アルキニル、 $-N_3$ 、ポリエチルグリコール、任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

R_9 および R_{10} は、H、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_9 も

しくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒にあって、5員、6員または7員環を形成し、

R_{11} は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -ハロアルキル、ハロアルキル、 $-\text{COOR}_{15}$ 、 $-\text{CON}(\text{H})R_{15}$ 、または $-\text{CO}(\text{CH}_2)_nR_{15}$ であり、

R_{12} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

R_{15} は、 H 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、アルキル、または X_3 で任意選択により置換されているアリール、および/またはポリエチレングリコールであり、

m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、

n は、出現するごとに独立に、1～10を表す、

蛍光性化合物またはその塩。

【請求項7】

R_5 が、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{22}$ アルキレン- X_3 であり、 R_7 が水素である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R_5 が、 $-\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキレン- X_3 であり、 R_7 が水素である、請求項6に記載の化合物。

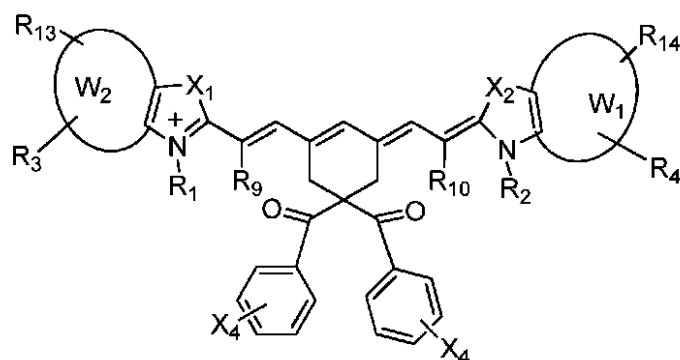
【請求項9】

R_5 が、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3^-$ または $-\text{COOH}$ によって置換されている $-\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキレンであり、 R_7 が水素である、請求項6に記載の化合物。

【請求項10】

式I-Cによって表される蛍光性化合物

【化59】



(I-C)

またはその塩であって、式中、

X_1 および X_2 は、それぞれ独立に、 O 、 S 、 Se 、または $\text{C}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})_2$ であり、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}_2^-$ および $-\text{OH}$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルであり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、水素、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{22}$ アルキレン- X_3 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{12})$ -アルキレン- X_3 、ハロゲンまたは $-\text{NO}_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、 H 、ハロゲン、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{NCO}$ 、 N -ヒドロキシスクシンイミジルエステル、 N -ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、マレイミド、フタルイミド、 $-\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_m-(\text{ハロゲン})$ 、 $-\text{CONHNH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{H})R_{12}$ 、アルキニル、 $-\text{N}_3$ 、ポリエチレングリコール、

任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

X_4 は、出現するごとに独立に、水素、ハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、または $-CO_2^-$ を表し、

R_9 および R_{10} は、H、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_9 もしくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒にあって、5員、6員または7員環を形成し、

R_{12} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、

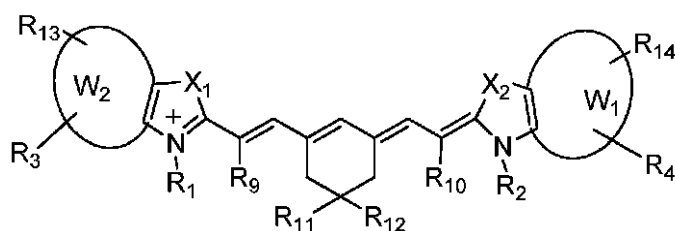
n は、出現するごとに独立に、1～10を表す、

蛍光性化合物またはその塩。

【請求項 11】

式 I - D によって表される蛍光性化合物

【化 60】



(I-D)

またはその塩であって、式中、

X_1 および X_2 は、それぞれ独立に、O、S、Se、または $C(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ であり、

W_1 および W_2 は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-C_{1-10}$ アルキルであり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、H、 $-C_{1-22}$ アルキレン- X_3 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2N(R_{12})$ -アルキレン- X_3 、ハロゲンまたは $-NO_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-NCS$ 、 $-NCO$ 、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、マレイミド、フタルイミド、 $-NHCO-(CH_2)_m-(\text{ハロゲン})$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(H)R_{13}$ 、アルキニル、 $-N_3$ 、ポリエチルグリコール、任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

R_9 および R_{10} は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_9 もしくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒にあって、5員、6員または7員環を形成し、

R_{11} および R_{12} は、それぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-$ ハロアルキル、 $-C(O)-$ アリール、 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-CON(H)R_{15}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{15}$ 、 $-(CH_2)_nCONHR_{15}$ 、 $-CO(CH_2)_nR_{15}$ 、 $-(CH_2)_nSO_3H$ 、または $-(CH_2)_nSO_3^-$ であり、

R_{13} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

R_{15} は、出現するごとに独立に、H、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、ア

ルキル、ポリエチレングリコール、または X_3 で任意選択により置換されていてもよいアリール、および/またはポリエチレングリコールを表し、
 m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、
 n は、出現するごとに独立に、1～10を表す、
 蛍光性化合物またはその塩。

【請求項12】

X_1 および X_2 が、 $C(CH_3)_2$ である、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

W_1 および W_2 が、ベンゾ環である、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

W_1 および W_2 が、ナフト環である、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

R_1 および R_2 が、独立に、 $-SO_3H$ または $-SO_3^-$ で任意選択により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルである、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

R_1 および R_2 が、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} が、それぞれ独立に、 H 、 $-SO_3H$ または $-SO_3^-$ である、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

R_7 が、水素である、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

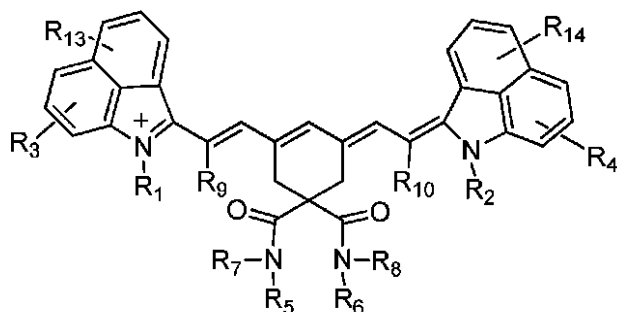
【請求項19】

R_9 および R_{10} が、水素である、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

式IIによって表される蛍光性化合物

【化61】



(II)

またはその塩であって、式中、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、 H または $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン- X_3 であり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、 H 、 $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン- X_3 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2N(R_{12})$ -アルキレン- X_3 、ハロゲンまたは $-NO_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-NCS$ 、 $-NCO$ 、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、マレイミド、フタルイミド、 $-NHCO-(CH_2)_m-(\text{ハロゲン})$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(H)R_{12}$ 、アルキニル、 $-N_3$ 、ポリエチルグリコール、任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

R_9 および R_{10} は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_9 もしくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒にあって、5員、6員または7員環を形成し、

R_{12} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、

n は、出現するごとに独立に、1～10を表す、蛍光性化合物またはその塩。

【請求項 21】

R_1 および R_2 が、独立に、 $-SO_3H$ または $-SO_3^-$ で任意選択により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R_1 および R_2 が、独立に、 $-SO_3H$ または $-SO_3^-$ で任意選択により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R_1 および R_2 が、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 24】

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン- X_3 である、請求項 20 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-C_2 \sim C_8$ アルキレン- X_3 である、請求項 20 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ または $-COOH$ により置換されている $-C_2 \sim C_8$ アルキレンである、請求項 20 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R_7 および R_8 が、水素である、請求項 20 から 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R_9 および R_{10} が、水素である、請求項 20 から 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

生物学的分子と、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の化合物の反応によって形成された、コンジュゲート化合物。

【請求項 30】

-L-BM によって定義される 1、2 または 3 個の基でさらに置換されている、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の化合物である、コンジュゲート化合物であって、L は結合またはリンカーであり、-BM は生物学的分子のラジカルである、コンジュゲート化合物。

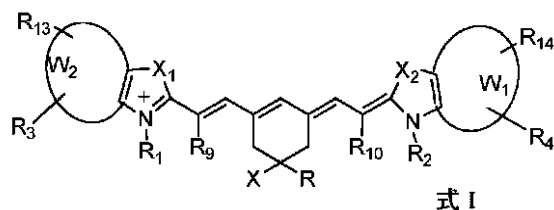
【請求項 31】

請求項 1 から 30 のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 32】

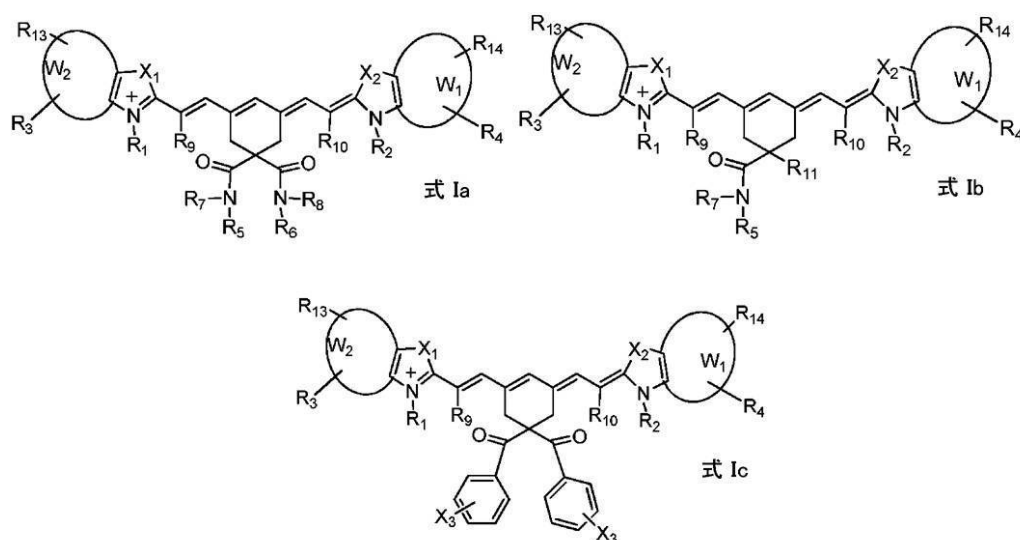
以下の構造式すなわち式 I によって表される蛍光性化合物であって、

【化 6 2】



式中、以下に示す通り、 $X = R = CO - NR_5R_7$ (式 Ia) である場合、 $X = CO - NR_5R_7$ かつ $R = R_{11}$ (式 Ib) である場合、 $X = R = CO - Ph - X_3$ (式 Ic) である場合に、

【化 6 3】



式中、 X_1 および X_2 は、独立に、O、S、Se、 $C(CH_2R_3CH_2R_4)$ から選択され、

R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、H、 $(CH_2)_nX_3$ ($n = 1 \sim 20$) から選択され、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、H、 $(CH_2)_nX_3$ ($n = 0 \sim 20$) から選択され、

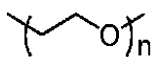
X_3 は、独立に、H、ハロゲン、 CH_3 、 SO_3H 、 SO_3^- 、 $COOH$ 、 NCS (イソチオシアネート)、 NCO (イソシアネート)、N-ヒドロキシスクシンイミジル (NHS) エステル、N-ヒドロキシルホスフィンイミジル ($NHSS$) エステル、ヒドロキシ (OH)、チオール (SH)、マレイミド、フタルイミド、ヨードアセトアミド、 $CONHNH_2$ (ヒドラジド)、 CN 、 NH_2 、 $CONHR$ 、アルキン、アジド (N_3)、 $SO_2NX_3R_7$ 、 X_3 で任意選択によりさらに置換されているアリールから選択され、

R_9 および R_{10} は、H または ハロゲン または アルキル基であり、

R_1 および R_9 または R_2 および R_{10} は、任意選択により、一緒になって 5 員または 6 員または 7 員の環を形成し、

W_1 および W_2 は、ベンゾまたはナフトまたはピリジルを含むアリール環を形成するのに必要な原子であり、 R_{11} は、独立に、 $COOH$ 、 CN 、F、 NO_2 、 $COCF_3$ 、 CF_3 、 $COOR$ 、 $CONHR$ 、 $CO(CH_2)_nR$ から選択され、 R は、H または $COOH$ または SO_3H または NH_2 または SH または アルキル、または X_3 で任意選択によりさらに置換されているアリール、またはポリエチレングリコール (PEG) 単位

【化 6 4】



である、
蛍光性化合物。

【請求項 3 3】

前記分子が、約 500 nm ~ 約 1100 nm の範囲の吸収および発光波長を有する、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

前記分子が、約 600 nm ~ 約 900 nm の範囲の吸収および発光波長を有する、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

X および R が、カルボン酸基 (COOH) である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

X または R のいずれかが、カルボン酸基 (COOH) である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

X₃ が、-NH₂、-OH、-SH、-SO₃H、カルボキシル、-COCl、-(CO)O(CO)R_a、-CONHNH₂、置換および非置換 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、置換および非置換 N-ヒドロキシルホスクシンイミドエステル、ニトロ-またはフルオロ-フェノールエステル、アジド、-NCS、-CHO、アジド、-COCH₂I、ホスホルアミダイト、フタルアミド、ならびにマレイミドからなる群から選択され、R_a が、H、アルキルおよびアリールからなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の化合物。

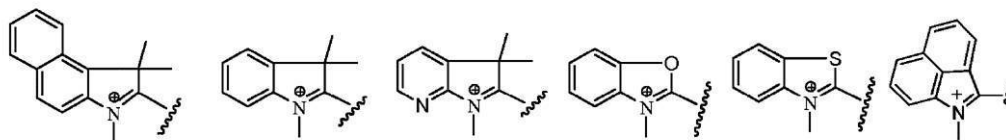
【請求項 3 8】

W₁ および W₂ が、同じである、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

W₁ および W₂ が、

【化 6 5】



からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

X₁ および X₂ が、C(CH₃)₂ である、請求項 3 2 に記載の化合物。

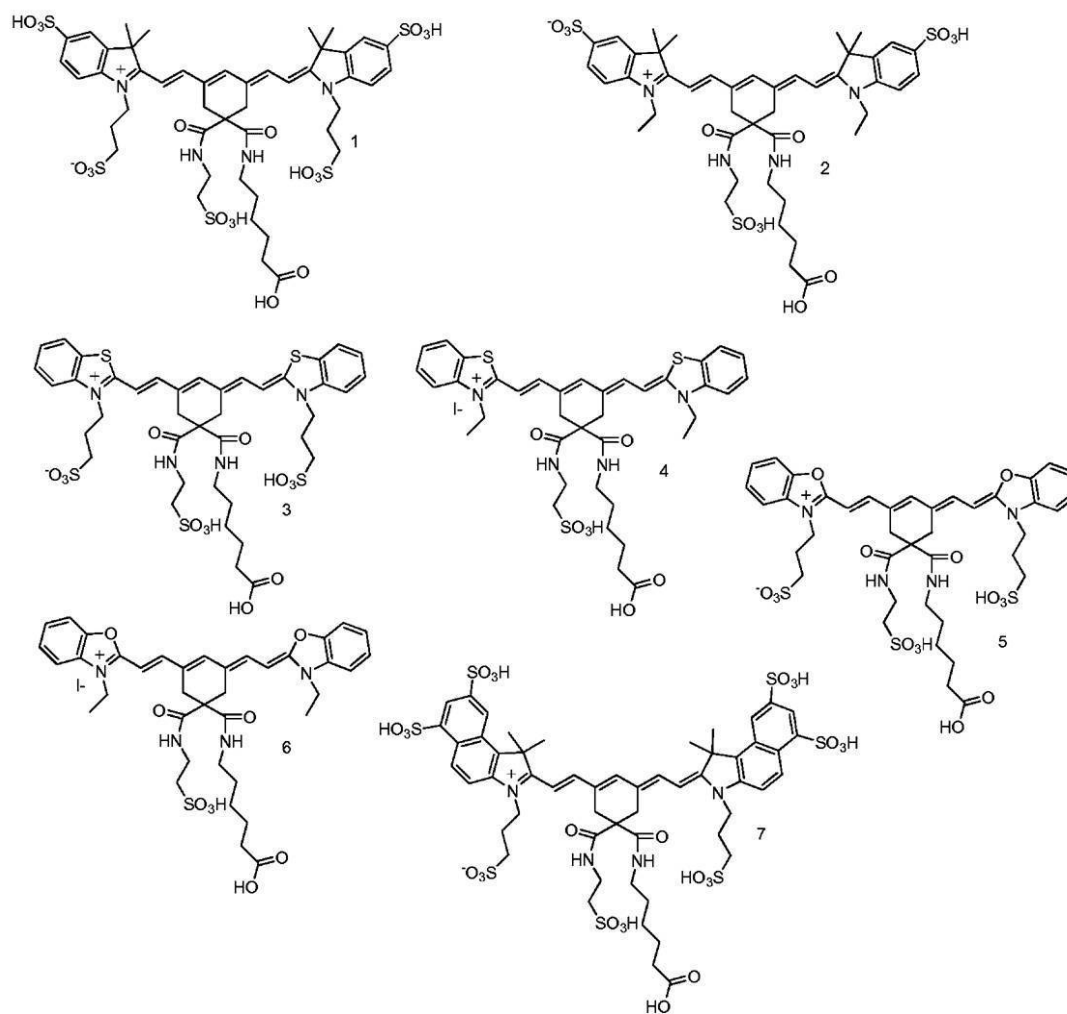
【請求項 4 1】

前記剤が、遠赤または近赤外において蛍光性である、請求項 3 2 から 4 0 のいずれか一項 に記載の化合物。

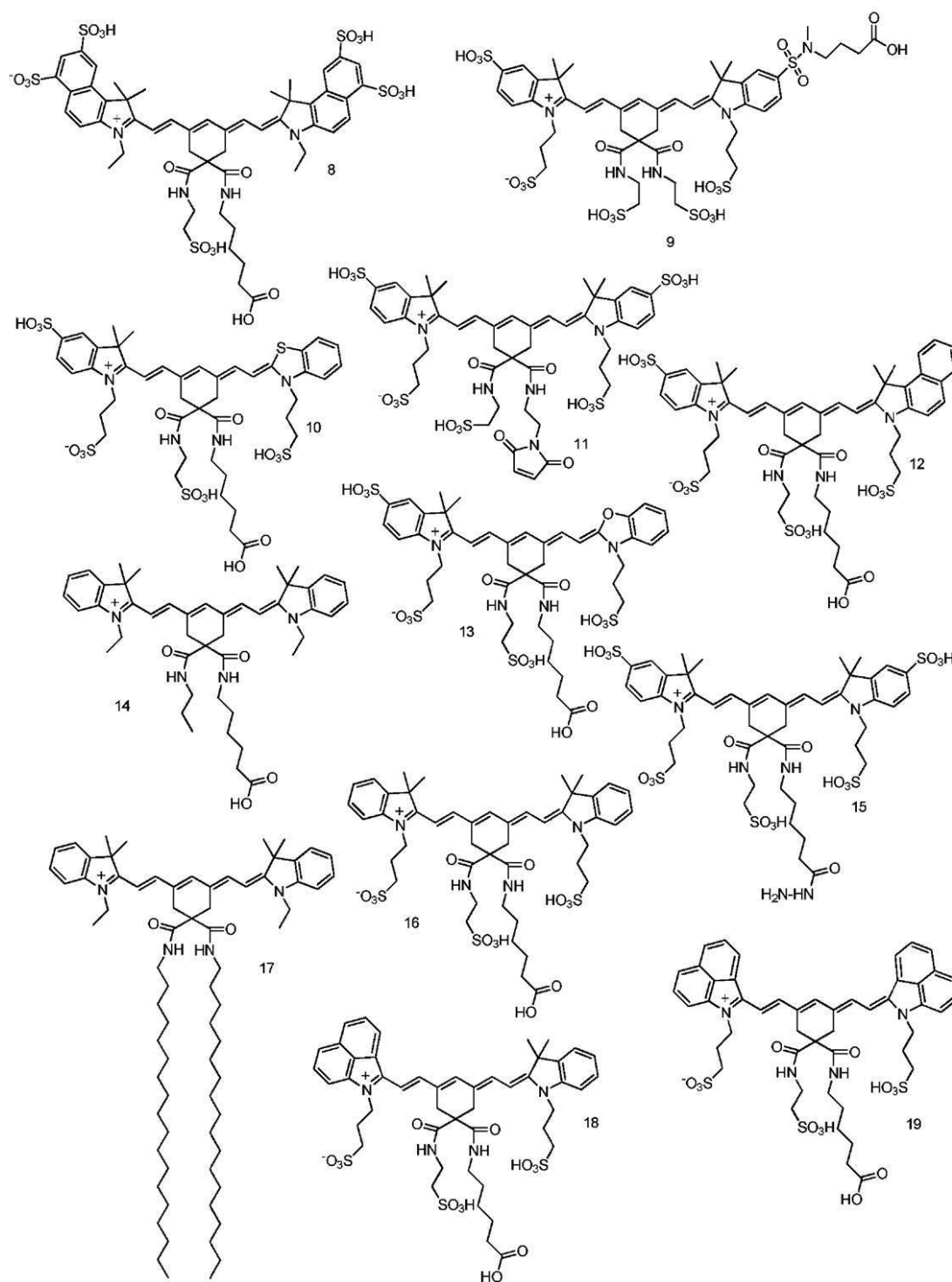
【請求項 4 2】

以下のうちの一つから選択される化合物

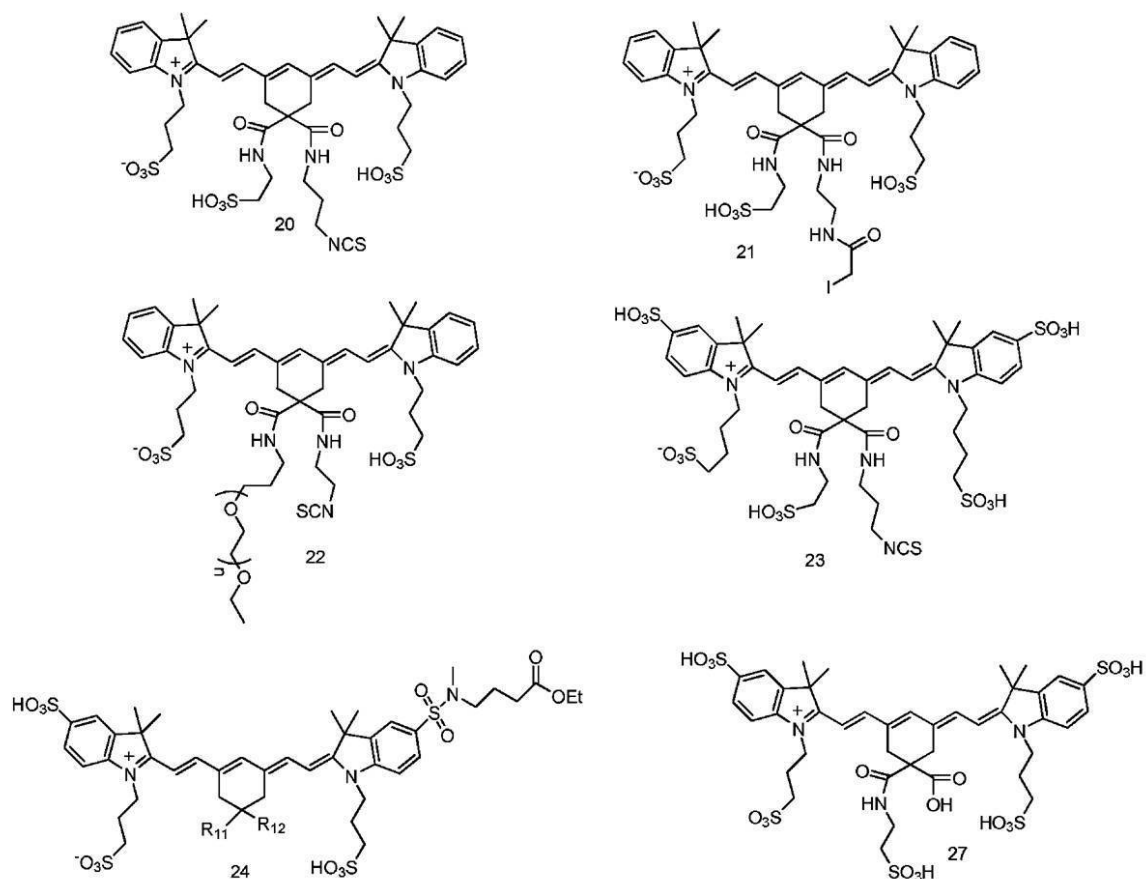
【化 6 6 - 1】



【化 6 6 - 2】

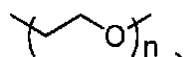


【化 6 6 - 3】



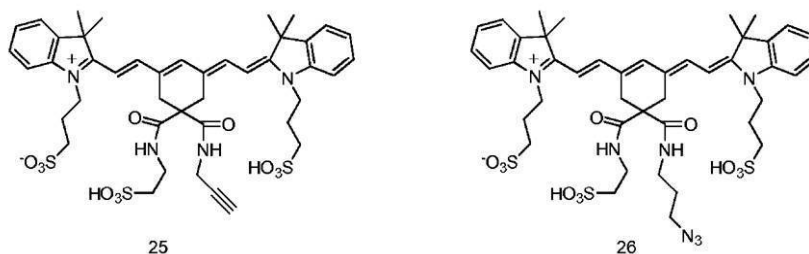
[R₁₁ および R₁₂ は、独立に、COOH、CONHR、CN、O=C-フェニル、COCH₂Rであり、ここで、R = H、または

【化 6 6 - 4】



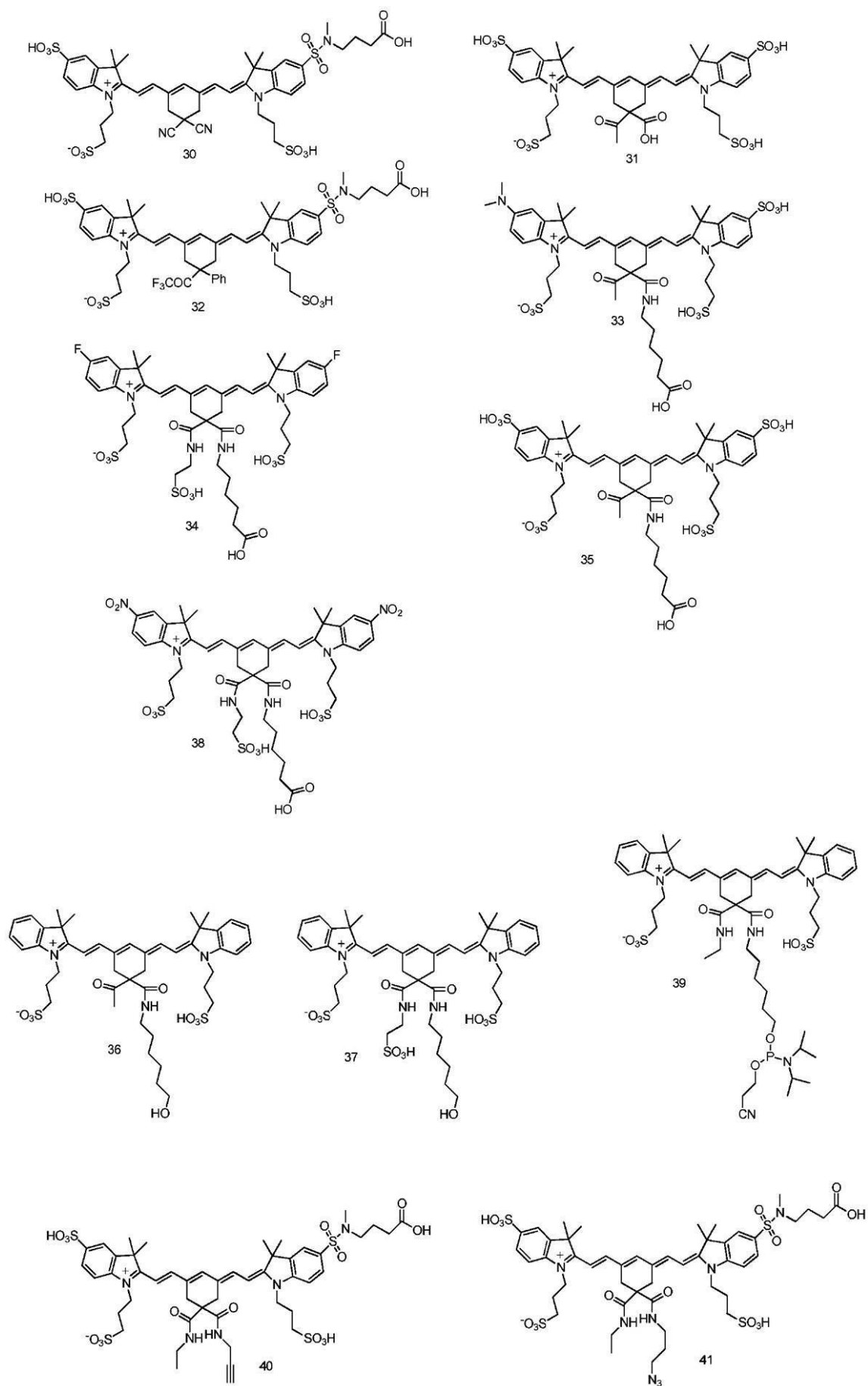
(CH₂)_nCOOR' または (CH₂)_nCH₃ または (CH₂)_nSO₃H または (CH₂)_nSO₃⁻ であり、ここで、R' = アルキルまたはアリールである]

【化 6 7 - 1】

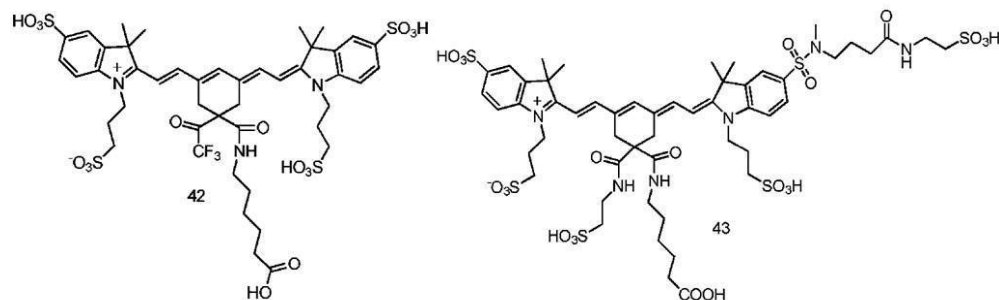


<p>Chemical structure 28, a derivative of the central macrocyclic dye molecule with substituents X₃ and X₃.</p>	X3		<p>Chemical structure 29, a derivative of the central macrocyclic dye molecule with substituents X₃ and X₃.</p>
	28A	H	29A
	28B	Cl	29B
	28C	Br	29C
	28D	F	29D
	28E	I	29E
	28F	SO ₃ H	29F
28G	COOH	29G	

【化 6 7 - 2】



【化 6 7 - 3】



またはその塩。

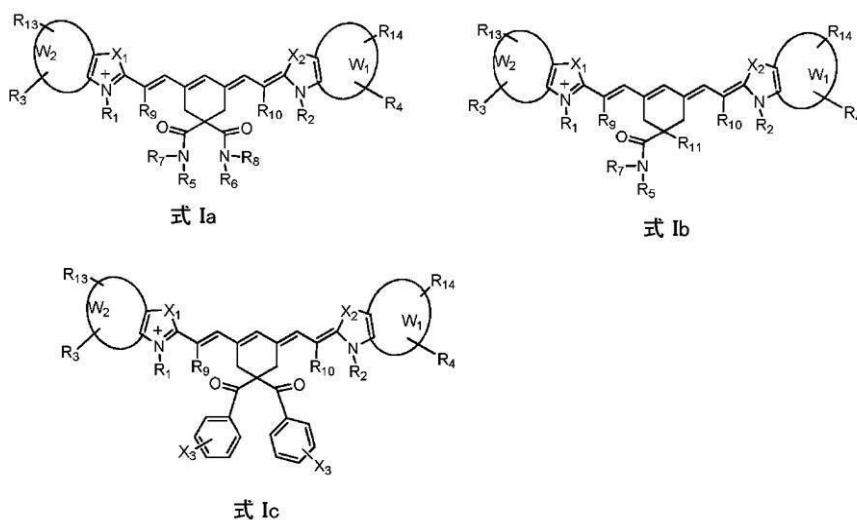
【請求項 4 3】

式 I I I によって表される、生体適合性のある蛍光性分子であって、

[B M]_n - F_m 式 I I I

式中、B M は、生体分子であり、F は、式 I a、I b または I c によって表されるフルオロフォアであり、n = 1 ~ 4 であり、m = 1 ~ 100 であり、

【化 6 8】



式中、X₁ および X₂ は、独立に、O、S、Se、C(CH₂R₃CH₂R₄) から選択され、

R₁、R₂、R₅、R₆、R₇ および R₈ は、それぞれ独立に、H、(CH₂)_nX₃ (n = 1 ~ 20) から選択され、

R₃、R₄、R₁₃ および R₁₄ は、それぞれ独立に、H、(CH₂)_nX₃ (n = 0 ~ 20) から選択され、

X₃ は、独立に、H、ハロゲン、CH₃、SO₃H、SO₃⁻、COOH、NCS (イソチオシアネート)、NCO (イソシアネート)、N-ヒドロキシスクシンイミジル (NHS) エステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジル (NHSS) エステル、ヒドロキシ (OH)、チオール (SH)、マレイミド、フタルイミド、ヨードアセトアミド、CN、NH₂、CONHR、アルキン、アジド (N₃)、SO₂NX₃R₇、X₃ で任意選択によりさらに置換されているアリールから選択され、

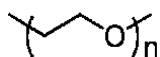
R₉ および R₁₀ は、H またはハロゲンまたはアルキル基であり、

R₁ および R₉ または R₂ および R₁₀ は、任意選択により、一緒になって 5 員または 6 員または 7 員の環を形成し、

W₁ および W₂ は、ベンゾまたはナフトまたはピリジルを含むアリール環を形成するのに必要な原子であり、R₁₁ は、独立に、COOH、CN、F、NO₂、COCF₃、CF₃、COOR、CONHR、CO(CH₂)_nR から選択され、R は、H または COOH または SO₃H または NH₂ または SH またはアルキル、または X₃ で任意選択によりさ

らに置換されているアリール、またはポリエチレングリコール (P E G) 単位

【化 6 9】



である、

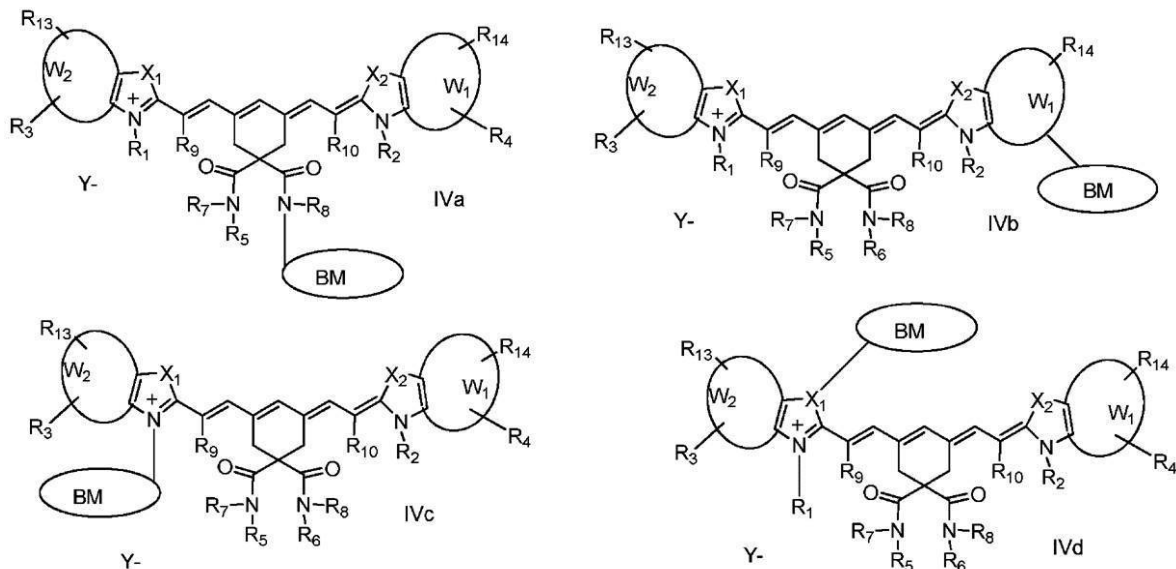
生体適合性のある蛍光性分子。

【請求項 4 4】

以下の構造式 I V a ~ I V d のうち任意の一つによって表される、生体適合性のある蛍光性生体分子であって、

【化 7 0】

生体分子が結合しているフルオロフォア



BM=生体分子

式中、B M は生体分子である、

生体適合性のある蛍光性生体分子。

【請求項 4 5】

B M が、タンパク質、核酸 (D N A 、 R N A)、酵素、抗体、細胞、脂質、脂肪酸、炭水化物、糖、グルコース、ペプチド、オリゴペプチド、アミノ酸から構成される、請求項 4 4 に記載の生体適合性のある蛍光性生体分子。

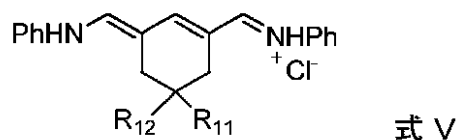
【請求項 4 6】

請求項 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の剤、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4 7】

以下の式 V によって表される化合物であって、

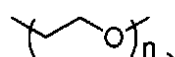
【化 7 1】



式 V

式中、R₁₁ および R₁₂ は、独立に、C O O H、C O N H R、C F₃、ハロゲン、C N、O = C - フェニル、C O C H₂ R であり、R = H、または

【化 7 2】



$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}'$ または $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ または $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{H}$ または $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^-$ であり、 $\text{R}' =$ アルキルまたはアリールであり、 Ph は、フェニル基であり、前記フェニル基は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OMe 、 NMe_2 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、アルキルのうちの一つで任意選択により置換されている、化合物。

【請求項 48】

R_{11} が COOH であり、 R_{12} が COOH である、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

R_{11} が COOH である場合、 R_{12} は COOR' であり、 R_{12} が COOH である場合、 R_{11} は COOR' であり、ここで、 R' はアルキルまたはアリールである、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 50】

in vivo イメージングのための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 ~ 49 のいずれか一項に記載の剤を含み、

前記組成物は対象に投与され、そして前記組成物は前記対象内に分布させられることを特徴とし、ここで、前記剤によって放出されたシグナルが検出される、組成物。

【請求項 51】

in vivo 光学イメージングのための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 ~ 50 のいずれか一項に記載の剤を含み、ここで、前記剤は、蛍光色素を含み、

前記組成物は対象に投与され、そして前記組成物は前記対象内に分布させられることを特徴とし、ここで、前記対象は、前記蛍光色素によって吸収可能な波長の光に曝露されることを特徴とし、ここで、前記剤によって放出されたシグナルが検出される、組成物。

【請求項 52】

前記剤によって放出された前記シグナルが、画像を構築するために使用される、請求項 50 または 51 に記載の組成物。

【請求項 53】

前記画像が、断層画像である、請求項 50 または 51 に記載の組成物。

【請求項 54】

前記組成物が所定の時間間隔で反復して投与されることを特徴とし、それによって前記対象において前記タンパク質標識化剤の前記放出されたシグナルの経時的評価を可能にする、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 55】

前記組成物が所定の時間間隔で反復して投与されることを特徴とし、それによって前記対象において前記タンパク質標識化剤の前記放出されたシグナルの経時的評価を可能にする、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 56】

前記対象が、動物またはヒトである、請求項 50 または 51 に記載の組成物。

【請求項 57】

シグナル特性が互いに識別可能な 2 種類またはそれより多くの種類のイメージングプローブが、対象に投与されることを特徴とし、前記イメージングプローブの少なくとも一つが、タンパク質標識化剤である、請求項 50 または 51 に記載の組成物。

【請求項 58】

前記対象の前記蛍光色素によって吸収可能な波長の光への曝露および前記剤によって放出されたシグナルの検出が、内視鏡、カテーテル、断層撮影システム、手持ち式の光学イメージングシステム、または術中顕微鏡を使用して実施される、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 59】

放出されたシグナルの存在、非存在またはレベルが、病状を示す、請求項 50 または 51 に記載の組成物。

【請求項 60】

前記組成物は、疾患を検出および／またはモニタするために使用される、請求項 50 または 51 に記載の組成物。

【請求項 61】

前記疾患が、骨疾患、がん、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、心虚血、心筋再かん流傷害、環境疾患、皮膚疾患、免疫疾患、遺伝性疾患、感染性疾患、炎症性疾患、代謝性疾患、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 60 に記載の組成物。

【請求項 62】

前記蛍光性化合物で標識された細胞が、前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 50 または 51 に記載の組成物。

【請求項 63】

前記剤によって放出された前記シグナルが、前記細胞の輸送および局在をモニタするために使用される、請求項 62 に記載の組成物。

【請求項 64】

対象の疾患を処置するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 から 49 のいずれか一項に記載の剤を含み、ここで、前記剤は、疾患のエリアに局在し、実効線量の放射線を送達する放射標識を含み、前記組成物は、対象に全身的または局所的にのいずれかで投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 65】

h. 試料を、請求項 1 から 49 のいずれか一項に記載の剤と接触させるステップと、
i. 前記剤を、生物学的標的に結合させるステップと、
j. 任意選択により、結合していない剤を除去するステップと、
k. 前記剤から放出されたシグナルを検出し、それによって前記剤が前記生物学的標的に活性化されたか、または前記生物学的標的に結合したかを決定するステップとを含む、*i n v i t r o* イメージング方法。

【請求項 66】

前記試料が、生物学的試料である、請求項 65 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

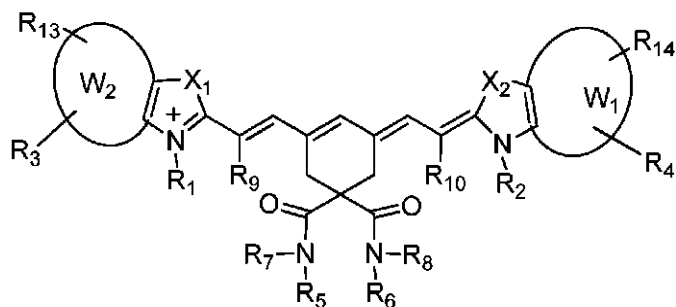
別の実施形態では、本発明は、*i n v i t r o* 光学イメージング方法を提供する。該方法は、(a) 試料、例えば生物学的試料を、本発明の蛍光色素化合物と接触させるステップと、(b) 蛍光色素化合物を、生物学的標的に活性化するか、または生物学的標的に結合させるステップと、(c) 任意選択により、結合していない蛍光色素化合物を除去するステップと、(d) 試料を、電磁放射線、例えば蛍光色素化合物によって吸収可能な波長の光に曝露するステップと、(e) 蛍光色素化合物から放出されたシグナルを検出し、それによって蛍光色素化合物が生物学的標的に活性化されたか、または生物学的標的に結合したかを決定するステップとを含む。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I - A によって表される蛍光性化合物

【化 5 7】



(I-A)

またはその塩であって、式中、

X_1 および X_2 は、それぞれ独立に、O、S、Se、または $C(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ であり、

W_1 および W_2 は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-C_{1-10}$ アルキルであり、

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、H または $-C_{1-22}$ アルキレン- X_3 であり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、H、 $-C_{1-22}$ アルキレン- X_3 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2N(R_{12})$ -アルキレン- X_3 、ハロゲンまたは $-NO_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-NCS$ 、 $-NCO$ 、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、マレイミド、フタルイミド、 $-NHCO-(CH_2)_m-(\text{ハロゲン})$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(H)R_{12}$ 、アルキニル、 $-N_3$ 、ポリエチルグリコール、任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

R_9 および R_{10} は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_9 もしくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒に、5員、6員または7員環を形成し、

R_{12} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、

n は、出現するごとに独立に、1～10を表す、

蛍光性化合物またはその塩。

(項目 2)

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-C_{1-22}$ アルキレン- X_3 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-C_{2-8}$ アルキレン- X_3 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ または $-COOH$ によって置換されている $-C_{2-8}$ アルキレンである、項目 1 に記載の化合物。

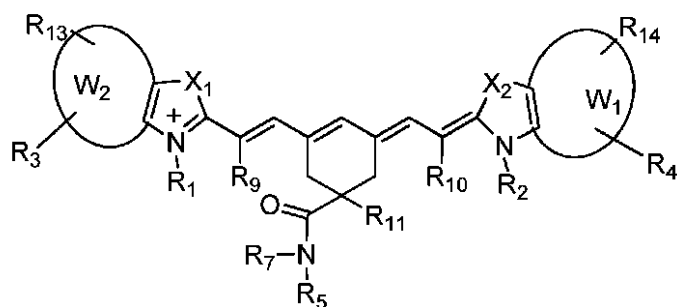
(項目 5)

R_7 および R_8 が水素である、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6)

式 I - B によって表される蛍光性化合物

【化 58】



(I-B)

またはその塩であって、式中、

X_1 および X_2 は、それぞれ独立に、O、S、Se、または $C(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ であり、

W_1 および W_2 は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-C_{1-10}$ アルキルであり、

R_5 および R_7 は、それぞれ独立に、水素または $-C_{1-22}$ アルキレン- X_3 であり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、水素、 $-C_{1-22}$ アルキレン- X_3 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2N(R_{12})$ -アルキレン- X_3 、ハロゲンまたは $-NO_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-NCS$ 、 $-NCO$ 、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、マレイミド、フタリイミド、 $-NHCO-(CH_2)_m-(\text{ハロゲン})$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(H)R_{12}$ 、アルキニル、 $-N_3$ 、ポリエチルグリコール、任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

R_9 および R_{10} は、H、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_9 もしくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒にあって、5員、6員または7員環を形成し、

R_{11} は、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-$ ハロアルキル、ハロアルキル、 $-COOR_{15}$ 、 $-CON(H)R_{15}$ 、または $-CO(CH_2)_nR_{15}$ であり、

R_{12} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

R_{15} は、H、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、アルキル、または X_3 で任意選択により置換されているアリール、および / またはポリエチレングリコールであり、

m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、

n は、出現するごとに独立に、1~10を表す、

蛍光性化合物またはその塩。

(項目 7)

R_5 が、 $-C_{1-22}$ アルキレン- X_3 であり、 R_7 が水素である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

R_5 が、 $-C_2 \sim C_8$ アルキレン $-X_3$ であり、 R_7 が水素である、項目 6 に記載の化合物。

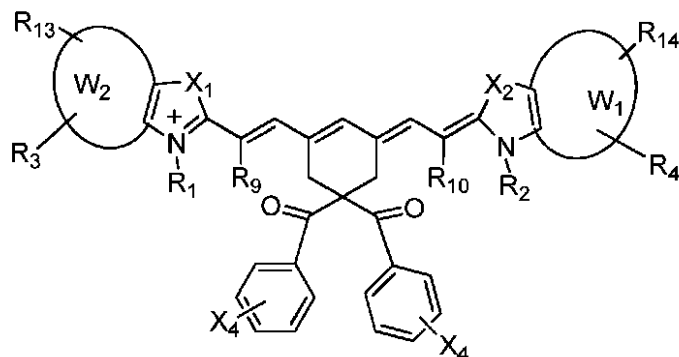
(項目 9)

R_5 が、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ または $-COOH$ によって置換されている $-C_2 \sim C_8$ アルキレンであり、 R_7 が水素である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 10)

式 I - C によって表される蛍光性化合物

【化 59】



(I-C)

またはその塩であって、式中、

X_1 および X_2 は、それぞれ独立に、O、S、Se、または $C(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ であり、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、水素、 $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン $-X_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2N(R_{12})$ -アルキレン $-X_3$ 、ハロゲンまたは $-NO_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-NCS$ 、 $-NCO$ 、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、マレイミド、フタルイミド、 $-NHCO-(CH_2)_m-(\text{ハロゲン})$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(H)R_{12}$ 、アルキニル、 $-N_3$ 、ポリエチルグリコール、任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

X_4 は、出現するごとに独立に、水素、ハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、または $-CO_2^-$ を表し、

R_9 および R_{10} は、H、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_9 もしくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒に、5員、6員または7員環を形成し、

R_{12} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、

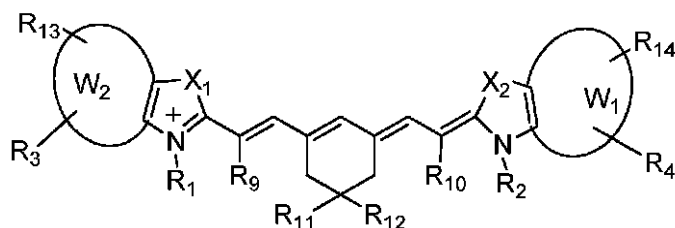
n は、出現するごとに独立に、1～10を表す、

蛍光性化合物またはその塩。

(項目 11)

式 I - D によって表される蛍光性化合物

【化 6 0】



(I-D)

またはその塩であって、式中、

X_1 および X_2 は、それぞれ独立に、O、S、Se、または $C(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ であり、

W_1 および W_2 は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-C_{1-10}$ アルキルであり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、H、 $-C_{1-22}$ アルキレン、 X_3 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2N(R_{12})$ - アルキレン - X_3 、ハロゲンまたは $-NO_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-NCS$ 、 $-NCO$ 、N - ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N - ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、マレイミド、フタルイミド、 $-NHCO-(CH_2)_m-(\text{ハロゲン})$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(H)R_{13}$ 、アルキニル、 $-N_3$ 、ポリエチルグリコール、任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

R_9 および R_{10} は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_2 もしくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒に、5員、6員または7員環を形成し、

R_{11} および R_{12} は、それぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-$ ハロアルキル、 $-C(O)-$ アリール、 $-C(O)OR_{15}$ 、 $-CON(H)R_{15}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)OR_{15}$ 、 $-(CH_2)_n CONHR_{15}$ 、 $-CO(CH_2)_n R_{15}$ 、 $-(CH_2)_n SO_3H$ 、または $-(CH_2)_n SO_3^-$ であり、

R_{13} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

R_{15} は、出現するごとに独立に、H、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、アルキル、ポリエチレングリコール、または X_3 で任意選択により置換されていてもよいアリール、および / またはポリエチレングリコールを表し、

m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、

n は、出現するごとに独立に、1 ~ 10を表す、

蛍光性化合物またはその塩。

(項目 1 2)

X_1 および X_2 が、 $C(CH_3)_2$ である、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 3)

W_1 および W_2 が、ベンゾ環である、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 4)

W_1 および W_2 が、ナフト環である、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 15)

R_1 および R_2 が、独立に、 $-SO_3H$ または $-SO_3^-$ で任意選択により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルである、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 16)

R_1 および R_2 が、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 17)

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} が、それぞれ独立に、 H 、 $-SO_3H$ または $-SO_3^-$ である、項目 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 18)

R_7 が、水素である、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

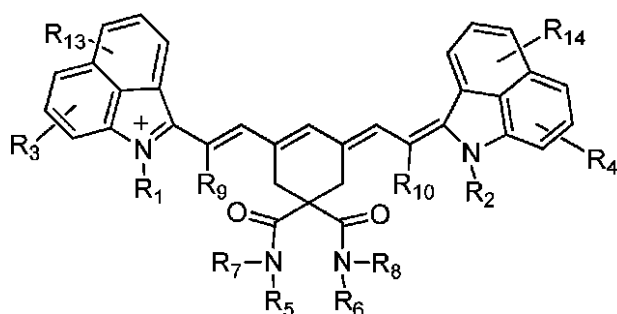
(項目 19)

R_9 および R_{10} が、水素である、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 20)

式 II によって表される蛍光性化合物

【化 61】



(II)

またはその塩であって、式中、

R_1 および R_2 は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ および $-OH$ からなる群から独立に選択される一つまたは二つの置換基で任意選択により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、 H または $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン- X_3 であり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、 H 、 $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン- X_3 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2N(R_{12})$ -アルキレン- X_3 、ハロゲンまたは $-NO_2$ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、 H 、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-NCS$ 、 $-NCO$ 、 N -ヒドロキシスクシンイミジルエステル、 N -ヒドロキシスルホスクシンイミジルエステル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、マレイミド、フタリイミド、 $-NHCO-(CH_2)_m-(Halo)$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(H)R_{12}$ 、アルキニル、 $-N_3$ 、ポリエチルグリコール、任意選択により置換されているアリール、または任意選択により置換されているヘテロシクリルを表し、

R_9 および R_{10} は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R_1 および R_9 もしくは R_2 および R_{10} は、それらの相互接続原子と一緒にあって、5員、6員または7員環を形成し、

R_{12} は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

m は、出現するごとに独立に、0、1、2、3または4を表し、

n は、出現するごとに独立に、1～10を表す、蛍光性化合物またはその塩。

(項目 2 1)

R_1 および R_2 が、独立に、 $-SO_3H$ または $-SO_3^-$ で任意選択により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルである、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 2)

R_1 および R_2 が、独立に、 $-SO_3H$ または $-SO_3^-$ で任意選択により置換されている $-C_2 \sim C_6$ アルキルである、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 3)

R_1 および R_2 が、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 4)

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-C_1 \sim C_{22}$ アルキレン - X_3 である、項目 2 0 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-C_2 \sim C_8$ アルキレン - X_3 である、項目 2 0 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 6)

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3^-$ または $-COOH$ により置換されている $-C_2 \sim C_8$ アルキレンである、項目 2 0 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 7)

R_7 および R_8 が、水素である、項目 2 0 から 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 8)

R_9 および R_{10} が、水素である、項目 2 0 から 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 9)

生物学的分子と、項目 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物の反応によって形成された、コンジュゲート化合物。

(項目 3 0)

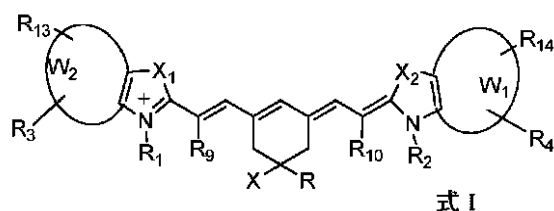
$-L-BM$ によって定義される 1、2 または 3 個の基でさらに置換されている、項目 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物である、コンジュゲート化合物であって、 L は結合またはリンカーであり、 $-BM$ は生物学的分子のラジカルである、コンジュゲート化合物。

(項目 3 1)

項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

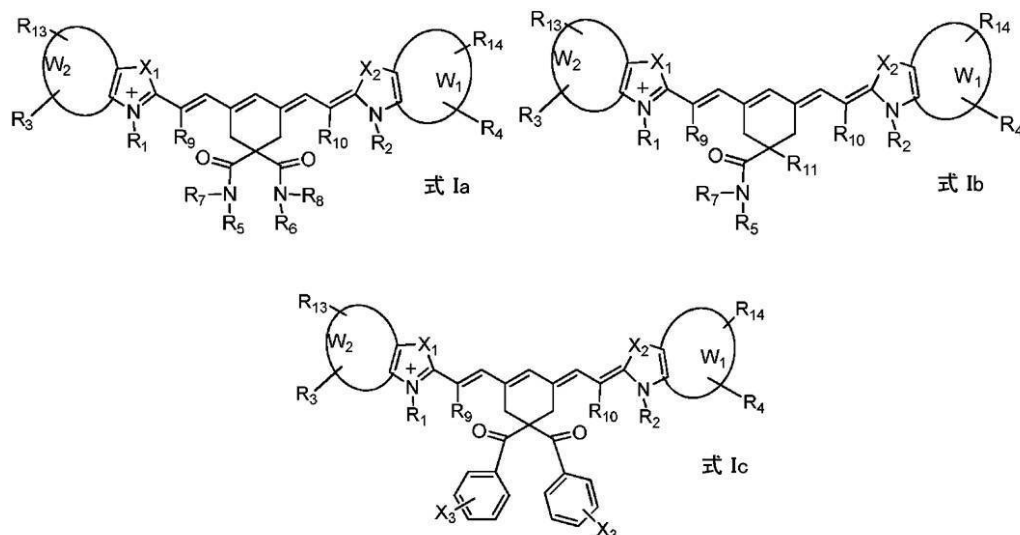
(項目 3 2)

以下の構造式すなわち式 I によって表される蛍光性化合物であって、

【化 6 2】

式中、以下に示す通り、 $X = R = CO - NR_5R_7$ (式 I a) である場合、 $X = CO - NR_5R_7$ かつ $R = R_{11}$ (式 I b) である場合、 $X = R = CO - Ph - X_3$ (式 I c) である場合に、

【化 6 3】



式中、 X_1 および X_2 は、独立に、O、S、Se、 $C(CH_2R_3CH_2R_4)$ から選択され、

R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、H、 $(CH_2)_nX_3$ ($n = 1 \sim 20$) から選択され、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、H、 $(CH_2)_nX_3$ ($n = 0 \sim 20$) から選択され、

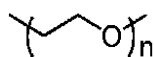
X_3 は、独立に、H、ハロゲン、 CH_3 、 SO_3H 、 SO_3^- 、 $COOH$ 、 NCS (イソチオシアネート)、 NCO (イソシアネート)、N-ヒドロキシスクシンイミジル (NHS) エステル、N-ヒドロキシルホスフィンイミジル (NHSS) エステル、ヒドロキシ (OH)、チオール (SH)、マレイミド、フタルイミド、ヨードアセトアミド、 $CONHNH_2$ (ヒドラジド)、 CN 、 NH_2 、 $CONHR$ 、アルキン、アジド (N_3)、 $SO_2NX_3R_7$ 、 X_3 で任意選択によりさらに置換されているアリールから選択され、

R_9 および R_{10} は、H または ハロゲン または アルキル基であり、

R_1 および R_9 または R_2 および R_{10} は、任意選択により、一緒になって 5 員または 6 員または 7 員の環を形成し、

W_1 および W_2 は、ベンゾまたはナフトまたはピリジルを含むアリール環を形成するのに必要な原子であり、 R_{11} は、独立に、 $COOH$ 、 CN 、F、 NO_2 、 $COCF_3$ 、 CF_3 、 $COOR$ 、 $CONHR$ 、 $CO(CH_2)_nR$ から選択され、R は、H または $COOH$ または SO_3H または NH_2 または SH または アルキル、または X_3 で任意選択によりさらに置換されているアリール、またはポリエチレングリコール (PEG) 単位

【化 6 4】



である、

蛍光性化合物。

(項目 3 3)

前記分子が、約 500 nm ~ 約 1100 nm の範囲の吸収および発光波長を有する、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 4)

前記分子が、約 600 nm ~ 約 900 nm の範囲の吸収および発光波長を有する、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 5)

X および R が、カルボン酸基 (COOH) である、項目 32 に記載の化合物。

(項目 36)

X または R のいずれかが、カルボン酸基 (COOH) である、項目 32 に記載の化合物

。

(項目 37)

X₃ が、-NH₂、-OH、-SH、-SO₃H、カルボキシル、-COCl、-(CO)O(CO)R_a、-CONHNH₂、置換および非置換 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、置換および非置換 N-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル、ニトロ-またはフルオロ-フェノールエステル、アジド、-NCS、-CHO、アジド、-COCH₂I、ホスホルアミダイト、フタルアミド、ならびにマレイミドからなる群から選択され、R_a が、H、アルキルおよびアリールからなる群から選択される、項目 32 に記載の化合物。

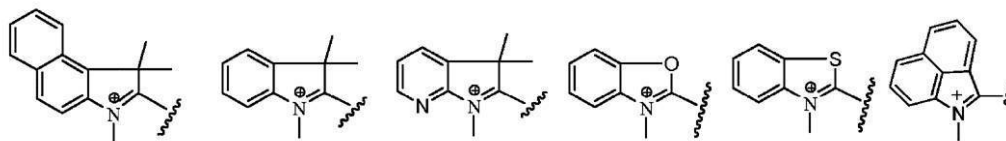
(項目 38)

W₁ および W₂ が、同じである、項目 32 に記載の化合物。

(項目 39)

W₁ および W₂ が、

【化 65】



からなる群から選択される、項目 32 に記載の化合物。

(項目 40)

X₁ および X₂ が、C(CH₃)₂ である、項目 32 に記載の化合物。

(項目 41)

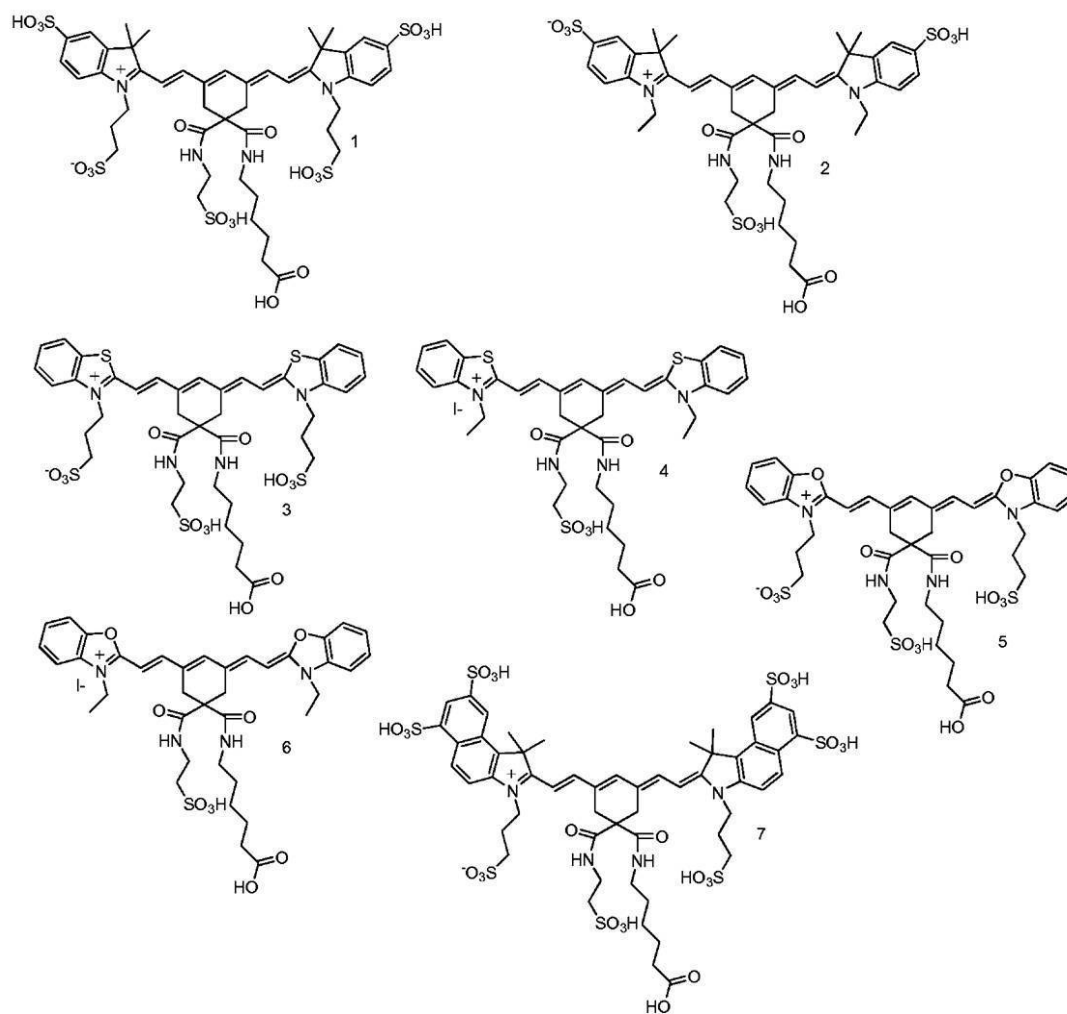
前記剤が、遠赤または近赤外において蛍光性である、項目 32 から 40 に記載の化合物

。

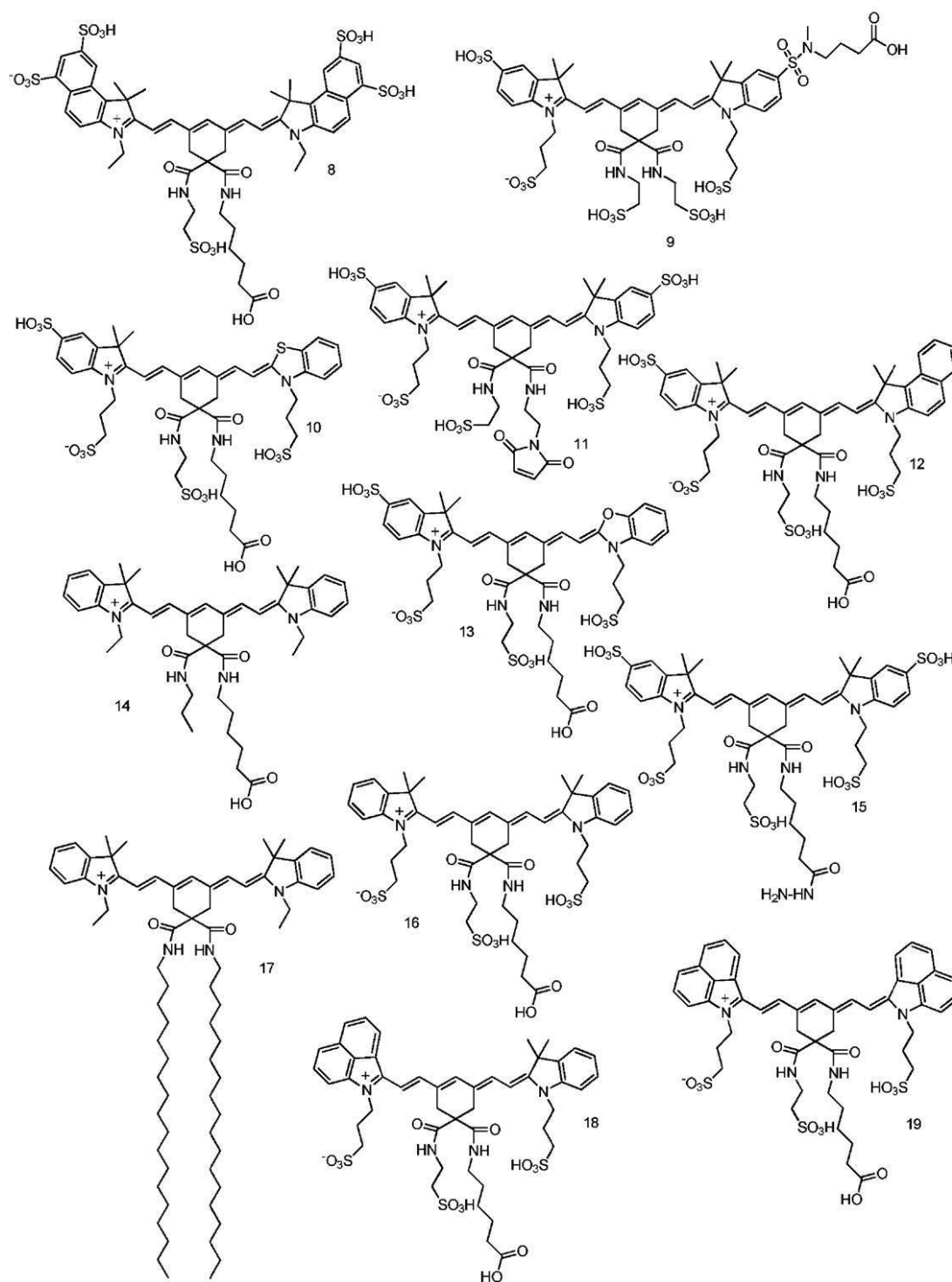
(項目 42)

以下のうちの一つから選択される化合物

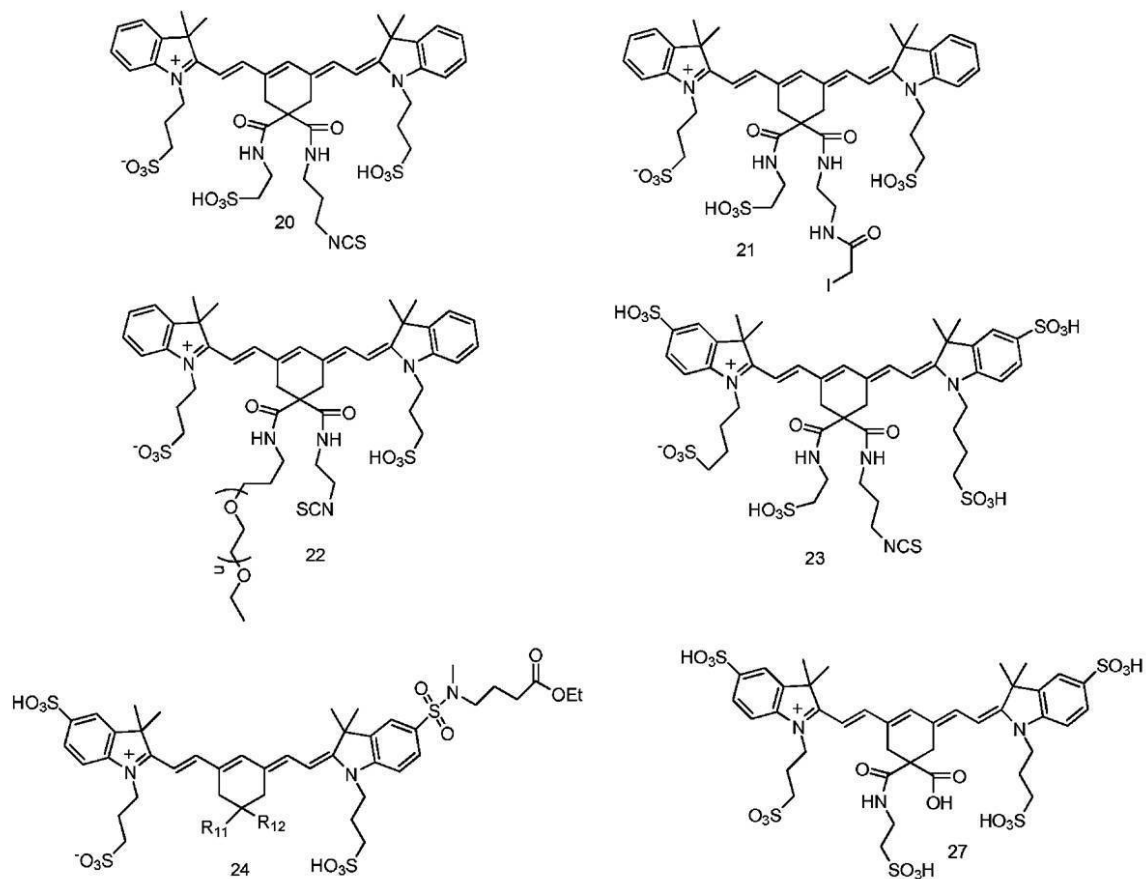
【化 6 6 - 1】



【化 6 6 - 2】

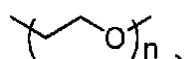


【化 6 6 - 3】



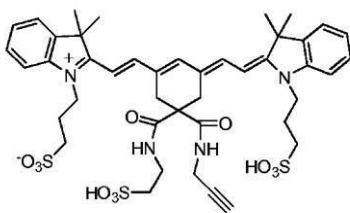
[R₁₁ および R₁₂ は、独立に、COOH、CONHR、CN、O=C-フェニル、COCH₂R であり、ここで、R = H、または

【化 6 6 - 4】

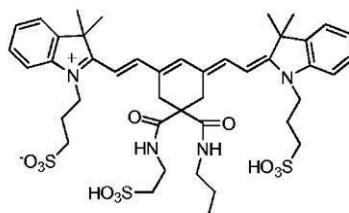


(CH₂)_nCOOR' または (CH₂)_nCH₃ または (CH₂)_nSO₃H または (CH₂)_nSO₃⁻ であり、ここで、R' = アルキルまたはアリールである]

【化 6 7 - 1】

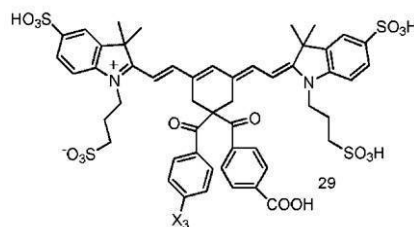
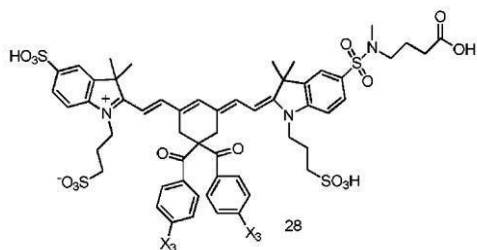


25

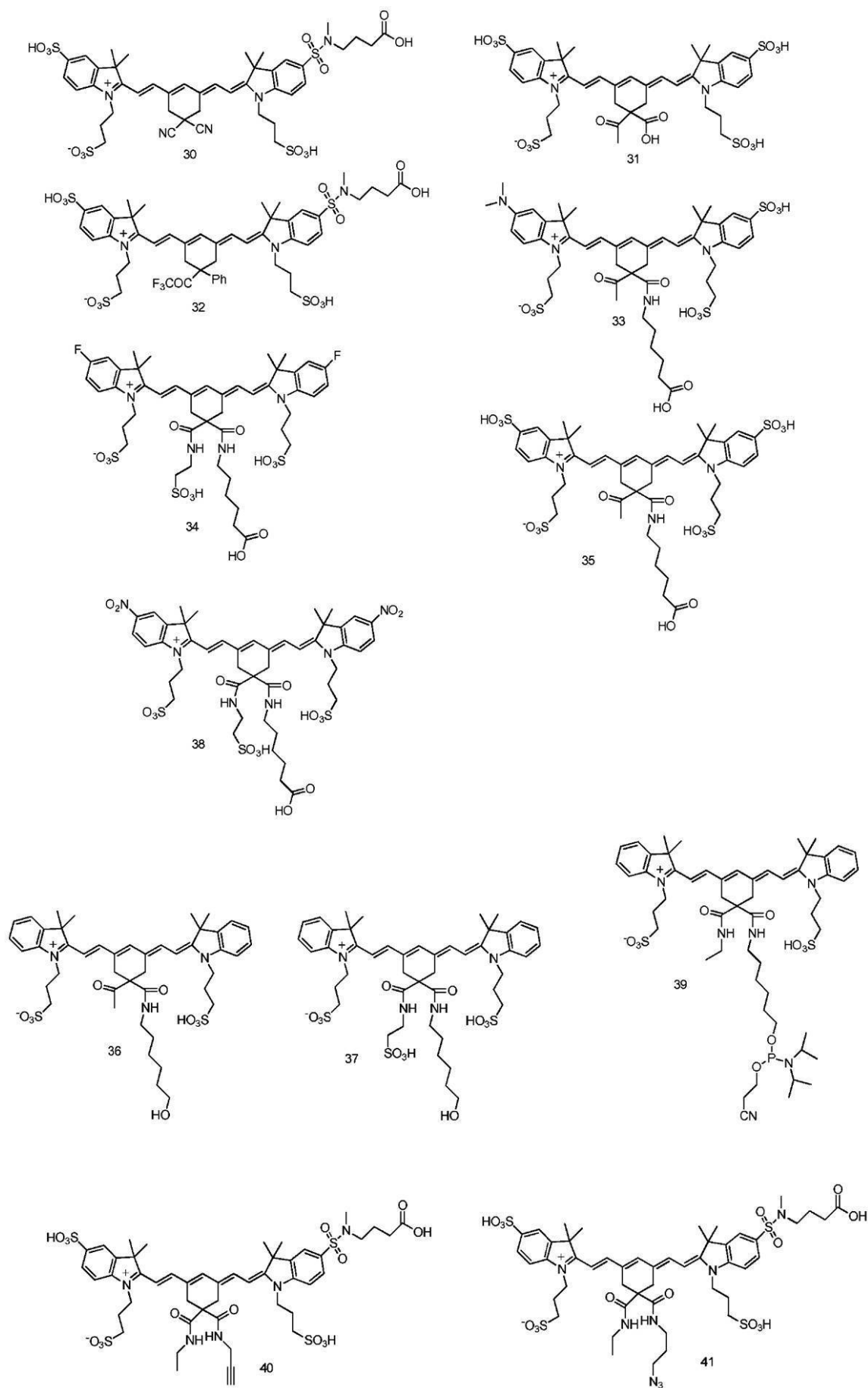


26

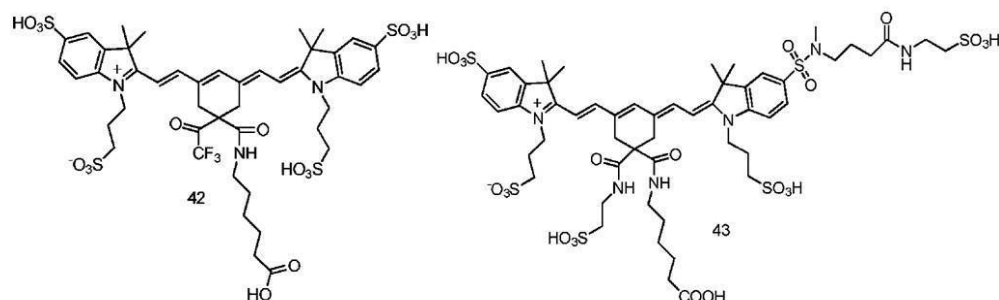
X3		
28A	H	29A
28B	Cl	29B
28C	Br	29C
28D	F	29D
28E	I	29E
28F	SO ₃ H	29F
28G	COOH	29G



【化 6 7 - 2】



【化 6 7 - 3】



またはその塩。

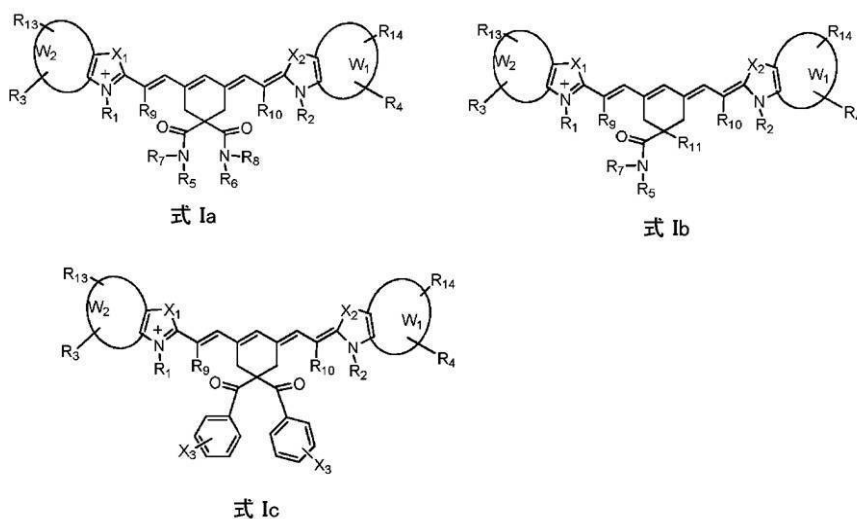
(項 目 4 3)

式 I I I によって表される、生体適合性のある蛍光性分子であって、

[B M]_n - F_m 式 I I I

式中、B Mは、生体分子であり、Fは、式 I a、I bまたはI cによって表されるフルオロフォアであり、n = 1 ~ 4であり、m = 1 ~ 100であり、

【化 6 8】



式中、X₁およびX₂は、独立に、O、S、Se、C(CH₂R₃CH₂R₄)から選択され、

R₁、R₂、R₅、R₆、R₇およびR₈は、それぞれ独立に、H、(CH₂)_nX₃(n = 1 ~ 20)から選択され、

R₃、R₄、R₁₃およびR₁₄は、それぞれ独立に、H、(CH₂)_nX₃(n = 0 ~ 20)から選択され、

X₃は、独立に、H、ハロゲン、CH₃、SO₃H、SO₃⁻、COOH、NCS(イソチオシアネート)、NCO(イソシアネート)、N-ヒドロキシスクシンイミジル(NHS)エステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジル(NHSS)エステル、ヒドロキシ(OH)、チオール(SH)、マレイミド、フタルイミド、ヨードアセトアミド、CN、NH₂、CONHR、アルキン、アジド(N₃)、SO₂NX₃R₇、X₃で任意選択によりさらに置換されているアリールから選択され、

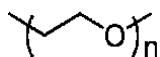
R₉およびR₁₀は、Hまたはハロゲンまたはアルキル基であり、

R₁およびR₉またはR₂およびR₁₀は、任意選択により、一緒になって5員または6員または7員の環を形成し、

W₁およびW₂は、ベンゾまたはナフトまたはピリジルを含むアリール環を形成するのに必要な原子であり、R₁₁は、独立に、COOH、CN、F、NO₂、COCF₃、CF

$_3$ 、 COOR 、 CONHR 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}$ から選択され、 R は、 H または COOH または SO_3H または NH_2 または SH またはアルキル、または X_3 で任意選択によりさらに置換されているアリール、またはポリエチレングリコール(PEG)単位

【化69】



である、

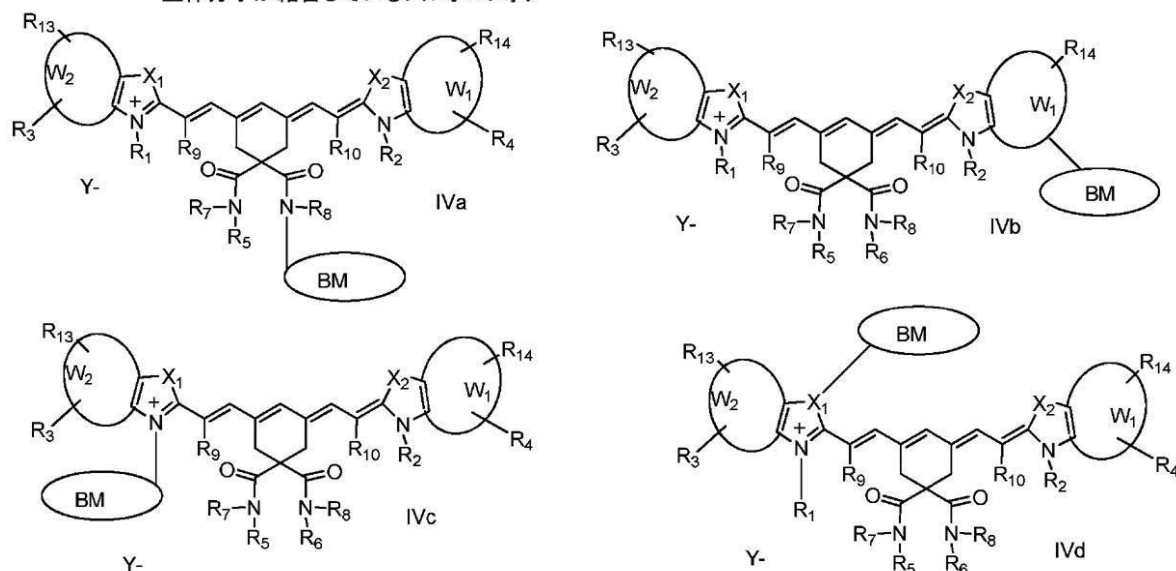
生体適合性のある蛍光性分子。

(項目44)

以下の構造式IVa～IVdのうち任意の一つによって表される、生体適合性のある蛍光性生体分子であって、

【化70】

生体分子が結合しているフルオロフォア



BM=生体分子

式中、BMは生体分子である、

生体適合性のある蛍光性生体分子。

(項目45)

BMが、タンパク質、核酸(DNA、RNA)、酵素、抗体、細胞、脂質、脂肪酸、炭水化物、糖、グルコース、ペプチド、オリゴペプチド、アミノ酸から構成される、項目44に記載の生体適合性のある蛍光性生体分子。

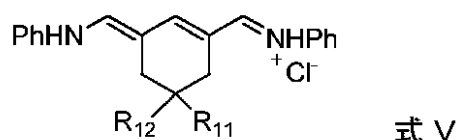
(項目46)

先行する項目のいずれか一項に記載の剤、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

(項目47)

以下の式Vによって表される化合物であって、

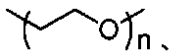
【化71】



式V

式中、 R_{11} および R_{12} は、独立に、 COOH 、 CONHR 、 CF_3 、ハロゲン、 CN 、 $\text{O}=\text{C}$ -フェニル、 COCH_2R であり、 $\text{R}=\text{H}$ 、または

【化 7 2】



$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}'$ または $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ または $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{H}$ または $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^-$ であり、 R' = アルキルまたはアリールであり、 Ph は、フェニル基であり、前記フェニル基は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OMe 、 NMe_2 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、アルキルのうちの一つで任意選択により置換されている、化合物。

(項目 4 8)

R_{11} が COOH であり、 R_{12} が COOH である、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 4 9)

R_{11} が COOH である場合、 R_{12} は COOR' であり、 R_{12} が COOH である場合、 R_{11} は COOR' であり、ここで、 R' はアルキルまたはアリールである、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 5 0)

a. 対象に、先行する項目のいずれか一項に記載の剤を投与するステップと、
b. 前記剤を、前記対象内に分布させるステップと、
c. 前記タンパク質標識化剤によって放出されたシグナルを検出するステップとを含む、*in vivo* イメージング方法。

(項目 5 1)

d. 対象に、蛍光色素を含む、先行する項目のいずれか一項に記載の剤を投与するステップと、
e. 前記剤を、前記対象内に分布させるステップと、
f. 前記対象を、前記蛍光色素によって吸収可能な波長の光に曝露するステップと、
g. 前記剤によって放出されたシグナルを検出するステップとを含む、*in vivo* 光学イメージング方法。

(項目 5 2)

前記剤によって放出された前記シグナルが、画像を構築するために使用される、項目 5 0 または 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記画像が、断層画像である、項目 5 0 または 5 1 に記載の方法。

(項目 5 4)

ステップ (a) ~ (c) が、所定の時間間隔で反復され、それによって前記対象において前記タンパク質標識化剤の前記放出されたシグナルの経時的評価を可能にする、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 5)

ステップ (a) ~ (d) が、所定の時間間隔で反復され、それによって前記対象において前記タンパク質標識化剤の前記放出されたシグナルの経時的評価を可能にする、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記対象が、動物またはヒトである、項目 5 0 または 5 1 に記載の方法。

(項目 5 7)

ステップ (a) において、シグナル特性が互いに識別可能な 2 種類またはそれより多くの種類のイメージングプローブが、対象に投与され、前記イメージングプローブの少なくとも一つが、タンパク質標識化剤である、項目 5 0 または 5 1 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記照射および検出ステップが、内視鏡、カテーテル、断層撮影システム、手持ち式の光学イメージングシステム、または術中顕微鏡を使用して実施される、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 9)

放出されたシグナルの存在、非存在またはレベルが、病状を示す、項目 5 0 または 5 1 に記載の方法。

(項目 6 0)

疾患を検出および / またはモニタするために使用される、項目 5 0 または 5 1 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記疾患が、骨疾患、がん、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、心虚血、心筋再かん流傷害、環境疾患、皮膚疾患、免疫疾患、遺伝性疾患、感染性疾患、炎症性疾患、代謝性疾患、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 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

ステップ (a) において、前記蛍光性化合物で標識された細胞が、前記対象に投与される、項目 5 0 または 5 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記剤によって放出された前記シグナルが、前記細胞の輸送および局在をモニタするために使用される、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

疾患のエリアに局在し、実効線量の放射線を送達する放射標識を含む、項目 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の剤を、対象に全身的または局所的に投与するステップを含む、対象の疾患を処置する方法。

(項目 6 5)

h . 試料を、項目 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の剤と接触させるステップと、
i . 前記剤を、生物学的標的に結合させるステップと、
j . 任意選択により、結合していない剤を除去するステップと、
k . 前記剤から放出されたシグナルを検出し、それによって前記剤が前記生物学的標的に
よって活性化されたか、または前記生物学的標的に結合したかを決定するステップと
を含む、*i n v i t r o* イメージング方法。

(項目 6 6)

前記試料が、生物学的試料である、項目 6 5 に記載の方法。