

【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 0 7 D 209/08 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

C 0 7 D 209/60 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/08

A 6 1 K 49/00 A

C 0 7 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

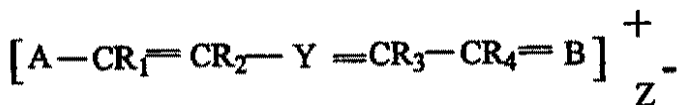
【補正の内容】

【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、

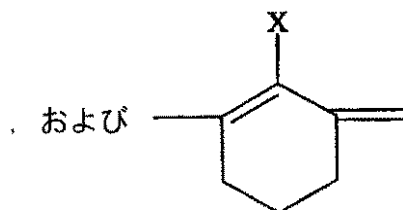
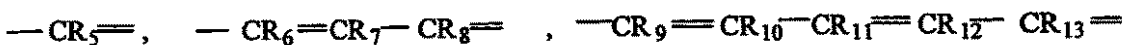
ここに、該シアニン色素が式、

【化 1】



[式中、「 - Y = 」は、

【化 2】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  および  $R_{13}$  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)

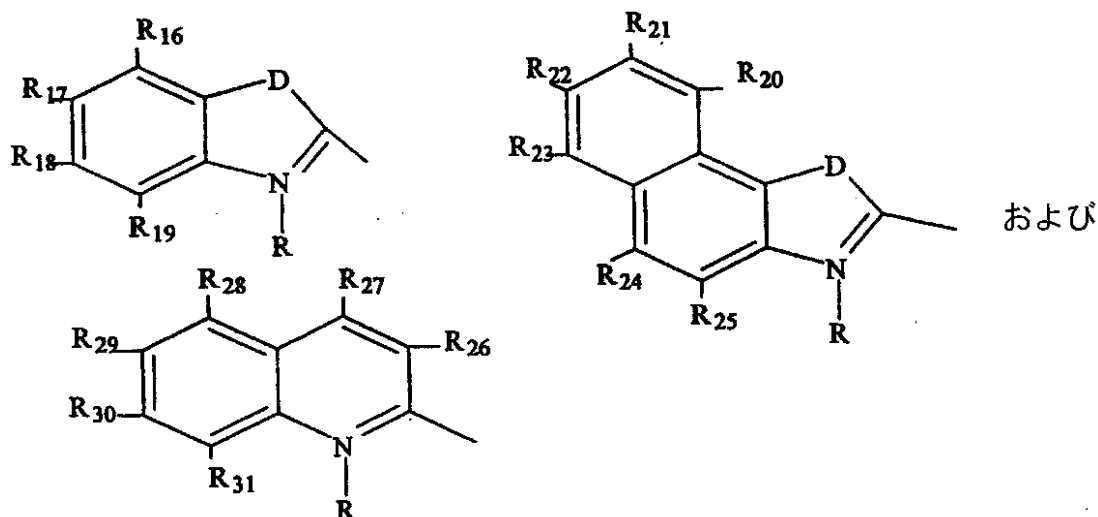
よりなる群から選択される；

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、

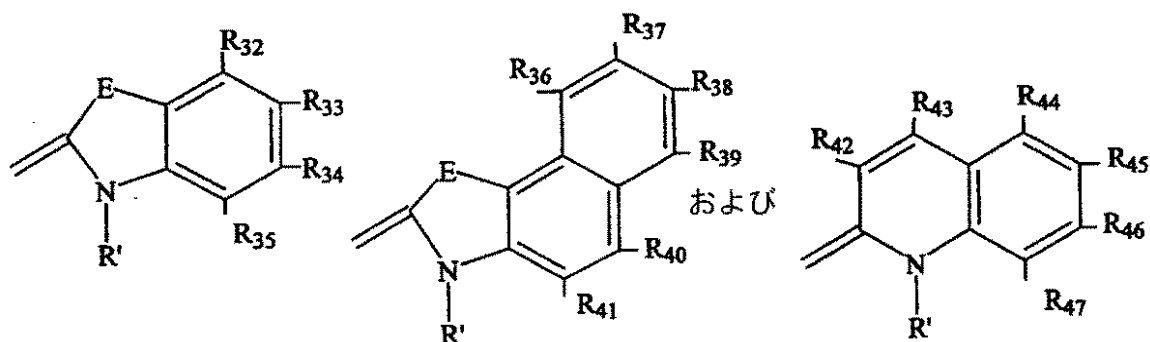
【化3】



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C(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)であり、ここに、同一または異なってもよいR<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>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<sub>14</sub> R<sub>15</sub>は組み合わさって5 - または6 - 員の飽和環を完成し；

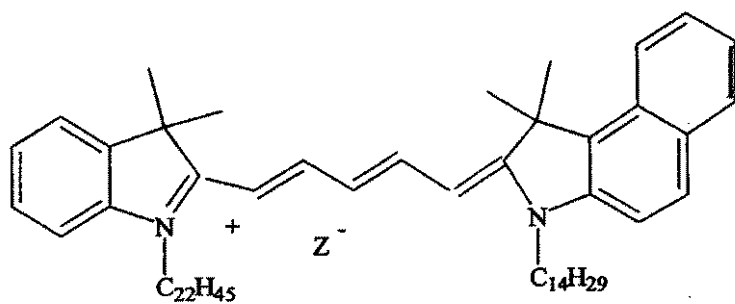
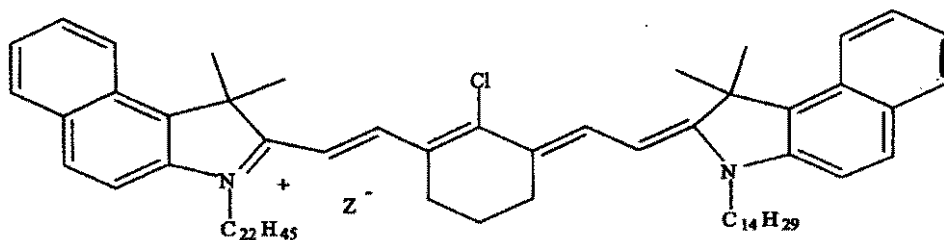
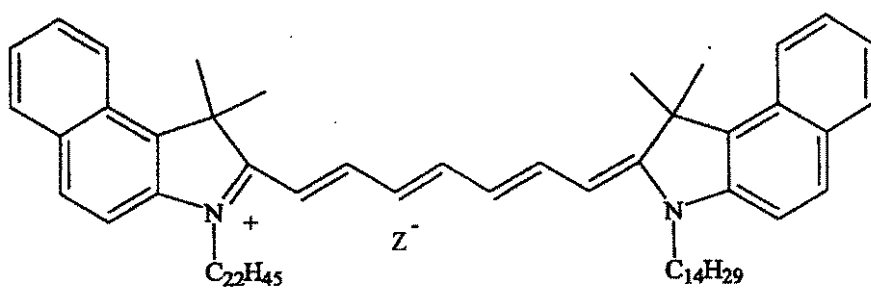
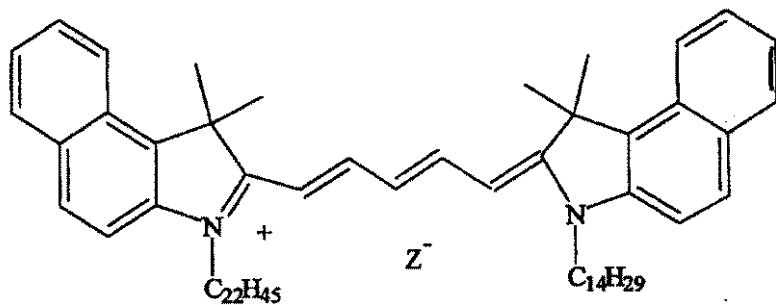
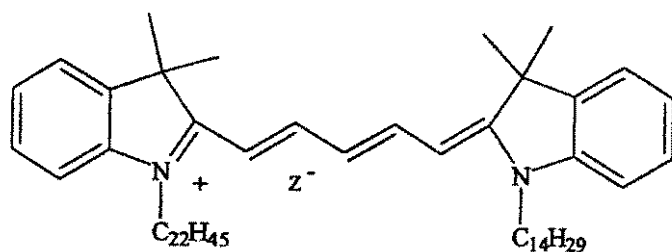
RおよびR'は、各々、独立して7ないし30個の炭素を有する直鎖状または分岐鎖状の炭化水素であり、ただし、(i) RおよびR'のうち的一方は少なくとも14個の炭素でなければならない、および(ii) RはR'とは等しくなく；

R<sub>16</sub>ないしR<sub>47</sub>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]

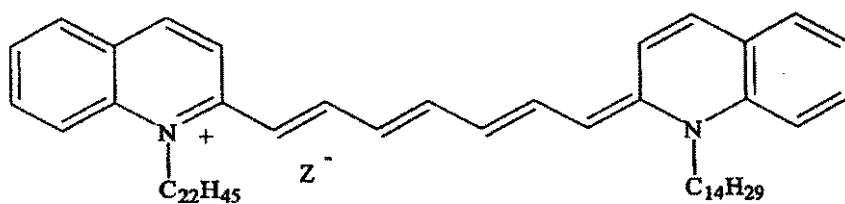
のものであることを特徴とする、温血動物の成熟表面上皮細胞の異常な細胞脱落速度を検出するイン・ピボ方法。

【請求項2】 該シアニン色素が、

【化5】



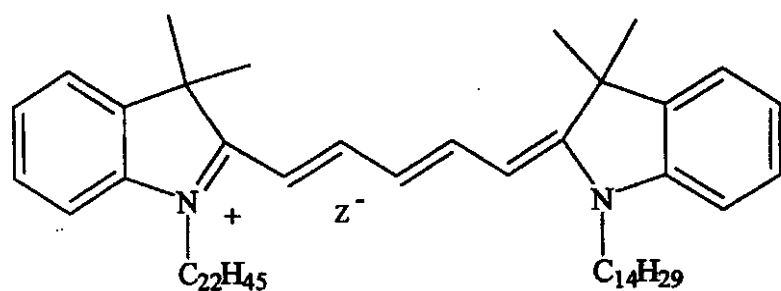
および



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：

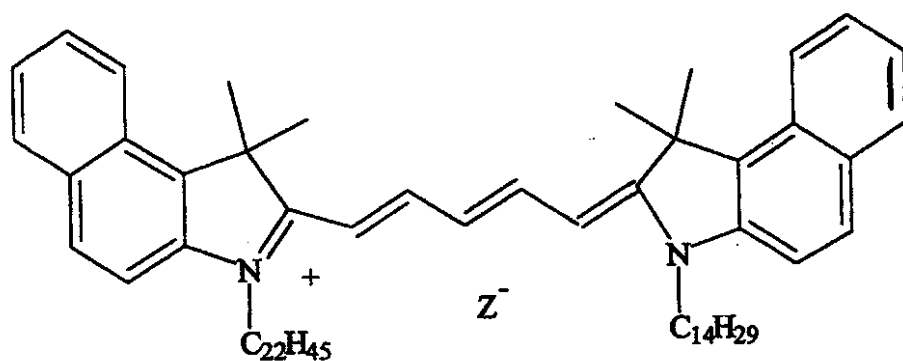
【化6】



を有する化合物。

【請求項 4】 構造式：

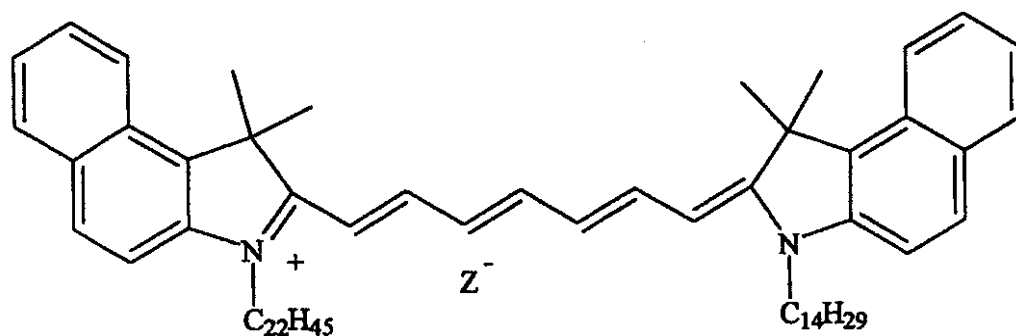
【化 7】



を有する化合物。

【請求項 5】 構造式：

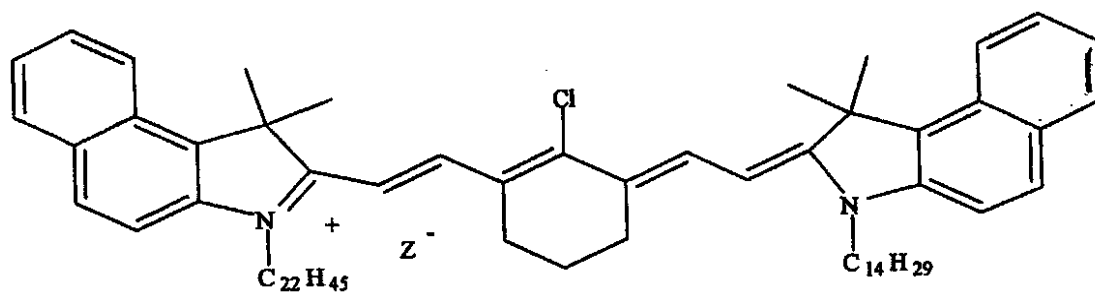
【化 8】



を有する化合物。

【請求項 6】 構造式：

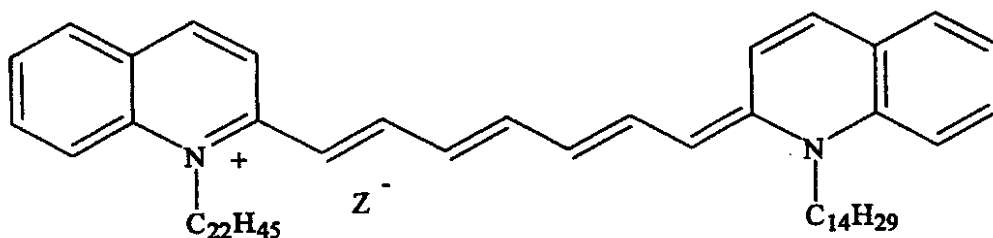
【化 9】



を有する化合物。

【請求項 7】 構造式：

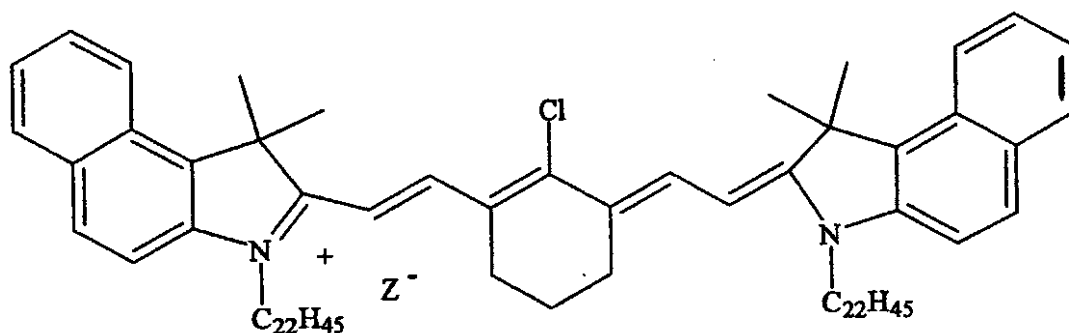
【化 10】



を有する化合物。

【請求項 8】 構造式：

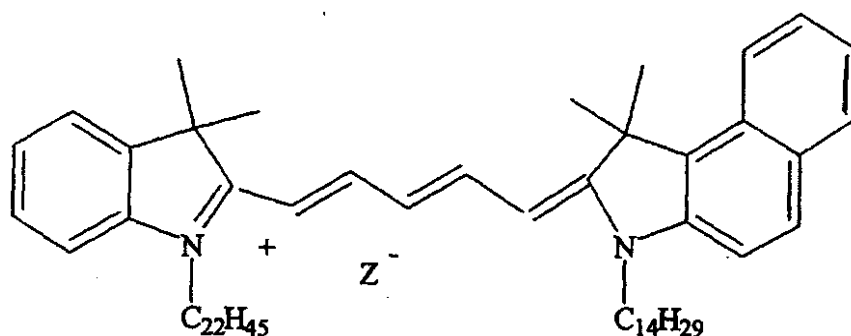
【化 1 1】



を有する化合物。

【請求項 9】

【化 1 2】



を有する化合物。

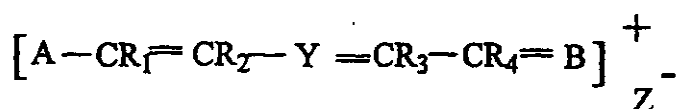
【請求項 10】 温血動物の標的部位における成熟表面上皮細胞をシアニン色素で標識し；

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；

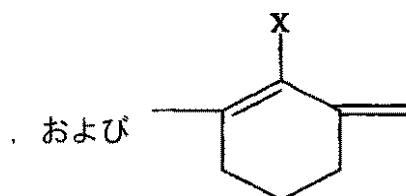
ここに、該シアニン色素が式、

【化 1 3】



[式中、「- Y =」は、

【化 1 4】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  および  $R_{13}$  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)

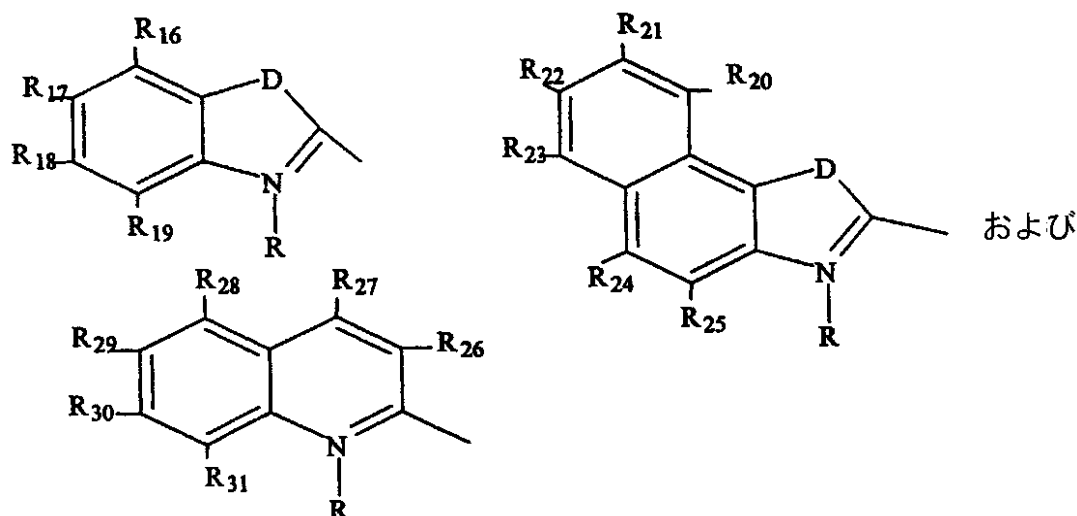
よりなる群から選択され；

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、

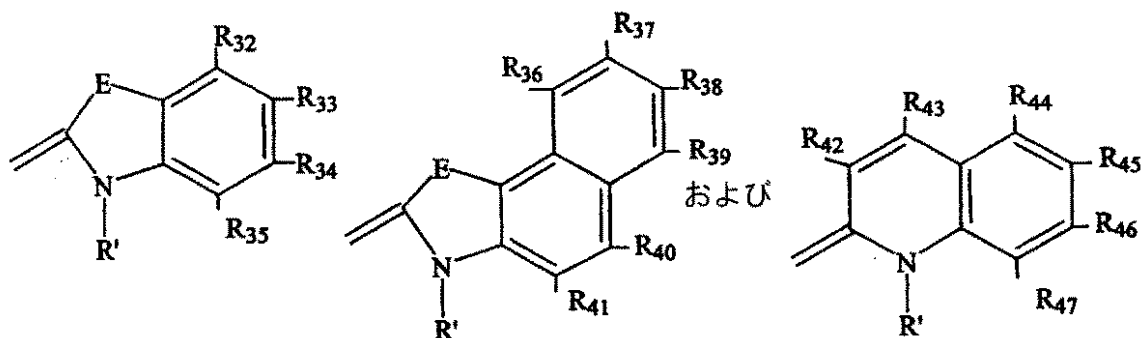
【化 15】



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  $CR_{14}R_{15}$  であり、ここに、同一または異なってもよい  $R_{14}$  および  $R_{15}$  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  $R_{14}R_{15}$  は組み合わせさせて 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ない、および (ii) R は R' とは等しくなく；

R<sub>16</sub> ないし R<sub>47</sub> 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。

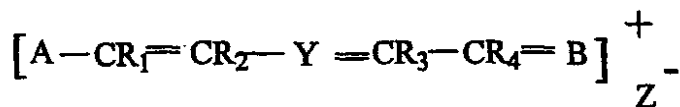
【請求項 15】 細胞脱落が、該標識工程の後に予め選択された時点に該部位における標識のレベルの変化を観察することによって検出される請求項 10 記載の方法。

【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。

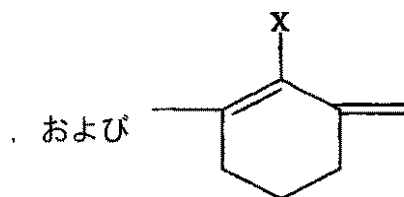
【請求項 18】 細胞を、式：

【化 17】



[式中、「- Y =」は、

【化 18】



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub> および R<sub>13</sub> 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)

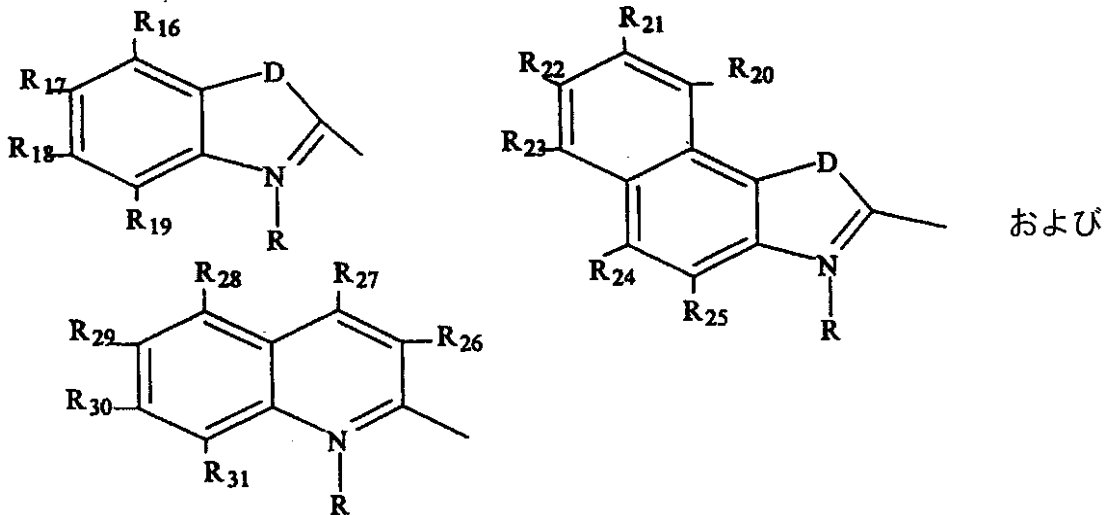
よりなる群から選択され；

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、

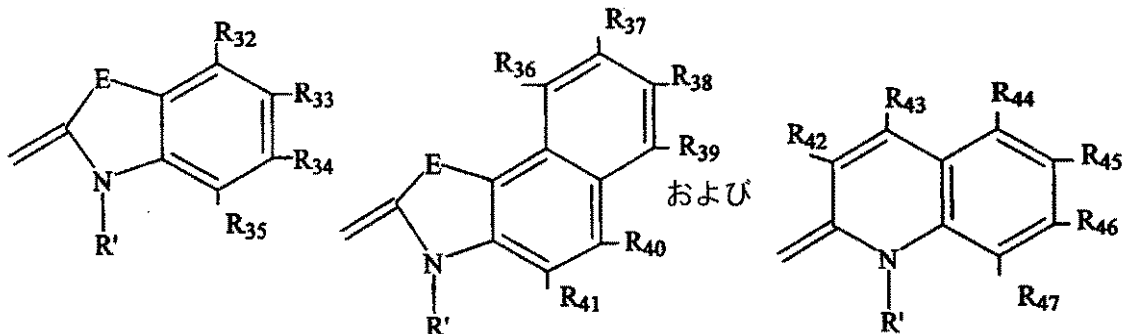
【化 19】



よりなる構造式の群から選択される構造であり；

「 $r = B$ 」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  $CR_{14}R_{15}$  であり、ここに、同一または異なってもよい  $R_{14}$  および  $R_{15}$  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  $R_{14}R_{15}$  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ない、および (ii) R は R' とは等しくなく；

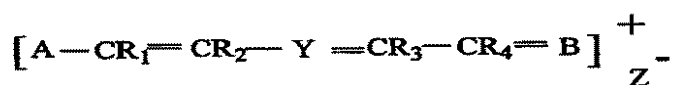
$R_{16}$  ないし  $R_{47}$  の各々は独立して H、ハロゲンまたは 1 ないし 4 個の炭素原子のアルキル基である]

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

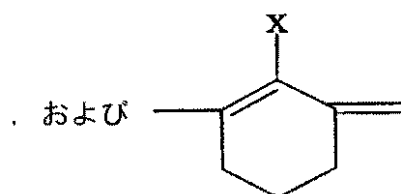
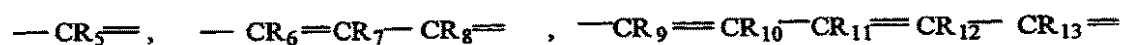
【化 2 1】



[式中、「 $-Y-$ 」は、

【化 2 2】





(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  および  $R_{13}$  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)

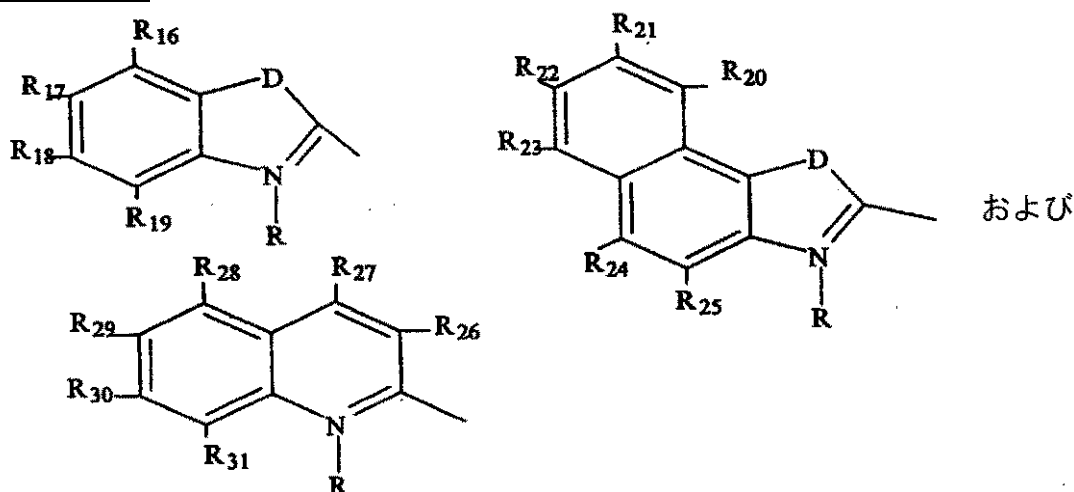
よりなる群から選択される；

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、

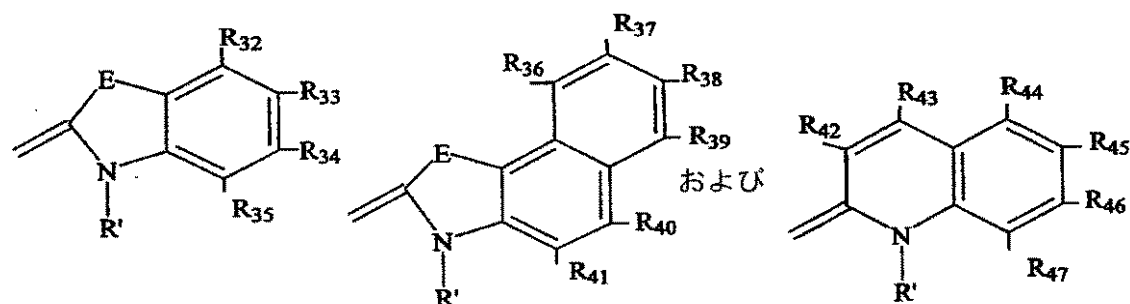
【化 2 3】



よりなる構造式の群から選択される構造であり；

「B」は、

【化 2 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  $CR_{14}R_{15}$  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  $R_{1-4}$   $R_{1-5}$  は組み合わせさせて 5 - または 6 - 員の飽和環を完成し；

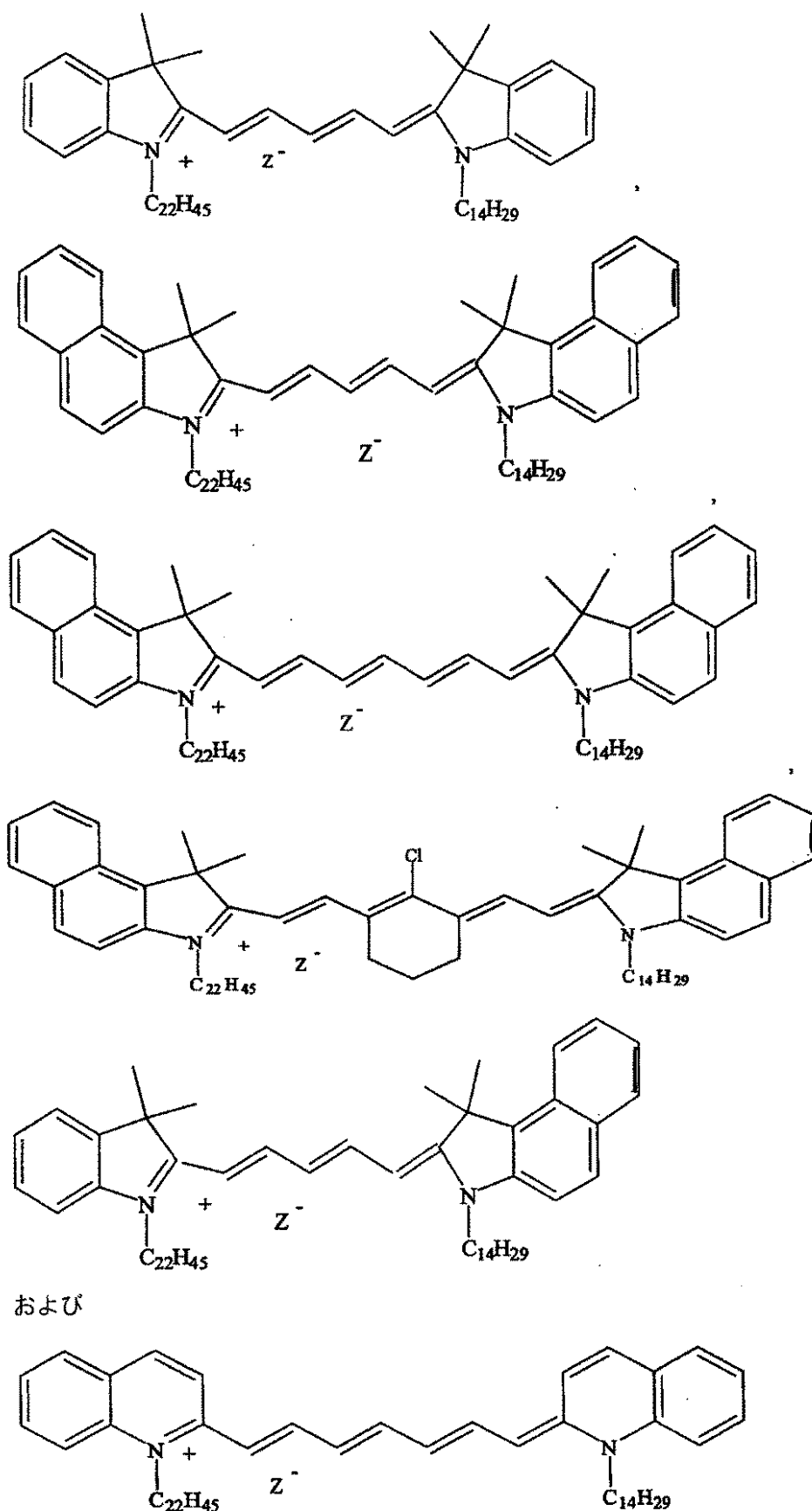
R および R' は、各々、独立して 7 ないし 30 個の炭素を有する直鎖状または分岐鎖状の炭化水素であり、ただし、( i ) R および R' のうちの一方は少なくとも 14 個の炭素でなければならない、および ( ii ) R は R' とは等しくなく；

$R_{1-6}$  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。