

【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 07 D 209/30	(2006.01)
C 07 D 277/64	(2006.01)
C 07 D 263/56	(2006.01)
C 07 D 209/58	(2006.01)
C 07 D 417/08	(2006.01)
C 07 D 403/14	(2006.01)
C 07 D 413/08	(2006.01)
C 07 D 209/90	(2006.01)
A 61 K 49/00	(2006.01)
A 61 P 19/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 9/08	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 37/00	(2006.01)
A 61 P 31/00	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 3/00	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
C 12 Q 1/02	(2006.01)

【F I】

C 07 D 209/30	C S P
C 07 D 277/64	
C 07 D 263/56	
C 07 D 209/58	
C 07 D 417/08	
C 07 D 403/14	
C 07 D 413/08	
C 07 D 209/90	
A 61 K 49/00	A
A 61 P 19/00	
A 61 P 35/00	
A 61 P 9/00	
A 61 P 9/10	
A 61 P 9/08	
A 61 P 17/00	
A 61 P 37/00	
A 61 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

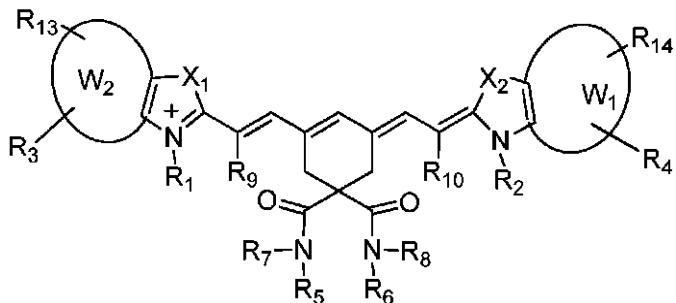
【補正の内容】

【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57】



(I-A)

またはその塩であって、式中、

X₁およびX₂は、それぞれ独立に、O、S、Se、またはC(C₁~₄アルキル)₂で
あり、W₁およびW₂は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、R₁およびR₂は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、-SO₃H、-SO₃⁻、
-COOH、-CO₂⁻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-C₁~C₁₀アルキルであり、R₅、R₆、R₇およびR₈は、それぞれ独立に、Hまたは-C₁~C₂₂アルキレン-
X₃であり、R₃、R₄、R₁₃およびR₁₄は、それぞれ独立に、H、-C₁~C₂₂アルキレン-
X₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-SO₂N(R₁₂)₂-アルキレン-X₃、ハロゲンま
たは-NO₂であり、X₃は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、-CH₃、-SO₃H、-SO₃⁻、
-COOH、-CO₂⁻、-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-(CH₂)_m-(ハロゲン)、-CONHNH₂、-CN、-N
H₂、-NO₂、-CON(H)R₁₂、アルキニル、-N₃、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、R₉およびR₁₀は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、またはR₁およびR₉
もしくはR₂およびR₁₀は、それらの相互接続原子と一緒にになって、5員、6員または

7員環を形成し、

R₁~R₂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】

R₅およびR₆が、それぞれ独立に、-C₁~C₂アルキレン-X₃である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₅およびR₆が、それぞれ独立に、-C₂~C₈アルキレン-X₃である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R₅およびR₆が、それぞれ独立に、-SO₃H、-SO₃⁻または-COOHによって置換されている-C₂~C₈アルキレンである、請求項1に記載の化合物。

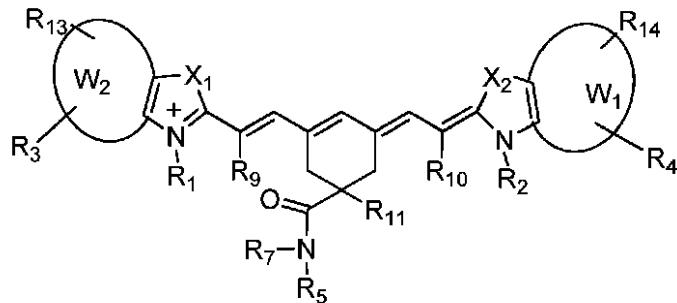
【請求項5】

R₇およびR₈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、

X₁およびX₂は、それぞれ独立に、O、S、Se、またはC(C₁~C₄アルキル)₂であり、

W₁およびW₂は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、

R₁およびR₂は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻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-C₁~C₁₀アルキルであり、

R₅およびR₇は、それぞれ独立に、水素または-C₁~C₂アルキレン-X₃であり、

R₃、R₄、R₁₃およびR₁₄は、それぞれ独立に、水素、-C₁~C₂アルキレン-X₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-SO₂N(R₁₂)₂-アルキレン-X₃、ハロゲンまたは-NO₂であり、

X₃は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、-CH₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻、-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-(CH₂)_m-(ハロゲン)、-CONHNH₂、-CN、-NH₂、-NO₂、-CON(H)R₁₂、アルキニル、-N₃、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リルを表し、

R₉およびR₁₀は、H、ハロゲンもしくはアルキルであるか、またはR₁およびR₉も

しくは R_{10} および R_{11} は、それらの相互接続原子と一緒にになって、5員、6員または7員環を形成し、

R_{11} は、-COOH、-CN、ハロゲン、-NO₂、-C(O)-ハロアルキル、ハロアルキル、-COOR₁₅、-CON(H)R₁₅、または-CO(CH₂)_nR₁₅ 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、-SO₃H、-NH₂、-SH、アルキル、またはX₃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ジコールであり、 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、-C₁~C₂アルキレン-X₃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、-C₂~C₈アルキレン-X₃であり、 R_7 が水素である、請求項6に記載の化合物。

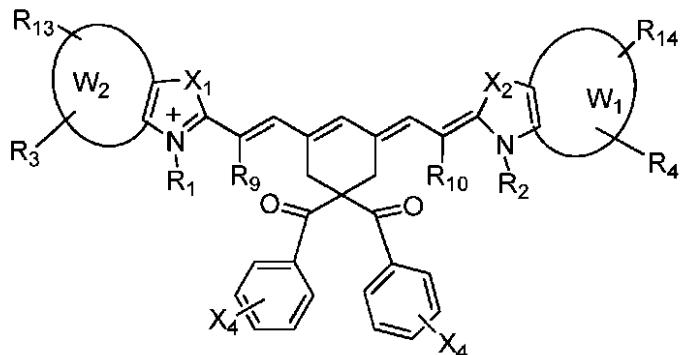
【請求項9】

R_5 が、-SO₃H、-SO₃⁻または-COOHによって置換されている-C₂~C₈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C(C₁~₄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、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻ 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-C₁~C₁₀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、-C₁~C₂アルキレン-X₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-SO₂N(R₁₂)-アルキレン-X₃、ハロゲンまたは-NO₂ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、-CH₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻、-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-(CH₂)_m-(ハロゲン)、-CONHNH₂、-CN、-NH₂、-NO₂、-CON(H)R₁₂、アルキニル、-N₃、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リルを表し、

X_4 は、出現するごとに独立に、水素、ハロゲン、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、または-CO₂⁻を表し、

R₉ および R₁₀ は、H、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R₁ および R₉ もしくは R₂ および R₁₀ は、それらの相互接続原子と一緒にになって、5員、6員または7員環を形成し、

R₁₂ 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、

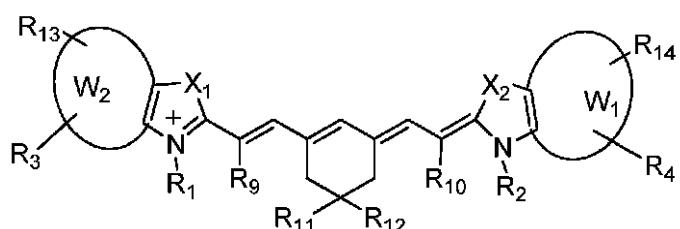
n は、出現するごとに独立に、1 ~ 10 を表す、

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 6 0】



(I-D)

またはその塩であって、式中、

X₁ および X₂ は、それぞれ独立に、O、S、Se、または C (C₁ ~ C₄ アルキル)₂ あり、

W₁ および W₂ は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、

R₁ および R₂ は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻ 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-C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、

R₃、R₄、R₁₃ および R₁₄ は、それぞれ独立に、H、-C₁ ~ C₂₂ アルキレン-X₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-SO₂N(R₁₂) - アルキレン-X₃、ハロゲンまたは-NO₂ であり、

X₃ は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、-CH₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻、-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-(CH₂)_m-(ハロゲン)、-CONHNH₂、-CN、-NH₂、-NO₂、-CON(H)R₁₃、アルキニル、-N₃、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リルを表し、

R₉ および R₁₀ は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R₁ および R₉ もしくは R₂ および R₁₀ は、それらの相互接続原子と一緒にになって、5員、6員または7員環を形成し、

R₁₁ および R₁₂ 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)OR₁₅、-CON(H)R₁₅、-(CH₂)_nC(O)OR₁₅、-(CH₂)_nCONHR₁₅、-CO(CH₂)_nR₁₅、-(CH₂)_nSO₃H、または-(CH₂)_nSO₃⁻ であり、

R₁₃ は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

R₁₅ は、出現するごとに独立に、H、-COOH、-SO₃H、-NH₂、-SH、ア

ルキル、ポリエチレングリコール、またはX₃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 1 2】

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 1 3】

W₁ および W₂ 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 1 4】

W₁ および W₂ 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】

R₁ および R₂ が、独立に、-SO₃H または -SO₃⁻ で任意選択により置換されている -C₁~C₁₀ 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】

R₁ および R₂ が、独立に C₁ ~ C₆ 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_{1-3} および R_{1-4} が、それぞれ独立に、H、-SO₃Hまたは-SO₃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】

R₇ 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。

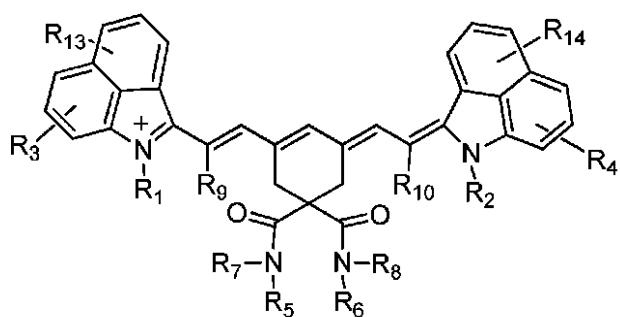
【請求項 19】

R₁ および R₂ 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食物。

【請求項 20】

式 I-I によって表される蛍光性化合物

【化 6.1】



11

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
 署格基で任意選択に上記署格含まれてはいる。 C_6H_5 、 C_6H_4 二元キラルを有する。

置換基で任意選択により置換されている - C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、 R₅、R₆、R₇ および R₈ は、それぞれ独立に、 H または - C₁ ~ C₂₂ アルキレン - X₁ である。

R_3 、 R_4 、 R_{1-3} および R_{1-4} は、それぞれ独立に、H、-C₁~C₂₋₂ アルキレン-X₃、-SO₃H、-SO₃、-SO₂N(R₁₋₂)、アルキレン-X₃、ハロゲンまたは NO₂ である。

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、-CH₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻、-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-(CH₂)_m-(ハロゲン)、-CONHNH₂、-CN、-NH₂、-NO₂、-CON(H)R₁₋₂、アルキニル、-N₃、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リルを表し、

R₉ および R₁₀ は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R₁ および R₉ もしくは R₂ および R₁₀ は、それらの相互接続原子と一緒にになって、5員、6員または7員環を形成し、

R₁₋₂ 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 1】

R₁ および R₂ が、独立に、-SO₃H または -SO₃⁻ で任意選択により置換されている -C₁ ~ C₁₀ アルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R₁ および R₂ が、独立に、-SO₃H または -SO₃⁻ で任意選択により置換されている -C₂ ~ C₆ アルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R₁ および R₂ が、独立に、C₁ ~ C₆ アルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R₅ および R₆ が、それぞれ独立に、-C₁ ~ C₂₋₂ アルキレン - X₃ 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 2 5】

R₅ および R₆ が、それぞれ独立に、-C₂ ~ C₈ アルキレン - X₃ 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 2 6】

R₅ および R₆ が、それぞれ独立に、-SO₃H、-SO₃⁻ または -COOH により置換されている -C₂ ~ C₈ 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 2 7】

R₇ および R₈ 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 2 8】

R₉ および R₁₀ 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 2 9】

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 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、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。

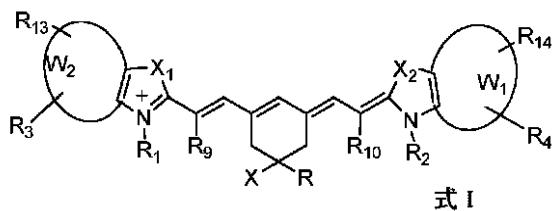
【請求項 3 1】

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 3 2】

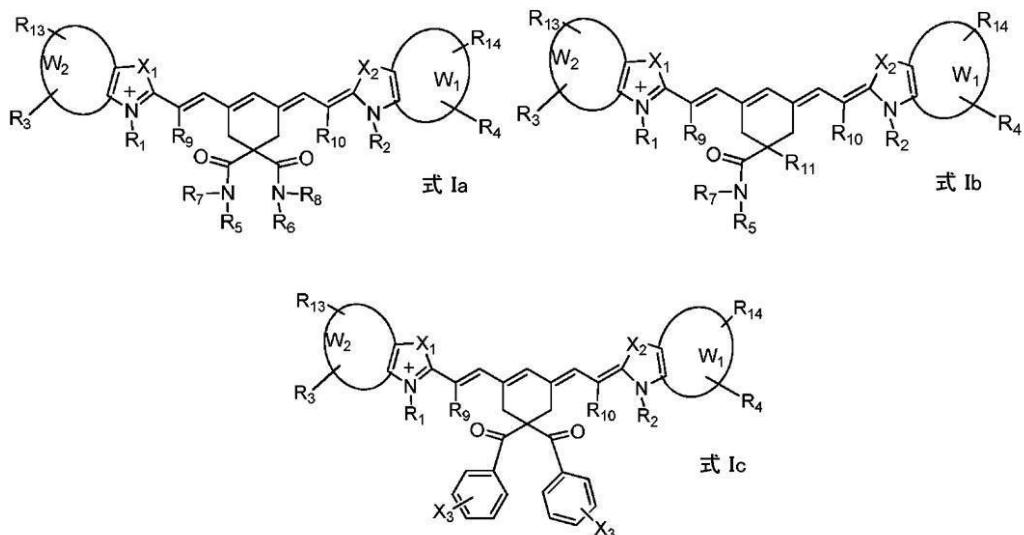
以下の構造式すなわち式 I によって表される蛍光性化合物であって、

【化 6 2】



式中、以下に示す通り、 $X = R = C O - N R_5 R_7$ (式 I a) である場合、 $X = C O - N R_5 R_7$ かつ $R = R_{11}$ (式 I b) である場合、 $X = R = C O - Ph - X_3$ (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 (CH₂ R₃ CH₂ R₄) 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_{1-3} および R_{1-4} は、それぞれ独立に、 H 、 $(CH_2)_nX_3$ ($n = 0 \sim 20$) から選択され、

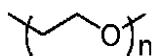
X_3 は、独立に、H、ハロゲン、 CH_3 、 SO_3H 、 SO_3^- 、 $COOH$ 、 NCS （イソチオシアネート）、 NCO （イソシアネート）、 N -ヒドロキシスクシンイミジル（ NHS ）エステル、 N -ヒドロキシスルホスクシンイミジル（ $NHSS$ ）エステル、ヒドロキシ（ OH ）、チオール（ SH ）、マレイミド、フタルイミド、ヨードアセトアミド、 $CONHNH_2$ （ヒドラジド）、 CN 、 NH_2 、 $CONHR$ 、アルキン、アジド（ N_3 ）、 $SO_2NX_3R_7$ 、 X_3 で任意選択によりさらに置換されているアリールから選択され、

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に必要な原子であり、 R_{11} 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 (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、カルボキシリ、-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、請求項 3 2 に記載の化合物。

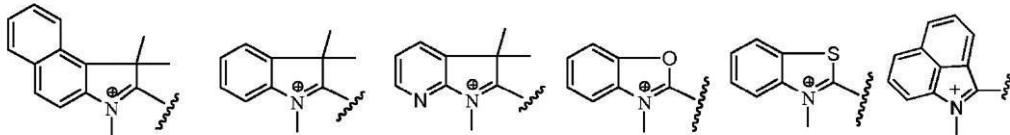
【請求項 3 8】

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。

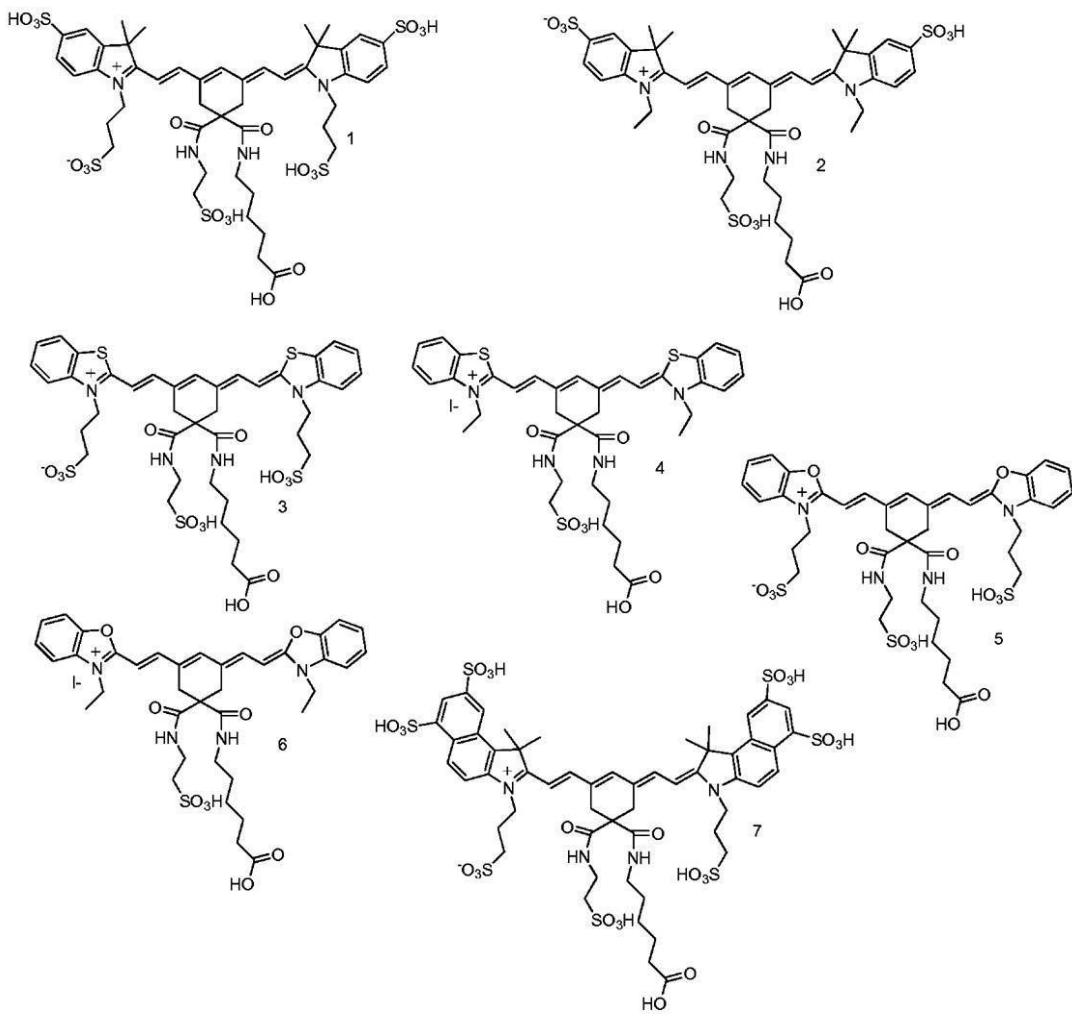
【請求項 4 1】

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 のいすれか一項に記載の化合物。

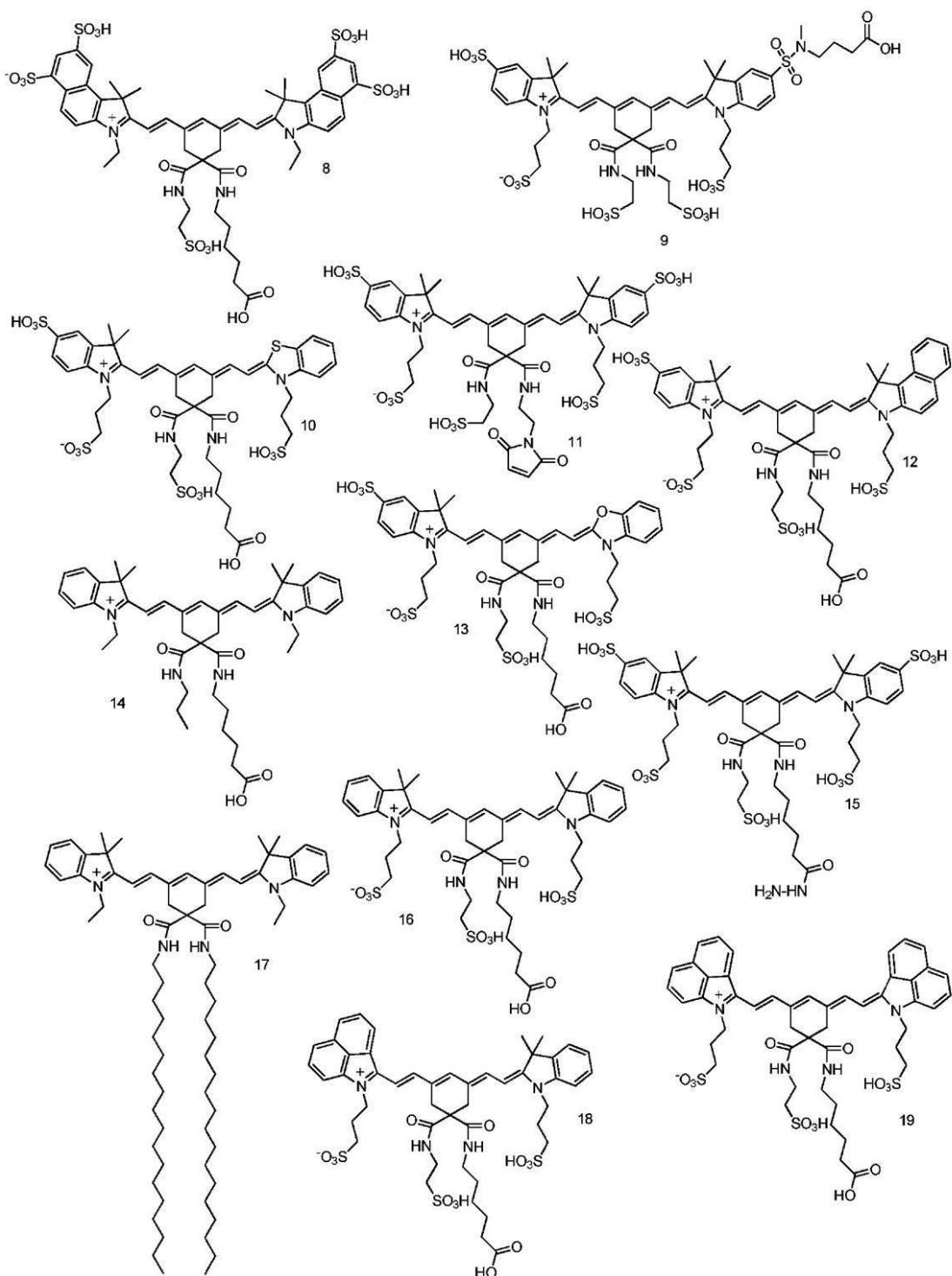
【請求項 4 2】

以下のうちの一つから選択される化合物

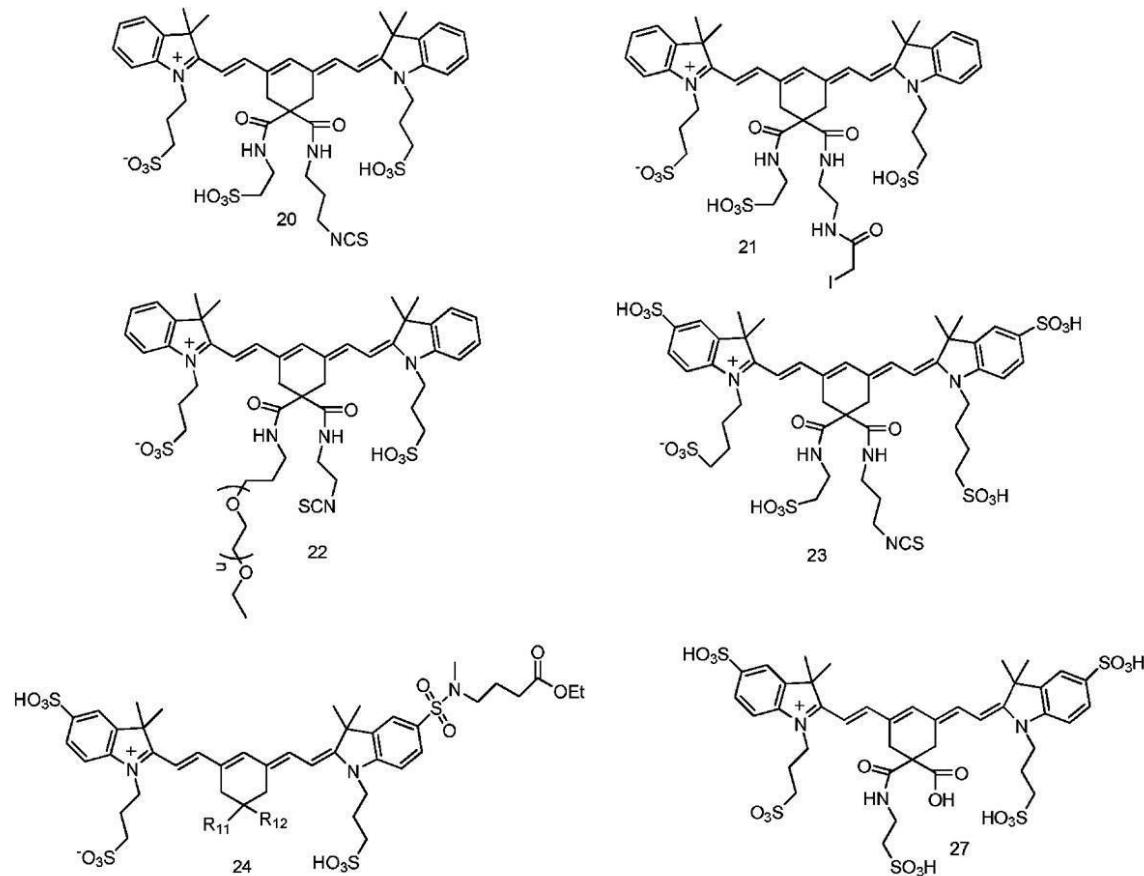
【化 6 6 - 1】



【化 6 6 - 2】

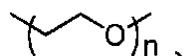


【化 6 6 - 3】



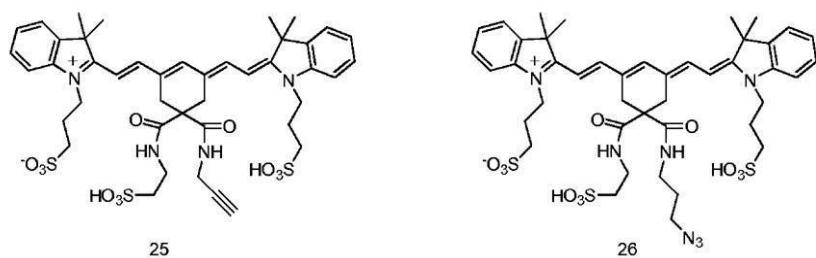
[$R_{1,1}$ および $R_{1,2}$ は、独立に、COOH、CONHR、CN、O=C-フェニル、COCH₂Rであり、ここで、R=H、または

【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】

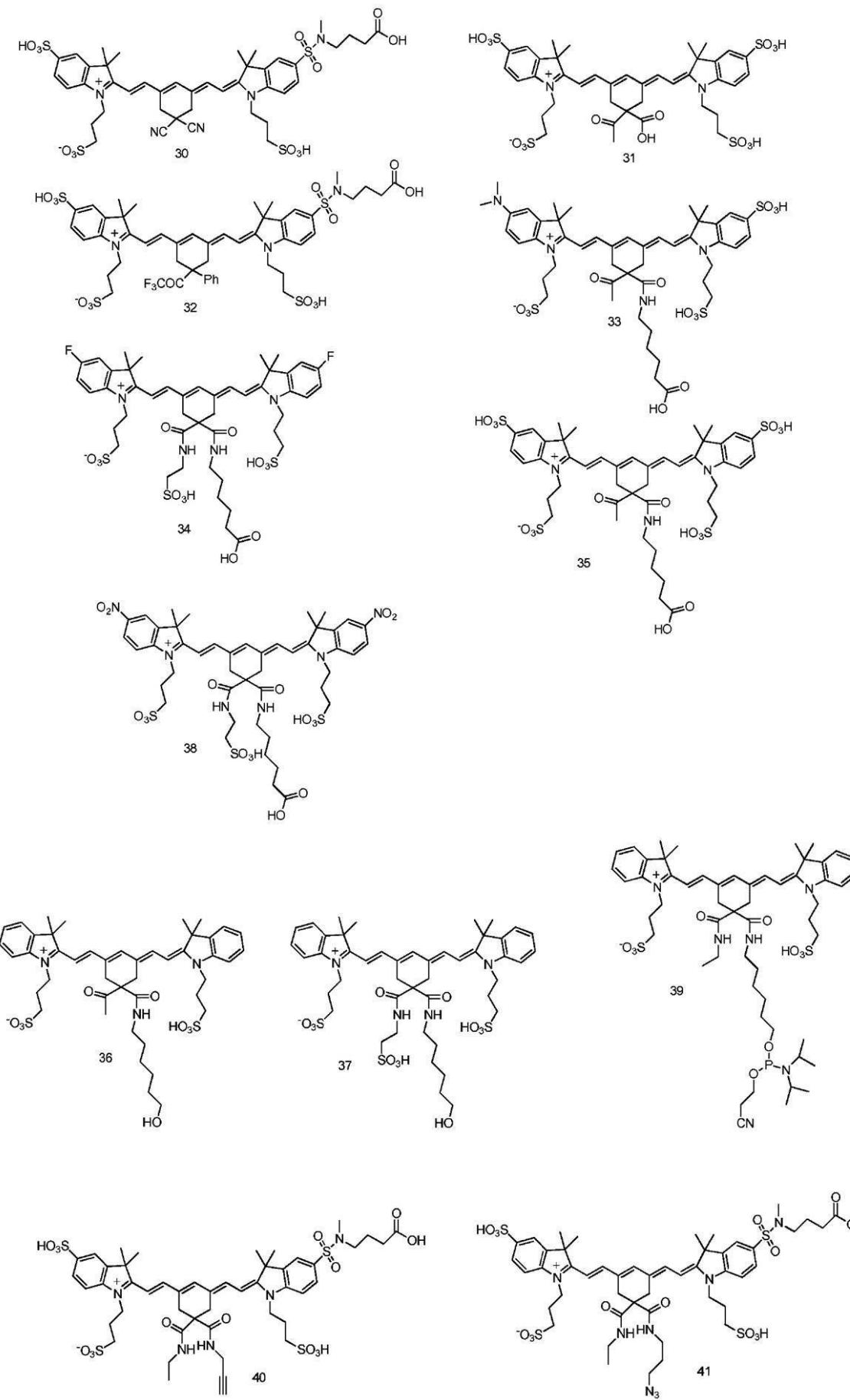


X3		
28A	H	29A
28B	Cl	29B
28C	Br	29C
28D	F	29D
28E	I	29E
28F	SO ₃ H	29F
28G	COOH	29G

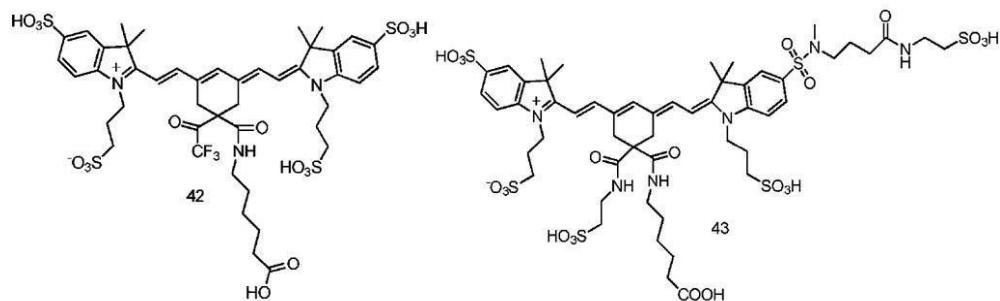
28

29

【化 6 7 - 2】



【化 6 7 - 3】



またはその塩。

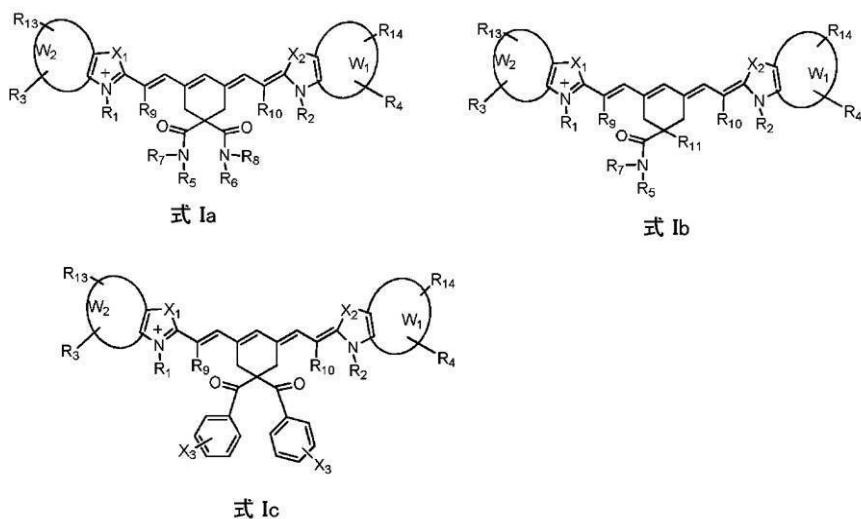
【請求項 4 3】

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 ~ 1 0 0 であり、

【化 6 8】



式中、 X ₁ および X ₂ は、独立に、 O 、 S 、 S e 、 C (C H ₂ R ₃ C H ₂ R 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 、 (C H ₂) _n X ₃ (n = 1 ~ 2 0) から選択され、

R ₃ 、 R ₄ 、 R ₁ ₃ および R ₁ ₄ は、それぞれ独立に、 H 、 (C H ₂) _n X ₃ (n = 0 ~ 2 0) から選択され、

X ₃ は、独立に、 H 、ハロゲン、 C H ₃ 、 S O ₃ H 、 S O ₃ - 、 C O O H 、 N C S (イソチオシアネート)、 N C O (イソシアネート)、 N - ヒドロキシスクシンイミジル (N H S) エステル、 N - ヒドロキシスルホスクシンイミジル (N H S S) エステル、ヒドロキシ (O H) 、チオール (S H) 、マレイミド、フタルイミド、ヨードアセトアミド、 C N 、 N H ₂ 、 C O N H R 、アルキン、アジド (N ₃) 、 S O ₂ N X ₃ R 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、

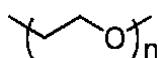
R ₉ および R ₁ ₀ は、 H またはハロゲンまたはアルキル基であり、

R ₁ および R ₉ または R ₂ および R ₁ ₀ は、任意選択により、一緒にになって 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 ₁ ₁ は、独立に、 C O O H 、 C N 、 F 、 N O ₂ 、 C O C F ₃ 、 C F ₃ 、 C O O R 、 C O N H R 、 C O (C H ₂) _n R から選択され、 R は、 H または C O O H または S O ₃ H または N H ₂ または S H 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、

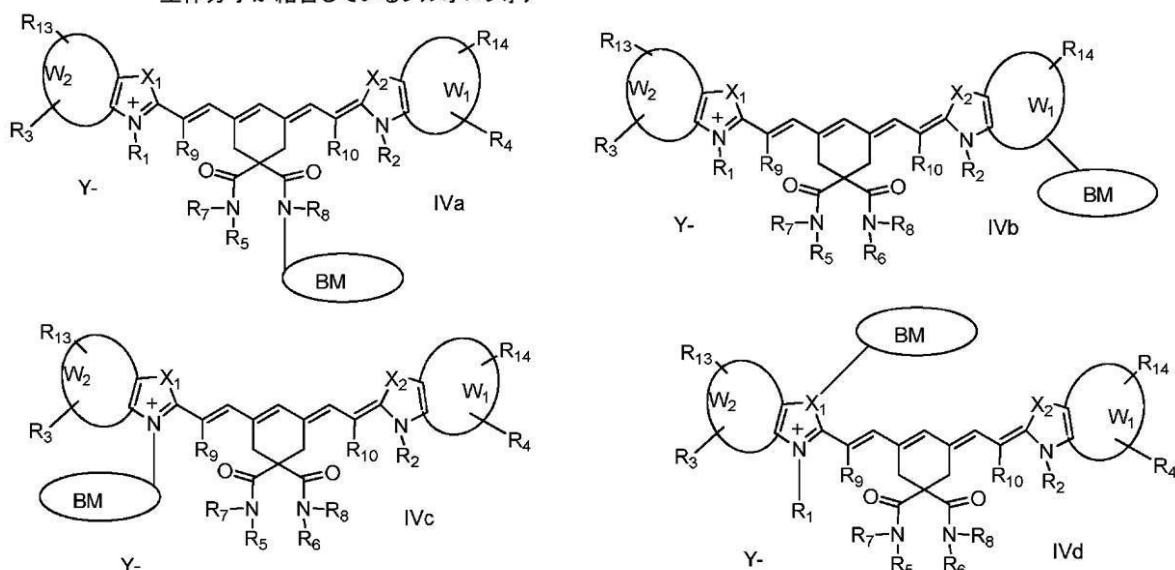
生体適合性のある蛍光性分子。

【請求項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。

【請求項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、請求項44に記載の生体適合性のある蛍光性生体分子。

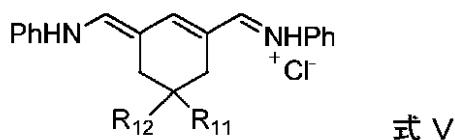
【請求項46】

請求項1～45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47】

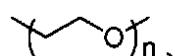
以下の式Vによって表される化合物であって、

【化71】



式中、R₁₋₁およびR₁₋₂は、独立に、COOH、CONHR、CF₃、ハロゲン、CN、O=C-フェニル、COCH₂Rであり、R=H、または

【化72】



$(C_2H_2)_nCOOR'$ または $(C_2H_2)_nCH_3$ または $(C_2H_2)_nSO_3H$ または $(C_2H_2)_nSO_3^-$ 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。

【請求項 48】

$R_{1,1}$ が $COOH$ であり、 $R_{1,2}$ が $COOH$ である、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

$R_{1,1}$ が $COOH$ である場合、 $R_{1,2}$ は $COOR'$ であり、 $R_{1,2}$ が $COOH$ である場合、 $R_{1,1}$ 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 5 0 または 5 1 に記載の組成物。

【請求項 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、請求項 6 0 に記載の組成物。

【請求項 6 2】

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 5 0 または 5 1 に記載の組成物。

【請求項 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、請求項 6 2 に記載の組成物。

【請求項 6 4】

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 4 9 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 6 5】

h . 試料を、請求項 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、*in vitro* イメージング方法。

【請求項 6 6】

前記試料が、生物学的試料である、請求項 6 5 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】0 0 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 6】

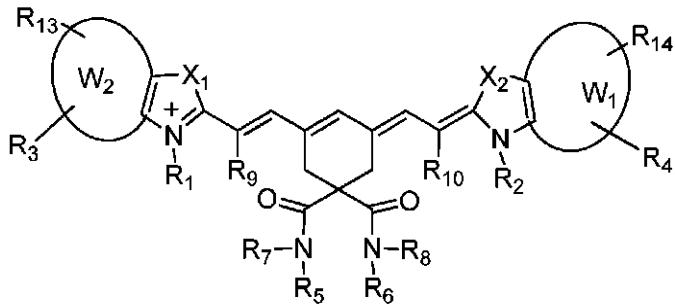
別の実施形態では、本発明は、*in vitro* 光学イメージング方法を提供する。該方法は、(a) 試料、例えば生物学的試料を、本発明の蛍光色素化合物と接触させるステップと、(b) 蛍光色素化合物を、生物学的標的にによって活性化するか、または生物学的標的に結合させるステップと、(c) 任意選択により、結合していない蛍光色素化合物を除去するステップと、(d) 試料を、電磁放射線、例えば蛍光色素化合物によって吸収可能な波長の光に曝露するステップと、(e) 蛍光色素化合物から放出されたシグナルを検出し、それによって蛍光色素化合物が生物学的標的にによって活性化されたか、または生物学的標的に結合したかを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57】



(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 $C(C_{1\sim 4}\text{アルキル})_2$ 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 $-C_{1\sim 10}\text{アルキル}$ 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 $-C_{1\sim 22}\text{アルキレン}-$
 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、 $-C_{1\sim 22}\text{アルキレン}-$
 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、 $-NHCO-(CH_2)_m-($ 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になって、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)

R_5 および R_6 が、それぞれ独立に、 $-C_{1\sim 22}\text{アルキレン}-X_3$ 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、 $-C_{2\sim 8}\text{アルキレン}-X_3$ 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 $-C_{2\sim 8}\text{アルキレン}$ である、項目1に記載の化合物。

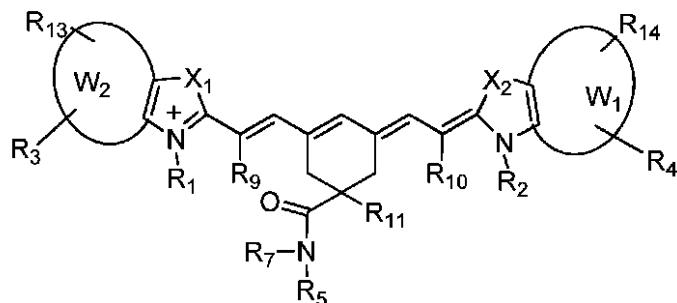
(項目5)

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 5 8】



(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($C_1 \sim C_4$ 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、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻ 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-C₁~C₁₀ 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-C₁~C₂₂ アルキレン-X₃ であり、

R_3 、 R_4 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に、水素、-C₁~C₂₂ アルキレン-X₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-SO₂N(R₁₂)、アルキレン-X₃、ハロゲンまたは-NO₂ であり、

X_3 は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、-CH₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻、-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-(CH₂)_m-(ハロゲン)、-CONHNH₂、-CN、-NH₂、-NO₂、-CON(H)R₁₂、アルキニル、-N₃、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_2 もしくは R_3 および R_{14} は、それらの相互接続原子と一緒にになって、5員、6員または7員環を形成し、

R_{11} は、-COOH、-CN、ハロゲン、-NO₂、-C(O)-ハロアルキル、ハロアルキル、-COOR₁₅、-CON(H)R₁₅、または-CO(CH₂)_nR₁₅ 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、-SO₃H、-NH₂、-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、-C₁~C₂₂ アルキレン-X₃ であり、 R_7 が水素である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

R₅ が、 - C₂ ~ C₈ アルキレン - X₃ であり、 R₇ が水素である、項目 6 に記載の化合物。

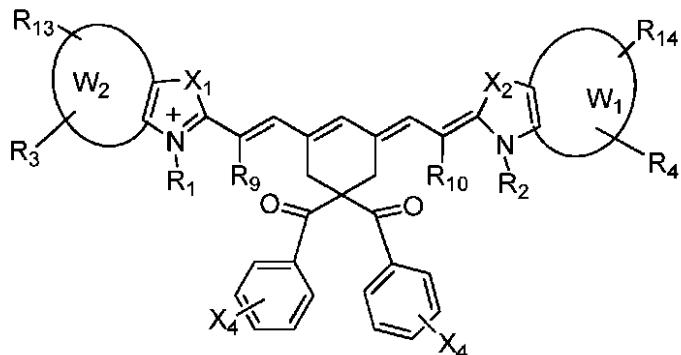
(項目 9)

R₅ が、 - SO₃H、 - SO₃⁻ または - COOH によって置換されている - C₂ ~ C₈ アルキレンであり、 R₇ 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 5 9】



(I-C)

またはその塩であって、式中、

X₁ および X₂ は、それぞれ独立に、O、S、Se、または C (C₁ ~ C₄ アルキル)₂ であります、

R₁ および R₂ は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、- SO₃H、- SO₃⁻、- COOH、- CO₂⁻ 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 - C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、

R₃、R₄、R₁₃ および R₁₄ は、それぞれ独立に、水素、- C₁ ~ C₂₂ アルキレン - X₃、- SO₃H、- SO₃⁻、- SO₂N (R₁₂) - アルキレン - X₃、ハロゲンまたは - NO₂ であり、

X₃ は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、- CH₃、- SO₃H、- SO₃⁻、- COOH、- CO₂⁻、- 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 - (CH₂)_m - (ハロゲン)、- CONHNH₂、- CN、- NH₂、- NO₂、- CON (H) R₁₂、アルキニル、- N₃、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リルを表し、

X₄ は、出現するごとに独立に、水素、ハロゲン、- SO₃H、- SO₃⁻、- COOH、または - CO₂⁻ を表し、

R₉ および R₁₀ は、H、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R₁ および R₉ もしくは R₂ および R₁₀ は、それらの相互接続原子と一緒にになって、5員、6員または7員環を形成し、

R₁₂ 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、

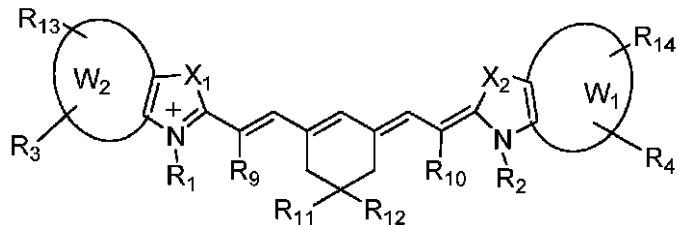
n は、出現するごとに独立に、1 ~ 10 を表す、

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60】



(I-D)

またはその塩であって、式中、

X₁ および X₂ は、それぞれ独立に、O、S、Se、または C (C₁ ~ C₄ アルキル) ₂ で
あり、

W₁ および W₂ は、ベンゾ、ナフトまたはピリジル環であり、

R₁ および R₂ は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、-SO₃H、-SO₃⁻、
-COOH、-CO₂⁻ 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 -C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、

R₃、R₄、R₁₃ および R₁₄ は、それぞれ独立に、H、-C₁ ~ C₂₂ アルキレン -
X₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-SO₂N (R₁₂) - アルキレン - X₃、ハロゲンま
たは -NO₂ であり、

X₃ は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、-CH₃、-SO₃H、-SO₃⁻、
-COOH、-CO₂⁻、-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 - (CH₂)_m - (ハロゲン)、-CONHNH₂、-CN、-N
H₂、-NO₂、-CON (H) R₁₃、アルキニル、-N₃、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、

R₉ および R₁₀ は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R₁ および R₉
もしくは R₂ および R₁₀ は、それらの相互接続原子と一緒にになって、5員、6員または
7員環を形成し、

R₁₁ および R₁₂ 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) OR₁₅、-CON (H) R₁₅、-(CH₂)_nC (O) OR₁₅、
-(CH₂)_nCONHR₁₅、-CO(CH₂)_nR₁₅、-(CH₂)_nSO₃H、または
-(CH₂)_nSO₃⁻ であり、

R₁₃ は、出現するごとに独立に、水素またはアルキルを表し、

R₁₅ は、出現するごとに独立に、H、-COOH、-SO₃H、-NH₂、-SH、ア
ルキル、ポリエチレングリコール、または X₃ で任意選択により置換されていてよいア
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12)

X₁ および X₂ が、C (CH₃) ₂ である、項目1から11のいずれか一項に記載の化
合物。

(項目13)

W₁ および W₂ が、ベンゾ環である、項目1から12のいずれか一項に記載の化合物。

(項目14)

W₁ および W₂ が、ナフト環である、項目1から12のいずれか一項に記載の化合物。

(項目15)

R₁ および R₂ が、独立に、-SO₃H または -SO₃⁻ で任意選択により置換されている -C₁ ~ C₁₀ 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)

R₁ および R₂ が、独立に C₁ ~ C₆ 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)

R₃、R₄、R₁₃ および R₁₄ が、それぞれ独立に、H、-SO₃H または -SO₃⁻ 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)

R₇ 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。

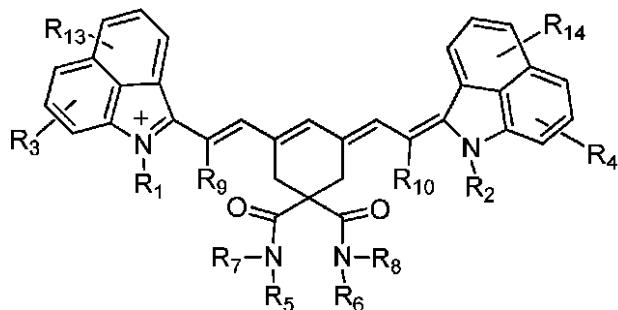
(項目19)

R₉ および R₁₀ 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、

R₁ および R₂ は、独立に、水素であるか、またはハロゲン、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻ 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 -C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、

R₅、R₆、R₇ および R₈ は、それぞれ独立に、H または -C₁ ~ C₂₂ アルキレン -X₃ であり、

R₃、R₄、R₁₃ および R₁₄ は、それぞれ独立に、H、-C₁ ~ C₂₂ アルキレン -X₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-SO₂N(R₁₂) - アルキレン -X₃、ハロゲンまたは -NO₂ であり、

X₃ は、出現するごとに独立に、H、ハロゲン、-CH₃、-SO₃H、-SO₃⁻、-COOH、-CO₂⁻、-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-(CH₂)_m-(ハロゲン)、-CONHNH₂、-CN、-NH₂、-NO₂、-CON(H)R₁₂、アルキニル、-N₃、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リルを表し、

R₉ および R₁₀ は、水素、ハロゲンもしくはアルキルであるか、または R₁ および R₉ もしくは R₂ および R₁₀ は、それらの相互接続原子と一緒にになって、5員、6員または7員環を形成し、

R₁₂ 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21)

R₁およびR₂が、独立に、-SO₃Hまたは-SO₃⁻で任意選択により置換されている-C₁~C₁₀アルキルである、項目20に記載の化合物。

(項目22)

R₁およびR₂が、独立に、-SO₃Hまたは-SO₃⁻で任意選択により置換されている-C₂~C₆アルキルである、項目20に記載の化合物。

(項目23)

R₁およびR₂が、独立に、C₁~C₆アルキルである、項目20に記載の化合物。

(項目24)

R₅およびR₆が、それぞれ独立に、-C₁~C₂アルキレン-X₃である、項目20から23のいずれか一項に記載の化合物。

(項目25)

R₅およびR₆が、それぞれ独立に、-C₂~C₈アルキレン-X₃である、項目20から23のいずれか一項に記載の化合物。

(項目26)

R₅およびR₆が、それぞれ独立に、-SO₃H、-SO₃⁻または-COOHにより置換されている-C₂~C₈アルキレンである、項目20から23のいずれか一項に記載の化合物。

(項目27)

R₇およびR₈が、水素である、項目20から26のいずれか一項に記載の化合物。

(項目28)

R₉およびR₁₀が、水素である、項目20から27のいずれか一項に記載の化合物。

(項目29)

生物学的分子と、項目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。

(項目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、項目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。

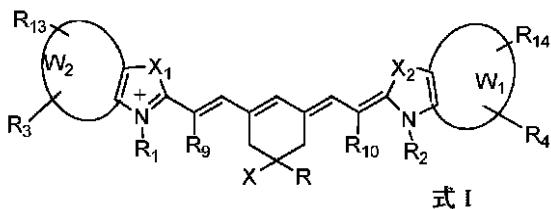
(項目31)

項目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。

(項目32)

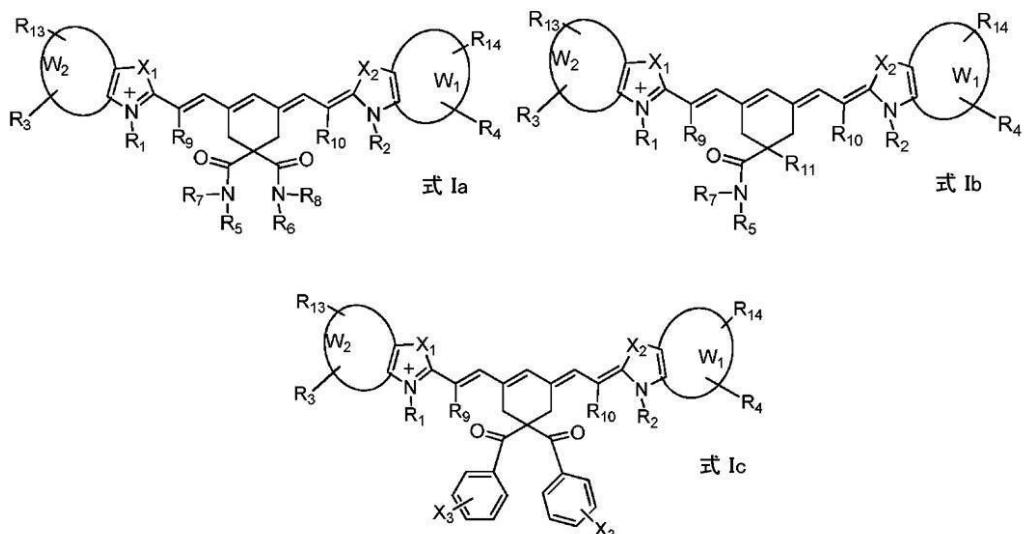
以下の構造式すなわち式Iによって表される蛍光性化合物であって、

【化62】



式中、以下に示す通り、X=R=CO-NR₅R₇（式Ia）である場合、X=CO-NR₅R₇かつR=R₁₁（式Ib）である場合、X=R=CO-Ph-X₃（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(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、R₁₋₃ および R₁₋₄ は、それぞれ独立に、H、(CH₂)_nX₃ (n = 0 ~ 20) から選択され、

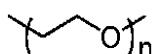
X_3 は、独立に、H、ハロゲン、 CH_3 、 SO_3H 、 SO_3^- 、 $COOH$ 、 NCS （イソチオシアネート）、 NCO （イソシアネート）、N-ヒドロキシスクシンイミジル（ NH_2S ）エステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジル（ $NHSS$ ）エステル、ヒドロキシ（OH）、チオール（SH）、マレイミド、フタルイミド、ヨードアセトアミド、 $CONHNH_2$ （ヒドラジド）、CN、 NH_2 、 $CONHR$ 、アルキン、アジド（ N_3^- ）、 $O_2N X_3^- R_7$ 、 X_3^- で任意選択によりさらに置換されているアリールから選択され、

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、

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に必要な原子であり、R_{1,1} 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 (PEG) 単位

【化 6 4】



である、

萤光性化合物。

(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34）

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 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 6)

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

。

(項目 3 7)

X₃ が、-NH₂、-OH、-SH、-SO₃H、カルボキシリル、-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チル、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チル、ニトロ-またはフルオロ-フェノールエスチル、アジド、-NCS、-CHO、アジド、-COCH₂、I、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 3 2 に記載の化合物。

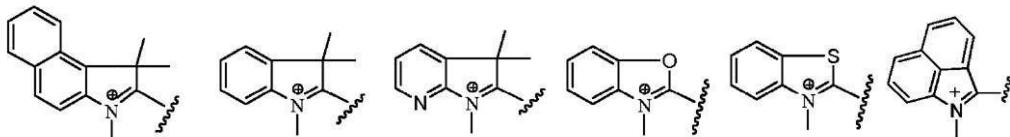
(項目 3 8)

W₁ および W₂ が、同じである、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 9)

W₁ および W₂ が、

【化 6 5】



からなる群から選択される、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 4 0)

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

(項目 4 1)

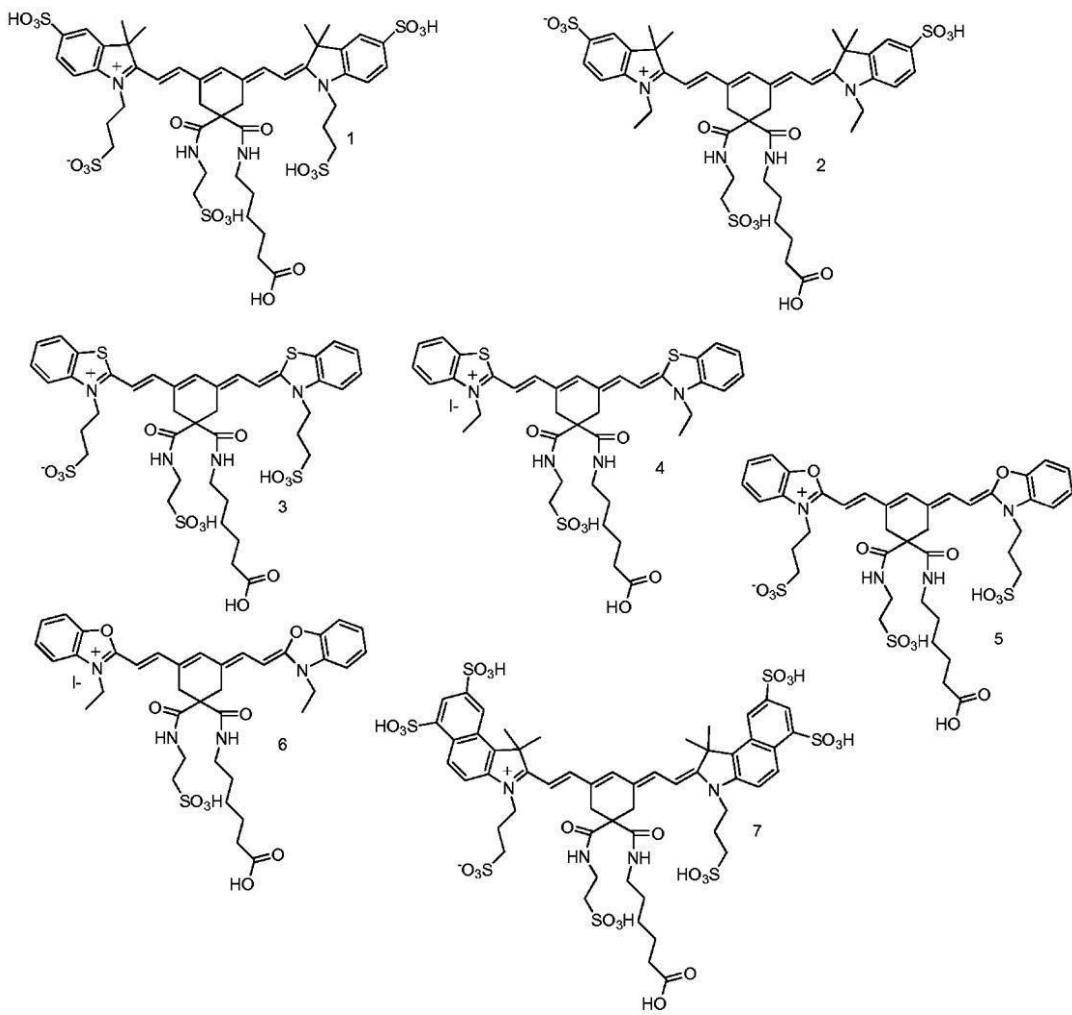
前記剤が、遠赤または近赤外において蛍光性である、項目 3 2 から 4 0 に記載の化合物

。

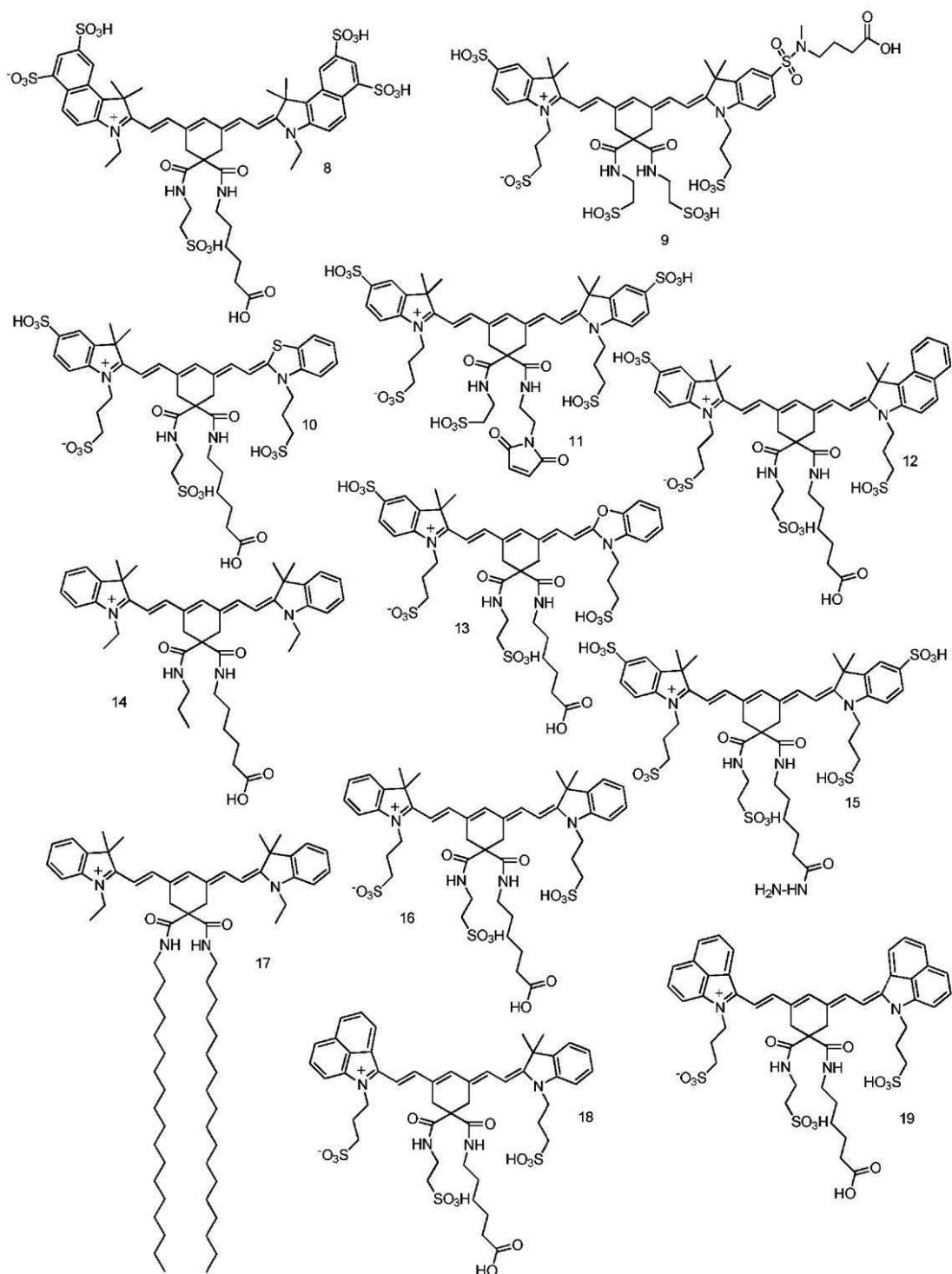
(項目 4 2)

以下のうちの一つから選択される化合物

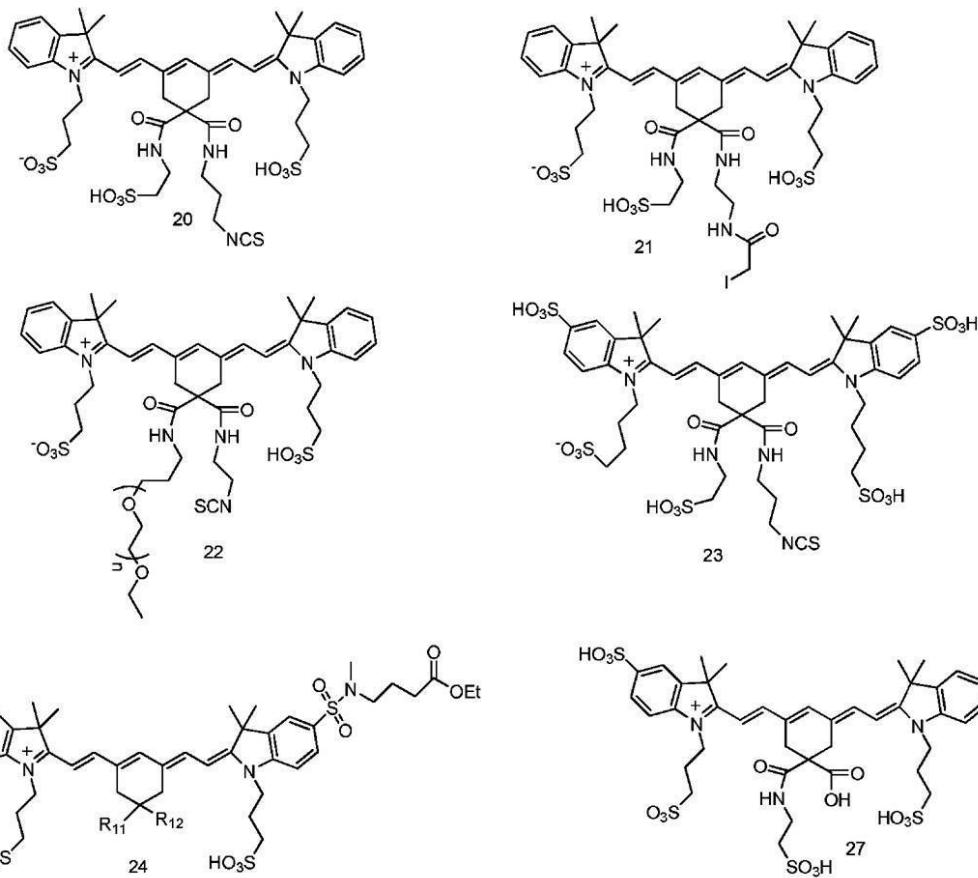
【化 6 6 - 1】



【化 6 6 - 2】

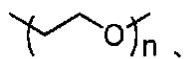


【化66-3】



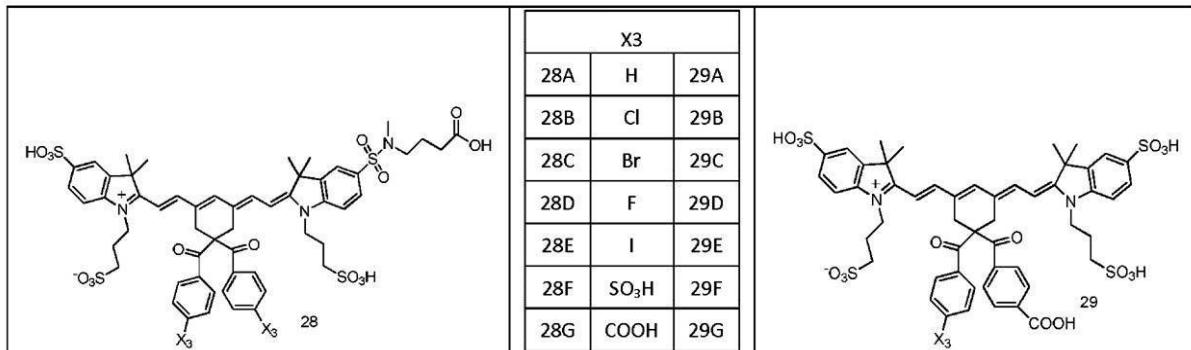
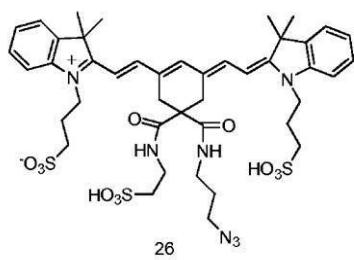
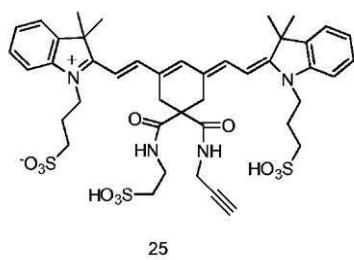
[$R_{1,1}$ および $R_{1,2}$ は、独立に、 $COOH$ 、 $CONHR$ 、 CN 、 $O=C$ -フェニル、 $OC_{2,2}R$ であり、ここで、 $R=H$ 、または

【化66-4】

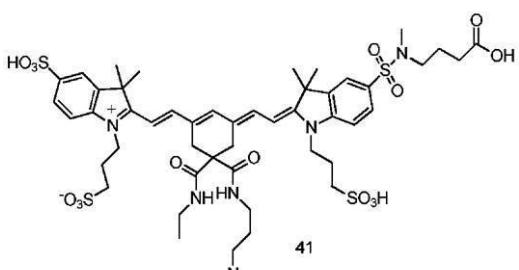
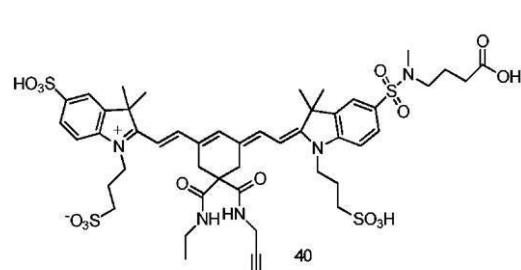
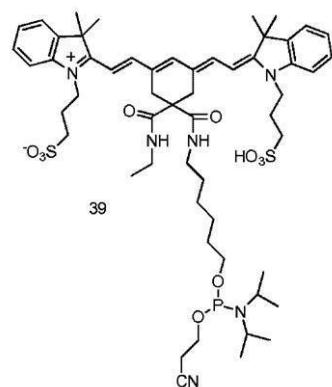
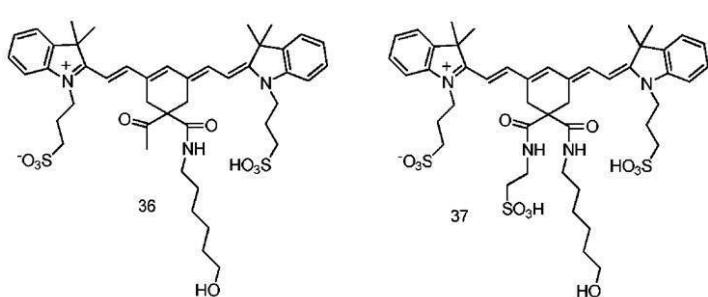
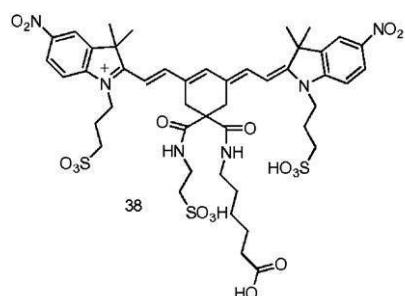
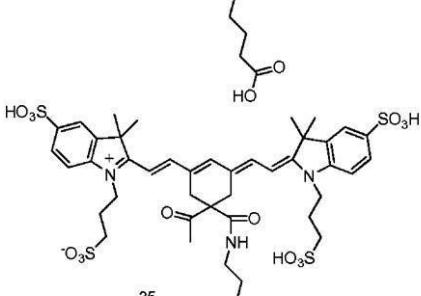
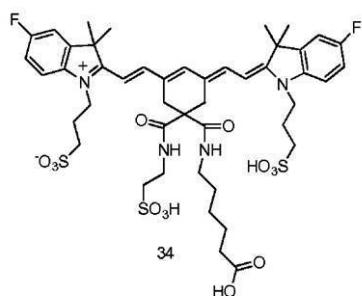
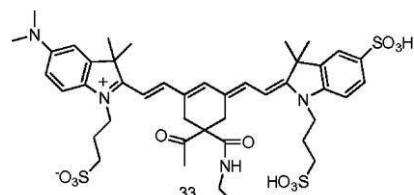
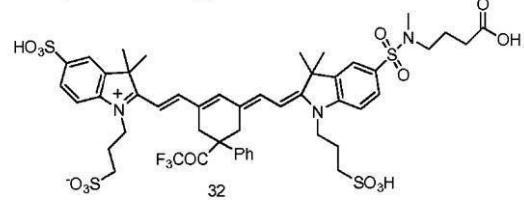
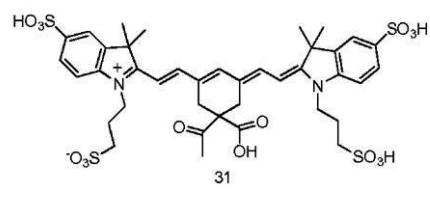
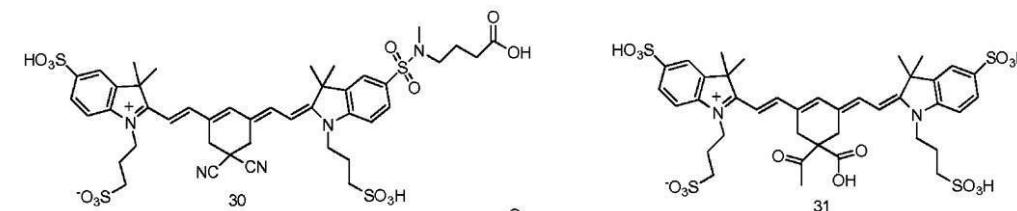


$(C_{2,2})_nCOOR'$ または $(C_{2,2})_nCH_3$ または $(C_{2,2})_nSO_3H$ または $(C_{2,2})_nSO_3^-$ であり、ここで、 R' = アルキルまたはアリールである]

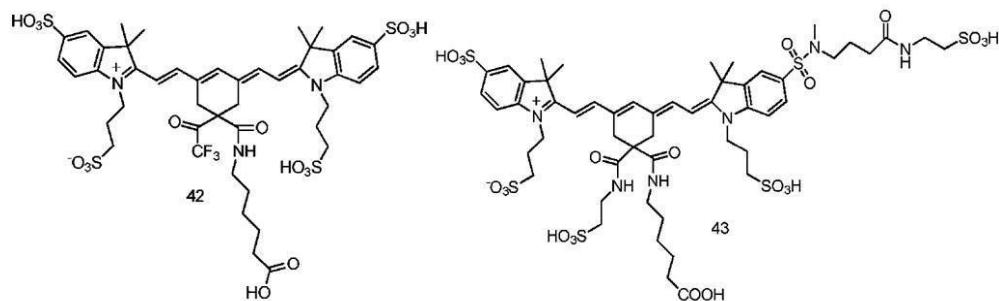
【化 6 7 - 1】



【化 6 7 - 2】



【化67-3】



またはその塩。

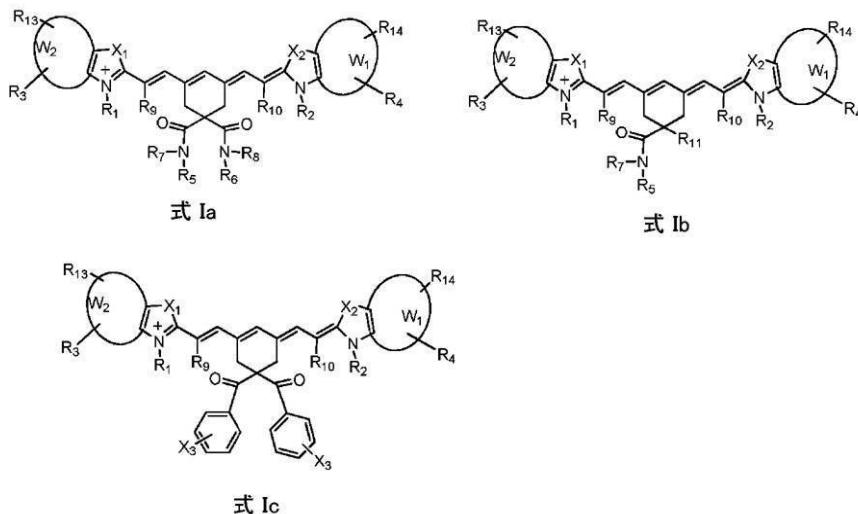
(項目43)

式III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III

式中、B Mは、生体分子であり、Fは、式Ia、IbまたはIc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68】



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、

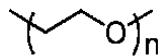
R₉およびR₁₀は、Hまたはハロゲンまたはアルキル基であり、

R₁およびR₉またはR₇およびR₁₀は、任意選択により、一緒にになって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、COCH₃、CF₃

3、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(PEG)単位

【化69】



である、

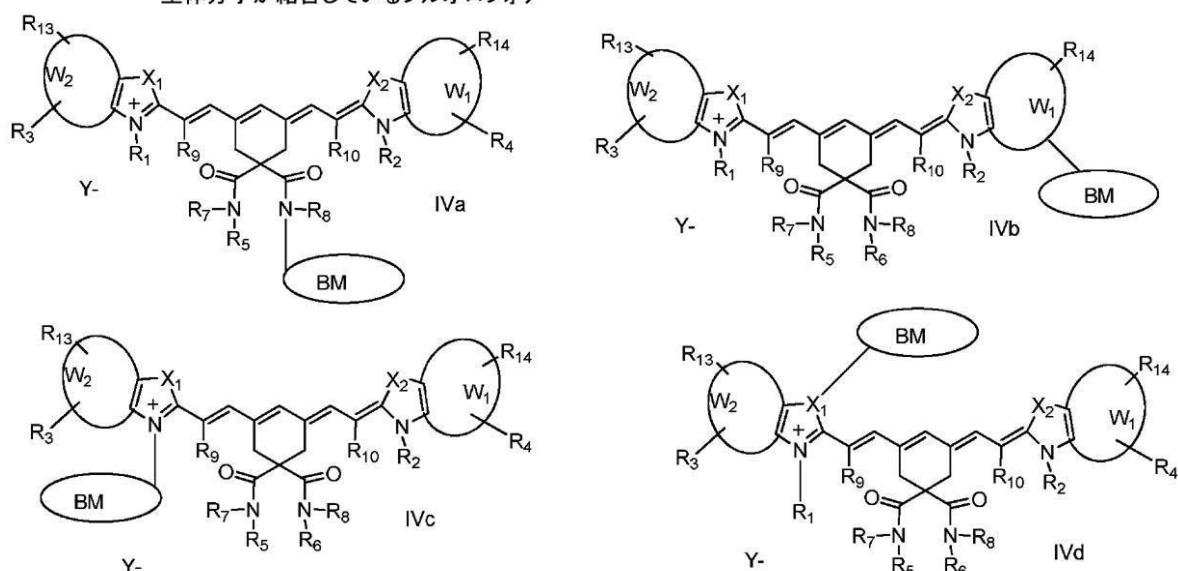
生体適合性のある蛍光性分子。

(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オア



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4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)

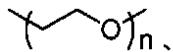
以下の式Vによって表される化合物であって、

【化71】



式中、 $R_{1,1}$ および $R_{1,2}$ は、独立に、 COOH 、 CONHR 、 CF_3 、ハロゲン、 CN 、 $\text{O}=\text{C}-\text{フェニル}$ 、 COCH_2R であり、 $\text{R}=\text{H}$ 、または

【化72】



$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}'$ 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、 $\text{R}'=\text{アルキル}$ 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48)

$\text{R}_{1,1}$ が COOH であり、 $\text{R}_{1,2}$ が COOH である、項目47に記載の化合物。

(項目49)

$\text{R}_{1,1}$ が COOH である場合、 $\text{R}_{1,2}$ は COOR' であり、 $\text{R}_{1,2}$ が COOH である場合、 $\text{R}_{1,1}$ 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47に記載の化合物。

(項目50)

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51)

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、項目50または51に記載の方法。

(項目53)

前記画像が、断層画像である、項目50または51に記載の方法。

(項目54)

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50に記載の方法。

(項目55)

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51に記載の方法。

(項目56)

前記対象が、動物またはヒトである、項目50または51に記載の方法。

(項目57)

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50または51に記載の方法。

(項目58)

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51に記載の方法。

(項目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、項目50または51に記載の方法。

(項目60)

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50または51に記載の方法。

(項目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、項目60に記載の方法。

(項目62)

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50または51に記載の方法。

(項目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、項目62に記載の方法。

(項目64)

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49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65)

h. 試料を、項目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、in vitroイメージング方法。

(項目66)

前記試料が、生物学的試料である、項目65に記載の方法。