

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 11 月 4 日(04.11.2010)



(10) 国際公開番号
WO 2010/125907 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 49/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/056538
- (22) 国際出願日: 2010 年 4 月 12 日(12.04.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-107457 2009 年 4 月 27 日(27.04.2009) JP
特願 2009-222156 2009 年 9 月 28 日(28.09.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人京都大学(Kyoto University) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐治 英郎 (SAJI, Hideo) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町 4 6 - 2 9 国立大学法人京都大学大学院薬学研究科内 Kyoto (JP). 小野正博(ONO, Masahiro) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町 4 6 - 2 9 国立大学法人京都大学大学院薬学研究科内 Kyoto (JP). 木村 寛之(KIMURA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町 4 6 - 2 9 国立大学法人京都大学大学院薬学研究科内 Kyoto (JP). 河嶋 秀和(KAWASHIMA, Hidekazu) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町 4 6 - 2 9 国立大学法人京都大学大学院薬学研究科内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 野村 健一, 外(NOMURA, Kenichi et al.); 〒2210835 神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町 3 丁目 3 0 番の 1 農機舎 4 階 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: COMPOSITION FOR DIAGNOSIS OF CONFORMATIONAL DISEASE

(54) 発明の名称: コンフォメーション病診断用組成物

(57) Abstract: A composition for use in the diagnosis of conformational disease is provided, for the purpose of developing a fluorescent compound having high binding specificity to A β , high blood-brain barrier permeability, and an ability to disappear rapidly in areas other than senile plaques in the brain. The composition contains a compound produced by introducing 5'-[4-(dimethylamino)phenyl]-2,2'-bithiophene into position-8 of BODIPY or a compound produced by introducing 2-phenyl-5-propenylthiophene into position-3 of BODIPY.

(57) 要約: A β に対する高い結合特異性、高い血液脳関門の透過性、脳内老人斑以外の部位からの速やかな消失性を併せ持つ蛍光化合物を開発することを目的として、BODIPY の 8 位に 5'-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,2'-ビチオフェンを導入した化合物や BODIPY の 3 位に 2-フェニル-5-プロペニルチオフェンを導入した化合物を含むコンフォメーション病診断用組成物を提供する。



WO 2010/125907 A1

明 細 書

発明の名称 : コンフォメーション病診断用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ボロンジピロメテン (borondipyrromethene, BODIPY) 誘導体を含有する診断用組成物に関する。本発明の組成物中に含まれる化合物は、アミロイド β 蛋白に特異的に結合し、また、生体イメージングに適正した長波長の蛍光を発するので、アルツハイマー病などのコンフォメーション病の診断に有用である。

背景技術

[0002] 近年の急速な高齢化に伴い、アルツハイマー病 (AD) をはじめとする痴呆性疾患の増加が大きな社会問題のひとつになっている。現在、ADの臨床診断法には、長谷川式、ADAS、MMSEがあり、いずれもADが疑われる個体の認知機能の低下を定量的に評価する方法が一般的に用いられる。この他画像診断法 (MRI, CT等) が補助的に用いられるが、これらの診断法ではADを確定診断するには不十分であり、確定診断には生前における脳の生検、死後脳の病理組織学的検査において、老人斑と神経原繊維の出現を確認することが必要である。したがって、現在の診断方法では、広範な脳障害が生じる前の早期段階でADを診断するのは困難である。これまでにADの生物学的診断マーカーとしていくつかの報告があるが、臨床上実用的なものはいまだ開発されていない。このような状況下、ADの早期診断に対する社会的要求は高く、その早急な開発が強く望まれている。

[0003] 老人斑はADの最も特徴的な脳病変であり、その主構成成分は β シート構造をとったアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) である。体外からの老人斑の画像化はADの有効な診断法の確立につながると考えられるが、画像化には、 $A\beta$ と特異的に結合するアミロイドイメージングプローブが必要である。これまでに、コンゴーレッドやチオフラビンTから派生した多数のPET又はSPECT用の放射性プローブが開発されてきた。一方、 $A\beta$ を標的にした蛍光プローブの報告数はわず

かであり、脳移行性や蛍光特性の問題などから蛍光プローブの実用化は進んでいない。

[0004] 最近、Parhiらは、 $A\beta$ の検出を目的として、蛍光色素であるBODIPYにスチルベン骨格やジフェニルアセチレン骨格を導入した化合物を合成し、これらの化合物が665–680nmの波長の蛍光を発することを報告している（非特許文献1）。

[0005] また、Ojidaらは、AD診断のため、BODIPY、及び2,2'-ジピコリルアミンと亜鉛の複合体を含むプローブ化合物を合成している（非特許文献2）

更に、本発明者らは、BODIPYの8位に5'-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,2'-ビチオフェンを導入した化合物を合成し、この化合物がアミロイド斑と結合することを確認している（非特許文献3）。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1: Parhi AK et al. (2008) Synthesis of fluorescent probes based on stilbenes and diphenylacetylenes targeting β -amyloid plaques. Tetrahedron Letters 49, 3395–3399.

非特許文献2: Akio Ojita et al., (2009) Fluorescent BODIPY-based Zn(II) complex as a molecular probe for selective detection of neurofibrillary tangles in the brains of Alzheimer's disease patients. Journal of the American Chemical Society 131, 6543–6548

非特許文献3: 石川真奈美ら、(2009)アルツハイマー病脳内 β アミロイド蛋白を標的としたインビボ蛍光イメージングプローブの開発、日本分子イメージング学会機関誌、2, 140

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、以上のような技術的背景のもとになされたものであり、 $A\beta$ に対する高い結合特異性、高い血液脳関門の透過性、脳内老人斑以外の部位から

の速やかな消失性を併せ持つ蛍光化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者は、上記課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、以下の（A）及び（B）の知見を得た。
- [0009] （A）有効なアミロイドイメージングプローブの開発には、アミロイド凝集体への結合性、生体投与後の脳移行性が必要である。さらに蛍光性プローブには、生体透過に優れた近赤外光を放出する特性を必要とする。BODIPYは生体内でも安定であること、様々な置換基の修飾が可能であるなどのメリットを有し、蛍光波長の長波長化や放射性プローブやMRIプローブとしての機能を追加することも可能である。さらに、脳移行性には分子のコンパクトであることが必要であるが、BODIPYは他のローダミン、フルオレセインなどの既存の蛍光母核に比べて非常にコンパクトな構造をしていることから、生体投与後の脳移行性についても有利であると考えられる。
- [0010] 本発明者は、このようなBODIPYのアミロイドイメージングプローブとしての有効性について初めて認識した。また、本発明者は、5'-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,2'-ビチオフエンを導入したBODIPY誘導体（以下、「第一のBODIPY誘導体」という）を合成し、それが生体内で血液脳関門の透過性を示し、脳移行後に脳内に存在する $A\beta$ と実際に結合することを見出した。
- [0011] 上述したように、非特許文献1には、アミロイドイメージングプローブとして用いる目的で、BODIPY誘導体を合成したことが記載されている。しかし、非特許文献1で合成しているのは、BODIPYにスチルベン骨格やジフェニルアセチレン骨格を導入した化合物であり、BODIPYに5'-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,2'-ビチオフエンを導入した化合物は合成していない。また、非特許文献1では、合成した化合物が実際に $A\beta$ と結合するかどうかまでは確認していない。更に、上述したBODIPYのアミロイドイメージングプローブとしての有効性についても非特許文献1は何も言及していない。
- [0012] （B）本発明者は、BODIPYの3位に2-フェニル-5-プロペニルチオフエンを導入したBODIPY誘導体（以下、「第二のBODIPY誘導体」という）が、 $A\beta$ と結合

し、また、長波長の蛍光（最大蛍光波長：612nm）を発することを見出した。

[0013] ADの診断のための蛍光プローブとしてBODIPYを含む化合物が有用であることは、既に非特許文献1～3で明らかにされている。

[0014] しかし、非特許文献1に記載されている化合物は、第二のBODIPY誘導体と化学構造が大きく異なる。また、非特許文献1では、合成した化合物が実際にA β と結合するかどうかまでは確認されていない。

[0015] 非特許文献2に記載されている化合物も、第二のBODIPY誘導体と化学構造が大きく異なり、しかも、この化合物は、過剰リン酸化したタウタンパク質と強く結合し、A β とはほとんど結合しない（例えば、Figure 3b及びFigure 4h）。また、発する蛍光の波長も短く（最大蛍光波長：547nm）、生体イメージングに適した近赤外光の波長域から大きく外れる。

[0016] 非特許文献3に記載されている化合物は、上述した第一のBODIPY誘導体である。第一のBODIPY誘導体と第二のBODIPY誘導体は、ベンゼン環とチオフェン環を含む化合物をBODIPYに付加している点で共通する。しかし、第一のBODIPY誘導体は、前記化合物がBODIPYの8位（ピロール環上にない炭素）に付加されているのに対し、第二のBODIPY誘導体はBODIPYの3位（ピロール環上の炭素）に付加されている。また、第一のBODIPY誘導体による蛍光は、短波長（470nm）の励起光でしか観察されていない。

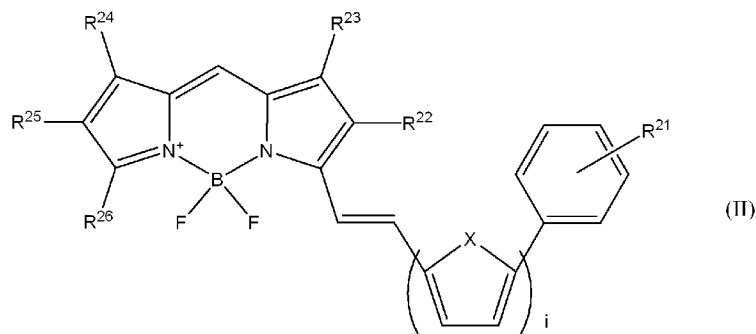
[0017] 以上のことから、第二のBODIPY誘導体が、A β と結合し、長波長の蛍光を発するということは、全く予測できなかったことである。

[0018] 本発明者は、上記（A）の知見に基づき、以下の（5）～（14）の発明を完成し、上記（B）の知見に基づき、以下の（1）～（4）及び（14）の発明を完成した。

（1）一般式（II）

[0019]

[化1]



〔式中、 R^{21} は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、ジシアノビニル基、 $-(OCH_2CH_2)_j-F$ 〔式中、 j は1～10の整数を表す。〕で表される基、又は $-(OCH_2CH_2)_j-OH$ 〔式中、 j は1～10の整数を表す。〕で表される基を表し、 R^{22} は水素原子又はヨウ素原子を表し、 R^{23} は水素原子又はメチル基を表し、 R^{24} は水素原子又はメチル基を表し、 R^{25} は水素原子又はヨウ素原子を表し、 R^{26} は水素原子又はメチル基を表し、 X は硫黄原子又は酸素原子を表し、 i は0～10の整数を表す〔但し、 i が0のときは一般式(II)中のジピロメテン骨格とベンゼン環は複素五員環を介さず結合する場合を表す。〕。〕

で表される化合物若しくは前記化合物を標識物質で標識した化合物、又はこれらの化合物の医薬上許容される塩を含有するコンフォメーション病診断用組成物。

(2) 一般式(II)における i が、2又は3である(1)に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

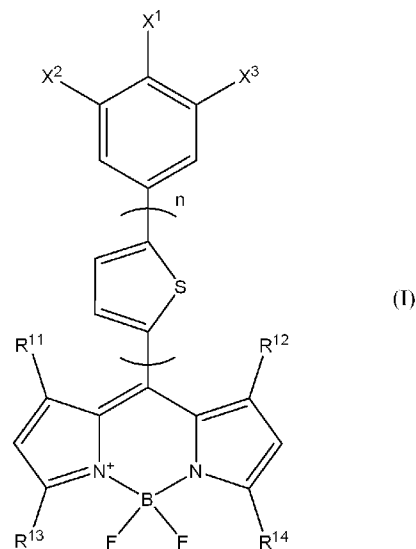
(3) 一般式(II)における R^{21} が、水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、ジシアノビニル基、2-フルオロエトキシ基、2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ基、2-{2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ}エトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ基、又は2-{2-(2-ヒドロキシエトキシ)エ

トキシ} エトキシ基である (1) 又は (2) に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

(4) 一般式 (II) における R^{22} 及び R^{25} が、水素原子である (1) 乃至 (3) のいずれかに記載のコンフォメーション病診断用組成物。

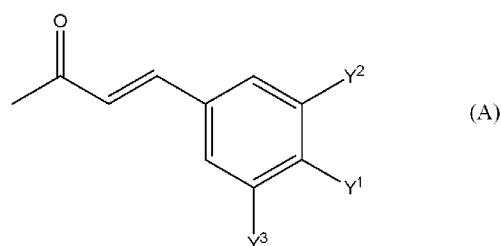
(5) 一般式 (I)

[0020] [化2]



[式中、 X^1 は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、 $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は1～10の整数を表す。] で表される基、又は一般式 (A)

[0021] [化3]

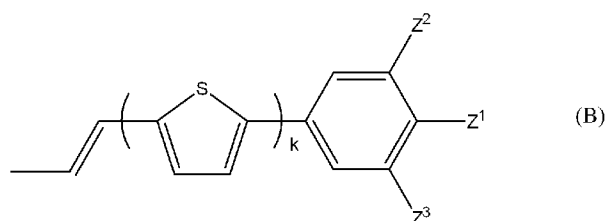


[式中、 Y^1 は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ (式中、 m は1～10の

整数を表す。〕で表される基を表し、 Y^2 及び Y^3 は同一又は異なって、水素原子又はトリフルオロメチル基を表す。]

で表される基を表し、 X^2 及び X^3 は同一又は異なって、水素原子又はトリフルオロメチル基を表し、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基を表し、 R^{13} 及び R^{14} は水素原子、メチル基、又は一般式 (B)

[0022] [化4]



[式中、 Z^1 は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ (式中、 m は1～10の整数を表す。〕で表される基を表し、 Z^2 及び Z^3 は同一又は異なって、水素原子又はトリフルオロメチル基を表し、 k は1～10の整数を表す。]

で表される基を表し、 n は0～10の整数を表す[但し、 n が0のときは一般式 (I) 中のジピロメテン骨格とベンゼン環がチオフエン環を介さず直接結合する場合を表す。]。]

で表される化合物若しくは前記化合物を標識物質で標識した化合物、又はこれらの化合物の医薬上許容される塩を含有するコンフォメーション病診断用組成物。

(6) 一般式 (I) における X^1 が水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は1～10の整数を表す。] で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 n が1～10の整数である (5) に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

(7) 一般式 (I) における X^1 が水素原子であり、 X^2 及び X^3 がトリフルオロメチル基であり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 n は 1 ~ 10 の整数である (5) に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

(8) 一般式 (I) における X^1 が水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は 1 ~ 10 の整数を表す。] で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 R^{13} 及び R^{14} のいずれか一方が一般式 (B) で表される基であり、他方が水素原子又はメチル基であり、 n が 0 であり、一般式 (B) における Z^2 及び Z^3 が水素原子である (5) に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

(9) 一般式 (I) における X^1 が水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は 1 ~ 10 の整数を表す。] で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 R^{13} 及び R^{14} のいずれか一方が一般式 (B) で表される基であり、他方が水素原子又はメチル基であり、 n が 0 であり、一般式 (B) における Z^1 が水素原子であり、 Z^2 及び Z^3 がトリフルオロメチル基である (5) に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

(10) 一般式 (I) における X^1 が水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は 1 ~ 10 の整数を表す。] で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 R^{13} 及び R^{14} のいずれか一方が一般式 (B) で表される基であり、他方が水素原子又はメチル基であり、 n が 1 ~ 10 の整数であり、一般式 (B)

）における Z^2 及び Z^3 が水素原子である（５）に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

（１１）一般式（Ｉ）における X^1 が水素原子であり、 X^2 及び X^3 がトリフルオロメチル基であり、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 R^{13} 及び R^{14} のいずれか一方が一般式（Ｂ）で表される基であり、他方が水素原子又はメチル基であり、 n が１～１０の整数であり、一般式（Ｂ）における Z^1 が水素原子であり、 Z^2 及び Z^3 がトリフルオロメチル基である（５）に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

（１２）一般式（Ｉ）における X^1 が一般式（Ａ）で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 n が０であり、一般式（Ａ）における Y^2 及び Y^3 は水素原子である（５）に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

（１３）一般式（Ｉ）における X^1 が一般式（Ａ）で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 n が０であり、一般式（Ａ）における Y^1 が水素原子であり、 Y^2 及び Y^3 がトリフルオロメチル基である（５）に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

（１４）コンフォメーション病が、アルツハイマー病である（１）乃至（１３）のいずれかに記載のコンフォメーション病診断用組成物。

発明の効果

[0023] 本発明の組成物に含まれる化合物は、 $A\beta$ と結合し、生体透過性の高い近赤外光に近い波長の蛍光を発する。このため、本発明の診断用組成物により、 $A\beta$ などのコンフォメーション病の早期かつ正確な診断が可能になる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1] BODIPY3～BODIPY5、ThS、又はNIAD-16で染色したマウスの脳凍結切片の蛍光顕微鏡写真。

[図2] BODIPY4を投与したTg2576マウスの脳切片の蛍光顕微鏡写真（左）と、

同一切片における抗A β 42抗体による免疫染色写真（右）。

[図3] A β 存在下及び非存在下におけるBODIPY3の蛍光スペクトルを示す図。

[図4] A β 存在下及び非存在下におけるBODIPY4の蛍光スペクトルを示す図。

[図5] BODIPY10で蛍光染色したADモデルマウスの脳切片の顕微鏡写真。フィルターとしてBZフィルターCy5（株式会社キーエンス製、励起波長：620/60nm、吸収波長：700/75nm）を使用し、露光時間は1/50秒とした。

[図6] ThSで蛍光染色したADモデルマウスの脳切片の顕微鏡写真。フィルターとしてBZフィルターGFPB-BP（株式会社キーエンス製、励起波長：470/40nm、吸収波長：535/50nm）を使用し、露光時間は1/50秒とした。

[図7] BODIPY10の蛍光スペクトル。

[図8] BODIPY11で蛍光染色したADモデルマウスの脳切片の顕微鏡写真。フィルターとしてBZフィルターCy5（株式会社キーエンス製、励起波長：620/60nm、吸収波長：700/75nm）を使用し、露光時間は1/7秒とした。

[図9] ThSで蛍光染色したADモデルマウスの脳切片の顕微鏡写真。フィルターとしてBZフィルターGFPB-BP（株式会社キーエンス製、励起波長：470/40nm、吸収波長：535/50nm）を使用し、露光時間は1/7秒とした。

[図10] ADモデルマウスの脳切片を用いた¹²⁵I-BODIPY11のオートラジオグラフィの結果を示す写真。

[図11] ThSで蛍光染色したADモデルマウスの脳切片の顕微鏡写真。

[図12] BODIPY11の蛍光スペクトル。

[図13] BODIPY13～17の化学構造を示す図。

[図14] BODIPY誘導体のTg2576マウス脳切片における蛍光顕微鏡写真（左）及びその隣接切片におけるThSによる蛍光顕微鏡写真（右）。

[図15] BODIPY13をTg2576マウスに投与後の脳切片の蛍光顕微鏡写真(A)及びその隣接切片における抗アミロイド抗体による免疫染色写真(B)。

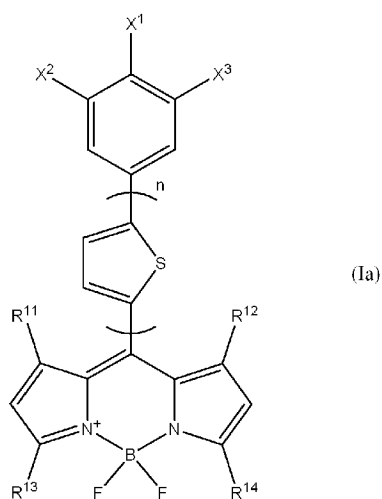
発明を実施するための形態

[0025] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0026] (A) 一般式 (I) で表される化合物

一般式 (I) で表される化合物には、以下の一般式 (I a)

[0027] [化5]

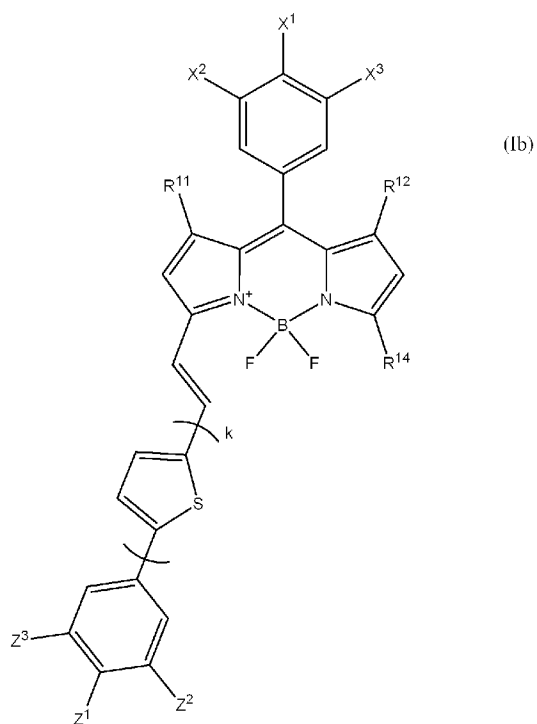


[式中、 X^2 、 X^3 、 R^{11} 、 R^{12} は一般式 (I) と同義であり、 X^1 は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、 $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は1～10の整数を表す。] で表される基を表し、 R^{13} 、 R^{14} は水素原子又はメチル基を表し、 n は1～10の整数を表す。]

一般式 (I b)

[0028]

[化6]

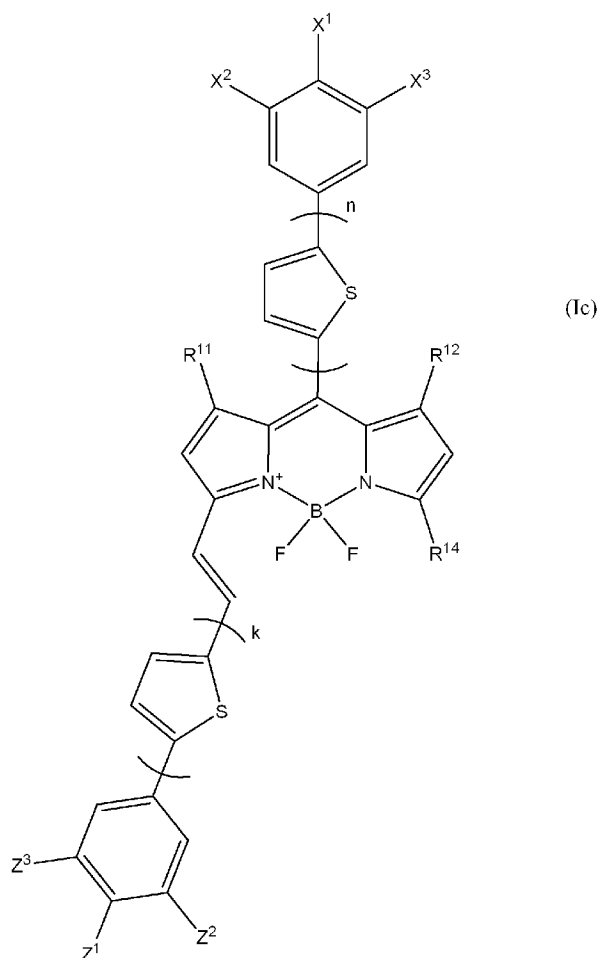


〔式中、 X^2 、 X^3 、 R^{11} 、 R^{12} 、 $Z^1 \sim Z^3$ 、 k は一般式（I）と同義であり、 X^1 は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、 $-(OCH_2CH_2)_m-F$ 〔式中、 m は1～10の整数を表す。〕で表される基を表し、 R^{14} は水素原子又はメチル基を表す。〕

一般式（I c）

[0029]

[化7]

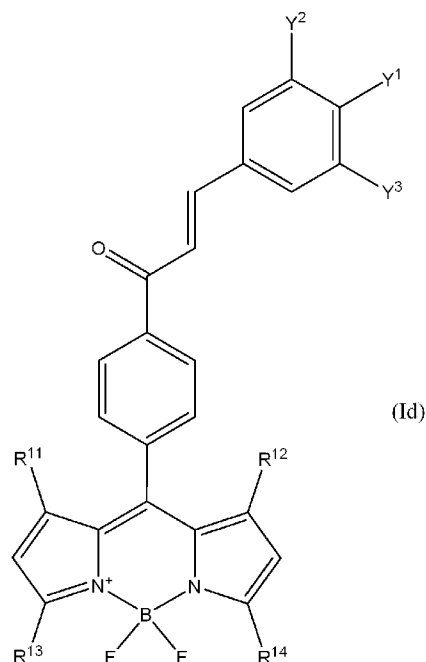


〔式中、 X^2 、 X^3 、 R^{11} 、 R^{12} 、 $Z^1 \sim Z^3$ 、 k は一般式（I）と同義であり、 X^1 は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、 $-(OCH_2CH_2)_m-F$ 〔式中、 m は1～10の整数を表す。〕で表される基を表し、 R^{14} は水素原子又はメチル基を表し、 n は1～10の整数を表す。〕

又は一般式（I d）

[0030]

[化8]



[式中、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 R^{11} 、 R^{12} は一般式(I)と同義であり、 R^{13} 、 R^{14} は水素原子又はメチル基を表す。]

で表される化合物が含まれる。

[0031] 一般式(I a)において X^1 は、好適には、ジメチルアミノ基、メチルアミノ基、アミノ基、メトキシ基、ヒドロキシル基である。但し、一般式(I a)で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 X^1 は、好適には、水素原子である。

[0032] 一般式(I a)において X^2 及び X^3 は、好適には、水素原子である。但し、一般式(I a)で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 X^2 及び X^3 は、好適にはトリフルオロメチル基である。

[0033] 一般式(I a)において $R^{11} \sim R^{14}$ は、好適には、メチル基である。

[0034] 一般式(I a)において n は、好適には、1～10の整数であり、より好適には、2～5の整数である。

[0035] 一般式(I b)において X^1 は、好適には、ジメチルアミノ基、メチルアミノ基、アミノ基、メトキシ基、ヒドロキシル基である。

- [0036] 一般式 (I b) において X^2 及び X^3 は、好適には、水素原子である。
- [0037] 一般式 (I b) において R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{14} は、好適には、メチル基である。
- [0038] 一般式 (I b) において Z^1 は、好適には、ジメチルアミノ基、メチルアミノ基、アミノ基、メトキシ基、ヒドロキシル基である。但し、一般式 (I b) で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 Z^1 は、好適には、水素原子である。
- [0039] 一般式 (I b) において Z^2 及び Z^3 は、好適には、水素原子である。但し、一般式 (I b) で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 Z^2 及び Z^3 は、好適にはトリフルオロメチル基である。
- [0040] 一般式 (I b) において k は、好適には、1～10の整数であり、より好適には、2～5の整数である。
- [0041] 一般式 (I c) において X^1 は、好適には、ジメチルアミノ基、メチルアミノ基、アミノ基、メトキシ基、ヒドロキシル基である。但し、一般式 (I c) で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 X^1 は、好適には、水素原子である。
- [0042] 一般式 (I c) において X^2 及び X^3 は、好適には、水素原子である。但し、一般式 (I c) で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 X^2 及び X^3 は、好適にはトリフルオロメチル基である。
- [0043] 一般式 (I c) において R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{14} は、好適には、メチル基である。
- [0044] 一般式 (I c) において Z^1 は、好適には、ジメチルアミノ基、メチルアミノ基、アミノ基、メトキシ基、ヒドロキシル基である。但し、一般式 (I c) で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 Z^1 は、好適には、水素原子である。
- [0045] 一般式 (I c) において Z^2 及び Z^3 は、好適には、水素原子である。但し、一般式 (I c) で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 Z^2 及び Z^3 は、好適にはトリフルオロメチル基である。

- [0046] 一般式 (I c) において k は、好適には、1 ~ 10 の整数であり、より好適には、2 ~ 5 の整数である。
- [0047] 一般式 (I c) において n は、好適には、1 ~ 10 の整数であり、より好適には、2 ~ 5 の整数である。
- [0048] 一般式 (I d) において Y^1 は、好適には、ジメチルアミノ基、メチルアミノ基、アミノ基、メトキシ基、ヒドロキシル基である。但し、一般式 (I d) で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 Y^1 は、好適には、水素原子である。
- [0049] 一般式 (I d) において Y^2 及び Y^3 は、好適には、水素原子である。但し、一般式 (I d) で表される化合物をMRIプローブとして用いる場合には、 Y^2 及び Y^3 は、好適にはトリフルオロメチル基である。
- [0050] 一般式 (I d) において $R^{11} \sim R^{14}$ は、好適には、メチル基である。
- [0051] 式： $-(OCH_2CH_2)_m-F$ において m は、好適には1 ~ 3である。
- [0052] 一般式 (I) で表される化合物のうち代表的なものを下表に示す。なお、表中の「Me」はメチル基を表し、「A」は一般式 (A) で表される基を表し、「B」は一般式 (B) で表される基を表し、「-」は化合物中にその基等が存在しないことを表す。
- [0053]

[表1]

	X ¹	X ²	X ³	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	n	Y ¹	Y ²	Y ³	Z ¹	Z ²	Z ³	k
Ia-1	NMe ₂	H	H	Me	Me	Me	Me	2	—	—	—	—	—	—	—
Ia-2	NHMe	H	H	Me	Me	Me	Me	2	—	—	—	—	—	—	—
Ia-3	NH ₂	H	H	Me	Me	Me	Me	2	—	—	—	—	—	—	—
Ia-4	OMe	H	H	Me	Me	Me	Me	2	—	—	—	—	—	—	—
Ia-5	OH	H	H	Me	Me	Me	Me	2	—	—	—	—	—	—	—
Ia-6	H	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Me	Me	2	—	—	—	—	—	—	—
Ib-1	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ib-2	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ib-3	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ib-4	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OMe	H	H	2
Ib-5	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OH	H	H	2
Ib-6	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ib-7	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ib-8	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ib-9	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OMe	H	H	2
Ib-10	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OH	H	H	2
Ib-11	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ib-12	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ib-13	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ib-14	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OMe	H	H	2
Ib-15	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OH	H	H	2
Ib-16	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ib-17	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ib-18	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ib-19	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OMe	H	H	2
Ib-20	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OH	H	H	2
Ib-21	OH	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ib-22	OH	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ib-23	OH	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ib-24	OH	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OMe	H	H	2
Ib-25	OH	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	OH	H	H	2
Ib-26	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	H	CF ₃	CF ₃	2
Ib-27	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	H	CF ₃	CF ₃	2
Ib-28	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	H	CF ₃	CF ₃	2
Ib-29	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	H	CF ₃	CF ₃	2
Ib-30	OH	H	H	Me	Me	B	Me	0	—	—	—	H	CF ₃	CF ₃	2

[0054]

[表2]

	X ¹	X ²	X ³	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	n	Y ¹	Y ²	Y ³	Z ¹	Z ²	Z ³	k
Ic-1	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ic-2	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ic-3	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ic-4	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OMe	H	H	2
Ic-5	NMe ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OH	H	H	2
Ic-6	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ic-7	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ic-8	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ic-9	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OMe	H	H	2
Ic-10	NHMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OH	H	H	2
Ic-11	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ic-12	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ic-13	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ic-14	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OMe	H	H	2
Ic-15	NH ₂	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OH	H	H	2
Ic-16	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ic-17	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ic-18	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ic-19	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OMe	H	H	2
Ic-20	OMe	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OH	H	H	2
Ic-21	OH	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NMe ₂	H	H	2
Ic-22	OH	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NHMe	H	H	2
Ic-23	OH	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	NH ₂	H	H	2
Ic-24	OH	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OMe	H	H	2
Ic-25	OH	H	H	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	OH	H	H	2
Ic-26	H	CF ₃	CF ₃	Me	Me	B	Me	2	—	—	—	H	CF ₃	CF ₃	2
Id-1	A	H	H	Me	Me	Me	Me	0	NMe ₂	H	H	—	—	—	—
Id-2	A	H	H	Me	Me	Me	Me	0	NHMe	H	H	—	—	—	—
Id-3	A	H	H	Me	Me	Me	Me	0	NH ₂	H	H	—	—	—	—
Id-4	A	H	H	Me	Me	Me	Me	0	OMe	H	H	—	—	—	—
Id-5	A	H	H	Me	Me	Me	Me	0	OH	H	H	—	—	—	—
Id-6	A	H	H	Me	Me	Me	Me	0	H	CF ₃	CF ₃	—	—	—	—

上記化合物のうち、好ましい化合物として、Ia-1 (BODIPY4)、Ib-1、Ic-1、Id-1を挙げることができる。

[0055] 一般式 (I) で表される化合物は、後述する実施例の記載、及びRurack et al., Molecular switching in the near infrared (NIR) with a functionalized boron-dipyrromethene dye, Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 385-387などの記載に従って合成することができる。

[0056] (B) 一般式 (II) で表される化合物

本発明のコンフォメーション病診断用組成物は、上述した一般式 (II) で表される化合物若しくは前記化合物を標識物質で標識した化合物、又はこれ

らの化合物の医薬上許容される塩を含有するものである。

[0057] 一般式 (II) における R^{21} 、 R^{22} 、 R^{25} は、ヨウ素原子であってもよいが、このヨウ素原子には、放射性同位体（例えば、 ^{123}I 、 ^{125}I ）も含まれる。

[0058] 一般式 (II) における R^{21} は、フッ素原子であってもよいが、このフッ素原子には、放射性同位体（例えば、 ^{18}F ）も含まれる。

[0059] 一般式 (II) における R^{21} は、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_j-\text{F}$ で表される基であってもよいが、この基中のフッ素原子には、放射性同位体（例えば、 ^{18}F ）も含まれる。

[0060] 一般式 (II) において R^{21} は、好適には、ジメチルアミノ基、メチルアミノ基、アミノ基、メトキシ基、ヒドロキシル基である。但し、 R^{21} を放射性標識する場合は、フッ素原子、ヨウ素原子、又は $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_j-\text{F}$ で表される基が好適である。

[0061] 一般式 (II) における R^{21} の位置は、オルト位、メタ位、パラ位のいずれでもよいが、パラ位であることが好ましい。

[0062] 一般式 (II) において R^{22} は、好適には、水素原子である。

一般式 (II) において R^{23} は、好適には、水素原子である。

一般式 (II) において R^{24} は、好適には、メチル基である。

一般式 (II) において R^{25} は、好適には、水素原子である。

一般式 (II) において R^{26} は、好適には、メチル基である。

一般式 (II) において X は、好適には、硫黄原子である。

一般式 (II) において i は、好適には、1～10の整数であり、より好適には、1～3の整数である。一般式 (II) で表される化合物を蛍光プローブとして使う場合は、 i は2又は3であることが好ましい。 i が1である化合物より、 i が2又は3である化合物の方がHOMO-LUMOギャップが小さく、より長波長の蛍光を発すると予測されるからである。

[0063] 式： $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_j-\text{F}$ 及び式： $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_j-\text{OH}$ において j は、好適には1～3である。

[0064] 一般式 (II) で表される化合物のうち代表的なものを下表に示す。なお、表中の「p-」は、パラ位の基であることを表し、「Me」はメチル基を表し、「FX」は2-フルオロエトキシ基を表し、「FX2」は2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ基を表し、「FX3」は2-{2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ}エトキシ基を表し、「HOX」は2-ヒドロキシエトキシ基を表し、「HOX2」は2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ基を表し、「HOX3」は2-{2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ}エトキシ基を表す。

[0065]

[表3]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-1	p-H	H	H	H	H	H	1
II-2	p-F	H	H	H	H	H	1
II-3	p-Br	H	H	H	H	H	1
II-4	p-I	H	H	H	H	H	1
II-5	p-CN	H	H	H	H	H	1
II-6	p-NH ₂	H	H	H	H	H	1
II-7	p-NHMe	H	H	H	H	H	1
II-8	p-NMe ₂	H	H	H	H	H	1
II-9	p-OH	H	H	H	H	H	1
II-10	p-OMe	H	H	H	H	H	1
II-11	p-CH=C(CN) ₂	H	H	H	H	H	1
II-12	p-FX	H	H	H	H	H	1
II-13	p-FX ₂	H	H	H	H	H	1
II-14	p-FX ₃	H	H	H	H	H	1
II-15	p-HOX	H	H	H	H	H	1
II-16	p-HOX ₂	H	H	H	H	H	1
II-17	p-HOX ₃	H	H	H	H	H	1
II-18	p-H	H	H	H	H	H	2
II-19	p-F	H	H	H	H	H	2
II-20	p-Br	H	H	H	H	H	2
II-21	p-I	H	H	H	H	H	2
II-22	p-CN	H	H	H	H	H	2
II-23	p-NH ₂	H	H	H	H	H	2
II-24	p-NHMe	H	H	H	H	H	2
II-25	p-NMe ₂	H	H	H	H	H	2
II-26	p-OH	H	H	H	H	H	2
II-27	p-OMe	H	H	H	H	H	2
II-28	p-CH=C(CN) ₂	H	H	H	H	H	2
II-29	p-FX	H	H	H	H	H	2
II-30	p-FX ₂	H	H	H	H	H	2
II-31	p-FX ₃	H	H	H	H	H	2
II-32	p-HOX	H	H	H	H	H	2
II-33	p-HOX ₂	H	H	H	H	H	2
II-34	p-HOX ₃	H	H	H	H	H	2
II-35	p-H	H	H	H	H	H	3
II-36	p-F	H	H	H	H	H	3
II-37	p-Br	H	H	H	H	H	3
II-38	p-I	H	H	H	H	H	3
II-39	p-CN	H	H	H	H	H	3
II-40	p-NH ₂	H	H	H	H	H	3
II-41	p-NHMe	H	H	H	H	H	3
II-42	p-NMe ₂	H	H	H	H	H	3
II-43	p-OH	H	H	H	H	H	3
II-44	p-OMe	H	H	H	H	H	3
II-45	p-CH=C(CN) ₂	H	H	H	H	H	3
II-46	p-FX	H	H	H	H	H	3
II-47	p-FX ₂	H	H	H	H	H	3
II-48	p-FX ₃	H	H	H	H	H	3
II-49	p-HOX	H	H	H	H	H	3
II-50	p-HOX ₂	H	H	H	H	H	3
II-51	p-HOX ₃	H	H	H	H	H	3

[0066]

[表4]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-52	p-H	H	Me	H	H	H	1
II-53	p-F	H	Me	H	H	H	1
II-54	p-Br	H	Me	H	H	H	1
II-55	p-I	H	Me	H	H	H	1
II-56	p-CN	H	Me	H	H	H	1
II-57	p-NH ₂	H	Me	H	H	H	1
II-58	p-NHMe	H	Me	H	H	H	1
II-59	p-NMe ₂	H	Me	H	H	H	1
II-60	p-OH	H	Me	H	H	H	1
II-61	p-OMe	H	Me	H	H	H	1
II-62	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	H	H	H	1
II-63	p-FX	H	Me	H	H	H	1
II-64	p-FX ₂	H	Me	H	H	H	1
II-65	p-FX ₃	H	Me	H	H	H	1
II-66	p-HOX	H	Me	H	H	H	1
II-67	p-HOX ₂	H	Me	H	H	H	1
II-68	p-HOX ₃	H	Me	H	H	H	1
II-69	p-H	H	Me	H	H	H	2
II-70	p-F	H	Me	H	H	H	2
II-71	p-Br	H	Me	H	H	H	2
II-72	p-I	H	Me	H	H	H	2
II-73	p-CN	H	Me	H	H	H	2
II-74	p-NH ₂	H	Me	H	H	H	2
II-75	p-NHMe	H	Me	H	H	H	2
II-76	p-NMe ₂	H	Me	H	H	H	2
II-77	p-OH	H	Me	H	H	H	2
II-78	p-OMe	H	Me	H	H	H	2
II-79	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	H	H	H	2
II-80	p-FX	H	Me	H	H	H	2
II-81	p-FX ₂	H	Me	H	H	H	2
II-82	p-FX ₃	H	Me	H	H	H	2
II-83	p-HOX	H	Me	H	H	H	2
II-84	p-HOX ₂	H	Me	H	H	H	2
II-85	p-HOX ₃	H	Me	H	H	H	2
II-86	p-H	H	Me	H	H	H	3
II-87	p-F	H	Me	H	H	H	3
II-88	p-Br	H	Me	H	H	H	3
II-89	p-I	H	Me	H	H	H	3
II-90	p-CN	H	Me	H	H	H	3
II-91	p-NH ₂	H	Me	H	H	H	3
II-92	p-NHMe	H	Me	H	H	H	3
II-93	p-NMe ₂	H	Me	H	H	H	3
II-94	p-OH	H	Me	H	H	H	3
II-95	p-OMe	H	Me	H	H	H	3
II-96	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	H	H	H	3
II-97	p-FX	H	Me	H	H	H	3
II-98	p-FX ₂	H	Me	H	H	H	3
II-99	p-FX ₃	H	Me	H	H	H	3
II-100	p-HOX	H	Me	H	H	H	3
II-101	p-HOX ₂	H	Me	H	H	H	3
II-102	p-HOX ₃	H	Me	H	H	H	3

[0067]

[表5]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-103	p-H	H	H	Me	H	H	1
II-104	p-F	H	H	Me	H	H	1
II-105	p-Br	H	H	Me	H	H	1
II-106	p-I	H	H	Me	H	H	1
II-107	p-CN	H	H	Me	H	H	1
II-108	p-NH ₂	H	H	Me	H	H	1
II-109	p-NHMe	H	H	Me	H	H	1
II-110	p-NMe ₂	H	H	Me	H	H	1
II-111	p-OH	H	H	Me	H	H	1
II-112	p-OMe	H	H	Me	H	H	1
II-113	p-CH=C(CN) ₂	H	H	Me	H	H	1
II-114	p-FX	H	H	Me	H	H	1
II-115	p-FX2	H	H	Me	H	H	1
II-116	p-FX3	H	H	Me	H	H	1
II-117	p-HOX	H	H	Me	H	H	1
II-118	p-HOX2	H	H	Me	H	H	1
II-119	p-HOX3	H	H	Me	H	H	1
II-120	p-H	H	H	Me	H	H	2
II-121	p-F	H	H	Me	H	H	2
II-122	p-Br	H	H	Me	H	H	2
II-123	p-I	H	H	Me	H	H	2
II-124	p-CN	H	H	Me	H	H	2
II-125	p-NH ₂	H	H	Me	H	H	2
II-126	p-NHMe	H	H	Me	H	H	2
II-127	p-NMe ₂	H	H	Me	H	H	2
II-128	p-OH	H	H	Me	H	H	2
II-129	p-OMe	H	H	Me	H	H	2
II-130	p-CH=C(CN) ₂	H	H	Me	H	H	2
II-131	p-FX	H	H	Me	H	H	2
II-132	p-FX2	H	H	Me	H	H	2
II-133	p-FX3	H	H	Me	H	H	2
II-134	p-HOX	H	H	Me	H	H	2
II-135	p-HOX2	H	H	Me	H	H	2
II-136	p-HOX3	H	H	Me	H	H	2
II-137	p-H	H	H	Me	H	H	3
II-138	p-F	H	H	Me	H	H	3
II-139	p-Br	H	H	Me	H	H	3
II-140	p-I	H	H	Me	H	H	3
II-141	p-CN	H	H	Me	H	H	3
II-142	p-NH ₂	H	H	Me	H	H	3
II-143	p-NHMe	H	H	Me	H	H	3
II-144	p-NMe ₂	H	H	Me	H	H	3
II-145	p-OH	H	H	Me	H	H	3
II-146	p-OMe	H	H	Me	H	H	3
II-147	p-CH=C(CN) ₂	H	H	Me	H	H	3
II-148	p-FX	H	H	Me	H	H	3
II-149	p-FX2	H	H	Me	H	H	3
II-150	p-FX3	H	H	Me	H	H	3
II-151	p-HOX	H	H	Me	H	H	3
II-152	p-HOX2	H	H	Me	H	H	3
II-153	p-HOX3	H	H	Me	H	H	3

[0068]

[表6]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-154	p-H	H	H	H	H	Me	1
II-155	p-F	H	H	H	H	Me	1
II-156	p-Br	H	H	H	H	Me	1
II-157	p-I	H	H	H	H	Me	1
II-158	p-CN	H	H	H	H	Me	1
II-159	p-NH ₂	H	H	H	H	Me	1
II-160	p-NHMe	H	H	H	H	Me	1
II-161	p-NMe ₂	H	H	H	H	Me	1
II-162	p-OH	H	H	H	H	Me	1
II-163	p-OMe	H	H	H	H	Me	1
II-164	p-CH=C(CN) ₂	H	H	H	H	Me	1
II-165	p-FX	H	H	H	H	Me	1
II-166	p-FX2	H	H	H	H	Me	1
II-167	p-FX3	H	H	H	H	Me	1
II-168	p-HOX	H	H	H	H	Me	1
II-169	p-HOX2	H	H	H	H	Me	1
II-170	p-HOX3	H	H	H	H	Me	1
II-171	p-H	H	H	H	H	Me	2
II-172	p-F	H	H	H	H	Me	2
II-173	p-Br	H	H	H	H	Me	2
II-174	p-I	H	H	H	H	Me	2
II-175	p-CN	H	H	H	H	Me	2
II-176	p-NH ₂	H	H	H	H	Me	2
II-177	p-NHMe	H	H	H	H	Me	2
II-178	p-NMe ₂	H	H	H	H	Me	2
II-179	p-OH	H	H	H	H	Me	2
II-180	p-OMe	H	H	H	H	Me	2
II-181	p-CH=C(CN) ₂	H	H	H	H	Me	2
II-182	p-FX	H	H	H	H	Me	2
II-183	p-FX2	H	H	H	H	Me	2
II-184	p-FX3	H	H	H	H	Me	2
II-185	p-HOX	H	H	H	H	Me	2
II-186	p-HOX2	H	H	H	H	Me	2
II-187	p-HOX3	H	H	H	H	Me	2
II-188	p-H	H	H	H	H	Me	3
II-189	p-F	H	H	H	H	Me	3
II-190	p-Br	H	H	H	H	Me	3
II-191	p-I	H	H	H	H	Me	3
II-192	p-CN	H	H	H	H	Me	3
II-193	p-NH ₂	H	H	H	H	Me	3
II-194	p-NHMe	H	H	H	H	Me	3
II-195	p-NMe ₂	H	H	H	H	Me	3
II-196	p-OH	H	H	H	H	Me	3
II-197	p-OMe	H	H	H	H	Me	3
II-198	p-CH=C(CN) ₂	H	H	H	H	Me	3
II-199	p-FX	H	H	H	H	Me	3
II-200	p-FX2	H	H	H	H	Me	3
II-201	p-FX3	H	H	H	H	Me	3
II-202	p-HOX	H	H	H	H	Me	3
II-203	p-HOX2	H	H	H	H	Me	3
II-204	p-HOX3	H	H	H	H	Me	3

[表7]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-205	p-H	H	Me	Me	H	H	1
II-206	p-F	H	Me	Me	H	H	1
II-207	p-Br	H	Me	Me	H	H	1
II-208	p-I	H	Me	Me	H	H	1
II-209	p-CN	H	Me	Me	H	H	1
II-210	p-NH ₂	H	Me	Me	H	H	1
II-211	p-NHMe	H	Me	Me	H	H	1
II-212	p-NMe ₂	H	Me	Me	H	H	1
II-213	p-OH	H	Me	Me	H	H	1
II-214	p-OMe	H	Me	Me	H	H	1
II-215	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	Me	H	H	1
II-216	p-FX	H	Me	Me	H	H	1
II-217	p-FX2	H	Me	Me	H	H	1
II-218	p-FX3	H	Me	Me	H	H	1
II-219	p-HOX	H	Me	Me	H	H	1
II-220	p-HOX2	H	Me	Me	H	H	1
II-221	p-HOX3	H	Me	Me	H	H	1
II-222	p-H	H	Me	Me	H	H	2
II-223	p-F	H	Me	Me	H	H	2
II-224	p-Br	H	Me	Me	H	H	2
II-225	p-I	H	Me	Me	H	H	2
II-226	p-CN	H	Me	Me	H	H	2
II-227	p-NH ₂	H	Me	Me	H	H	2
II-228	p-NHMe	H	Me	Me	H	H	2
II-229	p-NMe ₂	H	Me	Me	H	H	2
II-230	p-OH	H	Me	Me	H	H	2
II-231	p-OMe	H	Me	Me	H	H	2
II-232	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	Me	H	H	2
II-233	p-FX	H	Me	Me	H	H	2
II-234	p-FX2	H	Me	Me	H	H	2
II-235	p-FX3	H	Me	Me	H	H	2
II-236	p-HOX	H	Me	Me	H	H	2
II-237	p-HOX2	H	Me	Me	H	H	2
II-238	p-HOX3	H	Me	Me	H	H	2
II-239	p-H	H	Me	Me	H	H	3
II-240	p-F	H	Me	Me	H	H	3
II-241	p-Br	H	Me	Me	H	H	3
II-242	p-I	H	Me	Me	H	H	3
II-243	p-CN	H	Me	Me	H	H	3
II-244	p-NH ₂	H	Me	Me	H	H	3
II-245	p-NHMe	H	Me	Me	H	H	3
II-246	p-NMe ₂	H	Me	Me	H	H	3
II-247	p-OH	H	Me	Me	H	H	3
II-248	p-OMe	H	Me	Me	H	H	3
II-249	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	Me	H	H	3
II-250	p-FX	H	Me	Me	H	H	3
II-251	p-FX2	H	Me	Me	H	H	3
II-252	p-FX3	H	Me	Me	H	H	3
II-253	p-HOX	H	Me	Me	H	H	3
II-254	p-HOX2	H	Me	Me	H	H	3
II-255	p-HOX3	H	Me	Me	H	H	3

[0070]

[表8]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-256	p-H	H	Me	H	H	Me	1
II-257	p-F	H	Me	H	H	Me	1
II-258	p-Br	H	Me	H	H	Me	1
II-259	p-I	H	Me	H	H	Me	1
II-260	p-CN	H	Me	H	H	Me	1
II-261	p-NH ₂	H	Me	H	H	Me	1
II-262	p-NHMe	H	Me	H	H	Me	1
II-263	p-NMe ₂	H	Me	H	H	Me	1
II-264	p-OH	H	Me	H	H	Me	1
II-265	p-OMe	H	Me	H	H	Me	1
II-266	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	H	H	Me	1
II-267	p-FX	H	Me	H	H	Me	1
II-268	p-FX ₂	H	Me	H	H	Me	1
II-269	p-FX ₃	H	Me	H	H	Me	1
II-270	p-HOX	H	Me	H	H	Me	1
II-271	p-HOX ₂	H	Me	H	H	Me	1
II-272	p-HOX ₃	H	Me	H	H	Me	1
II-273	p-H	H	Me	H	H	Me	2
II-274	p-F	H	Me	H	H	Me	2
II-275	p-Br	H	Me	H	H	Me	2
II-276	p-I	H	Me	H	H	Me	2
II-277	p-CN	H	Me	H	H	Me	2
II-278	p-NH ₂	H	Me	H	H	Me	2
II-279	p-NHMe	H	Me	H	H	Me	2
II-280	p-NMe ₂	H	Me	H	H	Me	2
II-281	p-OH	H	Me	H	H	Me	2
II-282	p-OMe	H	Me	H	H	Me	2
II-283	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	H	H	Me	2
II-284	p-FX	H	Me	H	H	Me	2
II-285	p-FX ₂	H	Me	H	H	Me	2
II-286	p-FX ₃	H	Me	H	H	Me	2
II-287	p-HOX	H	Me	H	H	Me	2
II-288	p-HOX ₂	H	Me	H	H	Me	2
II-289	p-HOX ₃	H	Me	H	H	Me	2
II-290	p-H	H	Me	H	H	Me	3
II-291	p-F	H	Me	H	H	Me	3
II-292	p-Br	H	Me	H	H	Me	3
II-293	p-I	H	Me	H	H	Me	3
II-294	p-CN	H	Me	H	H	Me	3
II-295	p-NH ₂	H	Me	H	H	Me	3
II-296	p-NHMe	H	Me	H	H	Me	3
II-297	p-NMe ₂	H	Me	H	H	Me	3
II-298	p-OH	H	Me	H	H	Me	3
II-299	p-OMe	H	Me	H	H	Me	3
II-300	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	H	H	Me	3
II-301	p-FX	H	Me	H	H	Me	3
II-302	p-FX ₂	H	Me	H	H	Me	3
II-303	p-FX ₃	H	Me	H	H	Me	3
II-304	p-HOX	H	Me	H	H	Me	3
II-305	p-HOX ₂	H	Me	H	H	Me	3
II-306	p-HOX ₃	H	Me	H	H	Me	3

[0071]

[表9]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-307	p-H	H	H	Me	H	Me	1
II-308	p-F	H	H	Me	H	Me	1
II-309	p-Br	H	H	Me	H	Me	1
II-310	p-I	H	H	Me	H	Me	1
II-311	p-CN	H	H	Me	H	Me	1
II-312	p-NH ₂	H	H	Me	H	Me	1
II-313	p-NHMe	H	H	Me	H	Me	1
II-314	p-NMe ₂	H	H	Me	H	Me	1
II-315	p-OH	H	H	Me	H	Me	1
II-316	p-OMe	H	H	Me	H	Me	1
II-317	p-CH=C(CN) ₂	H	H	Me	H	Me	1
II-318	p-FX	H	H	Me	H	Me	1
II-319	p-FX2	H	H	Me	H	Me	1
II-320	p-FX3	H	H	Me	H	Me	1
II-321	p-HOX	H	H	Me	H	Me	1
II-322	p-HOX2	H	H	Me	H	Me	1
II-323	p-HOX3	H	H	Me	H	Me	1
II-324	p-H	H	H	Me	H	Me	2
II-325	p-F	H	H	Me	H	Me	2
II-326	p-Br	H	H	Me	H	Me	2
II-327	p-I	H	H	Me	H	Me	2
II-328	p-CN	H	H	Me	H	Me	2
II-329	p-NH ₂	H	H	Me	H	Me	2
II-330	p-NHMe	H	H	Me	H	Me	2
II-331	p-NMe ₂	H	H	Me	H	Me	2
II-332	p-OH	H	H	Me	H	Me	2
II-333	p-OMe	H	H	Me	H	Me	2
II-334	p-CH=C(CN) ₂	H	H	Me	H	Me	2
II-335	p-FX	H	H	Me	H	Me	2
II-336	p-FX2	H	H	Me	H	Me	2
II-337	p-FX3	H	H	Me	H	Me	2
II-338	p-HOX	H	H	Me	H	Me	2
II-339	p-HOX2	H	H	Me	H	Me	2
II-340	p-HOX3	H	H	Me	H	Me	2
II-341	p-H	H	H	Me	H	Me	3
II-342	p-F	H	H	Me	H	Me	3
II-343	p-Br	H	H	Me	H	Me	3
II-344	p-I	H	H	Me	H	Me	3
II-345	p-CN	H	H	Me	H	Me	3
II-346	p-NH ₂	H	H	Me	H	Me	3
II-347	p-NHMe	H	H	Me	H	Me	3
II-348	p-NMe ₂	H	H	Me	H	Me	3
II-349	p-OH	H	H	Me	H	Me	3
II-350	p-OMe	H	H	Me	H	Me	3
II-351	p-CH=C(CN) ₂	H	H	Me	H	Me	3
II-352	p-FX	H	H	Me	H	Me	3
II-353	p-FX2	H	H	Me	H	Me	3
II-354	p-FX3	H	H	Me	H	Me	3
II-355	p-HOX	H	H	Me	H	Me	3
II-356	p-HOX2	H	H	Me	H	Me	3
II-357	p-HOX3	H	H	Me	H	Me	3

[0072]

[表10]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-358	p-H	H	Me	Me	H	Me	1
II-359	p-F	H	Me	Me	H	Me	1
II-360	p-Br	H	Me	Me	H	Me	1
II-361	p-I	H	Me	Me	H	Me	1
II-362	p-CN	H	Me	Me	H	Me	1
II-363	p-NH ₂	H	Me	Me	H	Me	1
II-364	p-NHMe	H	Me	Me	H	Me	1
II-365	p-NMe ₂	H	Me	Me	H	Me	1
II-366	p-OH	H	Me	Me	H	Me	1
II-367	p-OMe	H	Me	Me	H	Me	1
II-368	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	Me	H	Me	1
II-369	p-FX	H	Me	Me	H	Me	1
II-370	p-FX ₂	H	Me	Me	H	Me	1
II-371	p-FX ₃	H	Me	Me	H	Me	1
II-372	p-HOX	H	Me	Me	H	Me	1
II-373	p-HOX ₂	H	Me	Me	H	Me	1
II-374	p-HOX ₃	H	Me	Me	H	Me	1
II-375	p-H	H	Me	Me	H	Me	2
II-376	p-F	H	Me	Me	H	Me	2
II-377	p-Br	H	Me	Me	H	Me	2
II-378	p-I	H	Me	Me	H	Me	2
II-379	p-CN	H	Me	Me	H	Me	2
II-380	p-NH ₂	H	Me	Me	H	Me	2
II-381	p-NHMe	H	Me	Me	H	Me	2
II-382	p-NMe ₂	H	Me	Me	H	Me	2
II-383	p-OH	H	Me	Me	H	Me	2
II-384	p-OMe	H	Me	Me	H	Me	2
II-385	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	Me	H	Me	2
II-386	p-FX	H	Me	Me	H	Me	2
II-387	p-FX ₂	H	Me	Me	H	Me	2
II-388	p-FX ₃	H	Me	Me	H	Me	2
II-389	p-HOX	H	Me	Me	H	Me	2
II-390	p-HOX ₂	H	Me	Me	H	Me	2
II-391	p-HOX ₃	H	Me	Me	H	Me	2
II-392	p-H	H	Me	Me	H	Me	3
II-393	p-F	H	Me	Me	H	Me	3
II-394	p-Br	H	Me	Me	H	Me	3
II-395	p-I	H	Me	Me	H	Me	3
II-396	p-CN	H	Me	Me	H	Me	3
II-397	p-NH ₂	H	Me	Me	H	Me	3
II-398	p-NHMe	H	Me	Me	H	Me	3
II-399	p-NMe ₂	H	Me	Me	H	Me	3
II-400	p-OH	H	Me	Me	H	Me	3
II-401	p-OMe	H	Me	Me	H	Me	3
II-402	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	Me	H	Me	3
II-403	p-FX	H	Me	Me	H	Me	3
II-404	p-FX ₂	H	Me	Me	H	Me	3
II-405	p-FX ₃	H	Me	Me	H	Me	3
II-406	p-HOX	H	Me	Me	H	Me	3
II-407	p-HOX ₂	H	Me	Me	H	Me	3
II-408	p-HOX ₃	H	Me	Me	H	Me	3

[0073]

[表11]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-409	p-H	H	H	H	H	H	0
II-410	p-F	H	H	H	H	H	0
II-411	p-Br	H	H	H	H	H	0
II-412	p-I	H	H	H	H	H	0
II-413	p-CN	H	H	H	H	H	0
II-414	p-NH ₂	H	H	H	H	H	0
II-415	p-NHMe	H	H	H	H	H	0
II-416	p-NMe ₂	H	H	H	H	H	0
II-417	p-OH	H	H	H	H	H	0
II-418	p-OMe	H	H	H	H	H	0
II-419	p-CH=C(CN) ₂	H	H	H	H	H	0
II-420	p-FX	H	H	H	H	H	0
II-421	p-FX2	H	H	H	H	H	0
II-422	p-FX3	H	H	H	H	H	0
II-423	p-HOX	H	H	H	H	H	0
II-424	p-HOX2	H	H	H	H	H	0
II-425	p-HOX3	H	H	H	H	H	0
II-426	p-H	H	Me	H	H	H	0
II-427	p-F	H	Me	H	H	H	0
II-428	p-Br	H	Me	H	H	H	0
II-429	p-I	H	Me	H	H	H	0
II-430	p-CN	H	Me	H	H	H	0
II-431	p-NH ₂	H	Me	H	H	H	0
II-432	p-NHMe	H	Me	H	H	H	0
II-433	p-NMe ₂	H	Me	H	H	H	0
II-434	p-OH	H	Me	H	H	H	0
II-435	p-OMe	H	Me	H	H	H	0
II-436	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	H	H	H	0
II-437	p-FX	H	Me	H	H	H	0
II-438	p-FX2	H	Me	H	H	H	0
II-439	p-FX3	H	Me	H	H	H	0
II-440	p-HOX	H	Me	H	H	H	0
II-441	p-HOX2	H	Me	H	H	H	0
II-442	p-HOX3	H	Me	H	H	H	0
II-443	p-H	H	H	Me	H	H	0
II-444	p-F	H	H	Me	H	H	0
II-445	p-Br	H	H	Me	H	H	0
II-446	p-I	H	H	Me	H	H	0
II-447	p-CN	H	H	Me	H	H	0
II-448	p-NH ₂	H	H	Me	H	H	0
II-449	p-NHMe	H	H	Me	H	H	0
II-450	p-NMe ₂	H	H	Me	H	H	0
II-451	p-OH	H	H	Me	H	H	0
II-452	p-OMe	H	H	Me	H	H	0
II-453	p-CH=C(CN) ₂	H	H	Me	H	H	0
II-454	p-FX	H	H	Me	H	H	0
II-455	p-FX2	H	H	Me	H	H	0
II-456	p-FX3	H	H	Me	H	H	0
II-457	p-HOX	H	H	Me	H	H	0
II-458	p-HOX2	H	H	Me	H	H	0
II-459	p-HOX3	H	H	Me	H	H	0

[0074]

[表12]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-460	p-H	H	H	H	H	Me	0
II-461	p-F	H	H	H	H	Me	0
II-462	p-Br	H	H	H	H	Me	0
II-463	p-I	H	H	H	H	Me	0
II-464	p-CN	H	H	H	H	Me	0
II-465	p-NH ₂	H	H	H	H	Me	0
II-466	p-NHMe	H	H	H	H	Me	0
II-467	p-NMe ₂	H	H	H	H	Me	0
II-468	p-OH	H	H	H	H	Me	0
II-469	p-OMe	H	H	H	H	Me	0
II-470	p-CH=C(CN) ₂	H	H	H	H	Me	0
II-471	p-FX	H	H	H	H	Me	0
II-472	p-FX ₂	H	H	H	H	Me	0
II-473	p-FX ₃	H	H	H	H	Me	0
II-474	p-HOX	H	H	H	H	Me	0
II-475	p-HOX ₂	H	H	H	H	Me	0
II-476	p-HOX ₃	H	H	H	H	Me	0
II-477	p-H	H	Me	Me	H	H	0
II-478	p-F	H	Me	Me	H	H	0
II-479	p-Br	H	Me	Me	H	H	0
II-480	p-I	H	Me	Me	H	H	0
II-481	p-CN	H	Me	Me	H	H	0
II-482	p-NH ₂	H	Me	Me	H	H	0
II-483	p-NHMe	H	Me	Me	H	H	0
II-484	p-NMe ₂	H	Me	Me	H	H	0
II-485	p-OH	H	Me	Me	H	H	0
II-486	p-OMe	H	Me	Me	H	H	0
II-487	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	Me	H	H	0
II-488	p-FX	H	Me	Me	H	H	0
II-489	p-FX ₂	H	Me	Me	H	H	0
II-490	p-FX ₃	H	Me	Me	H	H	0
II-491	p-HOX	H	Me	Me	H	H	0
II-492	p-HOX ₂	H	Me	Me	H	H	0
II-493	p-HOX ₃	H	Me	Me	H	H	0
II-494	p-H	H	Me	H	H	Me	0
II-495	p-F	H	Me	H	H	Me	0
II-496	p-Br	H	Me	H	H	Me	0
II-497	p-I	H	Me	H	H	Me	0
II-498	p-CN	H	Me	H	H	Me	0
II-499	p-NH ₂	H	Me	H	H	Me	0
II-500	p-NHMe	H	Me	H	H	Me	0
II-501	p-NMe ₂	H	Me	H	H	Me	0
II-502	p-OH	H	Me	H	H	Me	0
II-503	p-OMe	H	Me	H	H	Me	0
II-504	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	H	H	Me	0
II-505	p-FX	H	Me	H	H	Me	0
II-506	p-FX ₂	H	Me	H	H	Me	0
II-507	p-FX ₃	H	Me	H	H	Me	0
II-508	p-HOX	H	Me	H	H	Me	0
II-509	p-HOX ₂	H	Me	H	H	Me	0
II-510	p-HOX ₃	H	Me	H	H	Me	0

[0075]

[表13]

	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	i
II-511	p-H	H	H	Me	H	Me	0
II-512	p-F	H	H	Me	H	Me	0
II-513	p-Br	H	H	Me	H	Me	0
II-514	p-I	H	H	Me	H	Me	0
II-515	p-CN	H	H	Me	H	Me	0
II-516	p-NH ₂	H	H	Me	H	Me	0
II-517	p-NHMe	H	H	Me	H	Me	0
II-518	p-NMe ₂	H	H	Me	H	Me	0
II-519	p-OH	H	H	Me	H	Me	0
II-520	p-OMe	H	H	Me	H	Me	0
II-521	p-CH=C(CN) ₂	H	H	Me	H	Me	0
II-522	p-FX	H	H	Me	H	Me	0
II-523	p-FX ₂	H	H	Me	H	Me	0
II-524	p-FX ₃	H	H	Me	H	Me	0
II-525	p-HOX	H	H	Me	H	Me	0
II-526	p-HOX ₂	H	H	Me	H	Me	0
II-527	p-HOX ₃	H	H	Me	H	Me	0
II-528	p-H	H	Me	Me	H	Me	0
II-529	p-F	H	Me	Me	H	Me	0
II-530	p-Br	H	Me	Me	H	Me	0
II-531	p-I	H	Me	Me	H	Me	0
II-532	p-CN	H	Me	Me	H	Me	0
II-533	p-NH ₂	H	Me	Me	H	Me	0
II-534	p-NHMe	H	Me	Me	H	Me	0
II-535	p-NMe ₂	H	Me	Me	H	Me	0
II-536	p-OH	H	Me	Me	H	Me	0
II-537	p-OMe	H	Me	Me	H	Me	0
II-538	p-CH=C(CN) ₂	H	Me	Me	H	Me	0
II-539	p-FX	H	Me	Me	H	Me	0
II-540	p-FX ₂	H	Me	Me	H	Me	0
II-541	p-FX ₃	H	Me	Me	H	Me	0
II-542	p-HOX	H	Me	Me	H	Me	0
II-543	p-HOX ₂	H	Me	Me	H	Me	0
II-544	p-HOX ₃	H	Me	Me	H	Me	0

上記化合物のうちで、好ましい化合物として、II-309 (BODPY10)、II-310 (BODIPY11) を挙げることができる。

[0076] 一般式 (II) で表される化合物は、後述する実施例の記載及びUmezawa K et al., Bright, color-tunable fluorescent dyes in the vis/NIR region: establishment of new “tailor-made” multicolor fluorophores based on borondipyrromethene, Chemistry-A European Journal, 15(5), 1096-1106, 2009などの記載に従って合成することができる。(C) コンフォメーション
病診断用組成物

一般式 (I) 及び (II) で表される化合物は、分子中にBODIPY骨格を含むので、蛍光標識を有するが、更に蛍光以外の標識を付加してもよい。標識の

種類は特に限定されないが、放射性標識やMRI用標識が好ましい。放射性標識を付加する場合は、一般式（I）及び（II）で表される化合物が分子中に放射性核種を含むようにしてもよく、また、一般式（I）及び（II）で表される化合物に放射性核種を結合させてもよい。放射性核種の種類は特に限定されず、使用の態様によって適宜決めることができる。例えば、一般式（I）及び（II）で表される化合物をコンピュータ断層撮影法（SPECT）による診断に使用する場合は γ 線放出核種を使用することができ、陽電子断層撮影法（PET）による診断に使用する場合は陽電子放出核種を使用することができる。 γ 線放出核種としては、 ^{99m}Tc 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 、 ^{123}I 、 ^{133}Xe などを例示でき、これらの中でも ^{99m}Tc 、 ^{123}I が好ましく、 ^{99m}Tc が特に好ましい。陽電子放出核種としては、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{62}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{76}Br などを例示でき、これらの中でも ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F が好ましく、 ^{11}C が特に好ましい。また、一般式（I）及び（II）で表される化合物をヒト以外の動物に投与する場合には、より半減期の長い放射性核種、例えば、 ^{125}I などを使用してもよい。一般式（I）及び（II）で表される化合物に放射性核種を結合させる方法は、各放射性核種において一般的に用いられている方法でよい。また、一般式（I）及び（II）で表される化合物に放射性核種を結合させる場合、放射性核種のみを結合させてもよいが、他の物質と結合した状態の放射性核種を結合させてもよい。前述した ^{99m}Tc は、通常、錯体の形で被標識化合物に結合させるので、一般式（I）及び（II）で表される化合物に結合させる場合も、 ^{99m}Tc を含む錯体を結合させてもよい。 ^{99m}Tc を含む錯体としては、2-ヒドラジノピリジンを含む錯体（Liu S et al, Bioconjug Chem. 1996 Jan-Feb;7(1):63-71.）、N-(2-メルカプトエチル)-2-[(2-メルカプトエチル)アミノ]-アセトアミドを含む錯体（Zhen W et al, J Med Chem. 1999 Jul 29;42(15):2805-15.）、2, 2'-((1, 2-エタンジイルジイミノ)ビスエタンチオールを含む錯体（Oya S et al, Nucl Med Biol. 1998 Feb;25(2):135-40.）、トリカルボニル錯体（Schibli R et al, Bioconjug Chem. 2000 May-Jun;11(3):3

45-51)などを例示できる。MRI用標識を付加する場合も、一般式 (I) 及び (II) で表される化合物が分子中に標識物質を含むようにしてもよく、また、一般式 (I) 及び (II) で表される化合物に標識物質を結合させてもよい。MRI用標識の種類は特に限定されず、例えば、 ^{19}F などを例示できる。

[0077] 一般式 (I) 及び (II) で表される化合物の代わりに、医薬上許容される塩を使用することも可能である。医薬上許容される塩としては、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩）、硫酸塩、塩酸塩、硝酸塩、リン酸塩などを例示できる。

[0078] 本発明の組成物は、コンフォメーション病の診断に用いることができる。ここで、「コンフォメーション病」とは、 $A\beta$ 、タウ蛋白、プリオンなどコンフォメーション変換によって異常化したタンパク質が原因の疾患群を意味し、ADのほか、ダウン症候群、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血症 (hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis—Dutch type: HCHWA-D)、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) やウシ海綿状脳症 (BSE) などが含まれる。また、診断対象となる疾患には、一般には「疾患」と認識されない疾患の前駆症状も含まれる。このような疾患の前駆症状としては、ADの発症前にみられる軽度認知障害 (MCI) などを例示できる。

[0079] 本発明の組成物によるコンフォメーション病の診断は、通常、本発明の組成物を診断対象者又は実験動物などに投与し、その後、脳の画像を撮影し、画像における一般式 (I) 及び (II) で表される化合物の状態（量、分布等）に基づいて行う。本発明の組成物の投与方法は特に限定されず、化合物の種類、標識物質の種類などに応じて適宜決めることができるが、通常は、皮内、腹腔内、静脈、動脈、又は脊髄液への注射又は点滴等によって投与する。本発明の組成物の投与量は特に限定されず、化合物の種類、標識物質の種類などに応じて適宜決めることができるが、成人の場合、一般式 (I) 及び (II) で表される化合物を1日当たり 10^{-10} ~ 10^{-3} mg投与するのが好ましく、 10^{-

$8 \sim 10^{-5}$ mg投与するのが更に好ましい。

[0080] 上記のように本発明の組成物は、通常、注射又は点滴によって投与するので、注射液や点滴液に通常含まれる成分を含んでいてもよい。このような成分としては、液体担体（例えば、リン酸カリウム緩衝液、生理食塩水、リンゲル液、蒸留水、ポリエチレングリコール、植物性油脂、エタノール、グリセリン、ジメチルスルホキサイド、プロピレングリコールなど）、抗菌剤、局所麻酔剤（例えば、塩酸プロカイン、塩酸ジブカインなど）、緩衝液（例えば、トリスー塩酸緩衝液、ヘペス緩衝液など）、浸透圧調節剤（例えば、グルコース、ソルビトール、塩化ナトリウムなど）を例示できる。

実施例

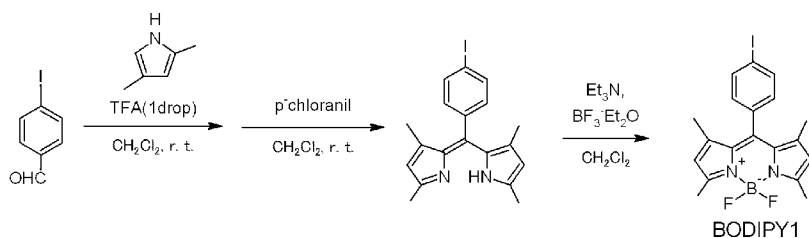
[0081] 以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

[0082] 〔実施例 1〕 8 位に置換基を導入したBODIPY誘導体の合成

(1) BODIPY1の合成

[0083] [化9]

BODIPY1 の合成



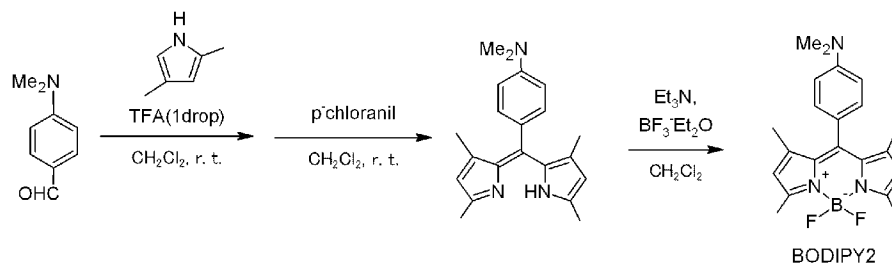
N_2 気流下、4-ヨードベンズアルデヒド(243 mg, 1.1 mmol)、ジメチルピロール(217 μl ($d=0.92$), 2.1 mmol) を CH_2Cl_2 (40 ml) に溶解し、TFAを1滴加えた。TLCで原料のスポットが消えたことを確認した後、p-クロラニル(258 mg, 1.1 mmol)を加えた。30 min室温で反応させた後、 Et_3N (1.5 ml, 11 mmol)、 $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ (1.7 ml, 11 mmol)を加え、さらに30 min室温で反応させた。蒸留水を加え、反応を停止した。 CH_3Cl_3 で分液抽出を行い、有機層を MgSO_4 で乾燥させた。中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル＝6：1で精製し、さらに中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル＝9：1で単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥することにより褐色固体としてBODIPY1を得た(収量 227 mg

, 収率48.6%)。¹H-NMR 400MHz及びMS (APCI) でBODIPY1の生成を確認できた。

[0084] (2) BODIPY2の合成

[0085] [化10]

BODIPY2 の合成

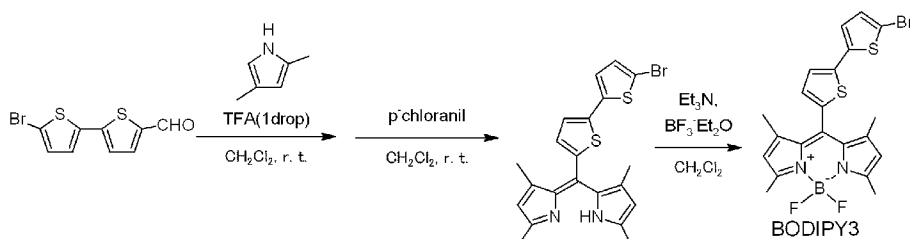


N₂気流下、4-(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(144 mg, 0.97 mmol)、ジメチルピロール (200 μ l (d=0.92), 1.93 mmol) をCH₂Cl₂ (40 ml) に溶解し、TFAを1滴加えた。TLCで原料のスポットが消えたことを確認した後、p-クロラニル (236 mg, 0.97 mmol) を加えた。30 min室温で反応させた後、Et₃N (1.3 ml, 11 mmol)、Et₂OBF₃ (1.2 ml, 11 mmol)を加え、さらに30 min室温で反応させた。蒸留水を加え、反応を停止した。CH₃Cl₃で分液抽出を行い、有機層をMgSO₄で乾燥させた。中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル=7：3で単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥することにより褐色固体としてBODIPY2を得た(収量 132 mg, 収率37.0%)。¹H-NMR 400MHz及びMS (APCI) でBODIPY2の生成を確認できた。

[0086] (3) BODIPY3の合成

[0087] [化11]

BODIPY3 の合成



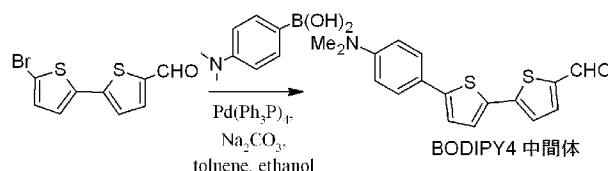
N₂気流下、5-ブromo-2,2'-ビチオフェン-5'-カルボアルデヒド (287 mg, 1.1 mmol)、ジメチルピロール(217 μ l (d=0.92), 2.1 mol)をCH₂Cl₂(40 ml)に

溶解し、TFAを1滴加えた。TLCで原料のスポットが消えたことを確認した後、p-クロラニル(258 mg, 1.1 mmol)を加えた。30 min室温で反応させた後、Et₃N (1.5 ml, 11 mmol)、Et₂OBF₃(1.7 ml, 1.1 mmol)を加え、さらに30 min室温で反応させた。蒸留水を加え、反応を停止した。CH₂Cl₂で分液抽出を行い、有機層をMgSO₄で乾燥させた。中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル=7：3で精製し、さらに中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル=6：1で単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥することにより褐色固体としてBODIPY3を得た(収量 123 mg, 収率26.1%)。¹H-NMR 400MHz及びMS(APCI)でBODIPY3の生成を確認できた。

[0088] (4) BODIPY4の合成

[0089] [化12]

BODIPY4の合成(1)

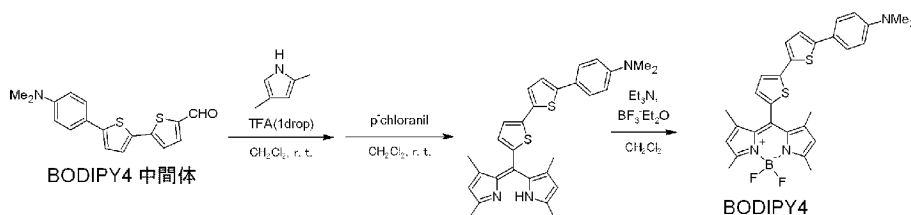


N₂気流下、5-ブromo-2,2'-ビチオフエン-5'-カルボアルデヒド (200 mg, 0.73 mmol)、4-(ジメチルアミノ)フェニルボロン酸(121 mg, 0.73 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol) をジオキサン (5 ml) に溶解した。ついで2M Na₂CO₃ (5 ml) を加え、一晩還流した。ついでエバポレーターを用いて、溶媒留去し、残渣をCHCl₃で分液抽出を行って、有機層をMgSO₄で乾燥させた。さらに、エバポレーターを用いて減圧乾燥させ、酢酸エチルにて再結晶を行い、褐色固体としてBODIPY4中間体を得た(収量136 mg, 収率59.2%)。¹H-NMR 400MHz及びMS(APCI)でBODIPY4中間体の生成を確認できた。

[0090]

[化13]

BODIPY4 の合成 (2)



N₂気流下、BODIPY4中間体(100 mg, 0.32 mmol)、ジメチルピロール (66 μ l (d=0.92), 0.64 mmol) をCH₂Cl₂ (35 ml) に溶解し、TFAを1滴加えた。TLCで原料のスポットが消えたことを確認した後、p-クロラニル(78 mg, 0.32 mmol)を加えた。30 min室温で反応させた後、Et₃N (450 μ l, 0.32 mmol)、Et₂OBF₃ (520 μ l, 0.32 mmol)を加え、さらに30 min室温で反応させた。蒸留水を加え、反応を停止した。CH₂Cl₂で分液抽出を行い、有機層をMgSO₄で乾燥させた。中圧クロマトを用いて精製し、さらに中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル=4：1で単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥することによりオレンジ色固体としてBODIPY4を得た(収量 15 mg, 収率9.7%)。¹H-NMR 400MHz及びMS(APCI)でBODIPY4の生成を確認できた。

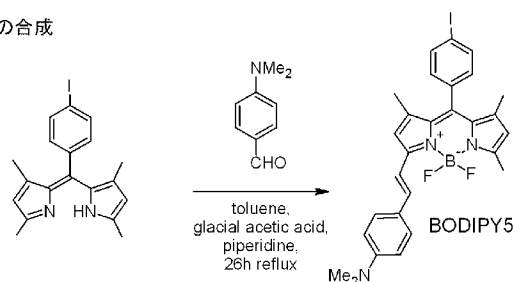
[0091] (5) BODIPY5の合成

N₂気流下、BODIPY1 (62 mg, 0.14 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド (25 mg, 0.17 mmol) をトルエン (35 ml) に溶解した。氷酢酸(0.15 ml)、ピペリジン(0.18 ml)を加えた。molecular sieves(3 Å)を少量加えた。一晩還流した。ついでエバポレーターを用いて、溶媒留去し、中圧クロマトを用いヘキサン：酢酸エチル=4：1を2回行うことにより単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥することにより紫色固体としてBODIPY5を得た(収率 13.6 mg, 17.0%)。¹H-NMR 400MHzでBODIPY5の生成を確認できた。MS(APCI)ではBODIPY5の生成を確認できなかった。

[0092]

[化14]

BODIPY5 の合成



(6) 切片染色

Tg 2576マウスをADモデルマウスとして用いた。10 mmの脳凍結切片を作製し、BODIPY1～BODIPY5の1 mMの50% EtOH溶液で切片をインキュベートした。同時に隣接切片においてThS、NIAD-16による蛍光染色を行った。続いて蛍光顕微鏡による観察を行った。

[0093] BODIPY3～BODIPY5、ThS、又はNIAD-16で染色した切片の蛍光顕微鏡写真を図1に示す。図に示すように、BODIPY4で染色した切片には、この化合物に由来する蛍光像が確認された。また、この蛍光像は、ThSで染色した切片の蛍光像と一致した。なお、BODIPY1及びBODIPY2で染色した切片では全く蛍光が検出されなかった。また、ノーマルマウスの切片を用いた場合は、BODIPY3～BODIPY5、ThS、NIAD-16のいずれで染色した場合も蛍光が検出されなかった。

[0094] (7) Ex vivoでの蛍光染色

<方法>

Tg2576マウス（メス、32ヶ月齢）にBODIPY4（300 µl、30%エタノールを含む生理食塩水の7.5 mM溶液）を尾静脈より投与した。30 min後、断頭により屠殺した。脳を取り出し、SCEM溶液に包埋し、ドライアイスヘキサンバスに浸して凍結させた。その後10 mmの脳凍結切片を作製し、蛍光顕微鏡による観察を行った。さらに、同一切片を用いて、抗アミロイド抗体による免疫染色を行った。

[0095] <結果>

BODIPY4をマウスに投与した後、脳切片の蛍光観察を行った結果、BODIPY4に由来する多数の蛍光像が観察された（図2左）。また同一切片を用いた抗

アミロイド抗体による免疫染色の結果、蛍光像と一致する部分にアミロイド斑の存在が確認された（図2右）。従って、生体に投与されたBODIPY4は、血液脳関門を透過すること、および、脳移行後に脳内アミロイド斑への結合性を有することが示された。

[0096] （8）アミロイド β 42凝集体を用いたインビトロ結合実験

<方法>

BODIPY3とBODIPY4について、 $A\beta$ 存在下、非存在下での蛍光強度について検討を行った。BODIPY3、BODIPY4の0.3125 μ M 50% EtOH 溶液(in PBS)あるいは、0.3125 μ M 50% EtOH、および10 μ g/ml の $A\beta$ 42凝集体溶液(in PBS)を混和し、37°Cで1 hインキュベートした後、0.2 μ mのフィルターを用いろ過し、ろ液の蛍光強度を測定した。

[0097] <結果>

BODIPY3では $A\beta$ 存在下、非存在下でのろ液に蛍光強度の変化が見られなかった（図3）。このため、この濃度において、BODIPY3は $A\beta$ への結合性は認められないことが示唆された。

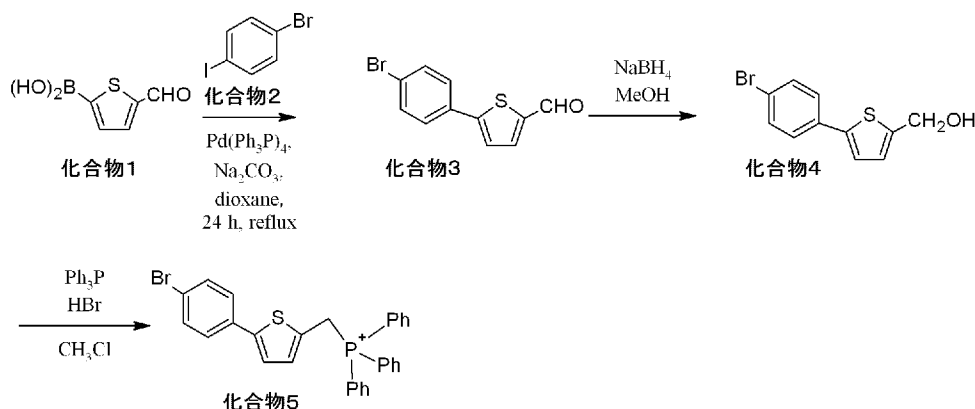
[0098] 一方で、BODIPY4については、 $A\beta$ が存在することでもろ液の蛍光強度が減少した（図4）。この結果は、BODIPY4が $A\beta$ に結合し、フィルター上に残ったためと考えられた。また本検討結果は、モデルマウス脳切片を用いた蛍光染色実験の結果を反映すると考えられた。

[0099] 〔実施例2〕 3位に置換基を導入したBODIPY誘導体の合成（1）

（1）BODIPY10の合成

[0100]

[化15]



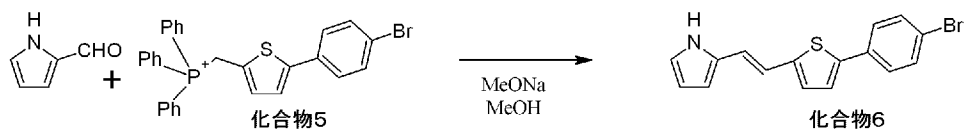
N_2 気流下、5-ホルミル-2-チオフェンボロン酸(420 mg, 3.2 mmol)と1-ブromo-4-ヨードベンゼン(907 mg, 3.2 mg)を $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg)と共にジオキサン(15 ml)に溶解した。ついで2M Na_2CO_3 (15 ml)を加え、一晚還流した。エバポレーターを用いて、溶媒留去し、残渣を CHCl_3 で分液抽出を行って、有機層を MgSO_4 で乾燥させた。さらに、エバポレーターを用いて減圧乾燥させ、残渣を CHCl_3 に溶解し、中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル=7：3で単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥することにより、化合物3を褐色固体として得た(収量 429.9 mg, 収率50.2%)。 $^1\text{H-NMR}$ 400MHz及びMS(APCI)で化合物3の生成を確認できた。

[0101] 化合物3(429.9 mg, 1.61 mmol)をMeOH 10 mlに溶解し、氷浴上で冷却しながら NaBH_4 (60 mg, 3.2 mmol)を加えた。室温で30分間攪拌した後、エバポレーターを用いて、溶媒留去した。残渣を CHCl_3 に溶解し、中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル=7：3で単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥することにより、化合物4を褐色固体として得た(収量 419.3 mg, 収率98.0%)。 $^1\text{H-NMR}$ 400MHz及びMS(APCI)で化合物4の生成を確認できた。

[0102] 化合物4(419 mg, 1.58 mmol)と Ph_3P (533 mg)を CHCl_3 7 mlに溶解し、15分間還流した。室温に戻した後、ジエチルエーテルを加え、結晶を析出させた。桐山ロートで結晶をろ取し、乾燥させ、化合物5を白色結晶として得た(783 mg, 96.5%)。

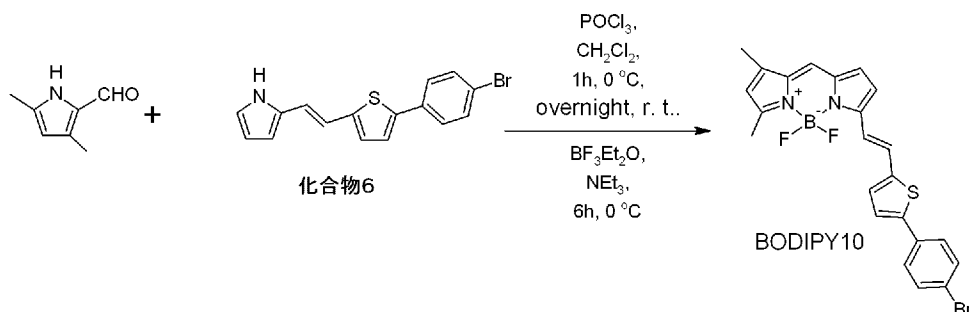
[0103]

[化16]



化合物5 (100 mg, 0.195 mmol)をMeOH 2 mlに溶解した後、MeONa 100 μ lを加えた。MeOH 250 μ lに溶解した2-ホルミルピロール(18.5 mg, 0.195 mmol)を加え、一晩還流した。ドライアイス-ヘキサンバスで冷却し、結晶をろ取し、化合物6を白色結晶として得た(14.1 mg, 21.9%)。 $^1\text{H-NMR}$ 400MHz及びMS(APCI)で化合物6の生成を確認できた。

[0104] [化17]



N_2 気流下、3,5-ジメチルピロール-2-カルボキシアルデヒド(5 mg, 0.042 mmol)と化合物6 (14 mg, 0.042 mmol)を CH_2Cl_2 (4 ml)に溶解した。氷浴上で冷却し、 POCl_3 (6.4 mg, 0.042 mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。氷浴上で冷却し、 Et_3N (58 μ l)、 Et_2OBF_3 (53 μ l)を加え、さらに30分室温で反応させた。蒸留水を加え、反応を停止した。 CH_2Cl_2 で分液抽出を行い、有機層を MgSO_4 で乾燥させた。中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル=3：1で単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥することによりBODIPY10を褐色固体として得た(収量 11.8 mg, 収率 58.0%)。 $^1\text{H-NMR}$ 400MHz及びMS(APCI)でBODIPY10生成を確認できた。

[0105] (2) BODIPY10による切片染色

Tg2576マウスをADモデルマウスとして用いた。10 μ mの脳凍結切片を作製し、BODIPY10の1 mMの50% EtOH溶液で切片をインキュベートした。同時に隣接

切片においてチオフラビンS (ThS)による蛍光染色を行った。続いて蛍光顕微鏡による観察を行った。BODIPY10で蛍光染色した切片の写真を図5（励起波長：620/60nm）に、ThSで蛍光染色した切片の写真を図6（励起波長：470/40nm）にそれぞれ示す。図に示すように、ThSによる蛍光染色部位とBODIPY10による蛍光染色部位が一致した。比較のため、野生型マウス脳切片を用いて同様の実験を行ったが、野生型マウス脳切片においてはBODIPY10による蛍光染色部位は観察されなかった。

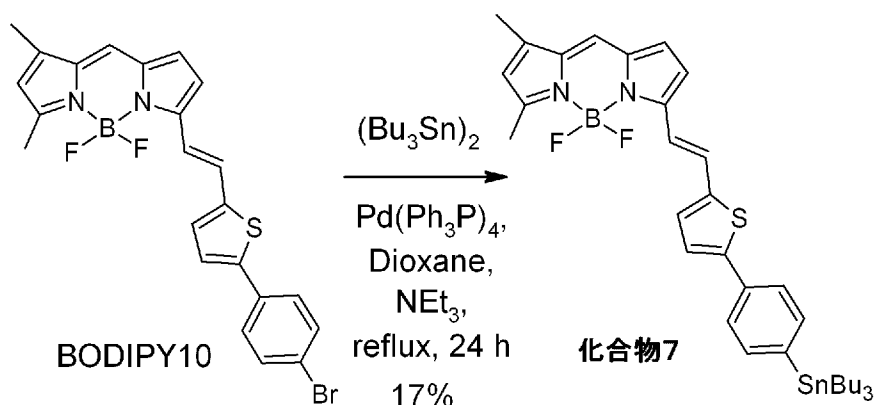
[0106] なお、本発明者らは、以前に、BODIPYの8位に5'-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,2'-ビチオフェンを導入したBODIPY誘導体（BODIPY 4）を合成し、ADモデルマウスの脳切片の蛍光染色を行ったが（非特許文献3、特願2009-107457号明細書）、このときは、今回よりも短い励起波長（470/40nm）を用いた場合にしか蛍光染色像は観察されなかった。

[0107] （3）蛍光スペクトル

BODIPY10をクロロホルムに溶かし（1nM）、励起波長600nmで、蛍光スペクトルを測定した（図7）。蛍光波長は、612nmで最大強度となった。

[0108] （4）BODIPY11の合成

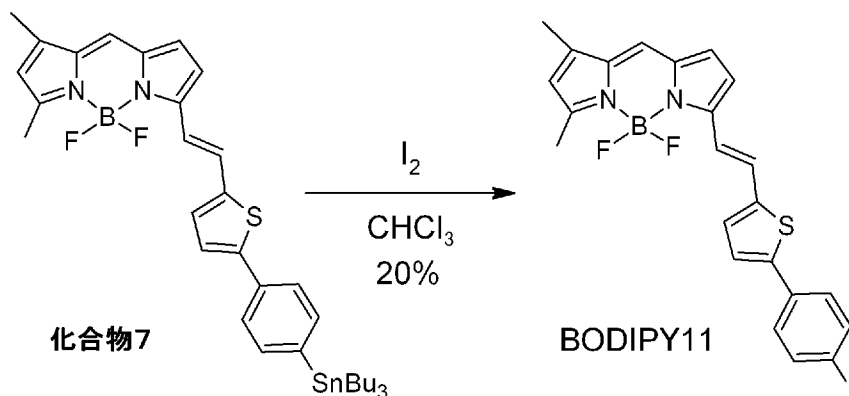
[0109] [化18]



N₂気流下、BODIPY10 (103 mg, 0.21 mmol) をジオキサン（8 ml）に溶かし、(Bu₃Sn)₂（1 ml）、Pd(PPh₃)₄（10 mg）、NEt₃（8 ml）を加え、一晩還流した。エバポレーターを用いて、溶媒留去し、残渣をCHCl₃で分液抽出を行い、有機層をMgSO₄で乾燥させた。さらに、エバポレーターを用いて減圧乾燥させ、残渣をCH

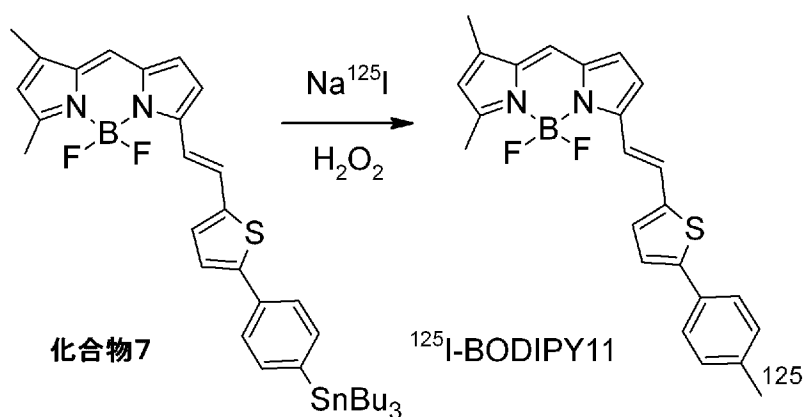
Cl₃に溶解し、中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル＝3：1で単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥することにより得た結晶をヘキサンで洗い、化合物7を青色固体として得た(収量 7.0 mg, 収率17%)。

[0110] [1719]



化合物 7 (25 mg, 0.036 mmol) を CHCl_3 (5 ml) に溶解し、 I_2 (92 mg in CHCl_3) を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHSO_3 水溶液 1 ml で反応の進行を止めた。 CHCl_3 で分液抽出を行い、有機層を MgSO_4 で乾燥させた。さらに、エバポレーターを用いて減圧乾燥させ、残渣を CHCl_3 に溶解し、中圧クロマトを用いてヘキサン：酢酸エチル＝3：1 で単離した。エバポレーターを用いて減圧乾燥させ、BODIPY11 を青色固体として得た (収量 4.0 mg, 収率 20%)。

[0111] [化20]



化合物 7 (1 mg/mL) のエタノール溶液 50 μ L と 1 N HCl 50 μ L、Na¹²⁵I (1–5 μ L, 5 mCi/50 μ L) をガラスバイアルにいれ、最後に過酸化水素水 50 μ L (3% W/V) を加えた。5 分間室温で放置した後、飽和 NaHSO₃ 水溶液 100 μ L を

加えることにより、反応を停止させた。飽和 NaHCO_3 水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した(1 mL)。 Na_2SO_4 を入れたパスツールピペットに通して脱水した。窒素で酢酸エチルを蒸発させた後、残渣をエタノールに溶解し、逆相HPLCで精製した。 ^{125}I -BODIPY11を分取し、分取した溶液から酢酸エチルで抽出した。窒素でさらに酢酸エチルを蒸発させ、 ^{125}I -BODIPY11を得た(放射化学的収率 25%、放射化学的純度 99%以上)。

[0112] (5) BODIPY11による切片染色

Tg2576マウスをADモデルマウスとして用いた。10 μm の脳凍結切片を作製し、BODIPY11の1 mMの50% EtOH溶液で切片をインキュベートした。同時に隣接切片においてThSによる蛍光染色を行った。続いて蛍光顕微鏡による観察を行った。BODIPY11で蛍光染色した切片の写真を図8に、ThSで蛍光染色した切片の写真を図9にそれぞれ示す。図に示すように、ThSによる蛍光染色部位とBODIPY11による蛍光染色部位が一致した。この結果より、BODIPY10の臭素をヨウ素に置換しても、アミロイド結合性は保持していることが示唆された。

[0113] (6) オートラジオグラフィ

Tg2576マウスをADモデルマウスとして用いた。10 μm の脳凍結切片を作製し、 ^{125}I -BODIPY11の50000 cpm/100 μl で2時間インキュベートしたのち、飽和炭酸リチウム50%EtOHでの3分間の切片洗浄を2回行い、さらに50%EtOHで3分間の切片洗浄を2回行い、30秒間蒸留水で洗った。切片をイメージングプレートに2時間露光させ、BAS-5000(富士フイルム社製)により画像収集と解析を行った。この結果を図10に示す。また、隣接切片についてThSによる蛍光染色を行い、蛍光顕微鏡で観察した。この結果を図11に示す。図に示すように、大脳皮質領域に ^{125}I -BODIPY11の放射能集積が観察され、ThSの蛍光集積部位と相関が見られた。したがって、 ^{125}I -BODIPY11もBODIPY11同様、アミロイド β への結合性を有することが示唆された。

[0114] (7) 体内分布実験

^{125}I -BODIPY11を20 %EtOH生理食塩水で希釈した。5週齢ddYマウス雄性を1群あたり5匹用い、尾静脈より1匹あたり0.21 μCi (100 μl)を投与し、2、10

、30、60分後に断頭、採血後、臓器を取り出し、 γ カウンターで放射能を測定した。この結果を表14に示す。

[0115] [表14]

% Dose/g	Time after injection			
	2 min(n=5)	10 min(n=5)	30 min(n=5)	60 min(n=5)
Blood	11.67 $\pm$ 1.70	4.09 $\pm$ 0.25	3.09 $\pm$ 0.17	2.44 $\pm$ 1.25
Spleen	16.12 $\pm$ 3.89	26.90 $\pm$ 3.98	28.21 $\pm$ 3.79	21.52 $\pm$ 8.99
Pancreas	1.19 $\pm$ 0.35	0.74 $\pm$ 0.17	0.72 $\pm$ 0.15	3.33 $\pm$ 5.39
Stomach	0.56 $\pm$ 0.19	0.94 $\pm$ 0.10	1.71 $\pm$ 0.53	3.12 $\pm$ 0.97
Intestine	0.48 $\pm$ 0.07	0.93 $\pm$ 0.16	1.91 $\pm$ 0.17	3.04 $\pm$ 0.18
Kidney	5.39 $\pm$ 0.34	4.79 $\pm$ 0.50	4.46 $\pm$ 0.41	4.43 $\pm$ 0.41
Liver	35.51 $\pm$ 3.62	46.02 $\pm$ 1.80	45.87 $\pm$ 2.60	45.78 $\pm$ 3.58
Heart	5.59 $\pm$ 1.74	2.95 $\pm$ 0.50	2.31 $\pm$ 0.53	2.30 $\pm$ 0.35
Lung	34.84 $\pm$ 7.59	13.16 $\pm$ 8.75	7.38 $\pm$ 1.14	7.42 $\pm$ 1.91
brain	0.40 $\pm$ 0.05	0.19 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.01

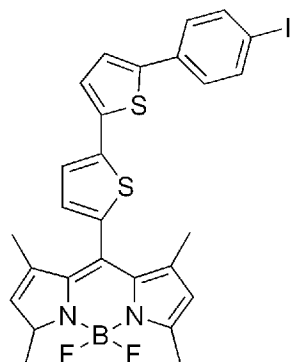
BODIPY11は、投与2分後に0.4% Dose/gの脳移行性が認められ、その後経時的な放射能消失を示した。また脂溶性のため、肝臓への高い集積が認められた。

[0116] (8) 蛍光スペクトル

蛍光光度計を用いて、BODIPY11のクロロホルム溶液(0.25 μ M)の蛍光スペクトルを測定した(図12)。

[0117] 励起最大波長は606 nm、蛍光最大波長は613 nmとなり、BODIPY10と類似した蛍光特性を示した。また、特願2009-107457号明細書に含まれる化合物(構造式は下記の通り)の蛍光波長526 nmと比較すると、約100 nmの長波長化に成功した

[0118] [化21]



〔実施例 3〕 3 位に置換基を導入したBODIPY誘導体の合成 (2)

(1) BODIPY誘導体の合成

常法に従い、BODIPY13、14、15、16、17を合成した(図 1 3)。機器分析の結果は以下の通りである。

[0119] BODIPY13

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (s, 3H), 3.09 (s, 6H), 6.42 (q, 1H), 6.73 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H).

BODIPY14

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 6.52 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.61–7.68 (m, 7H), 7.71 (s, 1H).

BODIPY15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 6.43 (q, 1H), 6.72 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H).

BODIPY16

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.25 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 6.67 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.23 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, 2H).

BODIPY17

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (s, 6H), 3.03 (s, 12H), 6.64 (d, 2H), 6.37 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.47–7.54 (m, 6H).

(2) BODIPY誘導体の蛍光特性の評価

BODIPY誘導体をクロロホルムに溶解し、最大吸収波長および励起蛍光波長を測定した(表 1 5)。最大吸収波長の測定には紫外可視分光光度計(島津製作所社製 UV-1800)、励起蛍光波長の測定には分光蛍光光度計(島津製作所

社製 RF-5300PC)を用いた。

[0120] [表15]

BODIPY 誘導体の蛍光特性

Compound	λ_{abs} (nm)	λ_{flu} (nm)
BODIPY13	605	612
BODIPY14	560	566
BODIPY15	623	602
BODIPY16	610	574
BODIPY17	708	722

(3) マウス切片上アミロイド斑への結合性の評価

アミロイド前駆タンパク質を過剰産生するTg2576マウスから凍結脳切片 (10 μm) を作製し、切片上にBODIPY誘導体の0.5-1.0 mMの50%エタノール水溶液を滴下し、6-10分間、室温で静置した。また隣接脳切片に対しアミロイド斑の蛍光染色薬であるチオフラビンS (ThS) を滴下し、3-5分間静置した。蛍光顕微鏡で蛍光像を観察したところ、BODIPY13、14、15、16による染色箇所とThSによる染色箇所が一致していることを確認した。しかし、BODIPY17を用いた場合、アミロイド斑への結合は認められなかった (図14)。

[0121] (4) 投与後脳切片作製による脳移行検討実験

25ヶ月齢のTg2576雌性マウス、25ヶ月齢のddY雌性マウス各1匹に、BODIPY13を200 μL (133 μM , 10% エタノール生理食塩水) を投与し、1時間後に屠殺、脳を取り出し、ドライアイスヘキサンバスで凍結し、10 μm の凍結切片を作製後、蛍光顕微鏡で観察した。さらに、隣接切片を免疫染色により染色し、アミロイド斑の存在を確認した。その結果、BODIPY13による蛍光像とA β 42抗体による免疫染色箇所が一致した。この結果によりBODIPY13が脳へ移行し、アミロイド斑に対し結合することが示された (図15)。

産業上の利用可能性

[0122] ADの診断を目的としたA β のイメージング試薬の開発、A β を標的とする治療薬の開発支援、AD患者のA β の蓄積を指標とした病状判定、などに利用できる。

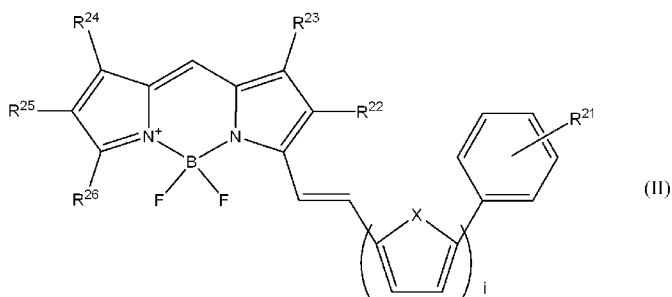
る。また、その検出器（PET, SPECT, 光イメージングMRI装置）の開発研究への波及効果も期待できる。

[0123] 本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願（特願2009-107457号及び特願2009-222156号）の明細書および／または図面に記載されている内容を包含する。また、本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (II)

[化1]



〔式中、 R^{21} は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、 $-(OCH_2CH_2)_j-F$ 〔式中、 j は1～10の整数を表す。〕で表される基、又は $-(OCH_2CH_2)_j-OH$ 〔式中、 j は1～10の整数を表す。〕で表される基を表し、 R^{22} は水素原子又はヨウ素原子を表し、 R^{23} は水素原子又はメチル基を表し、 R^{24} は水素原子又はメチル基を表し、 R^{25} は水素原子又はヨウ素原子を表し、 R^{26} は水素原子又はメチル基を表し、 X は硫黄原子又は酸素原子を表し、 i は0～10の整数を表す〔但し、 i が0のときは一般式 (II) 中のジピロメテン骨格とベンゼン環は複素五員環を介さず結合する場合を表す。〕。〕

で表される化合物若しくは前記化合物を標識物質で標識した化合物、又はこれらの化合物の医薬上許容される塩を含有するコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項2] 一般式 (II) における i が、2又は3である請求項1に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

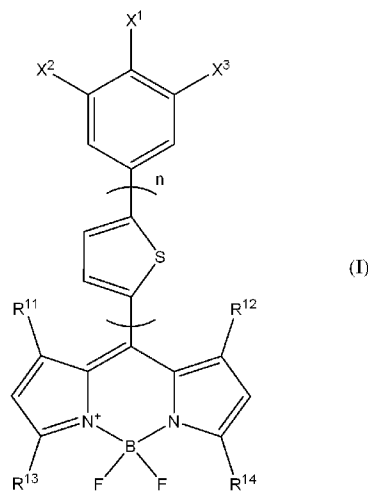
[請求項3] 一般式 (II) における R^{21} が、水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、2-フルオ

ロエトキシ基、2-（2-フルオロエトキシ）エトキシ基、2-〔2-（2-フルオロエトキシ）エトキシ〕エトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、2-（2-ヒドロキシエトキシ）エトキシ基、又は2-〔2-（2-ヒドロキシエトキシ）エトキシ〕エトキシ基である請求項1又は2に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

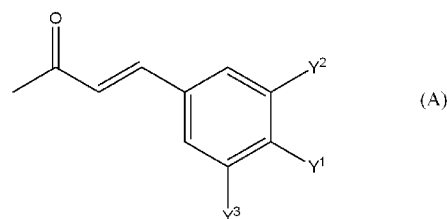
[請求項4] 一般式 (II) における R^{22} 及び R^{25} が、水素原子である請求項1乃至3のいずれか一項に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項5] 一般式 (I)

[化2]



〔式中、 X^1 は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、 $-(OCH_2CH_2)_m-F$ 〔式中、 m は1～10の整数を表す。〕で表される基、又は一般式 (A) 〔化3〕

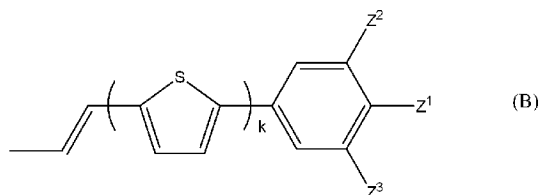


〔式中、 Y^1 は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ

基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ （式中、 m は1～10の整数を表す。）で表される基を表し、 Y^2 及び Y^3 は同一又は異なって、水素原子又はトリフルオロメチル基を表す。]

で表される基を表し、 X^2 及び X^3 は同一又は異なって、水素原子又はトリフルオロメチル基を表し、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基を表し、 R^{13} 及び R^{14} は水素原子、メチル基、又は一般式（B）

[化4]



[式中、 Z^1 は水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシル基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ （式中、 m は1～10の整数を表す。）で表される基を表し、 Z^2 及び Z^3 は同一又は異なって、水素原子又はトリフルオロメチル基を表し、 k は1～10の整数を表す。]

で表される基を表し、 n は0～10の整数を表す[但し、 n が0のときは一般式（I）中のジピロメテン骨格とベンゼン環がチオフェン環を介さず直接結合する場合を表す。]。]

で表される化合物若しくは前記化合物を標識物質で標識した化合物、又はこれらの化合物の医薬上許容される塩を含有するコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項6]

一般式（I）における X^1 が水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基

、ヒドロキシ基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は1～10の整数を表す。] で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 n が1～10の整数である請求項5に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項7] 一般式 (I) における X^1 が水素原子であり、 X^2 及び X^3 がトリフルオロメチル基であり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 n は1～10の整数である請求項5に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項8] 一般式 (I) における X^1 が水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は1～10の整数を表す。] で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 R^{13} 及び R^{14} のいずれか一方が一般式 (B) で表される基であり、他方が水素原子又はメチル基であり、 n が0であり、一般式 (B) における Z^2 及び Z^3 が水素原子である請求項5に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項9] 一般式 (I) における X^1 が水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は1～10の整数を表す。] で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 R^{13} 及び R^{14} のいずれか一方が一般式 (B) で表される基であり、他方が水素原子又はメチル基であり、 n が0であり、一般式 (B) における Z^1 が水素原子であり、 Z^2 及び Z^3 がトリフルオロメチル基である請求項5に記載のコン

フォメーション病診断用組成物。

[請求項10]

一般式 (I) における X^1 が水素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、ジシアノビニル基、又は $-(OCH_2CH_2)_m-F$ [式中、 m は 1 ~ 10 の整数を表す。] で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 R^{13} 及び R^{14} のいずれか一方が一般式 (B) で表される基であり、他方が水素原子又はメチル基であり、 n が 1 ~ 10 の整数であり、一般式 (B) における Z^2 及び Z^3 が水素原子である請求項 5 に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項11]

一般式 (I) における X^1 が水素原子であり、 X^2 及び X^3 がトリフルオロメチル基であり、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 R^{13} 及び R^{14} のいずれか一方が一般式 (B) で表される基であり、他方が水素原子又はメチル基であり、 n が 1 ~ 10 の整数であり、一般式 (B) における Z^1 が水素原子であり、 Z^2 及び Z^3 がトリフルオロメチル基である請求項 5 に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項12]

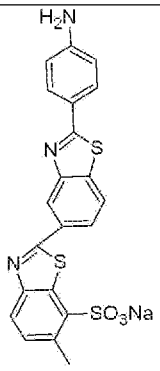
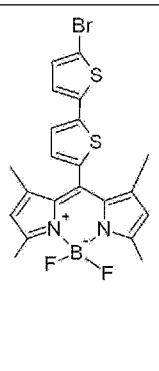
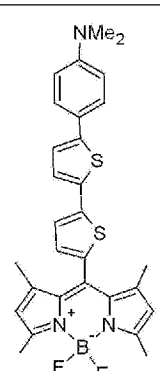
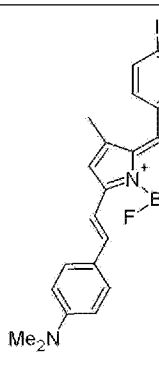
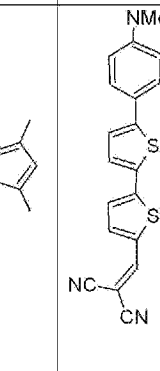
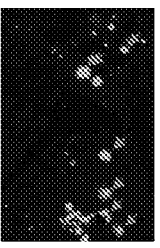
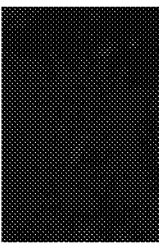
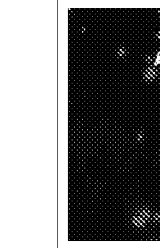
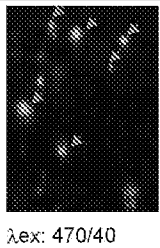
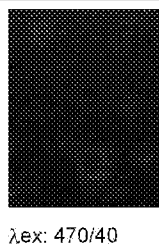
一般式 (I) における X^1 が一般式 (A) で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 n が 0 であり、一般式 (A) における Y^2 及び Y^3 は水素原子である請求項 5 に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項13]

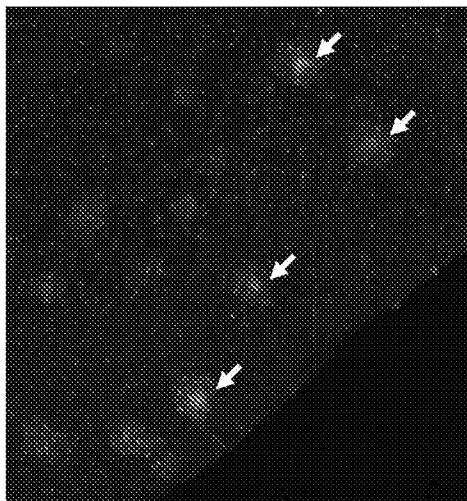
一般式 (I) における X^1 が一般式 (A) で表される基であり、 X^2 及び X^3 が水素原子であり、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 n が 0 であり、一般式 (A) における Y^1 が水素原子であり、 Y^2 及び Y^3 がトリフルオロメチル基である請求項 5 に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

[請求項14] コンフォメーション病が、アルツハイマー病である請求項 1 乃至 13 のいずれか一項に記載のコンフォメーション病診断用組成物。

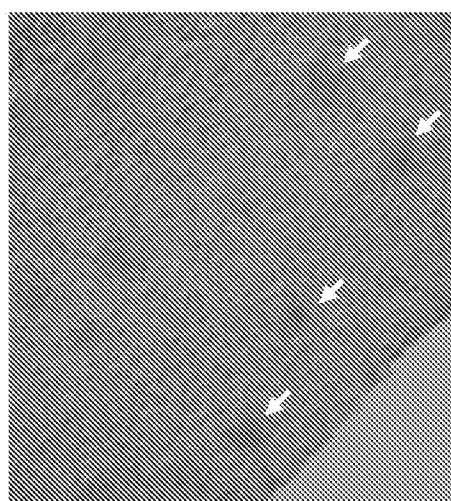
[図1]

ThS	BODIPY3	BODIPY4	BODIPY5	NIAD-16
				
 $\lambda_{ex}: 470/40$	 $\lambda_{ex}: 470/40$			 $\lambda_{ex}: 560/40$
 $\lambda_{ex}: 470/40$		 $\lambda_{ex}: 470/40$	 $\lambda_{ex}: 470/40$	

[図2]

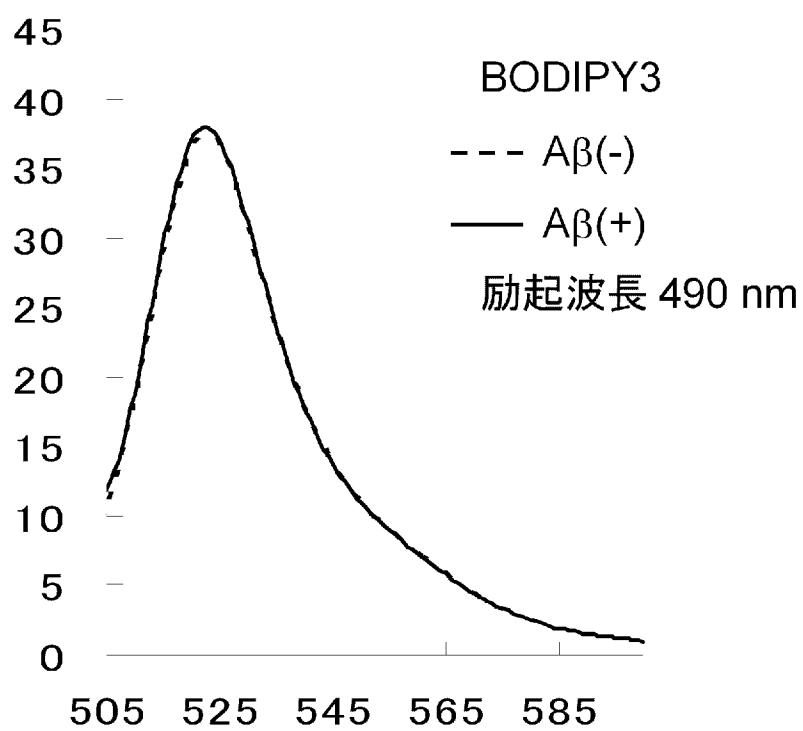


脳切片上の BODIPY4 による蛍光

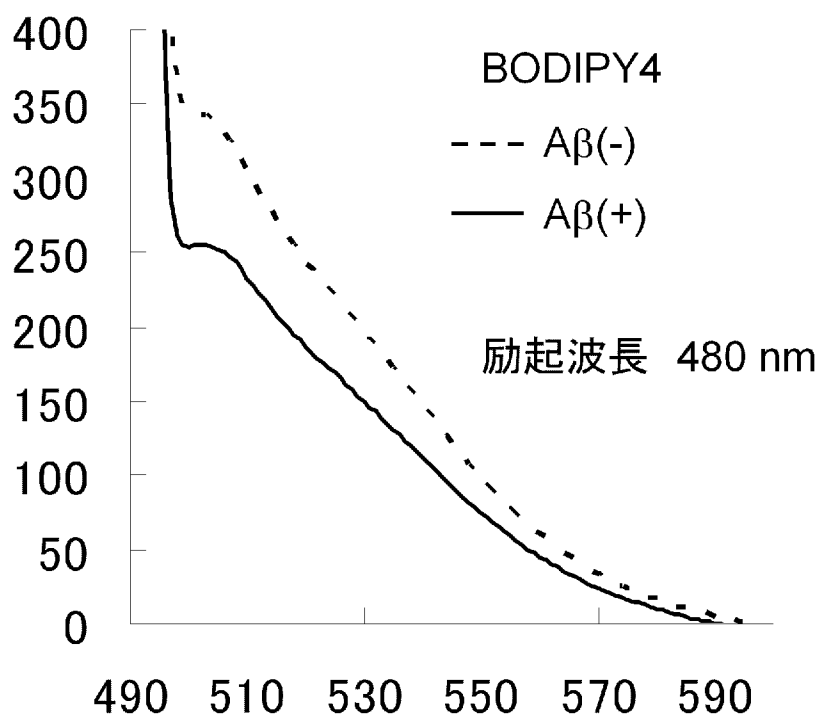


同一切片を用いた抗 Aβ42 抗体による免疫染色

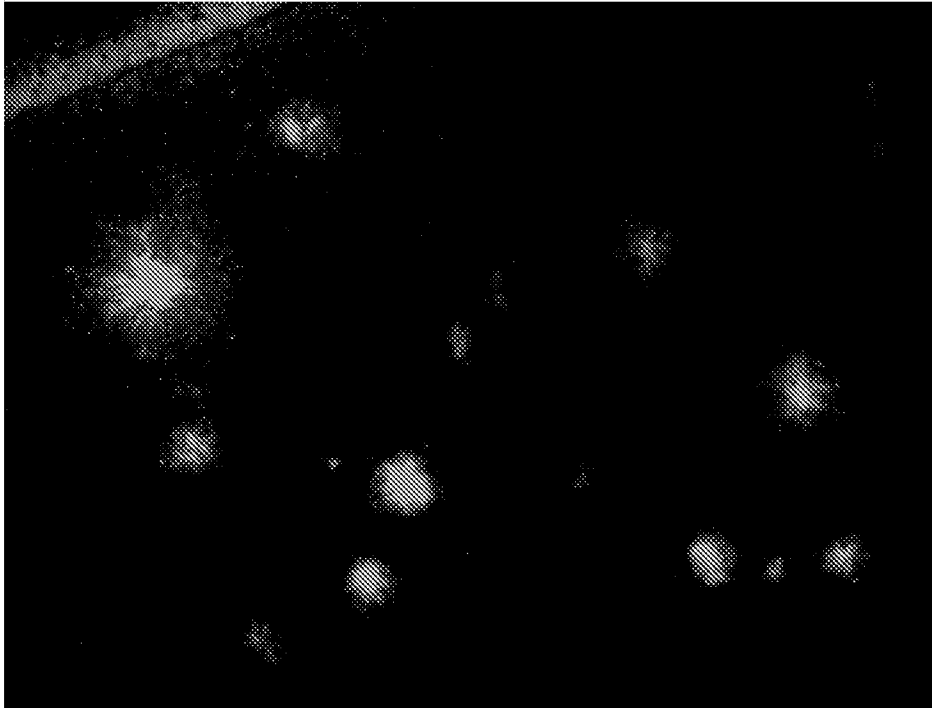
[図3]



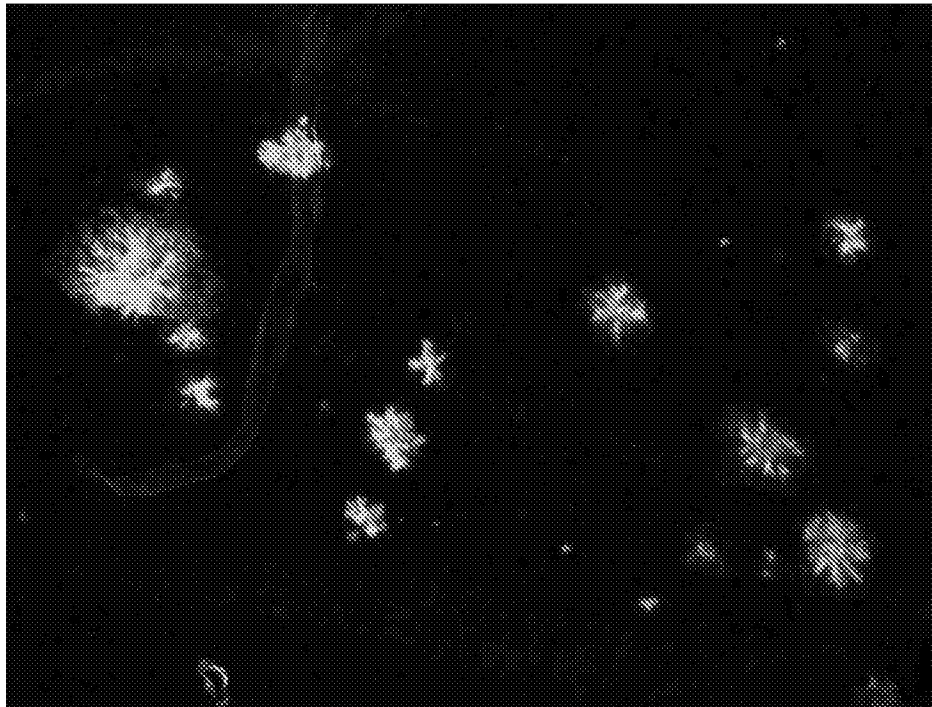
[図4]



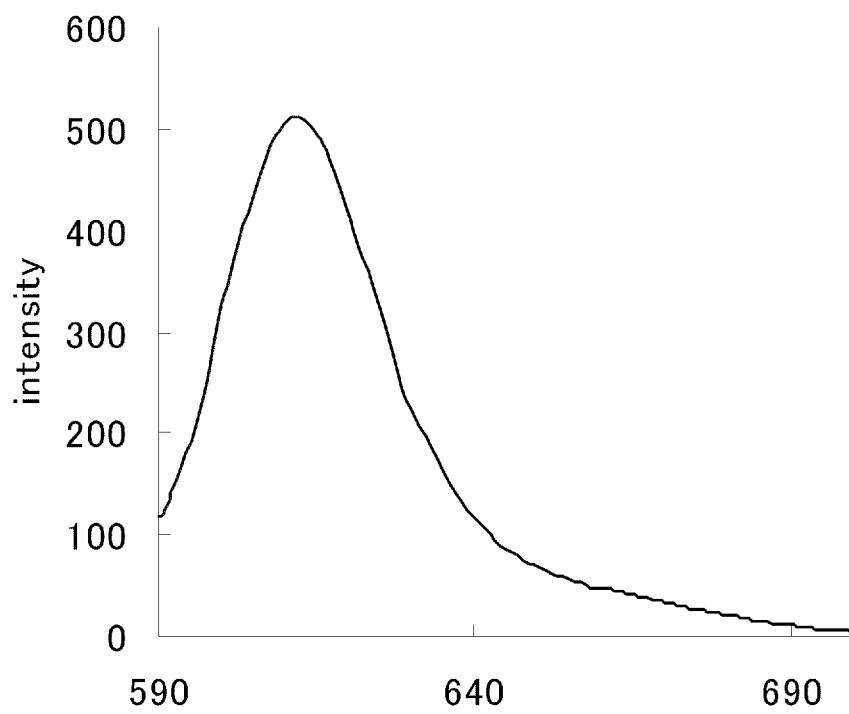
[図5]



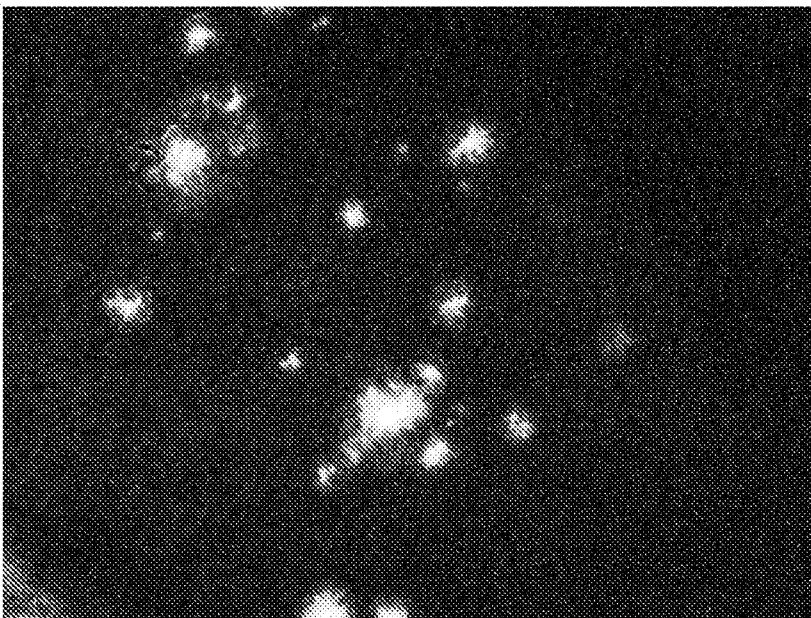
[図6]



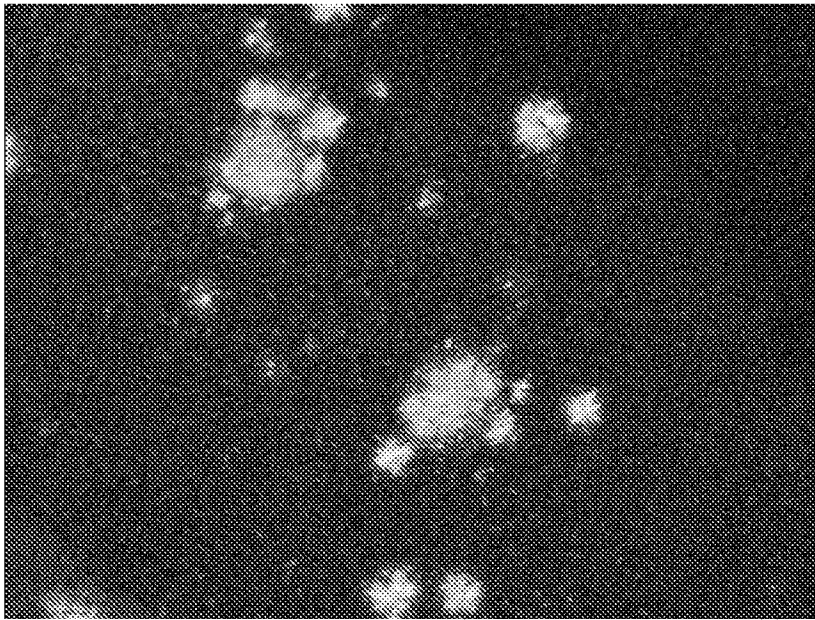
[図7]



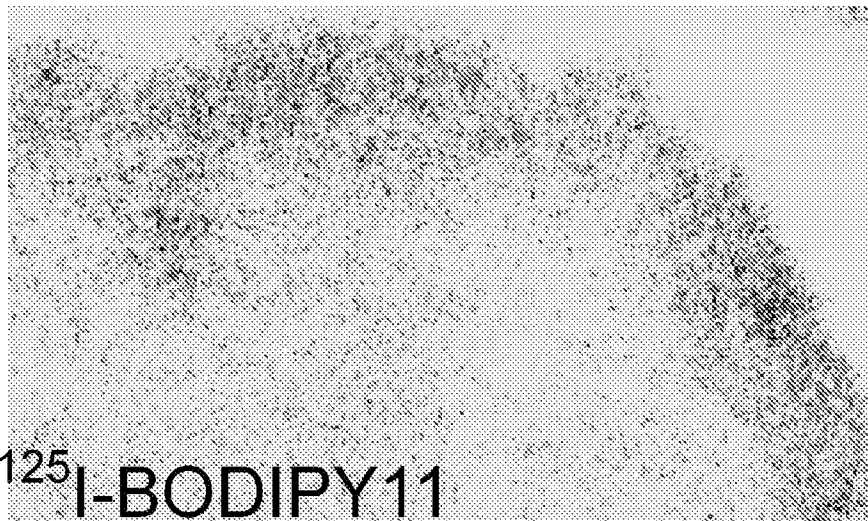
[図8]



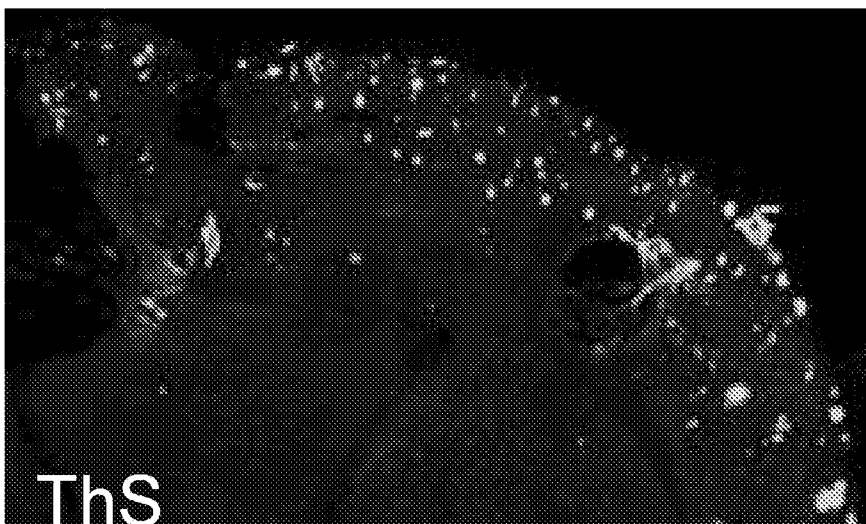
[図9]



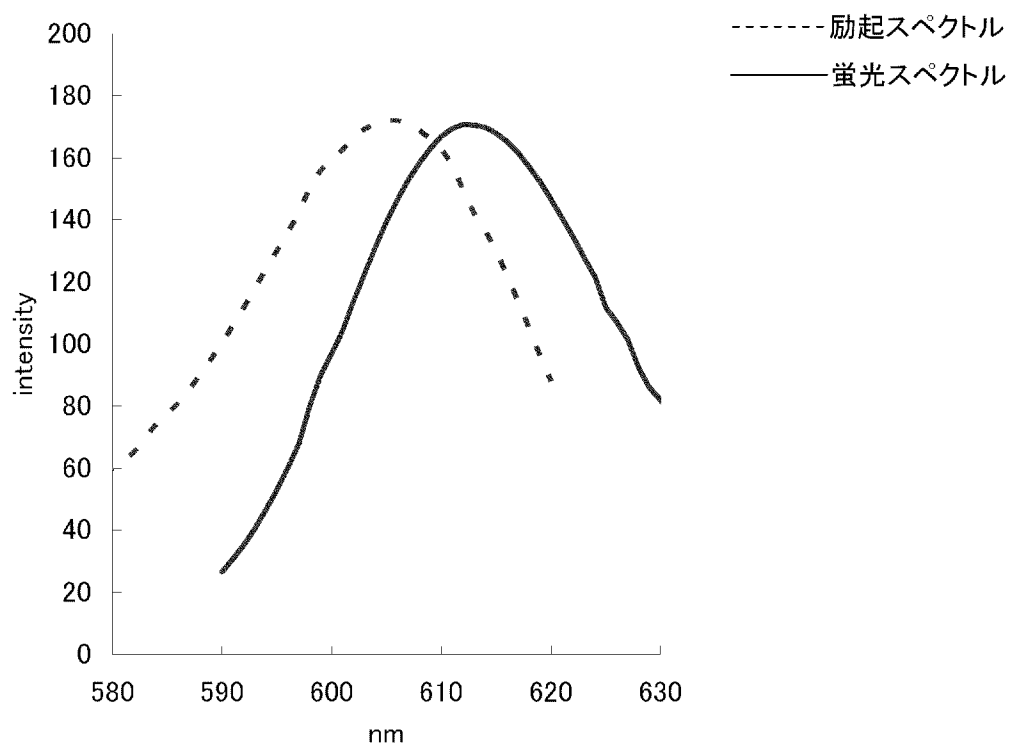
[図10]



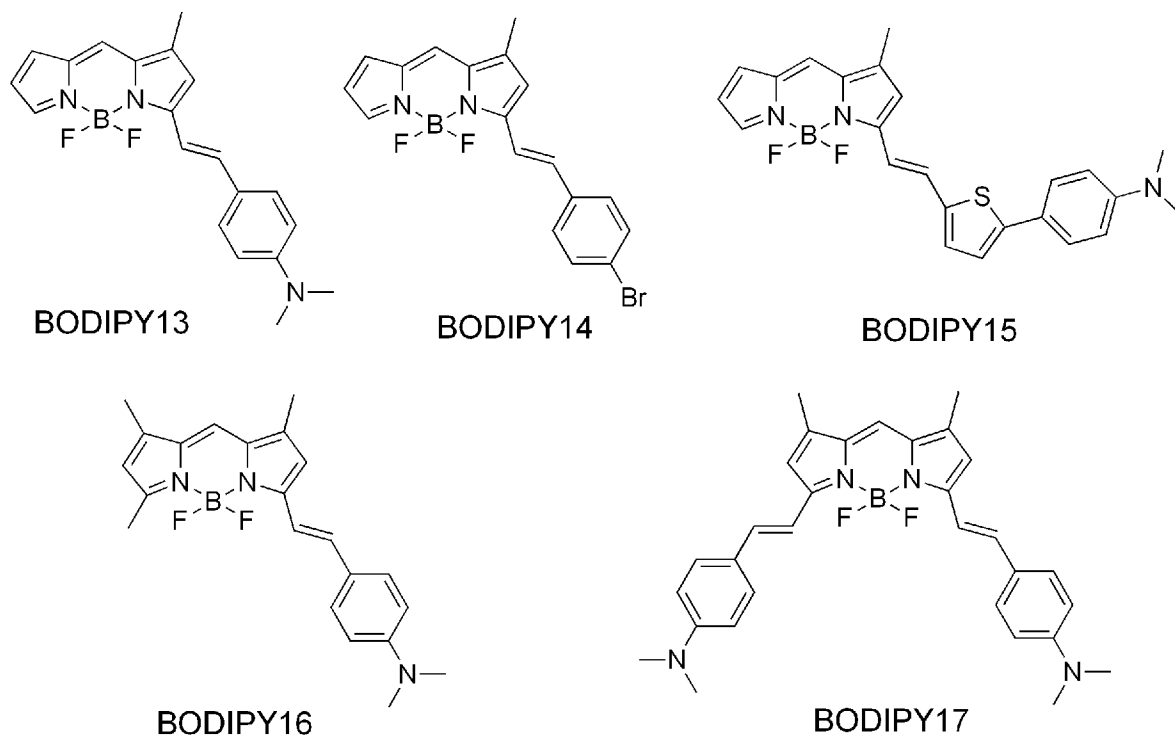
[図11]



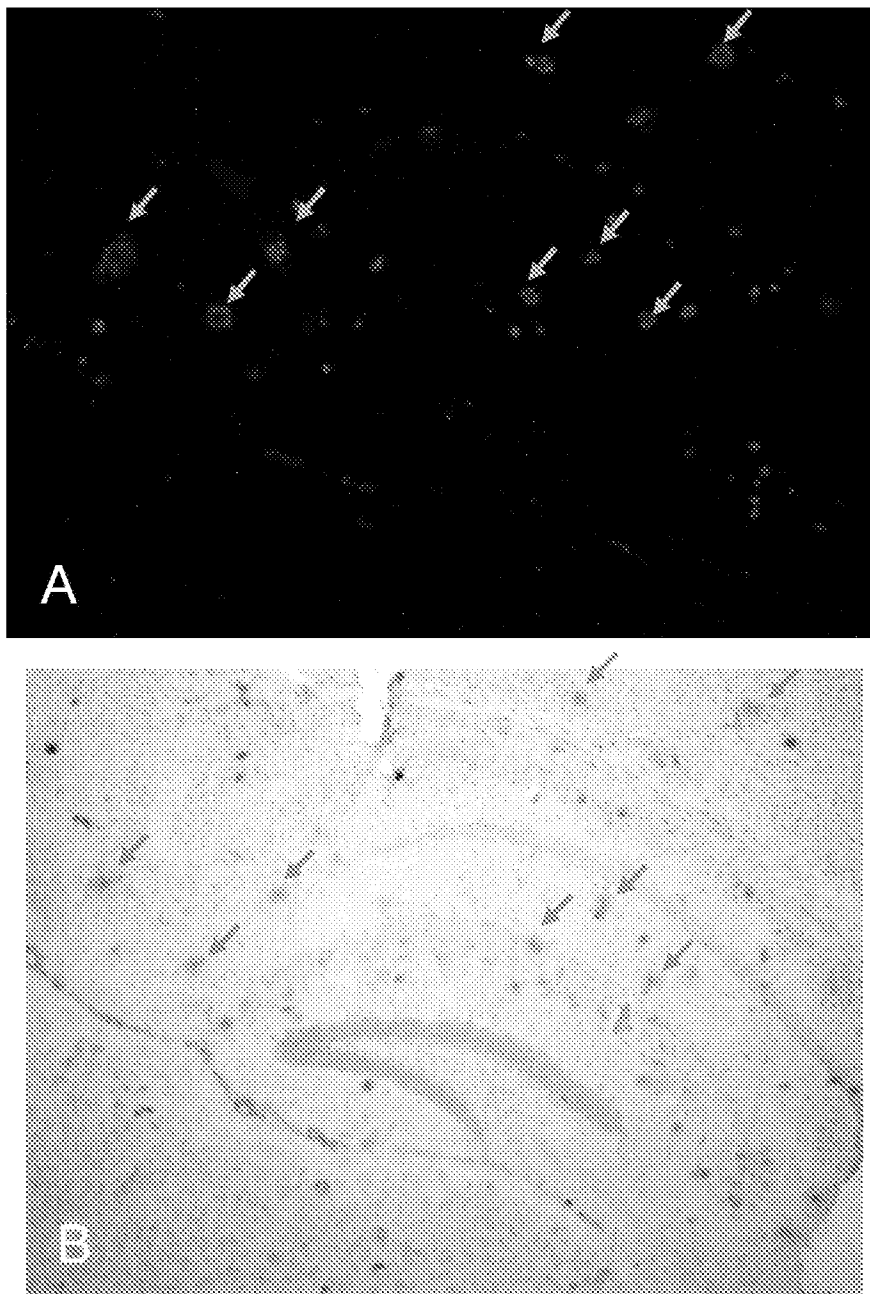
[図12]



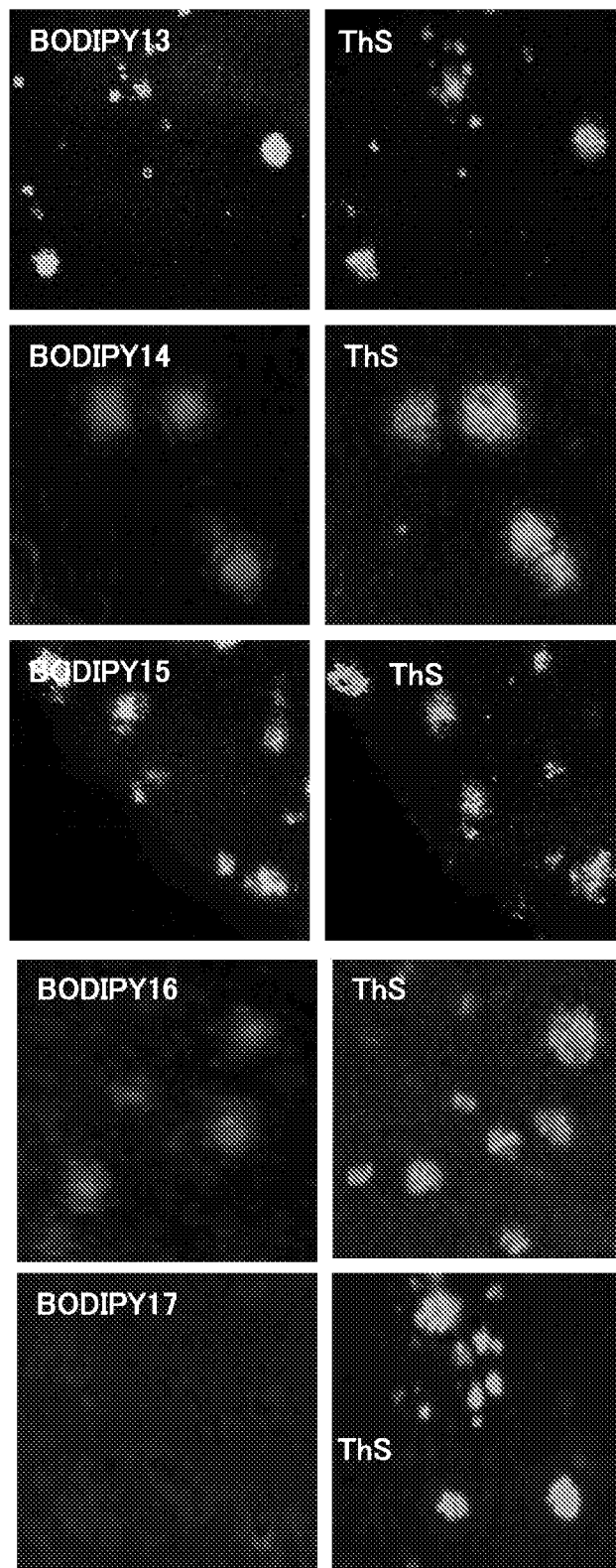
[図13]



[図14]



[図15]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K49/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K49/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PARHI, A.K. et al, Synthesis of fluorescent probes based on stilbenes and diphenylacetylenes targeting β -amyloid plaques, Tetrahedron Letters, 2008, Vol.49, No.21, p.3395-3399	1-14
A	OJIDA, A. et al, Fluorescent BODIPY-Based Zn(II) Complex as a Molecular Probe for Selective Detection of Neurofibrillary Tangles in the Brains of Alzheimer's Disease Patients, Journal of the American Chemical Society, 2009.04.15, Vol.131, No.18, p.6543-6548	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 May, 2010 (27.05.10)

Date of mailing of the international search report

08 June, 2010 (08.06.10)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056538

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/020156 A2 (GEN HOSPITAL CORP., Boston, MA 02114, US), 23 February 2006 (23.02.2006), & EP 1814876 A2 & CA 2573819 A1 & US 2009/087376 A1	1-14

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K49/00(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K49/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2010年 日本国実用新案登録公報 1996-2010年 日本国登録実用新案公報 1994-2010年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	PARHI, A. K. et al, Synthesis of fluorescent probes based on stilbenes and diphenylacetylenes targeting β -amyloid plaques, Tetrahedron Letters, 2008, Vol. 49, No. 21, p. 3395-3399	1-14	
A	OJIDA, A. et al, Fluorescent BODIPY-Based Zn(II) Complex as a Molecular Probe for Selective Detection of Neurofibrillary Tangles in the Brains of Alzheimer's Disease Patients, Journal of the American Chemical Society, 2009.04.15, Vol. 131, No. 18, p. 6543-6548	1-14	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 27.05.2010		国際調査報告の発送日 08.06.2010	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 小堀 麻子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4 C 4 6 6 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2006/020156 A2 (GEN HOSPITAL CORP, Boston, MA 02114, US) 2006.02.23, & EP 1814876 A2 & CA 2573819 A1 & US 2009/087376 A1	1-14