

# 26N-pm07

COX-2 を標的とした PET 薬剤の開発—インドメタシン誘導体の  $^{11}\text{C}$  標識リガンドの合成—

○山本 由美<sup>1</sup>, 石渡 喜一<sup>2</sup>, 豊原 潤<sup>2,3</sup>, 林 薫平<sup>2,4</sup>, 山本 文彦<sup>5</sup>, 向 高弘<sup>1</sup>,  
前田 稔<sup>1</sup>(<sup>1</sup>九大院薬, <sup>2</sup>都老研PET, <sup>3</sup>千葉大社会精神研セ, <sup>4</sup>SHI加速器サ, <sup>5</sup>京大病院)

【目的】インドメタシンはアイソザイム選択性の低い COX 阻害剤として知られており、そのカルボキシル基に側鎖を導入することにより COX-2 に対する選択性及び親和性が向上すると報告されている。我々はこれまでに *in vitro* において選択性が高いことが報告されたインドメタシン誘導体に着目し、エステル体とアミド体の 2 種の  $^{11}\text{C}$  標識インドメタシン誘導体の合成及び評価を行ったところ、エステル誘導体はマウスへ投与後速やかに加水分解され、インドメタシンへと代謝されることが判明した。そこで本研究では、このエステル誘導体と側鎖長を等しくする 2 つの新規化合物、C<sub>5</sub>-アルキル鎖を導入したインドメタシンアミド化合物、及び C<sub>4</sub>-アルキル鎖を導入したインドメタシンカルバメート化合物をデザインし、合成及び *in vitro* 評価を行った。

【方法】インドメタシンを出発原料とし、BOP-Cl を用いた 1-pentylamine との縮合反応によりアミド化合物を、Curtius 転位に続く 1-butanol との縮合反応によりカルバメート化合物をそれぞれ合成した。 $^{11}\text{C}$  標識のための標識前駆体として、臭化水素酸による脱メチル反応によりフェノール化合物を合成した。COX 阻害活性は、化合物、酵素を含む緩衝液中に、発色剤 TMPD 及び基質であるアラキドン酸を加え、その吸光度の変化より求めた。

【結果】カルバメート化合物には COX 阻害活性が見られなかったのに対し、アミド化合物では、COX-2 に対する 50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)が 39 nM, COX-1 と COX-2 との IC<sub>50</sub> 比が 5820 以上と、高い阻害能と選択性を示すことが判明した。引き続き、アミド化合物の  $^{11}\text{C}$  標識合成を行い、*in vivo* 評価を行う予定である。