

【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 3 区分

【発行日】平成21年10月22日(2009.10.22)

【公表番号】特表2009-507108(P2009-507108A)

【公表日】平成21年2月19日(2009.2.19)

【年通号数】公開・登録公報2009-007

【出願番号】特願2008-529317(P2008-529317)

【国際特許分類】

C 0 9 B 23/00 (2006.01)

C 0 9 K 11/06 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 9 B 23/00 C S P L

C 0 9 K 11/06

C 0 7 D 403/14

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 49/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月31日(2009.8.31)

【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

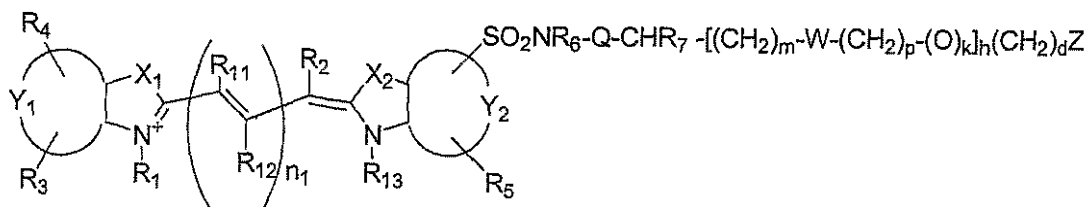
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式により表される化合物であって：

【化 1】



式中：

X_1 及び X_2 が、 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 及び Se からなる群から独立して選択され；

K_1 及び K_2 が、H 又は $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基であるか；或いは K_1 及び K_2 が一緒になって、置換若しくは非置換炭素環式又は複素環式環の一部であり；

Y_1 及び Y_2 が、それぞれ独立してベンゾ縮合環、ナフタ縮合環又はピリド縮合環であり；

n_1 が 1、2 又は 3 であり；

R_2 、 R_{11} 及び R_{12} が、独立して H、F、Br、Cl、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、窒素含有複素環式環スルホン酸塩；イミニウムイオンであるか、或いは何れか 2 つの隣接する R_{12} 及び R_{11} 置換基が組み合わさると、4

員、5員若しくは6員の炭素環式環を形成し、該炭素環式環は、場合により $C_1 - C_6$ アルキル、又はハロゲンにより1回以上置換され；

R_1 及び R_{13} が、 $(CH_2)_x CH_3$ (この時、 x は0～6から選択される整数である) であるか；或いは R_1 及び R_{13} が独立して、 $(CH_2)_n SO_3^-$ 又は $(CH_2)_n SO_3 H$ (この時、 n は2～6から選択される整数である) であり；

R_3 、 R_4 及び R_5 が、H、カルボン酸塩、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミン、アミド、スルホンアミド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルホン酸部分及びスルホン酸塩部分からなる群から独立して選択され；

R_6 が、非置換 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基、非置換アリール、及び非置換アルキルアリール からなる群から選択され、

Q が、不在であるか、カルボニル基、又は非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_7 が、H、非置換 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基、非置換アリール、非置換アルキルアリール からなる群から選択され、この場合、 R_7 は、場合によりハロゲンで置換されるか；或いは

R_6 及び R_7 が一緒になって、場合によりハロゲンで置換される4員、5員、6員又は7員の複素環式又は非芳香族複素環式環を形成するか；或いは

W が不在であるか、或いは $-SO_2 NR_6 - Q - CHR_7 -$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 、及び $-CONH-$ からなる群から選択される基であり；

h が0～70であり； k が0又は1であり； d が0～12であり； m が0～12であり； p が0～12であり；

Z が、N、O若しくはS求核官能基であるか、N、O若しくはS求核官能基を含有するか、或いはN、O若しくはS求核基と反応することができる官能基であるか、N、O若しくはS求核基と反応することができる官能基を含有する、化合物；或いはその塩。

【請求項2】

Z が、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 及び $-SH$ 、 $-COCl$ 、 $-(CO)O(CO)R$ 、 $-CONHNH_2$ 、置換及び非置換N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、ニトロ-又はフルオロ-フェノールエステル、 $-NCS$ 、 $-CHO$ 、 $-COCH_2I$ 、ホスホラミダイト及びマレイミド基からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記基 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 又は R_{13} の少なくとも2つが、スルホン酸又はスルホン酸塩基を含有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R_3 、 R_4 及び R_5 が、それぞれ独立して構造式 $-SO_2 NR_6 - Q - CHR_7 - [(CH_2)_m - W - (CH_2)_p - (O)_k]_h - (CH_2)_d Z$ の基である、請求項1に記載の化合物。

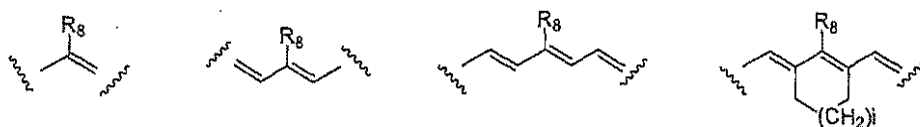
【請求項5】

X_1 及び X_2 が共に $-C(CH_3)_2$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

前記基 $-(C(R_{11})=C(R_{12}))_{n1} - C(R_2)=$ が、

【化4】

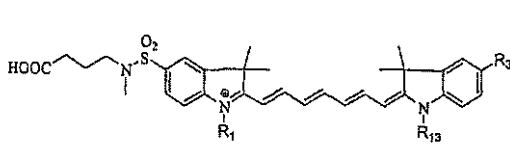


(式中、 R_8 は、H又はCl、Br又はFであり、 i は0又は1である) からなる群から選択される構造式により表される、請求項1に記載の化合物。

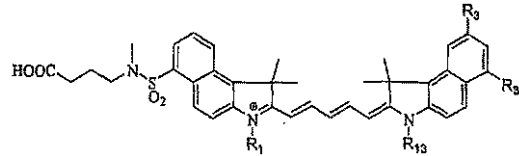
【請求項7】

以下の構造式(3)～(5)の何れか1つを有する、請求項1に記載の化合物：

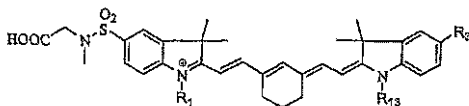
【化 5】



(3)



(4)



(5)

(式中：

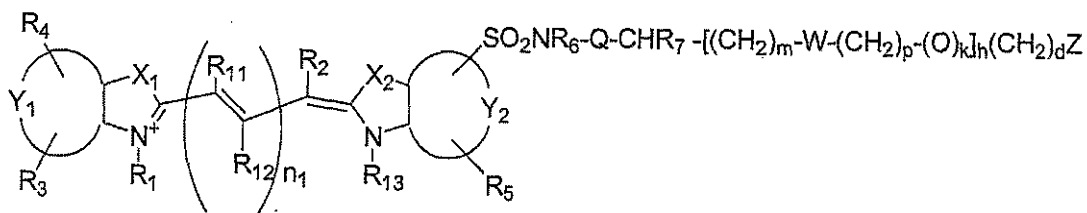
R_1 及び R_{13} が、 $(CH_2)_x CH_3$ 、 $(CH_2)_n SO_3^-$ 及び $(CH_2)_n SO_3 H$ (式中、 x は 0 ~ 6 から選択される整数であり、 n は 2 ~ 6 から選択される整数である) からなる群から独立して選択され；

R_3 は、H、カルボン酸塩、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミン、アミド、スルホンアミド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルホン酸部分及びスルホン酸塩部分からなる群から選択される)。

【請求項 8】

以下の構造式により表される化合物であって：

【化 6】



(式中：

X_1 及び X_2 が、 $C(CH_2 K_1)(CH_2 K_2)$ 、O、S 及び Se からなる群から独立して選択され；

K_1 及び K_2 が、H、 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基、並びに $-OR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 又は $-SR^*$ で置換される $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基からなる群から独立して選択されるか；或いは K_1 及び K_2 が一緒になって、置換若しくは非置換炭素環式又は複素環式環の一部であり；

Y_1 及び Y_2 が、それぞれ独立してベンゾ縮合環、ナフタ縮合環又はピリド縮合環であり；

n_1 が 1、2 又は 3 であり；

R_2 、 R_{11} 及び R_{12} が、独立して $SO_2 NR_6 - Q - CHR_7 - (CH_2)_m$ (式中、 i は 0 又は 1 であり；そして m は 0 ~ 12 である) を含む基、アルキル、アリール、アルコキシ、ハロゲン、S-アリール、又は S-アルキルであり；

R_1 及び R_{13} が、H であり；

R_3 、 R_4 及び R_5 が、H、カルボン酸塩、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミン、アミド、スルホンアミド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルホン酸部分及びスルホン

酸塩部分からなる群から独立して選択され；

R_6 が、置換若しくは非置換 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換アルキルアリールからなる群から選択され、この場合、 R_6 は、場合によりハロゲン、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 若しくは SR^* (Q が不在である場合)、カルボニル基、置換若しくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキル基で置換され、この場合、該アルキル基の該メチレン基の 0 ~ 2 個は、 NH 、 O 若しくは S 、又は置換若しくは非置換 $C_1 - C_6$ 炭素環式、非芳香族炭素環式、複素環式又は非芳香族複素環式環により置換され、この場合、該複素環式環は 1 個 ~ 2 個のヘテロ原子を含有するか；或いは

R_6 が H (Q がカルボニルである場合) であり；

R_7 が、 H 、置換若しくは非置換 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換アルキルアリールからなる群から選択され、この場合、 R_7 は、場合によりハロゲン、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 、又は SR^* で置換されるか；或いは

R_6 及び R_7 が一緒になって、場合によりハロゲン、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 又は SR^* で置換される 4 員、5 員、6 員又は 7 員の複素環式又は非芳香族複素環式環を形成するか；或いは

NR_6 、 Q 及び CHR_7 が一緒になって、置換若しくは非置換又は複素環式若しくは非芳香族複素環式環系を形成し、この場合、該環は 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含有し、この場合、該環は、場合により $-OR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 又は $-SR^*$ で置換され；

W が不在であるか、或いは $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 、及び $-CONH-$ からなる群から選択される基であり；

h が 0 ~ 70 であり； k が 0 又は 1 であり； d が 0 ~ 12 であり； m が 0 ~ 12 であり； p が 0 ~ 12 であり；

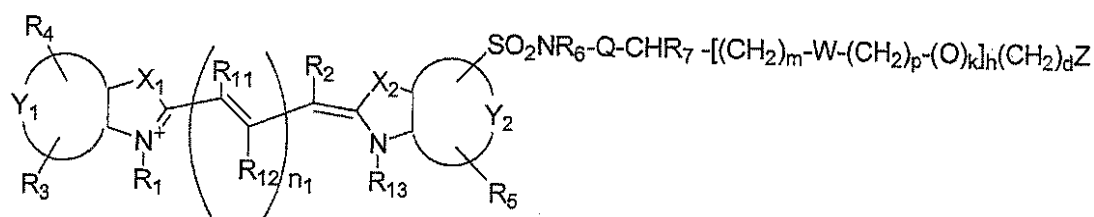
Z が、 N 、 O 若しくは S 求核官能基であるか、 N 、 O 若しくは S 求核官能基を含有するか、或いは N 、 O 若しくは S 求核基と反応することができる官能基であるか、 N 、 O 若しくは S 求核基と反応することができる官能基を含有し；

R^* が、それぞれ独立して $-H$ 又は $C_1 - C_{20}$ アルキルである、化合物；或いはその塩。

【請求項 9】

以下の構造式により表される化合物であって；

【化 12】



式中：

X_1 及び X_2 が、 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、 O 、 S 及び Se からなる群から独立して選択され；

K_1 及び K_2 が、 H 又は $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基であるか；或いは K_1 及び K_2 が一緒になって、置換若しくは非置換炭素環式又は複素環式環の一部であり；

Y_1 及び Y_2 が、それぞれ独立してベンゾ縮合環、ナフタ縮合環又はピリド縮合環であり；

n_1 が 1、2 又は 3 であり；

R_2 、 R_{11} 及び R_{12} が、独立して H 、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、スルホン酸塩、イミニウムイオン、であるか、或いは何れか 2 つの隣接する R_1 、 R_2 及び R_{11} 置換基が組み合わさると、4 員、5 員若しくは 6 員の炭素環式環を形成し、この場合、該炭素環式環は、それぞれ独立して場合により $C_1 - C_6$ アルキル、又はハロ

ゲンにより 1 回以上置換され；

R_1 及び R_{13} が、 $(CH_2)_x CH_3$ (この時、 x は 0 ~ 6 から選択される整数である) であるか；或いは R_1 及び R_{13} が独立して、 $(CH_2)_n SO_3^-$ 又は $(CH_2)_n SO_3 H$ (この時、 n は 2 ~ 6 から選択される整数である) であり；

R_3 、 R_4 及び R_5 が、H、カルボン酸塩、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミン、アミド、スルホンアミド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルホン酸部分及びスルホン酸塩部分からなる群から独立して選択され；

R_6 が、非置換 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基、非置換アリール、及び非置換アルキルアリール からなる群から選択され、

Q が、不在であるか、カルボニル基、又は非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_7 が、H、非置換 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基、非置換アリール、非置換アルキルアリール からなる群から選択され、この場合、 R_7 は、場合によりハロゲンで置換されるか；或いは

R_6 及び R_7 が一緒になって、場合によりハロゲンで置換される 4 員、5 員、6 員又は 7 員の複素環式環を形成するか；或いは

W が不在であるか、或いは $-SO_2NR_6-Q-CH(R_7)-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 、及び $-CONH-$ からなる群から選択される基であり；

h が 0 ~ 70 であり； k が 0 又は 1 であり； d が 0 ~ 12 であり； m が 0 ~ 12 であり； p が 0 ~ 12 であり；

Z が、N、O 若しくは S 求核官能基であるか、N、O 若しくは S 求核官能基を含有するか、或いは N、O 若しくは S 求核基と反応することができる官能基であるか、N、O 若しくは S 求核基と反応することができる官能基を含有する、

化合物；或いはその塩に化学結合する生体分子を含む、生体適合性蛍光分子。

【請求項 10】

前記化合物が約 400 nm ~ 約 900 nm の吸光及び発光最大値を有する、請求項 9 に記載の生体適合性蛍光分子。

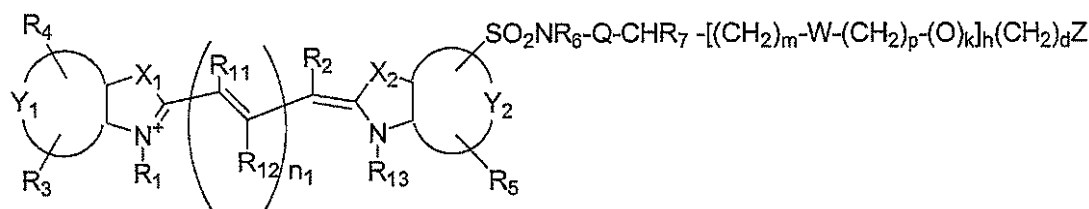
【請求項 11】

前記化合物が標的相互作用後に活性化されるか、前記化合物が標的に対して高い結合親和性を有するか、または生体分子が標識細胞である、請求項 9 に記載の生体適合性蛍光分子。

【請求項 12】

in vivo 光学イメージングにおける対象への使用のための組成物であって、該組成物は、以下の構造式により表される化合物であって；

【化 20】



式中：

X_1 及び X_2 が、 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 及び Se からなる群から独立して選択され；

K_1 及び K_2 が、H 又は $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基であるか；或いは K_1 及び K_2 が一緒になって、置換若しくは非置換炭素環式又は複素環式環の一部であり；

Y_1 及び Y_2 が、それぞれ独立してベンゾ縮合環、ナフタ縮合環又はピリド縮合環であり；

n_1 が 1、2 又は 3 であり；

R_2 、 R_{11} 及び R_{12} が、独立して H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリーロキシ、スルホン酸塩；イミニウムイオンであるか、或いは何れか 2 つの隣接する R_{12} 及び R_{11} 置換基が組み合わさると、4 員、5 員若しくは 6 員の炭素環式環を形成し、該炭素環式環は、場合により $C_1 - C_6$ アルキル、又はハロゲンにより 1 回以上置換され；

R_1 及び R_{13} が、 $(CH_2)_x CH_3$ (この時、 x は 0 ~ 6 から選択される整数である)であるか；或いは R_1 及び R_{13} が独立して、 $(CH_2)_n SO_3^-$ 又は $(CH_2)_n SO_3 H$ (この時、 n は 2 ~ 6 から選択される整数である)であり；

R_3 、 R_4 及び R_5 が、H、カルボン酸塩、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミン、アミド、スルホンアミド、ヒドロキシル、アルコキシル、スルホン酸部分及びスルホン酸塩部分からなる群から独立して選択され；

R_6 は、非置換 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基、非置換アリール、及び非置換アルキルアリールからなる群から選択され、

Q が、不在であるか、カルボニル基、又は非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_7 が、H、非置換 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族基、非置換アリール、及び非置換アルキルアリールからなる群から選択され、この場合、 R_7 は、場合によりハロゲンで置換されるか；或いは

R_6 及び R_7 が一緒になって、場合によりハロゲンで置換される 4 員、5 員、6 員又は 7 員の複素環式環を形成し；

W が不在であるか、或いは $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 、及び $-CONH-$ からなる群から選択される基であり；

h が 0 ~ 70 であり； k が 0 又は 1 であり； d が 0 ~ 12 であり； m が 0 ~ 12 であり； p が 0 ~ 12 であり；

Z が、N、O 若しくは S 求核官能基であるか、N、O 若しくは S 求核官能基を含有するか、或いは N、O 若しくは S 求核基と反応することができる官能基である、化合物；或いはその塩に化学結合する生体分子を含み、該組成物は、該対象に投与され、該化合物が該対象内に分散するか、又は生体標的と接触若しくは相互作用する時間が設けられることを特徴とし、そしてさらに組成物は、該組成物により吸光可能な波長の光を該対象に照射することで検出される光学シグナルを発光することを特徴とし、ここで該化合物により発光される光学シグナルは、画像の構築のために使用される、組成物。

【請求項 13】

前記組成物より発光される前記光学シグナルの検出は、所定の間隔で繰り返され、それによって長時間にわたり前記対象における前記組成物の前記発光シグナルの評価が可能となる、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記対象が動物又はヒトである、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記組成物は、シグナル特性が区別可能な 2 以上の生体適合性蛍光分子と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記照射及び検出が、内視鏡、カテーテル、断層撮影システム、手持ち式光学イメージングシステム、手術用ゴーグル又は術中顕微鏡を使用して行われる、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記蛍光分子により発光されるシグナルの存在、非存在又はレベルが疾患状態を示し、そして前記組成物が、癌、心血管系疾患、神経変性疾患、免疫学的疾患、自己免疫疾患、呼吸器系疾患、代謝疾患、遺伝疾患、感染性疾患、骨疾患及び環境疾患からなる群から選択される疾患を検出及び監視するために使用される、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物が対象に投与される前に、該組成物が細胞を標識するために該細胞と混合され、そして該得られた標識細胞が該対象に投与され、そして該組成物により発光される前

記シグナルが、細胞のトラフィック及び局在化の監視、又は細胞療法の評価に使用される、請求項 17 に記載の 組成物。