

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5851493号  
(P5851493)

(45) 発行日 平成28年2月3日(2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日(2015.12.11)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 213/65	(2006.01)	C07D 213/65	C S P
C07D 213/06	(2006.01)	C07D 213/06	C S P
C07D 213/26	(2006.01)	C07D 213/26	C S P
C07D 213/30	(2006.01)	C07D 213/30	C S P
C07D 213/38	(2006.01)	C07D 213/38	C S P

請求項の数 11 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-512927 (P2013-512927)  
 (86) (22) 出願日 平成23年6月1日(2011.6.1)  
 (65) 公表番号 特表2013-534911 (P2013-534911A)  
 (43) 公表日 平成25年9月9日(2013.9.9)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2011/059135  
 (87) 國際公開番号 WO2011/151411  
 (87) 國際公開日 平成23年12月8日(2011.12.8)  
 審査請求日 平成26年5月28日(2014.5.28)  
 (31) 優先権主張番号 10164663.6  
 (32) 優先日 平成22年6月1日(2010.6.1)  
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁(EP)

(73) 特許権者 512310000  
 ユリウスマクシミリアンズユニバーシタット  
 ドイツ連邦共和国 ブルツブルグ ザンデルリング 2  
 (73) 特許権者 512310011  
 ユニバーシタット デ ザールラント  
 ドイツ連邦共和国 ザールブリュッケン  
 キャンパス ザールブリュッケン  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100102118  
 弁理士 春名 雅夫  
 (74) 代理人 100160923  
 弁理士 山口 裕孝

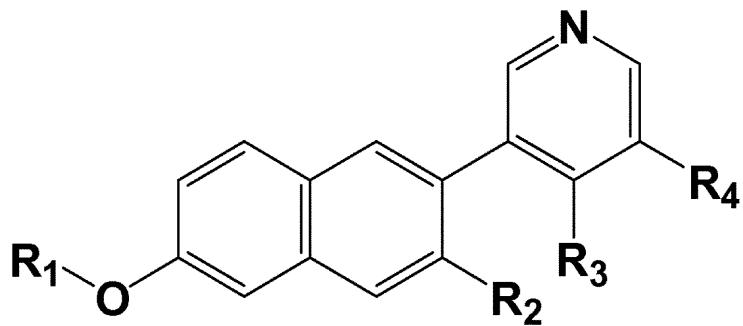
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】原発性高アルドステロン症の両側性状態と片側性状態との鑑別診断のためのPET放射性医薬

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)を有する化合物：



式中、

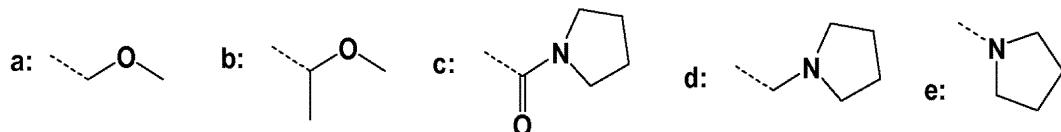
R<sub>1</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X若しくは-CH<sub>3</sub>を表し；R<sub>2</sub>は-H、-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X、若しくは-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Xを表し；R<sub>3</sub>は-H、-CH<sub>3</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、若しくは-N-ピロリジンを表し；R<sub>4</sub>は-H、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、-N-ピロリジン、-CH(CH<sub>3</sub>)-X、-O-

20

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{X}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{X}$ 、若しくは $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{X}$ を表すか、又は  
 $R_1$ 及び $R_2$ は上記で定義されたものであり、かつ $R_3$ 及び $R_4$ は式(I)のピリジン環と共にイソキノリン環系を形成し、  
 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、又は $R_4$ のうちの1つは $X$ 部分を有する基を表し、かつ $X$ はBr、I、  
 トシレート、又はメシレートを表す。

## 【請求項2】

$R_1$ が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ を表し、 $R_2$ 及び $R_3$ がHであり、かつ $R_4$ が以下の置換基a、  
 b、c、d、又はe：



のうちの1つである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

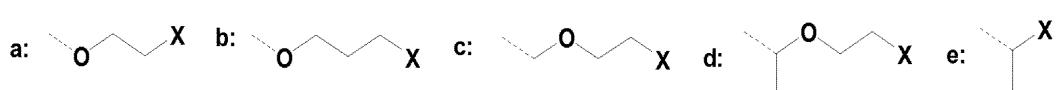
$R_4$ が置換基a、またはbである、請求項2に記載の化合物。

## 【請求項4】

$R_1$ が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ を表し、 $R_2$ がHであり、かつ $R_3$ 及び $R_4$ がピリジン環と共にイソキノリン環系を形成する、請求項1に記載の化合物。

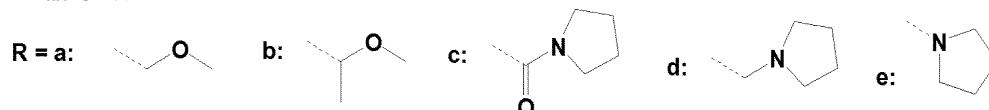
## 【請求項5】

$R_1$ が $\text{CH}_3$ であり、 $R_2$ 及び $R_3$ がHであり、かつ $R_4$ が以下の置換基a、b、c、  
 d、又はe：

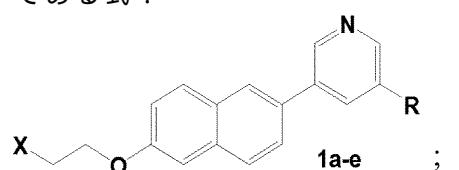


のうちの1つである、請求項1に記載の化合物。

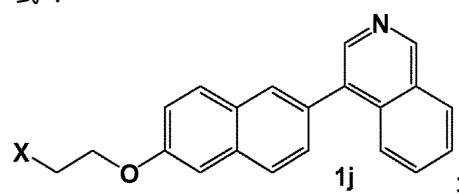
## 【請求項6】



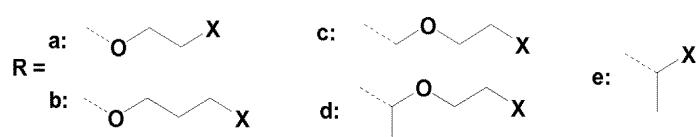
である式：



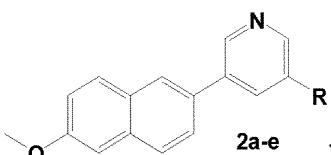
式：



または



である式：



によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 7】**

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を、 $^{18}\text{F}$  イオンと反応させて、放射性トレーサー化合物を得る工程を含む、放射性トレーサーの製造方法。

**【請求項 8】**

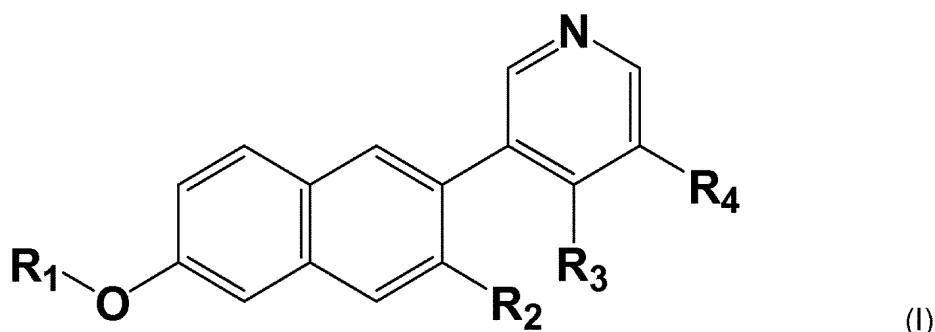
環状クラウンエーテル化合物、カリウム塩、及び無水極性非プロトン性有機溶媒の存在  
下で実施される、請求項 7 に記載の方法。 10

**【請求項 9】**

70 ~ 100 の範囲の温度で 20 分未満の時間実施される、請求項 7 に記載の方法  
。

**【請求項 10】**

式 (I) を有する放射性トレーサー：



式中、

R<sub>1</sub> は - (C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -  $^{18}\text{F}$  を表し；

R<sub>2</sub> は - H を表し；

R<sub>3</sub> は - H を表し；

R<sub>4</sub> は - C H (C H<sub>3</sub>) O C H<sub>3</sub>、- C (O) - N - ピロリジン、- C H<sub>2</sub> - N - ピロリ  
ジン、若しくは - N - ピロリジンを表すか、又は 30

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は上記で定義されたものであり、かつ R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は式 (I) のピリジン環  
と共にイソキノリン環系を形成する。

**【請求項 11】**

R<sub>1</sub> は - (C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - X を表し、かつ R<sub>4</sub> は - C H (C H<sub>3</sub>) O C H<sub>3</sub> を表す、請求  
項 1 に記載の化合物。

**【発明の詳細な説明】**

**【背景技術】**

**【0001】**

発明の背景

原発性高アルドステロン症は、診断上の困難な課題を引き起こす。この副腎疾患は、有病率が全高血圧症患者の 5 ~ 12 % であり、動脈性高血圧のうちで最も一般的な単一原因因子であることが、最近の研究によって示されている。人口の 25 ~ 30 % が動脈性高血  
圧に罹患しており、原発性高アルドステロン症が症例の 5 % を占めていると仮定すると、  
このことは 1 0 0 0 0 0 人当たり 1 2 5 0 ~ 1 5 0 0 の有病率という結果になる。

**【0002】**

確定された原発性高アルドステロン症における診断上の主要な問題は、両側性過形成と  
片側性腺腫 (Conn 腺腫) との間の鑑別診断である。この分類は、その後の治療のために極  
めて重要である。片側性状態 (Conn 腺腫) に基づく原発性高アルドステロン症は、手術に  
より成功裡に治療することができ、両側性過形成は、薬物により保存的に治療される。

40

50

## 【0003】

加齢と共に増加する、内分泌不活性副腎偶発腫の高い有病率のために、従来の画像化はこの鑑別に対して極めて限定された適性を有するに過ぎない。加えて、小さいサイズの片側性Conn腺腫の信頼性のある画像を得ることはしばしば不可能である。従って、更なる診断のための、現在の「ゴールドスタンダード」は、両側からのサンプル採取、及び副腎静脈からの血液の分析である。

## 【0004】

このゴールドスタンダードと考えられている両側の副腎静脈からの血液採取は、副作用が付随する侵襲的手法である。従って、この方法は熟練した臨床医を必要とし、数少ない医療施設においてのみ確立されている。しかしながら、大きな技術的困難性のために、副腎静脈カテーテルの20%弱で合併症（例えば、副腎の出血）が発生し、試験では高い割合（約40%）で、1つ又は両方の副腎静脈の選択的挿管が失敗し、使用可能なデータが得られなくなる。従って、このゴールドスタンダードは大いに改良される必要がある。

10

## 【0005】

特に40歳を超える患者に対する核磁気共鳴断層撮影法（MRT）又はコンピュータ断層撮影法（CT）の情報的価値は、極めて限定されている。一方では、平均余命が増加するのに伴い、ホルモン的に不活性な副腎腫瘍がより多く検出され、他方では、Conn腺腫は、非常に小さい（<5mm）可能性があり、従って画像化による検出を逃れてしまう。

## 【0006】

本発明は、上述の最新技術における欠点を克服するものである。

20

## 【発明の概要】

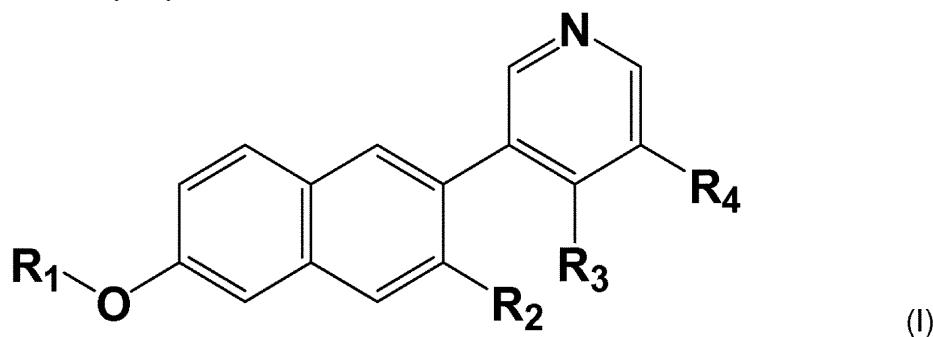
## 【0007】

本発明によると、（1）CYP11B1（11-ヒドロキシラーゼ）よりもCYP11B2（アルドステロン合成酵素）に選択的に結合する、放射性標識したCYP11B2阻害剤を、副腎を有する哺乳動物に導入する工程、及び（2）副腎の機能的画像を得るために副腎領域で陽電子放出断層撮影（PET）を実施する工程を含む、両側性過形成と片側性腺腫との鑑別のための機能的画像化方法が提供される。

## 【0008】

本発明は、上記の方法において、放射性標識したCYP11B2阻害剤として用いられる、式（I）の構造を有する化合物又はその前駆体にも関連する：

30



式中、

40

R<sub>1</sub>は-（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>-X若しくは-CH<sub>3</sub>を表し；

R<sub>2</sub>は-H、-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X、若しくは-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Xを表し；

R<sub>3</sub>は-H、-CH<sub>3</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、若しくは-N-ピロリジンを表し；

R<sub>4</sub>は-H、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、-N-ピロリジン、-CH(CH<sub>3</sub>)-X、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-X、-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X、若しくは-CH(CH<sub>3</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Xを表すか、又は

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は上記で定義されたものであり、かつR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は式（I）中のピリジン

50

環と共にイソキノリン環系を形成し、

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、又はR<sub>4</sub>のうちの1つはX部分を有する基を表し、Xは<sup>18</sup>F、Br、I、トシレート、又はメシレートを表す。

**【0009】**

この化合物が、放射性トレーサーとしての使用を意図したものである場合、Xは<sup>18</sup>Fを表す。この化合物が、トレーサーを作製するための前駆体としての使用を意図したものである場合、XはBr、I、トシレート、又はメシレートを表す。

**【0010】**

本発明は、本発明の放射性トレーサーを得るために、R<sub>1</sub>～R<sub>4</sub>が上記で定義されたものであり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、又はR<sub>4</sub>の1つがX部分を有する基を表し、かつXがBr、I、トシレート又はメシレートを表す、式(I)の化合物を、<sup>18</sup>Fイオンと、好ましくは触媒の存在下で反応させる工程を含む、放射性トレーサーの作製方法も含む。  
10

[本発明1001]

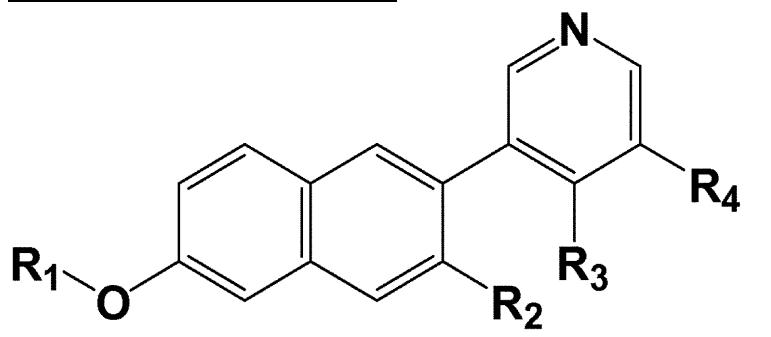
(1) CYP11B1(11-ヒドロキシラーゼ)よりもCYP11B2(アルドステロン合成酵素)に選択的に結合する、放射性標識したCYP11B2阻害剤を、副腎を有する哺乳動物に導入する工程、及び(2)副腎の機能的画像を得るために副腎領域で陽電子放出断層撮影(PET)を実施する工程を含む、副腎の機能的画像の作成方法。

[本発明1002]

放射性標識したCYP11B2阻害剤が<sup>18</sup>Fを含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

放射性標識したCYP11B2阻害剤が、式(I)を有する1つ又は複数の化合物である、本発明1001又は1002の方法：  
20



(I)

式中、

R<sub>1</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F若しくは-CH<sub>3</sub>を表し；

R<sub>2</sub>は-H、-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F、若しくは-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-<sup>18</sup>Fを表し；

R<sub>3</sub>は-H、-CH<sub>3</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、若しくは-N-ピロリジンを表し；

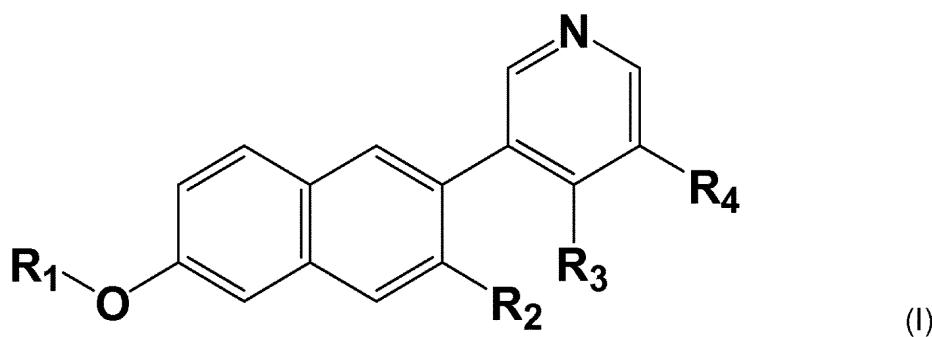
R<sub>4</sub>は-H、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、-N-ピロリジン、-CH(CH<sub>3</sub>)-<sup>18</sup>F、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-<sup>18</sup>F、-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F、若しくは-CH(CH<sub>3</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-<sup>18</sup>Fを表すか、又は  
40

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は上記で定義されたものであり、かつR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は式(I)のピリジン環と共にイソキノリン環系を形成し、

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、又はR<sub>4</sub>の1つは<sup>18</sup>F部分を有する基を表す。

[本発明1004]

式(I)を有する化合物：



式中、

10

R<sub>1</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X若しくは-CH<sub>3</sub>を表し；

R<sub>2</sub>は-H、-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X、若しくは-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Xを表し；

R<sub>3</sub>は-H、-CH<sub>3</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、若しくは-N-ピロリジンを表し；

R<sub>4</sub>は-H、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、-N-ピロリジン、-CH(CH<sub>3</sub>)-X、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-X、-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X、若しくは-CH(CH<sub>3</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Xを表すか、又は

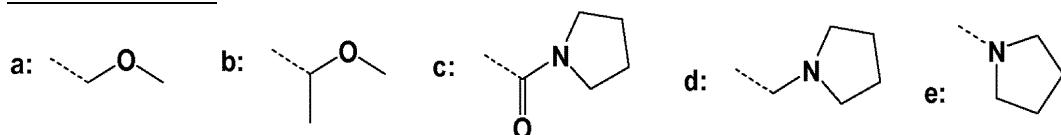
R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は上記で定義されたものであり、かつR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は式(I)のピリジン環と共にイソキノリン環系を形成し、

20

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、又はR<sub>4</sub>のうちの1つはX部分を有する基を表し、かつXは<sup>18</sup>F、Br、I、トシレート、又はメシレートを表す。

[本発明1005]

R<sub>1</sub>がCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Xを表し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>がHであり、かつR<sub>4</sub>が以下の置換基a、b、c、d、又はe：

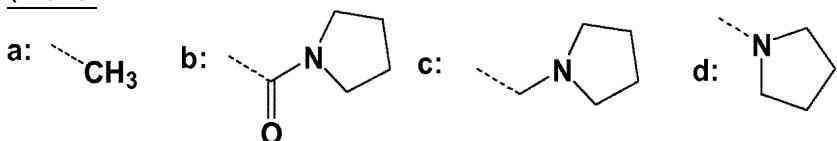


のうちの1つである、本発明1004の化合物。

30

[本発明1006]

R<sub>1</sub>がCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Xを表し、R<sub>2</sub>及びR<sub>4</sub>がHであり、かつR<sub>3</sub>が以下の置換基a、b、c、d：



のうちの1つである、本発明1004の化合物。

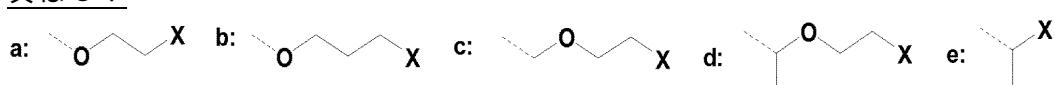
[本発明1007]

R<sub>1</sub>がCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Xを表し、R<sub>2</sub>がHであり、かつR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>がピリジン環と共にイソキノリン環系を形成する、本発明1004の化合物。

40

[本発明1008]

R<sub>1</sub>がCH<sub>3</sub>であり、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>がHであり、かつR<sub>4</sub>が以下の置換基a、b、c、d、又はe：

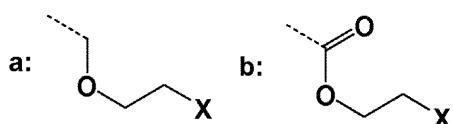


のうちの1つである、本発明1004の化合物。

[本発明1009]

R<sub>1</sub>がCH<sub>3</sub>であり、R<sub>2</sub>が以下の置換基：

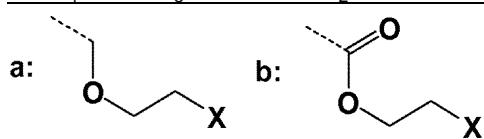
50



のうちの1つであり、かつR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>がピリジン環と共にイソキノリン環系を形成する、本発明1004の化合物。

[本発明1010]

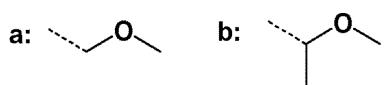
R<sub>1</sub>がCH<sub>3</sub>であり、R<sub>2</sub>が以下の置換基a又はb：



10

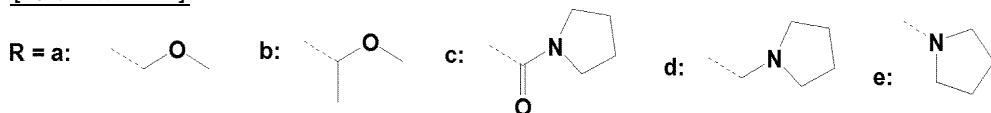
のうちの1つであり、

R<sub>3</sub>がHであり、かつR<sub>4</sub>が以下の置換基a又はb：



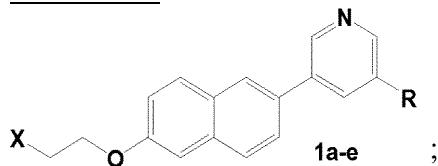
のうちの1つである、本発明1004の化合物。

[本発明1011]

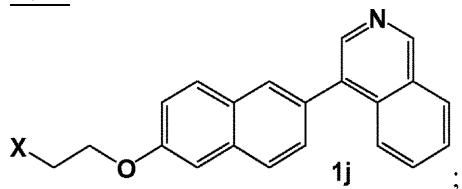


20

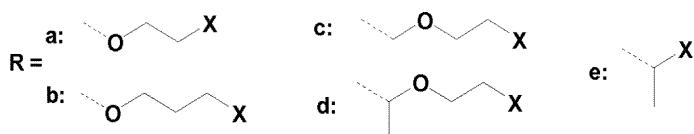
である式：



式：

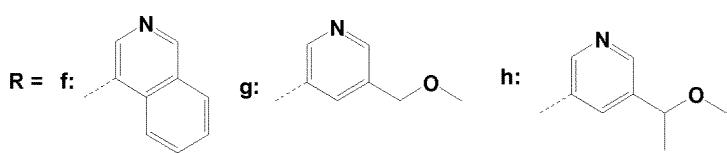
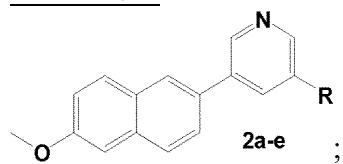


30



40

である式：

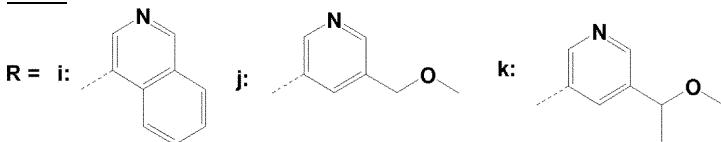


50

である式：

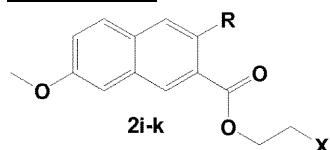


又は



10

である式：



によって表される、本発明1004の化合物。

[本発明1012]

Xが<sup>18</sup>Fを表す、本発明1004～1011のいずれかの式(I)の放射性トレーサー化合物を得るために、XがBr、I、トシレート、又はメシレートを表す式(I)の化合物を、<sup>18</sup>Fイオンと反応させる工程を含む、放射性トレーサーの作製方法。

20

[本発明1013]

環状クラウンエーテル化合物、カリウム塩、及び無水極性非プロトン性有機溶媒の存在下で実施される、本発明1012の方法。

[本発明1014]

70～100の範囲の温度で20分未満の時間実施される、本発明1012又は1013の方法。

【発明を実施するための形態】

【0011】

発明の詳細な発明

アルドステロン合成酵素(CYP11B2)は、副腎のアルドステロン生成組織(球状帯)において特異的に発現される。両側性過形成と同様に、Conn腺腫では、この酵素が最大で10倍高い水準で発現される。本発明の機能的画像化法は、アルドステロン合成酵素の活性を表示することができ、それによって2つの主な高アルドステロン症の形態の鑑別を可能とする。片側性過形成では、反対側が抑制され、従って、陽電子放出断層撮影(PET)スキャニングにかけられた場合に、両側性過形成とは対照的に、両側の明らかな差異が検知され得る。

30

【0012】

PET画像化法は、トレーサー濃度の絶対的定量化を可能とする。好適な実施形態では、PET画像化は、PET/CT又はPET/MRT装置により実施され、これらの装置は、PETを用いた場合に観察されるトレーサーの濃縮富化の明確な解剖学的割り当て(anatomical assignment)を可能とする。

40

【0013】

この放射性トレーサーは、少なくとも1つの放射性同位元素を含む。好適には、この放射性同位元素はハロゲンの同位体である。より好適には、この放射性同位元素は<sup>18</sup>Fと表記される原子量18のフッ素の同位体である。この物理的半減期が110分であるPET核種<sup>18</sup>Fは、日常的にどのサイクロトロンによっても非常に高い活性レベルで生成され得る。この<sup>18</sup>Fは、サイクロトロンの目的物から流出してくる<sup>18</sup>O<sup>-</sup>水から、4級アンモニウム陰イオン交換カラムの使用により単離できる。保持された<sup>18</sup>F<sup>-</sup>は、Merck社から入手可能な環状クラウンエーテルである、カタログ番号814925、CAS番号23978-09-8のKryptofix(商標)222などのクリプタンド、及び炭酸カリウムなどの適切なカリウム塩を含む非プロトン性極性有機溶媒の溶液中に溶

50

出される。

【0014】

これにより、フッ素同位体は、上述の溶出溶液の存在下に、 $[^{18}\text{F}] \text{KF}$ として利用可能である。好適には、この混合物は、アルゴンなどの不活性気体の存在下、85などの高温での減圧濃縮により乾燥されて残渣を形成し、次いで、この残渣は、アルゴンなどの不活性気体の存在下において、アセトニトリルなどの無水非プロトン性極性有機溶媒との共沸によって乾燥される。脱水された生成物に前駆体を加えることにより、反応が実施される。

【0015】

$[^{18}\text{F}] \text{KF}$ と本発明の前駆体との反応は、好適には上述のクリプタンドの存在下において、アセトニトリルなどの極性非プロトン性有機溶媒より成る溶媒中、又はN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)若しくはジメチルスルホキシド(DMSO)などの別の極性非プロトン性溶媒中で実施される。

【0016】

この反応は、好適には少なくとも70、より好適には少なくとも80～最大180までの、より好適には最大100までの、更により好適には最大90までの温度下で実施される。特に、分解過程を最小化するために、この反応は好適には約80(例えば+/-5)で実施される。

【0017】

F-18の比較的短い半減期のために、好適にはこの反応は好適には20分未満の最短時間で実施される。この反応は、所望の放射化学的収率を得るために効果的な、時間、温度、及び濃度の下で行われる。かかる条件は、通常の実験、及び/又は化学分野の通常の一般的な知識を通じて容易に確立できる。

【0018】

この放射性トレーサーは、次いで、反応混合物中の他の成分から単離される。この工程は、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などのクロマトグラフ法で行うことができる。例えば、反応混合物を室温まで冷却後に、反応生成物を含むこの溶液を、Kromasil 100-10C18を含むHPLCカラムに直接充填し、容積比が70:30:0.1(v/v/v)のCH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/トリエチルアミンの混合溶媒により7mL/minの流速で溶出させる。

【0019】

放射化学的収率は、好適には少なくとも10パーセント、より好適には少なくとも15パーセントである。

【0020】

この前駆体は、式(I)中のX位に水酸基を有する化合物を、例えばトリフェニルホスフィンの存在下で四臭化炭素によるなどの、文献において公知の標準的な臭素化反応により合成することができる。

【0021】

R<sub>1</sub>のX位に水酸基を有する化合物は、3位にBr又はIを有し、かつ5位に-H、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、-N-ピロリジンを有するピリジン化合物を、6-ヒドロキシエトキシ-2-ナフタレンボロン酸と反応させることにより、作製することができる。

【0022】

R<sub>2</sub>のX位に水酸基を有する化合物は、3位にBr又はIを有し、かつ5位に-H、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>、-C(O)-N-ピロリジン、-CH<sub>2</sub>-N-ピロリジン、-N-ピロリジンを有するピリジン化合物を、3位にCH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH又は-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH置換基を有する6-メトキシ-2-ナフタレンボロン酸と反応させることにより、作製することができる。

【0023】

R<sub>4</sub>のX位に水酸基を有する化合物は、3位にBr又はIを有しつつ5位に水酸基を有

10

20

30

40

50

するピリジン化合物を、6 - メトキシ - 2 - ナフタレンボロン酸と反応させることにより、作製することができる。

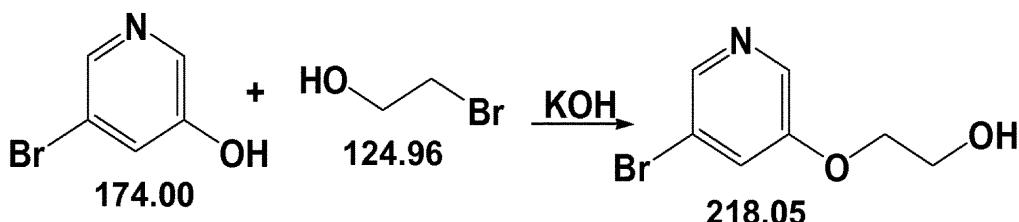
## 【0024】

最後の方法は、以下の合成例により説明される。

## 【0025】

合成例 1

工程 1 : 3 - ブロモ - 5 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) ピリジンの合成



10 mL の D M F 中、2.0 g (11.5 mmol) の 3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシピリジン (ガラス器具は脱気) 及び 1.0 mL (1.75 g, 14 mmol) の 2 - ブロモエタノールの溶液に、920 mg (13.9 mmol) の水酸化カリウム、及び 63 mg (0.37 mmol) のヨウ化カリウムの水溶液 2 mL を加え、この混合物を 85 °C で 4 時間加熱した。室温に冷却後、この混合物をろ過し、ろ液を 70 mL の水及び 70 mL のジエチルエーテルで希釈した。この有機層を分離し、20 mL の 2% KOH 水溶液で洗浄した。溶媒を揮散後に粗生成物が明色固体として得られた (融点: 53 ~ 55 °C)。

## 【0026】

生成物の特性 :

収量: 339 mg (1.55 mmol, 13.5%)

薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) :

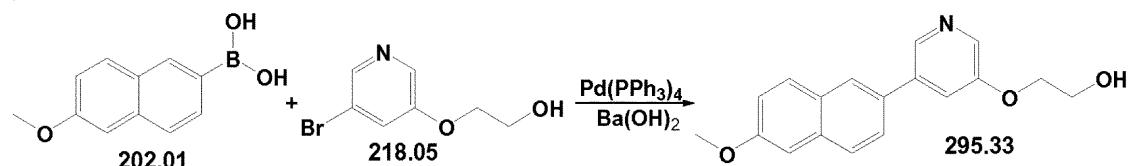
$R_f$  3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシピリジン ( $C_{10}H_{11}Cl_2$ ) = 0.05

$R_f$  3 - ブロモ - 5 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) ピリジン ( $C_{10}H_{12}Cl_2$ ) = 0.05

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.30 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 2.35 (bs, 1H)

## 【0027】

工程 2 : 3 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 5 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) ピリジン



375 mg (1.85 mmol) の 6 - メトキシ - 2 - ナフタレンボロン酸、339 mg (1.55 mmol) の 3 - ブロモ - 5 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) ピリジン、729 mg (2.32 mmol) の水酸化バリウムハ水和物、及び 72 mg (0.06 mmol) のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムを含むフラスコを、アルゴンを用いて 5 分間フラッシュした。次いで、セブタムを通して、注射器から 9 mL のジメトキシエタン及び 1.5 mL の水を加え、この混合物をアルゴン下、80 °C で一晩加熱した。溶媒を揮散後に、残渣を 50 mL の水に溶解し、各 25 mL のクロロフォルムで 3 回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を揮散後に、得られた粗生成物をカラム・クロマトグラフィー ( $C_{10}H_{12}Cl_2 / MeOH 95 / 5$ ) により精製した。

## 【0028】

精製された生成物の特性 :

外見 : 白色固体

10

20

30

40

50

融点：153~156

收量：248mg（0.84mmol、54.2%）

## 薄層クロマトグラフィー（シリカゲル）：

R<sub>f</sub> = 3 - ブロモ - 5 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) ピリジン ( C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO / C<sub>8</sub>H<sub>10</sub> ) = 0.30

$R_f = 3 - (6 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ナフチル}) - 5 - (2 - \text{ヒドロキシエトキシ}) \text{ ピリジン}$   
 $(C_8H_7Cl_2 / C_8H_3OH_95 / 5) = 0.25$

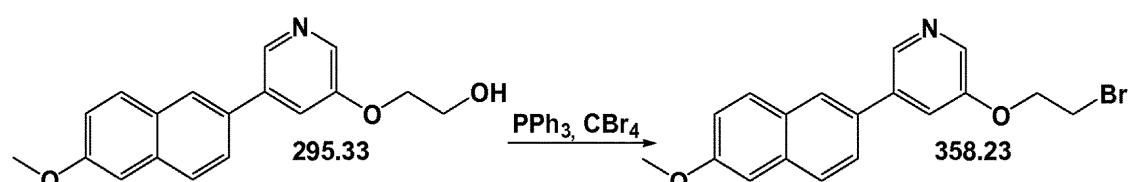
<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.60$  (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (t, 2H), 7.65

(d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.40

(bs. 1H)

【 0 0 2 9 】

工程3：3-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-(2-プロモエトキシ)ピリジン(前駆体)



7 mL の塩化メチレン中、248 mg (0.84 mmol) の 3-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン、及び 441 mg (1.68 mmol) のトリフェニルホスフィンの溶液を氷浴中で冷却し、332 mg (1.0 mmol) の四臭化炭素を加え、氷浴中で 1 時間攪拌した。溶媒を揮散後に、この粗生成物をカラム：クロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/3) により精製した。

[ 0 0 3 0 ]

### 精製された生成物の特性：

外見：黃色結晶

融点：106~110

收量：238mg（0.80mmol，95.9%）

## 薄層クロマトグラフィー（シリカゲル）：

$R_f = 3 - (6 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ナフチル}) - 5 - (2 - \text{ヒドロキシエトキシ})$  ピリジン  
 $(C_8H_7Cl_2 / C_8H_3OH_95 / 5) = 0.25$

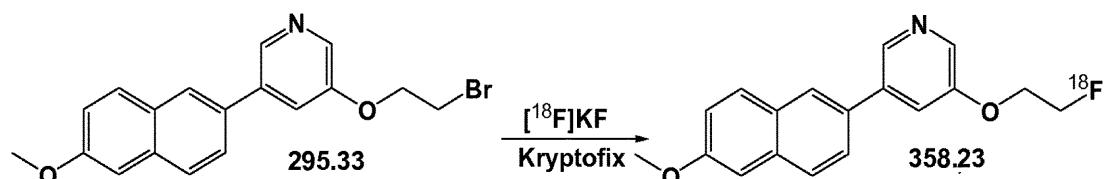
$R_f = 3 - (6 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ナフチル}) - 5 - (2 - \text{プロモエトキシ})$  ピリジン (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N) / C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> = 0.40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.65 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (t, 2H), 7.70

(d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (t, 2H)

[ 0 0 3 1 ]

[<sup>1</sup><sub>8</sub> F] 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - 5 - (2 - フルオロエトキシ) ピリジンの放射性合成：



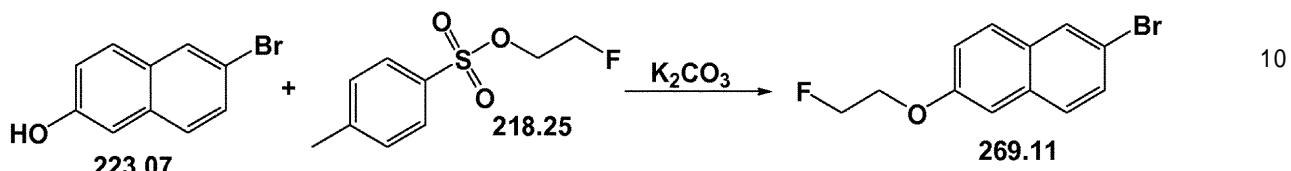
サイクロトロンにより生成された [ <sup>18</sup> F ] フッ化カリウムが固定されたカートリッジから、この放射性核種を、900 μL のアセトニトリル、100 μL の水、20 mg の Kryptofix、及び 30 μL の 1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液よりなる溶液で溶出し、この混合物を、アルゴン気流下、85°でエバボレートして乾燥した。この残渣を、アルゴン気流下で、

各 1 mL の無水アセトニトリルを用いて 2 回、共沸乾燥した。次いで、5 mg の 3 - ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル ) - 5 - ( 2 - ブロモエトキシ ) ピリジンの溶液を加え、この混合物を 120 °C で 20 分間加熱した。室温に冷却後、この溶液を直接 HPLC (Kromasil 100-10 C18、7 mL / min、CH<sub>3</sub>OH / H<sub>2</sub>O / トリエチルアミン 70 / 30 / 0.1 v / v / v) にかけた。放射化学的収率は 20 % であった。

## 【0032】

## 合成例 2

## 工程 1 : 2 - ブロモ - 6 - ( 2 - フルオロエトキシ ) ナフタレン



25 mL の DMF 中、2.37 g (10.6 mmol) の 2 - ブロモ - 6 - ナフトール、3.42 g (24.4 mmol) の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、及び 4.16 g (19.1 mmol) の 2 - フルオロエチルトリレートの溶液を 60 °C で一晩加熱した。この溶液を 300 mL の水に注ぎ、クロロホルム (3 × 100 mL) で抽出した。この有機層を、100 mL の 1 N NaOH 及び 100 mL の水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥した。溶媒を揮散後に、粗生成物をカラム・クロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 80 / 20) で精製した。

## 【0033】

## 生成物の特性 :

外見 : 黄色固体

融点 : 83 ~ 85

収量 : 2.70 g (10.0 mmol, 94.3 %)

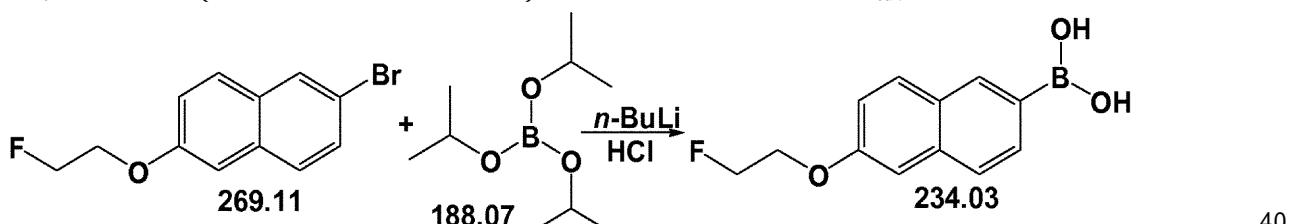
薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) :

R<sub>f</sub> 2 - ブロモ - 6 - ナフトール (ヘキサン / EtOAc 80 / 20) = 0.45R<sub>f</sub> 2 - ブロモ - 6 - ( 2 - フルオロエトキシ ) ナフタレン (ヘキサン / EtOAc 80 / 20) = 0.65<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80-7.10 (m, 6H), 4.90 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.30 (t, 1H),

7.15 (t, 1H).

## 【0034】

## 工程 2 : 2 - ( 2 - フルオロエトキシ ) ナフタレン - 6 - ボロン酸



19 mL のトルエン及び 5 mL の THF 中、3.5 mL (2.84 g, 15.1 mmol) の ホウ酸トリイソプロピルエステル 及び 3.35 g (12.4 mmol) の 2 - ブロモ - 6 - ( 2 - フルオロエトキシ ) ナフタレンの溶液を、アルゴン下で -40 °C に冷却した。6.3 mL (15.7 mmol) の 2.5 M n - ブチルリチウム・ヘキサン溶液を注射器により加えた。30 分後に、この溶液を -20 °C まで昇温し、13 mL の 2 N HCl を滴下により加えた。水層を分離し、固体 NaOH を添加して中和し、5 g の NaCl で飽和させた。THF (3 × 30 mL) による抽出後に、溶媒を減圧下に揮散し、粗生成物を 13 mL のアセトニトリルと共に 70 °C に加熱した。冷蔵庫中で冷却後に生成物が沈殿した。

## 【0035】

50

生成物の特性：

外見：白色固体

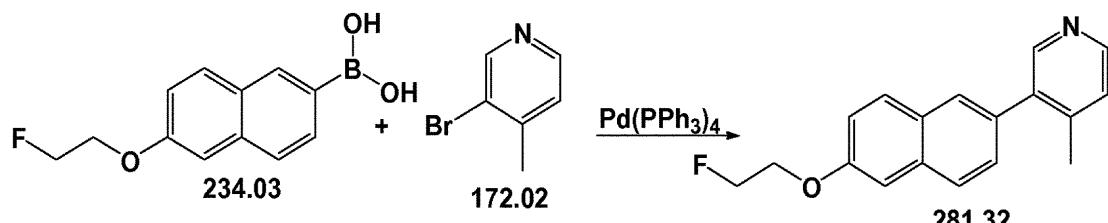
融点：> 200

収量：1.96 g (8.4 mmol, 67.5%)

有機溶媒に不溶；従って<sup>1</sup>H-NMRによる構造決定は行っていない。

【0036】

工程3：3-(6-(2-(フルオロエトキシ)-2-ナフチル)-4-メチルピリジン



111 μL (172 mg, 1.0 mmol) の 3 - ブロモ - 4 - メチルピリジン、44 mg (0.04 mmol) の テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)、28 1 mg (1.2 mmol) の 2 - (2 - フルオロエトキシ) - 2 - ナフタレン - 6 - ポロン酸、及び 474 mg (1.51 mmol) 水酸化バリウムハ水和物の溶液をアルゴンで脱気した。6 mL ジメトキシエタン及び 1 mL の水を注射器により加え、この溶液を一晩 80 °C で加熱した。溶媒を揮散後に、50 mL の水を加え、溶液をクロロホルム (5 × 30 mL) で抽出した。溶液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、溶媒を揮散後に、粗生成物をカラム・クロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 98 / 2) により精製した。

【0037】

生成物の特性：

外見：黄色油状物質

収量：130 mg (0.46 mmol, 46%)

薄層クロマトグラフィー（シリカゲル）：

R<sub>f</sub> 3 - ブロモ - 4 - メチルピリジン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 98 / 2) = 0.50

R<sub>f</sub> 3-(6-(2-(フルオロエトキシ)-2-ナフチル)-4-メチルピリジン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 98 / 2) = 0.20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.50 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 4.95 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.30 (t, 1H), 2.35 (s, 3H).

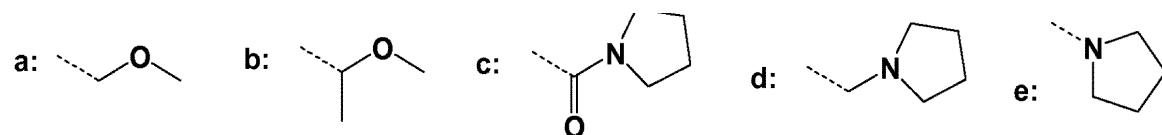
【0038】

好適な化合物

式(I)の化合物は、好適には以下の置換基を有する：

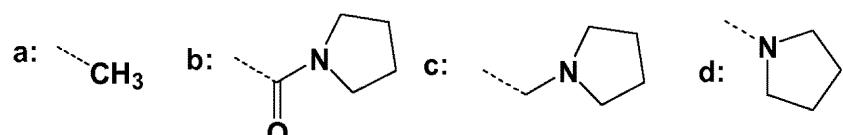
1. R<sub>1</sub> が CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X を表す場合：

1.1 - R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は H であり、かつ R<sub>4</sub> は以下の置換基 a、b、c、d、若しくは e :



のうちの 1 つであるか、

1.2 - 又は R<sub>2</sub> 及び R<sub>4</sub> は H であり、かつ R<sub>3</sub> は以下の置換基 a、b、c、若しくは d :



10

20

30

40

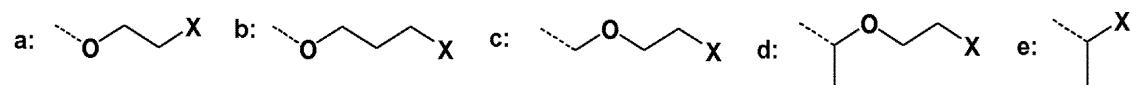
50

のうちの 1 つであるか、

1 . 3 - 又は  $R_2$  は H であり、かつ  $R_3$  及び  $R_4$  はピリジン環と共にイソキノリン環系を形成する。

2 .  $R_1$  が  $C H_3$  の場合 :

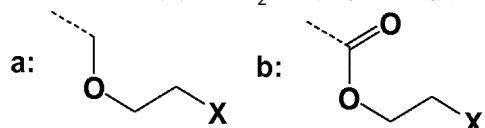
2 . 1 -  $R_2$  及び  $R_3$  は H であり、かつ  $R_4$  は以下の置換基 a、b、c、d、若しくは e :



のうちの 1 つであるか、

10

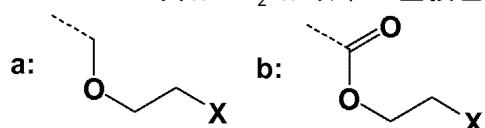
2 . 2 - 又は  $R_2$  は以下の置換基 a 若しくは b :



のうちの 1 つであり、

かつ  $R_3$  及び  $R_4$  はピリジン環と共にイソキノリン環系を形成するか、

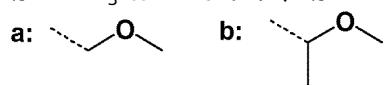
2 . 3 - 又は  $R_2$  は以下の置換基 a 若しくは b :



20

のうちの 1 つであり、

かつ  $R_3$  は H であり、かつ  $R_4$  は以下の置換基 a 若しくは b :

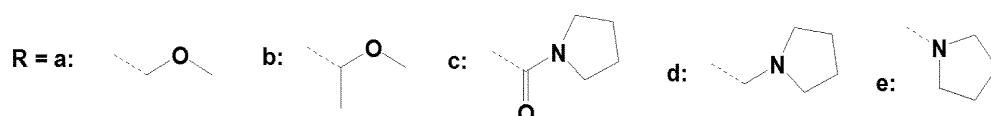


のうちの 1 つである。

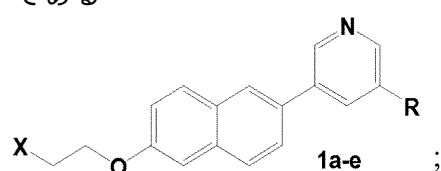
【 0 0 3 9 】

好適な化合物として以下のものを含む :

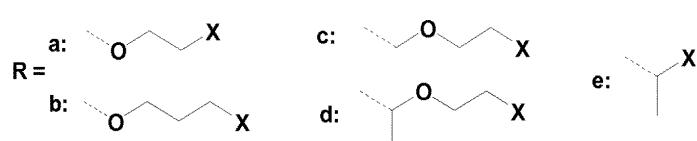
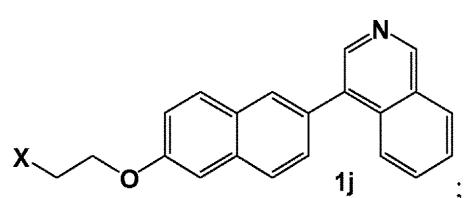
30



である

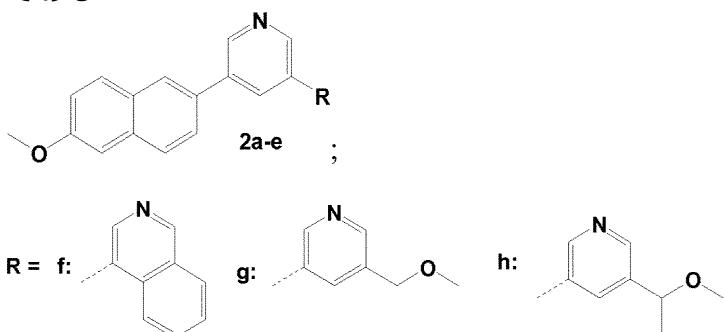


40



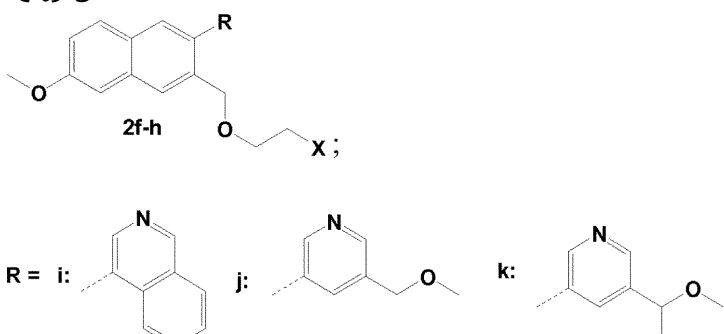
50

である



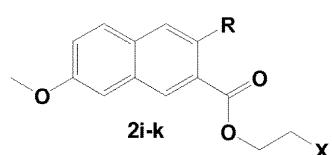
10

である



20

である



。

#### 【 0 0 4 0 】

上記の化合物で、可変部 "X" は上記で定義されたものと同じ意味を有する。特にこの化合物が放射性トレーサーである場合、"X" は  $^{18}\text{F}$  を表し、この化合物が放射性トレーサーを作製するための前駆体である場合、"X" は Br、I、トシレート、又はメシレートなどの脱離基を表す。

30

#### 【 0 0 4 1 】

CYP11B2 (アルドステロン合成酵素)に対するIC<sub>50</sub>で表される親和性を試験するため、及びCYP11B1 (11-ヒドロキシラーゼ)に比較したCYP11B2に対する選択性（以下ではインビトロでの選択性と呼ぶ）を試験するために、上記の放射性トレーサーの、非放射性フッ素によりフッ素化されたいくつかの類似体が、以下のように調製された。

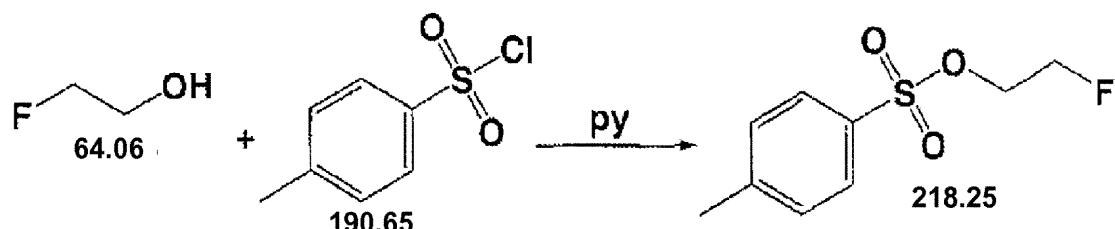
30

#### 【 0 0 4 2 】

非放射性の参照化合物 1a\* の合成

工程 1 : 2 - フルオロエチルトシレートの合成

40



22.9 mL (25 g, 391 mmol) の 2 - フルオロエタノールのピリジン溶液 300 mL を氷浴中で冷却し、そこに 163 g (850 mmol) の塩化トシリルをアルゴン下で 30 分間にわたって少量ずつ加えた。氷浴上で更に 4 時間攪拌を行い、300 g の氷及び 500 mL の水を加えた。1000 mL の酢酸エチルを加えた後に層を分離し、この

50

有機層を、500mLの5%炭酸ナトリウム溶液及び200mLの水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥した後に、溶媒を揮散すると粗生成物が油状物質として得られ、これをオイル真空ポンプを用いた蒸留(1~2mbarで約100)により精製した。

61.27g(280.7mmol, 71.8%収率)の無色液体が得られた。

#### 【0043】

生成物の特性：

薄層クロマトグラフィー(シリカゲル)：

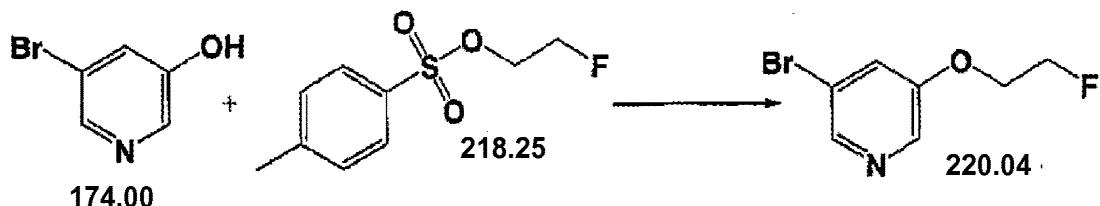
$R_f$  塩化トリル( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} 98/2$ ) = 0.85

$R_f$  2-フルオロエチルトリレート( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} 98/2$ ) = 0.35

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.81(d, 2H), 7.38(d, 2H), 4.65(t, 1H), 4.53(t, 1H), 4.32(t, 1H), 4.25(t, 1H), 2.48(s, 3H)

#### 【0044】

工程2：3-ブロモ-5-(2-フルオロエトキシ)ピリジンの合成



1.0g(5.75mmol)の3-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン、1.85g(13.2mmol)の $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、及び2.25g(10.3mmol)2-フルオロエチルトリレートのDMF溶液14mLを、一晩60に加熱した。室温に冷却後、オイルポンプにより蒸発除去し、残渣を100mLの水に吸収させ、各50mLのクロロフォルムで3回抽出した。溶媒を揮散後、得られた粗生成物をカラム・クロマトグラフィーにより精製した。

1:500mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

2:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} 98/2$

1.04g(4.73mmol, 82.2%収率)の黄色固体が得られた。

#### 【0045】

生成物の特性：

薄層クロマトグラフィー(シリカゲル)：

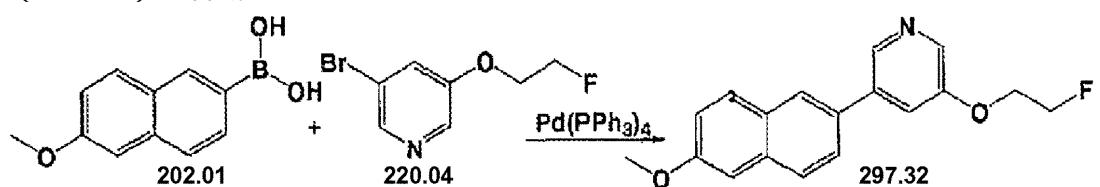
$R_f$  3-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0.05

$R_f$  3-ブロモ-5-(2-フルオロエトキシ)ピリジン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0.25

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28(d, 1H), 8.22(d, 1H), 7.30(t, 1H), 4.75(t, 1H), 4.60(t, 1H), 4.28(t, 1H), 4.17(t, 1H)

#### 【0046】

工程3：3-(6-メトキシ-2-ナフチル)-5-(2-フルオロエトキシ)ピリジン(1a\*)の合成



31mLのメタノール中、642mg(2.5mmol)の6-メトキシ-2-ナフタレンボロン酸、700mg(3.18mmol)の3-ブロモ-5-(2-フルオロエトキシ)ピリジン、2.10g(19.7mmol)の $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、9mLの水、及び137mg(0.013mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの溶液を、アルゴン下で一晩80に加熱した。溶媒を蒸発除去後、残渣を50mLの水

20

30

40

50

に溶解し、塩化メチレンで3回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を揮散後に粗生成物をカラム・クロマトグラフィーにより精製した：

1.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL)  
2.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 98 / 2

669 mg (2.25 mmol, 90.0% 収量) の白色固体が得られた。

#### 【0047】

生成物の特性：

融点：139 ~ 141

薄層クロマトグラフィー（シリカゲル）：

$R_f$  3 - ブロモ - 5 - (2 - フルオロエトキシ) ピリジン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0.25 10  
 $R_f$  3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - 5 - (2 - フルオロエトキシ) ピリジン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0.10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.59 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.33 (t, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.90 (s, 3H)

#### 【0048】

上記の 1 b、1 j、2 a、2 c、2 d、及び 2 e に対応する非放射性化合物は、上述の非放射性化合物 1 a \* の調製手順と類似の方法により調製した。それらの化合物は、以下では 1 b \*、1 j \*、2 a \*、2 c \*、2 d \*、及び 2 e \* と表される。これらは、フッ素原子が放射性同位元素ではない点以外は、上述の化合物 1 b、1 j、2 a、2 c、2 d、及び 2 e と同じ化学式を有する。

#### 【0049】

CYP11B1 阻害及び CYP11B2 阻害の IC<sub>50</sub> 値の測定のための、非放射性化合物 1 a \*、1 b \*、1 j \*、2 a \*、2 c \*、2 d \*、及び 2 e \* のインピトロでの試験を実施するため、リポソーム / 脂質媒介DNA トランスフェクションを用いて、Y1 細胞中で CYP11B1 及び CYP11B2 酵素を発現させた。CYP11B1 阻害及び CYP11B2 阻害を評価するために、2 mL の培地中の hsCYP11B1 - 及び hsCYP11B2 - 発現 Y1 細胞を、6 穴プレート (0.5 × 10<sup>6</sup> 細胞 / ウエル) 上で継代培養した。24 時間後に、基質として 11 - デオキシコルチゾール (RSS) 又は 11 - デオキシコルチコステロン (DOC) のいずれか、及び対応する阻害剤を含む 1 mL の培地を加えることにより、酵素反応を開始させた。RSS 及び DOC は、1 μM の最終試験濃度になるようにエタノールに溶解した。IC<sub>50</sub> 値の測定のために、これらの阻害剤を 0.1 nM ~ 10 μM の濃度で培地に加え、48 時間インキュベートした。阻害剤を加えずに、同様の方式で処理した細胞を対照とした。更なる対照として、トランスフェクトしていない Y1 細胞もそれぞれ RSS 及び DOC と共にインキュベートした。RSS 及び DOC の両方とも Sigma 社 (ディゼンホーフェン (D e i s e n h o f e n) 、ドイツ) から入手した。

#### 【0050】

上記で定義された化合物に対して得られた結果を下表に示す。

10

20

30

40

非放射性化合物	アルドステロン合成酵素 $IC_{50}$ [nM]	選択度 (CYP11B1 $IC_{50}$ /CYP11B2 $IC_{50}$ )
1a	6.5 ± 3.8	104
1b	5.2 ± 3.2	38
1j	15.8 ± 5.1	> 100
2a	18.3 ± 8.4	70
2c	8.5 ± 3.7	140
2d	6.0 ± 3.1	35
2e	8.8 ± 3.9	> 1000

## 【0051】

上の表のデータに見られるように、本明細書に記載される放射性トレーサーに対応する化合物は、選択的にアルドステロン合成酵素に結合し、対応する放射性トレーサーを、副腎を有する哺乳動物の生体内でのアルドステロン合成酵素活性のPET画像化に用い得ることを示している。

## 【0052】

全体として、本明細書に記載される本発明は、以下の困難を克服するものである：

1. 本方法は酵素濃度の定量的な測定を可能にする。
2. 本方法の解像度はConn腺腫を検出するのに十分なものである。 20
3. 生体組織を放射線に曝露することを最小化するため、本発明の放射性トレーサーは数時間の範囲の物理的な半減期を有する。
4. 望ましくない副作用を最小化するために、片側性及び両側性過形成を鑑別診断するための放射性トレーサーの用量は極めて少ない(< 1 μg)。
5. アルドステロン合成酵素の酵素濃度は球状帯の規定領域、すなわち腺腫においてのみ高いため、本発明の放射性トレーサーは、 $IC_{50}$ 値において25 nM未満、好適には10 nM未満などの、標的酵素に対する高い親和性を有する。
6. 最大の問題は、第二の酵素である11-ヒドロキシラーゼ(CYP11B1)の存在である。この酵素はアルドステロン合成酵素に対して高い相同意(95%)を有するが、原発性高アルドステロン症では過剰発現されず、従って適切な標的酵素にはならない。この困難性は、正常な副腎の11-ヒドロキシラーゼが、アルドステロン合成酵素よりも高濃度で発現されるという事実により、いっそう悪化する。従って、適切に放射性標識された酵素阻害剤は、アルドステロン合成酵素にのみ選択的に結合すべきであるが、このことは2つの酵素の類似性による問題を呈示する。本発明の放射性トレーサーは、CYP11B2対CYP11B1で、少なくとも5、より好適には少なくとも10の選択度を有する。 30
7. 本発明の放射性トレーサーは、<sup>18</sup>Fの半減期以下の時間内に、本発明の前駆体から作製することができる。好適な実施形態では、この時間は1時間以下である。
8. 本発明の放射性トレーサーは、本発明の前駆体からワンポット反応により作製でき、好適には、このワンポット反応は、反応を行う要員の被曝の危険性を低下させるために自動化される。 40

## 【0053】

本発明のPET解析方法は、困難かつ臨床的に重要な、原発性高アルドステロン症の片側性形態と両側性形態との間の鑑別診断を可能にする。この非侵襲的方法を使用することにより、副腎の静脈カテーテルの上記短所を回避することができる。本発明の放射性トレーサーは、効率的に生産することができ、また、標識核種としてフッ素-18を使用することにより、自身のPET装置は有するがサイクロトロン又は放射化学設備を持たない診療施設若しくは個人の診療所に容易に送付できる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		
C 0 7 D 217/00 A 6 1 K 51/00	(2006.01) (2006.01)	C 0 7 D 217/00 A 6 1 K 49/02	C S P C

(74)代理人 100119507  
弁理士 刑部 俊  
 (74)代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一  
 (74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光  
 (74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一  
 (74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦  
 (74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人  
 (74)代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘  
 (74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥  
 (72)発明者 アローリオ ブルーカー  
ドイツ連邦共和国 ヴュルツブルク ヒュッテンウェグ 21  
 (72)発明者 ホーナー ステファニー  
ドイツ連邦共和国 ヴュルツブルク チュルンシュトラーセ 15  
 (72)発明者 シルベル アンドレアス  
ドイツ連邦共和国 ゲルゼンキルヒエン ハーファーカンプシュトラーセ 41  
 (72)発明者 ハルトマン ロルフ  
ドイツ連邦共和国 ザールブリュッケン ナッサウアーシュトラーセ 10  
 (72)発明者 ジマー クリストイーナ  
ドイツ連邦共和国 フェルクリンゲン アン デン ツォルホイザーン 1シード

審査官 長岡 真

(56)参考文献 J. Med. Chem., 2008, vol.51, p.5064-5074  
 Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2009, vol.116, p.121-126  
 J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, vol.93, p.2358-2365  
 J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006, vol.91, p.1410-1414

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 51 / 0 0  
 C 0 7 D 213 / 0 0  
 C 0 7 D 217 / 0 0  
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )