

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年4月24日(2008.4.24)

【公表番号】特表2003-525915(P2003-525915A)

【公表日】平成15年9月2日(2003.9.2)

【出願番号】特願2001-564805(P2001-564805)

【国際特許分類】

C 07 D 209/08 (2006.01)

A 61 K 49/00 (2006.01)

C 07 D 209/60 (2006.01)

【F I】

C 07 D 209/08

A 61 K 49/00 A

C 07 D 209/60

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月5日(2008.3.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

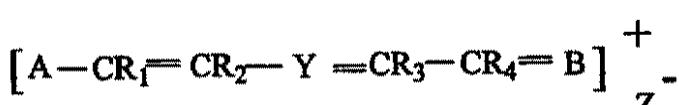
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 動物の標的部位における成熟表面上皮細胞をシアニン色素で標識し、次いで、該標識工程後に該標識の存在または不存在につき該部位をモニターすることを含み、

ここに、該シアニン色素が式、

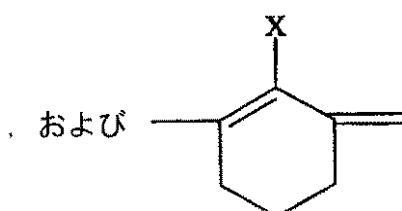
【化1】



[式中、「-Y=」は、

【化2】

—CR₅=, —CR₆=CR₇—CR₈=, —CR₉=CR₁₀—CR₁₁=CR₁₂—CR₁₃=



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびR₁₃の各々は独立してH、ハロゲンまたは1ないし4個の炭素のアルキル基である)

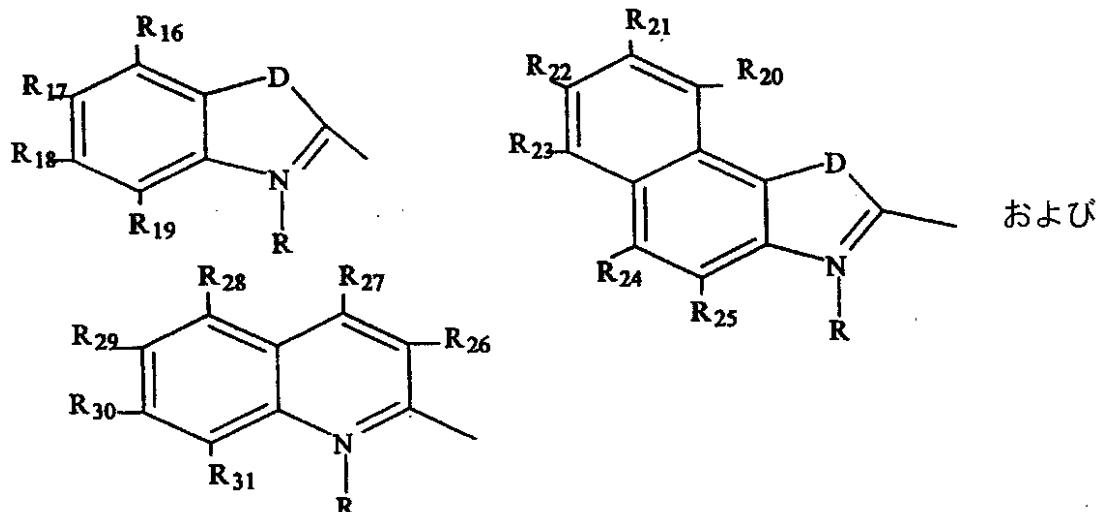
よりなる群から選択される；

X は H、ハロゲン、O - アルキル、O - アリール、S - アルキルおよびS - アリールよりなる群から選択され；

Z は生物学的に適合する対イオンであり；

「A - 」は、

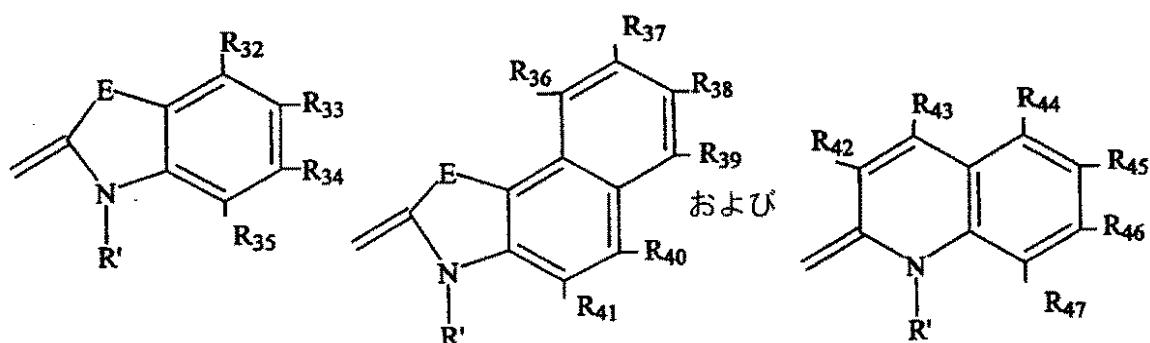
【化3】



よりなる構造式の群から選択される構造であり；

「 = B 」は、

【化4】



よりなる群から選択され；

ここに、D および E は、各々、独立して O、S または CR₁₋₄R₁₋₅ であり、ここに、同一または異なってもよい R₁₋₄ および R₁₋₅ は、独立して、1ないし4個の炭素を有するアルキル基であるか、あるいは R₁₋₄R₁₋₅ は組み合わさせて5 - または6 - 員の飽和環を完成し；

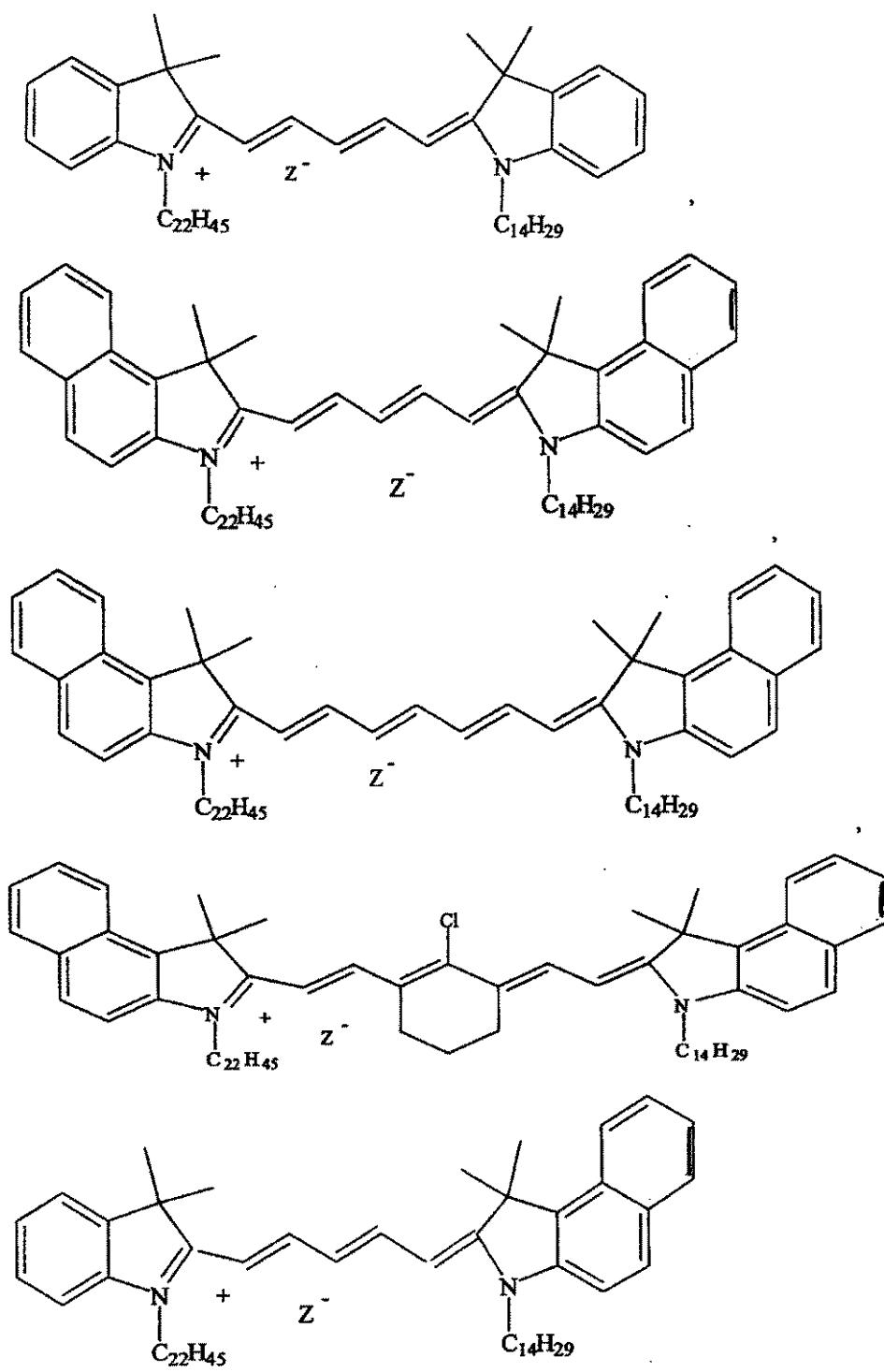
R および R' は、各々、独立して7ないし30個の炭素を有する直鎖状または分岐鎖状の炭化水素であり、ただし、(i) R および R' のうちの一方は少なくとも14個の炭素でなければならず、および(ii) R は R' とは等しくなく；

R₁₋₆ ないし R₄₋₇ の各々独立して H、ハロゲンまたは1ないし4個の炭素原子のアルキル基である]

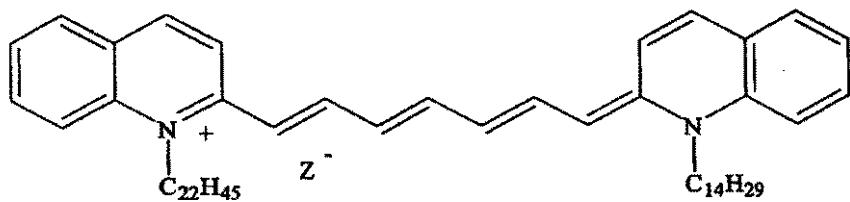
のものであることを特徴とする、温血動物の成熟表面上皮細胞の異常な細胞脱落速度を検出するイン・ビボ方法。

【請求項2】 該シアニン色素が、

【化5】



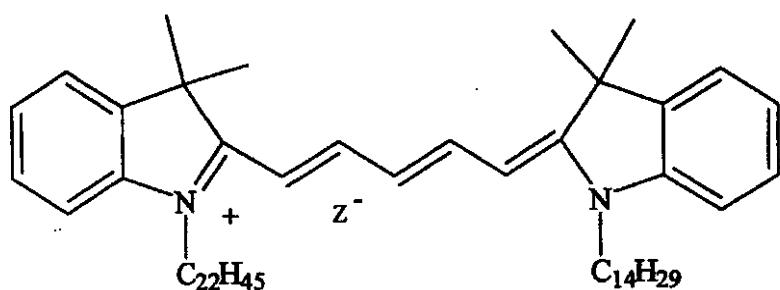
および



よりなる群から選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】 構造式：

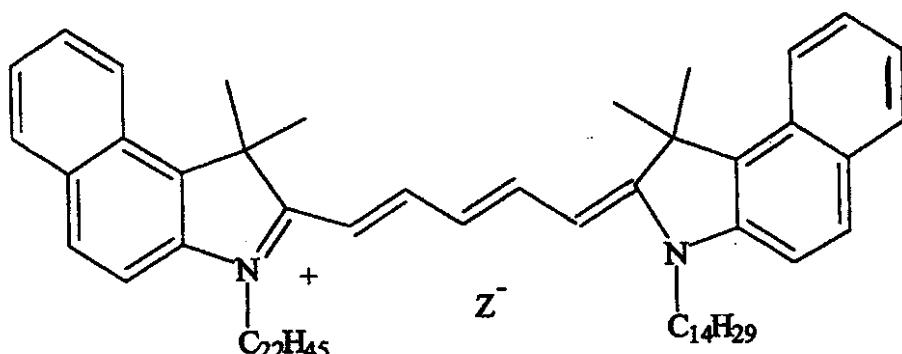
【化 6】



を有する化合物。

【請求項 4】 構造式：

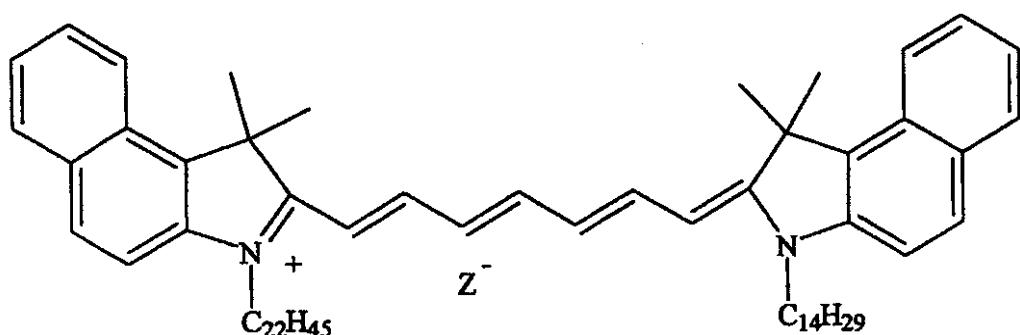
【化 7】



を有する化合物。

【請求項 5】 構造式：

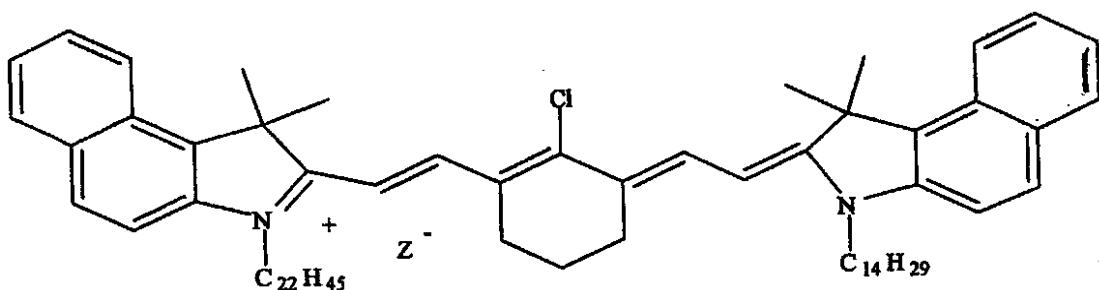
【化 8】



を有する化合物。

【請求項 6】 構造式：

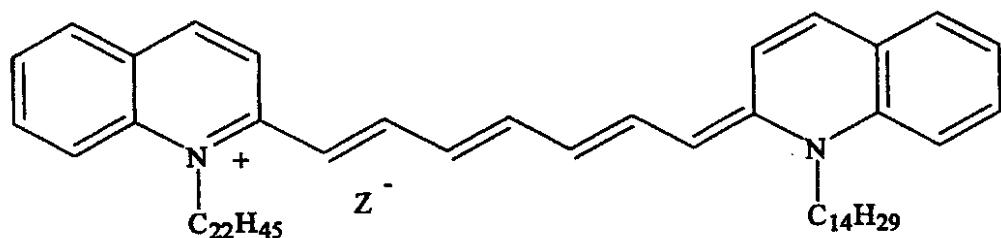
【化 9】



を有する化合物。

【請求項 7】 構造式：

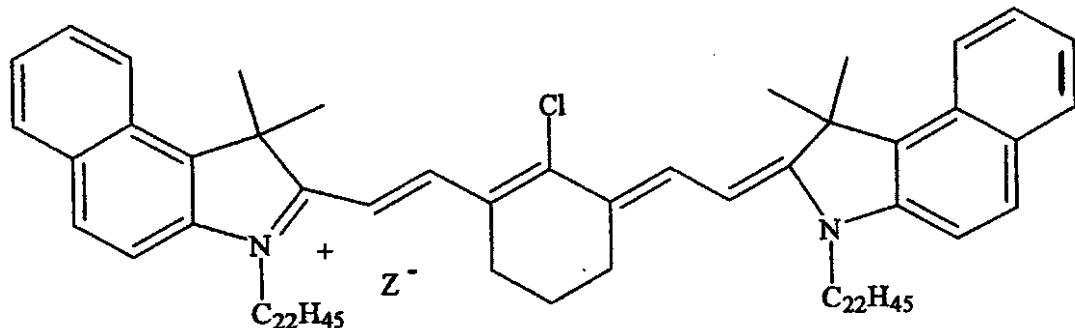
【化 10】



を有する化合物。

【請求項 8】 構造式：

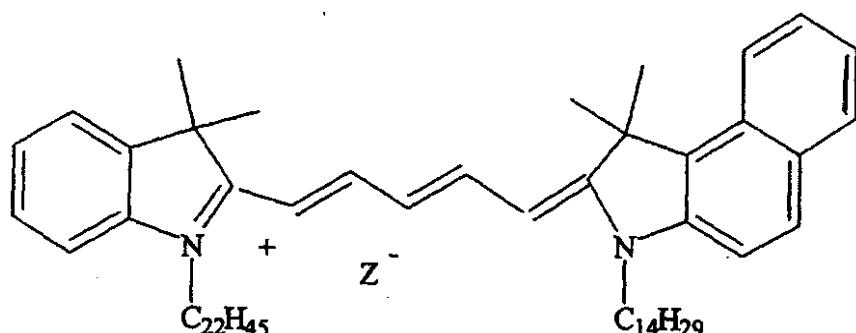
【化 1 1】



を有する化合物。

【請求項 9】

【化 1 2】



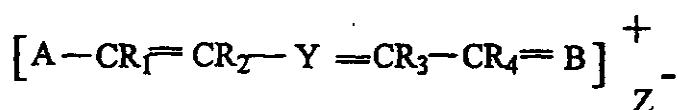
を有する化合物。

【請求項 10】 温血動物の標的部位における成熟表面上皮細胞をシアニン色素で標識し；

該標的部位を光源で励起し；次いで、

それから得られる蛍光の存在または不存在につき該部位をモニターする工程を含み；
ここに、該シアニン色素が式、

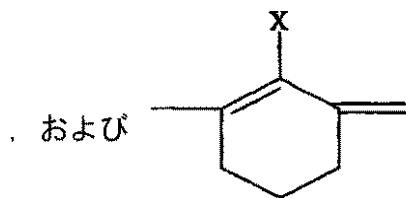
【化 1 3】



[式中、「-Y=」は、

【化 1 4】

—CR₅—, —CR₆=CR₇—CR₈—, —CR₉=CR₁₀—CR₁₁=CR₁₂—CR₁₃—



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびR₁₃の各々は独立してH、ハロゲンまたは1ないし4個の炭素のアルキル基である)

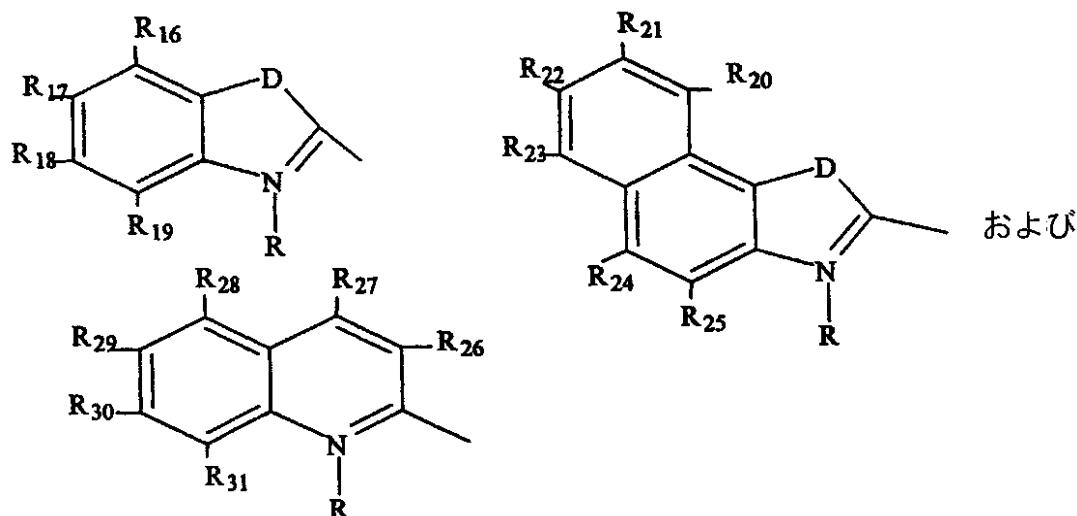
よりなる群から選択され；

XはH、ハロゲン、O-アルキル、O-アリール、S-アルキルおよびS-アリールよりなる群から選択され；

Zは生物学的に適合する対イオンであり；

「A-」は、

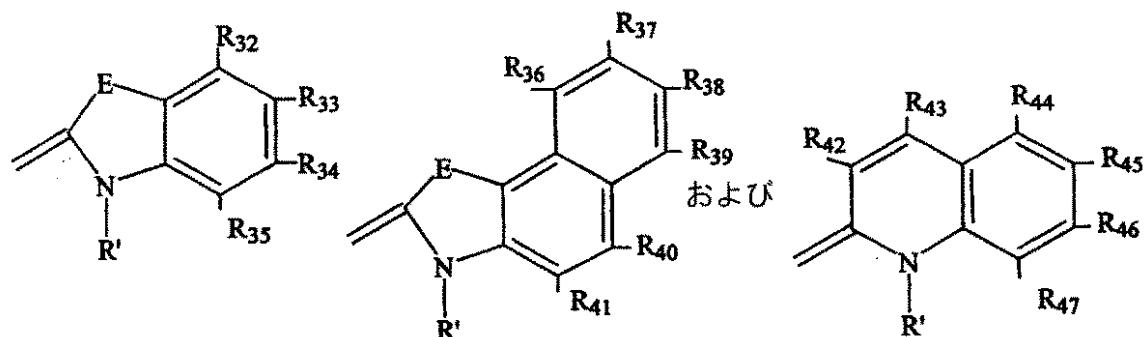
【化15】



よりなる構造式の群から選択される構造であり；

「=B」は、

【化16】



よりなる群から選択され；

ここに、DおよびEは、各々、独立してO、SまたはCR₁₄CR₁₅であり、ここに、同一または異なってもよいR₁₄およびR₁₅は、独立して、1ないし4個の炭素を有するアルキル基であるか、あるいはR₁₄CR₁₅は組み合わさせて5-または6-員の飽和環を完成し；

RおよびR'は、各々、独立して7ないし30個の炭素を有する直鎖状または分岐鎖状

の炭化水素であり、ただし、(i) R および R' のうちの一方は少なくとも 14 個の炭素でなければならず、および(ii) R は R' とは等しくなく；

R₁ ないし R₄ の各々独立して H、ハロゲンまたは 1 ないし 4 個の炭素原子のアルキル基である]

のものであることを特徴とする、温血動物の成熟表面上皮細胞の異常な細胞脱落速度を検出するイン・ビボ方法。

【請求項 11】 該部位が粘膜表面である請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】 該粘膜表面が胃腸管、呼吸器管または尿生殖器の表面をライニングする請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】 該部位が胃の粘膜表面である請求項 11 記載の方法。

【請求項 14】 該部位が結腸の粘膜表面である請求項 11 記載の方法。

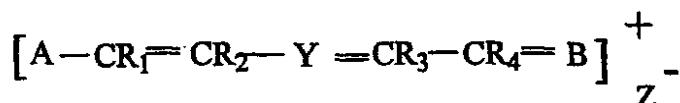
【請求項 15】 細胞脱落が、該標識工程の後に予め選択された時点に該部位における標識のレベルの変化を観察することによって検出される請求項 10 記載の方法。

【請求項 16】 該励起光が約 600 nm ないし約 900 nm の波長を有する請求項 10 記載の方法。

【請求項 17】 該上皮細胞は、標識組成物を該部位に直接適用することによって標識される請求項 10 記載の方法。

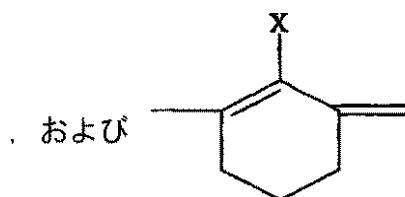
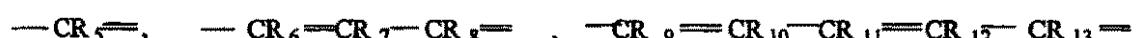
【請求項 18】 細胞を、式：

【化 17】



[式中、「 - Y = 」は、

【化 18】



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ および R₁₃ の各々は独立して H、ハロゲンまたは 1 ないし 4 個の炭素のアルキル基である)

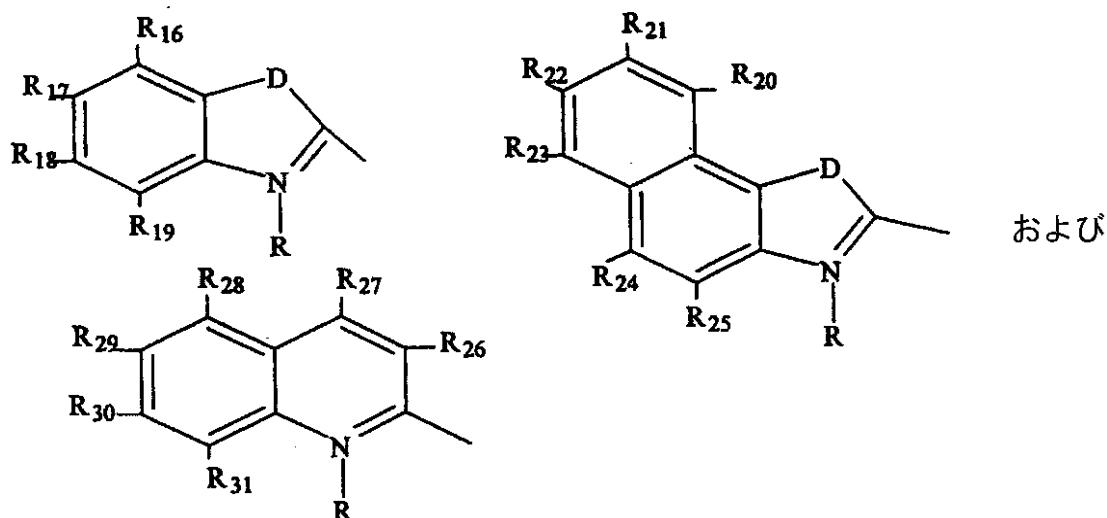
よりなる群から選択され；

X は H、ハロゲン、O-アルキル、O-アリール、S-アルキルおよび S-アリールよりなる群から選択され；

Z は生物学的に適合する対イオンであり；

「 A - 」は、

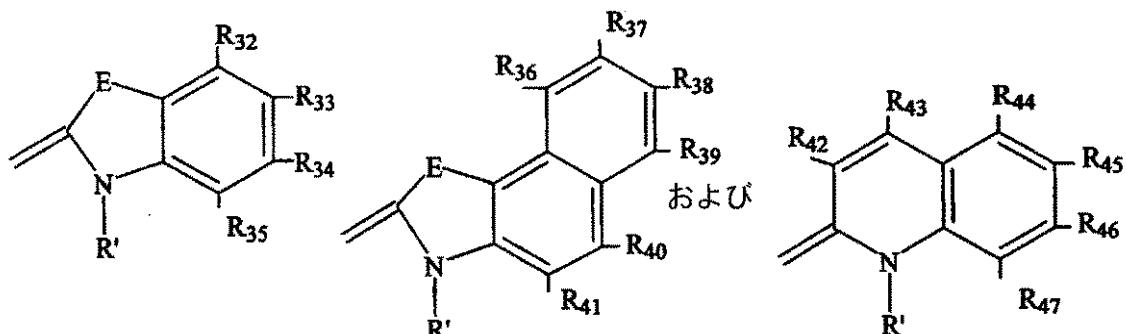
【化 19】



よりなる構造式の群から選択される構造であり；

「 = B 」は、

【化 2 0】



よりなる群から選択され；

ここに、D および E は、各々、独立して O、S または CR_{1~4}R_{1~5} であり、ここに、同一または異なってもよい R_{1~4} および R_{1~5} は、独立して、1ないし4個の炭素を有するアルキル基であり、あるいは R_{1~4}R_{1~5} は組み合わさって5-または6-員の飽和環を完成し；

R および R' は、各々、独立して7ないし30個の炭素を有する直鎖状または分岐鎖状の炭化水素であり、ただし、(i) R および R' のうちの一方は少なくとも14個の炭素でなければならず、および(ii) R は R' とは等しくなく；

R_{1~6} ないし R_{4~7} の各々は独立して H、ハロゲンまたは1ないし4個の炭素原子のアルキル基である】

の標識組成物と接触させる工程を含むことを特徴とする細胞を標識する方法。

【請求項 19】 該標識組成物が医薬上許容されるビヒクルを含む請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】 式

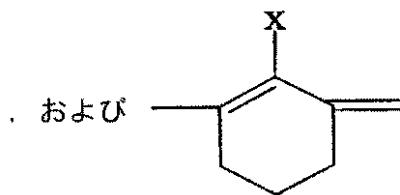
【化 2 1】



【式中、「 - Y = 」は、

【化 2 2】

—CR₅—, —CR₆=CR₇—CR₈—, —CR₉=CR₁₀—CR₁₁=CR₁₂—CR₁₃—



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびR₁₃の各々は独立してH、ハロゲンまたは1ないし4個の炭素のアルキル基である)

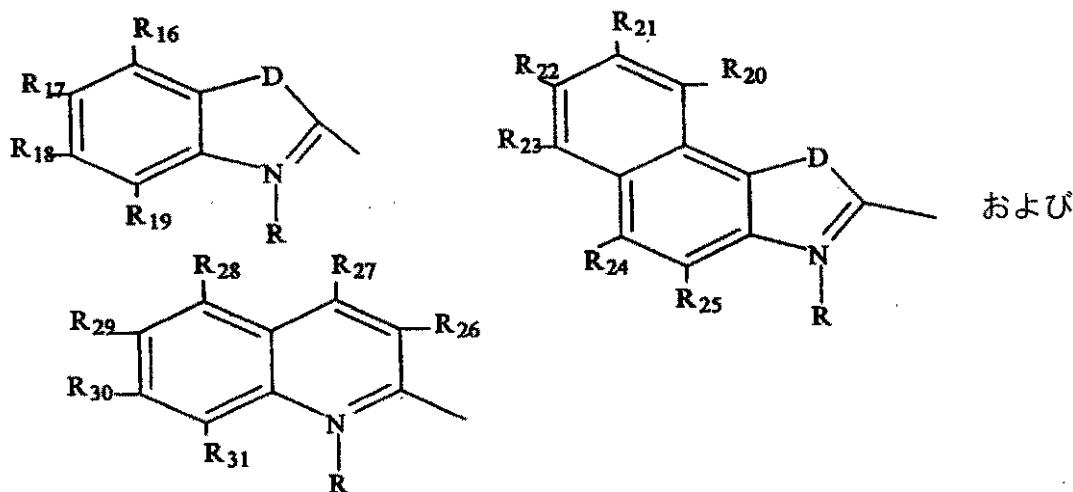
よりなる群から選択される;

XはH、ハロゲン、O-アルキル、O-アリール、S-アルキルおよびS-アリールよりなる群から選択され;

Zは生物学的に適合する対イオンであり;

「A-」は、

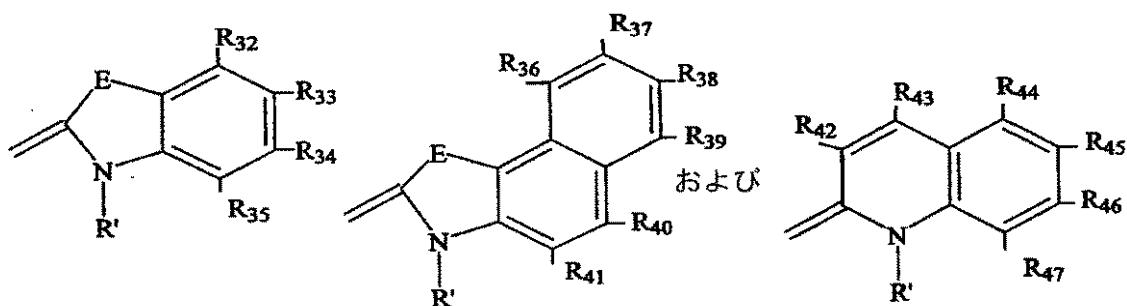
【化23】



よりなる構造式の群から選択される構造であり;

「=B」は、

【化24】



よりなる群から選択され;

ここに、DおよびEは、各々、独立してO、SまたはCR₁₋₄R₁₋₅であり、ここに、同

一または異なってもよい R_{1-4} および R_{1-5} は、独立して、1ないし4個の炭素を有するアルキル基であるか、あるいは R_{1-4} R_{1-5} は組み合わさって5-または6-員の飽和環を完成し；

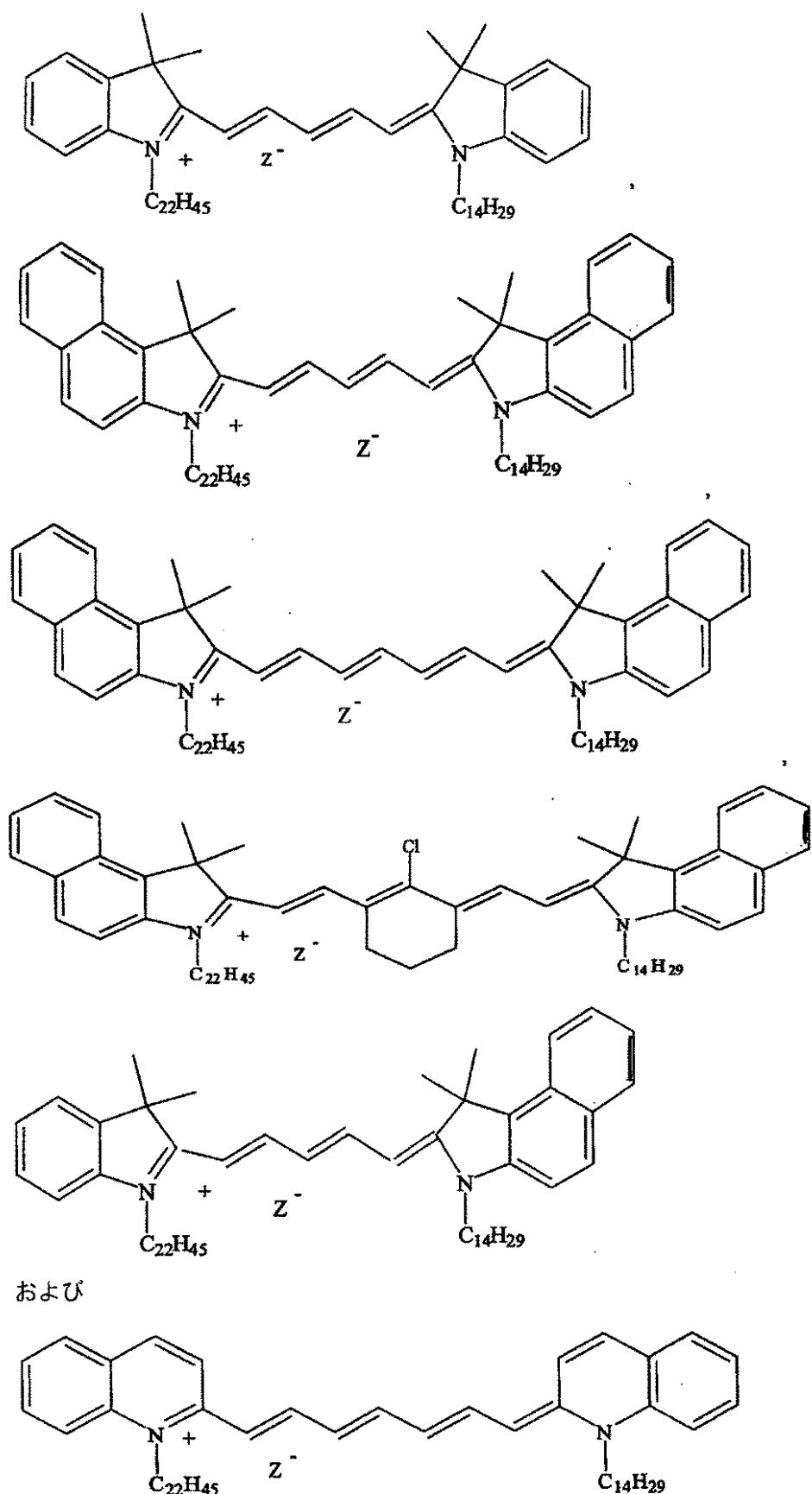
R および R' は、各々、独立して7ないし30個の炭素を有する直鎖状または分岐鎖状の炭化水素であり、ただし、(i) R および R' のうちの一方は少なくとも14個の炭素でなければならず、および(ii) R は R' とは等しくなく；

R_{1-6} ないし R_{4-7} の各々独立してH、ハロゲンまたは1ないし4個の炭素原子のアルキル基である】

で表されるシアニン色素を含む、温血動物の成熟表面上皮細胞を標識するための組成物。

【請求項21】 該シアニン色素が、

【化25】



よりなる群から選択される請求項 20 記載の組成物。

【請求項 22】 さらに、医薬上許容されるビヒクルを含む請求項 20 または 21 記載の組成物。