

【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】令和 2 年 2 月 13 日 (2020.2.13)

【公表番号】特表 2019-509981 (P2019-509981A)

【公表日】平成 31 年 4 月 11 日 (2019.4.11)

【年通号数】公開・登録公報 2019-014

【出願番号】特願 2018-539034 (P2018-539034)

【国際特許分類】

C 07 C 69/734 (2006.01)

C 07 H 15/203 (2006.01)

C 07 D 321/00 (2006.01)

A 61 K 49/00 (2006.01)

C 07 C 255/15 (2006.01)

C 07 C 311/21 (2006.01)

C 07 F 5/02 (2006.01)

C 07 F 9/09 (2006.01)

C 07 F 9/655 (2006.01)

C 09 B 11/28 (2006.01)

C 09 B 23/14 (2006.01)

C 09 B 23/10 (2006.01)

C 09 K 11/06 (2006.01)

【F I】

C 07 C 69/734 C S P Z

C 07 H 15/203

C 07 D 321/00

A 61 K 49/00

C 07 C 255/15

C 07 C 311/21

C 07 F 5/02 A

C 07 F 9/09 K

C 07 F 9/655

C 09 B 11/28 D

C 09 B 23/14 5 0 0

C 09 B 23/10

C 09 K 11/06

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 12 月 26 日 (2019.12.26)

【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

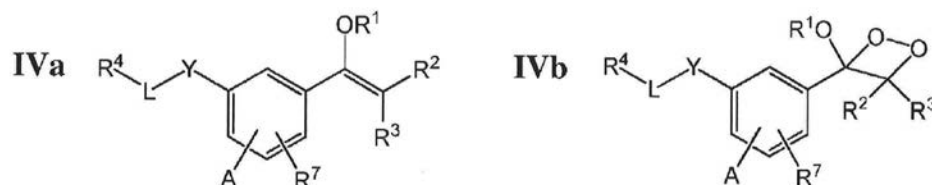
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I V a または I V b の化合物であって：

## 【化 1】



式中、

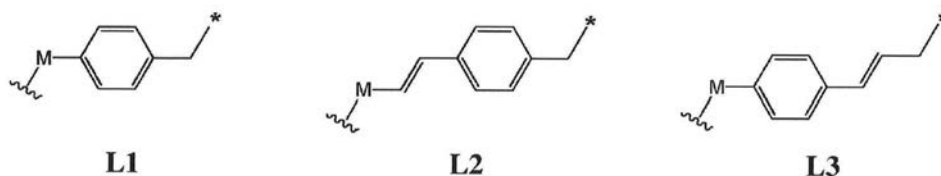
$R^1$ は、直鎖状もしくは分枝状の( $C_1 - C_{18}$ )アルキル、または( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルから選ばれ；

$R^2$ と $R^3$ は、各々独立して、分枝状の( $C_3 - C_{18}$ )アルキル、もしくは( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルから選ばれるか、または、 $R^2$ と $R^3$ は、これらと結合する炭素原子と一緒に環式もしくは多環式の縮合環、スピロ環、もしくは架橋環を形成し；

$R^4$ は、H、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラニル、-B(OH)<sub>2</sub>、または切断可能基であり；

Lは、不存在であるか、または式L1、L2もしくはL3のリンカーであり、これらのリンカーは、芳香環において、( $C_1 - C_{18}$ )アルキルまたは( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルから各々独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよく、式中、Mは、不存在であるか-O-または-NH-であり、アスタリスクは、Y基との結合点を表し、ただし、 $R^4$ が4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラニルまたは-B(OH)<sub>2</sub>のどちらでもない場合、Mは-O-または-NH-であり、 $R^4$ がHのとき、Lは不存在であり；

## 【化 2】



Yは、不存在または-O-であり、ただし、 $R^4$ が4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラニルまたは-B(OH)<sub>2</sub>のどちらでもなく、およびLが存在でない場合、Yは-O-であり；

$R^7$ は、Hであるか、または、各々独立して-Y-L- $R^4$ 基に対してオルト位もしくはパラ位に結合したハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOR<sup>10</sup>、-C(=O)R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>から選ばれる少なくとも1つの電子アクセプター基を表し；

$R^{10}$ は、各々独立して、Hまたは-( $C_1 - C_{18}$ )アルキルであり；および

Aは、-Y-L- $R^4$ 基に対してオルト位またはパラ位に結合した、式-CH=CH-Eの\*アクセプター基であり、式中、Eは、-CN、-COOH、-COO( $C_1 - C_{18}$ )アルキル、4-ピリジニル、メチルピリジニウム-4-イル、3, 3-ジメチル-3H-インドリル、または1, 3, 3-トリメチル-3H-インドール-1-イウム-2-イルである、  
前記化合物。

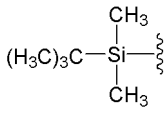
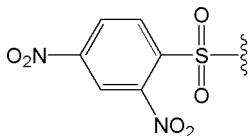
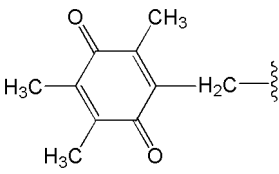
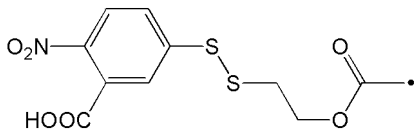
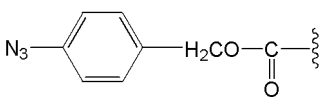
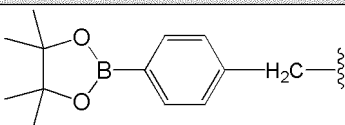
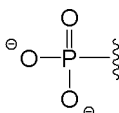
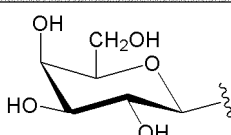
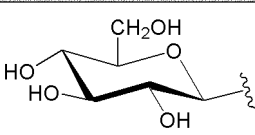
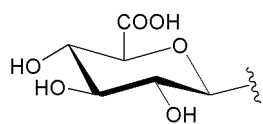
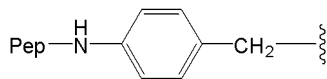
## 【請求項 2】

(i)  $R^1$ が直鎖状または分枝状の( $C_1 - C_8$ )アルキルであり；

(ii)  $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒に環式、多環式の縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し；

(iii) 前記切断可能基が、以下の群から選ばれ、

【表 1】

TBDMS	2, 4-ジニトロベンゼンスルホネート	3, 4, 6-トリメチル-2, 5-ジオキソベンジル
		
2-(3-カルボキシ-4-ニトロフェニル)ジスルファニルエチルオキシカルボニル	4-アジドベンジルオキシカルボニル	4-[4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラニル]ベンジル
		
ホスホネート	ガラクトシル	グルコシル
		
グルクロニル		
		

前記 P e p は、少なくとも 2 つのアミノ酸残基からなり、そのカルボキシル基を介して連結したペプチド部分であり；

( i v )  $R^7$  が、H であるか、または - Y - L -  $R^4$  基に対してオルト位もしくはパラ位に結合した、ハロゲンもしくは - C N から選ばれる電子アクセプター基であり；および / または

( v ) A が、- Y - L -  $R^4$  基に対してオルト位に結合した - C H = C H - E であり、式中、E は、- C N 、 - C O O H 、 - C O O ( C <sub>1</sub> - C <sub>8</sub> ) アルキル、4 - ピリジニル、メチルピリジニウム - 4 - イル、3 , 3 - ジメチル - 3 H - インドリル、または 1 , 3 , 3 - トリメチル - 3 H - インドール - 1 - イウム - 2 - イルである、

請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

( i )  $R^2$  と  $R^3$  が、これらと結合する炭素原子と一緒にあって、アダマンチルを形成し；

( i i )  $R^7$  が、- Y - L -  $R^4$  基に対してオルト位に結合したハロゲンもしくは - C N であり；および / または

( i i i ) E が、- C N 、 - C O O H 、 - C O O ( C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub> ) アルキルである、  
請求項 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

$R^1$  が直鎖状または分枝状の ( C <sub>1</sub> - C <sub>8</sub> ) アルキルであり；

$R^2$  と  $R^3$  が、これらと結合する炭素原子と一緒にあって多環式の縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し；

$R^7$ が、Hであるか、または $-Y-L-R^4$ 基に対してオルト位もしくはパラ位に結合した、ハロゲンもしくは $-CN$ から選ばれる電子アクセプター基であり；および

Aが、 $-Y-L-R^4$ 基に対してオルト位に結合した $-CH=CH-E$ であり、式中、Eは、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1-C_8)$ アルキル、4-ピリジニル、メチルピリジニウム-4-イル、3,3-ジメチル-3H-インドリル、または1,3,3-トリメチル-3H-インドール-1-イウム-2-イルである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

$R^1$ がメチルであり； $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒にアダマンチルを形成し； $R^7$ が、Hであるか、または $-Y-L-R^4$ 基に対してオルト位に結合した、ハロゲンもしくは $-CN$ から選ばれる電子アクセプター基であり；およびEが、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、または $-COO(C_1-C_4)$ アルキルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

(i) Yが $-O-$ であり；Lが不存在であり；および $R^4$ がHであり、または(ii) Yが $-O-$ であり；Lが不存在であり；および $R^4$ がホスホネートであり、または(iii) Yが $-O-$ であり、Lが不存在または式L1、L2もしくはL3のリンカーであり、式中、Mは $-O-$ もしくは $-NH-$ であり、 $R^4$ は切断可能基であり、または(iv) Yが不存在であり、Lが不存在であり、 $R^4$ が4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニルもしくは $-B(OH)_2$ である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

$R^1$ がメチルであり； $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒にアダマンチルを形成し； $R^7$ が、Hであるか、または $-Y-L-R^4$ 基に対してオルト位に結合したClであり；Aが、 $-Y-L-R^4$ 基に対してオルト位に結合した $-CH=CH-E$ であり；かつ

(i) Eが $-COOC(CH_3)_3$ であり；Yが $-O-$ であり；Lが不存在であり；および $R^4$ がガラクトシルであり；

(ii) Eが $-COOCH_3$ もしくは $-CN$ であり；Yが $-O-$ であり；Lが不存在であり；および $R^4$ がHであり；

(iii) Eが $-COOCH_3$ もしくは $-CN$ であり；Yが $-O-$ であり；LがL1であり、式中、Mは $-O-$ であり；および $R^4$ がガラクトシルであり；

(iv) Eが $-COOCH_3$ であり；Yが $-O-$ であり；LがL1であり、式中、Mは $-NH-$ であり；および $R^4$ が2,4-ジニトロベンゼンスルホネートであり；

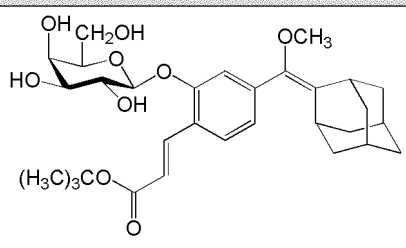
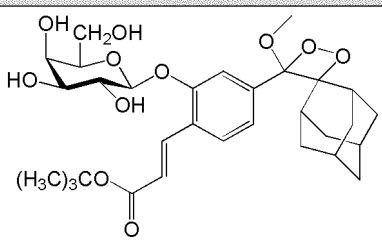
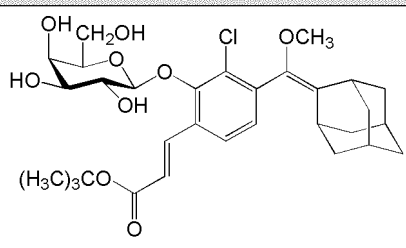
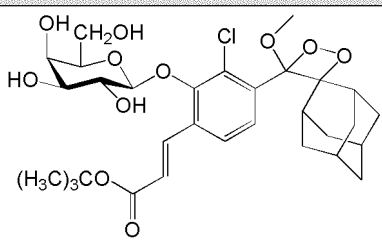
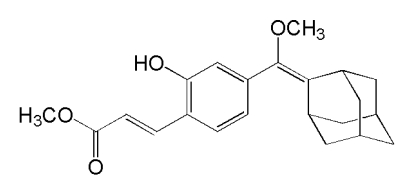
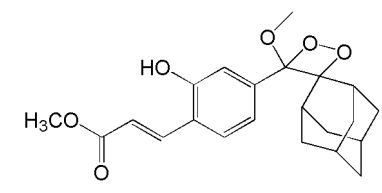
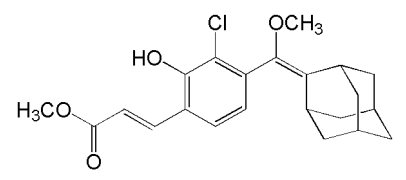
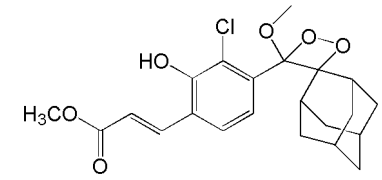
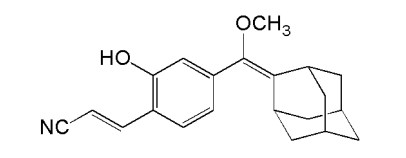
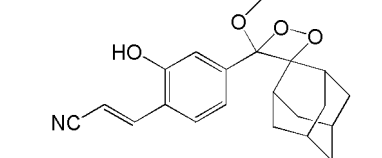
(v) Eが $-COOH$ であり；Yが不存在であり；Lが不存在であり；および $R^4$ が4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニルであり；または

(vi) Eが $-COOH$ であり；Yが $-O-$ であり；Lが不存在であり；および $R^4$ がホスホネートである、請求項6に記載の化合物。

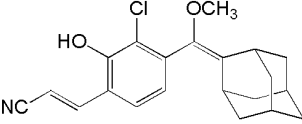
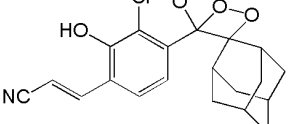
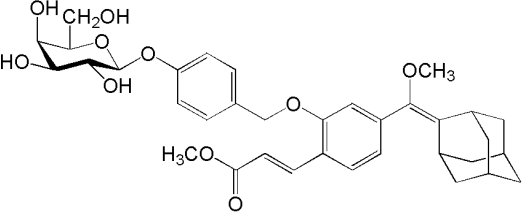
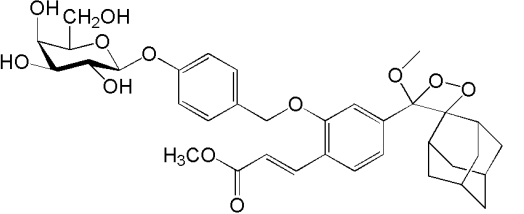
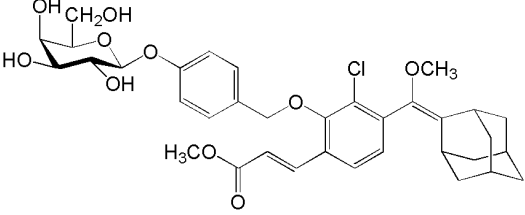
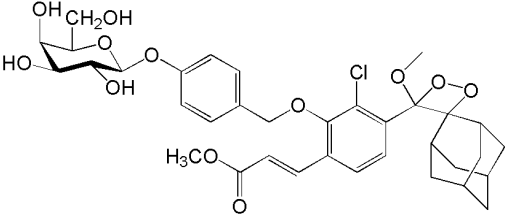
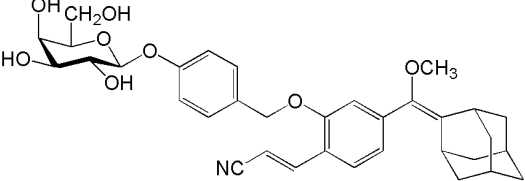
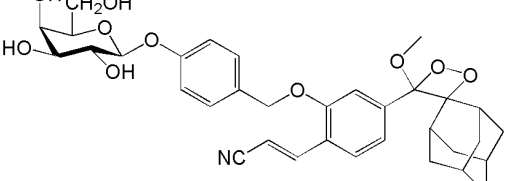
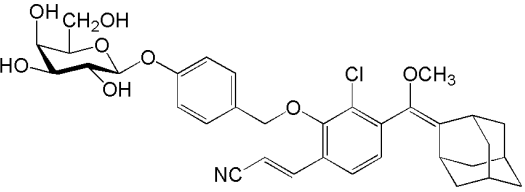
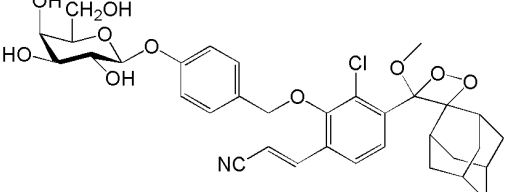
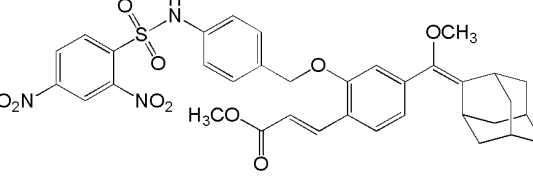
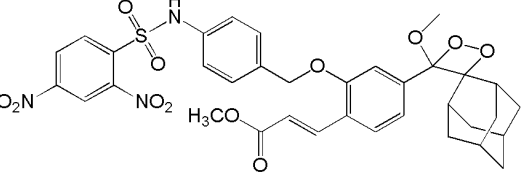
【請求項8】

化合物IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVa-10、IVa-11、IVa-12、IVa-13、IVa-14、IVa-15、IVa-16、IVb-1、IVb-2、IVb-3、IVb-4、IVb-5、IVb-6、IVb-7、IVb-8、IVb-9、IVb-10、IVb-11、IVb-12、IVb-13、IVb-14、IVb-15、およびIVb-16；

【表 2 - 1】

IVa-1	IVb-1
	
IVa-2	IVb-2
	
IVa-3	IVb-3
	
IVa-4	IVb-4
	
IVa-5	IVb-5
	

【表 2 - 2】

IVa-6	IVb-6
	
IVa-7	IVb-7
	
IVa-8	IVb-8
	
IVa-9	IVb-9
	
IVa-10	IVb-10
	
IVa-11	IVb-11
	

【表 2 - 3】

IVa-12	IVb-12
IVa-13	IVb-13
IVa-14	IVb-14
IVa-15	IVb-15
IVa-16	IVb-16

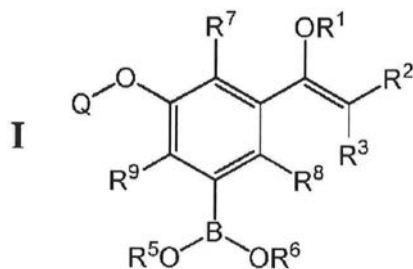
から選択される、

請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 I の化合物であって：

## 【化 3】



式中、

$R^1$ は、直鎖状もしくは分枝状の $(C_1 - C_{18})$ アルキル、または $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選ばれ；

$R^2$ と $R^3$ は、各々独立して、分枝状の $(C_3 - C_{18})$ アルキル、もしくは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選ばれるか、または、 $R^2$ と $R^3$ は、これらと結合する炭素原子と一緒に環式もしくは多環式の縮合環、スピロ環、もしくは架橋環を形成し；

$R^5$ と $R^6$ は、各々独立して、H、 $(C_1 - C_{18})$ アルキル、 $(C_2 - C_{18})$ アルケニル、 $(C_2 - C_{18})$ アルキニル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、もしくはアリールから選ばれるか、または、 $R^5$ と $R^6$ は、これらと結合する酸素原子と一緒に環式複素環を形成し；

$R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、各々独立して、Hであるか、またはハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ および $-SO_2R^{10}$ から選ばれる電子アクセプター基であり；

$R^{10}$ は、各々独立して、Hまたは $-(C_1 - C_{18})$ アルキルであり；ならびに

Qは、アルコール保護基である、

前記化合物。

## 【請求項 10】

(i)  $R^1$ が直鎖状または分枝状の $(C_1 - C_8)$ アルキルであり；

(ii)  $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒に環式縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し；

(iii)  $R^5$ と $R^6$ が、各々独立して、 $(C_1 - C_8)$ アルキルであり、これらと結合する酸素原子と一緒に環式複素環を形成し、；

(iv)  $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ のうちの少なくとも1つはHであり、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ のうちの残りは、各々独立して、ハロゲン、 $-NO_2$ 、または $-CN$ から選ばれる電子アクセプター基であり；および/または

(v) 前記アルコール保護基が、ベンゾイル、ベンジル、メトキシメチルエーテル、メトキシエトキシメチルエーテル、メトキシトリチル(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、ジメトキシトリチル(ビス-(4-メトキシフェニル)フェニルメチル)、p-メトキシベンジルエーテル、メチルチオメチルエーテル、ピバロイル、トリチル(トリフェニルメチルラジカル)、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリ-イソ-プロピルシリルオキシメチル、トリイソプロピルシリル、およびtert-ブチルフェニルシリルエーテル類から選ばれるシリルエーテル類、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ 、または $-CH_2-CH=CH_2$ から選ばれる、

請求項 9 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

(i)  $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒に環式アダマンチルを形成し；および/または

(ii)  $R^5$ と $R^6$ が各々、イソプロピルであり、これらと結合する酸素原子と一緒に環式4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニルを形成する、

請求項 10 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

$R^1$ が直鎖状または分枝状の( $C_1 - C_8$ )アルキルであり；

$R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒に becoming 多環式の縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し；

$R^5$ と $R^6$ が、各々独立して、( $C_1 - C_8$ )アルキルであり、これらと結合する酸素原子と一緒に becoming 複素環を形成し；ならびに

$R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ のうちの少なくとも1つはHであり、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ のうちの残りは、各々独立して、ハロゲン、 $-NO_2$ 、または $-CN$ から選ばれる電子アクセプター基である、

請求項 9 に記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

$R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒に becoming アダマンチルを形成し；または、 $R^5$ と $R^6$ が各々イソプロピルであり、これらと結合する酸素原子と一緒に becoming 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルを形成する、請求項 1 2 に記載の化合物。

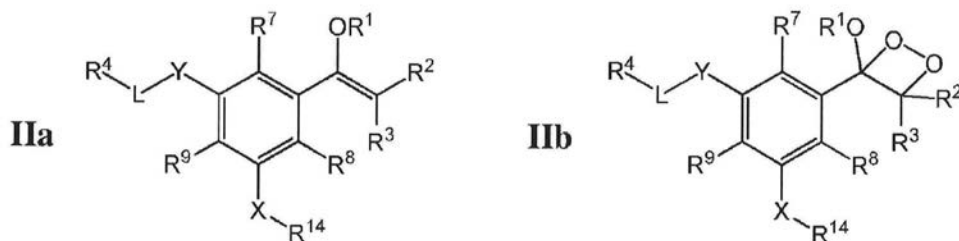
## 【請求項 1 4】

$R^1$ がメチルであり； $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒に becoming アダマンチルを形成し； $R^5$ と $R^6$ は各々イソプロピルであり、これらと結合する酸素原子と一緒に becoming 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルを形成し； $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ がHであり；およびQがTBDMsである、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

式 I I a または I I b の化合物であって：

## 【化 4】



式中、

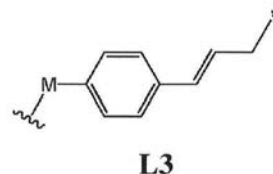
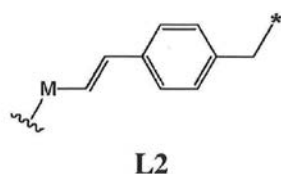
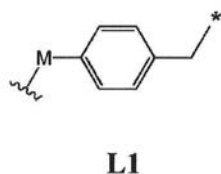
$R^1$ は、直鎖状もしくは分枝状の( $C_1 - C_{18}$ )アルキル、または( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルから選ばれ；

$R^2$ と $R^3$ は、各々独立して、分枝状の( $C_3 - C_{18}$ )アルキル、もしくは( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルから選ばれるか、または、 $R^2$ と $R^3$ は、これらと結合する炭素原子と一緒に becoming 環式もしくは多環式の縮合環、スピロ環、もしくは架橋環を形成し；

$R^4$ は、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニル、 $-B(OH)_2$ 、または切断可能基であり；

Lは、不存在であるか、または式 L 1、L 2 もしくは L 3 のリンカーであり、これらのリンカーは、芳香環において、( $C_1 - C_{18}$ )アルキルまたは( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルから各々独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよく、式中、Mは、不存在であるか $-O-$ または $-NH-$ であり、アスタリスクは、Y基との結合点を表し、ただし、 $R^4$ が4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルまたは $-B(OH)_2$ のどちらでもない場合、Mは $-O-$ または $-NH-$ であり；

## 【化 5】



Yは、不存在または - O - であり、ただし、 $R^4$ が4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルまたは - B (OH)<sub>2</sub>のどちらでもなく、およびLが存在でない場合、Yは - O - であり；

$R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、各々独立して、Hであるか、またはハロゲン、- NO<sub>2</sub>、- CN、- COOR<sup>10</sup>、- C(=O)R<sup>10</sup>および - SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>から選ばれる電子アクセプター基であり；

$R^{10}$ は、各々独立して、Hまたは - (C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキルであり；

Xは、式 - X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - のリンカーであり、式中、X<sub>1</sub>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルケニレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルキニレン、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキレン、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルケニレン、(C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイル、(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレン - ジイル、(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン - ヘテロアリーレンジイルから選ばれ、前記(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルケニレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルキニレン、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキレン、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルケニレン、(C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイル、またはヘテロアリーレンジイルは、ハロゲン、- COR<sup>10</sup>、- COOR<sup>10</sup>、- OCOOR<sup>10</sup>、- OCON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SR<sup>10</sup>、- OR<sup>10</sup>、- N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、- SO<sub>3</sub>H、- S(=O)R<sup>10</sup>、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、ヘテロアリール、もしくは(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよく、前記(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルケニレン、または(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルキニレンはさらに、S、OまたはNから選ばれる1つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および/または - NH - CO - 、- CO - NH - 、- N(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル) - 、- N(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール) - 、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリーレン - ジイル、またはヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる1つ以上の基で割込みされていてもよく；およびX<sub>2</sub>は、不存在または - C(O) - であり；ならびに

$R^{14}$ は、アミン基、カルボン酸基、スルフヒドリル基、ヒドロキシル基、またはアルデヒド基から選ばれる官能基と反応できる反応基である、

前記化合物。

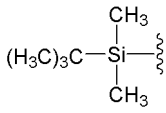
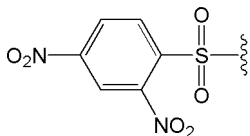
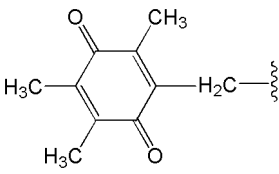
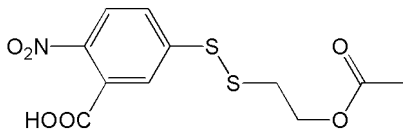
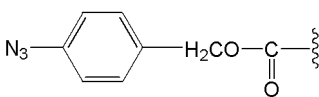
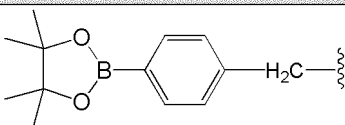
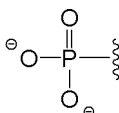
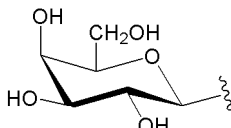
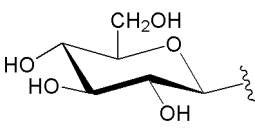
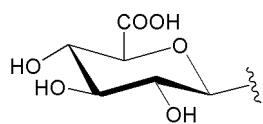
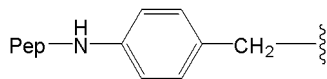
## 【請求項 16】

(i)  $R^1$ が、直鎖状または分枝状の(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキルであり；

(ii)  $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒にあって、多環式の縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し；

(iii) 前記切断可能基が以下の群から選ばれ；

【表 3】

TBDMS	2, 4-ジニトロベンゼンスルホネート	3, 4, 6-トリメチル-2, 5-ジオキソベンジル
		
2-(3-カルボキシ-4-ニトロフェニル)ジスルファニルエチルオキシカルボニル	4-アジドベンジルオキシカルボニル	4-[4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラニル]ベンジル
		
ホスホネート	ガラクトシル	グルコシル
		
グルクロニル		
		

P e p は、少なくとも2つのアミノ酸残基からなり、そのカルボキシル基を介して連結したペプチド部分であり；

( i v ) R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>のうちの少なくとも1つはHであり、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>のうちの残りは、各々独立して、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、または-CNから選ばれる電子アクセプター基であり；

( v ) X<sub>1</sub>が、(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)アルキレン、(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)アリーレン-ジイル、または(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)アルキレン-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)アリーレン-ジイルであり、前記X<sub>1</sub>は、ハロゲン、-COH、-COOH、-OCO<sub>2</sub>H、-OCONH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SH、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-S(=O)H、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール、ヘテロアリール、または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-ヘテロアリールから各々独立して選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよく、前記(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)アルキレンはさらに、S、OまたはNから選ばれる1つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および/または-NH-CO-、-CO-NH-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)-、-N(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)-、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリーレン-ジイル、またはヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる1つ以上の基で割込みされていてもよく；およびX<sub>2</sub>は-C(O)-であり；および/または

( v i ) R<sup>14</sup>が-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)アルキル、-N<sub>3</sub>、-C≡CH、N-スクシンイミジルオキシ、3-スルホ-N-スクシンイミジルオキシ、ペンタフルオロフェニルオキシ、4-ニトロフェニルオキシ、N-イミダゾリルおよびN-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールオキシである、

請求項 15 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

(i)  $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒にあって、アダマンチルを形成し；および/または

(ii)  $X_1$ が  $-(CH_2)-$  パラ - フェニレンであり； $X_2$ は  $-C(O)-$  である、請求項 16 に記載の化合物。

## 【請求項 18】

$R^1$ が直鎖状または分枝状の  $(C_1 - C_8)$  アルキルであり；

$R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒にあって多環式の縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し；

$R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ のうちの少なくとも1つはHであり、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ のうちの残りは、各々独立して、ハロゲン、 $-NO_2$ 、または $-CN$ から選ばれる電子アクセプター基であり；

$X$ が、式  $-X_1-X_2-$  のリンカーであり、式中、 $X_1$ は、 $(C_1 - C_{18})$  アルキレン、 $(C_6 - C_{14})$  アリーレン - ジイル、または  $(C_1 - C_{18})$  アルキレン -  $(C_6 - C_{14})$  アリーレン - ジイルであり、前記  $X_1$ は、ハロゲン、 $-COH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCOOH$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)H$ 、 $(C_6 - C_{10})$  アリール、 $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_6 - C_{10})$  アリール、ヘテロアリール、 $(C_1 - C_4)$  アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよく、前記  $(C_1 - C_{18})$  アルキレンはさらに、S、OまたはNから選ばれる1つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および/または  $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N(C_1 - C_8 \text{ アルキル})-$ 、 $-N(C_6 - C_{10} \text{ アリール})-$ 、 $(C_6 - C_{10})$  アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよく； $X_2$ は  $-C(O)-$  であり；ならびに

$R^{14}$ が、N - スクシンイミジルオキシまたは3 - スルホ - N - スクシンイミジルオキシである、

請求項 12 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

$R^1$ がメチルであり； $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒にあってアダマンチルを形成し； $X_1$ が  $-(CH_2)-$  パラ - フェニレンであり； $X_2$ が  $-C(O)-$  である、請求項 18 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

(i)  $Y$ が  $-O-$  であり、 $L$ は不存在であるかまたは式 L 1、L 2 もしくは L 3 のリンカーであり、式中、 $M$ は  $-O-$  または  $-NH-$  であり、および $R^4$ は切断可能基であり；または (iv)  $Y$ が不存在であり、 $L$ は不存在であり、および $R^4$ は4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルまたは  $-B(OH)_2$  である、請求項 15 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

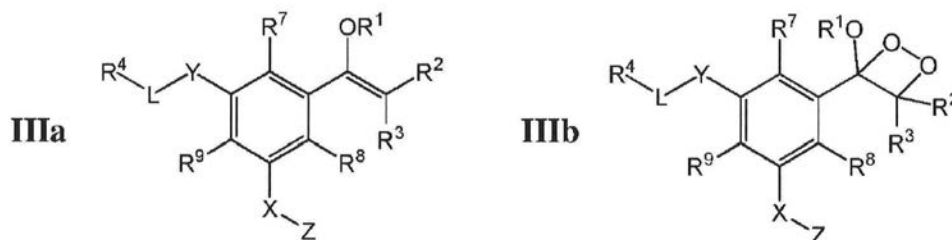
## 【請求項 21】

$R^1$ がメチルであり； $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒にあってアダマンチルを形成し； $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ がHであり； $Y$ が  $-O-$  であり； $L$ が不存在であり； $R^4$ がTBDMsであり； $X_1$ が  $-(CH_2)-$  パラ - フェニレンであり； $X_2$ が  $-C(O)-$  であり；ならびに $R^{14}$ がN - スクシンイミジルオキシである、請求項 20 に記載の化合物。

## 【請求項 22】

式 III a または III b のコンジュゲートであって；

## 【化 6】



式中、

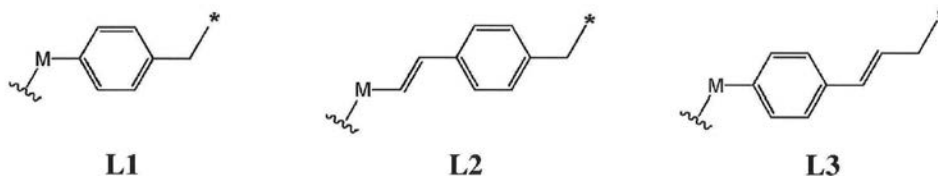
$R^1$ は、直鎖状もしくは分枝状の $(C_1 - C_{18})$ アルキル、または $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選ばれ；

$R^2$ と $R^3$ は、各々独立して、分枝状の $(C_3 - C_{18})$ アルキル、もしくは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選ばれるか、または、 $R^2$ と $R^3$ は、これらと結合する炭素原子と一緒に環式もしくは多環式の縮合環、スピロ環、もしくは架橋環を形成し；

$R^4$ は、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニル、- B (OH)<sub>2</sub>、または切断可能基であり；

Lは、不存在であるかまたは式L1、L2もしくはL3のリンカーであり、これらのリンカーは、芳香環において、 $(C_1 - C_{18})$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから各々独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよく、式中、Mは、不存在であるか - O - または - NH - であり、アスタリスクは、Y基との結合点を表し、ただし、 $R^4$ が4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルまたは - B (OH)<sub>2</sub>のどちらでもない場合、Mは - O - または - NH - であり；

## 【化 7】



Yは、不存在または - O - であり、ただし、 $R^4$ が4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルまたは - B (OH)<sub>2</sub>のどちらでもなく、およびLが存在でない場合、Yは - O - であり；

$R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、各々独立して、Hであるか、またはハロゲン、- NO<sub>2</sub>、- CN、- COOR<sup>10</sup>、- C(=O)R<sup>10</sup>および - SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>から選ばれる電子アクセプター基であり；

$R^{10}$ は、各々独立して、Hまたは $(C_1 - C_{18})$ アルキルであり；

Xは、式 - X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - のリンカーであり、式中、X<sub>1</sub>は、 $(C_1 - C_{18})$ アルキレン、 $(C_2 - C_{18})$ アルケニレン、 $(C_2 - C_{18})$ アルキニレン、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキレン、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルケニレン、 $(C_6 - C_{14})$ アリーレン - ジイル、 $(C_1 - C_{18})$ アルキレン -  $(C_6 - C_{14})$ アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレン - ジイル、または $(C_1 - C_{18})$ アルキレン - ヘテロアリーレンジイルから選ばれ、前記 $(C_1 - C_{18})$ アルキレン、 $(C_2 - C_{18})$ アルケニレン、 $(C_2 - C_{18})$ アルキニレン、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキレン、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルケニレン、 $(C_6 - C_{14})$ アリーレン - ジイル、またはヘテロアリーレンジイルは、ハロゲン、- COR<sup>10</sup>、- COOR<sup>10</sup>、- OCOOR<sup>10</sup>、- OCON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SR<sup>10</sup>、- OR<sup>10</sup>、- N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、- SO<sub>3</sub>H、- S(=O)R<sup>10</sup>、 $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $(C_1 - C_4)$ アルキレン -  $(C_6 - C_{10})$ アリール、ヘテロアリール、または $(C_1 - C_4)$

アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選ばれる 1 つ以上の基で置換されていてもよく、前記 ( $C_1 - C_{18}$ ) アルキレン、( $C_2 - C_{18}$ ) アルケニレン、または ( $C_2 - C_{18}$ ) アルキニレンはさらに、S、O または N から選ばれる 1 つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および / または  $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N(C_1 - C_8 \text{ アルキル})-$ 、 $-N(C_6 - C_{10} \text{ アリール})-$ 、( $C_6 - C_{10}$ ) アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる 1 つ以上の基で割込みされていてもよく；および  $X_2$  は、不存在または  $-C(O)-$  であり；ならびに

Z は、フルオレセイン系化合物、ローダミン系化合物、クマリン系化合物、Cy 5、Cy 5.5、Cy 5.18、Cy 7、Cy 7.18 および QCy から選ばれるシアニン色素、ホウ素ジピロメテンから選ばれるフルオロフォアである、  
前記コンジュゲート。

【請求項 23】

(i)  $R^1$  が直鎖状または分枝状の ( $C_1 - C_8$ ) アルキルであり；

(ii)  $R^2$  と  $R^3$  が、これらと結合する炭素原子と一緒になって多環式の縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し；

(iii) 前記切断可能基が以下の群から選ばれる；

【表 4】

TBDMS	2, 4-ジニトロベンゼンスルホネート	3, 4, 6-トリメチル-2, 5-ジオキソベンジル
2-(3-カルボキシ-4-ニトロフェニル)ジスルファニルエチルオキシカルボニル	4-アジドベンジルオキシカルボニル	4-[4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラニル]ベンジル
ホスホネート	ガラクトシル	グルコシル
グルクロニル		

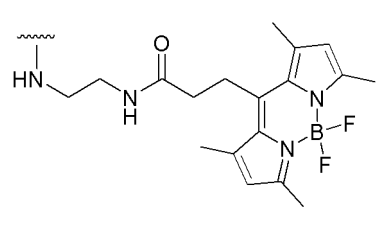
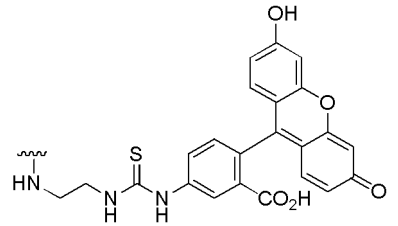
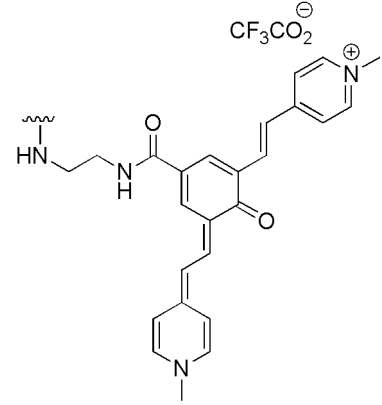
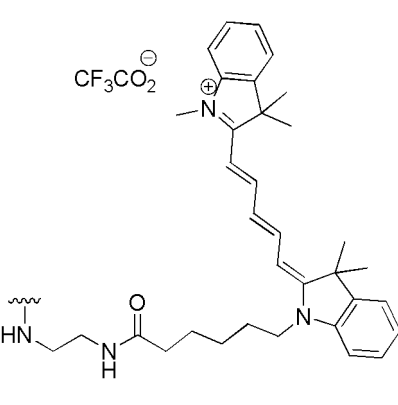
Pep は、少なくとも 2 つのアミノ酸残基からなり、そのカルボキシル基を介して連結したペプチド部分であり；

(iv)  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  のうちの少なくとも 1 つは H であり、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  のうちの残りは、各々独立して、ハロゲン、 $-NO_2$ 、または  $-CN$  から選ばれる電子アクセプター基であり；

(v)  $X_1$ が、 $(C_1 - C_{18})$ アルキレン、 $(C_6 - C_{14})$ アリーレン - ジイル、または $(C_1 - C_{18})$ アルキレン -  $(C_6 - C_{14})$ アリーレン - ジイルであり、前記 $X_1$ は、ハロゲン、 $-COH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCOOH$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)H$ 、 $(C_6 - C_{10})$ アリアル、 $(C_1 - C_4)$ アルキレン -  $(C_6 - C_{10})$ アリアル、ヘテロアリアル、 $(C_1 - C_4)$ アルキレン - ヘテロアリアルから各々独立して選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよく、前記 $(C_1 - C_{18})$ アルキレンはさらに、S、OまたはNから選ばれる1つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および/または $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N(C_1 - C_8\text{アルキル})-$ 、 $-N(C_6 - C_{10}\text{アリアル})-$ 、 $(C_6 - C_{10})$ アリーレン - ジイル、またはヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる1つ以上の基で割込みされていてもよく；ならびに $X_2$ は $-C(O)-$ であり；および/または

(vi) ZがZ1、Z2、Z3、またはZ4から選ばれる：

【表5】

Z1	Z2
	
Z3	Z4
	

請求項22に記載のコンジュゲート。

【請求項24】

(i)  $R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒にあって、アダマンチルを形成し；および/または

(ii)  $X_1$ が $-(CH_2)-$ パラ - フェニレンであり； $X_2$ は $-C(O)-$ である、請求項23に記載のコンジュゲート。

【請求項25】

$R^1$ が直鎖状または分枝状の $(C_1 - C_8)$ アルキルであり；

$R^2$ と $R^3$ が、これらと結合する炭素原子と一緒にあって多環式の縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し；

$R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ のうちの少なくとも1つはHであり、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ のうちの残りは、各々独立して、ハロゲン、 $-NO_2$ 、または $-CN$ から選ばれる電子アクセプター基であり；

Xが、式 $-X_1-X_2-$ のリンカーであり、式中、 $X_1$ は、 $(C_1 - C_{18})$ アルキレン、 $($

$C_6 - C_{14}$ ) アリーレン - ジイル、または ( $C_1 - C_{18}$ ) アルキレン - ( $C_6 - C_{14}$ ) アリーレン - ジイルであり、前記  $X_1$  は、ハロゲン、 $-COH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCOOH$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)H$ 、( $C_6 - C_{10}$ ) アリール、( $C_1 - C_4$ ) アルキレン - ( $C_6 - C_{10}$ ) アリール、ヘテロアリール、( $C_1 - C_4$ ) アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選ばれる 1 つ以上の基で置換されていてもよく、前記 ( $C_1 - C_{18}$ ) アルキレンはさらに、 $S$ 、 $O$ 、 $N$  から選ばれる 1 つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および / または  $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N(C_1 - C_8 \text{ アルキル})-$ 、 $-N(C_6 - C_{10} \text{ アリール})-$ 、( $C_6 - C_{10}$ ) アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる 1 つ以上の基で割込みされていてもよく；および  $X_2$  は  $-C(O)-$  である、

請求項 2 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 6】

$R^1$  がメチルであり； $R^2$  と  $R^3$  が、これらと結合する炭素原子と一緒にになってアダマンチルを形成し； $X_1$  が  $-(CH_2)-$  パラ - フェニレンであり；および  $X_2$  が  $-C(O)-$  である、請求項 2 5 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 7】

(i)  $Y$  が  $-O-$  であり、 $L$  が不存在であるかまたは式  $L 1$ 、 $L 2$  もしくは  $L 3$  のリンカーであり、式中、 $M$  は  $-O-$  または  $-NH-$  であり、および  $R^4$  はケージング基であり；または (i v)  $Y$  が不存在であり、 $L$  が不存在であり、および  $R^4$  は 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルまたは  $-B(OH)_2$  である、請求項 2 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 8】

$R^1$  がメチルであり； $R^2$  と  $R^3$  が、これらと結合する炭素原子と一緒にになってアダマンチルを形成し； $X_1$  が  $-(CH_2)-$  パラ - フェニレンであり； $X_2$  が  $-C(O)-$  であり； $Z$  が、 $Z 1$ 、 $Z 2$ 、 $Z 3$ 、または  $Z 4$  の基から選ばれ；かつ

(i)  $R^7$ 、 $R^8$ 、および  $R^9$  が  $H$  であり； $Y$  が  $-O-$  であり； $L$  が不存在であり；および  $R^4$  が  $T B D M S$  であり；または

(i i)  $R^7$  が  $C 1$  であり； $R^8$  と  $R^9$  が  $H$  であり； $Y$  が  $-O-$  であり； $L$  が不存在であり；および  $R^4$  がガラクトシルである、

請求項 2 7 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 9】

担体と、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 2 2 ~ 2 8 のいずれか一項に記載のコンジュゲートと、を含む組成物。

【請求項 3 0】

診断用またはインビボイメージング用の請求項 2 9 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 4

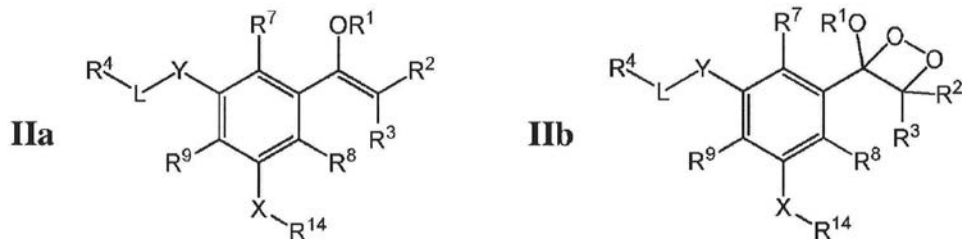
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 4】

別の一態様では、本発明は式  $I I a$  または  $I I b$  の化合物を提供する。

## 【化 5】



式中、

$R^1$ は、直鎖状もしくは分枝状の $(C_1 - C_{18})$ アルキル、または $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選ばれ；

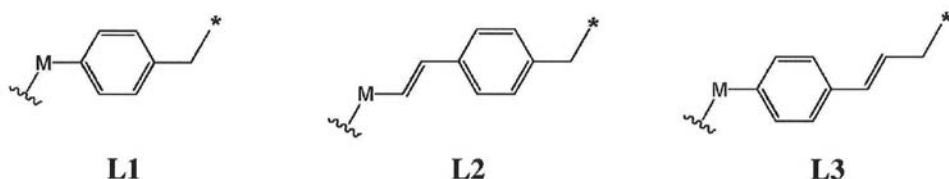
$R^2$ と $R^3$ は、各々独立して、分枝状の $(C_3 - C_{18})$ アルキル、もしくは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選ばれるか、または、 $R^2$ と $R^3$ は、これらと結合する炭素原子と一緒に環式もしくは多環式の縮合環、スピロ環、もしくは架橋環を形成し；

$R^4$ は、下の表 1 に示すような保護基であり；

P e p は、少なくとも 2 つのアミノ酸残基からなり、そのカルボキシル基を介して連結したペプチド部分であり；

L は、不存在であるかまたは式  $L_1$ 、 $L_2$  もしくは  $L_3$  のリンカーであり、これらのリンカーは、芳香環において、 $(C_1 - C_{18})$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから各々独立して選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されてもよく、式中、M は、不存在であるか - O - または - NH - であり、アスタリスクは、Y 基との結合点を表し、ただし、 $R^4$ が 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニル、 $-B(OH)_2$  のどちらでもない場合、M は - O - または - NH - であり；

## 【化 6】



Y は、不存在または - O - であり、ただし、 $R^4$ が 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニル、 $-B(OH)_2$  のどちらでもなく、L が不存在でない場合、Y は - O - であり；

$R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、各々独立して、H であるか、またはハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 等の電子アクセプター基であり；

$R^{10}$ は、各々独立して、H または  $(C_1 - C_{18})$ アルキルであり；

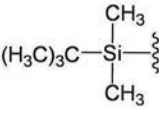
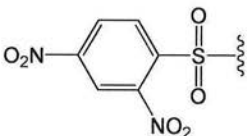
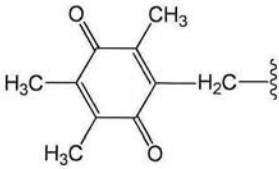
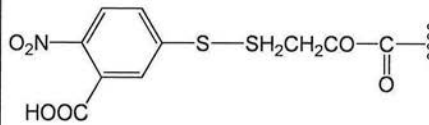
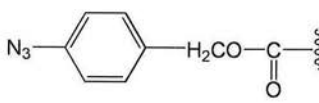
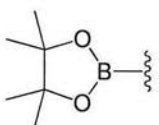
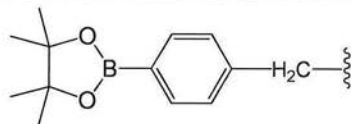
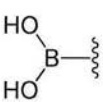
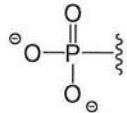
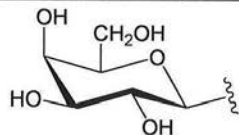
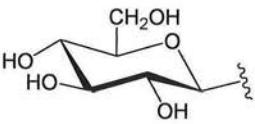
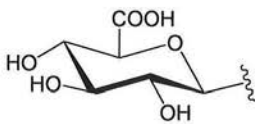

X は、式  $-X_1 - X_2 -$  のリンカーであり、式中、 $X_1$ は、 $(C_1 - C_{18})$ アルキレン、 $(C_2 - C_{18})$ アルケニレン、 $(C_2 - C_{18})$ アルキニレン、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキレン、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルケニレン、 $(C_6 - C_{14})$ アリーレン - ジイル、 $(C_1 - C_{18})$ アルキレン -  $(C_6 - C_{14})$ アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレン - ジイル、または $(C_1 - C_{18})$ アルキレン - ヘテロアリーレンジイルから選ばれ、この $(C_1 - C_{18})$ アルキレン、 $(C_2 - C_{18})$ アルケニレン、 $(C_2 - C_{18})$ アルキニレン、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキレン、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルケニレン、 $(C_6 - C_{14})$ アリーレン - ジイル、またはヘテロアリーレンジイルは、ハロゲン、 $-COR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、 $-OCON(R^{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $($

$C_1 - C_4$ ) アルキレン - ( $C_6 - C_{10}$ ) アリール、ヘテロアリール、または ( $C_1 - C_4$ ) アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選ばれる 1 つ以上の基で置換されていてもよく、およびこの ( $C_1 - C_{18}$ ) アルキレン、( $C_2 - C_{18}$ ) アルケニレン、または ( $C_2 - C_{18}$ ) アルキニレンはさらに、S、O、N から選ばれる 1 つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および / または -NH-CO-、-CO-NH-、-N( $C_1 - C_8$  アルキル)-、-N( $C_6 - C_{10}$  アリール)-、( $C_6 - C_{10}$ ) アリーレン-ジイル、ヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる 1 つ以上の基で 割込み されていてもよく、 $X_2$  は、不  
存在または -C(O)- である ; および

$R^{14}$  は、-O- ( $C_1 - C_{18}$ ) アルキル、-N<sub>3</sub>、-C≡CH、N-スクシンイミジルオキシ、3-スルホ-N-スクシンイミジルオキシ、ペンタフルオロフェニルオキシ、4-ニトロフェニルオキシ、N-イミダゾリル、N-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールオキシ等の反応基である。

【表 1】

表 1 : 式 I I a / I I b、I I I a / I I I b、I V a / I V b の化合物に関するある一定の保護基 / ケーシング基

TBDMS	2, 4-ジニトロベンゼン スルホネート	3, 4, 6-トリメチル -2, 5-ジオキソベン ジル
		
	4-アジドベンジル オキシカルボニル	4, 4, 5, 5-テトラ メチル-1, 3, 2-ジ オキサボロラニル
		
4-[4, 4, 5, 5-テトラメ チル-1, 3, 2-ジオキサボロ ラニル] ベンジル	-B(OH) <sub>2</sub>	ホスホネート
		
ガラクトシル	グルコシル	グルクロニル
		
		

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

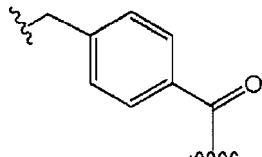
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

ある実施形態では、本発明は、式 I I a または I I b の化合物を提供し、この場合、 $X_1$  は、 $(C_1 - C_{18})$  アルキレン、 $(C_6 - C_{14})$  アリーレン - ジイル、または  $(C_1 - C_{18})$  アルキレン -  $(C_6 - C_{14})$  アリーレン - ジイルであり、この  $X_1$  は、ハロゲン、 $CO R^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、 $-OCON(R^{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)R^{10}$ 、 $(C_6 - C_{10})$  アリール、 $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_6 - C_{10})$  アリール、ヘテロアリール、 $(C_1 - C_4)$  アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選ばれる 1 つ以上の基で置換されていてもよく、 $R^{10}$  は H であり、この  $(C_1 - C_{18})$  アルキレンはさらに、S、O、または N から選ばれる 1 つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および / または  $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N(C_1 - C_8 \text{ アルキル})-$ 、 $-N(C_6 - C_{10} \text{ アリール})-$ 、 $(C_6 - C_{10})$  アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる 1 つ以上の基で割込みされていてもよく、 $X_2$  は  $-C(O)-$  である。特定の上記実施形態では、 $X_1$  は、 $(C_6 - C_{14})$  アリーレン - ジイルまたは  $(C_1 - C_4)$  アルキレン -  $(C_6 - C_{14})$  アリーレン - ジイルであり、この  $(C_6 - C_{14})$  アリーレン - ジイルは、例えばフェニレン、ナフチレン、フェナントリレン、またはピフェニレンであり、 $X_2$  は、アリーレン - ジイルの任意の炭素原子に連結した  $-C(O)-$  である。特定の実施形態では、X は以下のリンカーである。

【化 7】



すなわち、 $X_1$  は  $-(CH_2)-$  パラ - フェニレンであり、 $X_2$  は  $-C(O)-$  である。

## 【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

ある実施形態では、本発明は式 I I a または I I b の化合物を提供し、この場合、 $R^1$  は、直鎖状または分枝状の  $(C_1 - C_8)$  アルキルであり、好ましくは  $(C_1 - C_4)$  アルキルであり、より好ましくはメチルまたはエチルであり、 $R^2$  と  $R^3$  は、各々独立して、分枝状の  $(C_3 - C_{18})$  アルキルまたは  $(C_3 - C_7)$  シクロアルキルから選ばれ、これらと結合する炭素原子と一緒に多環式の縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  のうちの少なくとも 1 つは H であり、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  のうちの残りは、各々独立して、ハロゲン、 $-NO_2$ 、または  $-CN$  から選ばれる電子アクセプター基であり、X は、式  $-X_1-X_2-$  のリンカーであり、式中、 $X_1$  は、 $(C_1 - C_{18})$  アルキレン、 $(C_6 - C_{14})$  アリーレン - ジイル、または  $(C_1 - C_{18})$  アルキレン -  $(C_6 - C_{14})$  アリーレン - ジイルであり、この  $X_1$  は、ハロゲン、 $-COH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCOOH$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO$

$_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{H}$ 、 $(\text{C}_6 - \text{C}_{10})$  アリール、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  アルキレン -  $(\text{C}_6 - \text{C}_{10})$  アリール、ヘテロアリール、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよく、この $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$  アルキレンはさらに、 $\text{S}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{N}$ から選ばれる1つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および/または $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_8\text{アルキル})-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_6 - \text{C}_{10}\text{アリール})-$ 、 $(\text{C}_6 - \text{C}_{10})$  アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる1つ以上の基で割込みされていてもよく、 $\text{X}_2$ は $-\text{C}(\text{O})-$ であり、 $\text{R}_{14}$ は、 $\text{N}$  - スクシンイミジルオキシまたは3 - スルホ -  $\text{N}$  - スクシンイミジルオキシである。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

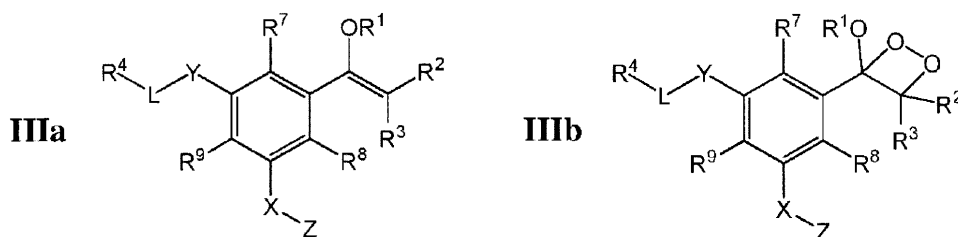
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

さらに別の一態様では、本発明は式IIIaまたはIIIbのコンジュゲートを提供する。

【化8】



式中、

$\text{R}^1$ は、直鎖状もしくは分枝状の $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$  アルキル、または $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$  シクロアルキルから選ばれ；

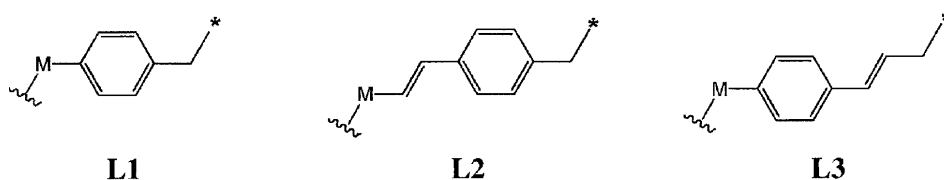
$\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ は、各々独立して、分枝状の $(\text{C}_3 - \text{C}_{18})$  アルキル、もしくは $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$  シクロアルキルから選ばれるか、または、 $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ は、これらと結合する炭素原子と一緒に環状もしくは多環式の縮合環、スピロ環、もしくは架橋環を形成し；

$\text{R}^4$ は、表1に示すようなケーシング基であり；

$\text{Pe p}$ は、少なくとも2つのアミノ酸残基からなり、そのカルボキシル基を介して連結したペプチド部分であり；

$\text{L}$ は、不存在であるかまたは式 $\text{L}_1$ 、 $\text{L}_2$ もしくは $\text{L}_3$ のリンカーであり、これらのリンカーは、芳香環において、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$  アルキルまたは $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$  シクロアルキルから各々独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよく、式中、 $\text{M}$ は、不存在であるか $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ であり、アスタリスクは、 $\text{Y}$ 基との結合点を表し、ただし、 $\text{R}^4$ が4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルまたは $-\text{B}(\text{OH})_2$ のどちらでもない場合、 $\text{M}$ は $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ であり；

【化9】



Yは、不存在または - O - であり、ただし、 $R^4$ が4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラニルまたは - B(OH)<sub>2</sub>のどちらでもなく、Lが存在でない場合、Yは - O - であり；

$R^7$ 、 $R^8$ 、および $R^9$ は、各々独立して、Hであるか、またはハロゲン、- NO<sub>2</sub>、- CN、- COOR<sup>10</sup>、- CH(=O)、- C(=O)R<sup>10</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>等の電子アクセプター基であり；

$R^{10}$ は、各々独立して、Hまたは - (C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキルであり；

Xは、式 - X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - のリンカーであり、式中、X<sub>1</sub>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルケニレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルキニレン、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキレン、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルケニレン、(C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイル、(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレン - ジイル、(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン - ヘテロアリーレンジイルから選ばれ、この(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルケニレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルキニレン、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキレン、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルケニレン、(C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイル、またはヘテロアリーレンジイルは、ハロゲン、- COR<sup>10</sup>、- COOR<sup>10</sup>、- OCOOR<sup>10</sup>、- OCON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SR<sup>10</sup>、- OR<sup>10</sup>、- N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、- SO<sub>3</sub>H、- S(=O)R<sup>10</sup>、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、ヘテロアリール、または(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよく、且つこの(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン、(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルケニレン、または(C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub>) アルキニレンはさらに、S、O、Nから選ばれる1つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および/または - NH - CO - 、 - CO - NH - 、 - N(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル) - 、 - N(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール) - 、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる1つ以上の基で割込みされていてもよく、X<sub>2</sub>は、不存在または - C(O) - であり；

Zは、フルオロフォアまたはその誘導体の部分である。

#### 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

ある実施形態では、本発明は、式III aまたはIII bのコンジュゲートを提供し、この場合、X<sub>1</sub>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン、(C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイル、または(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイルであり、このX<sub>1</sub>は、ハロゲン、COR<sup>10</sup>、- COOR<sup>10</sup>、- OCOOR<sup>10</sup>、- OCON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- CN、- NO<sub>2</sub>、- SR<sup>10</sup>、- OR<sup>10</sup>、- N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、- SO<sub>3</sub>H、- S(=O)R<sup>10</sup>、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - ヘテロアリールから各々独立して選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよく、 $R^{10}$ はHであり、この(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) アルキレンはさらに、S、OまたはNから選ばれる1つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および/または - NH - CO - 、 - CO - NH - 、 - N(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル) - 、 - N(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール) - 、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリーレン - ジイル、ヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる1つ以上の基で割込みされていてもよく、X<sub>2</sub>は - C(O) - である。特定の上記実施形態では、X<sub>1</sub>は、(C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイルまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイルであり、この(C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) アリーレン - ジイルは、例えばフェニレン、ナフチレン、フェナントリレン、またはビフェニレンであり、X<sub>2</sub>は、アリーレン - ジイルの任意の炭素原子に連結した - C(O) - である。特定の実施形態では、X<sub>1</sub>は - (CH<sub>2</sub>) - パラ - フェニレンであり、X<sub>2</sub>は - C(O) - である。

## 【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

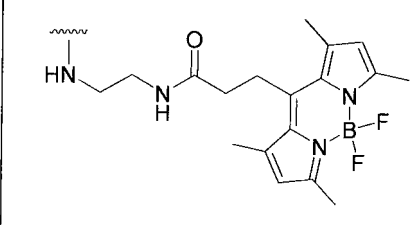
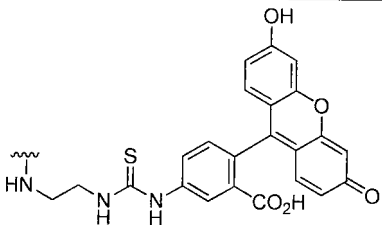
【補正の内容】

【0053】

ある実施形態では、本発明は式 I I I a または I I I b のコンジュゲートを提供し、この場合、 $R^1$  は、直鎖状または分枝状の ( $C_1 - C_8$ ) アルキルであり、好ましくは ( $C_1 - C_4$ ) アルキルであり、より好ましくはメチルまたはエチルであり、 $R^2$  と  $R^3$  は、各々独立して、分枝状の ( $C_3 - C_{18}$ ) アルキルまたは ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキルから選ばれ、これらと結合する炭素原子と一緒に多環式の縮合環、スピロ環、または架橋環を形成し、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  のうちの少なくとも1つは H であり、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  のうちの残りは、各々独立して、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$  から選ばれる電子アクセプター基であり、 $X$  は、式  $-X_1-X_2-$  のリンカーであり (式中、 $X_1$  は、( $C_1 - C_{18}$ ) アルキレン、( $C_6 - C_{14}$ ) アリーレン-ジイル、または ( $C_1 - C_{18}$ ) アルキレン- ( $C_6 - C_{14}$ ) アリーレン-ジイルであり、この  $X_1$  は、ハロゲン、 $-COH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCO$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)H$ 、( $C_6 - C_{10}$ ) アリール、( $C_1 - C_4$ ) アルキレン- ( $C_6 - C_{10}$ ) アリール、ヘテロアリール、( $C_1 - C_4$ ) アルキレン-ヘテロアリールから各々独立して選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよく、この ( $C_1 - C_{18}$ ) アルキレンはさらに、S、O または N から選ばれる1つ以上の同一または異なるヘテロ原子、および/または  $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N(C_1 - C_8 \text{ アルキル})-$ 、 $-N(C_6 - C_{10} \text{ アリール})-$ 、( $C_6 - C_{10}$ ) アリーレン-ジイルまたはヘテロアリーレンジイルから各々独立して選ばれる1つ以上の基で割込みされていてもよく、 $X_2$  は  $-C(O)-$  である)。

## 【表 4】

表 4：本明細書で Z 1～Z 4 と識別するフルオロフォア部分

Z 1	Z 2
	
Z 3	Z 4
