

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680040360.8

[51] Int. Cl.

C07D 419/02 (2006.01)

C09B 23/02 (2006.01)

G01N 33/533 (2006.01)

G01N 33/58 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 29 日

[11] 公开号 CN 101296927A

[22] 申请日 2006.9.1

[21] 申请号 200680040360.8

[30] 优先权

[32] 2005. 9. 2 [33] US [31] 60/713,632

[86] 国际申请 PCT/US2006/034260 2006.9.1

[87] 国际公布 WO2007/028037 英 2007.3.8

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.28

[71] 申请人 VISEN 医药公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 N·纳拉亚南 K·格罗夫斯

J·D·彼得森 M·拉约帕德耶

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 袁志明

权利要求书 21 页 说明书 68 页 附图 3 页

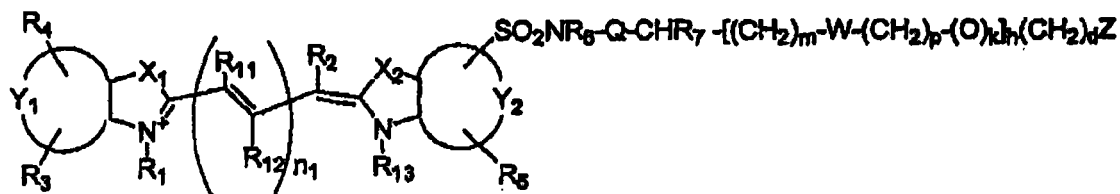
[54] 发明名称

生物相容的含 N,N - 二取代磺酰胺的荧光染料标记

[57] 摘要

本发明涉及新的荧光化学实体,尤其是包含生物相容性的 N, N - 二取代磺酰胺荧光染料的荧光分子。本发明还涉及该分子相应的活性形式。本发明也涉及具有部分例如肽、蛋白质、不同生物分子、碳环和杂环化合物、糖的相应缀合物,以及它们的用途。

1. 由下列结构式表示的化合物:



或其盐, 其中:

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se;

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1 - C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R')$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团; 或者 K_1 和 K_2 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分;

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环;

n_1 是 1、2 或 3;

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、卤素、烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、磺酸根、含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_i$ 的基团; i 是 0 或 1; 并且 $m = 0-12$; 亚氨基季铵离子、S-芳基、S-烷基, 或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环, 其中碳环各自独立地任选被 C_1 - C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次;

当 x 是选自 0 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 是 $-H$ 、 $(CH_2)_xCH_3$; 或者当 n 是选自 2 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$;

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分;

R_6 选自取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团; 取代或未经取代的芳基; 取代或未经取代的烷基芳基, 其中 R_6 当 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')$ 或 SR^* 取代; 为羰基; 取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH、O 或 S 替代; 或者取代或未经取代的 C_1 - C_6

碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；
或者

当 Q 是羰基时， R_6 是 H；并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

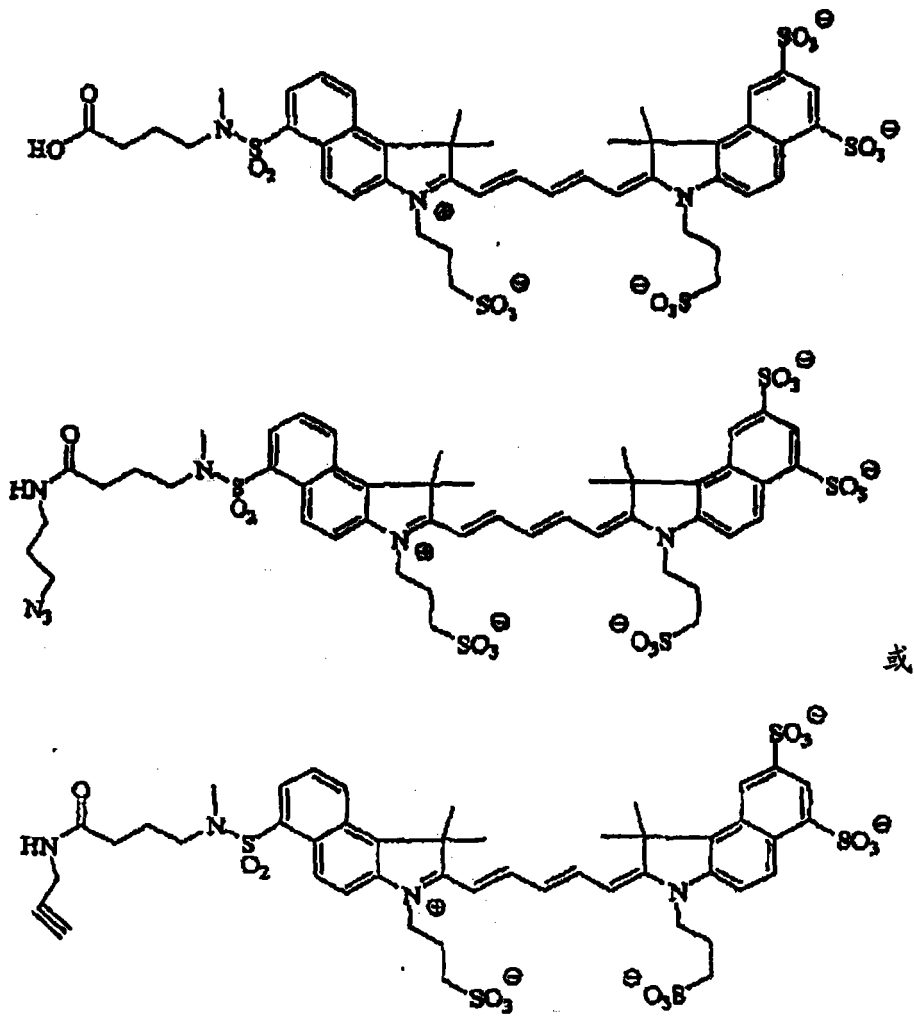
NR_6 、Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代；并且

W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1 ； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z 是 N、O 或 S 亲核性官能度或者含有 N、O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基，条件是所述化合物不是：



或

2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R_1 和 R_{13} 是 $-H$; 并且

基团 $-(C(R_{11})=C(R_{12}))_{n1}-C(R_2)-$ 由选自下列的结构式表示:



其中 R_8 选自 H 、卤素原子、 S -芳基、 S -烷基、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基和含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_m$ 的基团; i 是 0 或 1; 并且 $m=0-12$ 。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 是选自 $-NH_2$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ 的亲核体的官能度。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 是能够与 N 、 O 、 S 亲核体反应的官能度, 所述亲核体选自 $-COCl$ 、 $-(CO)O(CO)R$ 、 $-CONHNH_2$ 、取代和未经取代的 N -羟基琥珀酰亚胺酯、硝基-或氟-苯酚酯、 $-NCS$ 、 $-CHO$ 、 $-COCH_2I$ 、亚磷酰胺和马来酰亚胺基团。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中所述的亲核体选自 $-\text{COCl}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{CO})\text{R}$ 、 $-\text{CONHNH}_2$ 、取代和未经取代的 N -羟基琥珀酰亚胺酯、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{I}$ 、亚磷酰胺和马来酰亚胺基团。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中基团 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 或 R_{13} 的至少两个含有磺酸或磺酸根基团。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是式 $-\text{SO}_2\text{NR}_6-\text{Q}-\text{CHR}_7-[(\text{CH}_2)_m-\text{W}-(\text{CH}_2)_p-(\text{O})_k]_h-(\text{CH}_2)_d\text{Z}$ 的基团。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_3 、 R_4 和 R_5 之一是 $-\text{SO}_2\text{NR}_6-\text{Q}-\text{CHR}_7-[(\text{CH}_2)_m-\text{W}-(\text{CH}_2)_p-(\text{O})_k]_h-(\text{CH}_2)_d\text{Z}$ 。

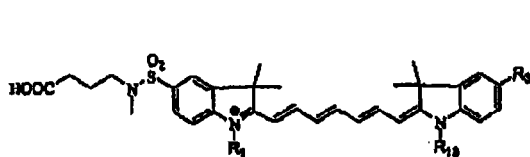
9. 权利要求 1 的化合物, 其中 X_1 和 X_2 都是 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 $-(\text{C}(\text{R}_{11})=\text{C}(\text{R}_{12}))_{n1}-\text{C}(\text{R}_7)=$ 由选自下列的结构式表示:

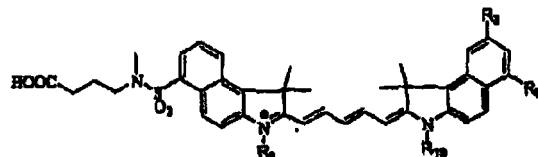


其中 R_8 选自 H 或者 Cl 、 Br 或 F 。

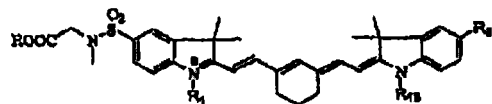
11. 权利要求 1 的化合物, 该化合物具有式 3-5 的任意之一:



(3)



(4)



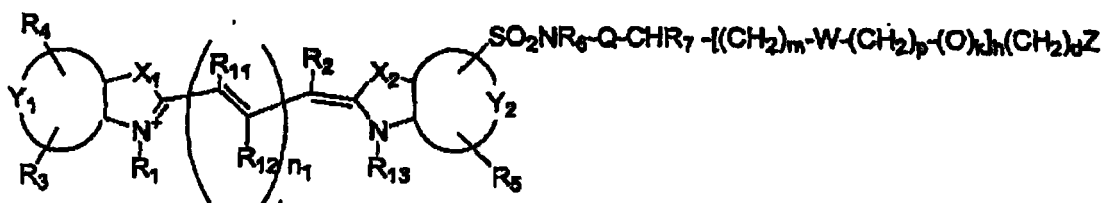
(5)

其中:

R_1 和 R_{13} 独立地选自 $(\text{CH}_2)_x\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^-$ 和 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{H}$; 其中 x 是选自 0 至 6 的整数并且 n 是选自 2 至 6 的整数;

R_3 选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分。

12. 由下列结构式表示的化合物:



或其盐, 其中:

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se;

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1 - C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团; 或者 K_1 和 K_2 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分;

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环;

n_1 是 1、2 或 3;

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、F、Br、Cl、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、芳氧基、含氮的杂环、含氮的芳香杂环、磺酸根、亚氨基季铵离子, 或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或取代或未经取代的芳香碳环, 其中所述碳环各自独立地任选被 C_1 - C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次;

当 x 是选自 0 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 是 $(CH_2)_xCH_3$; 或者当 n 是选自 2 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$;

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分;

R_6 选自取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团; 取代或未经取代的芳基; 取代或未经取代的烷基芳基, 其中 R_6 当在 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代; 为羰基; 取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH、O 或 S 替代; 或者取代或未经取代的 C_1 - C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环, 其中杂环含有 1-2 个杂原子; 或者

当 Q 是羰基时, R_6 是 H; 并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基, 其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 SR^* 取代; 或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环; 或者

NR_6 、Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系, 其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子, 其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 或 $-SR^*$ 取代; 并且

W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团;

$h = 0-70$; $k = 0$ 或 1 ; $d=0-12$; $m=0-12$; $p=0-12$;

Z 是 N、O 或 S 亲核性官能度或者含有 N、O 或 S 亲核性官能度, 或者是能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度; 并且

每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中 Z 是选自 $-NH_2$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ 的亲核体的官能度。

14. 权利要求 12 的化合物, 其中 Z 是能够与 N、O、S 亲核体反应的官能度, 所述亲核体选自 $-COCl$ 、 $-(CO)O(CO)R$ 、 $-CONHNH_2$ 、取代和未经取代的 N-羟基琥珀酰亚胺酯、硝基-或氟-苯酚酯、 $-NCS$ 、 $-CHO$ 、 $-COCH_2I$ 、亚磷酰胺和马来酰亚胺基团。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中所述的亲核体选自 $-COCl$ 、 $-(CO)O(CO)R$ 、 $-CONHNH_2$ 、取代和未经取代的 N-羟基琥珀酰亚胺酯、 $-NCS$ 、 $-CHO$ 、 $-COCH_2I$ 、亚磷酰胺和马来酰亚胺基团。

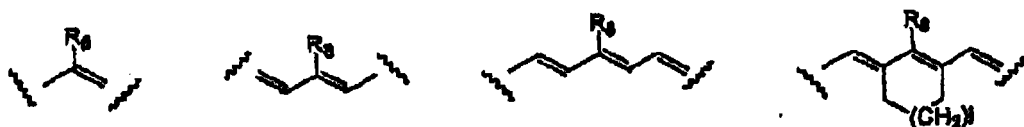
16. 权利要求 12 的化合物, 其中基团 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 或 R_{13} 的至少两个含有磺酸或磺酸根基团。

17. 权利要求 12 的化合物, 其中 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地是式 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-[(CH_2)_m-W-(CH_2)_p-(O)_k]_h-(CH_2)_dZ$ 的基团。

18. 权利要求 12 的化合物, 其中 R_3 、 R_4 和 R_5 之一是 $-\text{SO}_2\text{NR}_6-\text{Q}-\text{CHR}_7-[(\text{CH}_2)_m-\text{W}-(\text{CH}_2)_p-(\text{O})_k]_n-(\text{CH}_2)_d\text{Z}$.

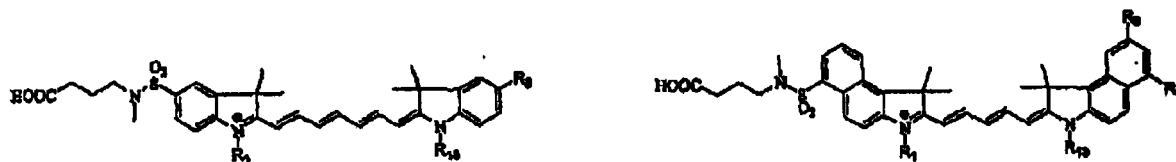
19. 权利要求 12 的化合物, 其中 X_1 和 X_2 都是 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

20. 权利要求 12 的化合物, 其中基团 $-(\text{C}(\text{R}_{11})=\text{C}(\text{R}_{12}))_{n_1}-\text{C}(\text{R}_2)-$ 由选自下列的结构式表示:



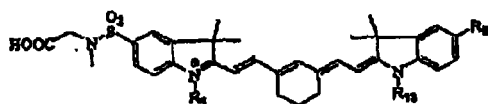
其中 R_9 选自 H 或者 Cl、Br 或 F.

21. 权利要求 12 的化合物, 该化合物具有式 3-5 的任意之一:



(3)

(4)



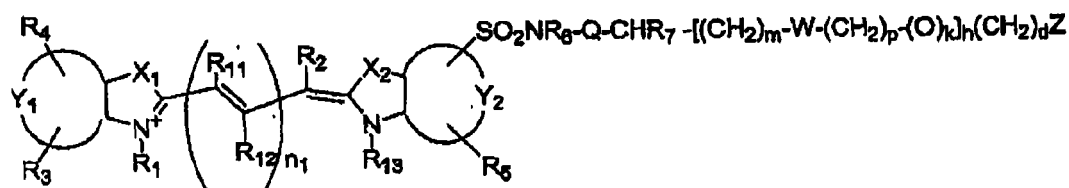
(5)

其中:

R_1 和 R_{13} 独立地选自 $(\text{CH}_2)_x\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^-$ 和 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{H}$; 其中 x 是选自 0 至 6 的整数并且 n 是选自 2 至 6 的整数;

R_3 选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分。

22. 由下列结构式表示的化合物:



或其盐，其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se；

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1-C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、芳氧基、含氮的杂环、含氮的芳香杂环、磺酸根、亚氨基季铵离子、含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_m$ 的基团； i 是 0 或 1；并且 $m = 0-12$ ；或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环，其中碳环各自独立地任选被 C_1-C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次；

当 x 是选自 0 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 是 $(CH_2)_xCH_3$ ；或者当 n 是选自 2 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ ；

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R_6 选自取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_6 当 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；为羰基；取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH、O 或 S 替代；或者取代或未经取代的 C_1-C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；或者

当 Q 是羰基时， R_6 是 H；并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代；并且

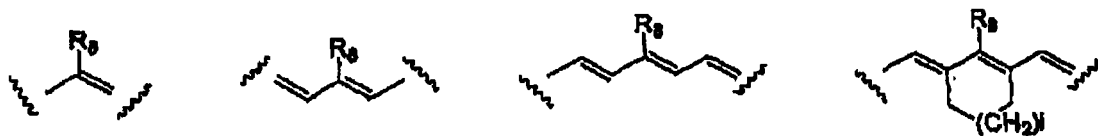
W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1 ； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z 是 N 、 O 或 S 亲核性官能度或者含有 N 、 O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

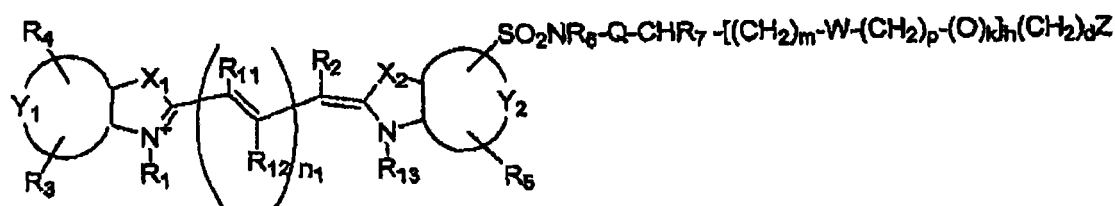
每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基。

23. 权利要求 22 的化合物，其中基团 $-((C(R_{11})=C(R_{12}))_{n_1}-C(R_2))=$ 由选自下列的结构式表示：



其中 R_9 选自 H 、卤素原子、含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_m$ 的基团； i 是 0 或 1；并且 $m=0-12$ 。

24. 由下列结构式表示的化合物：



或其盐，其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、 O 、 S 和 Se ；

K_1 和 K_2 独立地选自 H 、 C_1-C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是含 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{-Q-CHR}_7\text{-(CH}_2\text{)}_i$ 的基团； i 是 0 或 1；并且 $m=0-12$ 、烷基、芳基、烷氧基、卤素、S-芳基或 S-烷基，

R_1 和 R_{13} 是 H；

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R_6 选自取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_6 当 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $\text{N(R}^*)_2$ 或 SR^* 取代；为羰基；取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH、O 或 S 替代；或者取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；或者

当 Q 是羰基时， R_6 是 H；并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $\text{N(R}^*)_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $\text{N(R}^*)_2$ 或 -SR^* 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 -OR^* 、 $\text{N(R}^*)_2$ 或 -SR^* 取代；并且

W 不存在或者是选自 $\text{-SO}_2\text{NR}_6\text{-Q-CHR}_7\text{-}$ 、 -O- 、 -COO- 和 -CONH- 的基团；

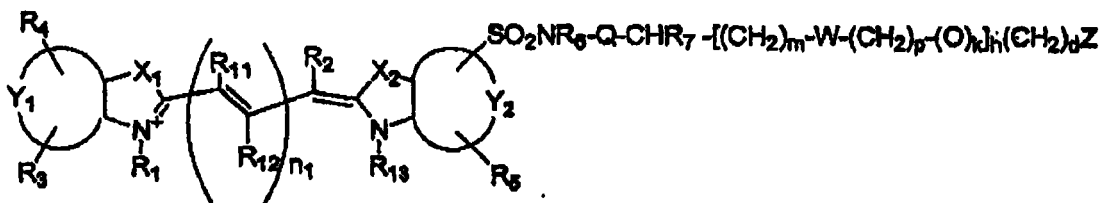
$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z 是 N、O 或 S 亲核性官能度或者含有 N、O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

每个 R^* 独立地是 -H 或 C_{1-20} 烷基。

25. 权利要求 15 的化合物，其中 R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 S-芳基或 S-烷基。

26. 含有一种或多种生物分子的生物相容性荧光分子，所述的生物分子化学连接至由下列结构式表示的化合物：



或其盐，其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、 O 、 S 和 Se ；

K_1 和 K_2 独立地选自 H 、 C_1-C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H 、卤素、烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、磺酸根、含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_m$ 的基团； i 是 0 或 1；并且 $m = 0-12$ ；亚氨基季铵离子、 S -芳基、 S -烷基，或任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环，其中碳环各自独立地任选被 C_1-C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次；

当 x 是选自 0 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 是 $-H$ 、 $(CH_2)_xCH_3$ ；或者当 n 是选自 2 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ 。

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H 、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R_6 选自取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_6 当 Q 不存在时可选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；为羰基；取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH 、 O 或 S 替代；或者取代或未经取代的 C_1-C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；或者

当 Q 是羰基时， R_6 是 H ；并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')$ ，或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')$ ，或 $-SR^*$ 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')$ ，或 $-SR^*$ 取代；并且

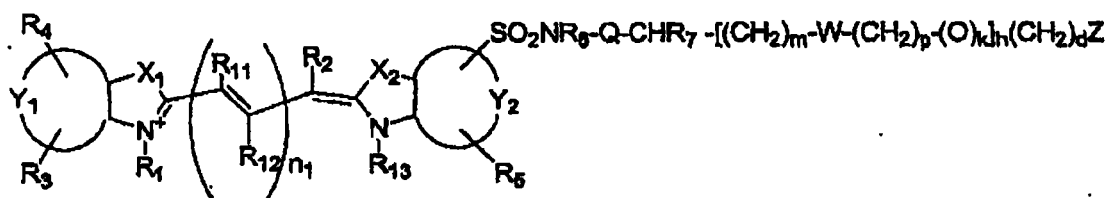
W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1 ； $d = 0-12$ ； $m = 0-12$ ； $p = 0-12$ ；

Z 是 N、O 或 S 亲核性官能度或者含有 N、O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基。

27. 含有生物分子的生物相容性荧光分子，所述的生物分子化学连接至由下列结构式表示的化合物：



或其盐，其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se；

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1-C_{20} 脂族基团和经 $-OR^*$ 、 $N(R')$ ，或 $-SR^*$ 取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、卤素、烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、磺酸根、含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_m$ 的基团； i 是 0 或 1；并且 $m = 0-12$ ；

亚氨基季铵离子、S-芳基、S-烷基，或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环，其中碳环各自独立地任选被 C_1 - C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次；

当 x 是选自 0 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 是 $-H$ 、 $(CH_2)_xCH_3$ ；或者当 n 是选自 2 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ ；

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H 、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R_6 选自取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_6 当 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；为羰基；取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH 、 O 或 S 替代；或者取代或未经取代的 C_1 - C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；或者当 Q 是羰基时， R_6 是 H ；并且

R_7 选自 H 、取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代；并且

W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

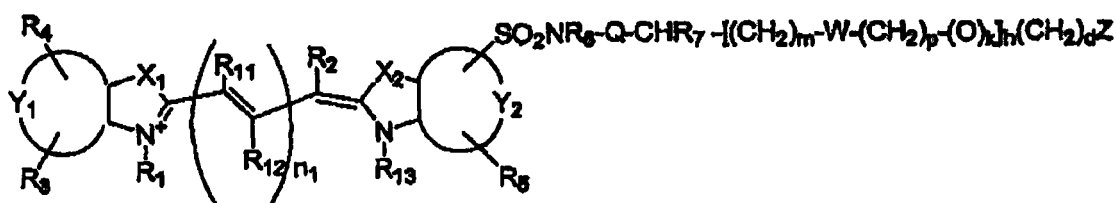
$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1 ； $d = 0-12$ ； $m = 0-12$ ； $p = 0-12$ ；

Z 是 N 、 O 或 S 亲核性官能度或者含有 N 、 O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度；并且每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基；

其中该化合物具有约 400 nm 至约 900 nm 的吸收最大值和发射最大值。

28. 权利要求 27 的生物相容性荧光分子, 其中所述的化合物具有约 600 nm 至约 800 nm 的吸收最大值和发射最大值。

29. 含有生物分子的生物相容性荧光分子, 所述的生物分子化学连接至由下列结构式表示的化合物:



或其盐, 其中:

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se;

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1 - C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团; 或者 K_1 和 K_2 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分;

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环;

n_1 是 1、2 或 3;

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、卤素、烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、磺酸根、含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_n$ 的基团; i 是 0 或 1; 并且 $m = 0-12$; 亚氨基季铵离子、S-芳基、S-烷基, 或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环, 其中碳环各自独立地任选被 C_1 - C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次;

当 x 是选自 0 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 是 $-H$ 、 $(CH_2)_xCH_3$; 或者当 n 是选自 2 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$;

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分;

R_6 选自取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团;取代或未经取代的芳基;取代或未经取代的烷基芳基,其中 R_6 当 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代;为羰基;取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基,其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH 、 O 或 S 替代;或者取代或未经取代的 C_1-C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环,其中杂环含有 1-2 个杂原子;或者当 Q 是羰基时, R_6 是 H ; 并且

R_7 选自 H 、取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基,其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代;或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环;或者

NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系,其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子,其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代; 并且

W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团;

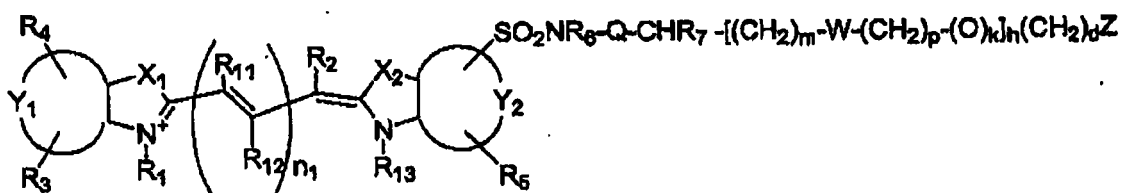
$h = 0-70$; $k = 0$ 或 1 ; $d=0-12$; $m=0-12$; $p=0-12$;

Z 是 N 、 O 或 S 亲核性官能度或者含有 N 、 O 或 S 亲核性官能度,或者是能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度; 并且

每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基,

其中所述化合物在与靶标相互作用后被激活。

30. 含有生物分子的生物相容性荧光分子,所述的生物分子化学连接至由下列结构式表示的化合物:



或其盐, 其中:

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、 O 、 S 和 Se ;

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1 - C_{20} 脂族基团和经 $-OR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、卤素、烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、磺酸根、含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_i$ 的基团； i 是 0 或 1；并且 $m = 0-12$ ；亚氨基季铵离子、S-芳基、S-烷基，或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环，其中碳环各自独立地任选被 C_1 - C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次；

当 x 是选自 0 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 是 $-H$ 、 $(CH_2)_xCH_3$ ；或者当 n 是选自 2 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ ；

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R_6 选自取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R^6 当 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 SR^* 取代；为羰基；取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH、O 或 S 替代；或者取代或未经取代的 C_1 - C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；或者

当 Q 是羰基时， R_6 是 H；并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-\text{OR}^*$ 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 或 $-\text{SR}^*$ 取代；并且

W 不存在或者是选自 $-\text{SO}_2\text{NR}_6-\text{Q}-\text{CHR}_7-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-$ 和 $-\text{CONH}-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1 ； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

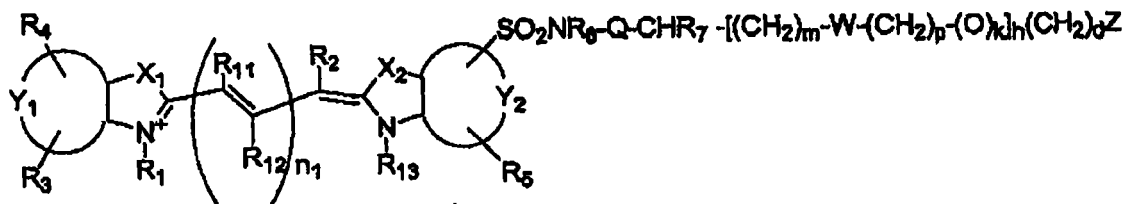
Z 是 N 、 O 或 S 亲核性官能度或者含有 N 、 O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

每个 R' 独立地是 $-\text{H}$ 或 C_{1-20} 烷基；

其中所述化合物对靶标具有高亲和力。

31. 一种体内光学成像方法，该方法包括：

(a) 施用给受试者一种或多种由下列结构式表示的化合物：



或其盐，其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 $\text{C}(\text{CH}_2\text{K}_1)(\text{CH}_2\text{K}_2)$ 、 O 、 S 和 Se ；

K_1 和 K_2 独立地选自 H 、 C_1-C_{20} 脂族基团和被 $-\text{OR}^*$ 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 或 $-\text{SR}^*$ 取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H 、卤素、烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、磺酸根、含 $\text{SO}_2\text{NR}_6-\text{Q}-\text{CHR}_7-(\text{CH}_2)_m$ 的基团； i 是 0 或 1；并且 $m = 0-12$ ；亚氨基季铵离子、 S -芳基、 S -烷基，或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香

碳环，其中碳环各自独立地任选被 C_1-C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次；

当 x 是选自 0 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 是 $-H$ 、 $(CH_2)_xCH_3$ ；或者在 n 是选自 2 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ ；

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H 、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R_6 选自取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_6 当 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；为羰基；取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH 、 O 或 S 替代；或者取代或未经取代的 C_1-C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；或者当 Q 是羰基时， R_6 是 H ；并且

R_7 选自 H 、取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代；并且

W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1 ； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z 是 N 、 O 或 S 亲核性官能度或者含有 N 、 O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基；

(b) 让所述化合物分布于受试者体内或者与生物靶标接触或相互作用一定时间；

(c) 用该化合物可吸收的波长的光照射受试者；以及

(d) 检测由该化合物发出的光信号。

32. 权利要求 31 的方法，其中将所述化合物发出的信号用于构建图像。

33. 权利要求 31 的方法，其中以预定的时间间隔重复步骤 (a)-(d) 从而使得能评估受试者中生物相容性荧光分子随时间发出的信号。

34. 权利要求 31 的方法，其中所述受试者是动物或人。

35. 权利要求 31 的方法，其中在步骤 (a) 中，将两种或更多种其信号特性可区别的化合物施用给受试者。

36. 权利要求 31 的方法，其中使用内窥镜、导管、断层成像系统、手持式光学成像系统、手术护目镜或术中显微镜进行照射和检测步骤。

37. 权利要求 31 的方法，其中由所述荧光分子发出的信号的存在、不存在或水平指示出疾病状态。

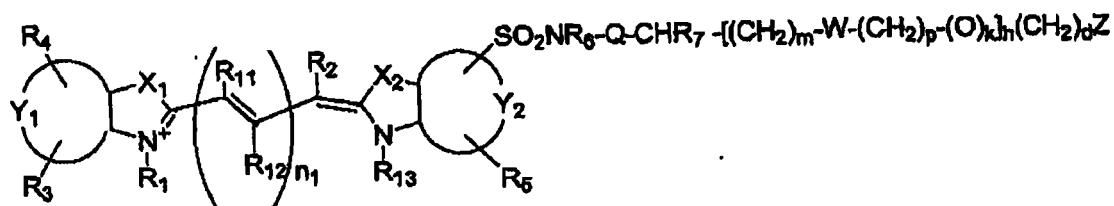
38. 权利要求 37 的方法，其中所述方法用于检测和监测疾病。

39. 权利要求 38 的方法，其中所述的疾病选自癌、心血管疾病、神经变性疾病、免疫学疾病、自身免疫性疾病、呼吸疾病、代谢病、遗传性疾病、感染性疾病、骨病和环境性疾病。

40. 权利要求 39 的方法，其中在步骤 (a) 之前，将所述化合物与细胞混合来标记细胞并且在步骤 (a) 中将得到的标记细胞施用给受试者。

41. 权利要求 40 的方法，其中将化合物发出的信号用于监测细胞的运输和定位或评估细胞疗法。

42. 含有生物分子的生物相容性荧光分子，所述的生物分子化学连接至由下列结构式表示的化合物：



或其盐，其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 $\text{C}(\text{CH}_2\text{K}_1)(\text{CH}_2\text{K}_2)$ 、 O 、 S 和 Se ；

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1 - C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、F、Br、Cl、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、芳氧基、含氮的杂环、含氮的芳香杂环、磺酸根、亚氨基季铵离子，或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或取代或未经取代的芳香碳环，其中所述碳环各自独立地任选被 C_1 - C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次；

当 x 是选自 0 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 是 $(CH_2)_xCH_3$ ；或者当 n 是选自 2 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ ；

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R_6 选自取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_6 当 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；为羰基；取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH、O 或 S 替代；或者取代或未经取代的 C_1 - C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；或者

当 Q 是羰基时， R_6 是 H；并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')$ 或 $-SR^*$ 取代；并且

W 不存在或者是选自 $-SO_2$ 、 NR_6 、 $-Q$ 、 CHR_7 、 $-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1 ； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z 是 N 、 O 或 S 亲核性官能度或者含有 N 、 O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基；

其中所述生物分子是被标记的细胞。

生物相容的含 N, N-二取代磺酰胺的荧光染料标记

相关申请

本申请要求享有 2005 年 9 月 2 日申请的美国临时申请 No. 60/713,632 的权益。

在此将上述申请的全部教导通过引入作为参考。

发明背景

光学成像是一种正在发展的用穿透性光线产生图像的临床成像方式。将红外区和近红外区 (NIR) 范围 (600-1200 nm) 的光用于使组织穿透力最大并且使天然生物吸收体例如血红蛋白和水的吸收最小。

(Wyatt, Phil. Trans. R. Soc. London B 352: 701-706, 1997; Tromberg 等, Phil. Trans. R. Soc. London B 352: 661-667, 1997)。

除了是非-侵入性的,光学成像法还提供了许多优于其它成像法的优势: 它们通常提供高的灵敏度,不需要将试验受试者或实验室工作人员暴露于电离辐射下;可允许同时使用多种可区分的探针(在分子成像中很重要);以及提供高的时间和空间分辨率(分别在功能成像和体内显微术中很重要)。

在荧光成像中,将具有确定带宽的滤过光或激光用作激发光源。让激发光穿透身体组织。当它遇到报道分子(即造影剂或成像探针)时,该激发光被吸收。报道分子随后发出与激发光有可检测到的不同的特性的光。随后可将得到的发射光用于构建图像。

大多数光学成像技术依赖于使用有机和无机荧光分子作为报道分子。

荧光染料通常是已知的并且通过例如荧光显微术、荧光免疫测定法和流式细胞术等方法用于荧光标记和检测多种生物和非生物材料。一种用于用荧光染料标记这些材料的典型方法是借助于染料分子上的

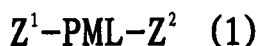
合适基团和要标记材料上的匹配基团之间的键合来产生荧光复合物。以这种方式，材料例如细胞、组织、氨基酸、蛋白质、抗体、药物、激素、核苷酸、核酸、脂类和多糖等可以经化学标记并得以检测或定量，或者可以用作可特异性结合靶物质的荧光探针并通过荧光检测方法检测。明亮的荧光染料使得能以极大的灵敏度检测或定位所连接的材料。

一些碳菁或聚甲炔荧光染料已经展示可用作标记试剂用于多种生物学应用，例如 Waggoner 的美国专利 No. 5,627,027(1997)、Brush 等的美国专利 No. 5,808,044(1998)、Reddington 等的美国专利 No. 5,877,310(1999)、Shen 等的美国专利 No.6,002,003(1999)、Leung 等的美国专利 No. 6,004,536(1999)、Waggoner 等的美国专利 No. 6,008,373(1999)、Minden 等的美国专利 No. 6,043,025(2000)、Minden 等的美国专利 No. 6,127,134(2000)、Waggoner 等的美国专利 No. 6,130,094(2000)、Waggoner 等的美国专利 No. 6,133,445(2000)，以及 WO 97/40104、W O 99/51702、WO 01/21624 和 EP 1 065 250 A1、Caputo 等的美国专利 No. 6,448,008 和 Tetrahedron Letters 41, 9185-88(2000)，上述所有出版物都通过引入作为参考。

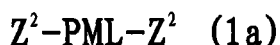
下面的文献对聚甲炔染料作了全面的综述：L. G. S. Brooker, "The Theory of the Photographic Process" Mees Ed., Macmillan, New York, (1942), p. 987 和 (1966), p. 198; Frances M. Hamer, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol 18, "The Cyanine Dyes and Related Compounds", Weissberger, Ed, Wiley Interscience, New York, (1964); G. E. Ficken, "The Chemistry of Synthetic Dyes", Vol 4, K. Venkataraman Ed., Academic Press, New York, (1971), p.211; A. I. Kiprianov, Usp. Khim., 29, 1336, (1960), 35, 361(1966), 40, 594(1971); D. W. Heseltine, "The Theory of the Photographic Process", 增补第 4 版, James Ed., Macmillan, New York, (1977), 第 8 章, "Sensitising and Desensitising Dyes"; S. Daehne, Phot. Sci. Eng., 12, 219(1979);

D. J. Fry, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", "Cyanine Dyes and Related Compounds", Vol. IVb, chapter 15, p. 369 Elsevier, Amsterdam, (1977); Supplement to Vol. IVb, 增补第2版 (1985), p. 267; H. Zollinger, "Color Chemistry", VCH, Weinheim (1987), 第3和14章; D. M. Sturmer, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", "Special Topics in Heterocyclic Chemistry", 第VIII章, "Synthesis and Properties of Cyanine and Related Dyes", Weissberger Ed., Wiley, New York, (1977); "The Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology" Vol 7, p. 782, "Cyanine Dyes", Wiley, New-York, (1993). 多年来, 聚甲炔染料已经作为敏化剂在照相术, 尤其在光谱的红外和近红外光谱区中非常有用。然而, 在更近几年里, 这些染料在创新技术领域, 例如激光和电光应用、光记录介质、医学、生物学和诊断应用中的新用途已有急剧增长。聚甲炔染料的这些新的应用对所需纯度有高的要求, 并且合成方法和纯化步骤的可重复性非常重要。

要可用作标记, 荧光染料必须提供有含官能团的合适侧链。为了缀合或结合至另一分子例如生物分子 (BM) 而将含官能团的侧链引入结构中的方法和位点代表了涉及使用荧光染料作为标记试剂的发明中的创新步骤。设计聚甲炔标记试剂的一种方法是将官能化侧臂连接至式 (1) 荧光染料由聚甲炔连接物 (PML) 分开的杂环部分之一 (Z^1 或 Z^2) 上:



设计聚甲炔标记试剂的另一方法是将官能化侧臂连接至式 (1a) 荧光染料由聚甲炔连接物 (PML) 隔开的杂环部分之一 (例如 Z^2) 上:



参见, 例如: J. S. Lindsey, P. A. Brown 和 D. A. Siesel, "Visible Light Harvesting in Covalently-Linked Porphyrin-Cyanine Dyes, Tetrahedron, 45, 4845, (1989); R. B. Mujumdar, L. A. Ernst, S. R. Mujumdar 和 A. S. Waggoner, "Cyanine Dye Labelling Reagents

Containing Isothiocyanate Groups” , Cytometry, 10, 11(1989); L. A. Ernst, R. K. Gupta, R. B. Mujumdar 和 A. S. Waggoner, “Cyanine Dye Labelling Reagents for sulphhydryl Groups” , Cytometry, 10, 3, (1989); P. L. Southwick P. L., L. A. Ernst, E. W. Tauriello, S. R. Parker, R. B. Mujumdar, S. R. Mujumdar, H. A. Clever 和 A. S. Waggoner, “Cyanine Dye Labelling Reagents-Carboxymethylindocyanine Succinimidyl Esters” , Cytometry 11, 418(1990); R. B. Mujumdar, L. A. Ernst, Swati R. Mujumdar, C. J. Lewis 和 A. S. Waggoner, “Cyanine Dye Labelling Reagents: Sulfoindocyanine Succinimidyl Esters” , Bioconjugate Chemistry, 4, 105, (1993); A. J. G. Mank, E. J. Molenaar, H. Lingeman, C. Goojer, U. A. Th. Brinkman 和 N. H. Velthorst, “Visible Diode Laser Induced Fluorescence Detection in Liquid Chromatography after Precolumn Derivatisation of Thiols” , Anal. Chem., 65, 2197, (1993); H. Yu., J. Chao, D. Patek, S. R. Mujumdar 和 A. S. Waggoner, “Cyanine dye dUTP analogs for enzymatic labelling of DNA Probes” , Nucl. Acids Res 22, 3226, (1994); A. J. G. Mank, H. T. C. van der Laan, H. Lingeman, Cees Goojer, U. A. Th. Brinkman 和 N. H. Velthorst, “Visible Diode Laser-Induced Fluorescence Detection in Liquid Chromatography after Precolumn Derivatisation of Amines” , Anal. Chem., 67, 1742, (1995); S. R. Mujumdar, R. B. Mujumdar, C. M. Grant 和 A. S. Waggoner, “Cyanine Labelling Reagents: sulfobenzoinocyanine succinimidyl esters” , Bioconjugate Chemistry, 7, 356, (1996). 专利文献: P. L. Southwick 和 A. S. Waggoner, “Intermediate for and Fluorescent Cyanine Dyes containing Carboxylic Acid Groups”, 美国专利 No. 4,981,977, Jan. 1, 1991; A. S. Waggoner, L. A. Ernst 和 Mujumdar, R. B., “Method for Labelling and Detecting Materials Employing Arylsulfonate

Cyanine Dyes”，美国专利 No. 5,268,486, Dec. 7., 1993; A. S. Waggoner, “Cyanine Dyes as Labelling Reagents for Detection of Biological and Other Materials by Luminescence Methods”，美国专利 No. 5,627,027, May 6, 1996; A. S. Waggoner 和 R. B. Mujumdar, “Rigidised Trimethine Cyanine Dyes”，W099/311181; G.-Y. Shen, T. S. Dobashi, “Cyanine Dye Activating Group with Improved Coupling Selectivity” ; G. M. Little, R. Raghavachari; N. Narayanan; H. L. Osterman, “Fluorescent Cyanine Dyes”，美国专利 No. 6,027,709, Feb. 22, 2000.

制备这些标记试剂所需的一般合成策略如下。首先，制备季铵化的氮杂环 Z^1 。然后，将该杂环碱与聚甲炔连接物 (PML) 反应以获得半花菁 (hemicyanine) 例如 $Z^1-(CH=CH)_n-CH=NPh$ 或 $Z^1-(CH=CH)_n-CH=NAcPh$ (其中 Ac 是乙酰基) 或 $Z^1-(CH=CH)_n-OR$ ，所述的连接物是一种亲电子试剂例如 $PhNH-(CH=CH)_n-CH=NPh.HCl$ 或 $RO-(CH=CH)_n-CH(OR)_2$ ，其中 Ph 是苯环而 R 是甲基或乙基。随后将这些中间产物与一种不同的季氮杂环 (Z^2) 反应。将官能化侧臂连接至第一个季铵化氮杂环 (Z^1) 或第二个季铵化氮杂环 (Z^2)。最终结果是不对称的聚甲炔标记试剂 $Z^1-PML-Z^2$ 。半花菁中间产物的实例在 F. M. Hamer 的 “Some Unsymmetrical Pentamethincyanine Dyes and their Tetramethin Intermediates”，J. Chem. Soc, 32(1949) 和 R. B. Mujumdar、L. A. Ernst、Swati R. Mujumdar、C. J. Lewis 和 A. S. Waggoner 的 “Cyanine Dye Labelling Reagents: Sulfoindocyanine Succinimidyl Esters”，Bioconjugate Chemistry, 4, 105, (1993) 中有描述。

有效且容易产生以及适合用于制备与生物分子的缀合物的聚甲炔荧光染料是理想的。

发明概述

本发明人成功地合成了如本申请中描述的聚甲炔荧光染料。

的 C_1-C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；或者

在 Q 是羰基时， R_6 是 H；并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)$ ，或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)$ ，或 SR^* 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R^*)$ ，或 $-SR^*$ 取代；并且

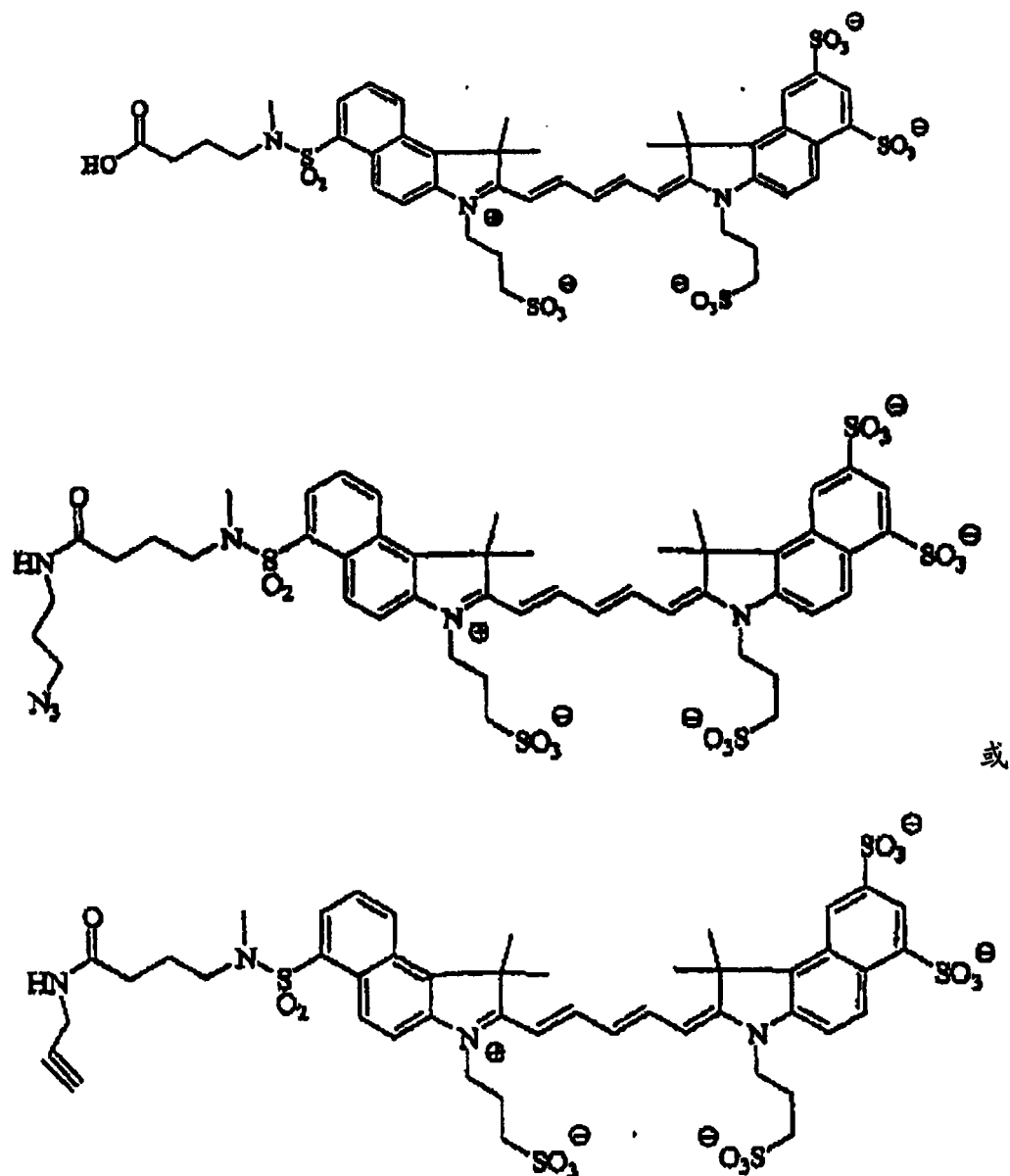
W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z 是 N、O 或 S 亲核性官能度或者含有 N、O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基，

条件是该化合物不是：



在另一实施方案中，本发明涉及由式(2)表示的化合物或其盐，其中 X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se；

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1 - C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、F、Br、Cl、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、芳氧基、含氮的杂环、含氮的芳香杂环 (heteroaromatic ring)、磺

酸根、亚氨基季铵离子，或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或者未经取代的非芳香碳环或取代或未经取代的芳香碳环，其中所述碳环各自独立地任选被 C_1 - C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次；

在 x 是选自 0 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 是 $(CH_2)_xCH_3$ ；或者在 n 是选自 2 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ ；

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R_6 选自取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_6 在 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 SR^* 取代；为羰基；取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH、O 或 S 替代；或者取代或未经取代的 C_1 - C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；或者

在 Q 是羰基时， R_6 是 H；并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 SR^* 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 或 $-SR^*$ 取代；并且

W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1 ； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z 是 N、O 或 S 亲核性官能度或者含有 N、O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

每个 R* 独立地是 -H 或 C₁₋₂₀ 烷基。

在另一实施方案中，本发明涉及由式 (2) 表示的化合物或其盐，其中：

X₁ 和 X₂ 独立地选自 C(CH₂K₁)(CH₂K₂)、O、S 和 Se；

K₁ 和 K₂ 独立地选自 H、C₁-C₂₀ 脂族基团和被 -OR*、N(R')₂ 或 -SR* 取代的 C₁-C₂₀ 脂族基团；或者 K₁ 和 K₂ 一起是取代或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y₁ 和 Y₂ 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n₁ 是 1、2 或 3；

R₂、R₁₁ 和 R₁₂ 独立地是 H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、芳氧基、含氮的杂环、含氮的芳香杂环、磺酸根、亚氨基季铵离子、含 SO₂NR₆-Q-CHR₇-(CH₂)_n 的基团 (i 是 0 或 1；并且 m = 0-12)，或者任意两个相邻的 R₁₂ 和 R₁₁ 取代基或 R₂ 和 R₁₁ 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环，其中碳环各自独立地任选被 C₁-C₆ 烷基、卤素或者 OR* 或 SR* 取代一次或多次；

在 x 是选自 0 至 6 的整数时，R₁ 和 R₁₃ 是 (CH₂)_xCH₃；或者在 n 是选自 2 至 6 的整数时，R₁ 和 R₁₃ 独立地是 (CH₂)_nSO₃⁻ 或 (CH₂)_nSO₃H；

R₃、R₄ 和 R₅ 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R₆ 选自取代或未经取代的 C₁-C₂₀ 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R₆ 在 Q 不存在时任选被卤素、OR*、N(R')₂ 或 SR* 取代；为羰基；取代或未经取代的 C₁-C₆ 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基由 NH、O 或 S 代替，或者取代或未经取代的 C₁-C₆

碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有 1-2 个杂原子；
或者

在 Q 是羰基时， R_6 是 H；并且

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 SR^* 取代的 4-、5-、6-或 7 元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代；并且

W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z 是 N、O 或 S 亲核性官能度或者含有 N、O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

每个 R^* 独立地是 $-H$ 或 C_{1-20} 烷基。

在另一实施方案中，本发明涉及由式 (2) 表示的化合物或其盐，其中 X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se；

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1-C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_m$ 的基团 (i 是 0 或 1；并且 $m=0-12$)、烷基、芳基、烷氧基、卤素、S-芳基或 S-烷基，

R_1 和 R_{13} 是 H；

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分；

R_6 选自取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_6 在Q不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；为羰基；取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基，其中烷基的0-2个亚甲基被NH、O或S替代；或者取代或未经取代的 C_1 - C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中杂环含有1-2个杂原子；或者

在Q是羰基时， R_6 是H；并且

R_7 选自H、取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；或者

R_6 和 R_7 一起形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 SR^* 取代的4-、5-、6-或7元杂环或非芳香杂环；或者

NR_6 、Q和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环的或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有1或2个杂原子，其中环任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代；并且

W不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或1； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z是N、O或S亲核性官能度或者含有N、O或S亲核性官能度，或者是能够与N、O或S亲核体反应的官能度或含有能够与N、O或S亲核体反应的官能度；并且

每个 R^* 独立地是-H或 C_{1-20} 烷基。

在另一实施方案中，本发明涉及含有一种或多种化学连接至本发明化合物的生物分子的生物相容性荧光分子。

在另一实施方案中，本发明涉及含有化学连接至本发明化合物的生物分子的生物相容性荧光分子，其中所述的化合物具有约400 nm至约900 nm的吸收最大值和发射最大值。

在另一实施方案中，本发明涉及含有化学连接至本发明化合物的生物分子的生物相容性荧光分子，其中所述的化合物在与靶标相互作用后被激活。

在另一实施方案中，本发明涉及含有化学连接至本发明化合物的生物分子的生物相容性荧光分子，其中所述化合物对靶标具有高的亲和力。

在另一实施方案中，本发明涉及体内光学成像的方法，该方法包括：

(a) 施用给受试者一种或多种本发明的化合物或生物相容性荧光分子；

(b) 让所述化合物或生物相容性荧光分子分布于受试者体内或者与生物靶标接触或相互作用一定时间；

(c) 用波长可被所述化合物或生物相容性荧光分子吸收的光照射受试者；并且

(d) 检测由所述化合物或生物相容性荧光分子发出的光信号。

在另一实施方案中，本发明涉及含有化学连接至本发明化合物的生物分子的生物相容性荧光分子，其中所述的生物分子是经标记的细胞。

附图简述

图 1 是在荧光反射系统 (FRI, Kodak 2000MM) 上 24 小时后，雌性 NU/NU 小鼠 (6-8 周大) 的肿瘤中本发明化合物的荧光图像。

图 2 是在荧光反射系统 VisEn' 荧光体层摄影系统 (FMT) 上 24 小时后，雌性 NU/NU 小鼠 (6-8 周大) 的肿瘤中本发明化合物的荧光图像。

图 3 是注射有本发明化合物的 5 天大的 BALB/c x CF-1 F₁ 小鼠在用荧光反射成像 (FRI) 系统 (Kodak 2000MM) 24 小时后得到的骨生长荧光图像。

发明详述

接下来是本发明的优选实施方案的描述。

本发明涉及在约 440 至约 1100 nm、约 550 至约 800 nm、约 500 至约 900 nm 或约 600 至约 900 nm 吸收和/或发射的明亮的、高度荧光化合物（染料）及其缓合物。应该理解，在其他光谱，例如可见光和紫外线光谱中具有激发波长和发射波长的化合物（荧光染料）也包含于本发明中。

通常，本发明化合物的结构是基于赋予高荧光性的 N,N-二取代磺酰胺侧臂衍生物。此外，在本发明的一些实施方案中，该化合物含有可用于与靶分子上的互补基团化学连接的官能团或活性基团。

“化学连接”意指通过原子之间足够强而使得结合的聚集体能作为一个单元起作用的吸引力连接。这包括（但不限于）化学键（例如共价键、非共价键如离子键、金属键和桥键）、疏水性相互作用、氢键和范德华相互作用。这也包括交联或笼闭。

如在此使用的，术语“化合物”指本发明的“聚甲炔荧光染料”、“荧光物”、“荧光染料”、“花菁染料”、“碳菁染料”和“染料”。这些术语可交换使用用于指本发明的化合物。

在一个实施方案中，本发明的化合物含有根据式 (1) 的通过聚甲炔连接物 (PML) 结合在一起的两个杂环体系：

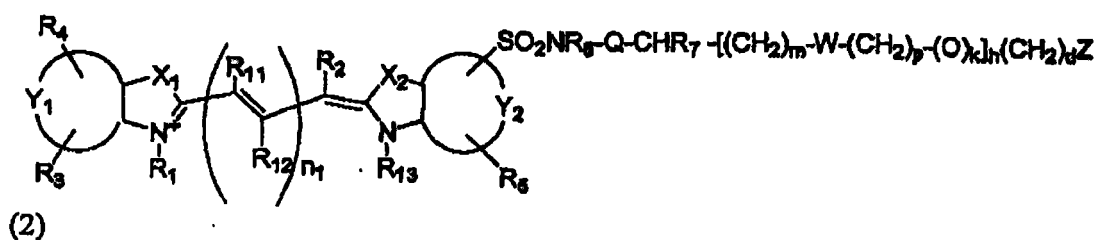


其中 Z^1 是一个杂环体系，例如吲哚鎓 (indolinium) 环， Z^2 是另一个杂环体系，例如吲哚鎓环，而 PML 是聚甲炔连接物。 Z^1 和 Z^2 环体系用多种取代基进一步取代或者与另外的可进一步取代的环稠合。引入取代基以便增强荧光染料的光学特性和物理性能以及并入用于化学连接生物分子的功能性侧臂。

在一方面，本发明的化合物进一步由磺基或磺烷基取代一次或多次。“磺基”意指磺酸或磺酸的盐（磺酸盐）。类似地，“羧基”意指羧酸、羧酸酯或羧酸盐。“磷酸酯”是磷酸的酯，并且包括磷酸酯的盐。“膦酸（盐）”指膦酸并包括膦酸的盐。同样，对于“羰基”，

包括（但不作为限制）基团例如羰基卤化物（例如，氯化物）和甲酰胺。如在此使用的，除非另外说明，取代基的烷基部分例如烷基、烷氧基、芳基烷基、烷基氨基、二烷基氨基、三烷基铵或全氟烷基任选为饱和的、不饱和的、直链的或分支的，并且所有的烷基、烷氧基、烷基氨基和二烷基氨基取代基自身任选进一步由羧基、磺基、氨基或羟基取代。

在一个实施方案中，本发明涉及由式（2）表示的化合物或其盐：

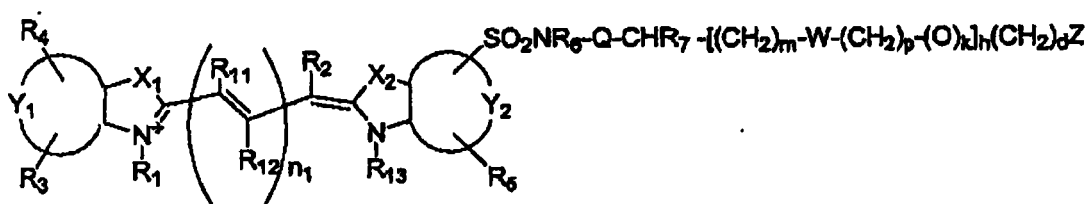


其中 X_1 、 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、 O 、 S 、 Se 。 K_1 和 K_2 独立地选自 H 和直链或支链的、饱和或不饱和的 C_1 - C_{20} 烷基，其任选含有各种形式的 N 、 S 、 O ；或者独立地，其中 K_1 和 K_2 一起是任选进一步被取代的环的一部分。 Y_1 、 Y_2 是形成苯并稠合的环或萘并稠合的环或吡啶并稠合的环所需的非金属原子并且 n_1 是 1、2 或 3。 R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H 、 F 、 Br 、 Cl 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、芳氧基、氮杂环、磺酸根、亚氨基季铵离子，或者任意两个相邻的 R_{12} 或 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元饱和或不饱和的烃环，该烃环任选被 C_1 - C_6 烷基、卤素或者具有 O 或 S 的部分取代一次或多次。 R_1 和 R_{13} 选自 H 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nSO_3^-$ 和 $(CH_2)_nSO_3H$ ，其中当 R_1 或 R_{13} 是 $(CH_2)_nCH_3$ 时 n 为选自 0 至 6 的整数，并且当 R_1 或 R_{13} 是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ 时 n 为选自 2 至 6 的整数。 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H 、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分。 R_6 独立地选自直链或支链的、饱和或不饱和的 C_1 - C_{20} 烷基、芳基、烷基芳基，其任选含有各种形式的卤素、 N 、 S 、 O ； R_7 独立地选自 H 、直链或支链的、饱和或不饱和的 C_1 - C_{20} 烷基、芳基、烷基芳基，其任选含有各种形式的卤素、 N 、 S 、 O ； R_6 和 R_7 组合在一起时形成 4-、5-、6-或 7-元饱和或不饱和的烃环，所述烃环任选含有各种

形式的卤素、N、S、O。Q不存在或者是C₁-C₆烷基、C₁-C₆环烷基，其中烷基或环基团含有0-2个选自N、O、S的杂原子。所述环基团可以并入NR₆和CHR₇为环体系的一部分。Q是羰基(CO)并且R₆独立地选自H、直链或支链的、饱和或不饱和的C₁-C₂₀烷基、芳基、烷基芳基，其任选含有各种形式的卤素、N、O、S。

W不存在或者是选自-SO₂NR₆-Q-CHR₇-、-O-、-COO-和-CONH-的基团。并且，h=0-70；k=0或1；d=0-12；m=0-12；p=0-12。Z是N、O或S亲核性官能度或者含有N、O或S亲核性官能度，或者是能够与N、O或S亲核体反应的官能度或含有能够与N、O或S亲核体反应的官能度。将该式(2)化合物化学连接至生物相容性荧光分子用于多种应用，包括体内成像。

在另一实施方案中，本发明涉及由式(2)表示的化合物或其盐：



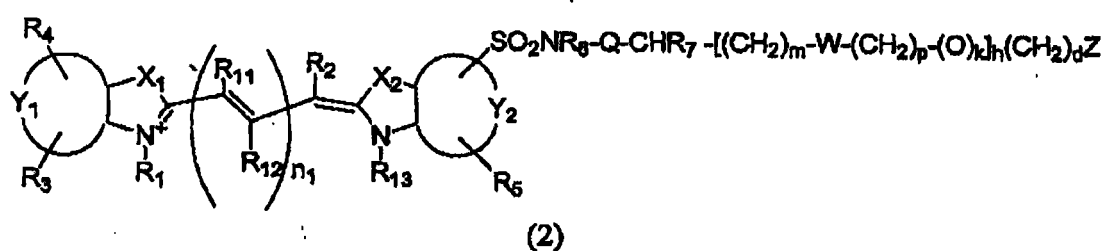
(2)

其中X₁、X₂独立地选自C(CH₂K₁)(CH₂K₂)、O、S、Se。K₁和K₂独立地选自H和直链或支链的、饱和或不饱和的C₁-C₂₀烷基，其任选含有各种形式的N、S、O；或者独立地，其中K₁和K₂一起是任选进一步被取代的环的一部分。Y₁、Y₂是形成苯并稠合的环或萘并稠合的环或吡啶并稠合的环所需的非金属原子并且n₁是1、2或3。R₂、R₁₁和R₁₂独立地是H、F、Br、Cl、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、芳氧基、氮杂环、磺酸根、亚氨基季铵离子，或者任意两个相邻的R₁₂或R₁₁取代基或R₂和R₁₁或R₂和R₁₂取代基组合在一起时形成4-、5-或6-元饱和或不饱和的烃环，该烃环任选被C₁-C₆烷基、卤素或者具有O或S的部分取代一次或多次。R₁和R₁₃选自(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_nSO₃⁻和(CH₂)_nSO₃H，其中当R₁或R₁₃是(CH₂)_nCH₃时n为选自0至6的整数，并且当R₁或R₁₃是(CH₂)_nSO₃⁻或(CH₂)_nSO₃H时n为选自2至6的整数。R₃、R₄和R₅独立地选自H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和

磺酸盐部分。R₆独立地选自直链或支链的、饱和或不饱和的C₁-C₂₀烷基、芳基、烷基芳基，其任选含有各种形式的卤素、N、S、O；R₇独立地选自H、直链或支链的、饱和或不饱和的C₁-C₂₀烷基、芳基、烷基芳基，其任选含有各种形式的卤素、N、S、O；R₆和R₇组合在一起时形成4-、5-、6-或7-元饱和或不饱和的烃环，该烃环任选含有各种形式的卤素、N、S、O。Q不存在或者是C₁-C₆烷基、C₁-C₆环烷基，其中烷基或环基团含有0-2个选自N、O、S的杂原子。环基团可以并入NR₆和CHR₇作为环体系的一部分。Q是羰基(CO)并且R₆独立地选自H、直链或支链的、饱和或不饱和的C₁-C₂₀烷基、芳基、烷基芳基，其任选含有各种形式的卤素、N、O、S。

W不存在或者是选自-SO₂NR₆-Q-CHR₇-、-O-、-COO-和-CONH-的基团。并且，h = 0-70、k = 0或1、d = 0-12、m = 0-12、p = 0-12。Z是N、O或S亲核性官能度或者含有N、O或S亲核性官能度，或者是能够与N、O或S亲核体反应的官能度或含有能够与N、O或S亲核体反应的官能度。将该式(2)化合物化学连接至生物相容性荧光分子用于多种应用，包括体内成像。

在一个实施方案中，本发明涉及由下式表示Z¹-(PML)-Z²的化合物：



或其盐，其中：

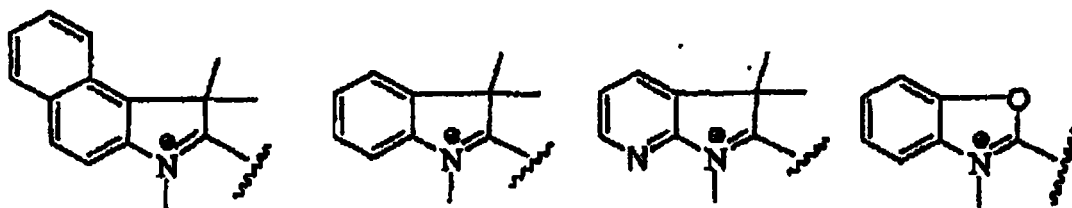
Y₁、Y₂是形成苯并稠合的环或萘并稠合的环或吡啶并稠合的环所需要的非金属原子。

在一个实施方案中，Y₁、Y₂表示形成1至2个稠合芳香环（每个环中具有6个原子）所需要的原子，该原子选自-CH、-C、-CR₉和-NR₉，其中R₉是0或1（这样每个环氮是季铵化的或者不是季铵化的），并

且每个 R_2 独立地含有磺基、三氟甲基或卤素; R_3 独立地含有 C_1 - C_8 烷基, 依次独立地含有 H、氨基或磺基。

在所述稠环上并入一个或多个非氢取代基可用于调节所产生的染料的吸收和发射光谱。

下面显示, 式 (1) 和 (2) 中 Z^1 的基本结构的选择性实例。这些基本结构任选被进一步取代。



在一个实施方案中, 在式 (2) 中, X_1 、 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S、Se, 其中 K_1 和 K_2 独立地选自 H 和直链或支链的、饱和或不饱和的 C_1 - C_{20} 烷基, 其任选含有各种形式的 N、S、O; 或者独立地, 其中 K_1 和 K_2 一起是环的一部分或者 X 独立地选自 $-CR_{20}R_{21}$, 其中 R_{20} 和 R_{21} (它们可以相同或不同) 是烷基、环烷基或芳基烷基, 一起为环体系的一部分, 并且任选被进一步取代。

在本发明的一个方面, 对于由式 (2) 表示的化合物, R_3 和 R_4 组合在一起时形成一个 5 或 6 元环。

在一个实施方案中, 在由式 (2) 表示的化合物中, R_1 和 R_{13} 选自 H、 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nSO_3^-$ 和 $(CH_2)_nSO_3H$, 其中当 R_1 或 R_{13} 是 $(CH_2)_nCH_3$ 时 n 为选自 0 至 6 的整数, 并且当 R_1 或 R_{13} 是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ 时 n 为选自 2 至 6 的整数。在本发明的一个方面, R_1 和 R_{13} 是含有芳基磺酸盐或氨基或邻苯二甲酰亚氨基的取代基。

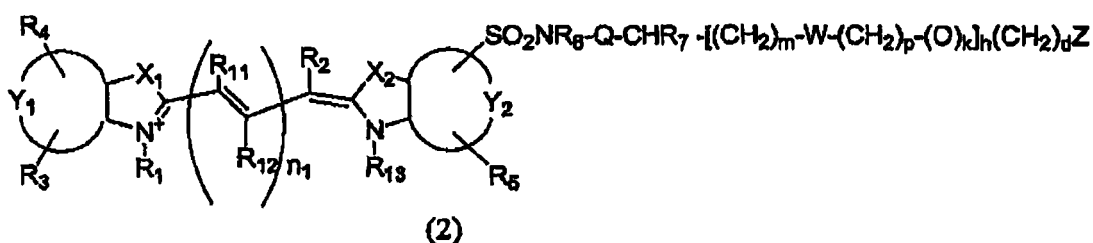
在一个实施方案中, 在由式 (2) 表示的化合物中, R_1 和 R_{13} 选自 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nSO_3^-$ 和 $(CH_2)_nSO_3H$, 其中当 R_1 或 R_{13} 是 $(CH_2)_nCH_3$ 时 n 为选自 0 至 6 的整数, 并且当 R_1 或 R_{13} 是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ 时 n 为选自 2 至 6 的整数。在本发明的一个方面, R_1 和 R_{13} 是含有芳基磺酸盐或氨基或邻苯二甲酰亚氨基的取代基。

由式(2)表示的化合物中的取代基 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H, 卤素、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、氨基、酰胺、烷基或芳基磺酰胺、羟基、烷氧基、芳氧基、硫酸盐、氰基、硝基、叠氨基、烷基氨基、二烷基氨基、三烷基铵、磷酸盐、磷酸酯、膦酸盐 (phosphonate)、磺酸和磺酸根部分。

在一个实施方案中, 将本发明的化合物经磺化一次或多次。如果本发明的化合物由磺基 (即例如磺酸部分、磺酸盐部分或磺酰胺) 取代, 通常在 R_3 或 R_4 或 R_5 或者这三处磺化, 或者独立地在每个 R_1 或 R_{13} 或这两者处磺烷基化 (即, 例如 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$), 或者既经磺化又经磺烷基化。

如在此使用的, 术语磺酸和 $(CH_2)_nSO_3H$ 或磺酸根基团和 $(CH_2)_nSO_3^-$ 可以交换使用。然而, 在一些实施方案中, 术语磺酸部分、磺酸根部分或磺酰胺指通过磺酸部分、磺酸根部分或磺酰胺部分 (即 $-SO_2NR'R''$) 连接至分子的残余部分的取代基。

在一个实施方案中, 本发明涉及由结构式 (2) 表示的化合物:



或其盐。

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se。在一个实施方案中, X_1 和 X_2 独立地是 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 。

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1 - C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团; 或者 K_1 和 K_2 一起是取代或未经取代的碳环或杂环的一部分。在一个实施方案中, K_1 和 K_2 独立地是 H 或 C_1 - C_{20} 烷基。在一个实施方案中, K_1 和 K_2 独立地是 H 或 C_1 - C_{10} 烷基。在一个实施方案中, K_1 和 K_2 独立地是 H 或 C_1 - C_{40} 烷基。

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环。

n_1 是 1、2 或 3。

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、卤素、烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、磺酸根、含 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{-Q-CHR}_7\text{-(CH}_2\text{)}_m$ 的基团 (i 是 0 或 1; 并且 $m = 0-12$)、亚氨基季铵离子、S-芳基、S-烷基, 或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环。在一个实施方案中, 碳环各自独立地任选被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤素或 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次。在一个实施方案中, R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、烷基、芳基、磺酸根、含 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{-Q-CHR}_7\text{-(CH}_2\text{)}_m$ 的基团 (i 是 0 或 1; 并且 $m = 0-12$)、亚氨基季铵离子、S-芳基、S-烷基, 或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环, 其中所述碳环各自独立地任选被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤素或 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次。在一个实施方案中, R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、 C_{1-20} 烷基、磺酸根、含 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{-Q-CHR}_7\text{-(CH}_2\text{)}_m$ 的基团 (i 是 0 或 1; 并且 $m = 0-12$), 或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元碳环、非芳香碳环或芳香碳环。

在 x 是选自 0 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 是 -H 、 $(\text{CH}_2)_x\text{CH}_3$; 或者在 n 是选自 2 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 独立地是 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^-$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{H}$ 。

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分。在一个实施方案中, R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、磺酰胺、磺酸部分和磺酸根部分。在一些实施方案中, R_3 、 R_4 和 R_5 独立地是磺酸或其盐。

R_6 选自取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 脂族基团, 取代或未经取代的芳基, 取代或未经取代的烷基芳基, 在 Q 不存在时, 羰基, 取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH 、 O 或 S 替代; 或者取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环, 其中杂环含有 1-2 个杂原子。在一个实施方案中, R_6 任选被卤素、 OR^* 、 $\text{N}(\text{R}')_2$

或 SR^* 取代。在另一实施方案中, Q-OR^* 、 $\text{N(R}^*)_2$ 或 $-\text{SR}^*$ 取代。在一个实施方案中, R_6 选自 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基, 芳基, 烷基芳基, 在 Q 不存在时, 羰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环。在一个实施方案中, R_6 是 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基, 在 Q 不存在时, 羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环。

备选地, 在 Q 是羰基时, R_6 是 H 。

R_7 选自 H 、取代或未经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基, 其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $\text{N(R}^*)_2$ 或 SR^* 取代。在一个实施方案中, R_7 任选被 OR^* 、 $\text{N(R}^*)_2$ 或 SR^* 取代。在一个实施方案中, R_7 选自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基、芳基、烷基芳基。在一个实施方案中, R_7 选自 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基; 或者

备选地, R_6 和 R_7 一起形成 4-、5-、6-或 7-元杂环或非芳香杂环。在一个实施方案中, 碳环、杂环、非芳香碳环或芳香环任选被卤素、 OR^* 、 $\text{N(R}^*)_2$ 或 SR^* 取代。在一个实施方案中, R_6 和 R_7 组合在一起时形成 4-、5-、6-或 7-元碳环、杂环、非芳香碳环或芳香环。

备选地, NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系, 其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子。在一个实施方案中, 碳环、杂环、非芳香碳环或芳香环任选被卤素、 OR^* 、 $\text{N(R}^*)_2$ 或 SR^* 取代。在一个实施方案中, R_6 和 R_7 组合在一起时形成 4-、5-、6-或 7-元碳环、杂环、非芳香碳环或芳香环。

W 不存在或者是选自 $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{-Q-CHR}_7\text{-}$ 、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{COO-}$ 和 $-\text{CONH-}$ 的基团。在一个实施方案中, W 不存在。

$h = 0\text{-}70$ 、 $k = 0$ 或 1 、 $d = 0\text{-}12$ 、 $m = 0\text{-}12$ 、 $p = 0\text{-}12$ 。在一个实施方案中, $h = 0\text{-}10$ ； $k = 0$ 或 1 ； $d = 0\text{-}6$ ； $m = 0\text{-}6$ ； $p = 0\text{-}6$ 。

Z 是 N 、 O 或 S 亲核性官能度或者含有 N 、 O 或 S 亲核性官能度, 或者是能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度; 并且

每个 R^* 独立地是 $-\text{H}$ 或 $\text{C}_{1\text{-}20}$ 烷基。在一个实施方案中, 每个 R^* 独立地是 $-\text{H}$ 或 $\text{C}_{1\text{-}10}$ 烷基。

在一个实施方案中，对于由式(2)表示的化合物：

R_1 和 R_{13} 是-H，并且基团 $-(C(R_{11})=C(R_{12}))_{n1}-C(R_2)-$ 由选自下列的结构式表示：

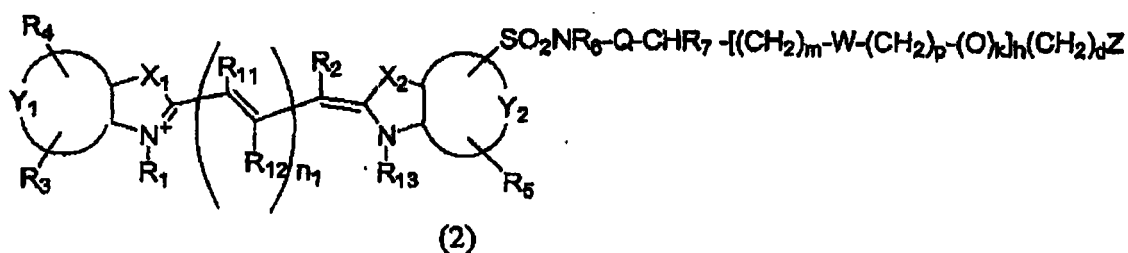


其中 R_9 选自 H、卤素原子、S-芳基、S-烷基、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基和含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_i$ 的基团； i 是 0 或 1；并且 $m=0-12$ ，并且剩余的变量是如上描述的。

在一些实施方案中，对于由式(2)表示的化合物， Z 是选自 $-NH_2$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ 的亲核性官能度，并且剩余的变量是如上描述的。

在一些其他的实施方案中，对于由式(2)表示的化合物， Z 是能够与 N、O、S 亲核体反应的官能度，所述的亲核体选自 $-COCl$ 、 $-(CO)O(CO)R$ 、 $-CONHNH_2$ 、取代和未经取代的 N-羟基琥珀酰亚胺酯、硝基-或氟-苯酚酯、 $-NCS$ 、 $-CHO$ 、 $-COCH_2I$ 、亚磷酰胺和马来酰亚胺基团，并且剩余的变量是如上描述的。在一个实施方案中，亲核体选自 $-COCl$ 、 $-(CO)O(CO)R$ 、 $-CONHNH_2$ 、取代和未经取代的 N-羟基琥珀酰亚胺酯、 $-NCS$ 、 $-CHO$ 、 $-COCH_2I$ 、亚磷酰胺和马来酰亚胺基团。

在另一实施方案中，本发明涉及由式(2)表示的化合物：



或其盐。

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se。在一个实施方案中， X_1 和 X_2 独立地是 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 。

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1-C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1-C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代或未经取代的碳环或杂环的一部分。在一个实施方案中， K_1 和 K_2 独立地是 H 或 C_1-C_{20} 烷基。

在一个实施方案中, K_1 和 K_2 独立地是 H 或 C_1-C_{10} 烷基基团。在一个实施方案中, K_1 和 K_2 独立地是 H 或 C_1-C_{10} 烷基基团。

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环;

n_1 是 1、2 或 3;

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、F、Br、Cl、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、芳氧基、含氮的杂环、含氮的芳香杂环、磺酸根、亚氨基季铵离子, 或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环。在一个实施方案中, 碳环各自独立地任选被 C_1-C_6 烷基、卤素或 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次。在一个实施方案中, R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基、含氮的杂环、含氮的芳香杂环, 或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环, 其中所述的碳环各自独立地任选被 C_1-C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次。在一个实施方案中, R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、 C_1-C_6 烷基、含氮的杂环, 或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元的碳环、非芳香碳环或芳香碳环。

在 x 是选自 0 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 是 $(CH_2)_xCH_3$; 或者在 n 是选自 2 至 6 的整数时, R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$;

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分。在一个实施方案中, R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、磺酰胺、磺酸部分和磺酸根部分。在一些实施方案中, R_3 、 R_4 和 R_5 独立地是磺酸或其盐。

R_6 选自取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团, 取代或未经取代的芳基, 取代或未经取代的烷基芳基, 在 Q 不存在时, 羰基, 取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基, 其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH、O 或 S 替代, 或者取代或未经取代的 C_1-C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环, 其中

杂环含有 1-2 个杂原子。在一个实施方案中, R_6 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')$, 或 SR^* 取代。在另一实施方案中, Q 经 $-OR^*$ 、 $N(R')$, 或 $-SR^*$ 取代。在一个实施方案中, R_6 选自 C_1-C_{20} 烷基、芳基、烷基芳基, 在 Q 不存在时, 羰基, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环。在一个实施方案中, R_6 是 C_1-C_{10} 烷基, 在 Q 不存在时, 羰基, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环。

备选地, 在 Q 是羰基时, R_6 是 H 。

R_7 选自 H 、取代或未经取代的 C_1-C_{10} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基, 其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')$, 或 SR^* 取代。在一个实施方案中, R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')$, 或 SR^* 取代。在一个实施方案中, R_7 选自 H 、 C_1-C_{20} 烷基、芳基、烷基芳基。在一个实施方案中, R_7 选自 H 或 C_1-C_{10} 烷基; 或者

备选地, R_6 和 R_7 一起形成 4-、5-、6-或 7-元杂环或非芳香杂环。在一个实施方案中, 碳环、杂环、非芳香碳环或芳香环任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')$, 或 SR^* 取代。在一个实施方案中, R_6 和 R_7 组合在一起时形成 4-、5-、6-或 7-元碳环、杂环、非芳香碳环或芳香环。

备选地, NR_6 、 Q 和 CHR_7 一起形成取代或未经取代的或者杂环或非芳香杂环的环体系, 其中所述的环含有 1 或 2 个杂原子。在一个实施方案中, 碳环、杂环、非芳香碳环或芳香环任选被卤素、 R^* 、 $N(R')$, 或 SR^* 取代。在一个实施方案中, R_6 和 R_7 组合在一起时形成 4-、5-、6-或 7-元碳环、杂环、非芳香碳环或芳香环。

W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团。在一个实施方案中, W 不存在。

$h = 0-70$ 、 $k = 0$ 或 1 、 $d = 0-12$ 、 $m = 0-12$ 、 $p = 0-12$ 。在一个实施方案中, $h = 0-10$; $k = 0$ 或 1 ; $d=0-6$; $m=0-6$; $p=0-6$ 。

Z 是 N 、 O 或 S 亲核性官能度或者含有 N 、 O 或 S 亲核性官能度, 或者是能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N 、 O 或 S 亲核体反应的官能度; 并且

每个 R*独立地是-H 或 C₁₋₂₀ 烷基。在一个实施方案中，每个 R*独立地是-H 或 C₁₋₁₀ 烷基。

在一些实施方案中，对于由式 (2) 表示的化合物，Z 是选自-NH₂、-OH 和-SH 的亲核性官能度，并且剩余的变量是如上描述的。

在一些其他的实施方案中，对于用式 (2) 表示的化合物，Z 是能够与 N、O、S 亲核体反应的官能度，所述的亲核体选自-COCl、-(CO)O(CO)R、-CONHNH₂、取代和未经取代的 N-羟基琥珀酰亚胺酯、硝基-或氟-苯酚酯、-NCS、-CHO、-COCH₂I、亚磷酰胺和马来酰亚胺基团，并且剩余的变量是如上描述的。在一个实施方案中，亲核体选自-COCl、-(CO)O(CO)R、-CONHNH₂、取代和未经取代的 N-羟基琥珀酰亚胺酯、-NCS、-CHO、-COCH₂I、亚磷酰胺和马来酰亚胺基团。

在本发明的一个实施方案中，对于由如在前面第 36 段中所描述的式 (2) 表示的化合物，基团 R₁、R₃、R₄、R₅ 或 R₁₃ 的至少两个含有磺酸或磺酸根基团。

在本发明的一个实施方案中，对于由如在前面第 37 段中所描述的式 (2) 表示的化合物，R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地是式 -SO₂NR₆-Q-CHR₇-[(CH₂)_n-W-(CH₂)_p-(O)_k]_h-(CH₂)_dZ 的基团。

在本发明的一个实施方案中，对于由如在前面第 38 段中所描述的式 (2) 表示的化合物，R₃、R₄ 和 R₅ 之一是 -SO₂NR₆-Q-CHR₇-[(CH₂)_n-W-(CH₂)_p-(O)_k]_h-(CH₂)_dZ。

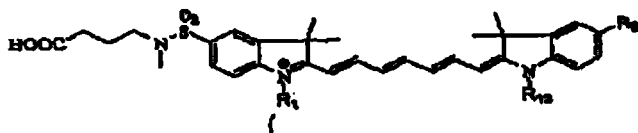
在本发明的一个实施方案中，对于由如前面第 39 段中所描述的式 (2) 表示的化合物，X₁ 和 X₂ 两者都是 -C(CH₃)₂。

在本发明的一个实施方案中，对于由如前面第 40 段中所描述的式 (2) 表示的化合物，基团 -(C(R₁₁)=C(R₁₂))_{n1}-C(R₂)= 由选自下面的结构式表示：

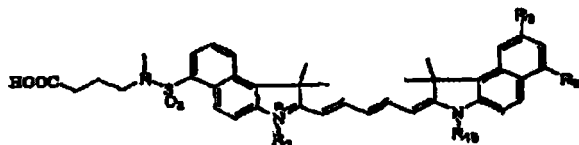


其中 R₉ 选自 H 或者 Cl、Br 或 F。

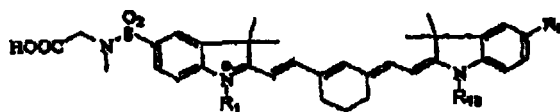
在一些实施方案中，本发明的化合物由式 3-5 的任意之一表示：



(3)



(4)



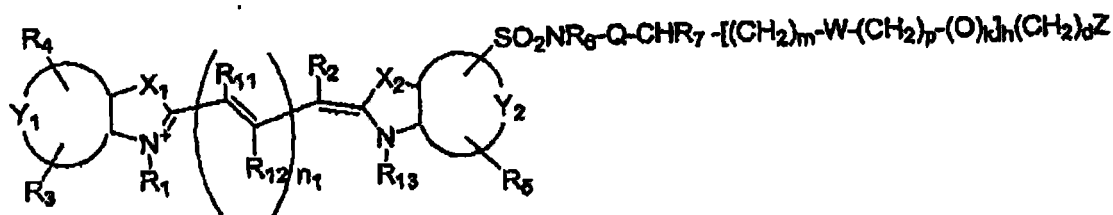
(5)

其中：

R_1 和 R_{13} 独立地选自 $(CH_2)_xCH_3$ 、 $(CH_2)_nSO_3^-$ 和 $(CH_2)_nSO_3H$ ；其中 x 是选自 0 至 6 的整数并且 n 是选自 2 至 6 的整数。

R_3 选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分。

在一个实施方案中，本发明涉及由结构式 (2) 表示的化合物：



或其盐，其中：

X_1 和 X_2 独立地选自 $C(CH_2K_1)(CH_2K_2)$ 、O、S 和 Se；

K_1 和 K_2 独立地选自 H、 C_1 - C_{20} 脂族基团和被 $-OR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 或 $-SR^*$ 取代的 C_1 - C_{20} 脂族基团；或者 K_1 和 K_2 一起是取代或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y_1 和 Y_2 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n_1 是 1、2 或 3；

R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、芳氧基、含氮的杂环、含氮的芳香杂环、磺酸根、亚氨基季铵离子、含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_i$ 的基团； i 是 0 或 1；并且 $m = 0-12$ ，或者任意两个相邻的 R_{12} 和 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元取代或未经取代的碳环、取代或未经取代的非芳香碳环或者取代或未经取代的芳香碳环，其中碳环各自独立地任选被 C_1-C_6 烷基、卤素或者 OR^* 或 SR^* 取代一次或多次；

在 x 是选自 0 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 是 $(CH_2)_xCH_3$ ；或者在 n 是选自 2 至 6 的整数时， R_1 和 R_{13} 独立地是 $(CH_2)_nSO_3^-$ 或 $(CH_2)_nSO_3H$ ；

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分。

R_6 选自取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_6 在 Q 不存在时任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代，为羰基、取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基，其中烷基的 0-2 个亚甲基被 NH 、 O 或 S 替代；或者为取代或未经取代的 C_1-C_6 碳环或杂环，其中所述的环可并入 NR_6 和 CHR_7 作为该环体系的一部分，并且所述杂环含有 0-2 个杂原子，其中 Q 任选被 $-OR^*$ 、 $N(R')_2$ 或 $-SR^*$ 取代；或者

在 Q 是羰基时， R_6 是 H；

R_7 选自 H、取代或未经取代的 C_1-C_{20} 脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中 R_7 任选被卤素、 OR^* 、 $N(R')_2$ 或 SR^* 取代；

或者 R_6 和 R_7 组合在一起时形成任选被卤素、 OR^* 、 $N(R^*)_2$ 或 SR^* 取代的 4-、5-、6-或 7 元碳环、杂环、非芳香碳环或芳基；

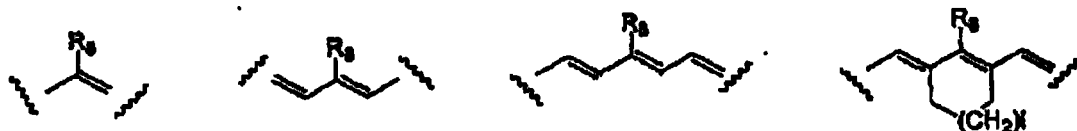
W 不存在或者是选自 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 、 $-O-$ 、 $-COO-$ 和 $-CONH-$ 的基团；

$h = 0-70$ ； $k = 0$ 或 1； $d=0-12$ ； $m=0-12$ ； $p=0-12$ ；

Z 是 N、O 或 S 亲核性官能度或者含有 N、O 或 S 亲核性官能度，或者是能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度或含有能够与 N、O 或 S 亲核体反应的官能度；并且

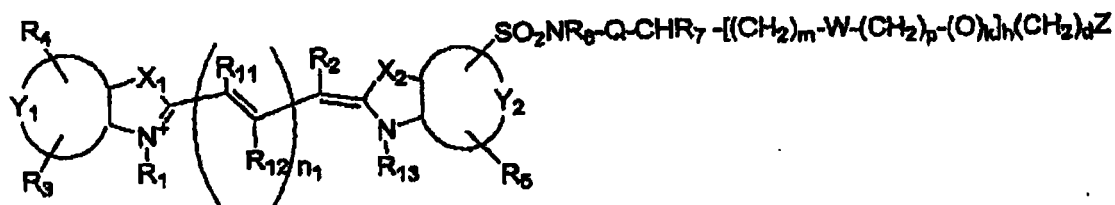
每个 R* 独立地是 -H 或 C₁₋₂₀ 烷基。

在一些实施方案中，基团 $-(C(R_{11})=C(R_{12}))_{n_1}-C(R_2)-$ 由选自下面的结构式表示：



其中 R₆ 选自 H、卤素原子和含 SO₂NR₆-Q-CHR₇-(CH₂)_i 的基团；i 是 0 或 1；并且 m=0-12，并且剩余的其他变量如上描述。

在一个实施方案中，本发明涉及由结构式 (2) 表示的化合物：



或其盐，其中：

X₁ 和 X₂ 独立地选自 C(CH₂K₁)(CH₂K₂)、O、S 和 Se；

K₁ 和 K₂ 独立地选自 H、C₁-C₂₀ 脂族基团和被 -OR*、N(R')₂ 或 -SR* 取代的 C₁-C₂₀ 脂族基团；或者 K₁ 和 K₂ 一起是取代的或未经取代的碳环或杂环的一部分；

Y₁ 和 Y₂ 各自独立地是苯并稠合的环、萘并稠合的环或吡啶并稠合的环；

n₁ 是 1、2 或 3；

R₂、R₁₁ 和 R₁₂ 独立地是含 SO₂NR₆-Q-CHR₇-(CH₂)_i 的基团 (i 是 0 或 1；并且 m=0-12)、烷基、芳基、烷氧基、卤素、S-芳基或 S-烷基，

R₁ 和 R₁₃ 是 H；

R₃、R₄ 和 R₅ 独立地选自 H、羧酸盐、羧酸、羧酸酯、胺、酰胺、磺酰胺、羟基、烷氧基、磺酸部分和磺酸盐部分。

R₆ 选自取代或未经取代的 C₁-C₂₀ 脂族基团；取代或未经取代的芳基；取代或未经取代的烷基芳基，其中 R₆ 在 Q 不存在时任选被卤素、

OR*、N(R')₂或SR*取代；为羰基；取代或未经取代的C₁-C₆烷基，其中烷基的0-2个亚甲基被NH、O或S替代；或者取代或未经取代的C₁-C₆碳环、非芳香碳环、杂环或非芳香杂环，其中所述杂环含有1-2个杂原子；或者

在Q是羰基时，R₆是H；并且

R₇选自H、取代或未经取代的C₁-C₂₀脂族基团、取代或未经取代的芳基、取代或未经取代的烷基芳基，其中R₇任选被卤素、OR*、N(R')₂或SR*取代；或者

R₆和R₇一起形成任选被卤素、OR*、N(R')₂或SR*取代的4-、5-、6-或7元杂环或非芳香杂环；或者

NR₆、Q和CHR₇一起形成取代或未经取代的或者杂环的或非芳香杂环的环体系，其中所述的环含有1或2个杂原子，其中环任选被-OR*、N(R')₂或-SR*取代；并且

W不存在或者是选自-SO₂NR₆-Q-CHR₇-、-O-、-COO-和-CONH-的基团；

h = 0-70；k = 0或1；d=0-12；m=0-12；p=0-12；

Z是N、O或S亲核性官能度或者含有N、O或S亲核性官能度，或者是能够与N、O或S亲核体反应的官能度或含有能够与N、O或S亲核体反应的官能度；并且

每个R*独立地是-H或C₁₋₂₀烷基。

在本发明的一些实施方案中，R₂、R₁₁和R₁₂独立地是S-芳基或S-烷基，并且剩余的变量是如刚刚在上文中描述的。

用于本发明化合物（碳菁染料）的合适的PML部分的合适实例以前在文献中有描述，包括结合了非氢取代基、环结构和刚性化元素（rigidizing element）的PML部分（Ollmann, Jr 的美国专利 No. 5,831,098(1998)、Patonay 等的美国专利 No. 6,086,737(2000)、Waggoner 的美国专利 No. 6,048,982(2000)，以及Lee 等的美国专利 No. 5,453,505(1995)、Middendorf 等的美国专利 No. 5,639,874(1997)、Lincoln 等的美国专利 No. 3,864,644(1975)、

Simson 的美国专利 No. 4, 011, 086 (1977)、Caputo 的美国专利 No. 6, 747, 159 (2004); 将所有这些都通过引入作为参考)。

在本发明的一个实施方案中, 可以将活性基团 (或化学连接的分子) 连接至本发明的某些化合物 (吲哚菁染料) 中的 Y_2 上。除了 Y_2 处的活性基团, 该化合物还可以另外磺化至少 4 次 (在 R_3 和 R_4 处, 并且在 R_1 和 R_{13} 两处为磺烷基)。在本发明的一个实施方案中, 可以将活性基团 (或化学连接分子) 连接至本发明的一些化合物 (吲哚菁染料) 中的 Y_2 上。除了 Y_2 处的活性基团, 该化合物还可以另外磺化至多 4 次 (在 R_3 和 R_4 处, 并且在 R_1 和 R_{13} 两处为磺烷基)。这种额外的磺化产生了具有新特性, 例如改善的水溶性的活性染料和染料缀合物。

如在此使用的, “活性基团” 意指能与不同化合物上的官能团进行化学反应形成共价键的本发明化合物上的部分或可加成至该本发明化合物上的部分, 或者意指能与本发明化合物上的官能团进行化学反应而形成共价键的不同化合物上的部分。通常, 所述活性基团是可通过暴露于相应官能团 (分别为亲核体或亲电体) 而形成共价键的亲电体或亲核体。备选地, 活性基团是可光敏化的基团, 并且只有在用合适波长的光照射后才变成是有化学活性的。通常, 本发明化合物和被缀合的物质之间的缀合反应导致活性基团的一个或多个原子被并入新的键中, 该新键使染料连接至该缀合的物质。

PML 部分通常源自在本发明化合物 (染料) 的合成中使用的偶联剂。例如, N, N' -二苯基甲脒和原甲酸三乙酯产生 PML 部分。丙二醛双 (苯基亚胺) 盐酸盐、1, 1, 3-三甲氧基丙烷以及 1, 1, 3, 3-四甲氧基丙烷和戊烯二醛双苯胺一氯化物也产生染料。

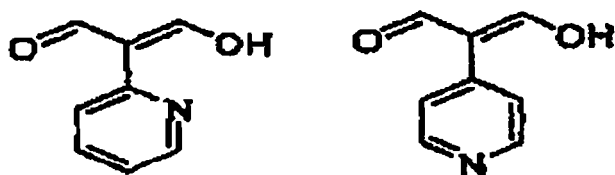
PML 的选择 (实际上是对 n_1 和 R_2 、 R_{12} 、 R_{11} 的选择) 也可以影响荧光染料的吸收和荧光特性。 Z^1 和 Z^2 之间的 PML 的长度也影响荧光染料的吸收和荧光特性。如果 $n_1=1$, 并且吲哚辅杂环不与另外的环稠合, 则产生的荧光染料通常显示吸收最大值接近 550 nm。如果 $n_1=2$, 则荧光染料的吸收最大值通常接近 650 nm。如果 $n_1=3$, 则荧光染料的吸收最大值通常接近 750 nm。

在本发明的一方面， n_1 是 1、2 或 3； R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H、F、Br、Cl、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、芳氧基、氮杂环、磺酸根、亚氨基季铵离子，或者任意两个相邻的 R_{12} 或 R_{11} 取代基或 R_2 和 R_{11} 取代基组合在一起时形成 4-、5-或 6-元饱和或不饱和的烃环，所述烃环任选被 C_1-C_6 烷基、卤素或者具有 O 或 S 的部分取代一次或多次。

本发明的一方面是式 (2) 化合物，其中只有一个 R_{12} 选自官能化的含氮杂环（经取代的含氮杂芳环）。在该实施方案中，杂环和杂芳环指如在此定义的杂芳环，例如吡啶而官能化指取代。

本发明的另一方面是式 (2) 化合物，其中只有一个 R_{12} 选自吡啶环。

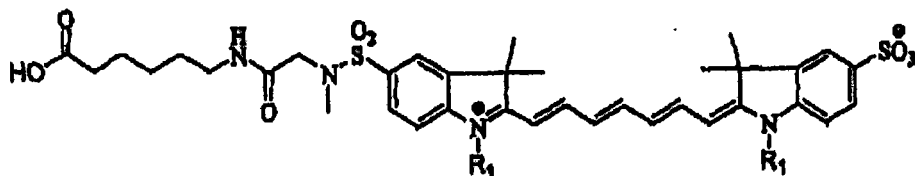
在本发明的一方面，用下面显示的丙二醛部分将 PML 部分引入染料中：



在本发明的一方面，可使 PML 上的吡啶氮季铵化以改变本发明化合物的物理和药理学特性。

可将官能侧臂引入 Z^1 或 Z^2 中。该官能侧臂位于由 Y_1 或 Y_2 描述的部分中的任何位置。

在本发明的一方面，式 $Z^1-(PML)-Z^2$ 由下列式子表示：



其中每个 R_1 独立地选自 $(CH_2)_xCH_3$ 、 $(CH_2)_nSO_3^-$ 和 $(CH_2)_nSO_3H$ ；其中 x 是选自 0 至 6 的整数并且 n 是选自 2 至 6 的整数。

官能侧臂通常通过合适的胺官能化侧臂与 Y_1 或 Y_2 上的磺酰氯基团的反应引入。所述的胺官能化侧臂可以以胺盐的形式存在。

在一个实施方案中,用于与 Y_1 或 Y_2 上的磺酰氯基团偶合的胺官能侧臂是盐酸盐。因此, R_6 独立地选自直链或支链的、饱和或不饱和的 C_1-C_{20} 烷基、芳基、烷基芳基,其任选含有各种形式的卤素、N、O、S。

在本发明的一方面, R_6 是甲基。因此, R_7 独立地选自 H、直链或支链的、饱和或不饱和的 C_1-C_{20} 烷基、芳基、烷基芳基,其任选含有各种形式的卤素、N、O、S。

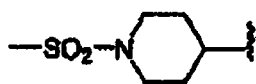
在一方面, Q 不存在。在另一方面, Q 是 C_1-C_6 烷基。在另一实施方案中, Q 是 C_1-C_6 环烷基,其中烷基或环基团含有 0-2 个选自 N、O、S 的杂原子。该环基团可以并入 NR_6 和 CHR_7 作为环体系的一部分。在另外的方面, Q 是羰基 (CO) 并且 R_6 独立地选自 H、直链或支链的、饱和或不饱和的 C_1-C_{20} 烷基、芳基、烷基芳基,其任选含有各种形式的卤素、N、O、S。

在一个实施方案中,部分 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 具有下式:



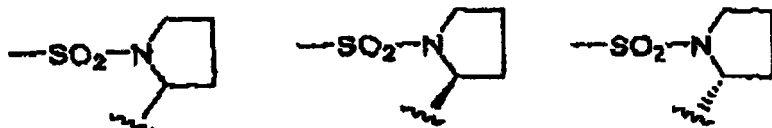
在本发明的另一方面, Q 、 R_6 和 R_7 组合在一起时形成 4-、5-、6- 或 7-元饱和或不饱和的烃环,该烃环任选含有各种形式的卤素、N、S、O。

在一个实施方案中,部分 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 具有下式:

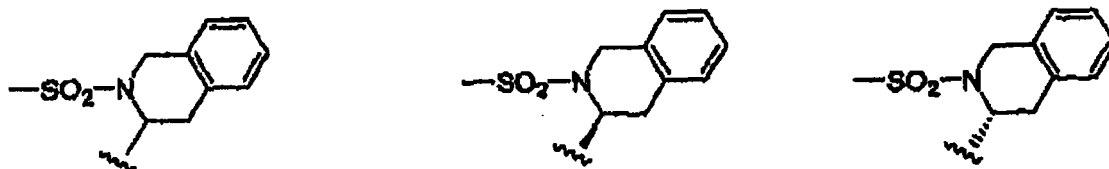


在本发明的一方面,当 $m=0$ 、 $p=0$ 、 $k=0$ 、 $h=0$ 并且 $d=0$ 时,部分 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-Z$ 用环状 α -氨基酸(例如脯氨酸、羟脯氨酸)、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸和合适的磺酰氯制备。

在本发明的一方面,部分 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 具有下式:



在本发明的一方面,部分 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-$ 具有下式:



W 不存在或者是选自 $-\text{SO}_2\text{NR}_6-\text{Q}-\text{CHR}_7-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-$ 和 $-\text{CONH}-$ 的基团。

在本发明的一方面，值 $h=0-70$ 、 $k=0$ 或 1 、 $d=0-12$ 、 $m=0-12$ 、 $p=0-12$ 。

在一方面，Z 是羧酸、羧酸的琥珀酰亚胺酯、卤代乙酰胺、胍、异硫氰酸酯、马来酰亚胺基团、脂肪族胺、全氟苯甲酰氨基、叠氮基全氟苯甲酰氨基或补骨脂素。在本发明的另一方面，Z 是羧酸的琥珀酰亚胺酯、马来酰亚胺、碘乙酰胺或羧酸的琥珀酰亚胺酯。在本发明的另外的方面，Z 独立地是选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{SH}$ 的亲核性官能度。而且，Z 可以是能够与 N、O、S 亲核体（包括但不限于， $-\text{COCl}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{CO})\text{R}$ 、 $-\text{CONHNH}_2$ 、取代和未经取代的 N-羟基琥珀酰亚胺酯、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{I}$ 、亚磷酰胺和马来酰亚胺基团）反应的官能度。

在本发明的一方面， $Z=\text{CO}-\text{OR}_{15}$ 或者 $Z=\text{CO}-\text{R}_{16}$ 并且是能够与亲核体反应的活化酯 (R_{15}) 或碳酰卤 ($\text{R}_{16}=\text{F}$ 、 Cl 、 Br) 的形式。羧基 $\text{CO}-\text{OR}_{15}$ 也可以是选自 $\text{CO}-\text{O}$ 苯并三唑基、 $\text{CO}-\text{ON}$ -羟基琥珀酰亚胺基、 $\text{CO}-\text{O}$ 四氟苯基、 $\text{CO}-\text{O}$ 五氟苯基、 $\text{CO}-\text{O}$ 咪唑基、 $\text{CO}-\text{O}$ 对硝基苯基的形式。

在本发明的一方面， $Z=\text{CO}-\text{OR}_{15}$ 或者 $Z=\text{CO}-\text{R}_{16}$ 并且是能够与亲核体反应的活化酯 (R_{15}) 或碳酰卤 ($\text{R}_{16}=\text{F}$ 、 Cl 、 Br) 的形式。羧基 $\text{CO}-\text{OR}_{15}$ 也可以是选自 $\text{CO}-\text{O}$ 苯并三唑基、 $\text{CO}-\text{ON}$ -琥珀酰亚胺基、 $\text{CO}-\text{O}$ 四氟苯基、 $\text{CO}-\text{O}$ 五氟苯基、 $\text{CO}-\text{O}$ 咪唑基、 $\text{CO}-\text{O}$ 对硝基苯基的形式。

在发明的一方面，Z 是叠氮化物。在本发明的另一方面，Z 是炔烃。

在本发明的一方面，当 Z 是活化酯时，可以将化合物在中性或碱性条件下于合适的溶剂中化学连接至双官能连接物例如氨乙基马来酰亚胺、氨丙基马来酰亚胺、氨丙基叠氮化物、氨丙基硫醇、巯基乙胺、炔丙胺 3-氨丙醇、二氨基丙烷和二氨基丁烷，以提供额外的活性官能团。

在本发明的一方面，当 Z 是 NH_2 时，可以将本发明的化合物在中性或碱性条件下于合适的溶剂中化学连接至双官能连接物例如丙炔

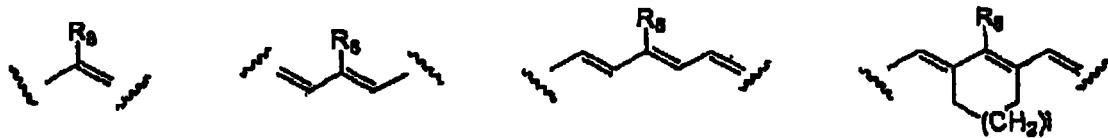
酸、琥珀酰亚胺基吡啶二硫代丙酸酯、马来酰亚胺-PEG-N-羟基琥珀酰亚胺酯，以提供额外的活性官能团。

在本发明的一方面，式 $Z^1-(PML)-Z^2$ 根据下面表示，其中基团 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 或 R_{13} 的至少两个含有磺酸或磺酸根基团。

在本发明的一方面，式 $Z^1-(PML)-Z^2$ 根据下面表示，其中 R_3 、 R_4 和 R_5 都独立地是式 $-SO_2NR_6-Q-CHR_7-[(CH_2)_m-W-(CH_2)_p-(O)_i]_n-(CH_2)_dZ$ 的基团。

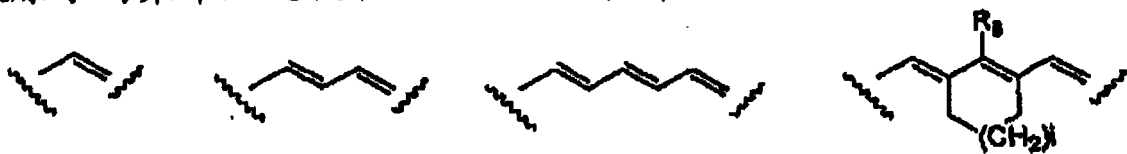
在本发明的一方面，式 $Z^1-(PML)-Z^2$ 根据下面表示，其中 X_1 和 X_2 都是 $-C(CH_3)_2$ 。

在本发明的一方面，式 $Z^1-(PML)-Z^2$ 根据下面表示，其中具有 3-7 个碳原子的聚甲炔连接物选自：

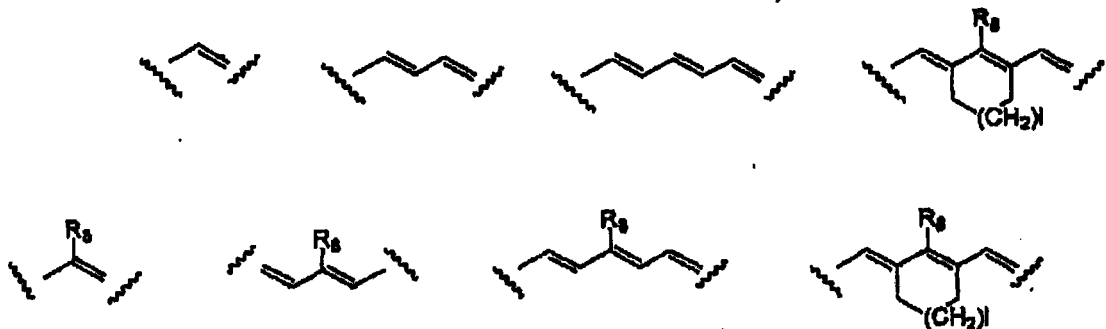


其中 R_8 选自 H、卤素原子、基团-S-芳基、S-烷基、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基和含 $SO_2NR_6-Q-CHR_7-(CH_2)_i$ 的基团并且 i 是 0 或 1； $m=0-12$ 。

在本发明的一方面，式 $Z^1-(PML)-Z^2$ 根据下面表示，其中具有 3-7 个碳原子的聚甲炔连接物如上显示，其中 R_8 是 H：

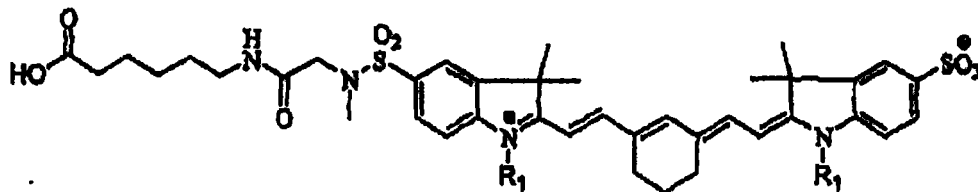


在本发明的一方面，式 $Z^1-(PML)-Z^2$ 根据下面表示，其中具有 3-7 个碳原子的聚甲炔连接物选自：

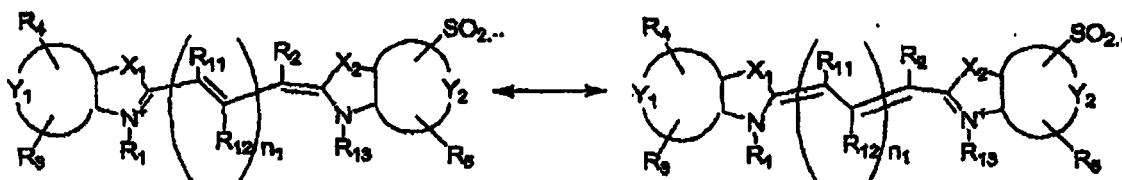


其中 R_6 选自 H、卤素原子、含 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{-Q-CHR}_7\text{-(CH}_2\text{)}_m$ 的基团并且 i 是 0 或 1; $m=0-12$.

在本发明的一方面, 式 $Z^1\text{-(PML)-Z}^2$ 根据下式表示:

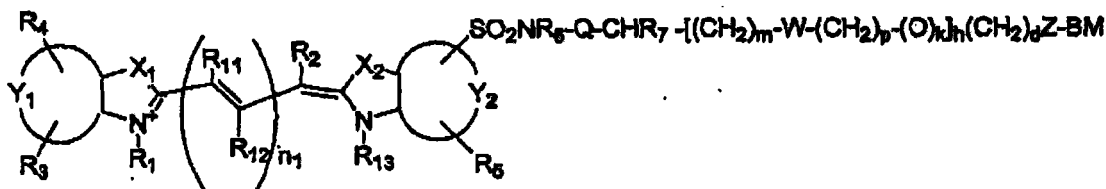


当本发明化合物是在此通过显示在聚甲炔连接物环中双键的位置的结构来描述时, 应该理解该结构还包括如例如在下图中显示的任何共振结构:



在本发明的一些实施方案中, 当 R_6 不是氢时, 不需要的侧链反应得以减少、防止或抑制。

在一个实施方案中, 本发明涉及通过下式表示 $Z^1\text{-(PML)-Z}^2\text{-BM}$ 的化合物:



其中 BM 是化学连接至 Z 以形成生物相容性分子的生物分子。

BM 是改变或修改或增强通式结构 $Z^1\text{-(PML)-Z}^2$ 的荧光染料的蓄积、生物分布、消除、靶向、结合和/或识别的部分。BM 包括但不限于抗体及其片段、蛋白质、肽、氨基酸、抗体 (或结合抗原的抗体片段, 例如单链抗体)、糖蛋白、细胞受体的配体、多糖、核苷、适配体、细胞受体本身、酶底物、辅酶因子 (enzyme cofactor)、生物素、激素、神经激素、神经递质、生长因子、细胞因子、淋巴因子、凝集素、选择蛋白、毒素和糖类。也可以使用利用不同生物分子的其他靶向和递送方法, 例如叶酸介导的靶向 (Leamon & Low, Drug Discovery Today, 6: 44-51, 2001)、运铁蛋白、维生素、糖类和靶标内化受体的配体,

包括但不限于唾液酸糖蛋白受体、生长激素抑制素、神经生长因子、催产素、蛙皮素、降钙素、精氨酸升压素、血管紧张素 II、心房钠尿肽、胰岛素、胰高血糖素、催乳激素、促性腺激素、各种阿片类物质和尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活物。还包括膜、跨膜和核转运信号序列，其可源自许多来源，包括但不限于病毒和细菌。BM 也可以是有有机分子、聚合物、树状高分子、药物、脂类、脂聚集体(lipid assembly)、治疗性药物分子、高分子微粒、细胞或纳米颗粒。在一些实施方案中，BM 还可以包括小分子药物、光治疗性分子及其衍生物。

在本发明的一些实施方案中，当将 BM 化学连接至本发明的化合物时，本发明化合物的荧光性增强。在一些实施方案中，与未连接的化合物比较，荧光性增强了约 10 %、约 25 %、约 50 %或大于约 50 %。

在本发明的一方面，将几个拷贝的 BM 经由多价连接物或含几个活性官能团的连接物化学连接至 Z，以形成结构为 $(Z^1-(PML)-Z^2)-((L)_w-(BM)_q)_t$ 的生物相容性荧光分子，其中 L 是连接物或多价连接物，并且 $t=1-6$ 、 $w=1-500$ 而 $q=1-500$ 。(L)_w表示相同连接物的拷贝或不同连接物的组合。

用于本发明化合物(碳菁染料)的合适连接物部分的实例以前在文献中有描述(美国专利申请 2002/0064794(2002)、Patonay 等的美国专利 No. 6,086,737(2000)、Waggoner 的美国专利 No. 6,048,982(2000)、Caputo 的美国专利 No. 6,747,159(2004)、Caputo 的美国专利 No. 6,448,008(2002)，它们都通过引入作为参考)。

在本发明的另一方面，可以将多于一种结构为 $Z^1-(PML)-Z^2$ 的本发明化合物(荧光染料)化学连接至单个 BM 来形成结构为 $[Z^1-(PML)-Z^2]_k-BM$ 的生物相容性荧光分子，其中 $k=1-500$ 。

在一个实施方案中，本发明的化合物(荧光染料)和生物相容性荧光分子具有约 440 至约 1100 nm、约 550 至约 800 nm、约 500 至约 900 nm 或约 600 至约 900 nm 的吸收最大值和发射最大值。

在一个实施方案中，本发明的化合物(荧光染料)和生物相容性荧光分子在靶标相互作用后被激活。“在靶标相互作用后被激活”意

指改变了荧光染料或生物相容性荧光分子的可检测特性如光学特性的变化。这包括(但不限于)导致荧光染料或生物相容性荧光分子的性质如光学特性的可检测差异,例如荧光信号大小(例如去猝灭和猝灭)的变化、波长、荧光寿命、光谱特性或极性的变化的修饰、改变或结合(共价或非共价结合)。在另一实施方案中,将猝灭剂分子用于猝灭生物相容性荧光分子的荧光信号。通过采取这些活化态和非活化态,因而能够通过鉴定信号强度的变化来确定荧光染料或生物相容性荧光分子在受试者中是否是活性的还是非活性的。另外,可以设计荧光染料和生物相容性荧光分子,这样它们在激活以前显示出很小信号或无信号。激活可以通过(不限制于)酶促裂解、酶转化、磷酸化或去磷酸化、由结合引起的构象变化、酶介导的剪接、酶介导的转移、互补DNA或RNA的杂交、分析物结合(analyte binding),例如与分析物如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 或另一种分析物的结合、环境的疏水性的改变和化学修饰来实现。

在一个实施方案中,本发明的化合物(荧光染料)和生物相容性荧光分子对靶标具有高的亲和力。

在这里还提供了体内光学成像的方法,该方法包括:(a)施用给受试者本发明的化合物(荧光染料)或生物相容性荧光分子;(b)使所述化合物(荧光染料)或生物相容性荧光分子分布在受试者体内或与生物靶标接触或相互作用一定时间;(c)用所述化合物(荧光染料)或生物相容性荧光分子可吸收的波长的光照射受试者;以及(d)检测由所述化合物(荧光染料)或生物相容性荧光分子发出的光信号。

由本发明化合物(荧光染料)或生物相容性荧光分子产生的光信号也认为是本发明的一个方面,不管所述光信号是通过体层摄影、反射成像、平面成像、内窥镜成像、显微成像、手术护目镜成像、视频成像技术还是通过其他方法如显微术(包括活体内显微术和双光子显微术)收集,并且不管是定量还是定性使用。

本发明的一方面是一种其中由本发明化合物（荧光染料）或生物相容性荧光分子发出的光信号的存在、不存在、分布或水平指示出疾病状态的方法。

本发明的特征还在于用本发明的化合物（荧光染料）和生物相容性荧光分子来检测患者或受试者体内的异常，例如，与癌症、心血管疾病、AIDS、神经变性疾病、炎症疾病、呼吸疾病、代谢病、骨病或免疫学疾病相关的任何异常的方法。本发明的特征还在于用本发明化合物（组合物）评估化合物或疗法对指定分子靶标的作用的方法，其中在用化合物或疗法处理之前和之后使受试者成像，并比较对应的图像。

本发明的一方面是与药物、配体、蛋白质、肽、大分子、聚合物、纳米颗粒或其他具有多个活性基团的BM缀合。这种缀合导致荧光染料的吸收蓝移。这在可激活但淬灭了荧光探针的体内成像过程中提供了使背景荧光最小化的机制。

在另一方面，本发明的特征在于体内或体外光学成像法，该方法包括(a)施用给样品或受试者本发明的化合物，例如本发明的生物相容性含N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针；(b)使所述的含N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针分布在受试者体内或者与生物靶标接触或相互作用一定时间；(c)用所述的含N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针可吸收的波长的光照射受试者；以及(d)检测由所述的含N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针发出的光信号。

也可以以预定的时间间隔重复本发明的成像方法步骤，从而使得能评估受试者或样品中含N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针随时间所发出的信号。所发出的信号可以采取图像的形式。所述受试者可以是脊椎动物例如哺乳动物，包括人。该动物也可以是无脊椎动物（例如，秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)、果蝇或其他模型研究生物等）。所述样品可以包括（不作为限制）细胞、细胞培养物、组织切片、器官、器官切片、细胞离心涂片（cytospin）样品等。

本发明的特征还在于用于同时选择性检测和成像两种或更多种含N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针的体内方法。该方法包括将两

种或更多种含 N, N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针同时或依次施用给受试者, 这些探针的光学特性是可辨别的。该方法因而使得能记录多个事件或靶标。

本发明的特征还在于一种用于选择性检测和成像一种或多种含 N, N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针的体内方法, 该方法同时使用一种或多种靶向或可激活的光学成像探针, 或者在使用核磁共振成像、计算机断层摄影术 (CT)、X-射线、超声或核医学成像模式及它们各自的成像剂的双模成像方案中。该方法包括同时或依次施用给受试者一种或多种成像探针, 包括至少一种含 N, N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针, 它的特性是可与其它探针的特性相区分。在一方面, 双模成像方案是依次或几乎同时使用含 N, N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针和核磁共振成像试剂 (例如, 基于氧化铁的试剂或基于钆的试剂如钆喷酸盐) 的光学和核磁共振成像。该方法因此使得能用多于一种的成像模式或成像剂来纪录多个事件或靶标。

在另一方面, 本发明的特征在于一种体外光学成像法, 该方法包括: 将样品与含 N, N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针接触; 让所述探针被活化或结合至样品中的目的靶标一定时间; 任选地, 除去未结合的探针; 用波长可被含 N, N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针吸收的光照射靶标; 并检测由含 N, N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针发出的光信号。

在施用后, 检测可例如通过体外方法, 即流式细胞术或者通过体内成像法, 即断层摄像、导管、平面/反射成像系统或内窥镜成像系统进行。

在一个实施方案中, 可将 N, N-二取代的磺酰胺荧光染料 (或由其衍生的成像探针) 用于离体标记样品。所述样品例如细胞可以直接来自受试者或来自另一来源 (例如来自另一受试者、细胞培养物等)。可以将含 N, N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针与细胞混合以便有效地标记该细胞 (共价或非共价地), 并且将得到的经标记细胞注射进受试者中。该方法可用于监测某些细胞类型, 包括 T 细胞、肿瘤细胞、

免疫细胞、干细胞和其他细胞类型的运输和定位。特别地，该方法可用于监测基于细胞的治疗。样品也可以来自非哺乳动物源，包括但不限于植物、昆虫、病毒、细菌和噬菌体。

本发明另一方面的特征在于 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针，所述探针可用于体内成像和标记离体样品（包括细胞），而无需使用通常对生物受试者或样品有毒的二甲基亚砜（DMSO）或其他有机溶剂（即生理缓冲液或溶液）。

为了标记 BM 或细胞，可以将本发明化合物（荧光染料）与不同浓度的 BM 在约 4-37 °C 下孵育约 5 分钟至 24 小时或更长时间。在孵育后，可以例如通过本领域熟知的色谱法或超滤方法除去游离的或没有化学连接至 BM 的荧光染料。对于细胞，在孵育后，可以将细胞离心以产生去除了上清液的细胞沉淀颗粒。可以将该细胞再悬浮于培养基或生理盐水中以洗掉残留的、未结合的或游离的荧光染料。这可以被重复数次。以这种方式，所述细胞可以通过直接缀合至内部或外部的细胞分子或者通过非特异性细胞摄取进入多种细胞内区室，包括但不限于胞质溶胶、内体、细胞核、高尔基体和其他细胞内细胞器中而得以标记。

本发明另一方面的特征在于配制成适合施用给动物（包括人）受试者的药物组合物的含 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针。该药物组合物可以包含生理学相关载体中的纳米颗粒和一种或多种稳定剂。

本发明另一方面的特征在于生物相容性的荧光性 N,N-二取代磺酰胺荧光染料和含 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针，其被配制为适合施用给动物（包括人）受试者和细胞的药物组合物。所述药物组合物可以包含生理学相关载体中的一种或多种稳定剂。

用于本发明方法中的稳定剂的合适实例包括但不限于低分子量的糖类，在一方面，它是一种线性多元醇（polyalcohol），例如山梨糖醇和甘油；或甘露醇。也可以使用其他的低分子量糖类，例如肌醇。生理学相关的载体可以包括水、盐水，并且可以进一步包括试剂如缓冲剂和其他的试剂如可配伍用于药物组合物中的防腐剂。

本发明的特征还在于一种基因序列识别的方法，其使用荧光性 N,N-二取代磺酰胺荧光染料、标记的核酸识别分子，包括 DNA、RNA、经修饰的核酸、PNA、分子信标、适配体或其他的核酸结合分子（例如，小干扰 RNA 或 siRNA）。该方法包括一种或多种荧光性 N,N-二取代磺酰胺荧光染料与技术例如杂交、连接、裂解、重组、合成、测序、突变检测、实时聚合酶链式反应、原位杂交一起使用，以及微阵列的使用。例如，对于通过核酸杂交原理检测样品中的单链核酸（即，mRNA、cDNA 或变性的双链 DNA），让化学连接至单链核酸的荧光性 N,N-二取代磺酰胺荧光染料与含有一种或多种单链核酸的样品接触并检测荧光性 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的荧光，其中荧光性 N,N-二取代磺酰胺荧光染料发出的荧光信号的存在或水平表明样品中核酸的存在或含量。

由 N,N-二取代磺酰胺荧光染料或含 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针或其衍生物产生的光信号也认为是本发明的一个方面，不管所述光信号是通过断层摄影、反射成像、平面成像、内窥镜成像、显微成像、手术护目镜或成像器成像、视频成像技术还是通过其他方法如显微术（包括活体内显微术和双光子显微术）收集，并且不管是定量还是定性使用。

本发明另一方面的特征在于试剂盒，其包含 N,N-二取代磺酰胺荧光染料或含 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针，并且任选地，包含使用该荧光染料或成像探针用于体内或体外成像方法的说明书。该试剂盒可任选包含有助于该荧光染料或成像探针用于所述公开方法的组分，例如缓冲剂和其他配制剂；备选地，该试剂盒可包含有助于施用成像探针给受试者的医疗器械。

本发明的 N,N-二取代磺酰胺荧光染料或含 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针以及药物组合物可经口、经肠胃外、通过吸入、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或通过植入型储库施用。术语“肠胃外施用”包括静脉内、肌内、皮下、动脉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、腹膜内、脑池内、肝内、病灶内、颅内和淋巴内注射或

输注技术。所述的 N,N-二取代磺酰胺荧光染料或含 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针也可以通过导管或通过针施用给组织。

在一个实施方案中,施用有效量(其为有效引起或增强荧光的量)的本发明化合物。在一个实施方案中,施用药 1 ng/kg 至约 100 mg/kg、约 100 ng/kg 至约 10 mg/kg、约 1 μ g/kg 至约 5 mg/kg、约 10 μ g/kg 至约 2 mg/kg、约 50 μ g/kg 至约 1 mg/kg 的本发明化合物。

优选的 N,N-二取代磺酰胺荧光染料或含 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的成像探针具有下列特性:(1)高的量子产率(例如,在含水介质中量子产量大于 5%);(2)窄的发射光谱(例如小于 75 nm;更优选小于 50 nm);(3)光谱分开的吸收和发射光谱(例如分开大于 20 nm;更优选大于 50 nm);(4)具有高的化学稳定性和光稳定性(例如在暴露于光后保持荧光特性);(5)在用于成像方案的剂量下对细胞或受试者是无毒或极小毒性的(例如通过 LD₅₀或刺激性试验或本领域已知的其他类似方法测量)和/或(6)具有商业生存力和大量(例如克和千克量)可称的生产。

本发明的化合物可具有一个或多个充分酸性的质子,其可与合适的有机或无机碱反应形成碱加成盐。碱加成盐包括源自无机碱如铵或碱或碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等和有机碱如醇盐、烷基酰胺、烷基和芳基胺等的那些。可用于制备本发明盐的这样的碱因此包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾等。

具有充分碱性的基团如胺的本发明化合物可与有机酸或无机酸反应以形成酸加成盐。通常用于由具有碱性基团的化合物形成酸加成盐的酸是无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等,以及有机酸例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、醋酸等。这种盐的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延

胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。

如在此使用的，术语“烷基”意指饱和的直链、支链或环状烃。当是直链或支链时，烷基通常为 C_1-C_{20} ，更典型为 C_1-C_{10} ；当是环状时，烷基通常为 C_3-C_{12} ，更典型为 C_3-C_7 。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基以及 1,1-二甲基乙基。

“脂族基团”是非芳香的，并且可任选含有一个或多个不饱和单元，例如双键和/或三键。脂族基团可以是直链或支链的并且通常含有 1-12 个碳原子，更典型含有 1-6 个碳原子，并且甚至更典型地含有 1-4 个碳原子。脂族基团中的一个或多个亚甲基基团可任选被 O、S 或 NH 替代。

如在此使用的，术语非芳香碳环或非芳香杂环（单独使用或用作更大部分的一部分）指含非芳香碳或杂原子的环，其可以是饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，具有 3-14 个原子包括单环和多环，其中碳环或杂环可稠合至一个或多个非芳香碳环或杂环或者一个或多个芳香（碳环或杂环）环。

如在此使用的，术语“烷氧基”由 $-OR^{**}$ 表示，其中 R^{**} 是如上定义的烷基。

如在此使用的，术语“羰基”由 $-C(=O)R^{**}$ 表示，其中 R^{**} 是如上定义的烷基。

术语“芳香基”包括芳香碳环和杂芳环。术语“芳香基”可以与术语“芳基”、“芳基环”、“芳香环”、“芳基基团”和“芳族基团”交换使用。

芳香碳环基团只具有碳环原子（通常 6-14 个）并包括单环芳香环（例如苯基）和稠合的多环芳香环体系，在所述多环芳香环中芳香碳环与一个或多个芳香环（芳香碳环或芳香杂环）稠合。实例包括 1-萘

基、2-萘基、1-萸基和2-萸基。还包括在如在此使用的术语“芳香碳环”范围内的是其中芳香环稠合至一个或多个非芳香环(碳环或杂环)的基团,例如茚满基、苯邻二甲酰亚胺基、萘嘧啶基(naphthimidyl)、菲啶基或四氢萘基中的基团。

单独使用或作为更大的部分如“杂芳烷基”中的一部分使用的术语“杂芳基”、“杂芳香的”、“杂芳环”、“杂芳基基团”和“杂芳香基团”指具有5-14个成员的杂芳香环基团,包括单环杂芳香环和其中单环芳香环稠合至一个或多个其它芳香环(碳环或杂环)的多环芳香环。杂芳基基团具有一个或多个环杂原子。杂芳基的实例包括2-咪喃基、3-咪喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、噁二唑基、噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、三唑基、四唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、呋唑基、苯并噻吩基、苯并咪喃基、吲哚基、喹啉基、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并咪唑基、异喹啉基和异吲哚基。还包括在如在此使用的术语“杂芳基”范围内的是其中芳香环稠合至一个或多个非芳香环(碳环或杂环)的基团。

单独使用或用作更大部分的一部分的术语“非芳香杂环基团”指具有3-14个成员的非芳香杂环基团,包括单环杂环和其中单环稠合至一个或多个其他非芳香碳环或杂环或者芳香环(碳环或杂环)的多环。杂环基团具有一个或多个环杂原子,并且可以是饱和的或含有一个或多个不饱和单元。杂环基团的实例包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢喹啉基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢咪喃基、噁唑烷基、噻唑烷基、二氧戊环基、二硫戊环基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、氮杂环庚烷基和氮杂环丁烷基。

术语“杂原子”意指氮、氧或硫并且包括任何氧化形式的氮和硫,以及任何碱性氮的季铵化形式。此外,术语“氮”包括杂芳基或非芳

香杂环基的可取代的氮。例如，在具有 0-3 个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和的环中，氮可以是 N（如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或 NRⁿ（如在 N-取代的吡咯烷基中），其中 Rⁿ是在含非芳香氮的杂环基团的环中的氮原子的合适取代基（如下定义的）。优选氮是未经取代的。

如在此定义的取代的芳基含有一个或多个可取代的环原子，例如碳或氮环原子。芳基或脂族基团的可取代的环碳原子上的合适取代基的实例包括卤素（例如-Br、Cl、I 和 F）、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、-NO₂、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、-CN、-NH₂、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(O)(C₁-C₄烷基)、-OC(O)(C₁-C₄烷基)、-OC(O)(芳基)、-OC(O)(取代的芳基)、-OC(O)(芳烷基)、-OC(O)(取代的芳烷基)、-NHC(O)H、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-C(O)N(C₁-C₄烷基)₂、-NHC(O)O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)N(C₁-C₄烷基)₂、-NH-C(=NH)NH₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₃烷基)、-SO₂N(C₁-C₃烷基)₂、NHSO₂H、NHSO₂(C₁-C₄烷基)和芳基。芳基上的优选取代基是如整个说明书中所定义的。

芳基可取代的环氮原子上的合适取代基的实例包括 C₁-C₄烷基、NH₂、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(O)(C₁-C₄烷基)、-CO₂R^{**}、-C(O)C(O)R^{**}、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₃烷基)、-SO₂N(C₁-C₃烷基)₂、NHSO₂H、NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-C(=S)NH₂、-C(=S)NH(C₁-C₄烷基)、-C(=S)N(C₁-C₄烷基)₂、-C(=NH)-N(H)₂、-C(=NH)-NH(C₁-C₄烷基)和 -C(=NH)-N(C₁-C₄烷基)₂。

如在此定义的取代的烷基、脂族基团、非芳香碳环或杂环基团含有一个或多个取代基。烷基的合适取代基的实例包括上面列出的用于芳基和脂族基团的可取代碳的那些取代基以及下列取代基：=O、=S、=NNHR^{**}、=NN(R^{**})₂、=NNHC(O)R^{**}、=NNHCO₂(烷基)、=NNHSO₂(烷基)、=NR^{**}、螺环烷基或稠合的环烷基基团。R^{**}每次出现都独立地是-H 或

C₁-C₆烷基、烷基、脂族基团、非芳香碳环或杂环基团上的优选取代基是如整个说明书中所定义的。

体外检测和用途

本发明的荧光染料和生物相容性荧光分子可以通过本领域技术人员体外检测，以评估它的生物学特征和性能特征。例如，生长于培养基中的不同类型的细胞可用于评估它们的生物学特征和性能特征。荧光染料和生物相容性荧光分子的摄取、标记、结合靶向或细胞定位可用本领域已知的技术如光谱法、荧光显微镜法和流式细胞术评估。例如，可以使本发明的荧光染料和生物相容性荧光分子与样品接触一段时间，然后洗涤以除去任何游离的或未结合分子。然后，可以用安装有合适滤光器的荧光显微镜观察该样品，所述滤光器与本发明荧光染料和生物相容性荧光分子的光学特性匹配。培养基中的细胞的荧光显微镜法也是一种用于确定在一个或多个亚细胞区室中是否发生了摄取和结合的便捷方法。也可以将组织、组织切片和其他类型的样品如细胞离心涂片样品以类似的方式用于评估所述分子的生物学特征和性能特征。还可以使用其他的荧光检测方法，包括但不限于流式细胞术、免疫测定法、杂交检测法和微阵列分析。

光学成像

可以将荧光、光学图像获取和图像处理的一般原理应用于本发明实践。关于光学成像技术的综述，参见，例如 Alfano 等，Ann. NY Acad. Sci. 820: 248-270, 1997。

可用于实践本发明的成像系统通常包括三个基本组件：(1) 用于荧光染料和生物相容性荧光分子激发的合适光源；(2) 用于分开或区分发射和用于激发的光的装置；以及 (3) 检测发射出的光信号的检测系统。

一般而言，光学检测系统可认为包括光采集/图像形成组件和光学检测/图像记录组件。尽管光学检测系统可以是一个整合了这两种组件的单个集成装置，但将分开讨论光采集/图像形成组件和光学检测/图像记录组件。

特别有用的光采集/图像形成组件是内窥镜。内窥镜装置和已经用于许多组织和器官的体内光学成像的技术可用于本发明实践，所述的组织和器官包括腹膜 (Gahlen 等, *J. Photochem. Photobiol. B* 52: 131-135, 1999)、卵巢癌 (Major 等, *Gynecol. Oncol.* 66: 122-132, 1997)、结肠和直肠 (Mycek 等, *Gastrointest Endosc.* 48: 390-394, 1998; 和 Stepp 等, *Endoscopy* 30: 379-386, 1998)、胆管 (Izuishi 等, *Hepatogastroenterology* 46: 804-807, 1999)、胃 (Abe 等, *Endoscopy* 32: 281-286, 2000)、膀胱 (Kriegmair 等, *Urol. Int.* 63: 27-31, 1999; 和 Riedl 等, *J. Endourol.* 13: 755-759, 1999)、肺 (Hirsch 等, *Clin Cancer Res* 7: 5-220, 2001)、脑 (Ward, *J. Laser Appl* 10: 224-228, 1998)、食道和头颈区。

可用于本发明的其他类型的光采集组件是基于导管的装置，包括纤维光学装置。这类装置尤其适用于血管内成像。参见，例如 Tearney 等, *Science* 276: 2037-2039, 1997; 和 *Circulation* 94: 3013, 1996。

而且，其他成像技术，包括相控阵技术 (Boas 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 4887-4891, 1994; Chance, *Ann. NY Acad. Sci.* 838: 29-45, 1998)、光学断层摄影术 (Cheng 等, *Optics Express* 3: 118-123, 1998; 和 Siegel 等, *Optics Express* 4: 287-298, 1999)、活体内显微术 (Dellian 等, *Br. J. Cancer* 82: 1513-1518, 2000; Monsky 等, *Cancer Res.* 59-4129-4135, 1999; 和 Fukumura 等, *Cell* 94: 715-725, 1998)、共聚焦成像术 (Korlach 等, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96: 8461-8466, 1999; Rajadhyaksha 等, *J. Invest. Dermatol.* 104: 946-952, 1995; 和 Gonzalez 等, *J. Med.* 30: 337-356, 1999) 和荧光分子断层摄影术 (FMT) (Nziachristos 等, *Nature Medicine* 5: 757-760, 2002; 美国专利 No. 6,615,063, PCT Application No. WO 03/102558 和 PCT US/03/07579) 可用于本发明实践，IVIS® 成像系统 (Xenogen, Alameda, CA)、Maestro (CRI, Woburn, MA)、SoftScan® 和 eXplore Optix™ (Advanced Research Technologies, Montreal, Canada) 系统都可用于本发明实践。

合适的光学检测/图像记录组件，例如电荷耦合器件（CCD）系统或照相胶片可用于本发明。光学检测/图像记录的选择将取决于包括使用的光采集/图像形成组件的类型在内的多种因素。选择适合的组件、将它们组装成光学成像系统和操作该系统是在本领域一般技术人员的能力范围之内。

诊断和疾病应用及方法

本发明的方法可用于测定许多标记，包括追踪荧光染料和生物相容性荧光分子随时间在受试者体内的定位或评估该分子随时间在受试者体内的代谢和/或排泄的变化或改变。该方法也可用于通过使由这种疗法调控的分子事件和生物途径成像来跟踪用于该疾病的疗法，包括但不限于测定效力、最佳时间选择、最佳剂量水平（包括用于个体患者或试验受试者的最佳剂量水平）和联合疗法的协同效应。

本发明还可用于帮助内科医师或外科医师鉴定和表征疾病如关节炎、癌以及尤其是结肠息肉或易损斑块的区域以区分患病的和正常的组织，例如如在脑手术中检测用普通手术显微镜很难检测到的肿瘤边缘，帮助指导治疗性介入或手术介入，例如通过确定病变是癌性的且应该切除还是非癌性的且可不予理睬，或者在将疾病手术分期中，例如手术中淋巴结分期、前哨淋巴结定位，或评估术中出血。

本发明的方法还可用于检测、表征和/或确定疾病尤其是早期疾病的定位、疾病或疾病相关病症的严重性、疾病的分期，以及监测和引导多种治疗性干预如手术操作，并且监测药物治疗法，包括基于细胞的治疗法。本发明的方法还可用于疾病或疾病病状的预后。所述疾病或疾病病状的实例包括炎症（例如，由关节炎，如类风湿性关节炎引起的炎症）、癌（例如，结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、皮肤癌、脑癌、胃肠癌、口腔癌、食管癌、骨癌）、心血管疾病（例如，动脉粥样硬化和血管的炎性疾病、局部缺血、中风、血栓形成）、皮肤病（例如，卡波济肉瘤、牛皮癣）、眼科病（例如，黄斑变性、糖尿病性视网膜病）、感染性疾病（例如，细菌、病毒、真菌和寄生虫感染，包括获得性免疫缺陷综合征）、免疫性疾病（例如，自身免疫性疾病、

淋巴瘤、多发性硬化症、类风湿性关节炎、糖尿病)、中枢神经系统疾病(例如,神经变性疾病如帕金森病或阿耳茨海默病)、遗传性疾病、代谢病、环境性疾病(例如铅、汞和放射性中毒、皮肤癌),以及骨相关疾病(例如,骨质疏松症、原发性和转移性骨肿瘤、骨关节炎)。本发明的方法因此可用于例如测定肿瘤细胞的存在和肿瘤细胞的位置、炎症的存在和位置(包括例如动脉粥样硬化或关节炎中活化的巨噬细胞的存在)、血管疾病的存在和位置,包括冠状动脉和外周动脉中有急性梗塞风险的区域(即,易损的斑块)、颈动脉中膨胀性动脉瘤、不稳定性斑块的区域和局部缺血区域。本发明的方法和化合物(组合物)还可用于鉴定和评估凋亡、坏死、缺氧和血管发生。

光学成像模式和测量技术包括但不限于荧光成像、内窥镜成像、荧光内窥镜成像、光学相干的断层摄影术、透射比成像、时间分辨透射比成像、共聚焦成像、非线性显微术、光声成像、声-光成像、光谱法、反射光谱法、活体内成像、双光子成像、干涉测定法、相干干涉测量法、扩散光断层摄影术和荧光分子断层摄影术,以及光散射、吸收、偏振、发光、荧光寿命、量子产率和猝灭的测量。

本发明的化合物(组合物)和方法可与其他成像组合物和方法联合使用。例如,本发明方法可与其他传统成像模式如X射线成像、计算机断层摄影术(CT)、正电子发射断层摄影术(PET)、单光子计算机断层摄影术(SPECT)和核磁共振成像(MRI)联合使用。例如,本发明的化合物(组合物)和方法可与CT和MR成像联合使用,以便例如通过共记录体层摄影图像和由另一种成像模式产生的图像的来同时获得解剖学和生物学信息。特别地,与MRI或CT组合是优选的,因为这些成像技术有高的空间分辨率。本发明的化合物(组合物)和方法也可与X-射线、CT、PET、SPECT组合使用,并且本发明的MR造影剂或荧光性硅纳米颗粒成像探针也可含有组分如碘、钆原子和放射性同位素,其可与光学成像组合用CT、PET、SPECT和MR成像模式检测。

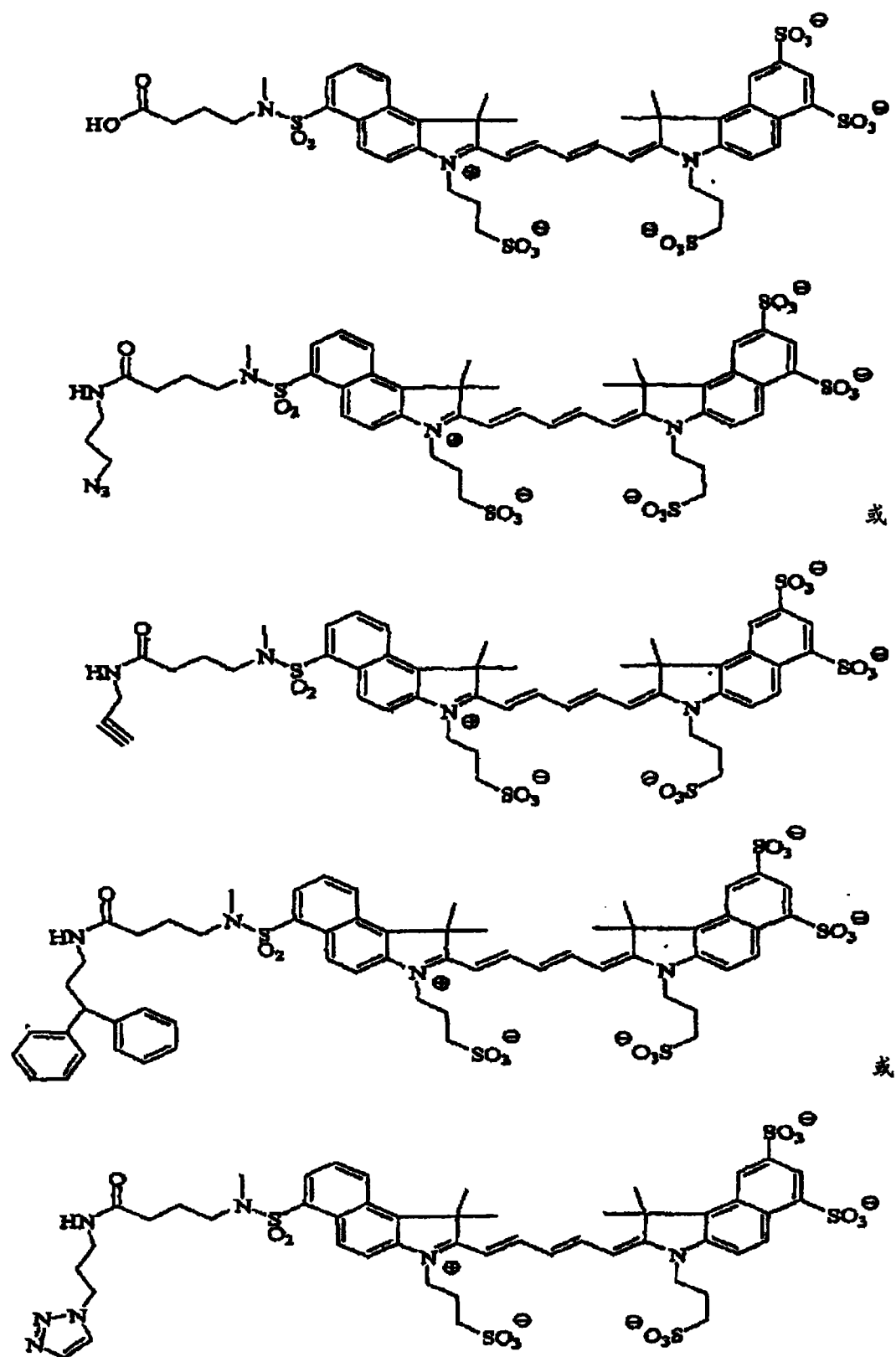
试剂盒

在此描述的化合物（组合物）可以包装成试剂盒，该试剂盒可任选包含关于在各个实例性应用中使用荧光染料或生物相容性荧光分子的说明书。非限制性实例包括这样一种试剂盒：其包含例如粉末或冻干形式的化合物（组合物）和使用说明书，该说明书包括用于体内和/或体外应用的重构、剂量信息和贮藏信息。试剂盒可任选包含化合物（组合物）的容器，所述化合物（组合物）是以可立即使用或者需要进一步与用于施用的溶液混合的液体形式。对于体内应用，试剂盒可以包含适用于特殊应用的剂量和形式的化合物（组合物），例如瓶装液体剂、局部用乳剂等。

试剂盒可以包含任选的有助于施用单位剂量给受试者的组件，例如用于重构粉末形式的管形瓶、注射用注射器、定制的 IV 递送系统、吸入器等。试剂盒可以在容器中提供，所述的容器具有适于用皮下针进行一次或多次穿刺，同时维持无菌完整性的密封盖（例如有皱褶的隔膜密封盖）。这种容器可以容纳单个或多个受试者剂量。另外，单位剂量试剂盒可包含有助于体内或体外检测化合物（组合物）的定制组件，例如专用内窥镜、滤光器。试剂盒还可以包含关于制备和施用化合物（组合物）的说明书。可以将试剂盒制成用于一位受试者的单次使用单位剂量、用于特殊受试者的多次使用的单位剂量；或者试剂盒可包含适合施用给多个受试者的多个剂量（“成批包装”）。可以将试剂盒的组件装在纸盒、泡眼包装物、瓶子、试管等中。

除非另外定义，这里使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域中的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与在此描述的那些相似或等价的方法和材料都可用于实践或试验本发明，但在下面描述了合适的方法和材料。在此提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都通过全文引入作为参考。此外，材料、方法和实例只是说明性的而无意于限制性。

在本发明的一些实施方案中，本发明的化合物不是：



实施例

下列非限制性实施例证实了 N,N-二取代磺酰胺荧光染料的合成。可用于制备本发明化合物的代表性材料和方法在下文中进一步描述。所有化学品和溶剂（试剂等级）都作为商业提供的使用，通常不需进一步纯化。通常使用的分析型和制备型 HPLC 方法是：

A 柱：Agilent Zorbax 80Å, Extend C 18, 4.6 x 250mm (5 μm)。

流动相：乙腈，25 mM 醋酸三乙铵。

B 柱：Varian Dynamax, 100 Å, C 18, 41.4 x 250mm。

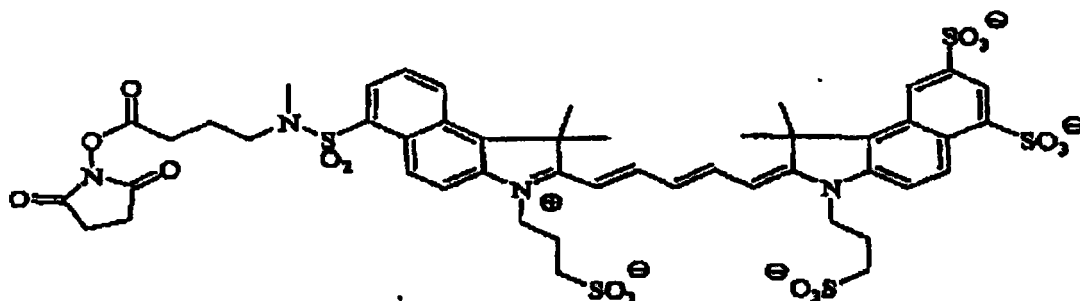
流动相：乙腈，25 mM 醋酸三乙铵。

C 柱：Phenomenex Jupiter, 300 Å, C18。

流动相：乙腈，25 mM 醋酸三乙铵。

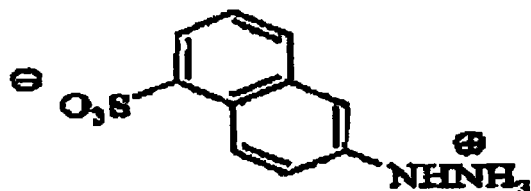
实施例 1

样品 1 的合成



化合物 A

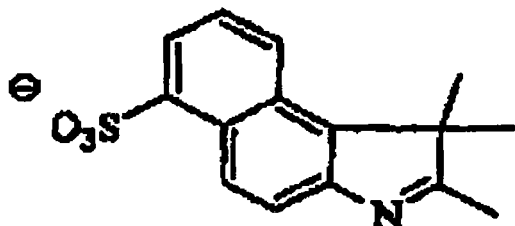
A 部分. 6-胍基-1-萘磺酸盐 I 的制备



将 6-氨基-1-萘磺酸盐 (10 g, 45 mmol) (TCI)、氢氧化钠 (1.8 g, 45 mmol) (Mallinckrodt) 和亚硝酸钠 (3.7 g, 54 mmol) (Aldrich) 合并于 50 mL 水中，并将其搅拌以获得澄清的褐色溶液。将该溶液冷却至 0 °C 并在 15 分钟内滴加入至在冰/盐浴中冷却至 < 0 °C 的 50 mL 浓

盐酸和 30 g 冰中。将氯化亚锡 (18.7 g, 99 mmol, Aldrich) 溶解于 50 mL 的 6M 盐酸中, 将其冷却至 0 °C 并在 15 分钟内伴随搅拌滴加入至上述反应混合物中。将得到的混悬液在 0 °C 下搅拌 1 小时。过滤出黄色沉淀物并用蒸馏水、甲醇、异丙醇且最后用乙醚洗涤以收获 9 g 期望的胍 (84 %)。

B 部分. 2, 3, 3-三甲基苯并吡啶-7-磺酸盐 II 的制备



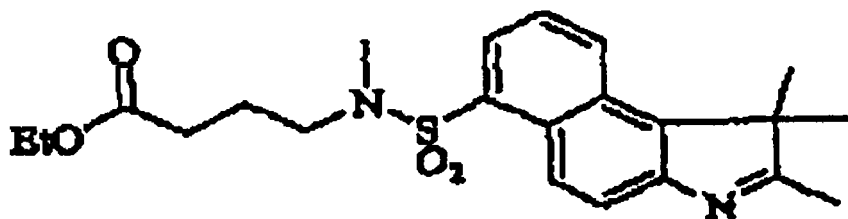
将 6-胍基-1-萘磺酸盐 (5 g, 21 mmol)、异丙甲基酮 (8.1 g, 93 mmol, Aldrich) 和醋酸钾 (6 g, 61 mmol) 合并于具有搅动棒的 100 mL 高压容器中的 70 mL 冰醋酸中。将该容器密封并加热至 145 °C 22 小时。将浆液倾注入乙醚中并借助于加热和超声处理将沉淀物溶解于乙醇中, 然后过滤。蒸发滤出液而获得标题化合物的黄色吸湿性固体。

C 部分. 乙基-4-(甲基氨基)丁酸酯盐酸盐 III 的制备



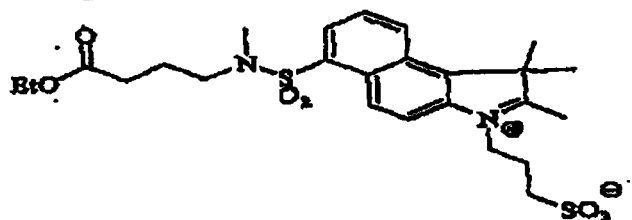
将 4-(甲基氨基)丁酸盐盐酸盐 (7.5 g, 49 mmol, Aldrich) 溶解于 75 mL 无水乙醇中, 并加入乙醚中的 4 mL 2.0 M HCl (Aldrich)。将一旦加热至 70 °C 就会变澄清的该溶液回流 20 小时。在真空中除去溶剂, 得到定量产率的白色固体状盐酸盐。¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.47 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J=5.7 Hz, 3H), 3.00 (宽峰 m, 2H), 4.07 (q, J=7.2 Hz, 2H), 9.50 (宽峰 s, 2H)。

D 部分. 2, 3, 3-三甲基苯并吡啶-6-[N-甲基-N-(乙基-4-丁酸根合)]磺酰胺 IV 的制备



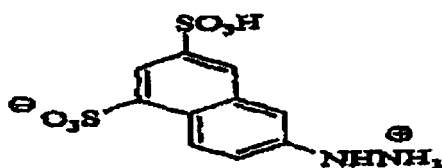
将 2,3,3-三甲基苯并咪唑-6-磺酸钾盐 (3 g, 9.2 mmol) 置于 50 mL 无水乙腈中。缓慢加入五氯化磷 (4 g, 19 mmol, Aldrich), 并将该混合物回流 1 小时得到具有米色固体的红色溶液。将该红色溶液过滤并通过在减压下蒸发来使溶剂减少至 10 mL。将该溶液倾注入 200 mL 乙醚中并通过过滤收集红色固体沉淀物。将该固体再溶解于乙腈中并加入乙基-4-(甲基氨基)丁酸酯盐酸盐 (2 g, 11 mmol), 之后加入三乙胺 (1.1 g, 11 mmol)。将该溶液过滤、蒸发至干燥, 并通过急骤色谱法在硅胶 60 上用含 0.5 % 三乙胺的二氯甲烷洗脱纯化。

E 部分. 2,3,3-三甲基-1-(磺酸根合丙基)-苯并咪唑鎓-6-[N-甲基-N-(乙基-4-丁酸根合)] 磺酰胺 V 的制备



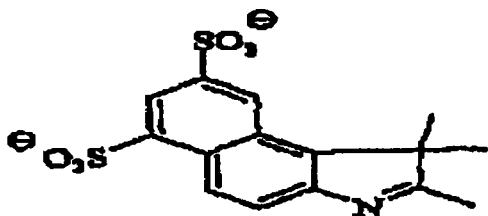
将 2,3,3-三甲基-6-[N-甲基-N-(乙基-4-丁酸根合)]磺酰胺 (250 mg, 0.6 mmol) 和 1,3-丙磺酸内酯 (140 mg, 1.15 mmol, Aldrich) 溶解于 2 mL 的邻二氯苯中。将该溶液在 120 °C 下于密封试管中加热 16 小时。让该溶液冷却至室温, 然后加入 40 mL 乙醚。过滤出紫色固体, 将其用三份 25 mL 的乙醚冲洗并在真空中干燥。得到 260 mg 暗紫色的吸湿性粉末 (80%)。MALDI-TOF-MS m/e $[M]^+$ $C_{25}H_{35}N_2O_7S_2^+$ 计算值为 539.19, 实测值 539.19。

F 部分. 6-胍基-1,3-萘二磺酸盐 VI 的制备



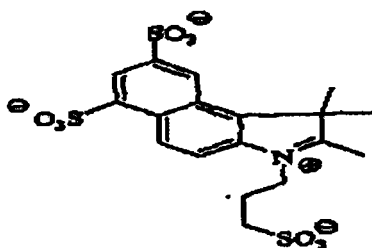
将 6-氨基-1,3-萘二磺酸二钠盐 (10 g, 29 mmol) (TCI) 溶解于 30 mL 水中并加入至 50 mL 水和 15 mL 的浓盐酸中。将浆液在冰/丙酮浴中冷却至 $<0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 并在 10 分钟内将亚硝酸钠 (2.2 g, 32 mmol, Aldrich) 滴加入 40 mL 冷水中。将氯化亚锡 (11 g, 58 mmol) (Aldrich) 溶解于 30 mL 水和 6 mL 浓盐酸中, 在 10 分钟内将其冷却至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 并加入上述反应混合物中 10 分钟。搅拌得到的溶液并在 3 小时内使其升温至室温, 得到澄清的褐色溶液。将该溶液通过旋转蒸发减少体积并通过加入异丙醇沉淀出产物。将该产物过滤、用异丙醇洗涤并在真空中干燥。

G 部分. 2,3,3-三甲基苯并吡啶-5,7-二磺酸盐 VII 的制备



将 6-胍基-1,3-萘二磺酸盐 (10 g, 25 mmol)、异丙甲基酮 (12 g, 140 mmol, Aldrich) 和醋酸钾 (6 g, 61 mmol) 合并于有搅动棒的 100 mL 高压容器中的 75 mL 冰醋酸中。将该容器密封并加热至 $145\text{ }^{\circ}\text{C}$ 22 小时。冷却该溶液并通过旋转蒸发去除醋酸。将残留物溶解于甲醇中并过滤。然后用异丙醇从甲醇滤出液中沉淀出产物并将其过滤、用异丙醇和乙醚洗涤并在真空中干燥。

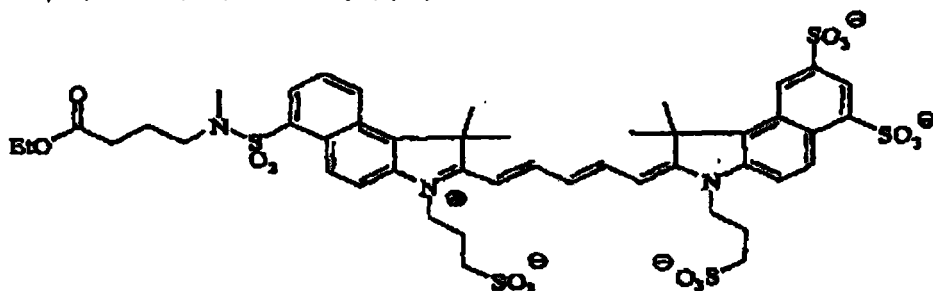
H 部分. 2,3,3-三甲基-1-(3-磺酸根合丙基)苯并吡啶鎓-5,7-二磺酸盐 VIII 的制备



将 2,3,3-三甲基苯并吡啶-6,8-二磺酸盐 (2.2 g, 5 mmol) 溶解于 50 mL 无水 DMF 中, 得到澄清的橙色溶液。加入 1,3-丙磺酸内酯 (2.8 g, 23 mmol, Aldrich) 并将该溶液在密封管中加热至 $145\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 小时, 颜色变成暗紫色。将溶液冷却并倾注入 150 mL 的 2-丙醇中。将该混合

物离心并倾析出上清液。将固体产物在过滤器上用三个 50 mL 部分的 2-丙醇，之后用 50 mL 的乙醚洗涤并在真空中干燥，得到 2.5 g 暗紫色固体 (90%)。MALDI-TOF-MS m/e $[M] + C_{18}H_{22}NO_9S_3^+$ 计算值为 492.05，实测值 492.05。

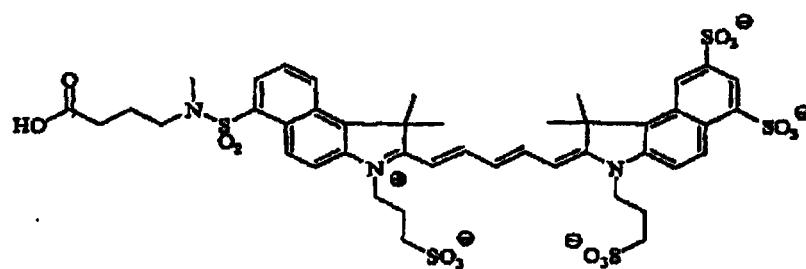
I 部分. 化合物 IX 的制备



将三磺化的苯并吡啶铜 VIII (250 mg, 0.44 mmol) 溶解于 5 mL 冰醋酸和 2 mL 乙酸酐中。加入盐酸丙二醛酞苯胺 (112 mg, 0.43 mmol) (TCI) 并将该溶液在密封管中加热至 120 °C 2 小时。冷却该溶液并加入 25 mL 乙酸乙酯使产物沉淀。将该混合物离心并倾析出乙酸乙酯，并且用 25 mL 乙酸乙酯洗涤固体物质。将该固体物质溶解于 6 mL 冰醋酸和 2 mL 的乙酸酐中。将磺酞胺苯并吡啶铜 V (235 mg, 0.44 mmol) 与 300 mg 醋酸钾一同加入并将溶液在密封管中加热至 125 °C 18 小时。冷却该溶液，并加入 25 mL 乙酸乙酯使产物沉淀。将该混合物离心并倾析出乙酸乙酯，并且用 25 mL 乙酸乙酯，之后用 25 mL 乙腈洗涤固体物质。通过 HPLC 纯化产物，得到 67 mg 纯的乙酯染料 (13%)。

MALDI-TOF-MS m/e $[M] + C_{46}H_{56}N_3O_{16}S_5^+$ 计算值为 1066.23，得出 1066.18。 $\lambda_{max}(H_2O) = 673$ nm。

J 部分. 化合物 X 的制备



将化合物 IX (65 mg, 0.048 mmol) 溶解于 5 mL 0.4 M 的 NaOH 中并在 20 °C 下搅拌 1 小时，通过 HPLC 定量转化成游离酸。将该溶液用 1 M HCl 酸化至 pH ~ 3，将其脱盐并冷冻干燥以产生期望的产物 X。

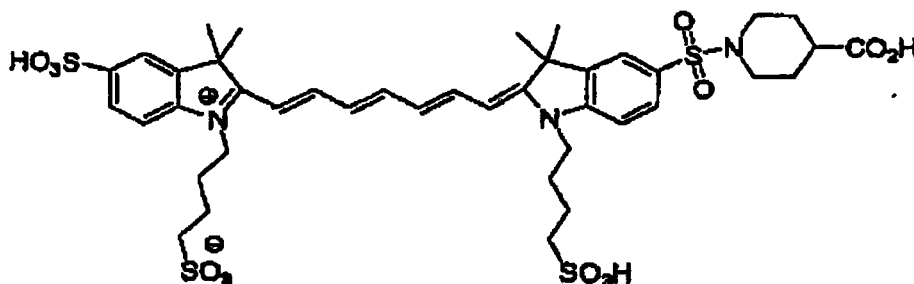
MALDI-TOF-MS m/e [M]⁺ C₄₄H₅₂N₃O₁₆S₅⁺ 计算值为 1038.20, 实测值 1038.21. $\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O}) = 673 \text{ nm}$.

K 部分. 样品 1 的制备

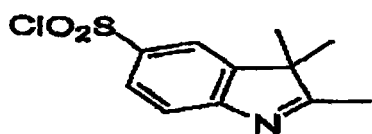
将化合物 X (21 mg, 0.019 mmol) 溶解于 1.5 mL 无水 DMF 中。将二琥珀酰亚胺基碳酸酯 (37 mg, 0.14 mmol) (Aldrich) 与 4-二甲基氨基吡啶 (2.5 mg, 0.02 mmol) (Aldrich) 一同加入。将该溶液伴随搅拌地加热至 60-65 °C 1 小时。将该活性酯用 20 mL 乙酸乙酯沉淀并通过离心分离。将该深蓝色固体用 4 份 20 mL 的乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥以获得标题化合物 (化合物 A)。MALDI-TOF-MS m/e [M]⁺ C₄₈H₅₅N₄O₁₈S₅⁺ 计算值为 1135.21, 实测值 1135.19. $\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O}) = 673 \text{ nm}$.

实施例 2

样品 2 的合成

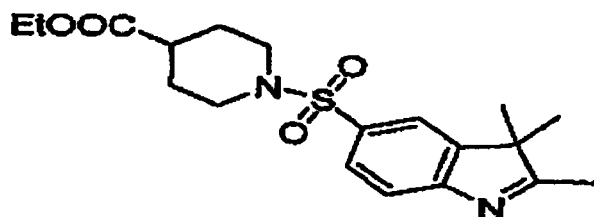


A 部分. 2, 3, 3-三甲基吲哚 5-磺酰氯 (XI) 的制备



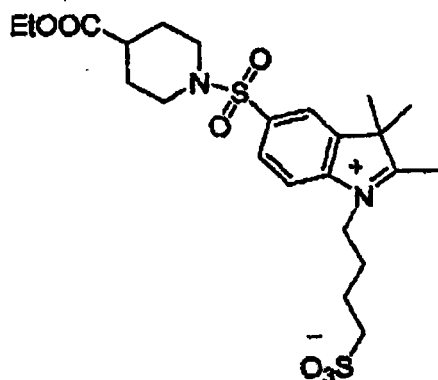
将可商业获得的 5-磺-2, 3, 3-三甲基吲哚(indolinine)K 盐 (5.45 g, 19.6 mmol) 在氮气氛下加入至安装有空气冷凝器的圆底烧瓶中的五氯化磷 (PCl₅, 6.12 g, 29.42 mmol, 1.5 当量) 和 POCl₃ (3 mL) 混合物中, 并将其在 120 °C 下剧烈搅拌 45 分钟。将内含物冷却至室温, 加入二氯甲烷并用乙醚中的 25% 己烷使磺酰氯沉淀, 并且将其在氮气氛下过滤。重复一次, 并用己烷中的 10% 乙酸乙酯洗涤。将固体物质转移至 RBF 中并将其在真空下干燥 30 分钟, 将得到的粉末 (XI) 直接用于进一步的反应 (3.2 g, 53% 的产率)。

B 部分. 化合物 XII 的制备



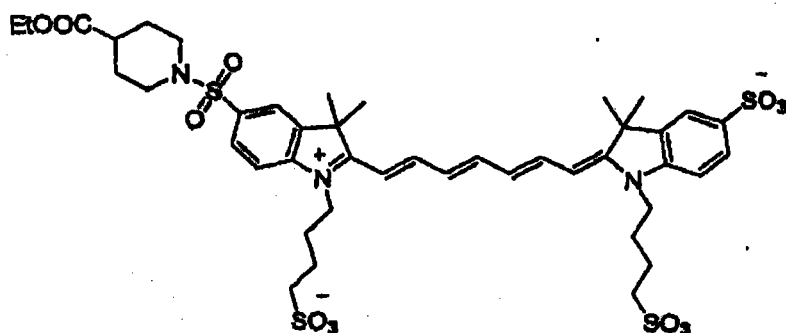
将 2.22 g 磺酰氯 XI 溶解于 25 mL 乙腈中并冷却至 0 °C。将 1.35 g 六氢异烟酸乙酯 (8.6 mmol) 溶解于 5 mL 的乙腈中，并在 2 分钟内滴加入 3 mL 三乙胺。暗褐色溶液开始变成黄色并随后便成橙色。在 0 °C 下搅拌 30 分钟后，将反应混合物升温至室温。通过 TLC (硅胶，二氯甲烷中的 5 % 乙腈) 观察到反应的完成。通过旋转蒸发去除溶剂。将浓缩的粗产物在硅胶上进行色谱法并用乙腈-二氯甲烷混合物 (10 % 至 50 % 的梯度) 纯化。得出 1.2 g 黄色干燥固体物质 (XII) 的产率为 43 %。IR (酯为 1728 cm^{-1})。

C 部分. 化合物 XIII 的制备



将 1.2 g 从上面获得的磺酰胺 XII (MW 395.2, 3.06 mmol) 在 20 mL 的 1,2-二氯苯中与 2 mL 的 1,4-丁磺酸内酯 (20 mmol) 反应，并在 125 °C 下加热过夜 (16 小时)。用乙醚沉淀该粘稠溶液并用具有 10 % 乙酸乙酯的己烷洗涤得到 300 mg 期望的季铵盐 XIII 的暗褐色粉末 (产率为 20 %)。

D 部分. 化合物 XIV 的制备



将 0.1 g 2,3,3-三甲基-1-(3-磺酸根合丁基)-吡啶鎓-5-磺酸盐 (0.25 mmol) 在 110 °C 下与 10 mL 乙酸酐中的 0.072 g N-[5-(苯氨基)-2,4-亚戊二烯基]苯胺一盐酸盐 (MW 284.8, 0.25 mmol) 一同加热 1 小时。将该内含物搅拌冷却至 0 °C。加入 0.133 g (0.25 mmol) 季铵盐 XIII, 随后加入 0.082 g 醋酸钠 (1 mmol, 4 当量)。在 0 °C 下搅拌 10 分钟后, 用 15 分钟将烧瓶升温至室温, 然后用 30 分钟逐渐加热达到 65 °C。在 65 °C 下继续加热 7 小时。用 HPLC 监测反应进程, 其显示所有这三种期望染料产物的存在, 并且期望的不对称染料相当大的量 (约 55 %) 存在。将该反应混合物与乙醚混合, 其与醋酸钠一起使染料沉淀。在沙芯漏斗 (中等孔径) 上过滤收集残余物, 将其用乙醚仔细洗涤, 干燥并溶解于水中, 将其在制备型 RPC 18 HPLC 柱上纯化。收集与上述三种染料对应的所有级分, 将其在真空离心蒸发浓缩器 (speed vac) 上蒸发溶剂并干燥。每种级分用 MALDI 鉴定。MALDI-TOF-MS m/e $[M+1]^+$ $C_{43}H_{57}N_3O_{13}S_4^+$ 计算值为 952.18, 实测值 952.26, $\lambda_{max}(H_2O) = 758$ nm。期望的不对称染料 XIV 以 42 % 的产率 (0.1 g) 获得。

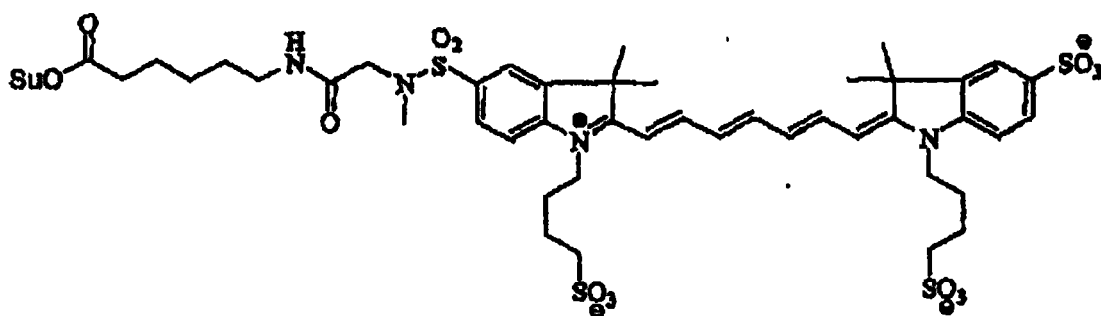
E 部分. 样品 2 的制备

将 0.05 g 化合物 XIV (乙酯) 溶解于 20 mL 玻璃管形瓶中的 1 mL 水中, 并将其搅拌冷却至 0 °C。滴加入 100 μ L 2M 的氢氧化钠溶液并在 0 °C 下继续搅拌 1 小时。HPLC 显示乙酯完全水解成羧酸。将该水溶液用 5 M 盐酸 (100 μ L) 中和并随后将其在真空离心蒸发浓缩器上干

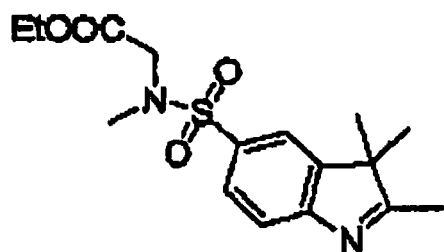
燥。将得到的化合物未经进一步纯化就用于下一步骤激活，其在 65℃ 下用 DMF 中的二琥珀酰亚胺基碳酸酯和 DMAP 进行 30 分钟。λ_{max}(H₂O) = 748 nm。

实施例 3

样品 3 的合成

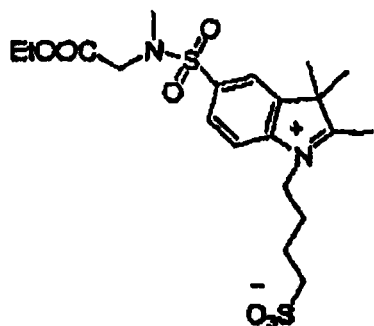


A 部分. 化合物 XV 的制备



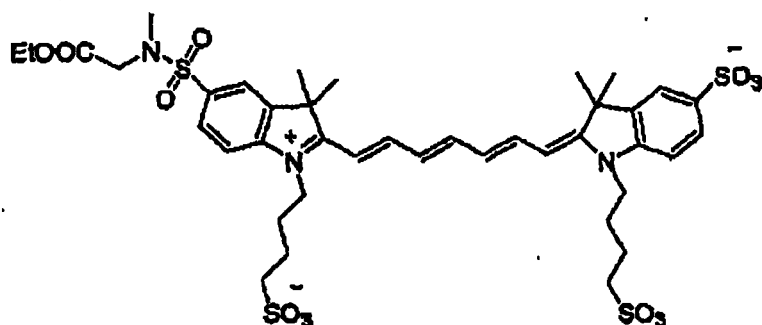
将如上获得的 3.0 g 2,3,3-三甲基吲哚 5-磺酰氯 (9.65 mmol) 溶解于 25 mL 无水乙腈中并将其冷却至 0℃。在 2 分钟内滴加溶解于 5 mL 的乙腈和 3 mL 三乙胺中的 1.86 g (N-甲基)甘氨酸乙酯 (12.11 mmol)。暗褐色溶液开始变成黄色并随后变为橙色。在 0℃ 下搅拌 3 小时后，将反应混合物升温至室温。通过 TLC (硅胶，二氯甲烷中 19% 的乙腈和 1% 的三乙胺) 显示反应的完成。通过旋转蒸发去除溶剂。将浓缩的粗产物在硅胶上进行色谱分析并用乙腈-二氯甲烷混合物 (10% 至 50% 的梯度) 洗脱。得到 1.7 g 黄色物质，产率为 50%。IR (酯为 1732 cm⁻¹)。

B 部分. 化合物 XVI 的制备



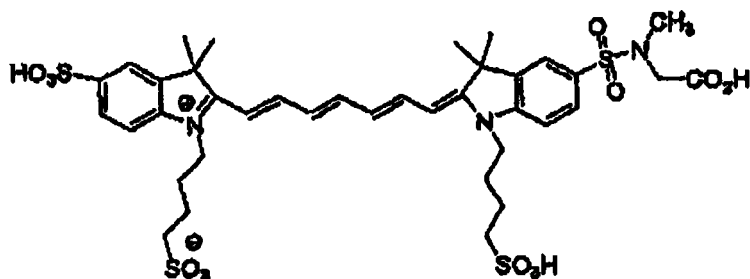
将 1.7 g 从上面获得的磺酰胺 XV (5 mmol) 在 20 mL 的 1,2-二氯苯中与 2 mL 的 1,4-丁磺酸内酯 (20 mmol) 反应, 并在 125 °C 下加热过夜 (16 小时)。用乙醚沉淀该粘稠溶液并用己烷和丙酮的混合物洗涤得到 1.5 g 期望的季铵盐暗褐色粉末 (产率为 63%)。

C 部分. 化合物 XVII 的制备



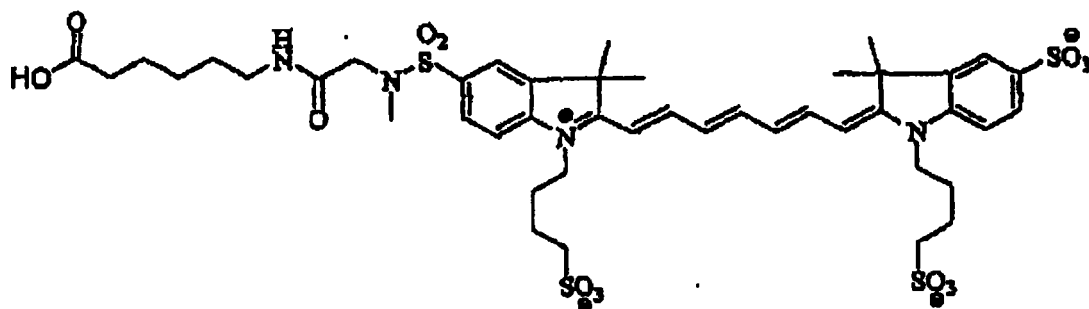
将 0.22 g 化合物 XVI (0.55 mmol) 在 110 °C 下与 10 mL 乙酸酐中的 0.157 g N-[5-(苯基氨基)-2,4-亚戊二烯基]苯胺一盐酸盐 (0.55 mmol) 一起加热一个半小时。将该内容物搅拌冷却至 0 °C 并加入 0.261 g (0.55 mmol) 季铵盐 1-(δ -磺酸根合丁基)-2,3,3-三甲基假吲哚-5-磺酸钾, 随后加入 0.1 g 醋酸钠 (1.22 mmol, 2.2 当量)。在 0 °C 下搅拌 20 分钟后, 用 15 分钟将烧瓶升温至室温, 然后在 45 分钟内逐渐加热至 70 °C。在 70 °C 下继续加热 4 小时。通过 HPLC 跟踪反应进展, 其显示全部三种期望的染料产物, 期望的不对称染料具有相当大的量 (约 50%)。将反应混合物与乙醚混合, 其与醋酸钠一起使染料沉淀。在沙芯漏斗 (中等孔径) 上过滤收集剩余物, 将其用乙醚充分洗涤, 并干燥有机溶剂。将粗染料溶解于水中, 通过 0.2 μ m 过滤器过滤并随后在制备 RPC 18 HPLC 柱上纯化, 将其在真空离心蒸发浓缩器上蒸发溶剂并干燥得到 XVII (43%)。MALDI-TOF-MS m/e $[M+1]^+$ $C_{40}H_{53}N_3O_{13}S_4^+$ 计算值为 912.12, 实测值 912.22。

D 部分. 化合物 XVIII 的制备



将 0.22 g 化合物 XVII 溶解于圆底烧瓶中的 10 mL 水中，并将其搅拌冷却至 0 °C。滴加入 0.5 mL 2M 的氢氧化钠溶液并在 0 °C 下继续搅拌 1 小时。HPLC 显示 >98 % 的乙酯完成水解成羧酸。将该水溶液用 5 M 盐酸 (0.25 mL) 中和并随后将其在真空离心蒸发浓缩器上干燥。将得到的化合物未经进一步纯化就用于下一步骤激活。通过质谱分析确认同一性 (产率 0.19 g, 90 %)。

E 部分. 化合物 XIX 的制备



将 150 mg XVIII (0.160 mmol) 在室温下与 1 mL 无水 DMF 中的 206 mg DCC (1 mmol) 和 138 mg N-羧基琥珀酰亚胺 (1.2 mmol) 反应 16 小时。离心二环己基脲沉淀物并收集 DMF 中的中间产物。MALDI-TOF-MS m/e $[M]^+ C_{42}H_{50}N_4Na_2O_{15}S_4^+$ 计算值为 1025.10, 实测值 1025.27。

然后将该中间产物加入至冷却至 0 °C 的 6-氨基己酸的水溶液 (210 mg, 1.6 mmol, 在 2 mL 水中) 中，同时搅拌。耦合进程通过 RP HPLC 监测。将含水 DMF 溶液通过旋转蒸发浓缩并随后通过制备型 HPLC 纯化而产生化合物 XIX。

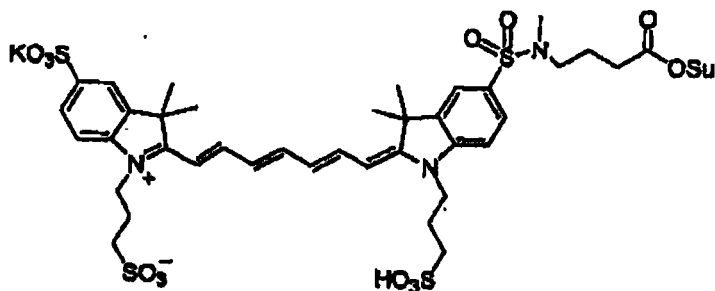
通过质谱分析表征纯化的产物 (产率 110 mg, 69 %)。

F 部分. 样品 3 的制备

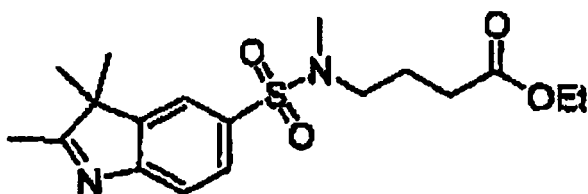
通过在 65 °C 下加热具有 DSC 和 DMAP 的无水 DMF 中的染料溶液 90 分钟来活化化合物 XIX 而产生标题化合物。

实施例 4

样品 4 的合成

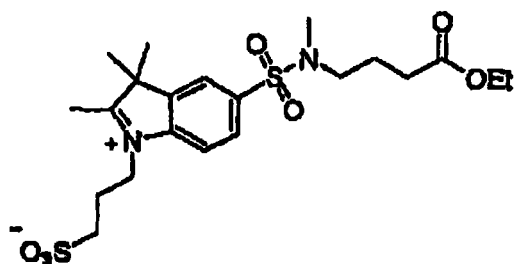


A 部分. 5-(SO₂-NMe-CH₂CH₂CH₂CO₂Et)-2,3,3-三甲基-(3H)-吲哚 (XX) 的制备



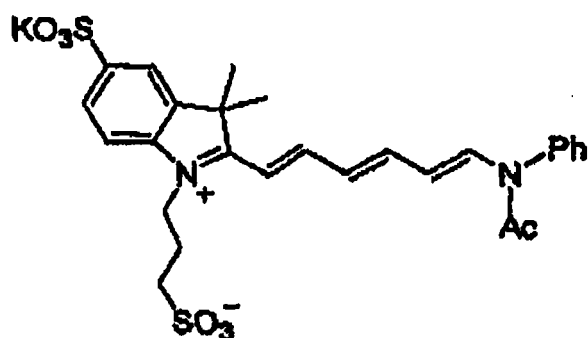
在干燥的氮气流下, 将 1.2 g 磺酰氯 XI (4.0 mmol) 加入至干燥的 100 mL 圆底烧瓶中, 随后加入 25 mL 无水乙腈, 并将该溶液在冰浴中冷却。将 N-甲基丁酸乙酯的盐酸盐 (1.5 g, 8.1 mmol) 溶解于 25 mL 无水乙腈中并加入 1.2 mL 三乙胺 (8.9 mmol) 而使其转化成相应的游离碱。冷却该溶液, 一旦季铵盐沉淀, 就将该溶液倾注入均压添加漏斗中。在 0 °C 下在 30 分钟期间伴随激烈搅拌滴加入胺。一旦加入完成, 去除冰浴, 并让该反应在室温下继续进行 1 小时。在减压下通过旋转蒸发除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化。硅石柱用二氯甲烷中的 1% 的三乙胺和 20% 的乙腈并逐渐变成 30% 的乙腈制备。在蒸发洗脱剂后获得 660 mg 磺酰胺 XX (1.7 mmol, 42%) 的橙色油状产物。随后将该磺酰胺在真空干燥器中干燥过夜, 该真空干燥器连通氢氧化钾以确保假吲哚保持其游离碱形式。MALDI-TOF m/z (强度): 367.0837 (100%)。

B 部分. 1-(γ-磺酸根合丙基)-5-(SO₂-NMe-CH₂CH₂CH₂CO₂Et)-2,3,3-三甲基-(3H)-吲哚 (XXI) 的制备



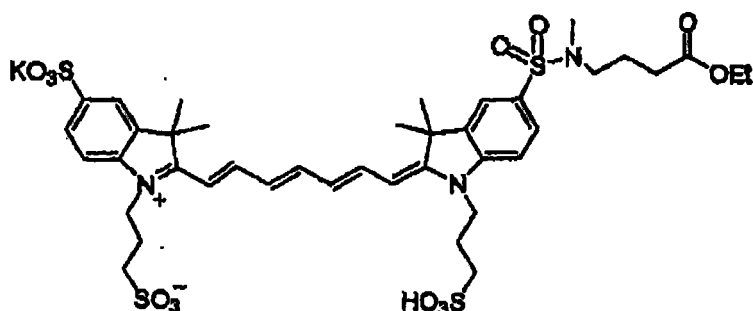
将磺酰胺 XX (660 mg, 1.8 mmol) 溶解于 5 mL 的 1,2-二氯苯中, 并将其转移至 100 mL 的压力管中。在加入 157 μ l 1,3-丙磺酸内酯 (1.82 mmol) 后, 将反应容器用干燥的氮气吹洗、密封并置于 130 $^{\circ}$ C 的油浴中。在 8 小时后停止加热。将油状紫色固体与 5 mL 丙酮, 之后与 75 mL 乙醚进行超声处理直到该固体作为细粉沉淀。将该紫色固体过滤并在减压下干燥以产生 XXI。MALDI-TOF m/z (强度): 489.1463 (100%)。

C 部分. 化合物 XXII 的制备



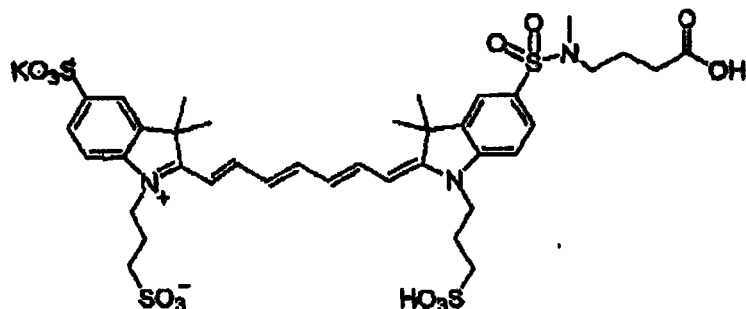
向 100 mL 压力管中装填 520 mg 季铵化的假卟啉 (1.3 mmol) 和 370 mg N-[5-(苯基氨基)-2,4-亚戊二烯基]苯胺一氢氧化物 (1.3 mmol)。该试剂在搅拌加入 3 mL 乙酸和 3 mL 乙酸酐后溶解。将该压力管用干燥的氮气冲洗、密封并在 110 $^{\circ}$ C 下加热 3 小时。在冷却至室温后, 加入 50 mL 乙醚使产物沉淀, 产量为 740 mg。

D 部分. 乙酯 (XXIII) 的制备



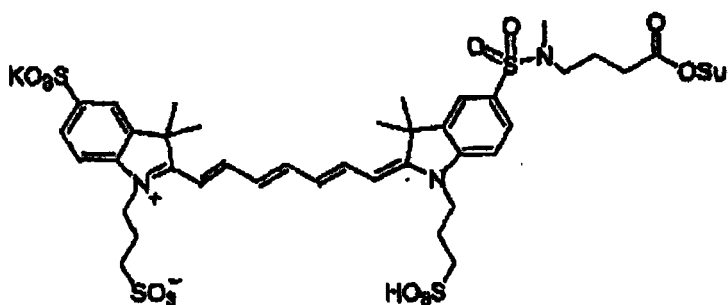
向 100 mL 2-颈圆底烧瓶中装填 3 mL 乙酸和 3 mL 乙酸酐，之后装填 500 mg XXI (1.0 mmol)。将温度维持在 75 °C 并将 560 mg XXII (1.0 mmol) 在 2 小时内以四等份加入。在第一次加入后，加入 200 mg 醋酸钠 (2.4 mmol)。6 小时后，将染料在乙醚中沉淀、过滤并在减压下干燥。用 HPLC 分离期望的产物。

E 部分. 化合物 XXIV 的制备



将 XXIII (125 μmol) 的水溶液的体积用水加至 25 mL 并将其在冰浴中冷却。冷却后，激烈搅拌加入 6.2 mL 1N 氢氧化钠水溶液。除去冰浴并且让反应在室温下继续进行 1 小时，之后在 4 °C 下存储过夜。将该反应物在 0 °C 下用 1 N 盐酸中和至 pH 7.0。减少溶剂并将该反应物在 C18 柱上脱盐。将相对纯的产物用制备型 HPLC 再次纯化。在除去洗脱剂后，将产物 XXIV 溶解于无水乙腈中、在乙醚中沉淀、过滤并在真空中干燥以收获 179 mg 蓝色固体物质。MALDI-TOF m/z (强度): 884.2034 (100 %).

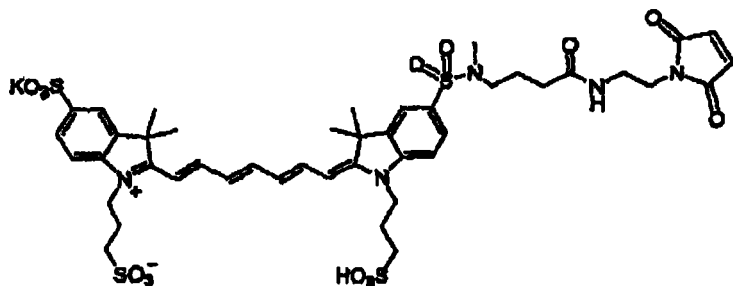
F 部分. 样品 4 的制备



将羧酸 XXIV (10.7 mg, 12.2 μmol) 溶解于 1 mL 无水二甲基甲酰胺中，之后溶解 4.6 mg 二琥珀酰亚胺基碳酸酯 (18 μmol) 和 2.2 mg 二甲氨基吡啶 (18 μmol)。将反应在 60 °C 下加热 40 分钟。在冷却至室温后，在乙醚中沉淀活化酯并在 0.22 μm 过滤器上回收。

实施例 5

样品 5 的合成



将 1.4 mg 马来酰亚胺 N-乙胺三氟乙酸盐 (7.2 μmol) 和 3.8 μL 二异丙基乙胺 (22 μmol) 依次加至 1 mL 无水二甲基甲酰胺中。将该溶液直接加至含有 1.0 mg 无水琥珀酸亚胺酯 (1.0 μmol) 的管形瓶中。将该管形瓶密封并在室温下于黑暗中旋转过夜。HPLC 方法 A: 8.235 分钟 (750nm)。用制备型 HPLC 分离期望的化合物。MALDI-TOF m/z (强度): 1006.3552 (55%)。

实施例 6

细胞标记

将小鼠脾细胞制备成单细胞悬液，并且通过流过去除 B 细胞和巨噬细胞的柱 (R&D Kit, 小鼠 T 细胞富集柱, MTCC500) 而富集脾细胞制备物中的 T 细胞亚群。将 T 细胞离心以产生 10^7 个细胞的细胞沉淀颗粒。去除细胞沉淀颗粒中的上清液，并且加入 100 μl 的 10 mg/ml 化合物 A 溶液。将细胞在室温下孵育 5 分钟，之后进行 2 轮离心和再悬浮于生理缓冲液中以洗掉未结合的化合物 A。通过荧光显微术评估细胞。

实施例 7

细胞标记和体内成像

将小鼠 4T1 乳腺癌细胞离心以产生 10^7 个细胞的细胞沉淀颗粒。去除细胞沉淀颗粒中的上清液，并且加入 100 μl 中的 10 mg/ml 化合物 A 溶液。将细胞在室温下孵育 5 分钟，之后进行 2 轮离心和再悬浮

于生理缓冲液中以洗掉未结合的化合物 A。通过荧光显微术评估细胞。将该细胞以每只小鼠 5×10^5 个细胞静脉内注入小鼠中，并且在注射后立即以及在注射后 24 小时通过荧光分子断层摄影术使活小鼠成像。由于 4T1 细胞主要转移至肺，所以定量肺部荧光。

实施例 8

将化合物 A 的溶液在碱性条件下化学连接至含 Arg-Gly-Asp 的肽上，以产生生物相容性荧光分子用于体内光学成像。从 ATCC(Manassas, VA) 获得肿瘤细胞系 HT-29 (人结肠癌/HTB-38)。在含 5 % CO₂ 的潮湿气氛中，让 HT-29 细胞于 37 °C 下在补充有 10 % FBS 的 McCoy's 中生长。将成指数生长的细胞进行胰蛋白酶处理并以 3×10^7 细胞/ml 的浓度再悬浮于汉克 (Hank) 平衡盐液中。将 3×10^6 HT-29 细胞从两侧皮下注入进 6-8 周大的雌性 NU/NU 小鼠 (Charles River Laboratory, Wilmington, MA) 的第一乳腺脂肪垫中。一周后，当肿瘤约 30 mm³ 时，将荧光分子 (在 150 μ l 的 1 x PBS 中) 静脉内注入小鼠并在 24 小时后在荧光反射系统 (FRI, Kodak 2000MM) 和 VisEn' s 荧光断层摄影系统 (FMT) 上成像。

实施例 9

将化合物 A 的溶液在碱性条件下化学连接至含双磷酸盐的生物分子上，以产生用于体内光学成像的生物相容性荧光分子。将 5 天大的 BALB/c x CF-1 F₁ 小鼠皮下注入该荧光分子 (在 15 μ l 1 x PBS 中) 并在 24 小时后用荧光反射成像 (FRI) 系统 (Kodak 2000MM) 成像。可以清晰地看见骨生长的区域。

实施例 10

将 10 mg 本发明化合物 X 的 NHS 酯溶解于 100 μ l 的无水 DMF 中，向其中加入 20 μ l 无水 DMSO 中的 3-叠氮基丙胺 (5 mg) 溶液，并将该混合物在室温下旋转 1 小时。加入 1 mL 乙醚该反应混合物中，并将其

离心 10 分钟。弃去上清液，并将残留物在真空离心蒸发浓缩器上干燥 5 分钟，将其再溶解于水中并在 RPC18 半制备型柱上纯化。收集对应产物的级分，并将其在真空离心蒸发浓缩器上干燥。

实施例 11

将 10 mg 本发明化合物 X 的 NHS 酯溶解于 100 μ L 的无水 DMF 中，向其中加入 10 μ L 无水 DMSO 中的 3-炔丙胺 (5 mg) 溶液，并将该混合物在室温下旋转 1 小时。加入 1 mL 乙醚至该反应混合物中，并将其离心 10 分钟。弃去上清液，并将残留物在真空离心蒸发浓缩器上干燥 5 分钟，将其再溶解于水中并在 RPC18 半制备型柱上纯化。收集对应产物的级分，并将其在真空离心蒸发浓缩器上干燥。

实施例 12

将 17 mg 本发明化合物 X 的 NHS 酯溶解于 250 μ L 的无水 DMF 中，向其中加入 10 μ L 无水 DMSO 和 4 μ L 三乙胺中的 2-(2-氨基乙基-二硫基)吡啶盐酸盐 (11 mg) 溶液，并将该混合物在室温下旋转过夜。加入 1 mL 乙酸乙酯至该反应混合物中，并将其离心 10 分钟。弃去上清液，并将残留物在真空离心蒸发浓缩器上干燥 5 分钟，将其再溶解于水中并在 RPC18 半制备型柱上纯化。收集产品的级分，并将其在真空离心蒸发浓缩器上干燥。

虽然参考其优选的实施方案而特别地显示和描述了本发明，但本领域技术人员应理解，其中可以在形式和细节上做多种改变而不会脱离附带的权利要求书所包括的本发明范围。

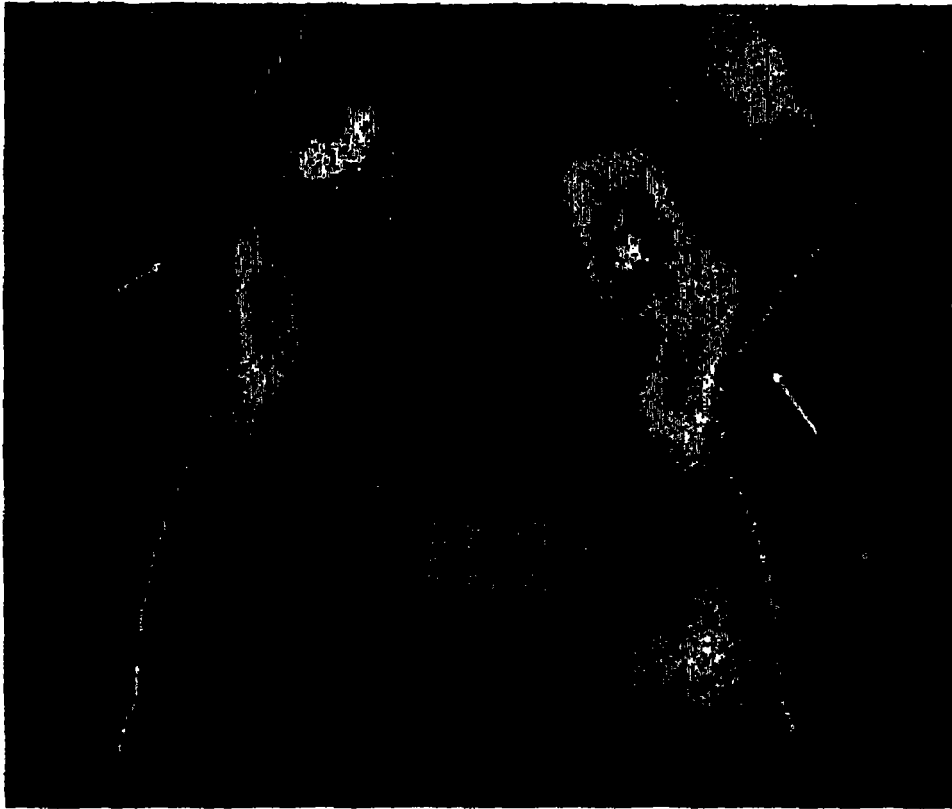


图1

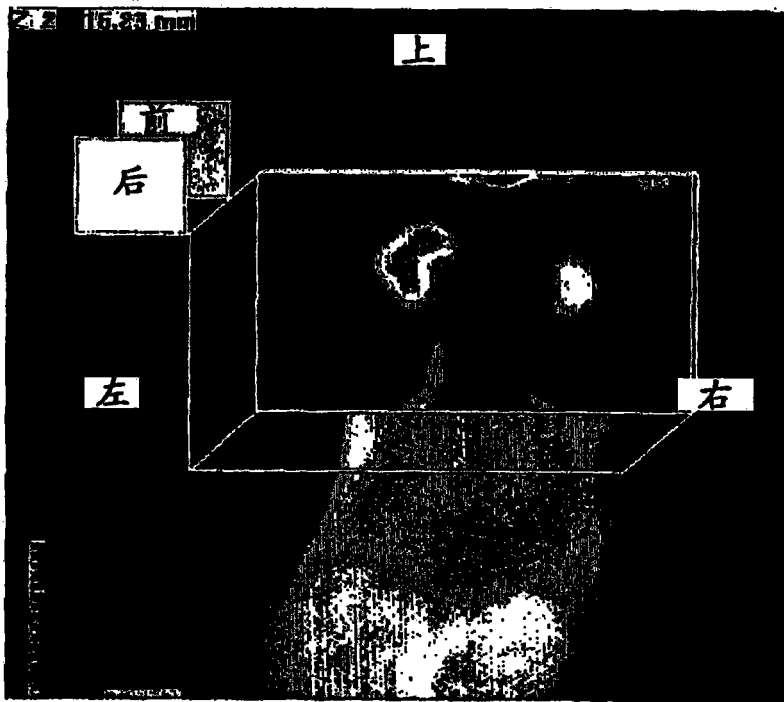


图2

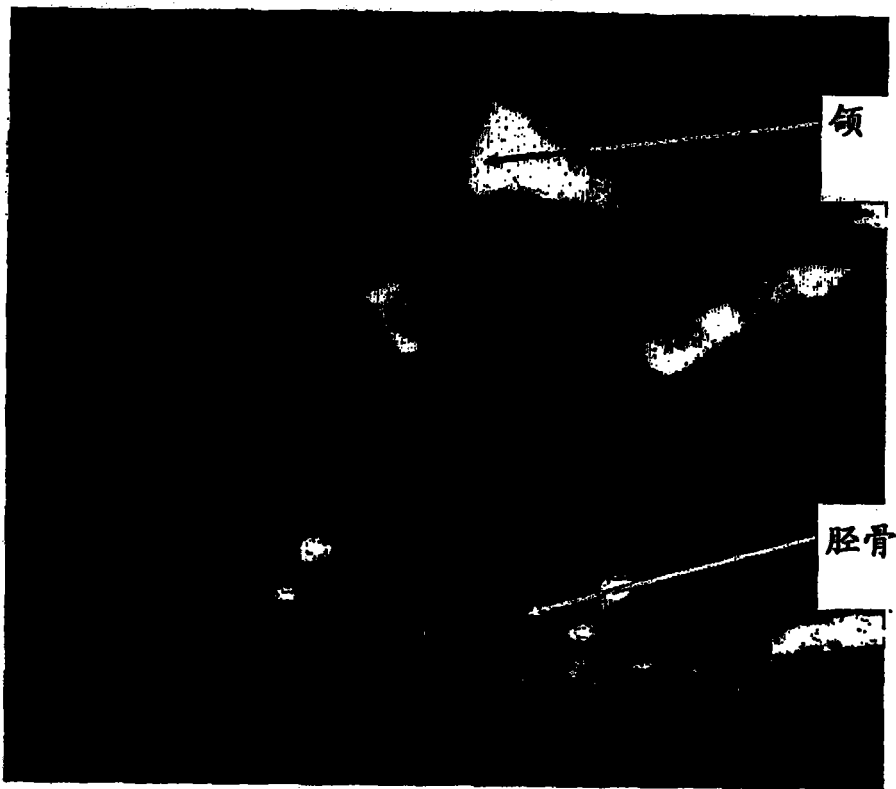


图 3

| | | | |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译) | 生物相容的含N,N - 二取代磺酰胺的荧光染料标记 | | |
| 公开(公告)号 | CN101296927A | 公开(公告)日 | 2008-10-29 |
| 申请号 | CN200680040360.8 | 申请日 | 2006-09-01 |
| [标]申请(专利权)人(译) | visen医药公司 | | |
| 申请(专利权)人(译) | visen医药公司 | | |
| 当前申请(专利权)人(译) | visen医药公司 | | |
| [标]发明人 | N纳拉亚南 K格罗夫斯 JD彼得森 M拉约帕德耶 | | |
| 发明人 | N·纳拉亚南 K·格罗夫斯 J·D·彼得森 M·拉约帕德耶 | | |
| IPC分类号 | C07D419/02 C09B23/02 G01N33/533 G01N33/58 A61K49/00 | | |
| CPC分类号 | C07D401/14 A61K49/0032 A61K49/0052 C09B23/0066 G01N33/537 C07D403/14 C07D209/14 G01N33/533 C09B23/083 G01N33/582 C07D403/06 C09B23/086 | | |
| 代理人(译) | 袁志明 | | |
| 优先权 | 60/713632 2005-09-02 US | | |
| 外部链接 | Espacenet SIPO | | |

摘要(译)

本发明涉及新的荧光化学实体，尤其是包含生物相容性的N，N - 二取代磺酰胺荧光染料的荧光分子。本发明还涉及该分子相应的活性形式。本发明也涉及具有部分例如肽、蛋白质、不同生物分子、碳环和杂环化合物、糖的相应缀合物，以及它们的用途。

