

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年9月8日 (08.09.2006)

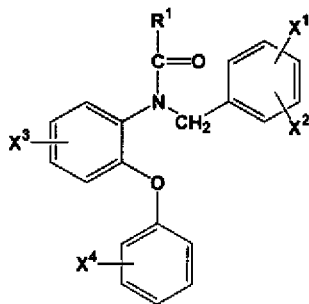
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/092902 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07C 233/25 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)  
A61K 51/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/024075
- (22) 国際出願日: 2005年12月28日 (28.12.2005)
- (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2005-052527 2005年2月28日 (28.02.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP). 独立行政法人放射線医学総合研究所 (NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 Chiba (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 和年 (SUZUKI, Kazutoshi) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 須原 哲也 (SUHARA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). クリスターハルディン (CHRISTAR, Halldin) [SE/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 張 明榮 (ZHANG, Ming-Rong)
- [CN/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 中里 篤郎 (NAKAZATO, Atsuro) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: RADIOACTIVE HALOGEN-LABELED PHENYLOXYANILINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体



(57) Abstract: A radioactive halogen-labeled phenyloxyaniline derivative represented by the following formula: wherein R<sup>1</sup> represents a group such as an alkyl group; X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>4</sup> represent each a hydrogen atom, an alkyl group, an alkoxy group, an alkoxy group carrying <sup>11</sup>C introduced thereinto or a radioactive halogen atom, provided that at least one of X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>4</sup> represents an alkoxy group carrying <sup>11</sup>C introduced thereinto or a radioactive halogen atom; which is a compound useful as a PBR ligand having a high affinity and a high selectivity. In *in vitro* measurement of PBR, a PBR ligand having a high affinity and a high selectivity is labeled with a radioactive halogen nuclear species so as to enable the measurement of PBR *in vivo* with the use of means including not only PET but also SPECT. Thus, a compound which is useful in early diagnosing, preventing and treating diseases such as Alzheimer type dementia can be obtained.

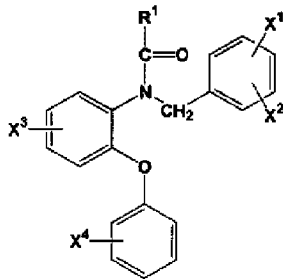
[ 続葉有 ]

WO 2006/092902 A1



(57) 要約:

式



(式中、 $R^1$ はアルキル基等で表される基を示し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ は、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、 $^{11}\text{C}$ を導入したアルコキシ基又は放射性ハロゲン原子を示す。ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ の少なくとも1つは、 $^{11}\text{C}$ を導入したアルコキシ基又は放射性ハロゲン原子等を示す。)で表される放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体は、強い親和性と高い選択性を有するPBRのリガンドとしての有用な化合物であり、PBRの体外計測において強い親和性と高い選択性を有するPBRのリガンドを放射性ハロゲン核種で標識し、PETのみならず、SPECTも含めた手段を用い生体でのPBRの測定を可能とする。これによって、アルツハイマー型痴呆などの疾患の早期診断、予防及び治療薬としても有用な化合物が得られる。

## 明 細 書

放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、末梢性ベンゾジアゼピン受容体に高い親和性を有する放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体に関する。

背景技術

[0002] ベンゾジアゼピン(BZ)受容体は中枢性と末梢性に分けられている。末梢性ベンゾジアゼピン受容体(PBR)は当初末梢で確認されたが、中枢にもその存在が認められた。さらに、PBRは中枢における密度が高く、同領域の中枢性ベンゾジアゼピン受容体(CBR)と同等ないし高いことが明らかとなった。これまでの研究により、PBRは、アルツハイマー型痴呆、前頭側頭葉型痴呆、瀰漫性レビー小体病、血管障害、パーキンソン病関連疾患、大脳基底核変性症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多系統萎縮症、多発性硬化症、てんかん、髄膜炎、脳炎、末梢神経損傷、喉頭がん、乳癌、卵巣腫瘍、肝癌、大腸がん、胃癌、副腎腫瘍、神経膠腫、神経膠芽腫、繊維芽腫、神経肉腫、肺がん、子宮癌、リンパ腫、前立腺癌、メラノーマ、精巣腫瘍、アストロサイトーマ、異所性ホルモン産生腫瘍等の疾患と関わるということが報告されている。

[0003] Positron emission tomograph (PET) を用い生きたヒトの脳内PBR分布を画像化するにあたって、従来のPBRリガンドであるN-メチル-N-(1-メチルプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-イソキノリン-3-カルボキサミド(以下PK 11195)の<sup>11</sup>C標識体で脳のグリオーマやアルツハイマー病の診断を行ってきたが、このものは脳への集積が極めて低く、定量解析には問題があるため、高い信号の得られるPBRリガンドの開発が望まれている。そこで、N-(2,5-ジメキシベンジル)-N-(5-フルオロ-2-フェノキシフェニル)アセタミド(以下DAA1106)、N-(2-フルオロメチル-5-メキシベンジル)-N-(5-フルオロ-2-フェノキシフェニル)アセタミド(以下FM DAA1106)(特許文献2)及びN-[2-(2-フルオロ)エチル-5-メキシベンジル]-N-(5-フルオロ-2-フェノキシフェニル)アセタミド(以下FEDAA1106)特許文献2)が強い親和性と高い選択性を有することからこの目的に適していることが明らか

になった。すなわち、 $^{11}\text{C}$ で標識した $[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$ 、 $^{18}\text{F}$ で標識した $[^{18}\text{F}]\text{FMDAA1106}$ と $[^{18}\text{F}]\text{FEDAA1106}$ はPETトレーサーとして、脳内PBRの体外計測に高い信号が得られ、定量解析に精度が高かった。

[0004] 特許文献1: 特開平11-171844号

特許文献2: 特開平2004-231647号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

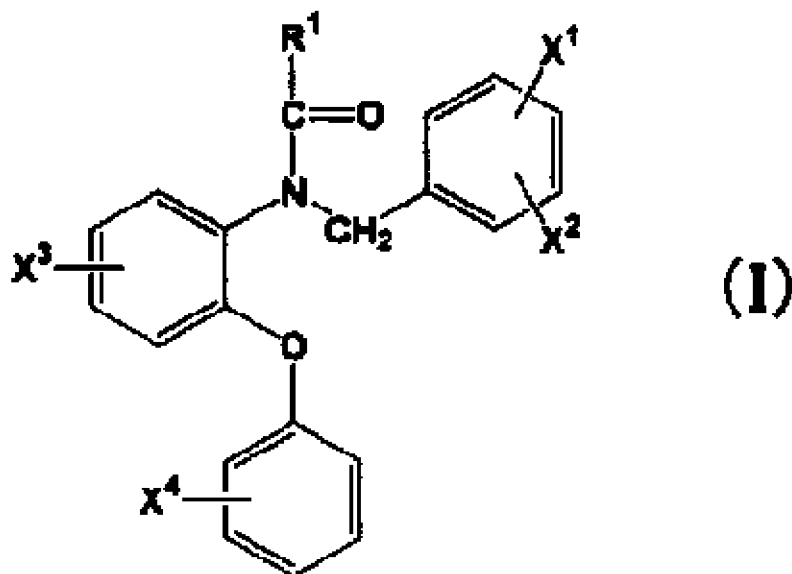
[0005] 本発明の目的は、強い親和性と高い選択性を有するPBRのリガンドとしての有用な化合物を提供し、PBRの体外計測において強い親和性と高い選択性を有するPBRのリガンドを放射性ハロゲン核種で標識し、PETのみならず、SPECTも含めた手段を用い生体でのPBRの測定を可能とすることにある。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、特開平11-171844号に記載の化合物のアルキル基をハロゲン化されたアルキル基とすることにより優れたPBR親和性を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式(I)

[化1]



(式中、 $R^1$ は水素原子、置換もしくは非置換の炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、置換もしくは非置換のフェニル基、式 $-NR^2(R^3)$ (式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一若しくは異なって水素原子又は炭素数1～10のアルキル基を示すか、隣接する窒素原子と一緒に4～10員環の環状アミノ基を示す。)で表される基を示し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ は、同一若しくは異なって、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、フェノキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、ハロゲン原子又は $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す。ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ の少なくとも1つは、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す。)で表される放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体である。

[0007] 好ましくは、 $R^1$ が水素原子、置換もしくは非置換の炭素数1～10のアルキル基を示し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ は、同一若しくは異なって、水素原子、炭素数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子又は $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す。ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ の少なくとも1つは、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す請求項1に記載の放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体である。

[0008] より好ましくは、 $R^1$ が炭素数1～10のアルキル基を示し、 $X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ炭素数1～5のアルコキシ基を示し、 $X^3$ は、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示し、 $X^4$ は、水素原子を示す請求項1に記載の放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体である。

[0009] もっとも好ましくは、 $R^1$ が炭素数1～10のアルキル基を示し、 $X^1$ 及び $X^2$ は、同一若しくは異なって、炭素数1～5のアルコキシ基又は $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子(ただし、 $X^1$ 又は $X^2$ の一方は、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群か

ら選ばれる放射性ハロゲン原子を示す。)を示し、

$X^3$ は、ハロゲン原子を示し、

$X^4$ は、水素原子を示す請求項1記載の放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体である。

- [0010] また、本発明は、式(I)で表される放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体を有効成分とするアルツハイマー型痴呆、前頭側頭葉型痴呆、瀰漫性レビー小体病、血管障害、パーキンソン病関連疾患、大脳基底核変性症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多系統萎縮症、多発性硬化症、てんかん、髄膜炎、脳炎、末梢神経損傷、喉頭がん、乳癌、卵巣腫瘍、肝癌、大腸がん、胃癌、副腎腫瘍、神経膠腫、神経膠芽腫、繊維芽腫、神経肉腫、肺がん、子宮癌、リンパ腫、前立腺癌、メラノーマ、精巣腫瘍、アストロサイトーマ又は異所性ホルモン産生腫瘍の診断薬である。

#### 発明の効果

- [0011] 本発明により、強い親和性と高い選択性を有するPBRのリガンドとしての有用な化合物が提供された。また、これまでPBRの体外計測において強い親和性と高い選択性を有するPBRのリガンドを放射性ハロゲン核種で標識し、PETのみならず、SPECTも含めた手法を用い生体でのPBRの測定が可能となった。これによって、アルツハイマー型痴呆、前頭側頭葉型痴呆、瀰漫性レビー小体病、血管障害、パーキンソン病関連疾患、大脳基底核変性症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多系統萎縮症、多発性硬化症、てんかん、髄膜炎、脳炎、末梢神経損傷、喉頭がん、乳癌、卵巣腫瘍、肝癌、大腸がん、胃癌、副腎腫瘍、神経膠腫、神経膠芽腫、繊維芽腫、神経肉腫、肺がん、子宮癌、リンパ腫、前立腺癌、メラノーマ、精巣腫瘍、アストロサイトーマ、異所性ホルモン産生腫瘍などの早期診断が可能となった。また、本発明の化合物は、上記疾患の予防と治療薬としても有用である。

#### 発明を実施するための最良の形態

- [0012] 本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、ヨウ素原子又は臭素原子であり、更に好ましくはフッ素原子又はヨウ素原子である。
- [0013] 本発明において、炭素数1~10のアルキル基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の

アルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロペンチル基、シクロブチルメチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、シクロヘキシル基、シクロペンチルメチル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、シクロヘキシルメチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などである。

[0014] 本発明において、炭素数1~10の置換アルキル基とは、「水酸基、アルカノイルオキシ基、アルカノイル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アジド基、アミノ基、カルボキシル基」で置換されたアルキル基を示し、例えばヒドロキシメチル基、アセチルオキシメチル基、メトキシメチル基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、アジドメチル基、アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、ピロリジノメチル基などである。

[0015] 本発明において、炭素数1~10のアルコキシ基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基などである。

[0016] 本発明において、置換フェニル基とは、炭素数1~10のアルキル基、「ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~10のアルカノイルオキシ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基」で置換された炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~10のアルケニル基、炭素数1~10のアルコキシ基、炭素数1~10のアルキルチオ基、式-O-Z-R<sub>4</sub>(式中、Zは分岐鎖を有するか有さない炭素数1~10のアルキレン基を示し、R<sub>4</sub>はアミノ基、炭素数1~7のアルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、炭素数2~7の環状アミノ基、水酸基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を示す。)で表される基、炭素数2~10のアルカノイル基若しくはそのケタール体、ホルミル基若しくはそのアセタール体、カルボキシル基、炭素数2~10のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子が炭素数1~10のアルキル基の1若しくは2個で置換されたカルバモイル基、アミノスルホニル基、窒素原子が炭素数1~10のアルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノスルホニル基、ハロゲン原子及びニトロ基か

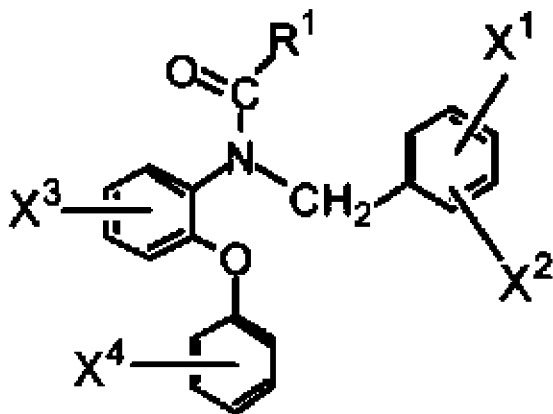
ら任意に選択された基の1~3個で置換されたフェニル基であり、例えば2-メチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、2-シクロペンチルフェニル基、2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル基、2-カルボキシメチルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、2-ビニルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、2-ヘキシルオキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、2-シクロペンチオキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、2,4,6-トリメトキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基、2-イソプロピルチオフェニル基、4-シクロヘキシルチオフェニル基、2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル基、2-カルボキシメトキシフェニル基、2-メトキシカルボニルメトキシフェニル基、2-アセチルフェニル基、2-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル基、2-ホルミルフェニル基、2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル基、2-カルボキシルフェニル基、2-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル基、2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル基、2-アミノカルボニルフェニル基、2-アミノスルホニルフェニル基、4-アミノスルホニルフェニル基、2-メチルアミノスルホニルフェニル基、2-ジメチルアミノスルホニルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-ニトロフェニル基、2-アミノフェニル基、2-ピロリジノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基などである。

[0017] 本発明において、式-NR<sup>2</sup>(R<sup>3</sup>)で表される4~10員環の環状アミノ基とは、窒素原子又は酸素原子を含むこともある環状アミノ基を示し、例えばピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N-メチルピペラジノ基、モルホリノ基などである。

[0018] 本発明の化合物は、特開平11-171844号に記載の方法と同様に製造される化合物から、下記反応式で示される方法で製造することができる(反応式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、前記と同意義である。)

[化2]





[0019] すなわち、上記式で表される種々の非放射性ハロゲン原子を有するN-(2-ベンジルオキシ-5-アルコキシベンジル)-N-(フェノキシフェニル)アシルアミド化合物をパラジウム錯体と有機スズ化合物と反応させることにより、非放射性ハロゲン原子を有機スズ置換基に置き換えたのち、様々の放射性ハロゲン試薬と反応させることにより、ハロゲン原子で標識したフェニルオキシアニリン誘導体を得ることができる。ただし、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>及びX<sup>4</sup>の少なくとも1つは、<sup>121</sup>I、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br及び<sup>34m</sup>Clの群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す。

[0020] 以下、実施例と試験例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

### 実施例

[0021] (実施例1)

[<sup>131</sup>I]-N-(2,5-ジメトキシベンジル)-N-(5-ヨード-2-フェノキシフェニル)アセタミド(以下[<sup>131</sup>I]HIDAA1106)の製造

1-1) N-(2,5-ジメトキシベンジル)-N-(5-ブロモ-2-フェノキシフェニル)アセタミド(510 mg, 1.12 mmol)をトルエンに溶解し、ヘキサブチルニスズ(IV)とジクロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加え4日間回流させる。トルエン除去後、反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4にて溶出)にて精製し、N-(2,5-ジメトキシベンジル)-N-(5-トリブチルスタニル-2-フェノキシフェニル)アセタミド320 mg (43%)を得た。

FABMS C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>FNO<sub>3</sub>Sn (m/z) 680.5 (m<sup>+</sup>+1)

N-(2,5-ジメトキシベンジル)-N-(5-トリブチルスタニル-2-フェノキシフェニル)アセタミド(55 mg, 0.083 mmol)をクロロホルムに溶解させた溶液にヨウ素固体100 mgを加えて室温で1時間攪拌した後、反応液が無色になるまで反応液に飽和ハイポ水溶液を加える。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4にて溶出)にて精製し、表記の化合物32 mg(77%)を得た。

1-2) N-(2-トリブチルスタニル-5-メトキシベンジル)-N-(5-フルオロ-2-フェノキシフェニル)アセタミド(0.1 mg)の酢酸エチルエステル(100 μL)に酢酸/30%過酸化水素(3/1) 100 μLを入れ、混合する。その中に、<sup>[131]</sup>I NaI (0.1 mCi)を入れ、1分放置した。反応終了後、反応混合物を逆相セミ分離HPLC (YMC J'sphere ODS-H80カラム, 10mmID×250mm)に注入した。移動相がCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(9/1)で、流速が4mL/minで<sup>[131]</sup>I IIDA A1106のフラクションを取得した。本フラクションに対し、減圧下で溶媒を除去し、生理食塩水(1mL)に溶解し、0.22 μm ミリポアフィルターを通過し、<sup>[131]</sup>I IIDA A1106(0.091 mCi)を得ることができた。

[0022] (実施例2)

N-(2-<sup>[131]</sup>Iヨード-5-メトキシベンジル)-N-(5-フルオロ-2-フェノキシフェニル)アセタミド(以下<sup>[131]</sup>I 2IDA A1106)の製造

N-(2-トリブチルスタニル-5-メトキシベンジル)-N-(5-フルオロ-2-フェノキシフェニル)アセタミド(0.1 mg)の酢酸エチルエステル(100 μL)に酢酸/30%過酸化水素(3/1) 100 μLを入れ、混合する。その中に、<sup>[131]</sup>I NaI (0.1 mCi)を入れ、1分放置した。反応終了後、反応混合物を逆相セミ分離HPLC (YMC J'sphere ODS-H80カラム, 10mmID×250mm)に注入した。移動相がCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(9/1)で、流速が4mL/minで<sup>[131]</sup>I IIDA A1106のフラクションを取得した。本フラクションに対し、減圧下で溶媒を除去し、生理食塩水(1mL)に溶解し、0.22 μm ミリポアフィルターを通過し、<sup>[131]</sup>I 2IDA A1106 (0.095 mCi)を得ることができた。

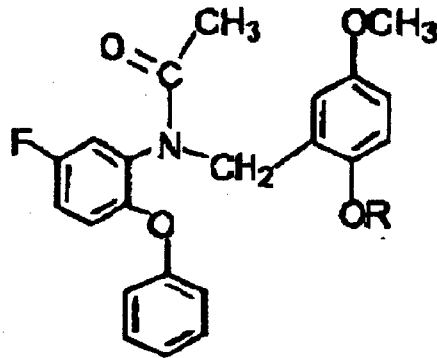
[0023] (試験例)

Ex vivo Autoradiography

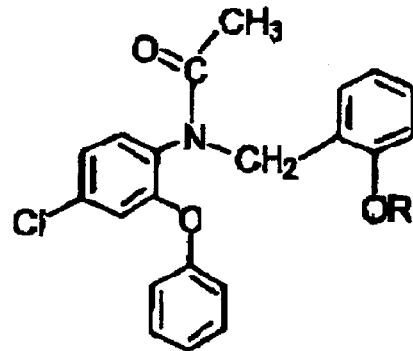
図1,2は $[^{131}\text{I}]2\text{IDAA}1106$ をラットに投与後30分経過後の脳のex vivo オートラジオグラム画像を示す。図1に示したように、 $[^{131}\text{I}]2\text{IDAA}1106$ が比較的高い脳移行性を示し、ラジオリガンドとしての必須条件を満たしていた。比較的高い放射能分布が嗅球、脈絡叢、小脳に存在し、この分布様式が末梢性ベンゾジアゼピン受容体の脳内分布と一致していた。また、DAA1106と $[^{131}\text{I}]2\text{IDAA}1106$ を同時投与した場合、図2に示したように、放射能分布が脳全体で減少した。とくに、嗅球、脈絡叢、小脳における放射能レベルが著しく減少し、図1の20%以下であった。このことから、 $[^{131}\text{I}]2\text{IDAA}1106$ は末梢性ベンゾジアゼピン受容体に対する特異的なラジオリガンドであることが明らかとなった。また、 $[^{131}\text{I}]2\text{IDAA}1106$ は末梢性ベンゾジアゼピン受容体を画像化できることが示唆された。

[0024] 以下に、 $^{11}\text{C}$ を導入したアルコキシ基を有する本発明化合物の合成を示す。

[化3]

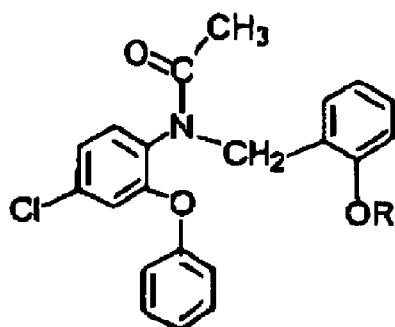


DAA1106 (2) :R=CH<sub>3</sub>  
 $[^{11}\text{C}]$ DAA1106 ( $[^{11}\text{C}]$  2) :R= $^{11}\text{CH}_3$



DAA1097 (3) :R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 $[^{11}\text{C}]$  3:R= $^{11}\text{CH}(\text{CH}_3)_2$   
 $[^{11}\text{C}]$  7:R= $^{11}\text{CH}_2\text{CH}_3$   
 $[^{11}\text{C}]$  8:R= $^{11}\text{CH}_3$

[化4]



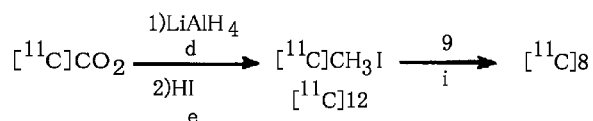
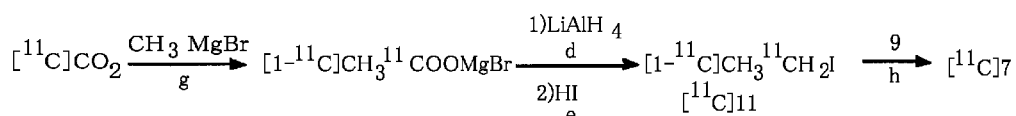
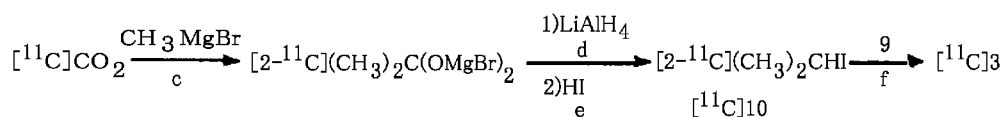
DAA1097 (3) : R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

[<sup>11</sup>C] 3:R=<sup>11</sup>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

[<sup>11</sup>C] 7:R=<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

[<sup>11</sup>C] 8:R=<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>

9 :R=OH



[0025] (実施例3)

N-(4-クロロ-2-フェノキシフェニル)-N-(2-[2-<sup>11</sup>C]イソプロポキシベンジル)アセトアミド([<sup>11</sup>C]3)

酸素ガスを0.01%含んだ超高純度窒素ガス(1.5MPa)に対し、サイクロトロンからの18.5MeVプロトンで照射を行い、<sup>14</sup>N(p, α)<sup>11</sup>C核反応により、キャリアフリーの[<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub>を製造した。

照射後、[<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub>をガスターゲットからN<sub>2</sub>(500mL/分)で回収し、液体N<sub>2</sub>で-150℃に冷却されたステンレススチールコイル中で、コイル中の放射能が安定状態に達するまで濃縮した。暖めると、濃縮[<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub>は放出され、CH<sub>3</sub>MgBrを入れたループへ-5℃で乾燥N<sub>2</sub>(2mL/分)と共に流した。放射能の転移が完了したら、N<sub>2</sub>流を止め、その後このループを5分間25℃で保持してグリニャール反応を行った。次

いで、THF中LiAlH<sub>4</sub>溶液(0.2M、500 μL)をそのループに通し、その反応混合物を加熱反応器へ1分間180°Cにて移した。その反応器を50~60°Cに冷却後、HI水溶液(57%、800 μL)をこの反応器に加えた。反応混合物を180°Cに加熱し、生成した放射性フラクションをN<sub>2</sub>(50mL/分)によって掃気し、ポラパック(商標名)カラムの入口に周囲温度にて導入した。N<sub>2</sub>流は、放射能レベルがカラム入口において安定状態になるまで3分間続けた。このカラムを加熱すると(加熱速度:15°C/30秒)、<sup>[11C]</sup>10がカラム出口から6分の時点で流出し、無水DMF(1mL)を入れた受瓶中に収集した。次に、この<sup>[11C]</sup>CO<sub>2</sub>を用いて、グリニャール試薬MeMgBrと反応させることにより、さらにガスクロマトグラフィの分離により、<sup>[11C]</sup>10(3.7-4.4 GBq, n=3)を>95%の放射化学的純度で得た。

9の懸濁物(1.0mg)、<sup>[11C]</sup>10(3.0-3.2GBq)及びDMF中NaH(7 μL, 0.5g/20mL DMF)を130°Cに加熱し、そのまま10分間保持した。<sup>[11C]</sup>3を含む反応混合物をCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(90/10, 0.5mL)を添加することによりクエンチし、次いで、JASCO HPLCシステムに設けられたセミ分取カラム(内径10mm×250mm, CAPCELL PAK C<sub>18</sub>, SHISEIDO)にかけた。カラムは、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>Oを用いて流速5.0mL/分で溶出させ、所望のフラクション(t<sub>R</sub>=8.8分)をフラスコに収集した。フラスコから減圧下、90°Cにて溶媒を蒸発させた後、残渣を10mLの無菌食塩液中に採取した。<sup>[11C]</sup>3の食塩液を、無菌0.22 μmフィルターを介して無菌滅菌瓶へと通過させた。合成の終了時において、<sup>[11C]</sup>3(180-310MBq, n=3)を>98%の放射化学的純度で得た。

[0026] (実施例4)

N-(4-クロロ-2-フェノキシフェニル)-N-(2-[2-<sup>11</sup>C]エトキシベンジル)アセトアミド(<sup>[11C]</sup>7)

<sup>[11C]</sup>11を、CH<sub>3</sub>MgBrと<sup>[11C]</sup>CO<sub>2</sub>との反応を行うことにより、合成の終了時において、<sup>[11C]</sup>11(3.9-5.3GBq, n=3)を>95%の放射化学的純度で得た。

9の懸濁物(1.0mg)、<sup>[11C]</sup>11(3.0-3.2GBq)及びNaH(7 μL, 0.5g/20 mL DMF)のDMF溶液(1mL)を50°Cに加熱し、そのまま5分間保持した。その反応混合物を、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(80/20)を用いた以外は上と同様のカラムにより精製

し、所望の放射性フラクション( $t_R = 8.1$ 分)を得た。 $[^{11}\text{C}]3$ に対して行ったのと同様の方法で処理した後、 $[^{11}\text{C}]7$ (300–350MBq,  $n=3$ )を合成の終了時において>98%の放射化学的純度で得た。

[0027] (実施例5)

N-(4-クロロ-2-フェノキシフェニル)-N-(2- $[^{11}\text{C}]$ メキシベンジル)アセトアミド( $[^{11}\text{C}]8$ )

$[^{11}\text{C}]12$ の調製及びそれに続く9の $[^{11}\text{C}]8$ への $[^{11}\text{C}]$ メチル化を自動合成装置で行った。形成した $[^{11}\text{C}]12$ を蒸留し、アスカライト及び $\text{P}_2\text{O}_5$ カラムを通し、9(1.0mg)、NaH(7  $\mu\text{L}$ , 0.5g/20mL DMF)及びDMF(1mL)を入れた容器に、1.5分間、 $-15 \sim -20^\circ\text{C}$ にて収集した。その反応容器を次いで $30^\circ\text{C}$ に加熱し、5分間保持した。その反応混合物は、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (70/30)を用いた以外は上と同様のカラムにより精製し、所望の放射性フラクション( $t_R = 9.5$ 分)を収集した。 $[^{11}\text{C}]3$ に対して行ったのと同様の方法で処理した後、 $[^{11}\text{C}]8$ (1.0–1.3GBq,  $n=3$ )を合成の終了時において>98%の放射化学的純度で得た。

[0028] (実施例6)

N-(5-フルオロ-2-フェノキシフェニル)-N-(2- $[^{11}\text{C}]$ メキシ-5-メキシベンジル)アセトアミド( $[^{11}\text{C}]2$ )

実施例5と同様の方法により標記化合物を得た。

産業上の利用可能性

[0029] 本発明の化合物は、アルツハイマー型痴呆、前頭側頭葉型痴呆、瀰漫性レビー小体病、血管障害、パーキンソン病関連疾患、大脳基底核変性症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多系統萎縮症、多発性硬化症、てんかん、髄膜炎、脳炎、末梢神経損傷、喉頭がん、乳癌、卵巣腫瘍、肝癌、大腸がん、胃癌、副腎腫瘍、神経膠腫、神経膠芽腫、繊維芽腫、神経肉腫、肺がん、子宮癌、リンパ腫、前立腺癌、メラノーマ、精巣腫瘍、アストロサイトーマ、異所性ホルモン産生腫瘍などの早期診断薬として利用可能であり、また、上記疾患の予防と治療薬としても利用できる。

図面の簡単な説明

[0030] [図1] $[^{131}\text{I}]2\text{IDAA}1106$ をラットに投与後30分経過後の脳のex vivoオートラジオグラム

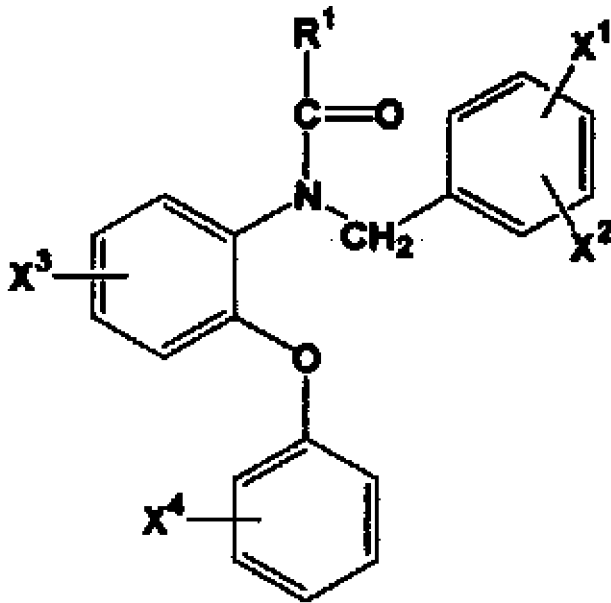
画像である。

[図2][<sup>131</sup>I]2IDAA1106をラットに投与後30分経過後の脳のex vivoオートラジオグラム画像である。

## 請求の範囲

[1] 式

[化1]



(式中、 $R^1$ は水素原子、置換もしくは非置換の炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、置換もしくは非置換のフェニル基、式 $-NR^2(R^3)$ (式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一若しくは異なって水素原子又は炭素数1～10のアルキル基を示すか、隣接する窒素原子と一緒に4～10員環の環状アミノ基を示す。)で表される基を示し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ は、同一若しくは異なって、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、フェノキシ基、トリフルオロメチル基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、ハロゲン原子、 $^{11}C$ を導入した炭素数1～5のアルコキシ基、又は $^{121}I$ 、 $^{123}I$ 、 $^{124}I$ 、 $^{125}I$ 、 $^{131}I$ 、 $^{75}Br$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{77}Br$ 及び $^{34m}Cl$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す。ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ の少なくとも1つは、 $^{11}C$ を導入した炭素数1～5のアルコキシ基又は $^{121}I$ 、 $^{123}I$ 、 $^{124}I$ 、 $^{125}I$ 、 $^{131}I$ 、 $^{75}Br$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{77}Br$ 及び $^{34m}Cl$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す。)で表される放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体。

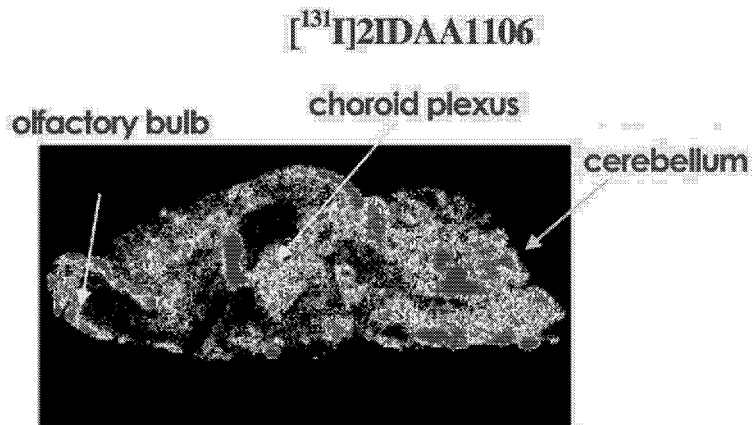
[2]  $R^1$ が水素原子、置換もしくは非置換の炭素数1～10のアルキル基を示し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ は、同一若しくは異なって、水素原子、炭素数1～5のアルコキシ



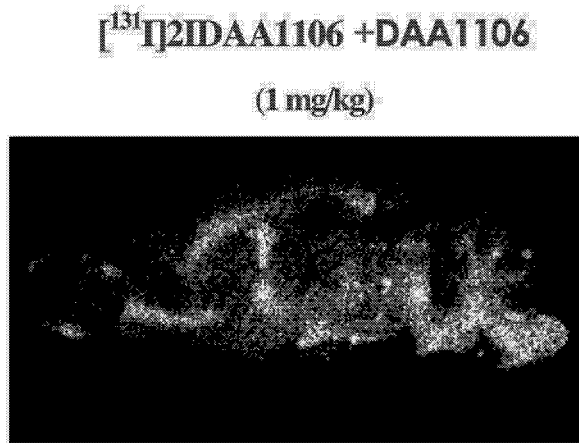
基、ハロゲン原子、 $^{11}\text{C}$ を導入した炭素数1~5のアルコキシ基、又は $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す。ただし、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ 及び $\text{X}^4$ の少なくとも1つは、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す請求項1に記載の放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体。

- [3]  $\text{R}^1$ が炭素数1~10のアルキル基を示し、  
 $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は、それぞれ炭素数1~5のアルコキシ基を示し、  
 $\text{X}^3$ は、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示し、  
 $\text{X}^4$ は、水素原子を示す請求項1記載の放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体。
- [4]  $\text{R}^1$ が炭素数1~10のアルキル基を示し、  
 $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は、同一若しくは異なって、炭素数1~5のアルコキシ基又は $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子(ただし、 $\text{X}^1$ 又は $\text{X}^2$ の一方は、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 及び $^{34\text{m}}\text{Cl}$ の群から選ばれる放射性ハロゲン原子を示す。)を示し、  
 $\text{X}^3$ は、ハロゲン原子を示し、  
 $\text{X}^4$ は、水素原子を示す請求項1記載の放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体。
- [5] 請求項1~4のいずれか記載の放射性ハロゲン標識フェニルオキシアニリン誘導体を有効成分とするアルツハイマー型痴呆、前頭側頭葉型痴呆、瀰漫性レビー小体病、血管障害、パーキンソン病関連疾患、大脳基底核変性症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多系統萎縮症、多発性硬化症、てんかん、髄膜炎、脳炎、末梢神経損傷、喉頭がん、乳癌、卵巣腫瘍、肝癌、大腸がん、胃癌、副腎腫瘍、神経膠腫、神経膠芽腫、繊維芽腫、神経肉腫、肺がん、子宮癌、リンパ腫、前立腺癌、メラノーマ、精巣腫瘍、アストロサイトーマ又は異所性ホルモン産生腫瘍の診断薬。

[1]



[2]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024075

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C233/25(2006.01), A61K51/00(2006.01), C07B59/00(2006.01)

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)

C07C233/25(2006.01), A61K51/00(2006.01), C07B59/00(2006.01)

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	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ming-Rong Zhang et al., Development of a New Radioligand, <i>N</i> -(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)- <i>N</i> -(2-[18F]fluoroethyl-5-methoxy benzyl)acetamide, for PET Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Primate Brain, <i>J.Med.Chem.</i> , 22 April, 2004 (22.04.04), 47, pages 2228 to 2235	1, 5
Y	JP 11-171844 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 June, 1999 (29.06.99), Claims; Par. Nos. [0002], [0004], [0009] & US 6333358 B1 & EP 1004573 A1 & WO 1999/6353 A1 & AU 8462598 A & CN 1265642 A & CA 2299710 A & HK 1030413 A	1-5

 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
28 February, 2006 (28.02.06)Date of mailing of the international search report  
20 March, 2006 (20.03.06)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/024075

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-542306 A (Emory University), 10 December, 2002 (10.12.02), Claims; Par. Nos. [0004], [0005], [0008], [0012], [0020] & US 2002/99184 A1                      & EP 1434604 A & WO 2001/64491 A1                      & AU 4975600 A & CA 2369663 A	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. C07C233/25 (2006.01), A61K51/00 (2006.01), C07B59/00 (2006.01)

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 (IPC))  
 Int.Cl. C07C233/25 (2006.01), A61K51/00 (2006.01), C07B59/00 (2006.01)

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	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006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)  
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

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 請求の範囲の番号
X Y	Ming-Rong Zhang et al., Development of a New Radioligand, N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[18F]fluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide, for PET Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Primate Brain, J. Med. Chem., 2004.04.22, 47, p.2228-2235	1, 5 1-5

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 28.02.2006	国際調査報告の発送日 20.03.2006
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/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) 山田 泰之 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H	3778
---	--	----	------

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 請求の範囲の番号
Y	JP 11-171844 A (大正製薬株式会社) 1999.06.29, 特許請求の範囲, 段落【0002】, 段落【0004】, 段落【0009】 & US 6333358 B1 & EP 1004573 A1 & WO 1999/6353 A1 & AU 8462598 A & CN 1265642 A & CA 2299710 A & HK 1030413 A	1-5
Y	JP 2002-542306 A (エモリー ユニバーシティ) 2002.12.10 特許請求の範囲, 段落【0004】, 段落【0005】, 段落【0008】, 段落【0012】, 段落【0020】 & US 2002/99184 A1 & EP 1434604 A & WO 2001/64491 A1 & AU 4975600 A & CA 2369663 A	1-5