

【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28年11月4日 (2016.11.4)

【公表番号】特表2015-531379(P2015-531379A)

【公表日】平成27年11月2日 (2015.11.2)

【年通号数】公開・登録公報2015-067

【出願番号】特願2015-534773(P2015-534773)

【国際特許分類】

C 07 D 471/06 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 27/06 (2006.01)

A 61 P 27/12 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 25/18 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 21/02 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 25/14 (2006.01)

A 61 P 25/08 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 5/14 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 3/12 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 13/04 (2006.01)

A 61 K 31/4375 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 471/06 C S P

A 61 P 27/02

A 61 P 9/10

A 61 P 27/06

A 61 P 27/12

A 61 P 25/00

A 61 P 25/18

A 61 P 25/28

A 61 P 21/02

A 61 P 25/16

A 61 P 25/14

A 61 P 25/08

A 61 P 9/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/00

A 61 P 5/14

A 61 P 17/00

A 61 P 3/12

A 61 P 1/16 1 0 5

A 6 1 P 13/04

A 6 1 K 31/4375

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月14日(2016.9.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

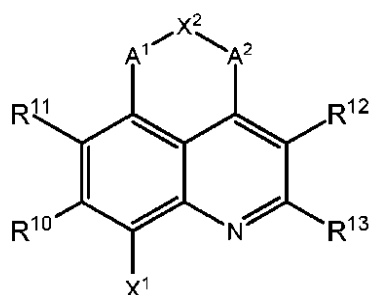
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 5 9】



I

(式中、

 X^1 が、 $-OR^1$ または $-NR^1R^2$ であり、 X^2 が、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、および $-S(O)_{1\sim 2}-$ からなる群から選択され、 A^1 が、 $-C(R^4R^5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、および $-C(NR^6)-$ からなる群から選択され、 A^2 が、 $-C(R^7R^8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、および $-C(NR^9)-$ からなる群から選択され、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $X-C_{1\sim 6}$ アルキル、置換または非置換 $C_{5\sim 10}$ アリール、置換または非置換 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリール、置換または非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換または非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル $S(O)_{1\sim 2}-$ 、置換または非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル $NR'C(O)-$ 、 $X-C_{1\sim 6}$ アルキル $NR'C(O)-$ 、 $X-C_{1\sim 6}$ アルコキシ $C(NR')-$ および置換または非置換 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ $C(NR')$ であり、

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキルならびに置換および非置換 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリールからなる群から選択され、

R^3 が、H であるか、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{5\sim 10}$ アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{5\sim 10}$ ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル- $S(O)_{1\sim 2}-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ $C(NR')$ からなる群から選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 が、それぞれ独立して、H であるか、または置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{6\sim 10}$ アリール、および置換もしくは非置換 $C_{5\sim 10}$ アリールからなる

群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、Hであるか、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 $X-C_{1-6}$ アルキル、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

R^{13} が、Hであるか、またはX、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-X、 $-C_{1-6}$ アルキル-SH、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ-、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R'$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(NR')$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(NOH)-$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NOH)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NOH)-C_{1-6}$ アルキル、 C_{5-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-10} ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、それぞれのXが、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

mおよびnが、それぞれ独立して、1、2、または3である)またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

X^1 が、 $-OH$ である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項3】

X^2 が、 $-NR^3$ であり、 R^3 が、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルまたは置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリールである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項4】

R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル-Xであり、Xが、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から選択される、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項5】

Xが、 ^{18}F である、請求項1または4に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項6】

A^1 および A^2 が、それぞれ独立して、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項7】

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

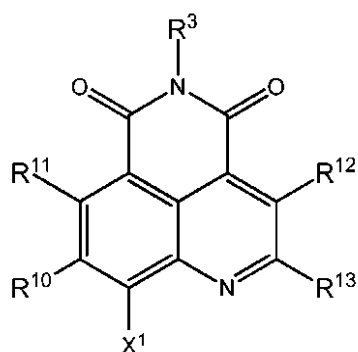
【請求項8】

R^3 が、Hであるまたはメチル、エチル、プロピル、アリル、プロパルギル、およびN-ベンジルからなる群から選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項9】

式IIの化合物：

【化 6 0】



II

(式中、

 X^1 が、 $-OR^1$ または $-NHR^2$ であり、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 H 、 $X-C_{1-6}$ アルキル、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{6-10} アリール、置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル- $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル- $S(O)_{1-2}-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $NHC(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、および置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NH)-$ であり、

R^3 が、 H であるか、または $X-C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{6-10} アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $NHC(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NH)-$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、 H 、 X であるか、または $X-C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

R^{13} が、 H であるか、または X 、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- SH 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R'$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NOH)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NOH)-C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-10} ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

R' および R'' が、それぞれ独立して、 H 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、および置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリールからなる群から選択され、

それぞれの X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

m および n が、それぞれ独立して、1、2、または3である) またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 10】

X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 11】

R^3 が、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルおよび置換または非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールからなる群から選択される、請求項 8 または請求項 10 に記載の化合物 またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 12】

X^1 が、-OH であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、

R^3 が、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールまたは - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリール - X であり、

R^{13} が、H であるか、または -OR'、-SR'、-NR'R''、-CO₂R'、-SO₃R'、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル - SH、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ -、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル C(O) -、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル C(S) -、- (CH₂)_n - NH - (CH₂)_m - NR'R''、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル C(NR') -、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル C(NO₂) -、- (CH₂)_n - C(NO₂) - $C_{1 \sim 6}$ アルキル、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリール、および - $C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物 またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 13】

R^3 が、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル - X であり、X が、¹³¹I、¹²⁴I、¹²⁵I、³H、¹²³I、¹⁸F、¹⁹F、⁷⁵Br、および ⁷⁶Br からなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物 またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 14】

X が、¹⁸F である、請求項 13 に記載の化合物 またはその薬学的に許容され得る塩。

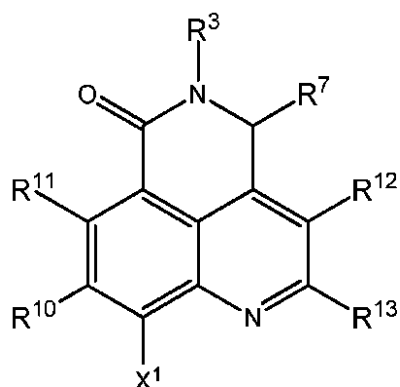
【請求項 15】

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} の少なくとも 1 つが、X である、請求項 9 に記載の化合物 またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 16】

式 III に記載の化合物：

【化 61】



III

(式中、

X^1 が、-OR¹ または -NHR² であり、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、H、X - $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換または非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換または非置換 $C_{6 \sim 10}$ アリール、置換または非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリール、X - $C_{1 \sim 6}$ アルキル C(O) -、置換または非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル C(O) -、X - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - S(O)_{1~2} -、置換または非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - S(O)_{1~2} -、X - $C_{1 \sim 6}$ アルキル NHC(O) -、置換または非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル NHC(O) - および置換 X - $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ C(NH) -、または非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ C(NH) - であり、

R^3 が、H であるか、または X - $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{6 \sim 10}$ アリール、置換もしくは非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル

- $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルキル $S(O)_{1 \sim 2}-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $S(O)_{1 \sim 2}-$ 、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C(NH)-$ であり、

R^7 が、H または置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリール、および置換もしくは非置換 $C_{5 \sim 10}$ アリールからなる群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、H、X であるか、または置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル および置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

R^{13} が、H であるか、または X、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - SH 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ -、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n - NH - (CH_2)_m - NR'R'$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NR')$ -、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NO H)-$ 、 $-(CH_2)_n - C(NO H)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、および置換または非置換 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールからなる群から選択され、

それぞれの X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

m および n が、それぞれ独立して、1、2、または 3 である) またはその薬学的に許容され得る塩であって、

ただし、 R^7 がフェニルであり、 X^1 が $-OH$ である場合、 R^3 はベンジルではないことを条件とする、化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 17】

X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、請求項 16 に記載の化合物 またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 18】

R^3 が、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル および $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールからなる群から選択される、請求項 16 または請求項 17 に記載の化合物 またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 19】

X^1 が、 $-OH$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、

R^3 が、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールであり、ならびに

R^{13} が、H であるか、または $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - SH 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ -、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n - NH - (CH_2)_m - NR'R'$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NR')$ -、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NO H)-$ 、 $-(CH_2)_n - C(NO H)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物 またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 20】

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} の少なくとも 1 つが、X である、請求項 16 に記

載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 1】

任意選択で、その単一の立体異性体または立体異性体の混合物の形態である、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 2】

治療有効量の請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

眼球疾患を処置する必要がある患者において眼球疾患を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または組成物を含む組成物。

【請求項 2 4】

前記眼球疾患が、黄斑変性症、色素性網膜炎、網膜症、緑内障、および白内障からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

神経障害または疾患を処置する必要がある患者において神経障害または疾患を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または組成物を含む組成物。

【請求項 2 6】

前記神経障害または疾患が、神経変性、神経発達、または精神神経障害である、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記神経変性障害または疾患が、アルツハイマー病（A D）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、A I D S または H I V に関係する認知症、脳虚血、脳血管疾患、脳出血、ダウン症候群、てんかん、外傷性脳損傷、慢性外傷性脳障害、外傷性脊髄損傷、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、出血性卒中、脳鉄蓄積を伴う神経変性、レビー小体疾患、虚血発作、多発性硬化症、ピック病、進行性核上性麻痺、老年認知症、軽度認知機能障害、遺伝性脳出血、外傷性虚血発作、鉛脳障害、硬膜下血腫、放射線脳損傷、ニーマン - ピック病、および進行性神経疾患（N C L；パッテン病）からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

患者においてタンパク質凝集を阻害するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または組成物を含む組成物。

【請求項 2 9】

患者においてタンパク質凝集を阻害するまたはタンパク質凝集を逆転させるための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または組成物を含む組成物。

【請求項 3 0】

前記治療有効量が、アルツハイマー病（A D）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、およびプリオン病からなる群から選択される疾患を処置するのに有効である、請求項 2 8 または 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記治療有効量が、A A アミロイドーシス、軽鎖アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパシー、A A（炎症性）アミロイドーシス、アミリンに関係するアミロイドーシス、家族性内臓アミロイドーシス、原発性皮膚アミロイドーシス、脳アミロイド血管症、家族性角膜アミロイドーシス、および甲状腺の髄様がんからなる群から選択される疾患を処置するのに有効である、請求項 2 8 または 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

金属イオン関連障害または疾患を処置する必要がある患者において金属イオン関連障害または疾患を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または組成物を含む組成物。

【請求項 3 3】

前記金属イオン関連障害または疾患が、腸性肢端皮膚炎、メンケス病、胆石症、および腎結石症からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

患者においてアミロイド沈着を検出するため組成物であって、プローブを含む有効量の請求項 2 1 または 2 2 に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または組成物を含み、該組成物は、アミロイドーシスに関係する障害または疾患を有するまたは有することが疑われる該患者に投与されることを特徴とし、該患者における少なくとも 1 つのアミロイド沈着への該プローブの結合が検出されることを特徴とする、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 2】

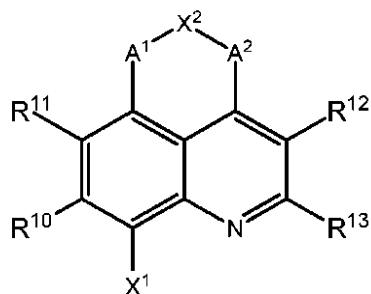
上記に記載される例示的な実施形態、態様、および変形に加えて、さらなる実施形態、態様、および変形は、図および図解の参照ならびに以下の説明の考察によって明らかになる。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I の化合物：

【化 5 9】



I

(式中、

X¹ が、-OR¹ または -NR¹R² であり、

X² が、-NR³ -、-O -、および -S(O)₁₋₂ - からなる群から選択され、

A¹ が、-C(R⁴R⁵) -、-C(O) -、-C(S) -、および -C(NR⁶) - からなる群から選択され、

A² が、-C(R⁷R⁸) -、-C(O) -、-C(S) -、および -C(NR⁹) - からなる群から選択され、

R¹ および R² が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C₁₋₆ アルキル、X - C₁₋₆ アルキル、置換または非置換 C₅₋₁₀ アリール、置換または非置換 - C₁₋₆ アルキル - C₆₋₁₀ アリール、置換または非置換 C₁₋₆ アルキル C(O) -、X - C₁₋₆ アルキル C(O) -、置換または非置換 C₁₋₆ アルキル S(O)₁₋₂ -、置換または非置換 C₁₋₆ アルキル NR' C(O) -、X - C₁₋₆ アルキル NR' C(O) -、X - C₁₋₆ アルコキシ C(NR'') - および置換または非置換 C₁₋₆ アルコキシ C(NR'') - であり、

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C₁₋₆ アルキルなら

びに置換および非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールからなる群から選択され、

R^3 が、Hであるか、または置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{5 \sim 10}$ アリール、置換もしくは非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリール、置換もしくは非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{5 \sim 10}$ ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $S(O)_{1 \sim 2}$ -、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C(NR')$ - からなる群から選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 が、それぞれ独立して、Hであるか、または置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリール、および置換もしくは非置換 $C_{5 \sim 10}$ アリールからなる群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、Hであるか、または置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

R^{13} が、Hであるか、または X 、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル - X 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - SH 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ -、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n - NH - (CH_2)_m - NR'R'$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NR')$ -、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NR')$ -、 $X - C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NO_2)-$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NO_2)-$ 、 $-(CH_2)_n - C(NO_2)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{5 \sim 10}$ アリール、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

それぞれの X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

m および n が、それぞれ独立して、1、2、または3である) またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目2)

X^1 が、 $-OH$ である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

X^2 が、 $-NR^3$ であり、 R^3 が、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは置換もしくは非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールである、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

R^3 が、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル - X であり、 X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から選択される、項目3に記載の化合物。

(項目5)

X が、 ^{18}F である、項目1または4に記載の化合物。

(項目6)

A^1 および A^2 が、それぞれ独立して、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ である、項目1～5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、項目1～6のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

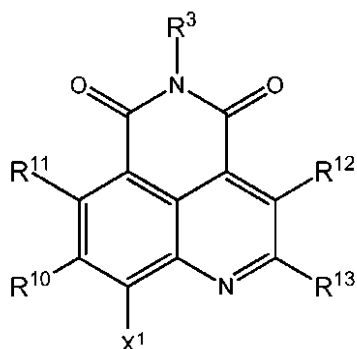
R^3 が、Hであるまたはメチル、エチル、プロピル、アリル、プロパルギル、および $N-$

ベンジルからなる群から選択される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

式 I I の化合物：

【化 6 0】



II

(式中、

X^1 が、 $-OR^1$ または $-NHR^2$ であり、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、H、 $X-C_{1-6}$ アルキル、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{6-10} アリール、置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $X-C_{1-6}$ アルキルC(O)-、置換または非置換 C_{1-6} アルキルC(O)-、 $X-C_{1-6}$ アルキル-S(O)₁₋₂-、置換または非置換 C_{1-6} アルキル-S(O)₁₋₂-、 $X-C_{1-6}$ アルキルNH C(O)-、置換または非置換 C_{1-6} アルキルNH C(O)-、 $X-C_{1-6}$ アルコキシC(NH)-、および置換または非置換 C_{1-6} アルコキシC(NH)-であり、

R^3 が、Hであるか、または $X-C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{6-10} アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $X-C_{1-6}$ アルキルC(O)-、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルC(O)-、 $X-C_{1-6}$ アルキルS(O)₁₋₂-、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルS(O)₁₋₂-、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルNH C(O)-、 $X-C_{1-6}$ アルコキシC(NH)-、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシC(NH)-であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、H、Xであるか、または $X-C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 $X-C_{1-6}$ アルキルC(O)-、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルC(O)-からなる群から選択され、

R^{13} が、Hであるか、またはX、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-SH、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ-、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルC(O)-、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルC(S)-、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$ 、 C_{1-6} アルキルC(NR')-、 C_{1-6} アルキルC(NO H)-、 $-(CH_2)_n-C(NO H)-C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-10} ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、および置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{6-10} アリールからなる群から選択され、

それぞれのXが、¹³¹I、¹²⁴I、¹²⁵I、³H、¹²³I、¹⁸F、¹⁹F、⁷⁵Br、および⁷⁶Brからなる群から独立して選択され、

mおよびnが、それぞれ独立して、1、2、または3である)またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 10)

X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

R^3 が、 C_{1-6} アルキルおよび置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールからなる群から選択される、項目 8 または項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

X^1 が、 $-OH$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、

R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールまたは $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール $-X$ であり、

R^{13} が、 H であるか、または $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-SH$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ $-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ $-$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NO H)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NO H)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、項目 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル $-X$ であり、 X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から選択される、項目 9 に記載の化合物。

(項目 14)

X が、 ^{18}F である、項目 13 に記載の化合物。

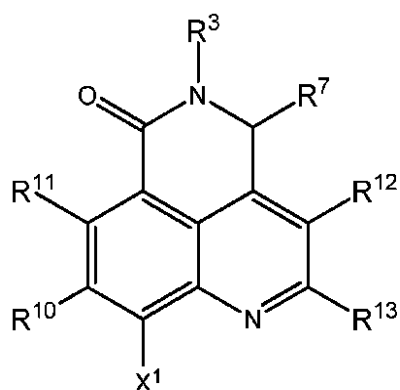
(項目 15)

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} の少なくとも 1 つが、 X である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 16)

式 III に記載の化合物：

【化 61】



III

(式中、

X^1 が、 $-OR^1$ または $-NHR^2$ であり、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 H 、 $X-C_{1-6}$ アルキル、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{6-10} アリール、置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $-S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $-S(O)_{1-2}-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $NHC(O)-$ および置換 $X-C_{1-6}$ アルコキシ $C(NH$

) -、または非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NH)$ - であり、

R^3 が、Hであるか、または $X - C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{6-10} アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $X - C_{1-6}$ アルキル $C(O)$ -、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)$ -、 $X - C_{1-6}$ アルキル $S(O)_{1-2}$ -、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $S(O)_{1-2}$ -、 $X - C_{1-6}$ アルキル $NHC(O)$ -、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $NHC(O)$ -、 $X - C_{1-6}$ アルコキシ $C(NH)$ -、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NH)$ - であり、

R^7 が、Hまたは置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)$ -、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(O)$ -、置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、および置換もしくは非置換 C_{5-10} アリールからなる群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、H、Xであるか、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルおよび置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)$ - からなる群から選択され、

R^{13} が、Hであるか、またはX、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-SH$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)$ -、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)$ -、 $-(CH_2)_n - NH - (CH_2)_m - NR'R'$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ -、 C_{1-6} アルキル $C(NOH)$ -、 $-(CH_2)_n - C(NOH) - C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、および置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールからなる群から選択され、

それぞれのXが、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

mおよびnが、それぞれ独立して、1、2、または3である) またはその薬学的に許容され得る塩であって、

ただし、 R^7 がフェニルであり、 X^1 が $-OH$ である場合、 R^3 はベンジルではないことを条件とする、化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目17)

X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、項目16に記載の化合物。

(項目18)

R^3 が、 C_{1-6} アルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールからなる群から選択される、項目16または項目17に記載の化合物。

(項目19)

X^1 が、 $-OH$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、

R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールであり、ならびに

R^{13} が、Hであるか、または $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-SH$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)$ -、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)$ -、 $-(CH_2)_n - NH - (CH_2)_m - NR'R'$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ -、 C_{1-6} アルキル $C(NOH)$ -、 $-(CH_2)_n - C(NOH) - C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、項目16～18のいずれか一項に記載の化合物。

(項目20)

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} の少なくとも1つが、Xである、項目16に記載の化合物。

(項目21)

任意選択で、その単一の立体異性体または立体異性体の混合物の形態である、項目1～20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目22)

治療有効量の項目1～21のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

(項目23)

眼球疾患を処置する必要がある患者において眼球疾患を処置するための方法であって、治療有効量の項目1～22のいずれか一項に記載の化合物または組成物を前記患者に投与するステップを含む方法。

(項目24)

前記眼球疾患が、黄斑変性症、色素性網膜炎、網膜症、緑内障、および白内障からなる群から選択される、項目23に記載の方法。

(項目25)

神経障害または疾患を処置する必要がある患者において神経障害または疾患を処置するための方法であって、治療有効量の項目1～22のいずれか一項に記載の化合物または組成物を該患者に投与するステップを含む方法。

(項目26)

前記神経障害または疾患が、神経変性、神経発達、または精神神経障害である、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記神経変性障害または疾患が、アルツハイマー病(AD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、AIDSまたはHIVに係する認知症、脳虚血、脳血管疾患、脳出血、ダウン症候群、てんかん、外傷性脳損傷、慢性外傷性脳障害、外傷性脊髄損傷、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、出血性卒中、脳鉄蓄積を伴う神経変性、レビー小体疾患、虚血発作、多発性硬化症、ピック病、進行性核上性麻痺、老年認知症、軽度認知機能障害、遺伝性脳出血、外傷性虚血発作、鉛脳障害、硬膜下血腫、放射線脳損傷、ニーマン-ピック病、および進行性神経疾患(NCL; バッテン病)からなる群から選択される、項目26に記載の方法。

(項目28)

患者においてタンパク質凝集を阻害するための方法であって、治療有効量の項目1～22のいずれか一項に記載の化合物または組成物を該患者に投与するステップを含む方法。

(項目29)

患者においてタンパク質凝集を阻害するまたはタンパク質凝集を逆転させるための方法であって、治療有効量の項目1～22のいずれか一項に記載の化合物または組成物を該患者に投与するステップを含む方法。

(項目30)

前記治療有効量が、アルツハイマー病(AD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、およびプリオン病からなる群から選択される疾患を処置するのに有効である、項目28または29に記載の方法。

(項目31)

前記治療有効量が、AAアミロイドーシス、軽鎖アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパシー、AA(炎症性)アミロイドーシス、アミリンに係するアミロイドーシス、家族性内臓アミロイドーシス、原発性皮膚アミロイドーシス、脳アミロイド血管症、家族性角膜アミロイドーシス、および甲状腺の髄様がんからなる群から選択される疾患を処置するのに有効である、項目28または29に記載の方法。

(項目 3 2)

金属イオン関連障害または疾患を処置する必要がある患者において金属イオン関連障害または疾患を処置するための方法であって、治療有効量の項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を前記患者に投与するステップを含む方法。

(項目 3 3)

前記金属イオン関連障害または疾患が、腸性肢端皮膚炎、メンケス病、胆石症、および腎結石症からなる群から選択される、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

患者においてアミロイド沈着を検出するためのインビボにおける方法であって、アミロイドシスに関係する障害または疾患を有するまたは有することが疑われる前記患者に対するプローブを含む、有効量の項目 2 1 または 2 2 に記載の化合物または組成物を投与するステップおよび該患者における少なくとも 1 つのアミロイド沈着へのプローブの結合を検出するステップを含む方法。