(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-522200
(P2024-522200A)
(43)公表日　令和6年6月11日(2024.6.11)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）	
Ｃ０７Ｄ	*401/14*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/14		ＣＳＰ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*51/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/04	２００		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/04	１００		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*47/54*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00			
			Ａ６１Ｋ	47/54			

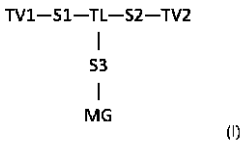
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全137頁）

(21)出願番号　特願2023-576067(P2023-576067)
(86)(22)出願日　令和4年6月7日(2022.6.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月5日(2024.2.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/065440
(87)国際公開番号　WO2022/258637
(87)国際公開日　令和4年12月15日(2022.12.15)
(31)優先権主張番号　102021114711.5
(32)優先日　令和3年6月8日(2021.6.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ドイツ(DE)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523462642
メディアネツィア、ゲゼルシャフト、ミット、ベシュレンクテル、ハフツング
Ｍｅｄｉａｎｅｚｉａ　ＧｍｂＨ
ドイツ連邦共和国ビースバーデン、ゾンネンベルガー、シュトラーセ、３７
(74)代理人　100120031
弁理士　宮嶋 学
(74)代理人　100120617
弁理士　浅野 真理
(74)代理人　100126099
弁理士　反町 洋
(72)発明者　フランク、レシュ
ドイツ連邦共和国ベルリン、コッペンシュトラーセ、８２
最終頁に続く

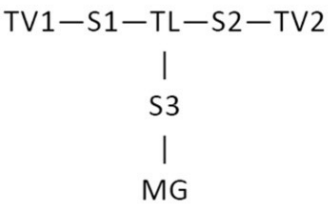
(54)【発明の名称】　トリスリンカー結合二量体化標識前駆体およびそれに由来する放射性トレーサー

(57)【要約】
本発明は、第１の標的化ベクター（ＴＶ１）、第２の標的化ベクター（ＴＶ２）、放射性同位体の複合体化または共有結合のための標識化基（ＭＧ）、第１のスペーサー（Ｓ１）、第２のスペーサー（Ｓ２）および第３のスペーサー（Ｓ３）を含む構造（Ｉ）を有する放射性トレーサー標識前駆体に関する。



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
核医学診断およびセラノスティクスのための二量体化標識前駆体であって、以下の構造：
【化１】



（式中、ＴＶ１は、第１の標的化ベクターであり、ＴＶ２は、第２の標的化ベクターであり、ＭＧは、放射性同位体の複合体化もしくは共有結合のためのキレート剤またはリンカーであり、Ｓ１は、第１のスペーサーであり、Ｓ２は、第２のスペーサーであり、Ｓ３は、第３のスペーサーであり、ＴＬは、トリスリンカーである）
を有し、
ＴＶ１およびＴＶ２は、独立して、以下の構造［１］～［４３］：

【化２－１】

§–Cpa–シクロ[DCys–Aph(Hor)–DAph(Cbm)–Lys–Thr–Cys]DTyr–NH_2 [1]

§–Cpa–シクロ[DCys–Tyr–DAph(Cbm)–Lys–Thr–Cys]DTyr–NH_2 [2]

§–Cpa–シクロ[DCys–Pal–DAph(Cbm)–Lys–Thr–Cys]DTyr–NH_2 [3]

§–D–Phe–cyclo[Cys–Phe–D–Trp–Lys–Thr–Cys]Thr(ol) (オクトレオチド) [4]

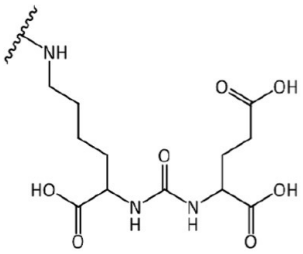
§–D–Phe–シクロ[Cys–Tyr–D–Trp–Lys–Thr–Cys]Thr(ol) (TOC) [5]

§–D–Phe–シクロ[Cys–Tyr–D–Trp–Lys–Thr–Cys]Thr (TATE) [6]

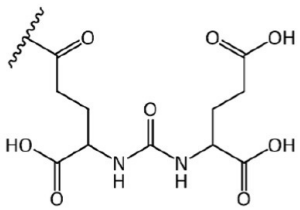
§–D–Phe–シクロ[Cys–1–Nal–D–Trp–Lys–Thr–Cys]Thr(ol) (NOC) [7]

§–Thr–Phe–Phe–Tyr–Gly–Gly–Ser–Arg–Gly–Lys–Arg–Asn–Asn–Phe–Lys–Thr–Glu–Glu–Tyr (Angiopep-2) [8]

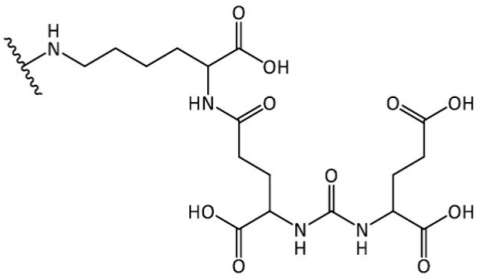
【化２－２】



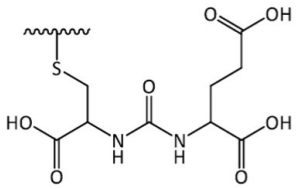
[9]



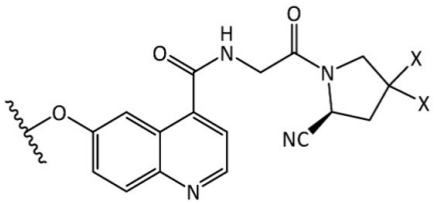
[10]



[11]

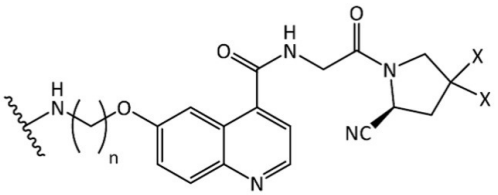


[12]



X = H, F

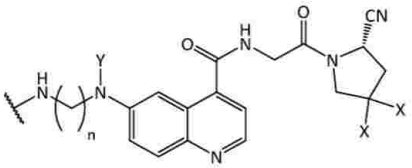
[13]



n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
X = H, F

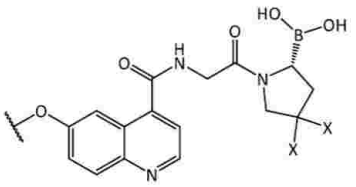
[14]

【化２－３】

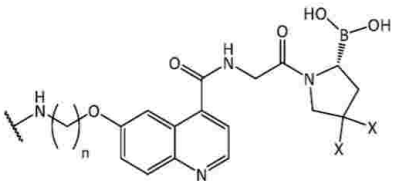


n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

[15]

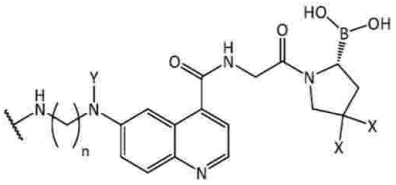


[16]



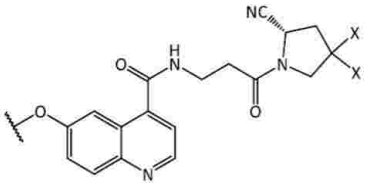
n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

[17]

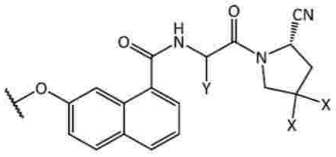


n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

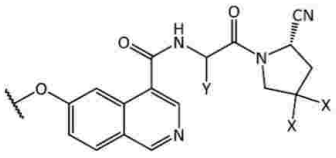
[18]



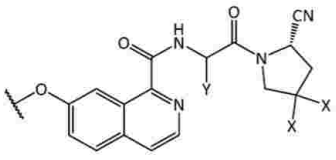
[19]



[20]

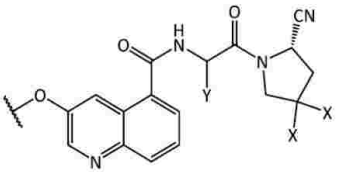


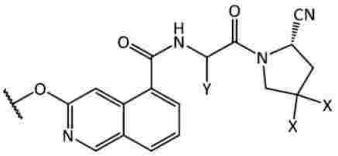
[21]

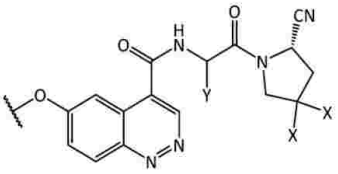


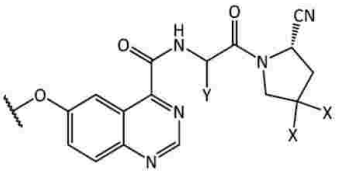
[22]

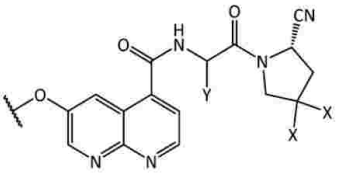
【化２－４】

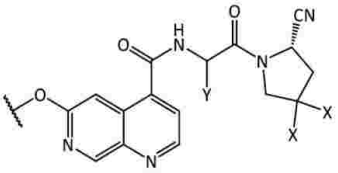

[23]

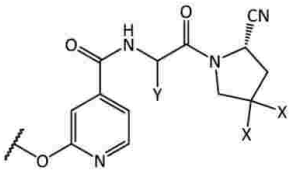

[24]

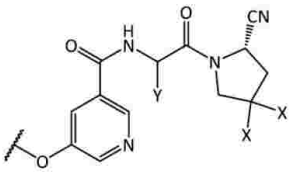

[25]


[26]

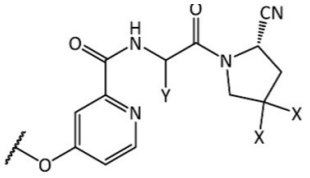

[27]


[28]

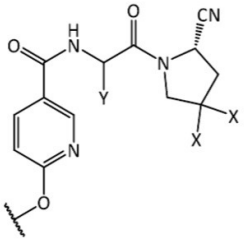

[29]


[30]

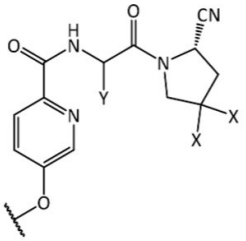
【化２－５】



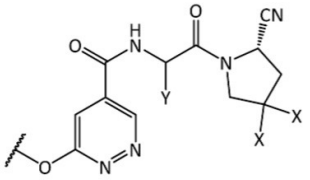
[31]



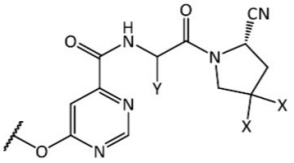
[32]



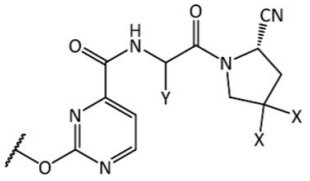
[33]



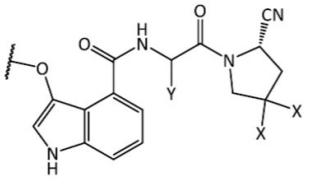
[34]



[35]

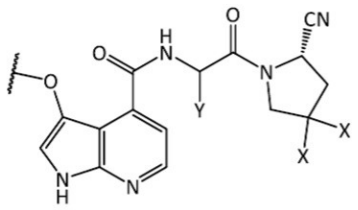


[36]

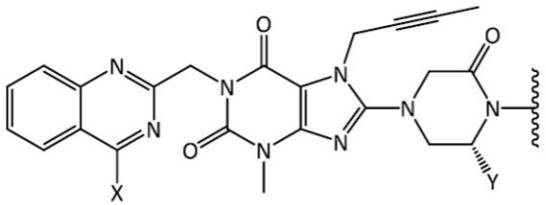


[37]

【化２－６】

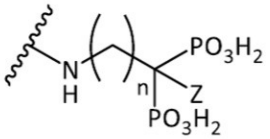


[38]



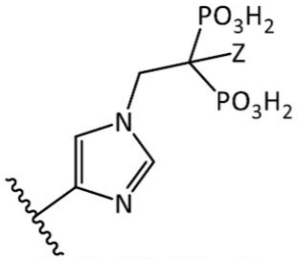
[39]

X = CH_3, OCH_3
Y = H, CH_3OH



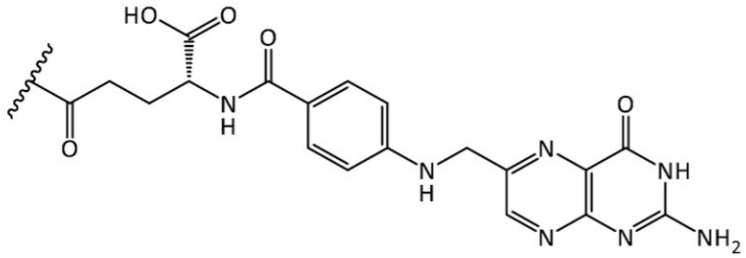
[40]

n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Z = H, OH, NH_2, Cl



[41]

Z = H, OH, NH_2, Cl

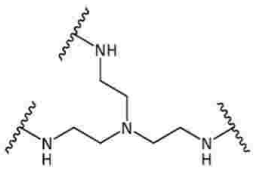


[42]

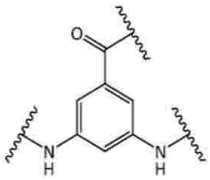
Val–Asn–Thr–Ala–Asn–Ser–Thr [43]

（式中、
構造［１］～［８］および［４３］は、ペプチドを示し、
Ｘは、ＨまたはＦであり；
Ｙは、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ（ＣＨ３）２、Ｃ（ＣＨ３）３または（ＣＨ２）ｎＣＨ３（ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である）である）
のうちの一つから選択され；
トリスリンカーＴＬは、以下の構造［５２］～［１１６］：

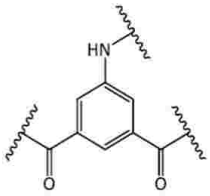
【化３－１】



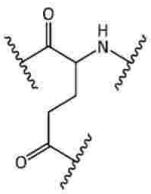
[52]



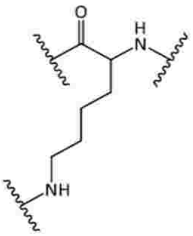
[53]



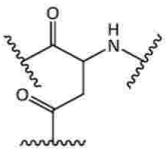
[54]



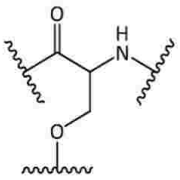
[55]



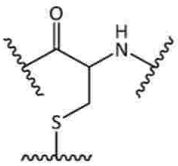
[56]



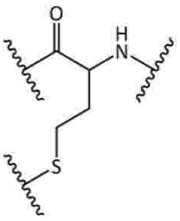
[57]



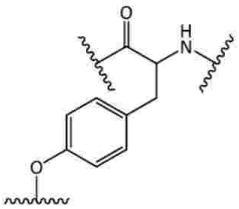
[58]



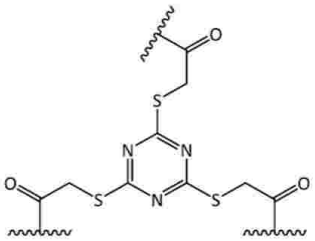
[59]



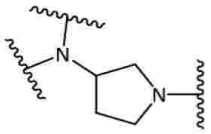
[60]



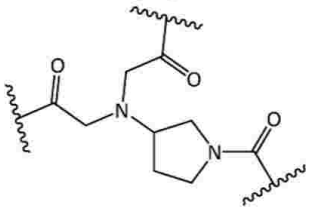
[61]



[62]



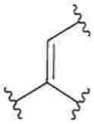
[63]



[64]



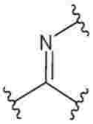
[65]



[66]

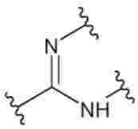


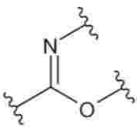
[67]

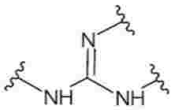


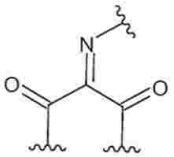
[68]

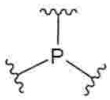
【化３－２】

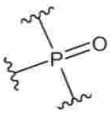

[69]

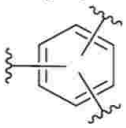

[70]

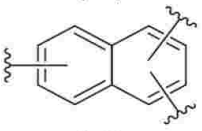

[71]

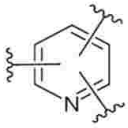

[72]

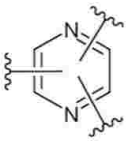

[73]

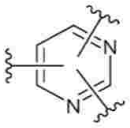

[74]

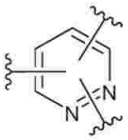

[75]

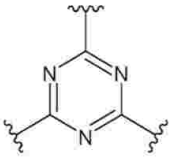

[76]

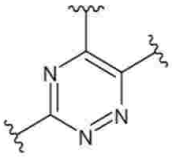

[77]

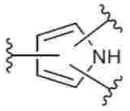

[78]

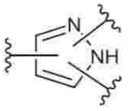

[79]

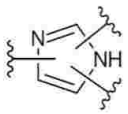

[80]

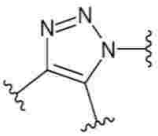

[81]

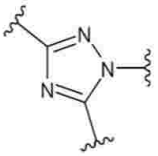

[82]

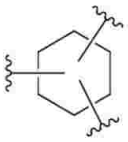

[83]

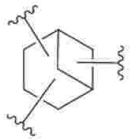

[84]

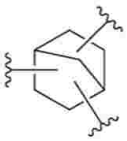

[85]

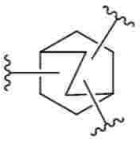

[86]

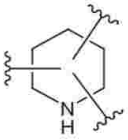

[87]

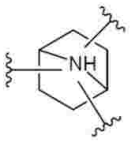

[88]

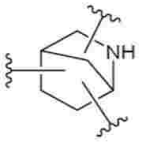

[89]

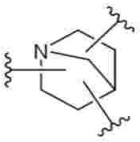

[90]

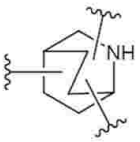

[91]

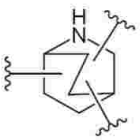

[92]

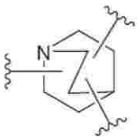

[93]

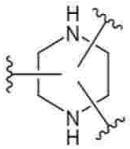

[94]

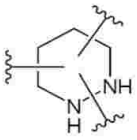

[95]


[96]

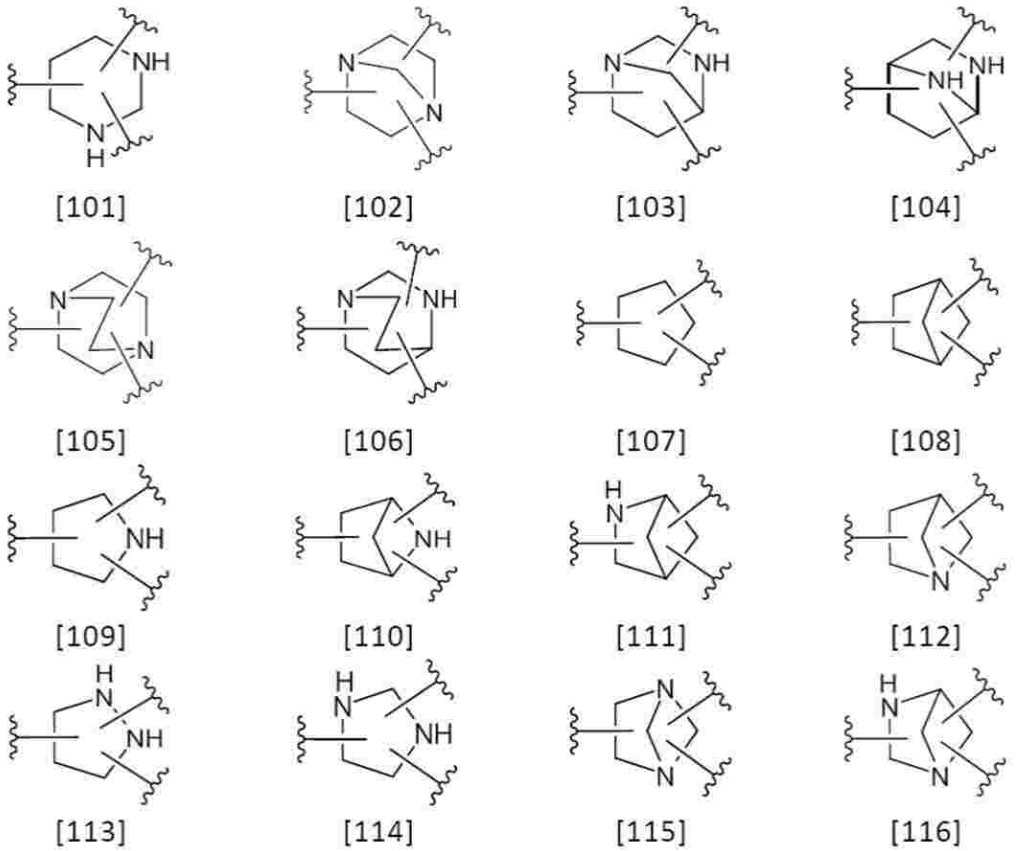

[97]


[98]


[99]


[100]

【化３－３】



のうちの一つから選択される、二量体化標識前駆体。

【請求項２】

ＭＧが、以下を含むキレート剤：

Ｈ$_4$ｐｙｐａ、ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸）、ＥＤＴＭＰ（ジエチレントリアミンペンタ（メチレンホスホン酸））、ＤＴＰＡ（ジエチレントリアミンペンタアセテート）およびその誘導体、ＮＯＴＡ（ノナ－１，４，７－トリアミントリアセテート）およびその誘導体（例えば、ＮＯＤＡＧＡ（１，４，７－トリアザシクロノナン，１－グルタル酸，４，７－酢酸））、ＴＲＡＰ（トリアザシクロノナンホスフィン酸）、ＮＯＰＯ（１，４，７－トリアザシクロノナン－１，４－ビス［メチレン（ヒドロキシメチル）ホスフィン酸］－７－［メチレン（２－カルボキシエチル）ホスフィン酸］）、ＤＯＴＡ（ドデカ－１，４，７，１０－テトラアミンテトラアセテート）、ＤＯＴＡＧＡ（２－（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－４，７，１０）ペンタン二酸）および他のＤＯＴＡ誘導体、ＴＲＩＴＡ（トリデカ－１，４，７，１０－テトラアミンテトラアセテート）、ＴＥＴＡ（テトラデカ－１，４，８，１１－テトラアミンテトラアセテート）およびその誘導体、ＰＥＰＡ（ペンタデカ－１，４，７，１０，１３－ペンタアミンペンタアセテート）、ＨＥＨＡ（ヘキサデカ－１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサアミンヘキサアセテート）およびその誘導体、ＨＢＥＤ（Ｎ，Ｎ’－ビス（２－ヒドロキシベンジル）エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－ジアセテート）およびその誘導体（例えば、ＨＢＥＤ－ＣＣ（Ｎ，Ｎ’－ビス［２－ヒドロキシ－５－カルボキシエチル］ベンジル）エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－ジアセテート））、ＤＥＤＰＡおよびその誘導体（例えば、Ｈ$_2$ｄｅｄｐａ（１，２－［［６－（カルボキシル）ピリジン－２－イル］メチルアミン］エタン）およびＨ$_4$ｏｃｔａｐａ（１，２－［［６－（カルボキシル）ピリジン－２－イル］メチルアミン］エタン－Ｎ，Ｎ’－ジアセテート））、ＤＦＯ（デフェロキサミン）およびその誘導体、トリスヒドロキシピリジノン（ＴＨＰ）およびその誘導体（例えば、Ｈ$_3$ＴＨＰ－ＡｃおよびＨ$_3$ＴＨＰ－ｍａｌ（ＹＭ１０３））、ＴＥＡＰ（テトラアザシクロデカ

ンホスフィン酸）およびその誘導体、ＡＡＺＴＡ（６－アミノ－６－メチルパーヒドロ－１，４－ジアゼパンＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラアセテート）およびその誘導体（例えば、ＡＡＺＴＡ^{5}（５－［（６－アミノ）－１，４ジアゼパン］ペンタン酸－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラアセテート））、ＤＡＴＡ^{5m}（５－［［６－（Ｎ－メチル）アミノ］－１，４－ジアセテート－１，４－ジアゼパン］－ペンタン酸－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアセテート）；サルコファジン、ＳＡＲ（１－Ｎ（４－アミノベンジル）－３，６，１０，１３，１６，１９－ヘキサアザビシクロ［６．６．６］エイコサン－１，８－ジアミン）およびその誘導体（例えば、（ＮＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＡＲ（１，８－ジアミノ－３，６，１０，１３，１６，１９－ヘキサアザビシクロ［６．６．６］エイコサン））、Ｎ４（３－［（２’－アミノエチル）アミノ］－２－［（２’’－アミノエチル）アミノメチル］プロピオン酸）および他のＮ$_{4}$誘導体、ＰｎＡＯ（６－（４－イソチオシアナトベンジル）－３，３，９，９－テトラメチル－４，８－ジアザウンデカン－２，１０－ジオンジオキシム）および誘導体（例えば、ＢＭＳ１８１３２１（３，３’－（１，４－ブタンジイルジアミノ）－ビス（３－メチル－２－ブタノン）ジオキシム））、ＭＡＧ２（メルカプトアセチルグリシルグリシン）およびその誘導体、ＭＡＧ３（メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン）およびその誘導体（例えば、Ｎ$_{3}$Ｓ－ａｄｉｐａｔ）、ＭＡＳ３（メルカプトアセチルセリルセリルセリン）およびその誘導体、ＭＡＭＡ（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）およびその誘導体、ＥＣ（エチレンジシステイン）およびその誘導体、ｄｍｓａ（ジメルカプトコハク酸）およびその誘導体、ＤＡＤＴ（ジアミノジチオール）、ＤＡＤＳ（ジアミノジスルフィド）、Ｎ$_{2}$Ｓ$_{2}$キレート剤およびその誘導体、アミノチオールおよびその誘導体；前記キレート剤の塩；ヒドラジンニコチンアミド（ＨＹＮＩＣ）およびヒドラジンニコチン酸アミド誘導体
からなる群より選択される、請求項１に記載の標識前駆体。

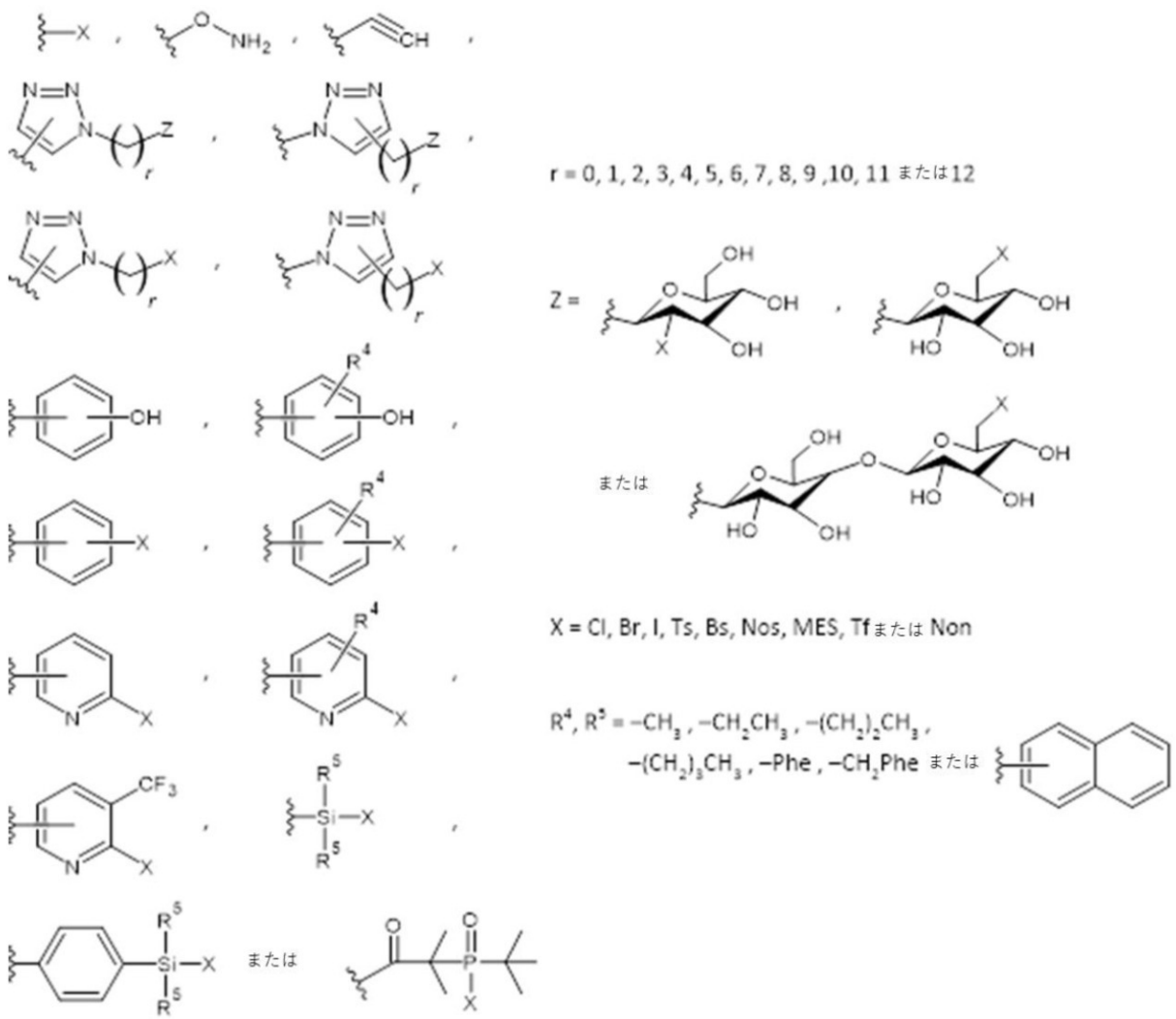
【請求項３】

ＭＧが、ＤＯＴＡ（ドデカ－１，４，７，１０－テトラアミンテトラアセテート）、ＤＡＴＡ^{5m}（１，４－ビス（カルボキシメチル）－６－［メチル－カルボキシメチルアミノ］－６－ペンタン酸－１，４－ジアゼパン）またはＡＡＺＴＡ（１，４－ビス（カルボキシメチル）－６－［ビス（カルボキシメチル）アミノ］－６－ペンタン酸－１，４－ジアゼパン）である、請求項２に記載の標識前駆体。

【請求項４】

ＭＧが、以下：

【化４】

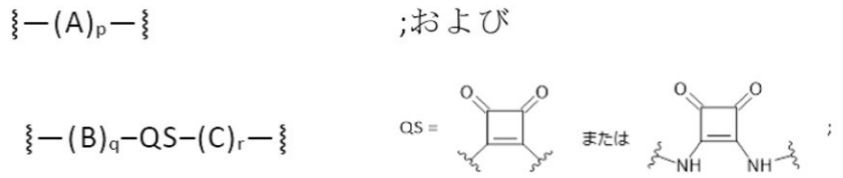


から選択される、請求項１に記載の標識前駆体。

【請求項５】

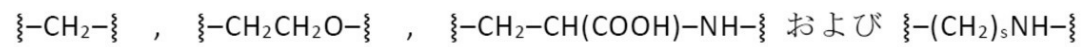
スペーサーＳ１、Ｓ２、Ｓ３が、独立して、以下の構造：

【化５】



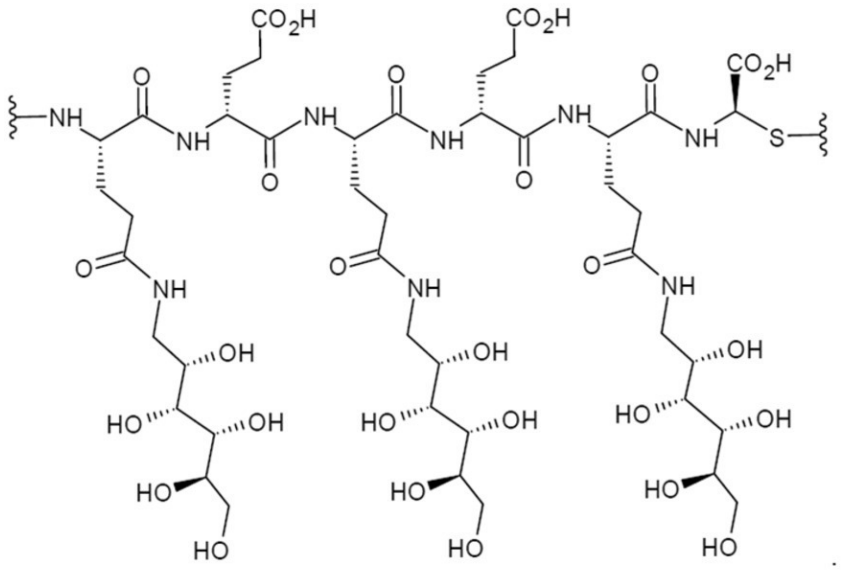
（式中、Ａ、Ｂ、Ｃは、独立して、アミド基、カルボキサミド基、ホスフィネート基、アルキル基、トリアゾール基、チオウレア基、エチレン基、マレイミド基、アミノ酸残基、

【化６】

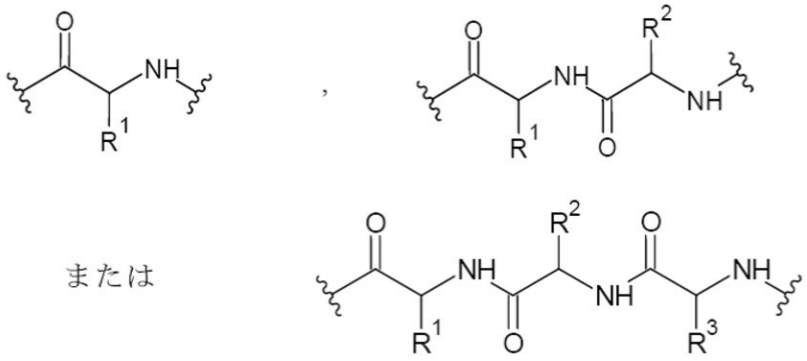


（式中、

ｓは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０であり；
ｐ、ｑおよびｒは、独立して、｛０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０｝のセットから選択される））
からなる群より選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の標識前駆体。
【請求項６】
スペーサーＳ１、Ｓ２、Ｓ３が、独立して、以下の構造：
【化７】

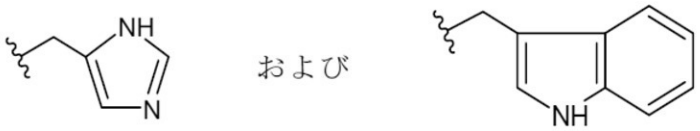


を有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の標識前駆体。
【請求項７】
スペーサーＳ１、Ｓ２、Ｓ３が、独立して、以下の構造を有するペプチド基、ジペプチド基またはトリペプチド基：
【化８】



から選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の標識前駆体。
【請求項８】
R^1、R^2、R^3が、独立して、－Ｈ、－CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)-CH_2CH_3$、－CH_2－Ｐｈｅ、－CH_2－Ｐｈｅ－ＯＨ、－CH_2SH、－$(CH_2)_2-S-CH_3$、－CH_2OH、－（ＣＨ）（ＯＨ）（CH_3）、－$(CH_2)_4NH_2$、－$(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$、－CH_2COOH、－$(CH_2)_2COOH$、－$CH_2(C=O)NH_2$、－$(CH_2)_2(C=O)NH_2$、

【化９】



からなる群より選択される、請求項７に記載の標識前駆体。

【請求項９】

ＴＶ１がＴＶ２と同じ（ＴＶ１＝ＴＶ２）である、請求項１～８のいずれか一項に記載の標識前駆体。

【請求項１０】

ＴＶ１とＴＶ２が互いに異なる（ＴＶ１≠ＴＶ２）、請求項１～８のいずれか一項に記載の標識前駆体。

【請求項１１】

ＴＶ１が構造［９］～［１２］のうちの一つを有し、ＴＶ２が構造［１３］または［１４］のうちの一つを有する、請求項１０に記載の標識前駆体。

【請求項１２】

ＴＶ１が構造［９］～［１２］のうちの一つを有し、ＴＶ２が構造［４０］または［４１］のうちの一つを有する、請求項１０に記載の標識前駆体。

【請求項１３】

核医学診断およびセラノスティクスのための放射性トレーサーであって、請求項１～１２のいずれか一項に記載の標識前駆体と、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{55}Ｃｏ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{66}Ｇａ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{89}Ｚｒ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｎｂ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{135}Ｓｍ、^{140}Ｐｒ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｔｂ、^{160}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{165}Ｅｒ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{225}Ａｃ、^{232}Ｔｈ、^{18}Ｆ、^{131}Ｉまたは^{211}Ａｔからなる群より選択される放射性同位体とからなる、放射性トレーサー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

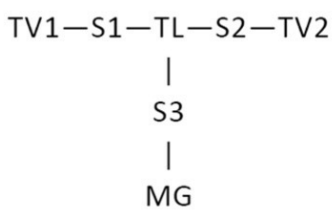
【０００１】

本発明は、ガンの診断および治療のための、放射性同位体との複合体化による二量体化標識前駆体およびそれに由来する放射性トレーサーに関する。

【０００２】

上記標識前駆体は、以下の構造：

【化１】



（式中、ＴＶ１は、第１の標的化ベクターであり、ＴＶ２は、第２の標的化ベクターであり、ＭＧは、放射性同位体の複合体化もしくは共有結合のためのキレート剤またはリンカーであり、Ｓ１は、第１のスペーサーであり、Ｓ２は、第２のスペーサーであり、Ｓ３は

、第３のスペーサーであり、ＴＬは、トリスリンカーである）
を有する。
【０００３】
本発明の標識前駆体および放射性トレーサーは、核医学診断（特に、ポジトロン断層法（ＰＥＴ）および単一光子放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ））の画像化、ならびに様々なガンのタイプの癌腫および転移の核医学治療／内視鏡治療を意図している。
【背景技術】
【０００４】
核医学診断では、腫瘍細胞や転移巣を放射性同位元素、例えばガリウム－６８（６８Ｇａ）、テクネチウム－９９ｍ（^{99m}Ｔｃ）、スカンジウム－４４（^{44}Ｓｃ）などで標識し、画像化する。上記のタイプの金属放射性核種には、錯体形成キレート剤が使用される。
【０００５】
フッ素１８（^{18}Ｆ）、ヨウ素１２３（^{123}Ｉ）、ヨウ素１３１（^{131}Ｉ）、アスタチン２１１（^{211}Ａｔ）のような非金属放射性同位元素は共有結合しており、キレート剤は必要ない。
【０００６】
診断と比較すると、核医学治療では腫瘍組織を破壊するために高い放射線量が使用される。この目的のために、例えば、ルテチウム１７７（^{177}Ｌｕ）、イットリウム９０（^{90}Ｙ）、ヨウ素１３１（^{131}Ｉ）などのベータ・マイナス放出放射性同位元素や、アクチニウム２２５（^{225}Ａｃ）などのアルファ放出核種が使用される。アルファ線とベータ・マイナス線は組織内での飛程が短い。飛程が短いため、腫瘍や転移巣の局所照射が可能であり、周囲の健康な組織への放射線量や損傷も少ない。
【０００７】
ここ数年、診断と治療の組み合わせ（専門家の間ではセラノスティクスと呼ばれる）が重要性を増している。この文脈では、同じ標識前駆体を診断と治療の両方に用いることができる。この標識前駆体は、例えば^{68}ＧａとＬｕのように、異なる放射性同位元素で標識されているだけであり、ＰＥＴ診断と放射線治療は化学的に本質的に同一の化合物で実施可能である。そのため、ＰＥＴ診断と放射線治療は、化学的に本質的に同一の化合物を用いて実施することが可能である。これにより、画像核医学診断の結果を、線量の調節を改善した核医学治療（セラノスティクス）に変換することができる。
【０００８】
標識基－特にキレート基－は、標識基と結合した標的化ベクターの配置および化学的性質を変更し、一般に腫瘍細胞に対する親和性に影響を及ぼす。従って、標識前駆体は放射性同位元素との複合体化に関して、特にｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏにおける生化学的および薬理学的特性に関して再評価されなければならない。標識基と標的化ベクターとの化学的結合は、対応する放射性トレーサーの生物学的および核医学的効力にとって極めて重要である。
【０００９】
放射性同位元素で標識された標識前駆体（以下、放射性トレーサーともいう）は、血液中に静脈注射された後、腫瘍細胞や転移巣に集積する。健常組織における放射線量を最小限に抑えるため、半減期が数時間から数日と短い放射性同位元素が使用される。
【００１０】
要約すると、標識前駆体およびそこから誘導される放射性トレーサーは、以下の要件を満たす必要がある：
１．それぞれの放射性同位元素の迅速かつ効果的な複合体化または結合；
２．健常組織に対する腫瘍細胞や転移巣の選択性が高いこと；
３．ｉｎ ｖｉｖｏでの安定性、すなわち生理的条件下での血清中における生化学的安定性；
４．腫瘍および転移巣における濃縮度が高いため、正確な診断と効果的な治療が可能であ

る；
５．健康な組織や血液からの滞留性が低く、排泄が早いため、これらの臓器への投与量や毒性を最小限に抑えることができる。
【００１１】
前立腺ガン
先進工業国の男性にとって、前立腺癌は最も一般的な癌であり、死亡率の高い癌の第３位である。この疾患では腫瘍の成長は緩やかで、早期診断の場合の５年生存率はほぼ１００％である。しかし、腫瘍が転移して初めて上記疾患が発見された場合、生存率は著しく低下する。一方、腫瘍に対して過度に早期かつ過度に積極的な治療を行うことは、患者のＱＯＬを不必要に著しく損なう可能性がある。例えば、手術による前立腺の摘出は、失禁やインポテンツを引き起こす可能性がある。確実な診断と病期に関する情報は、患者のＱＯＬを高めながら治療を成功させるために不可欠である。医師による前立腺の触診と並んで広く普及している診断手段は、患者の血液中の腫瘍マーカーを測定することである。前立腺がんの最も顕著なマーカーは、血液中の前立腺特異抗原（ＰＳＡ）濃度である。しかし、ＰＳＡ濃度がわずかに上昇している患者は前立腺がんでないことが多く、前立腺がん患者の１５％は血中ＰＳＡ濃度の上昇を示さないため、ＰＳＡ濃度の有意性については議論がある。前立腺腫瘍診断のさらなる標的構造は、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）である。ＰＳＡとは対照的に、ＰＳＭＡは血液中で検出されない。ＰＳＭＡは酵素活性を持つ膜結合型糖タンパク質である。その機能は、Ｎ－アセチル－アスパルチル－グルタミン酸（ＮＡＡＧ）と葉酸－（ポリ）－γ－グルタミン酸からＣ末端グルタミン酸を除去することである。ＰＳＭＡは正常組織にはほとんど存在しないが、前立腺がん細胞では非常に過剰発現され、その発現は腫瘍の病期と密接な相関がある。前立腺癌のリンパ節転移や骨転移でも、ＰＳＭＡの発現が４０％程度認められる。
【００１２】
ＰＳＭＡの分子標的化における戦略は、抗体を用いてＰＳＭＡのタンパク質構造に結合することである。さらに、ＰＳＭＡの酵素結合ポケットに対応するリガンドが用いられる。ＰＳＭＡの中央酵素結合ポケットには、グルタミン酸と結合する２つのZn^{2+}イオンがある。中央結合ポケットの前には芳香族結合ポケットがある。ＰＳＭＡタンパク質は、阻害剤や酵素的に切断可能なリガンドなどの様々なリガンドに対して、誘導的な適合が可能であり、拡張可能である。そのため、ＰＳＭＡはＮＡＡＧと同様に葉酸とも結合し、プテロ酸基が芳香族結合ポケットにドッキングする。ＰＳＭＡの結合ポケットに阻害剤や基質が結合すると、一般に細胞への取り込み（エンドサイトーシス）が誘導される。
【００１３】
ＰＳＭＡ阻害剤は、画像診断用放射性医薬品や放射性トレーサーの標的化ベクターとして特に適している。放射性標識された阻害剤はＰＳＭＡの中央結合ポケットに結合し、酵素的に変換されたり切断されたりすることはなく、阻害剤／標的化ベクターは放射性標識から切り離されることはない。エンドサイトーシスによって促進され、放射性標識を持つ阻害剤は腫瘍細胞に取り込まれ、そこで濃縮される。
【００１４】
ＰＳＭＡ（スキーム１）に対して高い親和性を有する阻害剤は、一般的にグルタミン酸モチーフと酵素的に切断されない構造を有する。非常に効果的なＰＳＭＡ阻害剤は、２－ホスホノメチルグルタル酸または２－ホスホノメチルペンタンジカルボン酸（２－ＰＭＰＡ）であり、グルタミン酸モチーフはＰＳＭＡによって切断されないホスホネート基に結合している。さらに、尿素ベースのＰＳＭＡ阻害剤も使用されており、例えば、ＰＳＭＡ－１１型（スキーム２）やＰＳＭＡ－６１７型（スキーム３）の臨床関連放射性トレーサーに使用されている。
【００１５】
中心結合ポケットに加えて、ＰＳＭＡの芳香族結合ポケットに対処することが有利であることがわかっている。例えば、ＰＳＭＡ－１１タイプの高活性放射性トレーサーでは、Ｌ－リジン－ウレア－Ｌ－グルタミン酸結合モチーフ（ＫｕＥ）がヘキシル（ヘキシルス

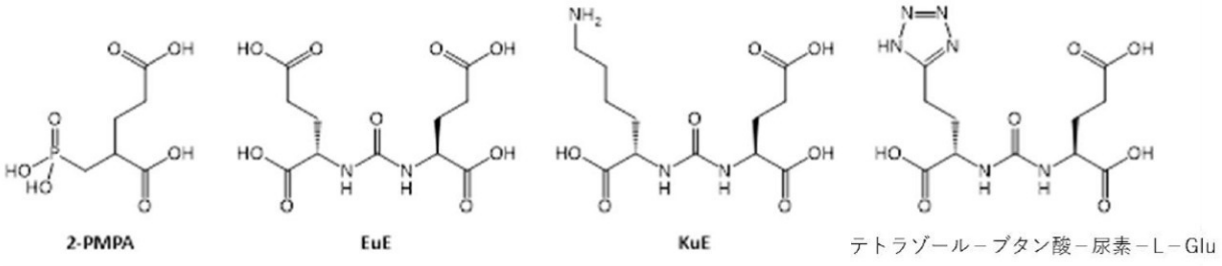
ペーサー）を介して芳香族ＨＢＥＤキレート剤（Ｎ，Ｎ’ビス［２－ヒドロキシ－５－カルボキシエチル］ベンジル）エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－ジアセテート）に結合している。

【００１６】

対照的に、Ｌ－リジン－尿素－Ｌ－グルタミン酸（ＫｕＥ）を非芳香族ＤＯＴＡキレート剤（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトラアセテート）に結合させると、親和性の低下と腫瘍組織での濃縮が確立される。それにもかかわらず、^{177}Ｌｕや^{225}Ａｃのような治療用放射性核種とＰＳＭＡ親和性を有する放射性医薬品にＤＯＴＡキレート剤を使用するためには、スペーサーを適合させる必要がある。ヘキシルスペーサーを様々な芳香族構造で制御置換することにより、ＰＳＭＡ－６１７標識前駆体と、現在のゴールドスタンダードである高活性^{177}Ｌｕ－ＰＳＭＡ－６１７放射性トレーサーが見出された。

【００１７】

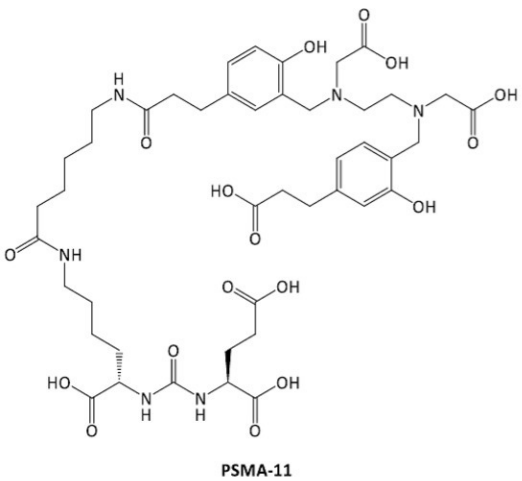
【化２】



スキーム 1: PSMA 阻害剤

【００１８】

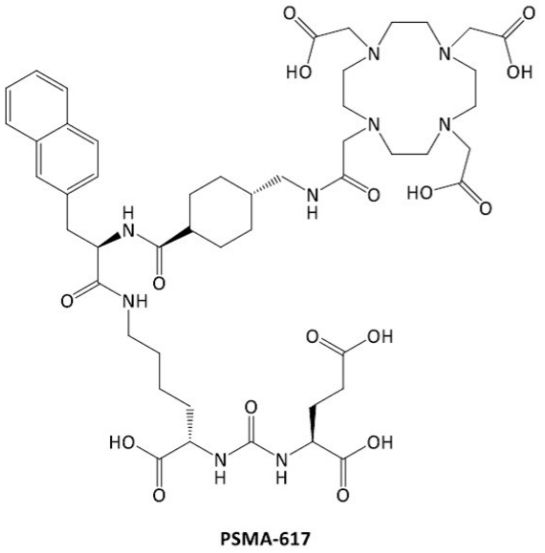
【化３】



スキーム 2: PSMA-11 標識前駆体.

【００１９】

【化４】



PSMA-617

スキーム 3: PSMA-617 標識前駆体.

【００２０】

ガン間質

悪性上皮細胞は多くの腫瘍や腫瘍型の構成成分であり、遅くとも１～２ｍｍの大きさで腫瘍を取り囲む腫瘍間質を形成する。

【００２１】

腫瘍間質（腫瘍微小環境、ＴＭＥ）は様々な非悪性タイプの細胞から構成され、腫瘍全体の９０％を占めることもある。ＴＭＥは腫瘍の進行、すなわち腫瘍の増殖と転移に重要な役割を果たしている。

【００２２】

腫瘍間質の最も重要な細胞成分は、様々なサイトカインを含む細胞外マトリックス、内皮細胞、周皮細胞、マクロファージ、免疫制御細胞、活性化線維芽細胞である。腫瘍を取り囲む活性化線維芽細胞は癌関連線維芽細胞（ＣＡＦ）と呼ばれる。

【００２３】

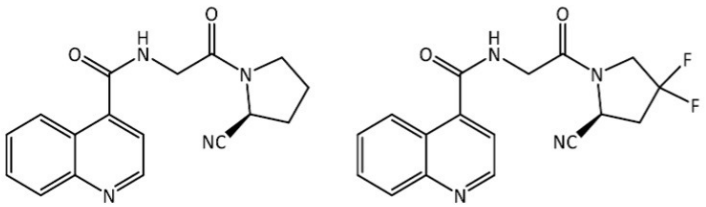
腫瘍の進化の過程で、ＣＡＦは形態と生物学的機能を変化させる。これらの変化は、がん細胞とＣＡＦ間の細胞間コミュニケーションによって誘導される。このような背景から、ＣＡＦはがん細胞の増殖を促進する環境を形成する。がん細胞のみを標的とした治療法では不十分であることが示されている。効果的な治療法には、腫瘍微小環境、つまりＣＡＦも含まれなければならない。

【００２４】

ヒト上皮癌の９０％以上において、ＣＡＦは線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）を過剰発現している。従って、ＦＡＰは核医学的診断と治療の有望な攻撃ポイントである。ＰＳＭＡと同様に、特にＦＡＰ阻害剤（ＦＡＰＩまたはＦＡＰｉ）は、ＦＡＰ標識前駆体およびそれに由来する放射性トレーサーの標的化ベクターとして適している。インビボにおけるＦＡＰの役割はまだ完全には解明されていないが、特異的な触媒活性を持つ酵素であることは知られている。これは、ジペプチジルペプチダーゼ（ＤＰＰ）活性とプロリロリゴペプチダーゼ（ＰＲＥＰ）活性の両方を持つ。従って、有用な阻害剤は、ＦＡＰのＤＰＰ活性および／またはＰＲＥＰ活性を阻害するものである。重要なのは、ジペプチジルペプチダーゼＤＰＰＩＩ、ＤＰＰＩＶ、ＤＰＰ８、ＤＰＰ９のような他の類似酵素、およびプロリロリゴペプチダーゼ（ＰＲＥＰ）に対する阻害剤の選択性である。しかしながら、ＦＡＰとＰＲＥＰの両方が過剰発現しているタイプの癌の場合、ＰＲＥＰとＦＡＰの間に高い選択性を持たず、両方の酵素を阻害する阻害剤を使用することも可能である。

【００２５】
２０１３年、高親和性かつ高選択性の阻害剤構造が開発され、発表された。その基本は、キノリンと結合した修飾グリシンプロリンユニットである（Jansen et al. ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 491-496）。目的の化合物である（Ｓ）－Ｎ－（２－（２－シアノピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミドは、スキーム４（左側）に描かれている。その後の構造活性研究（ＳＡＲ）において、スキーム４（右側）に描かれているジフルオロ化誘導体（Ｓ）－Ｎ－（２－（２－シアノ－４，４’－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド、略してＵＡＭＣ１１１０を含む、改善された親和性および選択性を有する化合物が見出された（JANSEN et al, J. Med. Chem. 2014, 57 (7), 3053-3074）。

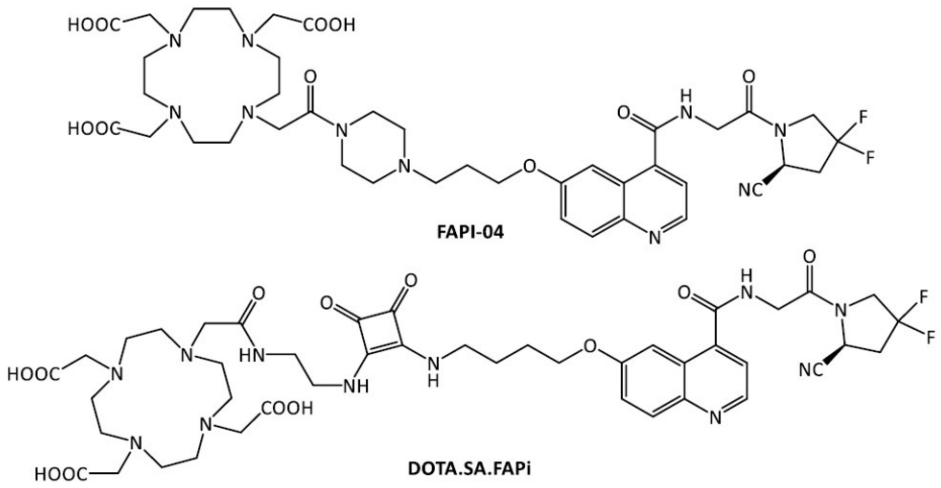
【００２６】
【化５】



スキーム 4: FAP 阻害剤 (FAPi): (S)-N-(2-(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド (左), UAMC1110 (右).

【００２７】
ＵＡＭＣ１１１０は、様々なＦＡＰ標識前駆体および核医学用放射性トレーサーの標的化ベクターの基礎を形成する。スキーム５（上部）は、例としてＦＡＰＩ－０４標識前駆体を示す（LINDNER et al, J. Nucl. Med. 2018, 59 (9), 1415-1422）。スキーム５（下部）は、ＤＯＴＡキレート剤を含む、さらなるＦＡＰ標識前駆体を示す。ＤＯＴＡキレート剤は、４－アミノブトキシ基、スクアリン酸基およびエチレンジアミン基を介して、薬理学的ＦＡＰｉ標的化ベクターのキノリン単位に結合される。

【００２８】
【化６】



スキーム 5: FAP 標識前駆体 FAPI-04 (上) および DOTA.SA.FAPi (下).

【００２９】
<u>骨転移</u>
骨転移巣には、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素（メバロン酸）経路の酵素であるファルネシル

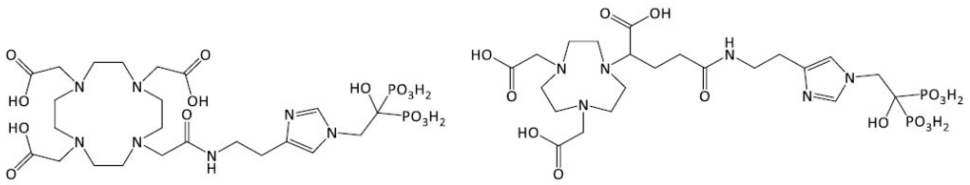
ピロリン酸合成酵素（ＦＰＰＳ）が発現している。ＦＰＰＳを阻害すると、シグナルタンパク質の細胞膜へのドッキングに重要な分子であるファルネシルの産生が抑制される。その結果、発癌性骨細胞のアポトーシスが誘導される。ＦＰＰＳはアレンドロネート、パミドロネート、ゾレドロネートなどのビスホスホネートによって阻害される。例えば、ＢＰＡＭＤトレーサーとパミドロネート標的化ベクターは、骨転移の治療に常用されている。

【００３０】

骨転移の治療薬として特に効果的なトレーサーは、ヘテロ芳香族イミダゾールユニットを持つヒドロキシビスホスホネートであるゾレドロネート（ＺＯＬ）であることが判明している。ＮＯＤＡＧＡおよびＤＯＴＡ結合ゾレドロン酸キレート剤（スキーム６）は、骨転移に対する現在最も強力な放射線治療薬である。

【００３１】

【化７】



スキーム 6: DOTA ゾレドロネート（左）および NODAGA ゾレドロネート（右）トレーサー

【００３２】

先行技術には、放射性同位元素を用いた癌の診断とセラノスティクスのための多数の標識前駆体が開示されている。

【００３３】

例えば、国際公開第２０１５／０５５３１８号には、特にスキーム３に示されるＰＳＭＡ－６１７標識前駆体のような、前立腺癌または上皮癌の診断およびセラノスティクスのための放射性トレーサーが開示されている。

【００３４】

標的化ベクター（ＴＶ）を持つ単量体放射性トレーサーは核医学において中心的な役割を担っており、「プレシジョン・オンコロジー」の名にふさわしい。最近では、２つの標的化ベクターを持つ二量体化標識前駆体も検討されている。ここでは、２つの標的化ベクターを持つ放射性トレーサーは親和性が高いと仮定されている。先行技術は、それぞれが中心キレート剤に結合した２つの同一の標的化ベクターを有する「線状」ホモ二量体化標識前駆体を開示しており、この点に関する最初の研究はこの仮説を支持している（Zia, N.A. et al. Angw. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 14991-14994）。

【発明の概要】

【００３５】

本発明において、ホモおよびヘテロ二量体化標識前駆体が初めて提供され、これは、標識基とトリスリンカー（ＴＬ）を介して結合した２つの同一または２つの異なる標的化ベクターを含む。使用されるトリスリンカー（ＴＬ）は、例えば、アミノ酸残基、例えば、特にリジン残基またはグルタミン酸残基である。

【００３６】

本発明のトリスリンカー（ＴＬ）は、立体的および電子的に誘導される相互作用に関して、キレート剤と標的化ベクターとを切り離す。トリスリンカー（ＴＬ）とキレート剤のカップリングは、臨床に関連する放射性同位元素との複合体化を損なわないように設計されている。この目的のために、単量体の標識前駆体に有用であることが見出されているカップリングを利用することが可能である。本発明は、放射性同位体の複合体化、親和性、ホモおよびヘテロ二量体放射性同位体の薬物動態学および薬力学の独立した（直交する）最適化を可能にする。対照的に、公知の線状ホモ二量体化標識前駆体は、しばしば機能障害を伴う複雑な分子工学を必要とする。

【図面の簡単な説明】
【００３７】
【図１】［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の反応速度論（１Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ＝４．５／５．５）、９５℃、ｎ＝３）
【図２】［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２０ｎｍｏｌ、１００ＭＢｑ、３０分、９５℃、２０～９０％ＣＡＮ（２０分で）：放射化学的純度（ＲＣＰ）＞９８％）
【図３】２時間にわたる、３７℃でのＨＳおよびＰＢＳ中の［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の安定性（約２０ＭＢｑ／ｍＬ）
【図４】［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の反応速度論（１Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ＝５．５）、９５℃、ｎ＝３（５０ＭＢｑ）またはｎ＝２（１００ＭＢｑ））
【図５】［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（４ｎｍｏｌ、１００ＭＢｑ、６０分、９５℃、２０～５０％ＡＣＮ（２０分で）：ＲＣＰ＞９９％）
【図６】２時間にわたる、３７℃でのＨＳおよびＰＢＳ中の［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の安定性（約２０ＭＢｑ／ｍＬ）
【図７】［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の反応速度論（１Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ＝４．５）、９５℃、ｎ＝４（１００ＭＢｑ）またはｎ＝２（４００ＭＢｑ）
【図８】［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（４０ｎｍｏｌ、４００ＭＢｑ、３０分、９５℃、２０～７０％ＣＡＮ（２０分で）：ＲＣＰ＞９７％）
【図９】２時間にわたる、３７℃でのＨＳおよびＰＢＳ中の［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の安定性（約２０ＭＢｑ／ｍＬ）
【図１０】［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の反応速度論（１Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ＝５．５）、９５℃、ｎ＝３（５０ＭＢｑ）またはｎ＝１～２（１００ＭＢｑ））
【図１１】［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）２（４ｎｍｏｌ、１００ＭＢｑ、６０分、９５℃、２０～５０％ＣＡＮ（２０分で）：ＲＣＰ＞９９％）
【図１２】２時間にわたる、３７℃でのＨＳおよびＰＢＳ中の［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の安定性（約２０ＭＢｑ／ｍＬ）
【図１３】［^{225}Ａｃ］Ａｃ－ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の反応速度論（０．１Ｍ アスコルビン酸ナトリウム（ｐＨ＝７）、９５℃、ｎ＝３、１時間および１日後に暴露）
【図１４】各々２０日にわたる、３７℃でのＨＳおよびＰＢＳ中の［^{225}Ａｃ］Ａｃ－ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（０．７～０．８ＭＢｑ／ｍＬ）
【図１５】［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＡＴＡ^{5m}．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の反応速度論（０．５Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ＝５．５）、９５℃、ｎ＝４）
【図１６】［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＡＴＡ^{5m}．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２０ｎｍｏｌ、５０ＭＢｑ、３０分、ＲＴ、１０～９０％ＣＡＮ（１０分で）：ＲＣＰ＞９８％）
【図１７】２時間にわたる、３７℃でのＨＳおよびＰＢＳ中の［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＡＴＡ^{5m}．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の安定性（約２０ＭＢｑ／ｍＬ）［発明の具体的説明］
【００３８】
本発明のＦＡＰ標識前駆体および放射性トレーサーは、さらに以下の特徴を有する：
【００３９】
１．ＦＡＰに対する結合親和性が高く、ＩＣ$_{50}$値はナノモルからサブナノモルの範囲である。
【００４０】
２．競合するＰＲＥＰプロテアーゼおよびＤＰＰＩＶファミリー、特にＤＰＰ４（細胞内および細胞外の形態を有するＩＩ型インテグラルタンパク質）、ならびにＤＰＰ８およびＤＰＰ９（細胞内タンパク質）に対する卓越した結合特異性（Hamson et al, Proteo

mics Clin.）。本発明の化合物の結合親和性は、ここではマイクロモル範囲であり、その結果、ＦＡＰ標的および競合プロテアーゼに対する結合の比は、通常、１０００超の値をとる。この比は、IC_{50}値間の選択性指数（ＳＩ）を用いて説明することができる（表２参照）。これにより、腫瘍微小環境外の組織（健常組織）における本発明の放射性標識化合物の蓄積が著しく減少し、分子イメージングにおいて極めて高いコントラストが保証される。

【００４１】

3.高い親水性（低いｌｏｇＤ値）により、本発明の化合物の血中滞留時間が短い。これにより、腫瘍とその周囲の灌流された健常組織との間の分子イメージングにおいて極めて高いコントラストが保証される。

【００４２】

４．腫瘍微小環境における本発明の化合物の迅速な濃縮と長い滞留時間。これにより、放射線内治療においてルテチウム１７７やアクチニウム２２５のような比較的寿命の長い放射性同位元素を使用する場合でも、腫瘍やその環境に高線量を確実に投与することができる。

【００４３】

５．腎臓や膀胱を経由して速やかに排出されるため、健康な組織における本発明の化合物の滞留時間が短い。これにより、腫瘍と周囲の血液供給された健常組織との間の分子イメージングにおいて極めて高いコントラストが保証されるだけでなく、患者に対する放射線ストレスも低い。

【００４４】

さらに、本発明の概念は、２つの異なる標的化ベクターを有する化合物に容易に適用することができる。例えば、骨転移に対処する標的化ベクター（ビスホスホネート）と前立腺癌に対処する標的化ベクター（ＰＳＭＡ阻害剤）を併用することが可能である。これには、骨転移を有する前立腺癌患者において、ＰＳＭＡ標的ベクターのみを有する放射性医薬品よりも骨転移に対処できるという利点がある。その理由は、患者の骨転移巣におけるＰＳＭＡ発現の高い不均一性にあり、ＰＳＭＡ阻害剤構造では状況によっては不十分な対応しかできない。

【００４５】

前立腺癌を患う患者の約９０％においてのみ、ＰＳＭＡの過剰発現が存在する。従って、本発明の文脈において、ＦＡＰ標的化ベクターおよびＰＳＭＡ標的化ベクターを有するヘテロ二量体化標識前駆体もまた想定される。このようなヘテロ二量体化標識前駆体は、ＰＳＭＡを発現する腫瘍組織および腫瘍に関連するＦＡＰを発現する間質細胞の両方に対処する。したがって、ＰＳＭＡを過剰発現していない前立腺がんや転移巣をＰＥＴやＳＰＥＣＴで検出し可視化することも可能である。

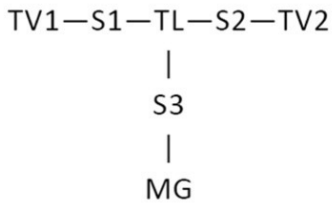
【００４６】

本発明の目的は、癌疾患の診断およびセラノスティクスを改善するための標識前駆体および放射性トレーサーを提供することである。特に、標識前駆体および放射性トレーサーは、高い選択性および特異性、効果的な放射性同位体複合体化および結合、ならびに迅速な吸収および全身排泄を提供することである。

【００４７】

この目的は、以下の構造：

【化８】



（式中、ＴＶ１は、第１の標的化ベクターであり、ＴＶ２は、第２の標的化ベクターであり、ＭＧは、放射性同位体の複合体化もしくは共有結合のためのキレート剤またはリンカーであり、Ｓ１は、第１のスペーサーであり、Ｓ２は、第２のスペーサーであり、Ｓ３は、第３のスペーサーであり、ＴＬは、トリスリンカーである）
を有する標識前駆体によって達成される。

【００４８】

本発明の標識前駆体の適切な実施形態は、特徴が相互に排他的でない範囲で、任意の組み合わせで、以下の特徴によって特徴付けられる：

・ＴＶ１およびＴＶ２は、独立して、以下の構造［１］～［４３］：

【化９－１】

§–Cpa– シ ク ロ [DCys–Aph(Hor)–DAph(Cbm)–Lys–Thr–Cys]DTyr–NH_2 [1]

§–Cpa–シクロ[DCys–Tyr–DAph(Cbm)–Lys–Thr–Cys]DTyr–NH_2 [2]

§–Cpa–シクロ[DCys–Pal–DAph(Cbm)–Lys–Thr–Cys]DTyr–NH_2 [3]

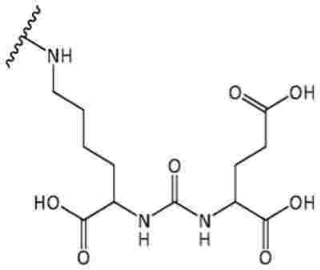
§–D–Phe– シ ク ロ [Cys–Phe–D–Trp–Lys–Thr–Cys]Thr(ol)(オクトレオチド) [4]

§–D–Phe– シ ク ロ [Cys–Tyr–D–Trp–Lys–Thr–Cys]Thr(ol)(TOC) [5]

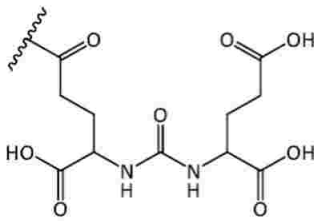
§–D–Phe– シ ク ロ [Cys–Tyr–D–Trp–Lys–Thr–Cys]Thr(TATE) [6]

§–D–Phe–シクロ[Cys–1–Nal–D–Trp–Lys–Thr–Cys]Thr(ol)(NOC) [7]

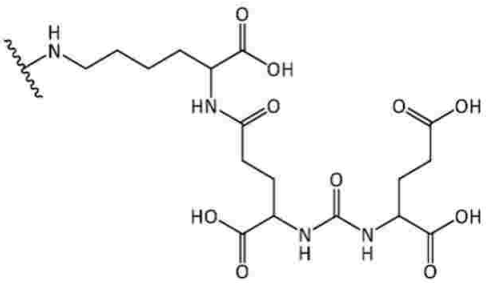
§–Thr–Phe–Phe–Tyr–Gly–Gly–Ser–Arg–Gly–Lys–Arg–Asn–Asn–Phe–Lys–Thr–Glu–Glu–Tyr (Angiopep-2) [8]



[9]

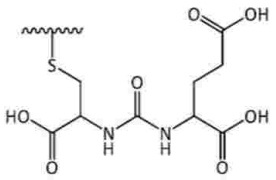


[10]

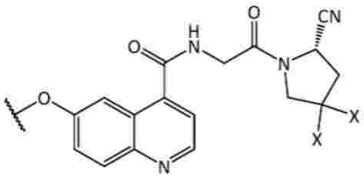


[11]

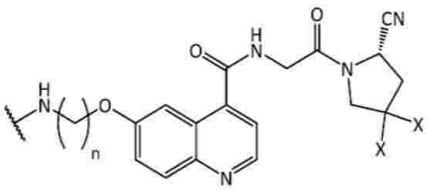
【化９－２】



[12]

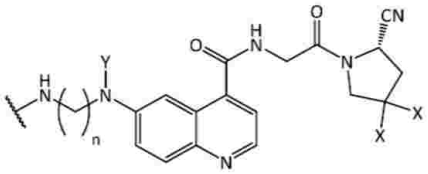


[13]



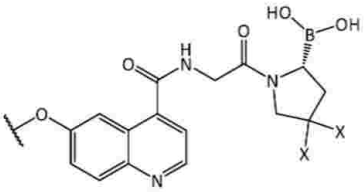
n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

[14]

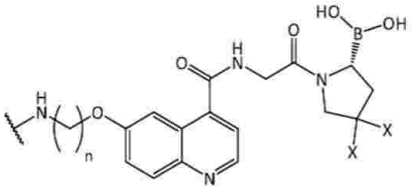


n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

[15]

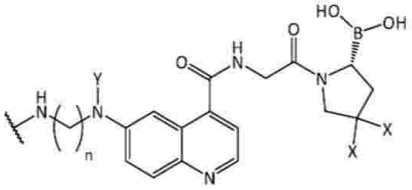


[16]



n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

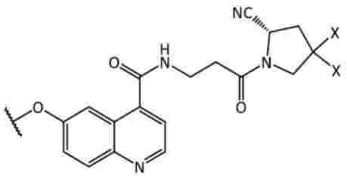
[17]



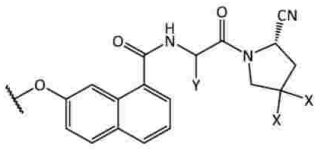
n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

[18]

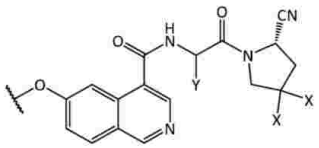
【化９－３】



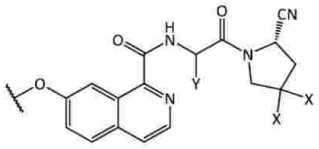
[19]



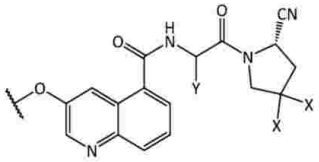
[20]



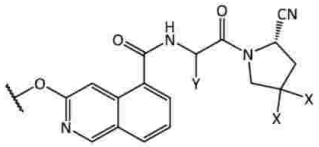
[21]



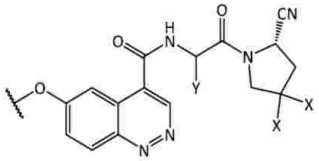
[22]



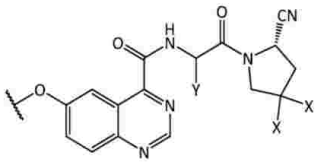
[23]



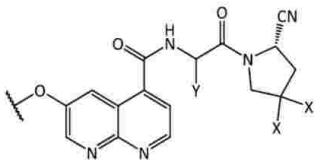
[24]



[25]

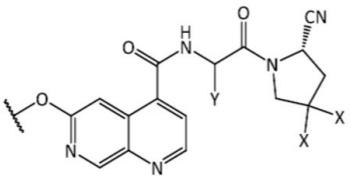


[26]

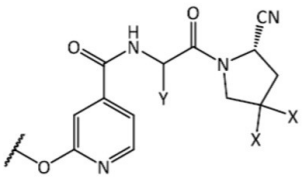


[27]

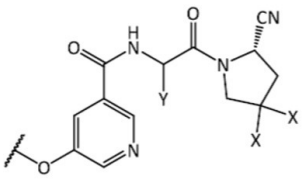
【化９－４】



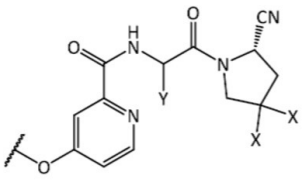
[28]



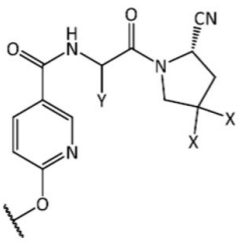
[29]



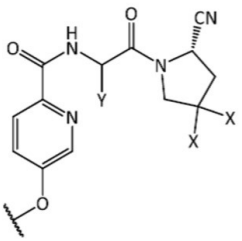
[30]



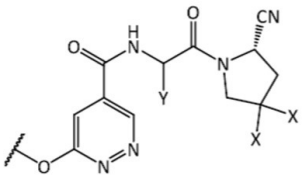
[31]



[32]

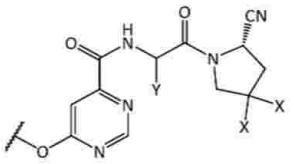


[33]

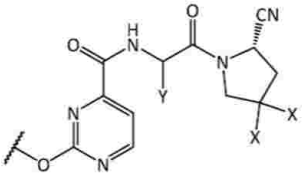


[34]

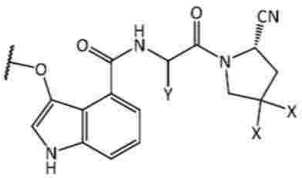
【化９－５】



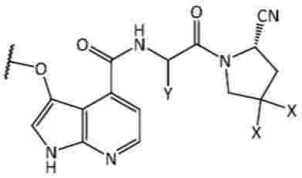
[35]



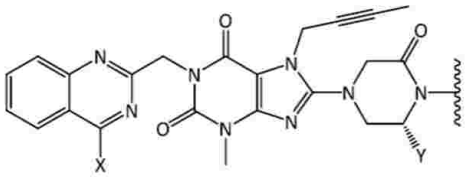
[36]



[37]

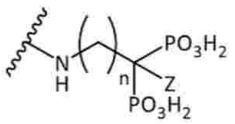


[38]



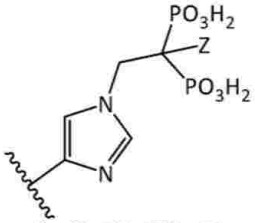
X = CH_3, OCH_3
Y = H, CH_3OH

[39]



n = 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Z = H, OH, NH_2, Cl

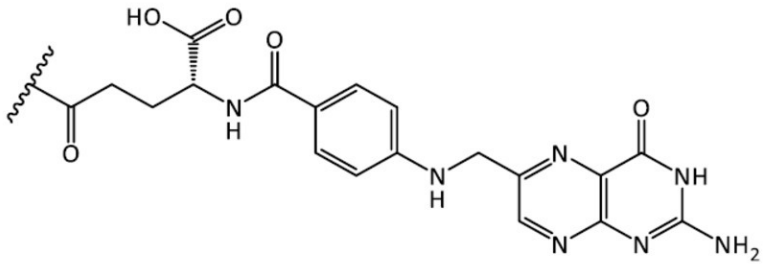
[40]



Z = H, OH, NH_2, Cl

[41]

【化９－６】

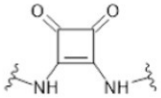


[42]

⦚—Val–Asn–Thr–Ala–Asn–Ser–Thr [43]

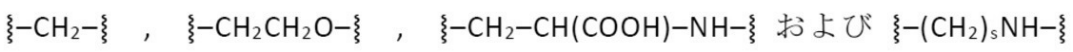
（式中、
・構造［１］～［８］および［４３］はペプチドを示し、
・Ｘ＝ＨまたはＦ
・Ｙ＝Ｈ、CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$または$(CH_2)_nCH_3$であり、ｎ＝１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）；
から選択される；
・ＴＶ１がＴＶ２と同じ（ＴＶ１＝ＴＶ２）である；
・ＴＶ１とＴＶ２が互いに異なる（ＴＶ１≠ＴＶ２）；
・ＴＶ１が構造［１３］を有する；
・ＴＶ１が構造［１４］を有する；
・ＴＶ２が構造［１３］を有する；
・ＴＶ２が構造［１４］を有する；
・ＴＶ１とＴＶ２がそれぞれ構造［１３］を有する；
・ＴＶ１とＴＶ２がそれぞれ構造［１４］を有する；
・ＴＶ１が構造［９］～［１２］のうちの一つを有し、ＴＶ２が構造［１３］または［１４］のうちの一つを有する；
・ＴＶ１が構造［９］～［１２］のうちの一つを有し、ＴＶ２が構造［４０］または［４１］のうちの一つを有する；
・ＴＶ２が構造［９］～［１２］のうちの一つを有し、ＴＶ１が構造［１３］または［１４］のうちの一つを有する；
・ＴＶ２が構造［９］～［１２］のうちの一つを有し、ＴＶ１が構造［４０］または［４１］のうちの一つを有する；
・Ｓ１、Ｓ２、Ｓ３が、独立して、以下の構造：
【化１０】

⦚—$(A)_p$—⦚ ;および

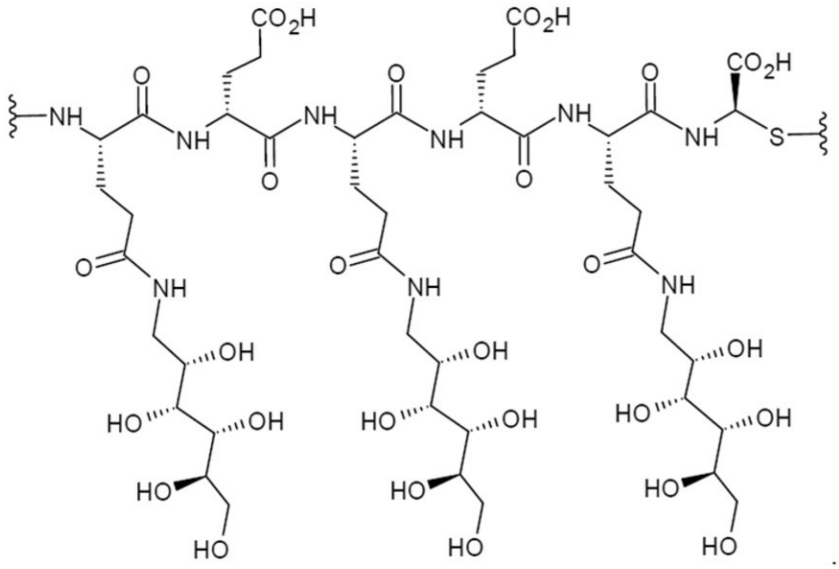
⦚—$(B)_q$–QS–$(C)_r$—⦚ QS =  または  ;

（式中、Ａ、Ｂ、Ｃは、独立して、アミド基、カルボキサミド基、ホスフィネート基、アルキル基、トリアゾール基、チオウレア基、エチレン基、マレイミド基、アミノ酸残基、

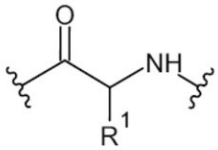
【化１１】



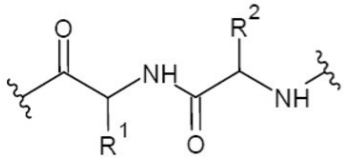
（式中、
ｓは、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０であり；
ｐ、ｑおよびｒは、独立して、｛０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０｝のセットから選択される））
からなる群より選択される；
・Ｓ１、Ｓ２、Ｓ３が、独立して、以下の構造：
【化１２】



を有する；
・Ｓ１、Ｓ２、Ｓ３が、独立して、以下の構造を有するペプチド基：
【化１３】



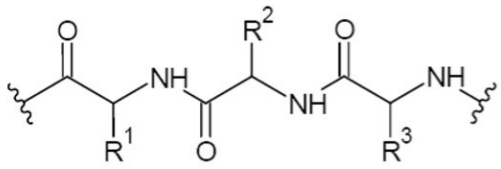
である；
・Ｓ１、Ｓ２、Ｓ３が、独立して、以下の構造を有するジペプチド基：
【化１４】



である；

・Ｓ１、Ｓ２、Ｓ３が、独立して、以下の構造を有するトリペプチド基：

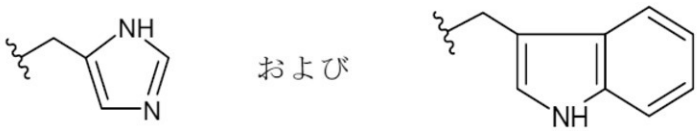
【化１５】



である；

・側鎖Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}が、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｐｈｅ、－ＣＨ$_{2}$－Ｐｈｅ－ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＳＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｓ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－（ＣＨ）（ＯＨ）（ＣＨ$_{3}$）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＮＨ（Ｃ＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、

【化１６】



からなる群より選択される、ペプチドスペーサーＳ１、Ｓ２、Ｓ３である；

・ＭＧが、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{55}Ｃｏ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{66}Ｇａ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{89}Ｚｒ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｎｂ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{135}Ｓｍ、^{140}Ｐｒ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｔｂ、^{160}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{165}Ｅｒ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{225}Ａｃおよび^{232}Ｔｈからなる群からの放射性同位体の複合体化のためのキレート剤である；

・ＭＧが、以下：

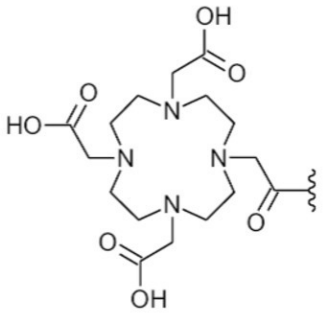
Ｈ$_{4}$ｐｙｐａ、ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸）、ＥＤＴＭＰ（ジエチレントリアミンペンタ（メチレンホスホン酸））、ＤＴＰＡ（ジエチレントリアミンペンタアセテート）およびその誘導体、ＮＯＴＡ（ノナ－１，４，７－トリアミントリアセテート）およびその誘導体（例えば、ＮＯＤＡＧＡ（１，４，７－トリアザシクロノナン，１－グルタル酸，４，７－酢酸））、ＴＲＡＰ（トリアザシクロノナンホスフィン酸）、ＮＯＰＯ（１，４，７－トリアザシクロノナン－１，４－ビス［メチレン（ヒドロキシメチル）ホスフィン酸］－７－［メチレン（２－カルボキシエチル）ホスフィン酸］）、ＤＯＴＡ（ドデカ－１，４，７，１０－テトラアミンテトラアセテート）、ＤＯＴＡＧＡ（２－（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－４，７，１０）ペンタン二酸）および他のＤＯＴＡ誘導体、ＴＲＩＴＡ（トリデカ－１，４，７，１０－テトラアミンテトラアセテート）、ＴＥＴＡ（テトラデカ－１，４，８，１１－テトラアミンテトラアセテート）およびその誘導体、ＰＥＰＡ（ペンタデカ－１，４，７，１０，１３－ペンタアミンペンタアセテート）、ＨＥＨＡ（ヘキサデカ－１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサアミンヘキサアセテート）およびその誘導体、ＨＢＥＤ（Ｎ，Ｎ’－ビス（２－ヒドロキシベンジル）エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－ジアセテート）およびその誘導体（例えば、ＨＢＥＤ－ＣＣ（Ｎ，Ｎ’－ビス［２－ヒドロキシ－５－カルボキシエチル］ベンジル）エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－ジアセテート））、ＤＥＤＰＡおよびその誘導体（例えば、Ｈ$_{2}$ｄｅｄ

ｐａ（１，２－［［６－（カルボキシル）ピリジン－２－イル］メチルアミン］エタン）およびＨ$_4$ｏｃｔａｐａ（１，２－［［６－（カルボキシル）ピリジン－２－イル］メチルアミン］エタン－Ｎ，Ｎ’－ジアセテート））、ＤＦＯ（デフェロキサミン）およびその誘導体、トリスヒドロキシピリジノン（ＴＨＰ）およびその誘導体（例えば、Ｈ$_3$ＴＨＰ－ＡｃおよびＨ$_3$ＴＨＰ－ｍａｌ（ＹＭ１０３））、ＴＥＡＰ（テトラアザシクロデカンホスフィン酸）およびその誘導体、ＡＡＺＴＡ（６－アミノ－６－メチルパーヒドロ－１，４－ジアゼパンＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラアセテート）およびその誘導体（例えば、ＡＡＺＴＡ^5（５－［（６－アミノ）－１，４ジアゼパン］ペンタン酸－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラアセテート））、ＤＡＴＡ^{5m}（５－［［６－（Ｎ－メチル）アミノ］－１，４－ジアセテート－１，４－ジアゼパン］－ペンタン酸－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアセテート）；サルコファジン　ＳＡＲ（１－Ｎ（４－アミノベンジル）－３，６，１０，１３，１６，１９－ヘキサアザビシクロ［６．６．６］エイコサン－１，８－ジアミン）およびその誘導体（例えば、（ＮＨ$_2$）$_2$ＳＡＲ（１，８－ジアミノ－３，６，１０，１３，１６，１９－ヘキサアザビシクロ［６．６．６］エイコサン））、Ｎ４（３－［（２’－アミノエチル）アミノ］－２－［（２’’－アミノエチル）アミノメチル］プロピオン酸）および他のＮ$_4$誘導体、ＰｎＡＯ（６－（４－イソチオシアナトベンジル）－３，３，９，９－テトラメチル－４，８－ジアザウンデカン－２，１０－ジオンジオキシム）および誘導体（例えば、ＢＭＳ１８１３２１（３，３’－（１，４－ブタンジイルジアミノ）－ビス（３－メチル－２－ブタノン）ジオキシム））、ＭＡＧ２（メルカプトアセチルグリシルグリシン）およびその誘導体、ＭＡＧ３（メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン）およびその誘導体（例えば、Ｎ$_3$Ｓ－ａｄｉｐａｔ）、ＭＡＳ３（メルカプトアセチルセリルセリルセリン）およびその誘導体、ＭＡＭＡ（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）およびその誘導体、ＥＣ（エチレンジシステイン）およびその誘導体、ｄｍｓａ（ジメルカプトコハク酸）およびその誘導体、ＤＡＤＴ（ジアミノジチオール）、ＤＡＤＳ（ジアミノジスルフィド）、Ｎ$_2$Ｓ$_2$キレート剤およびその誘導体、アミノチオールおよびその誘導体；上記キレート剤の塩；ヒドラジンニコチンアミド（ＨＹＮＩＣ）およびヒドラジンニコチン酸アミド誘導体

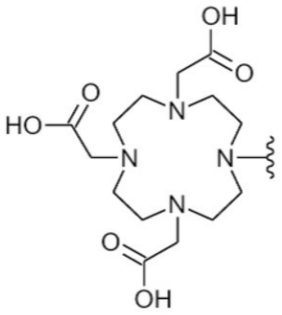
からなる群より選択される、キレート剤である；

・標識化基ＭＧが、以下構造［４４］、［４５］、［４６］および［４７］：

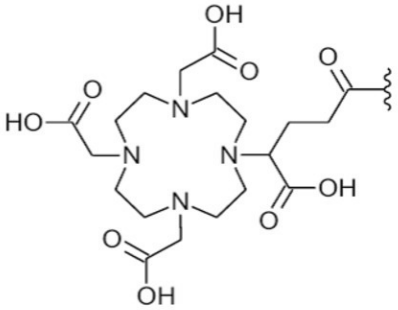
【化１７】



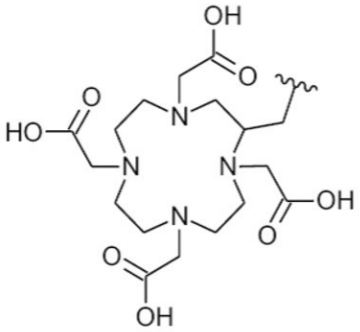
[44]



[45]



[46]

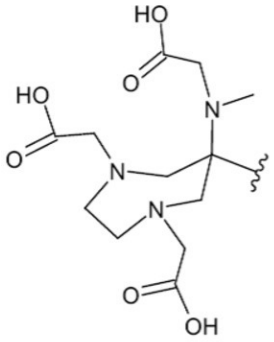


[47]

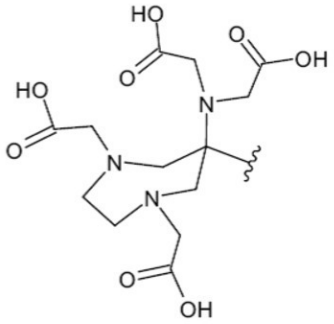
からなる群より選択される構造を有する；

・標識化基ＭＧが、以下構造［４８］、［４９］、［５０］および［５１］：

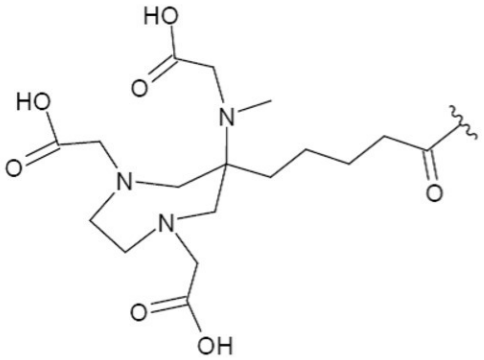
【化１８】



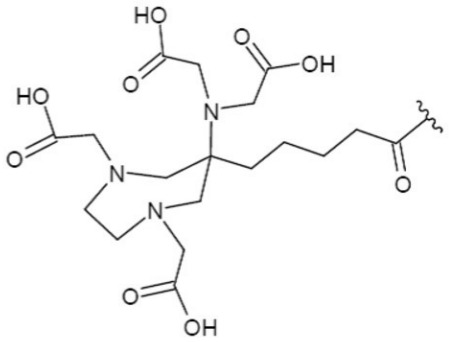
[48]



[49]



[50]



[51]

からなる群より選択される構造を有する；

・ＭＧが、ＤＯＴＡ（ドデカ－１，４，７，１０－テトラアミンテトラアセテート）である；

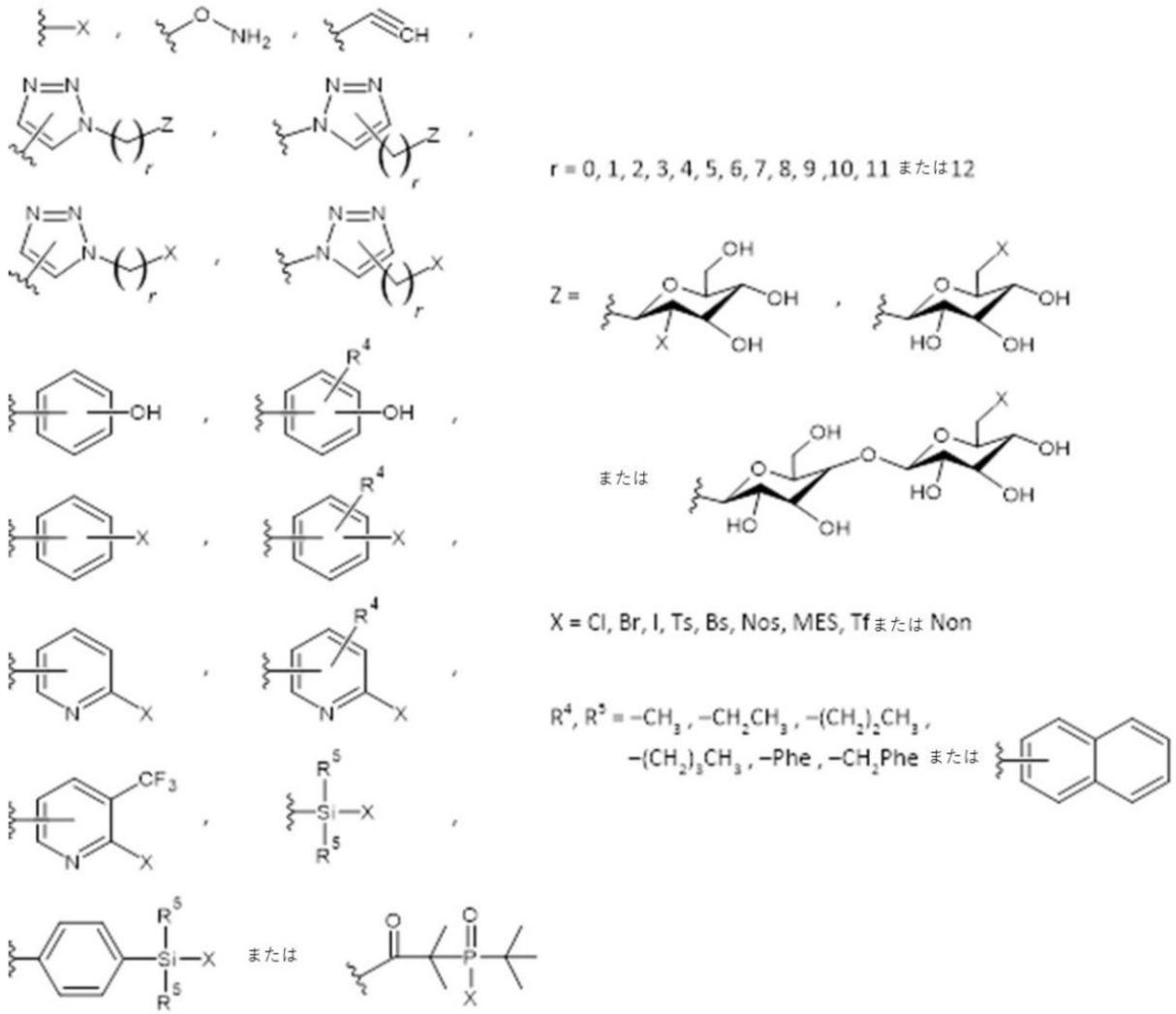
・ＭＧが、ＤＡＴＡ^{5m}（１，４－ビス（カルボキシメチル）－６－［メチルカルボキシメチルアミノ］－６－ペンタン酸－１，４－ジアゼパン）である；

・ＭＧが、ＡＡＺＴＡ（１，４－ビス（カルボキシメチル）－６－［ビス（カルボキシメチル）アミノ］－６－ペンタン酸－１，４－ジアゼパン）である；

・ＭＧが、^{18}Ｆ、^{131}Ｉまたは^{211}Ａｔの共有結合のためのリンカーである；

・ＭＧが、以下：

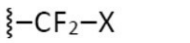
【化１９】



から選択される；

・ＭＧが、１８Ｆ、１３１Ｉまたは２１１Ａｔによる置換のための脱離基Ｘを有する以下：

【化２０】

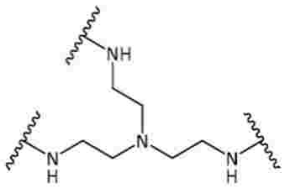


のタイプのリンカーである；

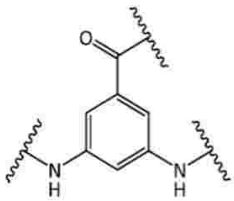
・ＭＧが、臭素（Ｂｒ）、塩素（Ｃｌ）またはヨウ素（Ｉ）、トシル（Ｔｓ）、ブロシレート（Ｂｓ）、ノシレート（Ｎｏｓ）、２－（Ｎ－モルフォリノ）エタンスルホン酸（ＭＥＳ）、トリフレート（Ｔｆ）およびノナフレート（Ｎｏｎ）の基から選択される脱離基Ｘを含む；

・トリスリンカーＴＬが、以下の構造［５２］～［６４］：

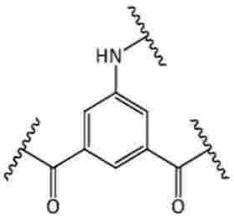
【化２１】



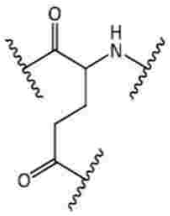
[52]



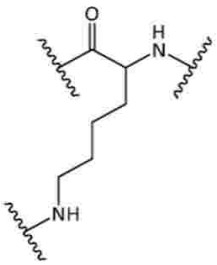
[53]



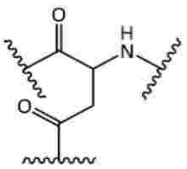
[54]



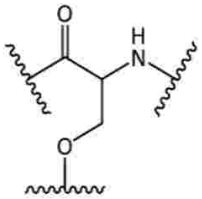
[55]



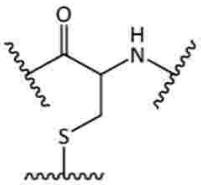
[56]



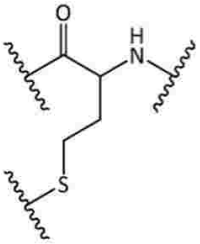
[57]



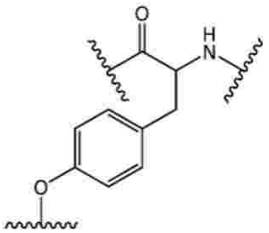
[58]



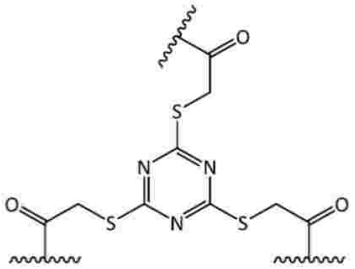
[59]



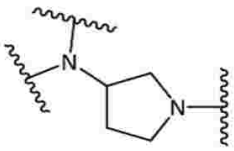
[60]



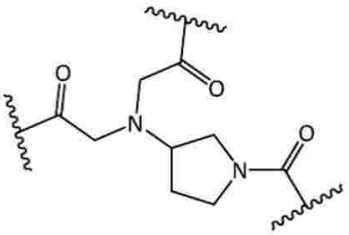
[61]



[62]



[63]

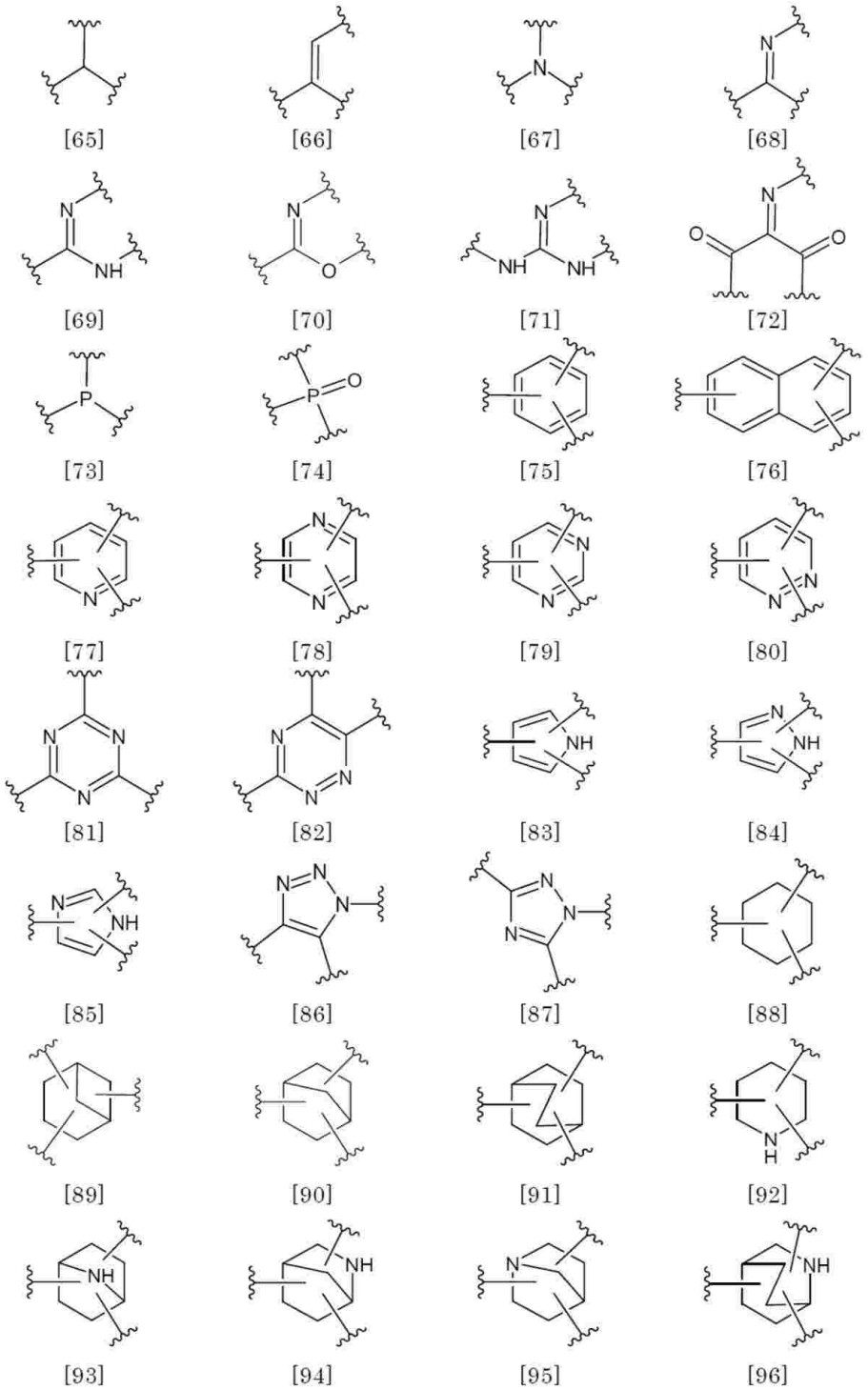


[64]

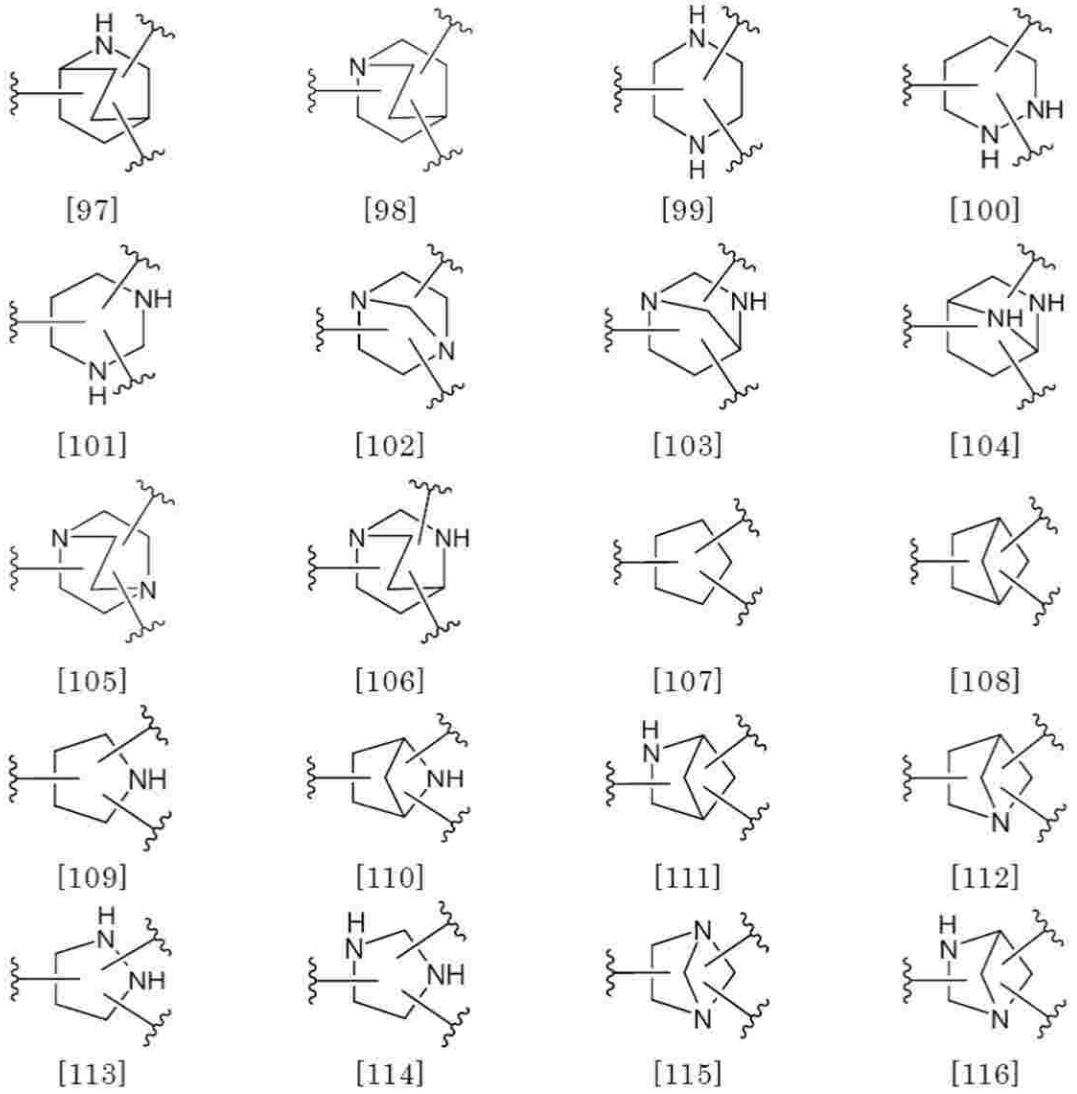
のうちの一つから選択される；

・トリスリンカーＴＬが、以下の構造［６５］～［１１６］：

【化２２－１】


[65]
[66]
[67]
[68]
[69]
[70]
[71]
[72]
[73]
[74]
[75]
[76]
[77]
[78]
[79]
[80]
[81]
[82]
[83]
[84]
[85]
[86]
[87]
[88]
[89]
[90]
[91]
[92]
[93]
[94]
[95]
[96]

【化２２－２】



のうちの一つから選択される）
のうちの一つから選択される。

【００４９】

ペプチドまたは構造式［１］～［８］では、合成アミノ酸について以下の用語を用いている：

Ａｐｈ（Ｈｏｒ）＝４－［２，６－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－４－カルボニルアミノ］－Ｌ－フェニルアラニン

Ｃｐａ＝４－クロロフェニルアラニン

Ｄ－Ａｐｈ（Ｃｂｍ）＝Ｄ－４－アミノカルバモイルフェニルアラニン

Ｐａｌ＝２－、３－または４－ピリジルアラニン

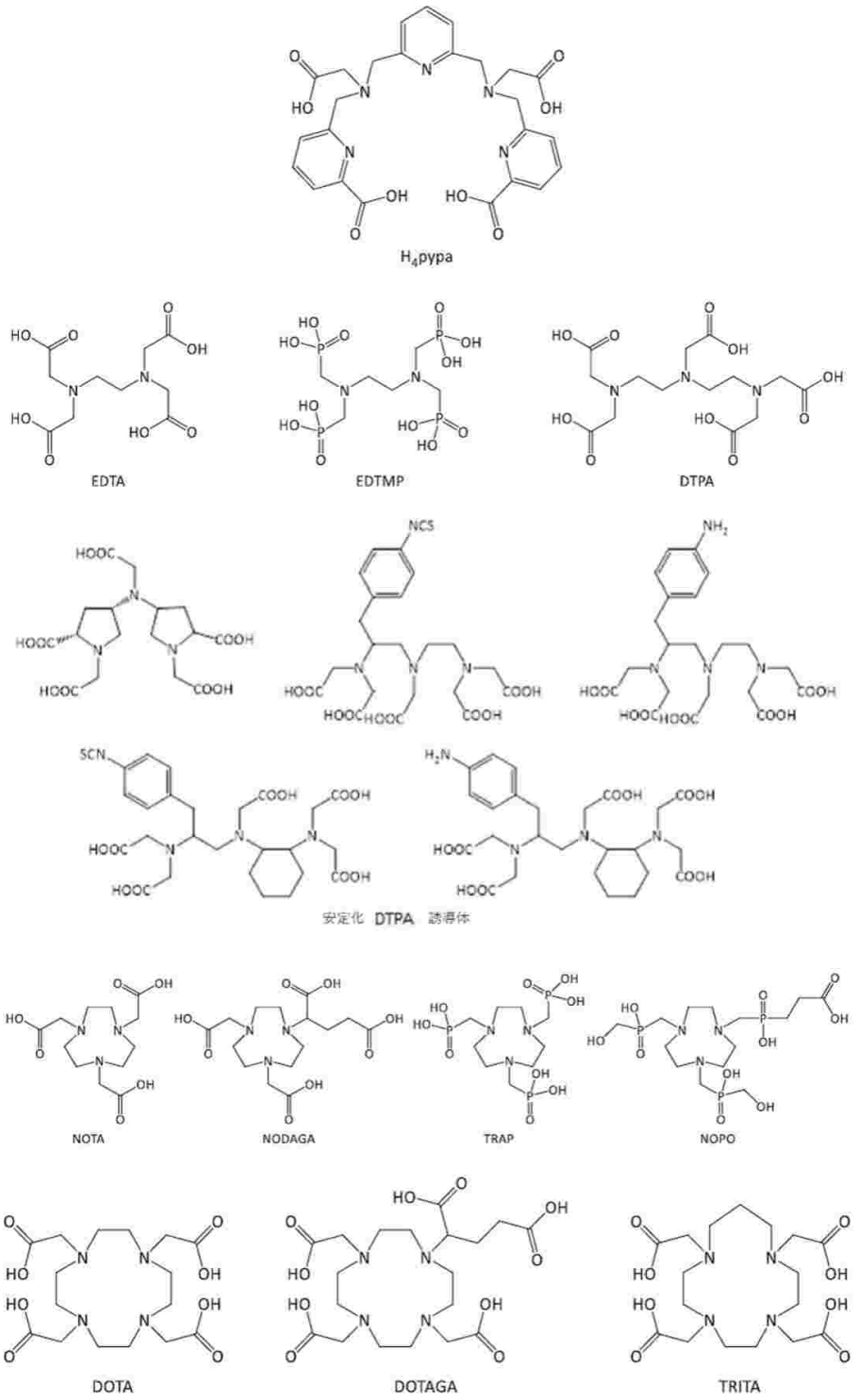
【００５０】

放射性同位元素^{18}Ｆ、^{131}Ｉまたは^{211}Ａｔの共有結合のための標識基ＭＧは、特に、臭素（Ｂｒ）、塩素（Ｃｌ）、ヨウ素（Ｉ）、トシル（－SO_2－C_6H_4－CH_3；「Ｔｓ」と略記）、ブロシレート（－SO_2－C_6H_4－Ｂｒ「Ｂｓ」と略す）、ノシレートまたはニトロベンゼンスルホネート（－OSO_2－C_6H_4－NO_2；「Ｎｏｓ」と略す）、２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸（－SO_3－（CH_2）$_2$－Ｎ（CH_2）$_4$Ｏ；「ＭＥＳ」と略記）、トリフラートまたはトリフルオロメタンスルホニル（－SO_2CF_3「Ｔｆ」と略記）またはノナフラート（－OSO_2－C_4F_9「Ｎｏｎ」と略記）のうちの基から選択される脱離基Ｘを含む。

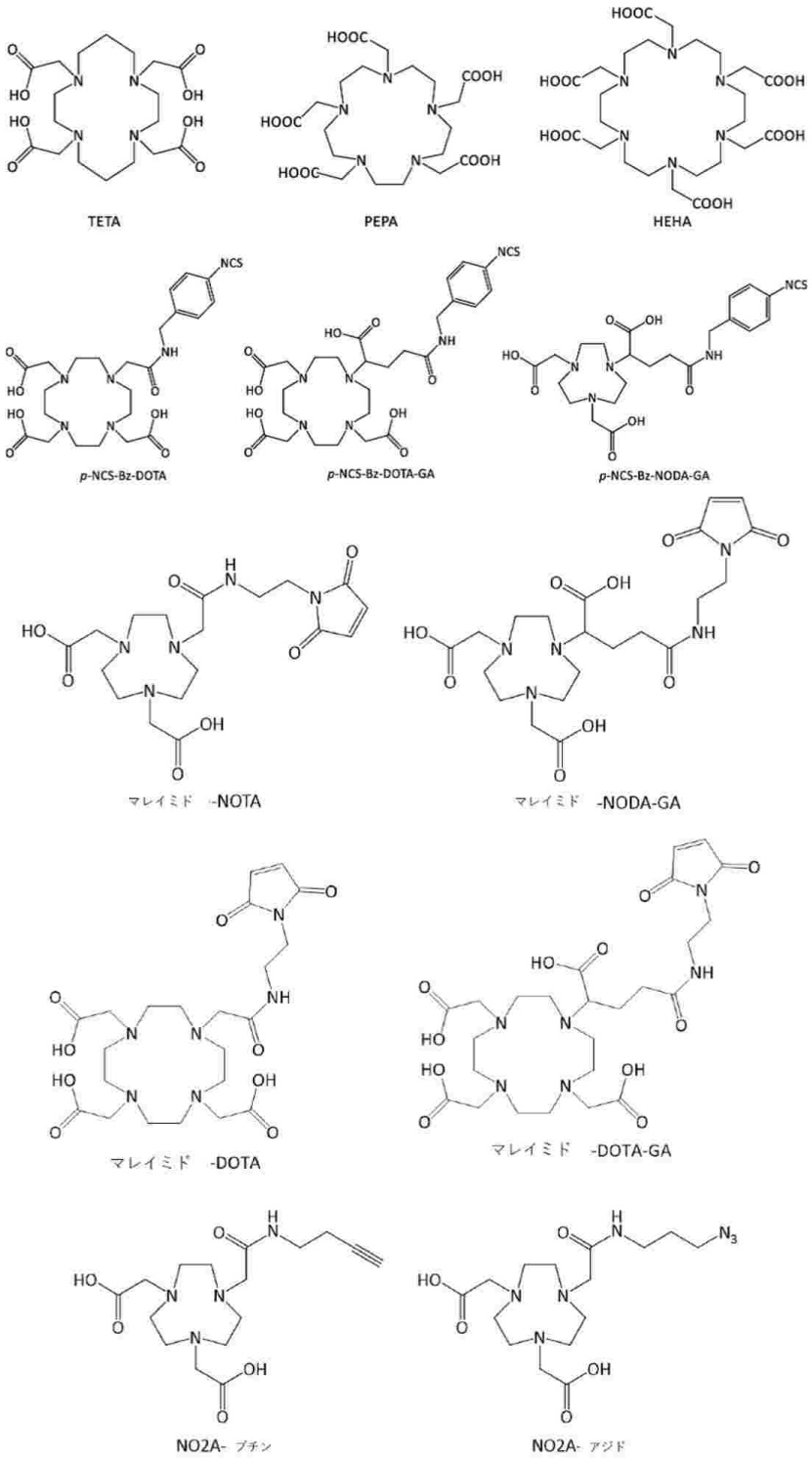
【００５１】
本発明者らは、驚くべきことに、２つの標的化ベクターＴＶ１およびＴＶ２を有する上記の二量体化標識前駆体またはそれから誘導される放射性トレーサーは、１つの標的化ベクターを有する単量体の放射性トレーサーと比較して、同じ全身用量で、非特異的濃縮性（オフターゲット暴露）を有し、腫瘍組織においてはるかに高い濃縮性（ターゲット暴露）を有することを見出した。この有利な特性は、ドッキング確率および／または選択性の上昇に起因すると予測される。
【００５２】
本発明に従って使用される標的化ベクターＴＶ１およびＴＶ２は、特にＰＳＭＡ（前立腺特異的膜抗原）、ＦＡＰ（線維芽細胞活性化タンパク質）およびＦＰＰＳ（ファルネシルピロリン酸合成酵素）のような膜上の腫瘍マーカーに対して高い結合親和性を有する。
【００５３】
本発明のヘテロ二量体化標識前駆体および放射性トレーサーは、種々の腫瘍組織および転移巣に対処するために使用することができる。これは、前立腺癌によって誘発される骨転移の治療に有利である。この目的に特に有用なのは、ＰＳＭＡに対する第１の標的化ベクターＴＶ１（ＰＳＭＡ標的化ベクター）およびＦＰＰＳに対する第２の骨指向性標的化ベクターＴＶ２（ＦＰＰＳ標的化ベクター）を有する標識前駆体または放射性トレーサーである。
【００５４】
本発明の標識前駆体および放射性トレーサーは、同様に腫瘍間質の対処にも適している。例えば、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）の場合、発癌細胞の表面には直接的な対処を可能にする特異的受容体が存在しない。ここでの１つの選択肢は、腫瘍間質の「間接的な」対処である。ＴＮＢＣの場合、腫瘍間質はそれぞれＦＡＰとＰＳＭＡを過剰発現する癌関連線維芽細胞（ＣＡＦ）と修飾内皮細胞（ＥＣ）を含む。したがって、ＰＳＭＡｉ、ＦＡＰｉまたはビスホスホネートベクターを有するホモ二量体化前駆体、および第１のＰＳＭＡ標的化ベクターおよび第２のＦＡＰ標的化ベクターを有するヘテロ二量体化標識前駆体の両方が、ＴＮＢＣの診断および治療に適している。
【００５５】
ＰＳＭＡ陰性の前立腺癌、すなわちＰＳＭＡを過剰発現しない前立腺癌についても状況は同様で、これは前立腺癌の約１０％のケースである。しかし、ＰＳＭＡ陰性の腫瘍や転移巣は、ＦＡＰ標的化ベクターの助けを借りて腫瘍間質に対処することによって診断し、治療することができる。したがって、第１のＰＳＭＡ標的化ベクターと第２のＦＡＰ標的化ベクターを有するヘテロ二量体化標識前駆体は、ＰＳＭＡ陽性およびＰＳＭＡ陰性の前立腺癌の包括的診断および治療に適している。
【００５６】
^{177}Ｌｕや^{225}Ａｃのような放射性同位元素による腫瘍間質へのセラノスティクス対処は、進行に不可欠な腫瘍微小環境に直接ダメージを与え、隣接するがん細胞に「間接的な」放射線障害（放射線誘発傍観者効果、ＲＩＢＥ）を引き起こす。
【００５７】
スペーサーＳ１、Ｓ２、Ｓ３は、標的化ベクターの生化学的機能（標的に対する結合親和性）、標識基の放射化学的機能（放射性同位元素の安定な複合体化または結合）、および血中半減期（親水性）を最適化する立体スペーサーおよび薬物動態調節剤として機能する。スペーサーＳ１、Ｓ２、Ｓ３は、好ましくは、ＰＳＭＡに対する親和性を向上させる構造要素、例えばスクアラミドまたは他の芳香族単位を含む。
【００５８】
トリスリンカーＴＬは、標識基ＭＧと２つの標的化ベクターＴＶ１およびＴＶ２との直交的、立体的および薬物動態学的に最適化されたカップリングのための前提条件を作り出し、１つの標的化ベクターのみを有する確立された単量体の放射性医薬品に類似する。したがって、本発明は、効果的な標識前駆体および高いセラノスティック効力を有する放射性トレーサーの合成を可能にする。

【００５９】
本発明は、上記標識前駆体のうちの一つと、
・^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{55}Ｃｏ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{66}Ｇａ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{89}Ｚｒ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｎｂ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{135}Ｓｍ、^{140}Ｐｒ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｔｂ、^{160}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{165}Ｅｒ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{225}Ａｃおよび^{232}Ｔｈを含む群から選択される、上記標識前駆体と複合体化した放射性同位体；または
・^{18}Ｆ、^{131}Ｉおよび^{211}Ａｔを含む群から選択される上記標識前駆体に共有結合した放射性同位体；
からなる放射性トレーサーを含む。
【００６０】
本発明の適切な実施態様において、上記放射性トレーサーは、
・ＮＯＴＡ（ノナ－１，４，７－トリアミントリアセテート）、ＤＡＴＡ^{5m}（５－［［６－（Ｎ－メチル）アミノ］－１，４－ジアセテート－１，４－ジアゼパン］ペンタン酸－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアセテート）およびＮＯＤＡＧＡ（１，４，７－トリアザシクロノナン，１－グルタル酸，４，７－アセテート）からなる群から選択される標識基ＭＧ；と
・標識前駆体に複合体化された放射性化合物アルミニウム［^{18}Ｆ］フルオリド（すなわち［^{18}Ｆ］ＡｌＦ
を有する上記標識前駆体のうちの一つからなる。
【００６１】
キレート剤の形態である標識基ＭＧの場合、上記レート剤は、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{55}Ｃｏ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{66}Ｇａ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{89}Ｚｒ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｎｂ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{135}Ｓｍ、^{140}Ｐｒ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｔｂ、^{160}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{165}Ｅｒ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{225}Ａｃおよび^{232}Ｔｈから選択される放射性同位体との標識として機能する。
【００６２】
したがって、本発明は、放射性同位体との複合体化によって上記標識前駆体から得られる放射性トレーサーを含み、上記放射性同位体は、^{43}Ｓｃ、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{55}Ｃｏ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{66}Ｇａ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{89}Ｚｒ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｚｒ、^{90}Ｎｂ、^{99m}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{135}Ｓｍ、^{140}Ｐｒ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｔｂ、^{160}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{165}Ｅｒ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{225}Ａｃおよび^{232}Ｔｈを含む群から選択される。
【００６３】
<u>キレート剤</u>
先行技術には、放射性同位元素の複合体化のための多数のキレート剤が開示されている。スキーム７は、本発明に従って使用されるキレート剤の例を示す。
【００６４】

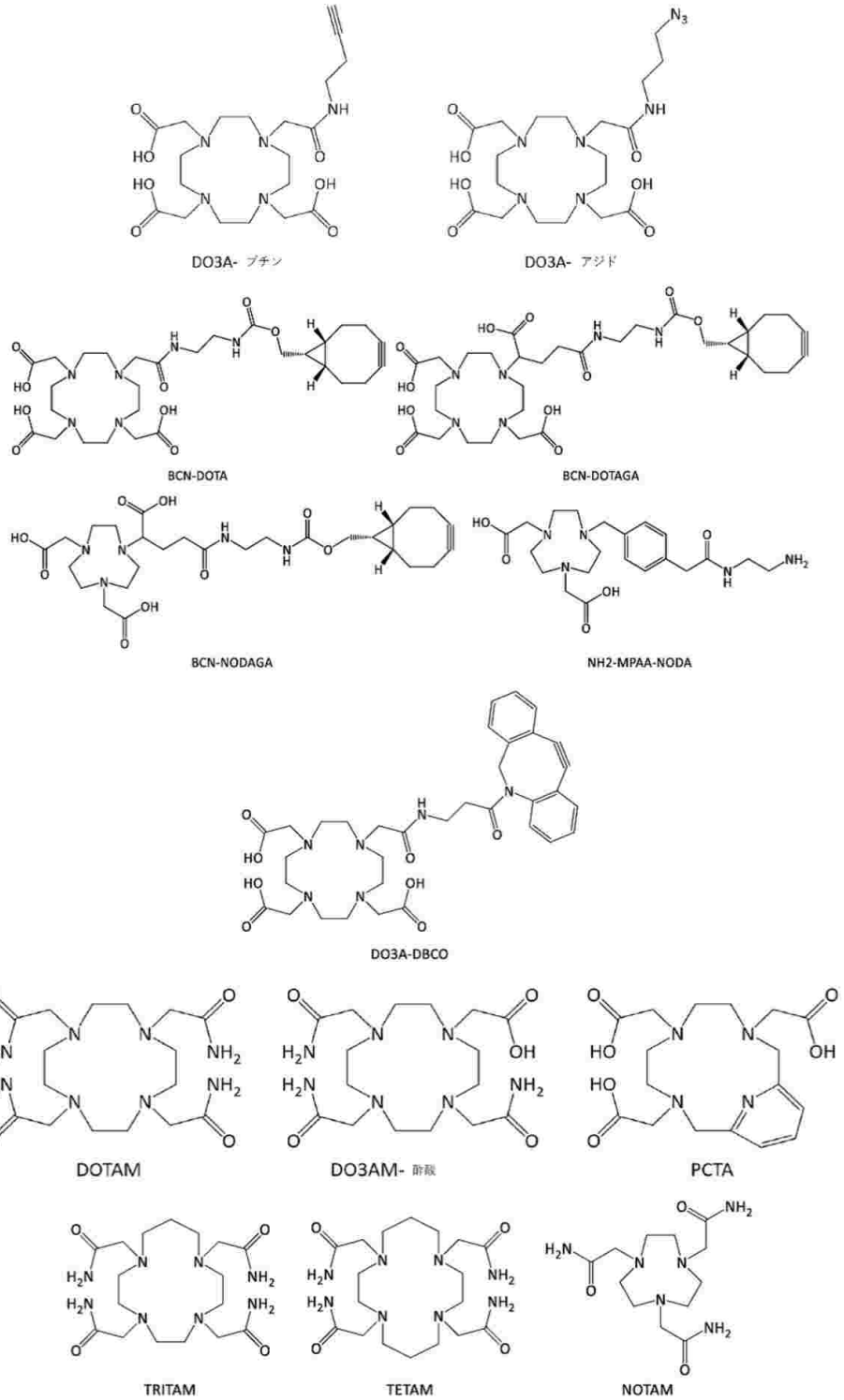
【化２３－１】


H4pypa
EDTA
EDTMP
DTPA
安定化 DTPA 誘導体
NOTA
NODAGA
TRAP
NOPO
DOTA
DOTAGA
TRITA

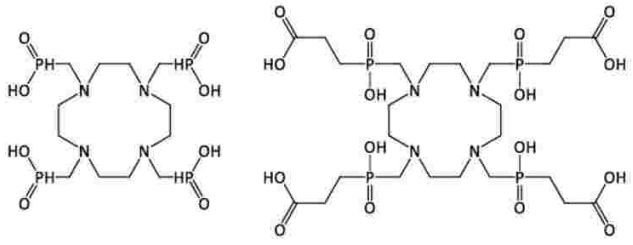
【化２３－２】


TETA
PEPA
HEHA
p-NCS-Bz-DOTA
p-NCS-Bz-DOTA-GA
p-NCS-Bz-NODA-GA
マレイミド -NOTA
マレイミド -NODA-GA
マレイミド -DOTA
マレイミド -DOTA-GA
NO2A- プチン
NO2A- アジド

【化２３－３】

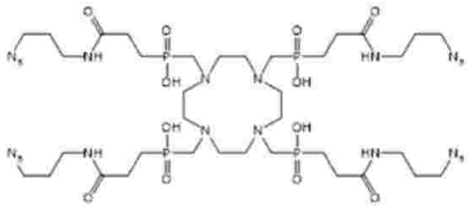

DO3A- プチン
DO3A- アジド
BCN-DOTA
BCN-DOTAGA
BCN-NODAGA
NH2-MPAA-NODA
DO3A-DBCO
DOTAM
DO3AM- 酢酸
PCTA
TRITAM
TETAM
NOTAM

【化２３－４】

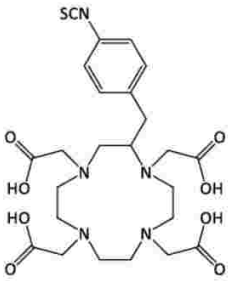


DOTP^{H}

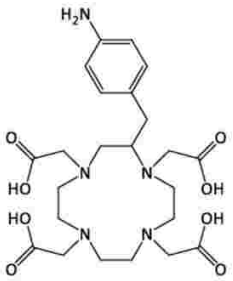
DOTPI



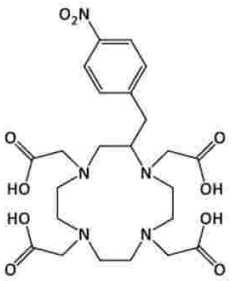
DOTPI(アジド)$_4$



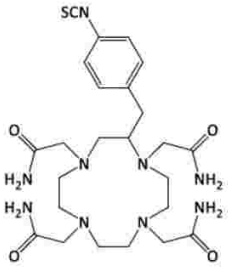
p-NCS-Bn-DOTA



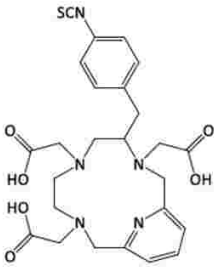
p-NH$_2$-Bn-DOTA



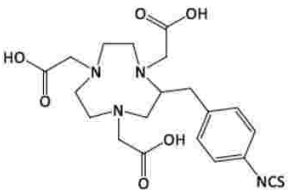
p-NO$_2$-Bn-DOTA



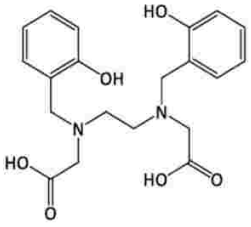
p-NCS-Bn-TCMC



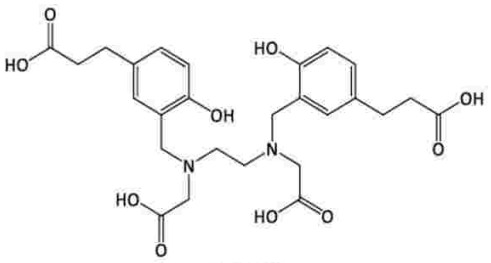
p-NCS-Bn-PCTA



p-NCS-Bn-NOTA

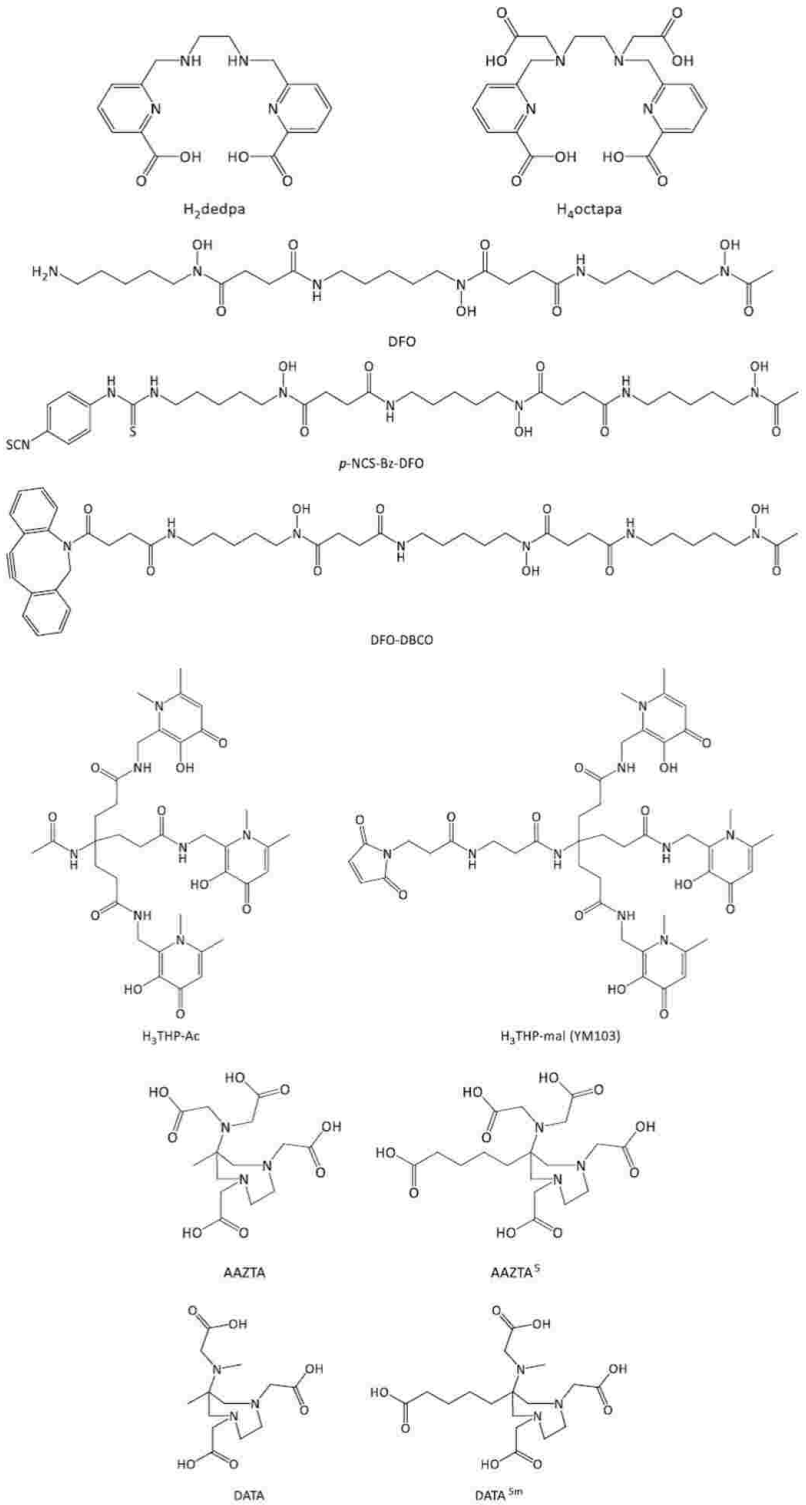


HBED

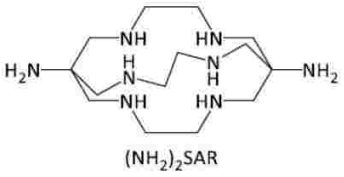


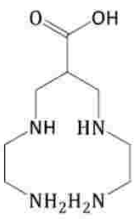
HBED-CC

【化２３－５】

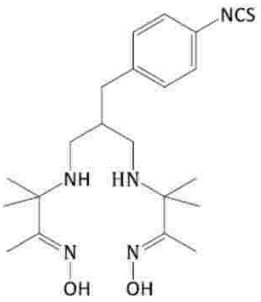

H2dedpa
H4octapa
DFO
p-NCS-Bz-DFO
DFO-DBCO
H3THP-Ac
H3THP-mal (YM103)
AAZTA
AAZTA5
DATA
DATA5m

【化２３－６】

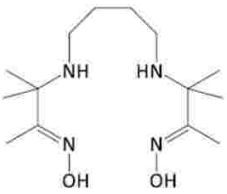




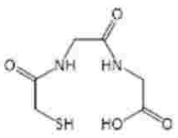
N4



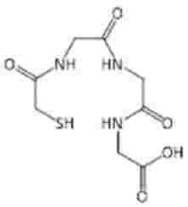
PnAO



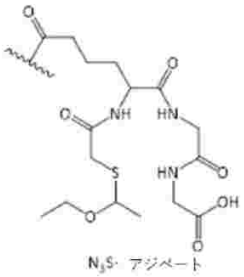
BMS181321



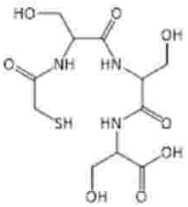
MAG2



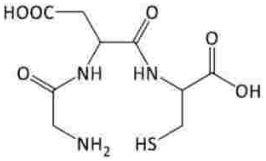
MAG3



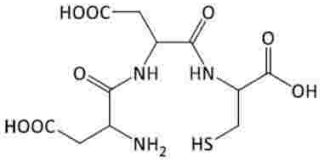
N_3S・アジベート



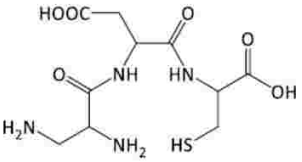
MAS3



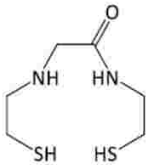
Gly-Asp-Cys



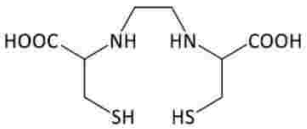
Asp-Asp-Cys



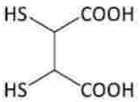
DAP-Asp-Cys



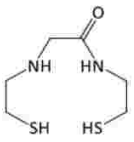
MAMA



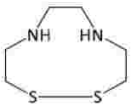
EC



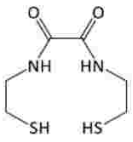
dmsa

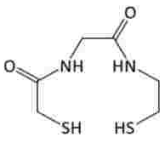


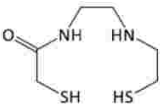
DADT



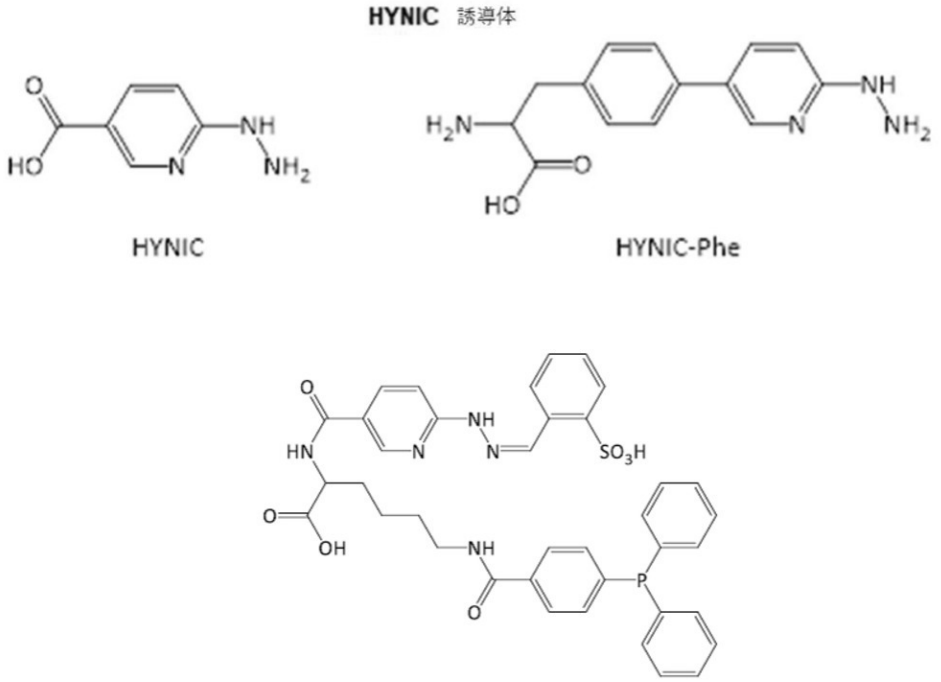
DADS







【化２３－７】



スキーム 7: 本発明に従って使用されるキレート剤

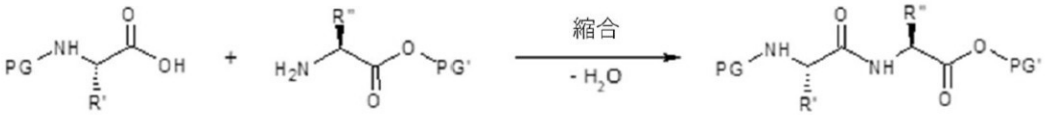
【００６５】

アミドカップリング

本発明において、キレート剤Ｃｈｅｌ、標的化ベクターＴＶ１およびＴＶ２、スペーサーＳ１、Ｓ２、Ｓ３、ならびにトリスリンカーＴＬのような官能基は、好ましくはアミドカップリング反応によって結合される。タンパク質の骨格を形成するアミドカップリングは、医薬化学において最も一般的に用いられる反応である。アミドカップリングの一般的な例をスキーム８に示す。

【００６６】

【化２４】



スキーム 8: アミドカップリング

【００６７】

カルボン酸誘導体やアミン誘導体は実質的に無制限に入手できるため、アミドカップリング戦略は新規化合物の合成に簡単なルートを開く。当業者は、アミドカップリングのための数多くの試薬とプロトコールを知っている。最も一般的に用いられるアミドカップリング戦略は、カルボン酸とアミンの縮合に基づく。この目的のために、カルボン酸は一般に活性化される。活性化の前に、残りの官能基は保護される。この反応は、活性化されたカルボン酸を１つの反応媒体（シングルポット）で直接変換するか、活性化された「トラップされた」カルボン酸を単離し、アミンと反応させる２段階で行われる。

【００６８】

カルボン酸はここでカップリング試薬と反応して反応中間体を形成し、単離することもできるし、アミンと直接反応させることもできる。カルボン酸の活性化には、酸ハロゲン化物（塩化物、フッ化物）、アジド、無水物、カルボジイミドなど、数多くの試薬が利用

できる。さらに、ペンタフルオロフェニルやヒドロキシスクシンイミドエステルのようなエステルが反応中間体として生成することもある。アシルクロリドやアジドから形成される中間体は反応性が高い。しかし、過酷な反応条件と高い反応性は、敏感な基質やアミノ酸に使用する際の障壁となる。したがって、ＤＣＣ（ジシクロヘキシルカルボジイミド）やＤＩＣ（ジイソプロピルカルボジイミド）のようなカルボジイミドを用いるアミドカップリング戦略は、幅広い応用分野を開く。特に固相合成の場合、反応効率を向上させるために添加剤が使用されることが多い。アミニウム塩は非常に効率的なペプチドカップリング試薬で、反応時間が短く、ラセミ化も最小限である。添加剤によっては、例えばＨＯＢｔのように、ラセミ化を完全に避けることも可能である。アミニウム試薬は、ペプチドの遊離アミンとの過剰な反応を防ぐため、カルボン酸に対して等モル量で使用する。ホスホニウム塩はカルボン酸と反応し、一般に２当量の塩基、例えばＤＩＥＡを必要とする。イミニウム試薬に対するホスホニウム塩の大きな利点は、ホスホニウムがアミン成分の遊離アミノ基と反応しないことである。これにより、酸とアミンの等モル比でのカップリングが可能になり、直鎖ペプチドの分子内環化反応や高価なアミン成分の過剰使用を避けることができる。

【００６９】

アミドカップリングの反応戦略や試薬については、総説を参照されたい：

・Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone?; D. G. Brown, J. Bostrooem; J. Med. Chem. 2016, 59, 4443-4458；

・Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup; A. El-Faham, F. Albericio; Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602；

・Rethinking amide bond synthesis; V. R. Pattabiraman, J. W. Bode; Nature, Vol. 480 (2011) 22/29；

Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents; E. Valeur, M. Bradley; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606-631。

【００７０】

本発明に従って使用されるキレート剤のうち多数のもの、例えばＤＯＴＡおよびその誘導体は、１つ以上のカルボキシ基またはアミン基を有する。従って、これらのキレート剤は、従来技術で知られているアミドカップリング戦略の１つを用いて、簡単な方法でスペーサーＳ３に結合させることができる。

【００７１】

以下、本発明の文脈で使用されるいくつかの用語の意味を明らかにする。

【００７２】

セラノスティクス：核医学放射性トレーサーと類似の標的化ベクターを用いた癌の診断と治療。

【００７３】

標識前駆体：第１および第２の標的化ベクター、ならびに放射性同位元素で標識するためのキレート剤または官能基を含む化合物。

【００７４】

放射性トレーサー：核医学診断やセラノスティクスのために放射性同位元素で標識された標識前駆体で、患者の代謝に影響を与えることなく低濃度で使用されるもの。

【００７５】

標的：生物学的標的構造、特に標的ベクターが結合する生体内の（膜結合）受容体、タンパク質、酵素、抗体。

【００７６】

標的化ベクター：生物学的標的（タンパク質、酵素、受容体など）に対するリガンド、アゴニスト、アンタゴニスト、または阻害剤として機能し、その標的に対して高い結合親和性を有する化学基（group）または基（radical）。

【００７７】

トリスリンカー：第１および第２の標的化ベクターと標識基についての第１、第２および第３のスペーサーへの結合のための３つの官能基を有する構造単位。

【００７８】

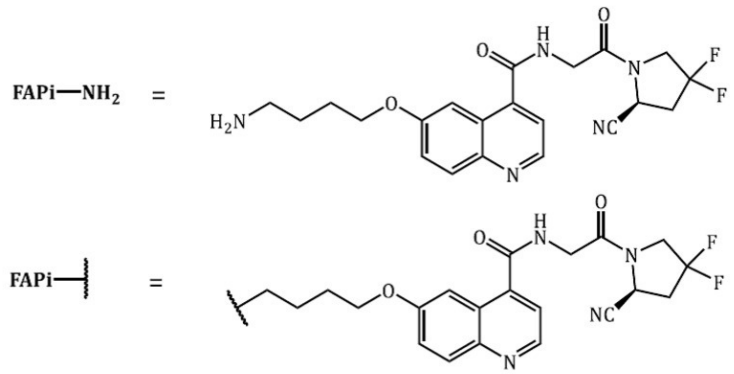
スペーサー：第１および第２の標的化ベクターと標識基をトリスリンカーに結合させ、立体的および／または薬物動態学的モジュレーターとして機能する構造単位、基（gourp）または基（radical）。

【実施例】

【００７９】

化合物（Ｓ）－６－（４－アミノブトキシ）－Ｎ－（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－キノリン－４－カルボキサミドは、以下ＦＡＰｉ－ＮＨ$_2$と略記する。

【化２５】



スキーム 9: FAPi-NH$_2$ =(S)-6-(4-アミノブトキシ)-N-(2-(2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミドの構造.

【００８０】

材料および方法

核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法：

ＮＭＲスペクトルは、重水素化溶媒中で、Bruker社（ドイツ、ラインシュテッテン）の５mm BBFOサンプルヘッド（ｚグラジエント）を備えたAvance II 400（400 MHz）スペクトロメーターで記録した。化学シフトδ（ｐｐｍ）は、テトラメチルシラン標準（＝０．００ｐｐｍ）に対する重水素化溶媒のプロトンシグナルに基づいている。計算された結合定数をヘルツ（Ｈｚ）で報告した。スピン多重度は次のように略記した：ｓ＝シングレット、ｄ＝ダブレット、ｔ＝トリプレット、ｑ＝カルテット、ｍ＝マルチプレットまたはそれらの組み合わせ。スペクトルの解析には、Mestrelab Research社（スペイン、サンティアゴ・デ・コンポステーラ）のMestReNova 14.2.0ソフトウェアを使用した。

【００８１】

ＥＳＩ－ＬＣ／ＭＳ：

ＥＳＩ－ＬＣ／ＭＳ質量スペクトルは、Agilent Zorbax SB-C18 カラム（２１×５０mm、１．８μｍ）とAgilent Technologies製6130Bシングル四重極ＬＣ／ＭＳシステムを組み合わせたAgilent Technologies社製1220 Infinity LCを用い、アセトニトリル（ＡＣＮ）／Ｍｉｌｌｉ－Ｑ（登録商標）水（Ｈ$_2$Ｏ）＋０．０５％ギ酸（ＨＦｏ）の線形勾配、０．５ｍＬ／ｍｉｎの流速で測定した。

【００８２】

ＥＳＩ－ＨＰＬＣ／ＭＳ：

ＨＰＬＣ－ＭＳ測定は、エレクトロスプレーイオン化機能を備えたAgilent Technologies製G6545A Q-ToFと、1260 Infinity II HPLCシステム（Agilent Technol

ogies社）（G7111B 1260クォータナリポンプ、G7129A 1260バイアルサンプラー、G7116Aマルチカラムサーモスタット）を組み合わせて行った。分離は、Agilent Poroshell 120 EC-C8 カラム（２．１×１００mm、２．７μm）を用い、H_2O＋２％ＡＣＮ／ＡＣＮ＋２％H_2O＋０．０５％ＨＦｏ、流速０．１ｍＬ／ｍｉｎで行った。

【００８３】

ＲＰ－ＨＰＬＣ：

セミ分取逆相高圧液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）は、L-7100ポンプ、L-7400 UV検出器（λ＝２５４ｎｍ）、D-7000インターフェース、オートサンプラーを備えたMerck Hitachi社のLaChrom-HPLC（7000シリーズ）を用いて行った。分離はPhenomenex Synergi Max-RP C18カラム（２５０×１０mm、４μm）を用い、ＡＣＮ／H_2O＋０．１％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）の線形勾配、流速５ｍＬ／分で行った。

【００８４】

放射性ＴＬＣ

放射性ＴＬＣは、Raytest社のCR-35 Bio Test-ImagerとAIDAソフトウェアで評価した。

【００８５】

放射性ＨＰＬＣ

分析用放射性ＨＰＬＣは、同一のMerck Hitachi社のLaChrom-HPLC（7000シリーズ）を用いて実施した。分離にはPhenomenex Luna C18カラム（２５０×４．６mm、５μm）を用い、ＡＣＮ／H_2O＋０．１％ＴＦＡの線形勾配、流速１ｍＬ／ｍｉｎで行った。放射性ＨＰＬＣには、Elysia Raytest社のRamona放射線検出器が追加装備されており、^{68}Ｇａ測定用のエネルギーウィンドウは１００～１２００ｋｅＶ、^{177}Ｌｕ測定用のエネルギーウィンドウは１００～２５０ｋｅＶに設定されている。

【００８６】

安定性の測定

ヒト血清（ＨＳ）およびリン酸緩衝塩溶液（ＰＢＳ）中におけるそれぞれの標識化合物の安定性を、０．５ｍＬのＨＳまたはＰＢＳ中の約１０ＭＢｑの標識溶液を、３７℃で約２半減期インキュベートすることにより調べた（各ケースともｎ＝３）（^{68}Ｇａ：２時間、^{177}Ｌｕ：１４日）。

【００８７】

ｌｏｇＤの測定（親油性の測定）：

各標識化合物のｌｏｇＤ値は、標識溶液を毎回約１０ＭＢｑずつ４倍希釈し、ＰＢＳで７００μＬに希釈して測定した。これに１－オクタノール７００μＬを毎回加え、混合液を２分間激しく振とうした後、１分間遠心分離した。有機相と水相を分離し、それぞれ４００μＬを単離した。３μＬ（ＰＢＳ）と６μＬ（１－オクタノール）のサンプルをＴＬＣプレートに滴下した。活性体のほとんどは水相にあった。続いてこれを７００μＬに希釈し、１－オクタノールでさらに２回抽出した後、再びＴＬＣプレートに滴下した。ＴＬＣを約５分間露光し、各スポットの積分値（オクタノール相：ＩＯ、ＰＢＳ水相：ＩＷ）を求めた。式（１）によるｌｏｇＤ値の計算では、ＶＯ＝６μＬとＶＷ＝３μＬの体積の違いを考慮した：

【数１】

$$\log D = \log\left(\frac{I_O}{2 \cdot I_W}\right) \qquad \text{式（1）}$$

【００８８】

評価にあたっては、４バッチの２回目と３回目の抽出の値を平均した。

【００８９】

Ｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイ

ｒｈＦＡＰ（線維芽細胞活性化タンパク質）、ＰＲＥＰ（プロリルエンドペプチダーゼ）、ＤＰＰ４（ジペプチジルペプチダーゼＩＶ）、ＤＰＰ８（ジペプチジルペプチダーゼＶＩＩＩ）、ＤＰＰ９（ジペプチジルペプチダーゼＩＸ）酵素は、ｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイで使用する前に発現させ、その後精製した。

【００９０】

IC_{50}測定はInfinite 200装置（Tecan Group社）で行い、Magellanソフトウェアで評価した。

【００９１】

データはGraFit 7により、以下の式に従って非線形フィットを用いて評価した：

【数２】

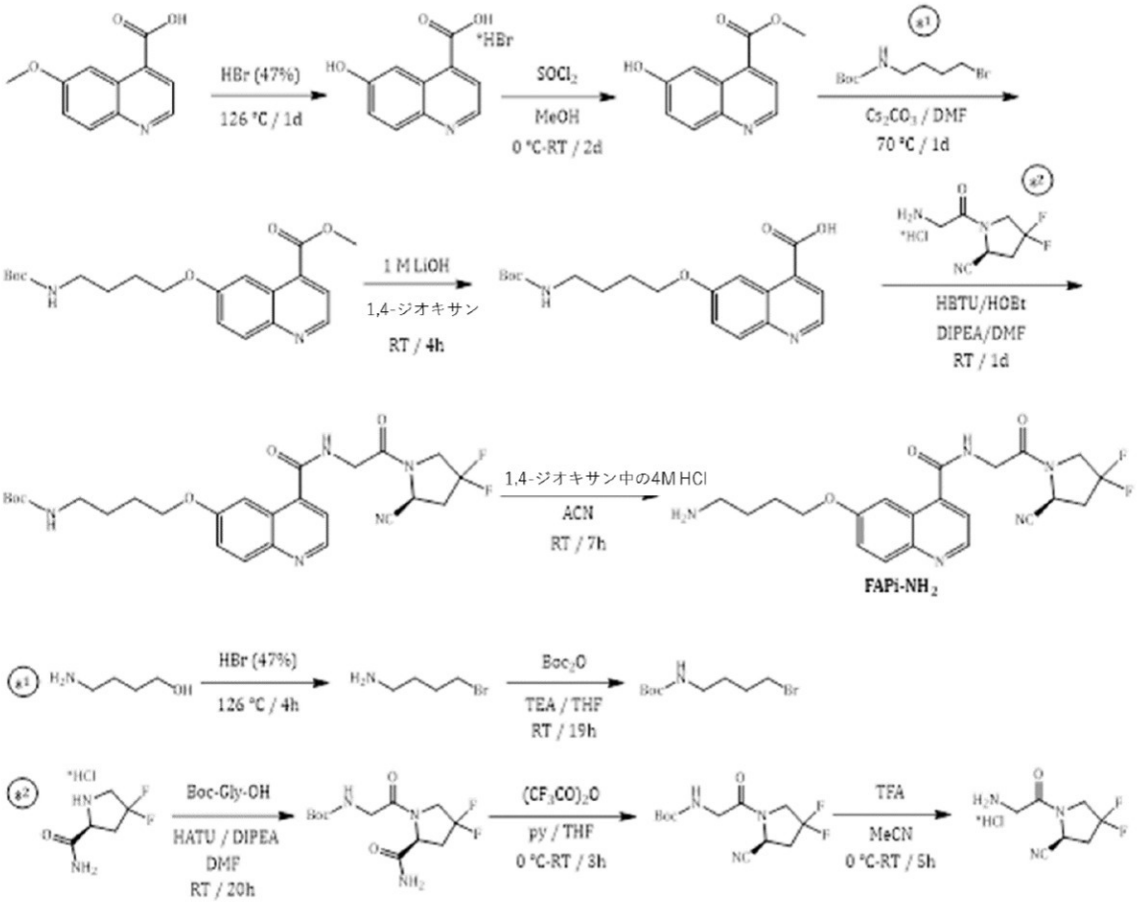
$$y = \frac{\text{範囲}}{1+\left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^{s}} \qquad \text{式（2）}$$

（式中、ｙは、非阻害サンプルと比較した残存酵素活性であり、ｘは、アッセイで使用した最終阻害剤濃度であり、ｓは、勾配係数であり、IC_{50}は、平均阻害濃度である）

【００９２】

実施例１：$FAPi-NH_2$

【化２６】



スキーム 10: $FAPi-NH_2$の合成

【００９３】

スキーム１０は$FAPi-NH_2$の合成を示す。

【００９４】

４－ブロモエチルアミン

４－アミノブタノール（５．３９ｇ，６０．４７ｍｍｏｌ，１．００当量）に４７％臭化水素酸７０ｍＬを徐々に加え、混合物を還流下で４時間加熱した。無色の固体（１３．５２１ｇ，５８．０４ｍｍｏｌ，９６％）を得た。これをさらに精製することなく、次の合成工程で直接使用した。

MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 152.0 (100, $[M+H]^+$), 154.0 (98, $[M+H]^+$), $C_4H_{10}BrN$について計算: 151.00[M].

^{1}HNMR (400MHz, MeOD): δ [ppm] = 3.51 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.00-1.78 (m, 4H).

【００９５】

ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモブチル）カルバマート

４－ブロモブチルアミン（７．０１ｇ，３０．０９ｍｍｏｌ，１．０当量）をジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（Boc_2O，７．３４ｇ，３３．６３ｍｍｏｌ，１．１２当量）とともにアルゴン雰囲気下、乾燥ＴＨＦ（３４ｍＬ）中に溶解した。その後、ＴＥＡ（４．６ｍＬ，３６．１２ｍｍｏｌ，１．２当量）を加えた。溶液が再び透明になるまで、形成された懸濁液にＭｅＯＨ（３６ｍＬ）を添加し、次いで、それをＲＴで１９時間撹拌した。水溶液をEt_2O（５×８０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を少量の$NaHCO_3$およびブラインで各１回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー（ＣＨ／ＥＡ ５：１）により、無色の固体（５．０８ｇ，２０．１５ｍｍｏｌ，６６％）を得た。

MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 196.0 (100, $[M-tBu]^+$), 198.0 (100, $[M-tBu]^+$), $C_9H_{18}BrNO_2$について計算: 251.05[M].

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.36-3.21 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

【００９６】

Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－$CONH_2$（ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（２－（２－カルバモイル－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバマート）

Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（１．３８ｇ、７．８８ｍｍｏｌ、１．０５当量）およびＨＢＴＵ（３．１２ｇ、８．２０ｍｍｏｌ、１．１当量）を、アルゴン下、乾燥ＤＣＭ（８ｍＬ）およびＤＭＦ（８ｍＬ）に溶解した。その後、ＤＩＰＥＡ（１．５３ｍＬ，８．９７ｍｍｏｌ，１．２当量）を加え、混合物をＲＴで１時間撹拌した。さらなる反応容器で、４，４－ジフルオロ－Ｌ－プロリンアミド塩酸塩を乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）およびＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（２．５４ｍＬ，１４．９０ｍｍｏｌ，２．０当量）を同様に加えた。析出した固体を濾別し、沈殿を完了させるために母液を一晩冷却した。２つの沈殿物を合わせた。無色の固体（１．９７ｇ，６．４１ｍｍｏｌ，８６％）を得た。

MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 207.8 (62, $[M-Boc+H]^+$), 251.8 (100, $[M-^tBu+H]^+$), 307.9 (39, $[M+H]^+$), 329.9 (24, $[M+Na]^+$), $C_{12}H_{19}F_2N_3O_4$について計算: 307.13 $[M]^+$.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.40 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.87 (dt, J=10.4, 5.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 4.15 - 3.85 (m, 2H), 3.86 - 3.63 (m, 2H), 2.81-2.27 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

【００９７】

Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－ＣＮ（ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバマート）

Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－$CONH_2$（１．９７ｇ、６．４１ｍｍｏｌ、１．０当量）をアルゴン下で乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。ピリジン（４．１ｍＬ，５１．３ｍｍｏｌ，８．０当量）を加えた。さらなる反応容器で、ＴＦＡＡ（２．７ｍＬ，１９．２ｍｍｏｌ，３．０当量）をアルゴン下で乾燥ＤＣＭ（３５ｍＬ）に溶解し、反応溶液にゆっくりと滴下した。その後、１Ｍ塩酸（８０ｍＬ）を加え、水溶液をＤＣＭ（５×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を少量のNa_2CO_3およびブラインで

各１回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、生成物をカラムクロマトグラフィー（ＣＨ／ＥＡ＝３：２）で精製した。無色の固体（１．４９ｇ，４．８１ｍｍｏｌ，８１％）を得た。
MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 190.0 (31, $[M-Boc+H]^+$), 233.9 (100, $[M-^tBu+H]^+$), $C_{12}H_{17}F_2N_2O_3$について計算: 289.12 $[M]^+$.
^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5.34 (s, 1H), 4.97 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04 - 3.78 (m, 4H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

【００９８】

Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－ＣＮ（（Ｓ）－４，４－ジフルオログリシルピロリジン－２－カルボニトリル）

Ｂｏｃ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－ＣＮ（１．１５ｇ、３．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）をアルゴン下で乾燥ＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２ｍＬ）をゆっくりと滴下した。混合物をＲＴで５時間撹拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をＭｅＯＨ（５×２５ｍＬ）と共蒸留した。黄色がかったオイルを得、これをさらに精製することなく次の段階で使用した。
MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 189.9 (100, $[M+H]^+$), 231.0 (20, $[M+ACN+H]^+$), CH $C_7H_9F_2N_3O$について計算: 189.07 $[M]^+$.
^{1}HNMR (400MHz, MeOD): δ [ppm] = 8.25 (s, 2H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 4.15 - 3.91 (m, 4H), 3.00 - 2.81 (m, 2H).

【００９９】

６－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸臭化水素酸塩

６－メトキシキノリン－４－カルボン酸（２．４６ｇ，１２．１ｍｍｏｌ，１．０当量）を４７％ＨＢｒ（２８．１８ｍＬ，２４２．４２ｍｍｏｌ，２０当量）に溶解し、還流下で１日間加熱した。ＲＴまで冷却した後、臭化水素酸を減圧下で一部除去し、沈殿物を濾過し、最初に冷ＥＡ（２０ｍＬ）で、次に少量の冷ＥＡ／ＭｅＯＨ（９０：１０）で洗浄した。黄色の固体（３．２５ｇ，１２．１ｍｍｏｌ，１００％）を得た。
MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 190.0 (100, $[M+H]^+$), 191.0 (12, $[M+H]^+$), $C_{10}H_8BrNO_3$について計算: 189.04[M].
^{1}HNMR (400MHz, MeOD): δ [ppm] = 9.04 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=9.3, 2.6 Hz, 1H).

【０１００】

６－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸メチルエステル

まず、乾燥ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）をアルゴン下で０℃に冷却し、$SOCl_2$（４．４３ｍＬ，６１．０９ｍｍｏｌ，５．０当量）を滴下した。６－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸臭化水素酸塩を乾燥ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、同様にアルゴン下で０℃に冷却した。その後、$SOCl_2$－ＭｅＯＨ溶液を滴下した。$SOCl_2$（２．９１ｇ，２４．４４ｍｍｏｌ，２当量）とＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を０℃で再び合わせ、反応混合物に滴下した。溶液を還流下でさらに２４時間加熱した。上記のステップをもう一度繰り返し、還流下でさらに４時間加熱した後、溶媒を減圧下で除去した。黄色の固体を得、これをさらに精製することなく次の段階で使用した。
MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 204.0 (100, $[M+H]^+$), 205.1 (12, $[M+H]^+$), $C_{11}H_9NO_3$について計算: 203.06[M].
^{1}HNMR (400MHz, MeOD): δ [ppm] = 9.02 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.38 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.17 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.3, 2.6Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).

【０１０１】

Ｂｏｃ－Ｑｕｉｎｏ－ＣＯＯＭｅ（６－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブトキシ）キノリン－４－カルボン酸メチルエステル）

アルゴン雰囲気下、６－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸メチルエステル（２．４

８ｇ，１２．１ｍｍｏｌ，１．０当量）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４．３７ｇ，１３．４ｍｍｏｌ，１．２５当量）を乾燥ＤＭＦ（５５ｍＬ）に懸濁した。反応溶液を７０℃に加熱した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモブチル）カルバマート（３．７６ｇ，１４．９１ｍｍｏｌ，１．２２当量）を乾燥ＤＭＦ（８０ｍＬ）に溶解し、高温の反応混合物に滴下した。反応を確認した後、ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモブチル）カルバマート（１．２３ｇ，４．８８ｍｍｏｌ，０．４当量）を再び乾燥ＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解し、反応混合物に加えた。混合物を７０℃で一晩撹拌した。さらに（３０８ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ，０．１当量）を加え、７０℃で３時間後、溶媒を減圧下で留去し、残渣を希ＨＢｒ（１５０ｍＬ，ｐＨ＝２．６）に溶解した。混合物をＥＡ（５×８０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、カラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ，１００：１）を介して粗生成物を淡黄色の固体（２．６８ｇ，７．１７ｍｍｏｌ，５９％）として得た。

MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 375.2 (100, $[M+H]^+$), 376.2 (23, $[M+H]^+$), $C_{20}H_{26}N_2O_5$について計算: 374.18[M].

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.84 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=16.7, 2.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 1H), 4.15 (t, J=6.21 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.27-3.16 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

【０１０２】

<u>Ｂｏｃ－Ｑｕｉｎｏ－ＣＯＯＨ（６－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブトキシ）キノリン－４－カルボン酸）</u>

Ｂｏｃ－Ｑｕｉｎｏ－ＣＯＯＭｅ（３．３４ｇ、８．９２ｍｍｏｌ、１．０当量）を１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）に溶解した。その後、１Ｍ ＬｉＯＨ（１７．８ｍＬ，１７．８４ｍｍｏｌ，２．０当量）を加え、混合物をＲＴで４時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した後、１Ｍ ＨＣｌを用いてｐＨを３．５に設定した。水溶液をＥＡ（８×８０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。淡黄色の固体（１．８２ｇ，５．０５ｍｍｏｌ，５７％）を得た。

MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 261.1 (20, $[M-Boc+H]^+$), 361.2 (100, $[M+H]^+$), 362.2 (22, $[M+H]^+$), $C_{19}H_{24}N_2O_5$について計算: 360.17[M].

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.86 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=9.2Hz, 2.8Hz, 1H), 6.87 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.00 (q, J = 6.6Hz, 2H), 1.78 (q, J = 11.8, 6.5Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

【０１０３】

<u>ＦＡＰｉ－ＮＨＢｏｃ（ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）カルバマート）</u>

アルゴン雰囲気下、Ｂｏｃ－Ｑｕｉｎｏ－ＣＯＯＨ（１．６４ｇ，４．５５ｍｍｏｌ，１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（０．９３ｍＬ，５．４６ｍｍｏｌ，１．２当量）を乾燥ＤＭＦ（１６ｍＬ）に溶解した。その後、ＨＯＢｔ（０．６８ｇ，５．０１ｍｍｏｌ，１．１当量）およびＨＢＴＵ（１．９０ｇ，５．０１ｍｍｏｌ，１．１当量）を添加し、反応混合物をＲＴで１時間撹拌した。その後、（乾燥ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（１．９３ｍＬ，１１．３８ｍｍｏｌ，２．５当量）とともにそこに加えたように）Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－ＣＮを加え、反応混合物全体をＲＴでさらに１日間撹拌した。その後、溶媒を真空中で除去し、残渣をＥＡに溶解した。有機相を１Ｍクエン酸、飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。その後、水相をＥＡ（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、カラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ，１００：３）を介して生成物を無色の固体（１．７４ｇ

，３．２７ｍｍｏｌ，７２％）として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ-ポジティブ）：ｍ/ｚ（％）＝４３２.０（３３，[Ｍ-Ｂｏｃ+Ｈ]$^{+}$），４７６.１（４６，[Ｍ-^{t}Ｂｕ+Ｈ]$^{+}$），５３２.４（１００，[Ｍ+Ｈ]$^{+}$），$C_{26}H_{31}F_2N_5O_5$について計算：５３１.２３［Ｍ］$^{+}$．
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）：δ［ｐｐｍ］＝８.７４（ｄ，Ｊ＝４.４　Ｈｚ，１Ｈ），７.９６（ｄ，Ｊ＝９.３　Ｈｚ，１Ｈ），７.９３－７.８８（ｍ，１Ｈ），７.５６（ｄ，Ｊ＝４.４　Ｈｚ，１Ｈ），７.４６（ｄｄ，Ｊ＝９.３，２.７　Ｈｚ，１Ｈ），５.１５（ｄｄ，Ｊ＝９.４，３.１　Ｈｚ，１Ｈ），４.３９－３.９８（ｍ，８Ｈ），３.１９－３.０９（ｍ，２Ｈ），３.０２－２.７０（ｍ，２Ｈ），１.９４－１.８３（ｍ，２Ｈ），１.７６－１.６５（ｍ，２Ｈ），１.４３（ｓ，９Ｈ）．

【０１０４】

ＦＡＰｉ－ＮＨ$_2$（（Ｓ）－６－（４－アミノブトキシ）－Ｎ－（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド）

ＦＡＰｉ－ＮＨＢｏｃ（５３１．６ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ，１．０当量）を乾燥アセトニトリル（１０ｍＬ）に０℃、アルゴン下で溶解した。それを１，４－ジオキサン中の４ＭＨＣｌ（５．０ｍＬ，５．０ｍｍｏｌ，５．０当量）に溶解し、ゆっくりとＲＴまで温めた。３時間後、１，４－ジオキサン中の４Ｍ塩酸（２．５ｍＬ，２．５ｍｍｏｌ，２．５当量）をもう一度加え、ＲＴでさらに４時間後、混合物をさらにアセトニトリル（３０ｍＬ）で希釈し、真空中で完全に濃縮した。無色の固体（４６７ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ，１００％）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ-ポジティブ）：ｍ/ｚ（％）＝２１６.７（１００，[Ｍ+Ｈ]$^{2+}$），２３７.２（２７，[Ｍ+ＡＣＮ+Ｈ]$^{2+}$），４３２.１（２２，[Ｍ+Ｈ]$^{+}$），$C_{21}H_{23}O_5F_2N_5O_3$について計算：４３１.１８［Ｍ］$^{+}$．
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）：δ［ｐｐｍ］＝９.１０（ｄ，Ｊ＝５.５　Ｈｚ，１Ｈ），８.３２（ｄ，Ｊ＝２.７　Ｈｚ，１Ｈ），８.２４（ｄ，Ｊ＝９.３　Ｈｚ，１Ｈ），８.０８（ｄ，Ｊ＝５.５　Ｈｚ，１Ｈ），７.８６（ｄｄ，Ｊ＝９.４，２.６　Ｈｚ，１Ｈ），５.１５（ｄｄ，Ｊ＝９.４，３.１　Ｈｚ，１Ｈ），４.４８－４.３３（ｍ，４Ｈ），４.３２－４.０７（ｍ，２Ｈ），３.０６（ｔ，Ｊ=６.５　Ｈｚ，２Ｈ），３.０２－２.７４（ｍ，２Ｈ），２.０９－１.８７（ｍ，４Ｈ）．

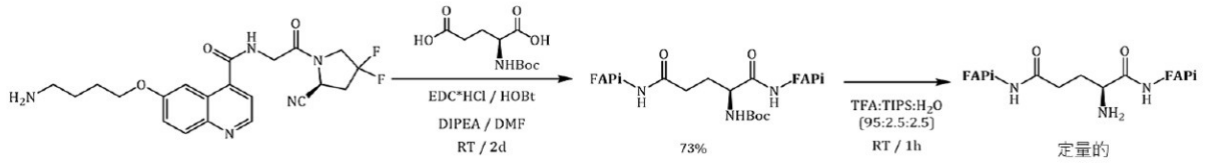
【０１０５】

実施例２：ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$、ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$、ＤＡＴＡ^{5m}．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$

次に、標識前駆体ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$、ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$およびＤＡＴＡ^{5m}．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成について説明する。最初の合成ステップは３化合物とも同じであり、代表的な合成例をスキーム１１に示す。

【０１０６】

【化２７】



スキーム 11: Glu.$(FAPi)_2$の合成

【０１０７】

Ｂｏｃ－Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）カルバマート）

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｌ－グルタミン酸（Ｂｏｃ－Ｇｌｕ－ＯＨ，４０ｍｇ、１６２μｍｏｌ，１．０当量）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ、５５

ｍｇ、４０５μｍｏｌ、２．５当量）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ＊ＨＣｌ、７８ｍｇ、４０５μｍｏｌ、２．５当量）を乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ，４ｍＬ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ，６８．９μＬ，４０５μｍｏｌ，２．５当量）を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、室温（ＲＴ）で９０分間撹拌した。次に、ＤＭＦ（４ｍＬ）中のＦＡＰｉ－ＮＨ$_2$＊ＴＦＡ（２６５ｍｇ，４８６μｍｏｌ，３当量）およびＤＩＰＥＡ（１１０μＬ，６４８μｍｏｌ，４当量）の溶液を添加し、撹拌をＲＴで一晩続けた。さらにＨＯＢｔ（１６ｍｇ，１２１μｍｏｌ，０．７５当量）およびＥＤＣ＊ＨＣｌ（２３ｍｇ，１２１μｍｏｌ，０．７５当量）を加え、さらに６０分後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＦＡＰｉ－ＮＨ２＊ＴＦＡ（８８ｍｇ，１６２μｍｏｌ，１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（４１．４μＬ，２４３μｍｏｌ，１．５当量）の別の溶液を加えた。撹拌をＲＴで一晩続けた後、溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（１００：１０－１５））の後、１２７ｍｇ（１１８μｍｏｌ，７３％）のＢｏｃ－Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$を黄色オイルとして得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 487.8 (100, $[M-Boc+H]^{2+}$), 537.8 (73, $[M+H]^{2+}$), 1074.4 (9, $[M+H]^{+}$), 1075.4 (6, $[M+H]^{+}$), $C_{52}H_{59}F_4N_{11}O_{10}$について計算: 1073.44 $[M]^{+}$.

【０１０８】

Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ^1，Ｎ^5－ビス（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）ペンタンジアミド）

Ｂｏｃ－Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（１２７ｍｇ，１１８μｍｏｌ）に５０μＬのＭｉｌｌｉ－Ｑ（登録商標）水、５０μＬのトリイソプロピルシラン（ＴＩＰＳ）および１．９ｍＬのＴＦＡ（ＴＦＡ：ＴＩＰＳ：Ｈ$_2$Ｏ（９５：２．５：２．５））を加え、混合物をＲＴで１時間撹拌した。その後、５×約１０ｍＬのＭｅＯＨをそれぞれ加え、溶媒を再び真空中で除去し、黄色オイルを得た。これをさらに精製することなく次の段階で使用した。

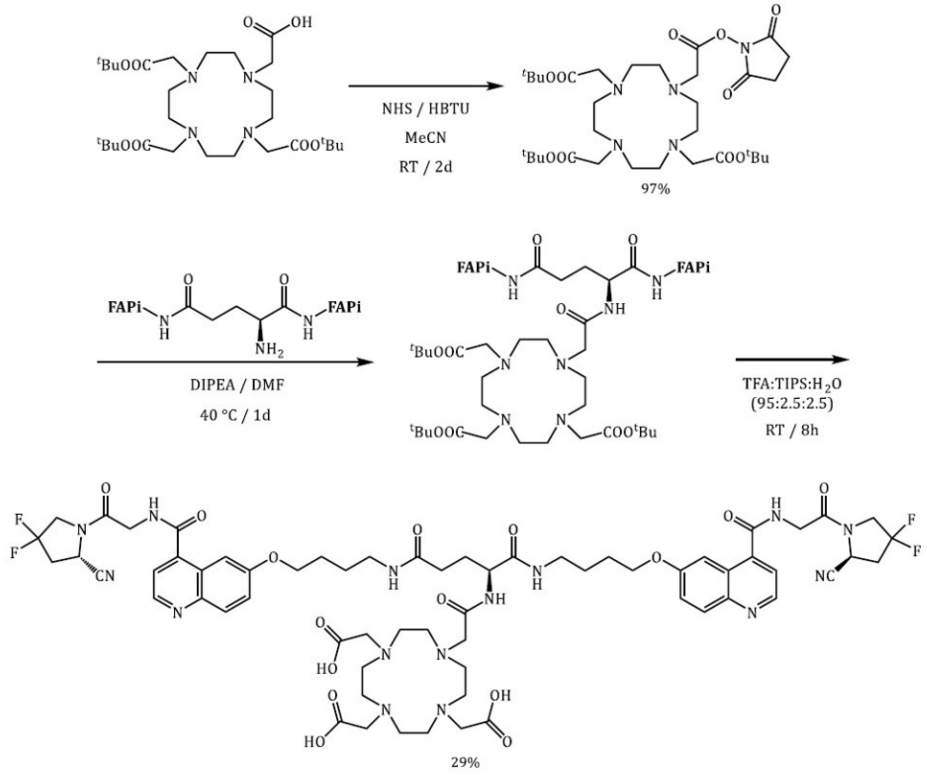
LC-MS(ESI-ポジティブ): m/z(%)= 325.6(100,$[M-Boc+H]^{3+}$),487.8(28,$[M+H]^{2+}$),974.3(5,$[M+H]^{+}$), $C_{47}H_{51}F_4N_{11}O_8$について計算: 973.39 $[M]^{+}$.

【０１０９】

標識前駆体ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成をスキーム１２に示す。

【０１１０】

【化２８】



スキーム 12: DOTA.Glu.(FAPi)$_2$の合成

【０１１１】

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$－ＮＨＳ（２，２’，２’’－（１０－（２－（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

ＤＯＴＡ－トリス（ｔｅｒｔ－ブチルエステル）（１２９ｍｇ，２２４μｍｏｌ，１．０当量）および２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸（ＨＢＴＵ，８７ｍｇ，２２９μｍｏｌ，１．０当量）を乾燥ＡＣＮ（５ｍＬ）に溶解した。混合物をアルゴン雰囲気下、ＲＴで７５分間撹拌した後、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ，３１ｍｇ，２６７μｍｏｌ，１．２当量）を加えた。一晩撹拌を続けた後、ＨＢＴＵ（５２．２ｍｇ，１３８μｍｏｌ，０．６当量）、１時間後にＮＨＳ（２２ｍｇ，１９１μｍｏｌ，０．８５当量）を加え、混合物をさらに一日撹拌した。すべての溶媒を真空中で除去した後、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１００：１５））を行うことで、１４５ｍｇ（２１７μｍｏｌ，９７％）のＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$－ＮＨＳを無色の固体として得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 335.7 (100, $[M+H]^{2+}$), 670.4 (50, $[M+H]^+$), 671.4 (18, $[M+H]^+$), $C_{32}H_{55}N_5O_{10}$について計算: 669.39 $[M]^+$.

【０１１２】

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（２－（（（Ｓ）－１，５－ビス（（４－（４－（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$－ＮＨＳ（４０ｍｇ、６０μｍｏｌ、１．２当量）をＧｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（４８．７ｍｇ、５０μｍｏｌ、１．０当量）とともに乾燥ＤＭＦ（２ｍＬ

）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（２００μＬ）を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、４０℃で１日間撹拌した後、すべての溶媒を真空中で完全に除去した。黄色オイルを得、さらに精製することなく次の段階で直接使用した。
HPLC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 382.95 (22, $[M+H]^{4+}$), 383.20 (19, $[M+H]^{4+}$), 491.57 (34, $[M-tBu+H]^{3+}$), 491.90 (28, $[M-tBu+H]^{3+}$), 492.24 (13, $[M-tBu+H]^{3+}$), 510.26 (100, $[M+H]^{3+}$), 510.59 (90, $[M+H]^{3+}$), 510.93 (44, $[M+H]^{3+}$), 511.26 (14, $[M+H]^{3+}$), 764.88 (42, $[M+H]^{2+}$), 765.38 (37, $[M+H]^{2+}$), 765.89 (17, $[M+H]^{2+}$), 1528.76 (25, $[M+H]^{+}$), 1529.76 (22, $[M+H]^{+}$), 1530.77 (10, $[M+H]^{+}$), calculated for: $C_{75}H_{101}F_4N_{15}O_{15}$: 1527.75 $[M]^{+}$.

【０１１３】

ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（２－（（（Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸）

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$に５０μＬのＭｉｌｌｉ－Ｑ（登録商標）水、５０μＬのＴＩＰＳおよび１．９ｍＬのＴＦＡ（ＴＦＡ：ＴＩＰＳ：H_2O（９５：２．５：２．５））を加え、混合物をＲＴで８時間撹拌した。その後、毎回約１０ｍＬ（×４）のＭｅＯＨずつ加え、溶媒を再び真空中で除去した。粗生成物をセミ分取ＲＰ－ＨＰＬＣで精製した（１６分で２２～２３％ＡＣＮ，t_R＝１４～１５分）。１９．９ｍｇ（１４．６μｍｏｌ，２９％）の黄色の固体を得た。
LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 340.85 (42, $[M+H]^{4+}$), 351.00 (57, $[M+ACN+H]^{4+}$), 361.35 (13, $[M+2ACN+H]^{4+}$), 454.15 (100, $[M+H]^{3+}$), 468.00 (20, $[M+ACN+H]^{3+}$), 680.85 (9, $[M+H]^{2+}$), $C_{63}H_{77}F_4N_{15}O_{15}$について計算: 1359.57 $[M]^{+}$.

【０１１４】

［^{nat}Ｌｕ］Ｌｕ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$

ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２．８ｍｇ、２．０μｍｏｌ、１．０当量）を５００μＬの１Ｍ ＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ＝５．５）に溶解し、４０μＬの０．１Ｍ $LuCl_3$溶液（４μｍｏｌ、２．０当量）を加え、混合物を９０℃で４時間振とうした。その後のセミ分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（２０分で２０～２５％ＡＣＮ，t_R＝１４～１５分）により、０．７ｍｇ（０．４６μｍｏｌ，２３％）［^{nat}Ｌｕ］Ｌｕ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$を黄色の固体として得た。
LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 511.55 (100, $[M+H]^{3+}$), 766.75 (14, $[M+H]^{2+}$), $C_{63}H_{74}F_4LuN_{15}O_{15}$について計算: 1531.48 $[M]^{+}$.

【０１１５】

［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$

初期チャージ１００ＭＢｑの［^{68}Ｇａ］$GaCl_3$に、９５℃で、４００μＬの１Ｍ ＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ＝４．５または５．５）と５～２０ｎｍｏｌのＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（Trace-Select H_2Oを含む１μｍｏｌ／ｍＬストック溶液の５～２０μＬ）の溶液を加え、混合物を３０分間振とうした。標識は、各モル量（５、１０、２０ｎｍｏｌ）について少なくとも３回（ｎ＝３）実施し、移動相として０．１Ｍクエン酸Ｎａ３緩衝液（ｐＨ＝４．０）を用いた放射性ＴＬＣで毎回分析した（図１参照）。さらに、１Ｍ ＡｍＯＡｃ（ｐＨ＝４）／ＭｅＯＨ（１：１）および分析用放射性ＨＰＬＣを用いた放射性ＴＬＣとの比較により、一貫性を調べた（図２）。９８％以上の高い放射化学転換率を達成することが可能であった。ＨＳおよびＰＢＳ中２時間後の安定性は９８％以上であった（図３参照）。ｌｏｇＤ値は－２．０８±０．０７であった。

【０１１６】

［^{177}Ｌｕ］Ｌｕ－ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$

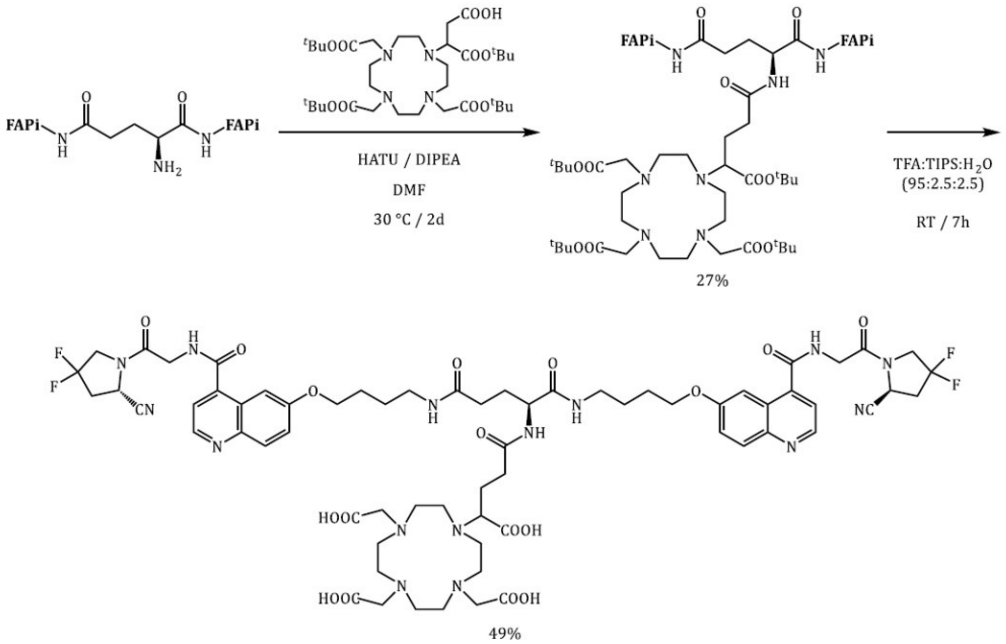
２０～４０μＬの０．０４Ｍ ＨＣｌ中の初期チャージ５０～１００ＭＢｑの［^{177}Ｌｕ］ＬｕＣｌ$_3$に、９５℃で４００μＬの１Ｍ ＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ＝５．５）と２～５ｎｍｏｌのＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の溶液（Ｔｒａｃｅ-Ｓｅｌｅｃｔ Ｈ$_2$Ｏを含む１μｍｏｌ／ｍＬストック溶液の２～５μＬ）を加え、混合物を６０分間振盪した。標識は繰り返し行い（ｎ＝３（５０ＭＢｑ）、ｎ＝２（１００ＭＢｑ））、移動相として０．１ Ｍクエン酸Ｎａ３緩衝液（ｐＨ＝４．０）を用いて、それぞれのケースで放射性ＴＬＣを展開・評価することにより分析した（図４参照）。さらに、１Ｍ ＡｍＯＡｃ（ｐＨ＝４）／ＭｅＯＨ（１：１）および分析用放射性ＨＰＬＣを用いた放射性ＴＬＣとの比較により、一貫性を検討した（図５）。９９％以上の高い放射化学転換率を達成することができた。１４日後の安定性は、ＨＳ中で約９９％、ＰＢＳ中で９５％であった（図６参照）。ｌｏｇＤ値は１．７７±０．１０であった。

【０１１７】

標識前駆体ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成をスキーム１２に示す。

【０１１８】

【化２９】



スキーム 12: DOTAGA.Glu.(FAPi)$_2$ の合成

【０１１９】

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（５－（（（Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－（２－（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$（６０ｍｇ，８５．６μｍｏｌ，１．０当量）およびＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ，３６ｍｇ，９４．２μｍｏｌ，１．１当量）を乾燥ＤＭＦ（２ｍＬ）にアルゴン雰囲気下で溶解し、ＤＩＰＥＡ（１７．５μＬ、１０３μｍｏｌ、１．２当量）を加えた。３０℃で１時間後、乾燥ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＧｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（１０４ｍｇ，１０７μｍｏｌ，１．２５当量）およびＤＩＰＥＡ（４３．７μＬ，２５７μｍｏｌ，３当量）の溶液を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した後、ＨＡＴＵ（１６ｍｇ，４２μｍｏｌ，０．５当量）を再び加えた。３０℃でさらに

１日撹拌した後、溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$：MeOH：トリエチルアミン（TEA）（１００：１０～１５：１））で精製し、３９mg（２３．５μmol，２７％）のDOTAGA（tBu）$_4$．Glu．（FAPi）$_2$を黄色オイルとして得た。

HPLC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 414.97 (13, $[M+H]^{4+}$), 415.22 (12, $[M+H]^{4+}$), 552.95 (100, $[M+H]^{3+}$), 553.29 (97, $[M+H]^{3+}$), 553.62 (51, $[M+H]^{3+}$), 553.96 (18, $[M+H]^{3+}$), 828.93 (82, $[M+H]^{2+}$), 829.43 (78, $[M+H]^{2+}$), 829.93 (40, $[M+H]^{2+}$), 830.43 (15, $[M+H]^{2+}$), 1656.85 (87, $[M+H]^{+}$), 1657.85 (85, $[M+H]^{+}$), 1658.85 (43, $[M+H]^{+}$), 1659.86 (15, $[M+H]^{+}$), $C_{82}H_{113}F_4N_{15}O_{17}$について計算: 1655.84 $[M]^{+}$.

【０１２０】

DOTAGA．Glu．（FAPi）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（４－（（（S）－１，５－ビス（（４－（（４－（（２－（（S）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－１－カルボキシ－４－オキソブチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸）

DOTAGA（tBu）$_4$．Glu．（FAPi）$_2$に５０μLのMilli－Q（登録商標）水、５０μLのTIPSおよび１．９mLのTFA（TFA：TIPS：H_2O（９５：２．５：２．５））を加え、混合物をRTで７時間撹拌した。その後、MeOHを毎回約１０mL（×５）ずつ加え、溶媒を再び真空中で除去した。粗生成物をセミ分取RP－HPLC（２３％ACNイソクラティック、t_R＝１０～１０．５分）で精製した。１６．４mg（１１．５μmol，４９％）の黄色の固体を得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 358.85 (65, $[M+H]^{4+}$), 369.05 (24, $[M+ACN+H]^{4+}$), 478.30 (100, $[M+H]^{3+}$), 717.30 (6, $[M+H]^{2+}$), 1432.40 (1, $[M+H]^{+}$), 1454.70 (1, $[M+Na]^{+}$), $C_{66}H_{81}F_4N_{15}O_{17}$について計算: 1431.59 $[M]^{+}$.

【０１２１】

[^{nat}Lu] Lu－DOTAGA．Glu．（FAPi）$_2$

DOTAGA．Glu．（FAPi）$_2$（２．８mg，２．０μmol，１．０当量）を５５０μLの１M HEPES緩衝液（pH＝５．５）および５０μLのEtOHに溶解し、４０μLの０．１M $LuCl_3$溶液（４μmol，２．０当量）を加え、混合物を９０℃で４時間振とうした。その後のセミ分取RP－HPLC（２３％ACNアイソクラティック，t_R＝１３～１４分）により、０．５mg（０．３１μmol、１６％）の[^{nat}Lu] Lu．DOTAGA．Glu．（FAPi）$_2$を黄色の固体として得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 535.50 (100, $[M+H]^{3+}$), 802.95 (36, $[M+H]^{2+}$), $C_{66}H_{78}F_4LuN_{15}O_{17}$について計算: 1603.50 $[M]^{+}$.

【０１２２】

[^{68}Ga] Ga－DOTAGA．Glu．（FAPi）$_2$

０．０５M塩酸（０．５または２mL）中の初期チャージ１００または４００MBq [^{68}Ga] $GaCl_3$に、９５℃で、０．５または２mLの１M HEPES緩衝液（pH＝４．５）と１０～４０nmolのDOTAGA．Glu．（FAPi）$_2$（Trace-Select H_2Oを含む１μmol／mLストック溶液の１０～４０μL）の溶液を加え、混合物を３０分間振盪した。標識は繰り返し行い（n＝４（１００MBq），n＝２（４００MBq））、０．１M Na_3クエン酸緩衝液（pH＝４．０）を移動相とする放射性TLCで反応速度を調べた（図７参照）。さらに、１M AmOAc（pH＝４）／MeOH（１：１）および分析用放射性HPLCを用いた放射性TLCとの比較により、一貫性を調べた（図８）。９７％以上の高い放射化学転換率を達成することができた。HSおよびPBS中の２時間後の安定性は９５％以上であった（図９参照）。logD値は－２．４８±０．０５であった。

【０１２３】

[^{177}Lu]Lu－DOTAGA.Glu.（FAPi）$_2$

２０～４０μＬの０．０４Ｍ ＨＣｌに初期チャージ５０～１００ＭＢｑの[^{177}Ｌｕ]ＬｕＣｌ$_3$に、９５℃で４００μＬの１Ｍ ＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ＝５．５）と１～５ｎｍｏｌのＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の溶液（Trace-Select H_2Oを含む１μｍｏｌ／ｍＬのストック溶液を１～５μＬ）を加え、混合液を６０分間振とうした。０．１Ｍクエン酸Ｎａ$_3$緩衝液（ｐＨ＝４．０）を移動相とした放射性ＴＬＣを展開・評価することにより、反応速度を調べた（標識数：ｎ＝３（５０ＭＢｑ）、ｎ＝１～２（１００ＭＢｑ））（図１０参照）。また、１Ｍ ＡｍＯＡｃ（ｐＨ＝４）／ＭｅＯＨ（１：１）および分析用放射性ＨＰＬＣを用いた放射性ＴＬＣとの比較により、一貫性を検討した（図１１）。９９％以上の高い放射化学転換率を達成することができた。１４日後の安定性は、ＨＳおよびＰＢＳ中で９９％以上であった（図１２参照）。ｌｏｇＤ値は２．７７±０．１０であった。

【０１２４】

[^{225}Ac]Ac－DOTAGA.Glu.（FAPi）$_2$

１００μＬの０．０４Ｍ ＨＣｌ中の初期チャージ１．６～３．２ＭＢｑの[^{225}Ａｃ]ＡｃＣｌ$_3$に、９５℃で、１ｍＬの０．１Ｍアスコルビン酸ナトリウム（ｐＨ＝７．０）と３０ｎｍｏｌ／ＭＢｑのＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（Trace-Select H_2Oを含む３０μｌ／ＭＢｑの１μｍｏｌ／ｍＬストック溶液）の溶液を加え、混合物を６０分間振盪した。標識は３回行い（ｎ＝３）、反応速度を調べた。この目的のため、０．１Ｍクエン酸Ｎａ$_3$緩衝液（ｐＨ＝４．０）を移動相とする放射性ＴＬＣ（図１３参照）を現像し、異なる時間（１時間と１ｄ）で露光・評価した。１５分後に９４．３±２．１％以上の高い放射化学転換率（１日後の露光）が観察された。その後、SepPak（登録商標）LightC18カートリッジを用いた精製により、最終的に高い放射化学的純度の生成物が得られた（＞９８％、放射性ＴＬＣおよびＨＰＧｅ検出器を用いた高分解能ガンマスペクトロスコピーにより決定）。

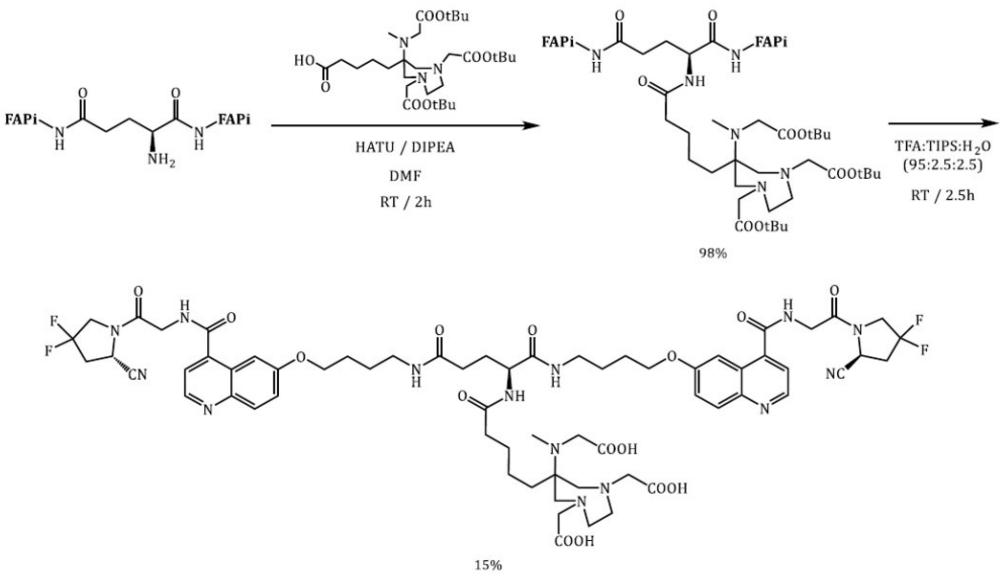
【０１２５】

[^{225}Ａｃ]Ａｃ－ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の安定性を測定するために、３５０～４００ｋＢｑの標識溶液をＨＳとＰＢＳに加え（各場合においてｎ＝３）、３７℃で２０日間インキュベートした（図１４参照）。

【０１２６】

標識前駆体ＤＡＴＡ５ｍ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成をスキーム１３に示す：

【化３０】



スキーム 13: DATA^{5m}.Glu.(FAPi)$_2$の合成

【０１２７】

ＤＡＴＡ^{5m}（ｔＢｕ）$_3$．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’－（６－（５－（（（Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－）（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－５－オキソペンチル）－６－（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）（メチル）アミノ）－１，４－ジアゼパン－１，４－ジイル）二酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

ＤＡＴＡ^{5m}（ｔＢｕ）$_3$（２２．８ｍｇ，４０μｍｏｌ，１．０当量）およびＨＡＴＵ（１７．５ｍｇ，４６μｍｏｌ，１．１５当量）を乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（８．５μＬ，５０μｍｏｌ，１．２５当量）を加えた。アルゴン雰囲気下、２５℃で１時間後、乾燥ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＧｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（３９ｍｇ，４０μｍｏｌ，１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（１７μＬ，１００μｍｏｌ，２．５当量）の溶液を添加した。溶媒を減圧下で除去した後、カラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ：トリエチルアミン（ＴＥＡ）（１００：１０～１５：１））で精製し、６０ｍｇ（３９．２μｍｏｌ，９８％）の黄色オイルを得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 510.0 (100, $[M+H]^{3+}$), 764.5 (24, $[M+H]^{2+}$), $C_{76}H_{102}F_4N_{14}O_{15}$について計算: 1526.76 $[M]^+$.

【０１２８】

ＤＡＴＡ^{5m}．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’－（６－（５－（（（Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－）（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－５－オキソペンチル）－６－（（カルボキシメチル）（メチル）アミノ）－１，４－ジアゼパン－１，４－ジイル）二酢酸）

ＤＡＴＡ^{5m}（ｔＢｕ）$_3$．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$に２５μＬのＭｉｌｌｉ－Ｑ（登録商標）水、２５μＬのＴＩＰＳおよび９５０μＬのＴＦＡ（ＴＦＡ：ＴＩＰＳ：H_2O（９５：２．５：２．５））を加え、混合物をＲＴで２．５時間撹拌した。その後、ＭｅＯＨを約１０ｍＬ（×３）ずつ加え、溶媒を再び真空中で除去した。粗生成物をセミ分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（２３％ＡＣＮ イソクラティック、t_R＝１３～１３．５分）で精製した。８．２ｍｇ（６．０μｍｏｌ，１５％）の黄色の固体を得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 340.7 (6, $[M+H]^{4+}$), 454.0 (100, $[M+H]^{3+}$), 680.4 (48, $[M+H]^{2+}$), 706.8 (47, $[M+Fe]^{2+}$), 707.3 (35, $[M+Fe]^{2+}$), 1359.5 (6, $[M+H]^+$), 1360.5 (5, $[M+H]^+$), $C_{64}H_{78}F_4N_{14}O_{15}$について計算: 1358.57 $[M]^+$.

【０１２９】

［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＤＡＴＡ^{5m}．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$

初期チャージ５０ＭＢｑの［^{68}Ｇａ］ＧａＣｌ$_3$に、室温で、４００μＬの０．５ＭＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ＝５．５）と１０～２０ｎｍｏｌのＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（Trace-Select H_2Oを含む１μｍｏｌ／ｍＬストック溶液 １０～２０μＬ）の溶液を加え、混合物を３０分間振とうした。標識は両モル量について４回（ｎ＝４）行い、０．１Ｍクエン酸Na_3緩衝液（ｐＨ＝４．０）を移動相とする放射性ＴＬＣで分析した（図１５参照）。さらに、１Ｍ ＡｍＯＡｃ（ｐＨ＝４）／ＭｅＯＨ（１：１）および分析用ラジオＨＰＬＣを用いた放射性ＴＬＣとの比較により、一貫性を調べた（図１６）。９６％以上の高い放射化学的変換が達成された。ＨＳおよびＰＢＳ中の２時間後の安定性は９７％以上であった（図１７参照）。ｌｏｇＤ値は－２．０３±０．０５であった。

【０１３０】

表１は、実験的に決定されたｌｏｇＤ値をまとめたものである。

【０１３１】

【表１】

表１：^{68}Ｇａおよび^{177}Ｌｕ標識化合物ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$、ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$およびＤＡＴＡ５ｍ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$のｌｏｇＤ測定値

	DOTAGA.Glu.(FAPi)$_2$	DOTA.Glu.(FAPi)$_2$	DATA^{5m}.Glu.(FAPi)$_2$
^{68}Ga	−2.48 ± 0.05	−2.08 ± 0.07	−2.03 ± 0.05
^{177}Lu	−2.77 ± 0.10	−1.77 ± 0.10	−

【０１３２】

Ｉｎ ｖｉｔｒｏ試験

ＦＡＰ：

ＩＣ$_{50}$測定は、基質としてＺ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－７－アミノ－４－メチルクマリン（ＡＭＣ）を用い、ｐＨ＝８（０．０５Ｍ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液、１ｍｇ／ｍＬのウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、１４０ｍＭ ＮａＣｌ）で５０μＭの濃度で行った。８種類の濃度のＦＡＰ阻害剤を検討したが、ＤＭＳＯの濃度は常に同じであった。阻害剤は、Ｚ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－ＡＭＣ基質を添加する前に、３７℃で１５分間プレインキュベートした。ＡＭＣの放出動態は、励起波長λｅｘ＝３８０ｎｍと発光波長λｅｍ＝４６５ｎｍで少なくとも１０分間測定した。

【０１３３】

ＰＲＥＰ：

ＩＣ$_{50}$測定は、基質としてＮ－スクシニル－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－ＡＭＣを用い、ｐＨ＝７．４（０．１Ｍ Ｋリン酸緩衝液、１ｍＭ ＥＤＴＡ、１ｍＭ ＤＴＴ、１ｍｇ／ｍＬ ＢＳＡ）で２５０μＭの濃度で行った。８種類の濃度のＦＡＰ阻害剤を検討したが、ＤＭＳＯの濃度は常に同じであった。Ｎ－スクシニル－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－ＡＭＣ基質を添加する前に、阻害剤を３７℃で１５分間プレインキュベートした。ＡＭＣの放出動態は、励起波長λｅｘ＝３８０ｎｍおよび発光波長λｅｍ＝４６５ｎｍで、少なくとも１０分間測定した。

【０１３４】

ＤＰＰ４、ＤＰＰ８およびＤＰＰ９：

ＩＣ$_{50}$測定は、基質としてＡｌａ－Ｐｒｏ－ｐ－ニトロアニリド（ｐＮＡ）を用い、２５μＭ（ＤＰＰ４）、３００μＭ（ＤＰＰ８）または１５０μＭ（ＤＰＰ９）の濃度で、ｐＨ＝７．４（０．１％Ｔｗｅｅｎ－２０、１ｍｇ／ｍＬ ＢＳＡ、１５０ｍＭ ＮａＣｌを含む０．０５Ｍ ＨＥＰＥＳ－ＮａＯＨ緩衝液）で行った。検討したＦＡＰ阻害剤の濃度は少なくとも８種類で、常に同じＤＭＳＯ濃度で検討した。阻害剤は、Ａｌａ－Ｐｒｏ－ｐＮＡ基質を添加する前に３７℃で１５分間プレインキュベートした。ｐＮＡの放出動態は、λｅｘ＝４０５ｎｍの波長で少なくとも１０分間測定した。

【０１３５】

表２にＩＣ$_{50}$測定の結果をまとめた。選択性指標（ＳＩ）は、ＦＡＰとそれぞれの競合酵素（ＰＲＥＰ、ＤＰＰ４、ＤＰＰ８、ＤＰＰ９）のＩＣ$_{50}$値の比から求めた。

【０１３６】

【表２】

表２：化合物 DOTAGA.Glu.(FAPi)$_2$, DOTA.Glu.(FAPi)$_2$ および DATA^{5m}.Glu.(FAPi)$_2$、ならびに構築された FAP 阻害剤 UAMC1110（スキーム４の右側を参照）の IC_{50} 測定

	DOTAGA.Glu.(FAPi)$_2$	DOTA.Glu.(FAPi)$_2$	DATA^{5m}.Glu.(FAPi)$_2$	UAMC1110
IC_{50} (FAP) / nM	0.26 ± 0.04	0.60 ± 0.04	0.71 ± 0.05	0.43 ± 0.02
IC_{50} (PREP) / μM	0.59 ± 0.10	1.00 ± 0.14	0.31 ± 0.06	1.80 ± 0.01
IC_{50} (DPP4) / μM	1.19 ± 0.08	0.54 ± 0.06	1.57 ± 0.06	> 10
IC_{50} (DPP8) / μM	0.029 ± 0.004	1.03 ± 0.18	2.22 ± 0.40	> 10
IC_{50} (DPP9) / μM	0.083 ± 0.0015	0.95 ± 0.11	0.77 ± 0.11	4.70 ± 0.40
SI (FAP/PREP)	2269	1667	437	4186
SI (FAP/DPP4)	4577	900	2211	23256
SI (FAP/DPP8)	112	1717	3127	23256
SI (FAP/DPP9)	319	1583	1085	10930

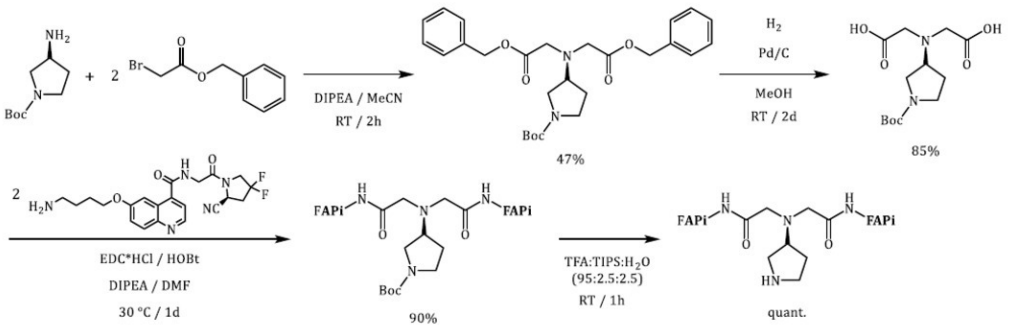
【０１３７】

実施例３：ＤＯＴＡ．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$、ＤＯＴＡＧＡ．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$

次に、標識前駆体ＤＯＴＡ．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$、ＤＯＴＡＧＡ．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成について説明する。最初の合成ステップは両化合物とも同じであり、代表的な合成例をスキーム１４に示す。

【０１３８】

【化３１】



スキーム 14: NPyr.(FAPi)$_2$ の合成

【０１３９】

Ｂｏｃ－ＮＰｙｒ（ＯＢｚｌ）$_2$（（Ｓ）－２，２’－（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）アザンジイル）二酢酸ベンジルエステル）

（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－３－アミノピロリジン（１．０７ｇ，５．７４ｍｍｏｌ，１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（１．５ｍＬ）をアセトニトリル（６ｍＬ）中に最初に投入した。６０分後、アセトニトリル（６ｍＬ）中のブロモ酢酸ベンジル（１．７４ｇ，７．５５ｍｍｏｌ，１．３当量）の溶液をゆっくりと滴下し、混合物をＲＴでさらに２時間撹拌した。その後のカラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ（３０：１）＋１％ＴＥＡ）により、Ｂｏｃ－ＮＰｙｒ（ＯＢｚｌ）$_2$（１．３１ｇ，２．７１ｍｍｏｌ，４７％）とともに副生成物としてＢｏｃ－ＮＰｙｒ－ＯＢｚｌ（ベンジル－（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルバマート）グリシン（６８０ｍｇ，２．０３ｍｍｏｌ，３５％）を得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 383.2 (45, $[M-Boc+H]^+$), 483.2 (100, $[M+H]^+$), 484.2 (30, $[M+H]^+$), $C_{27}H_{34}N_2O_6$について計算: 482.24 $[M]^+$.

【０１４０】

Ｂｏｃ－ＮＰｙｒ（（Ｓ）－２，２’－（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）アザンジイル）二酢酸）

Ｂｏｃ－ＮＰｙｒ（ＯＢｚｌ）$_2$（１．２１ｇ，２．５１ｍｍｏｌ，１．０当量）に活性炭パラジウム（１０ｗｔ％Ｐｄ，５３ｍｇ，５０μｍｏｌ，０．０２当量）と乾燥メタノール（８ｍＬ）を加えた。混合物を水素雰囲気下、室温で２日間撹拌した。混合物をセライトでろ過し、減圧下でメタノールを留去した。無色の固体（６４３ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ，８５％）を得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 247.0 (100, $[M-{}^tBu+H]^+$), 303.1 (36, $[M+H]^+$), 605.3 (23, $[2M+H]^+$), $C_{13}H_{22}N_2O_6$について計算: 302.15 $[M]^+$.

【０１４１】

Ｂｏｃ－ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$（ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（ビス（２－（（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシラート）

Ｂｏｃ－ＮＰｙｒ（３０．２ｍｇ，１００μｍｏｌ，１．０当量）、ＨＯＢｔ（３６ｍｇ，２６６μｍｏｌ，２．７当量）およびＥＤＣ＊ＨＣｌ（５０ｍｇ，２６０μｍｏｌ，２．６当量）を乾燥ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、アルゴン雰囲気下、３０℃で６０分間撹拌した。次に、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＦＡＰｉ－NH_2＊ＴＦＡ（１１０ｍｇ，２０２μｍｏｌ，２．０当量）およびＤＩＰＥＡ（５１．０μＬ，３００μｍｏｌ，３．０当量）の溶液を加え、混合物の撹拌を３０℃で３．５時間続けた。

ＨＯＢｔ（８．５ｍｇ，６３μｍｏｌ，０．６３当量）およびＥＤＣ＊ＨＣｌ（１２ｍｇ，６３μｍｏｌ，０．６３当量）を加え、３０分後に、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＦＡＰｉ－NH_2＊ＴＦＡ（２５ｍｇ，４６μｍｏｌ，０．４６当量）およびＤＩＰＥＡ（１７．０μＬ，１００μｍｏｌ，１．０当量）のＤＭＦ中溶液を加えた。３０℃で一晩撹拌した後、ＨＯＢｔ（８．５ｍｇ，６３μｍｏｌ，０．６３当量）、ＥＤＣ＊ＨＣｌ（１２ｍｇ，６３μｍｏｌ，０．６３当量）、さらに３０分後、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＦＡＰｉ－NH_2＊ＴＦＡ（１６ｍｇ，２９μｍｏｌ，０．２９当量）およびＤＩＰＥＡ（１７．０μＬ，１００μｍｏｌ，１．０当量）を添加することを繰り返した。混合物を３０℃でさらに５時間撹拌し、溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ：ＴＥＡ（１００：７．５～１０：１））後、１０２ｍｇ（９０．３μｍｏｌ，９０％）のＢｏｃ－ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$を黄色オイルとして得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 358.6 (86, $[M-{}^tBu+H]^{3+}$), 372.2 (58, $[M-{}^tBu+ACN+H]^{3+}$), 377.3 (100, $[M+H]^{3+}$), 390.3 (68, $[M+ACN+H]^{3+}$), 515.3 (36, $[M-Boc+H]^{2+}$), 537.5 (8, $[M-{}^tBu+H]^{2+}$), 565.5 (84, $[M+H]^{2+}$), 1129.6 (28, $[M+H]^+$), 1130.6 (17, $[M+H]^+$), $C_{55}H_{64}F_4N_{12}O_{10}$について計算: 1

128.48 [M]+.

【０１４２】

ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）2（６，６’－（（（（２，２’－（（（Ｓ）－ピロリジン－３－イル）アザンジイル）ビス（アセチル））ビス（アザンジイル））ビス（ブタン－４，１－ジイル））ビス（オキシ））ビス（Ｎ－（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド）

Ｂｏｃ－ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）2（１０２ｍｇ，９０μｍｏｌ）にＭｉｌｌｉ－Ｑ（登録商標）水５０μＬ、トリイソプロピルシラン（ＴＩＰＳ）５０μＬおよびＴＦＡ １．９ｍＬを加え（ＴＦＡ：ＴＩＰＳ：H2O（９５：２．５：２．５））、混合物をＲＴで１時間撹拌した。その後、ＭｅＯＨを毎回約１０ｍＬ（×５）ずつ加え、溶媒を再び真空中で除去し、黄色オイルを得た。これをさらに精製することなく、次の段階で使用した。

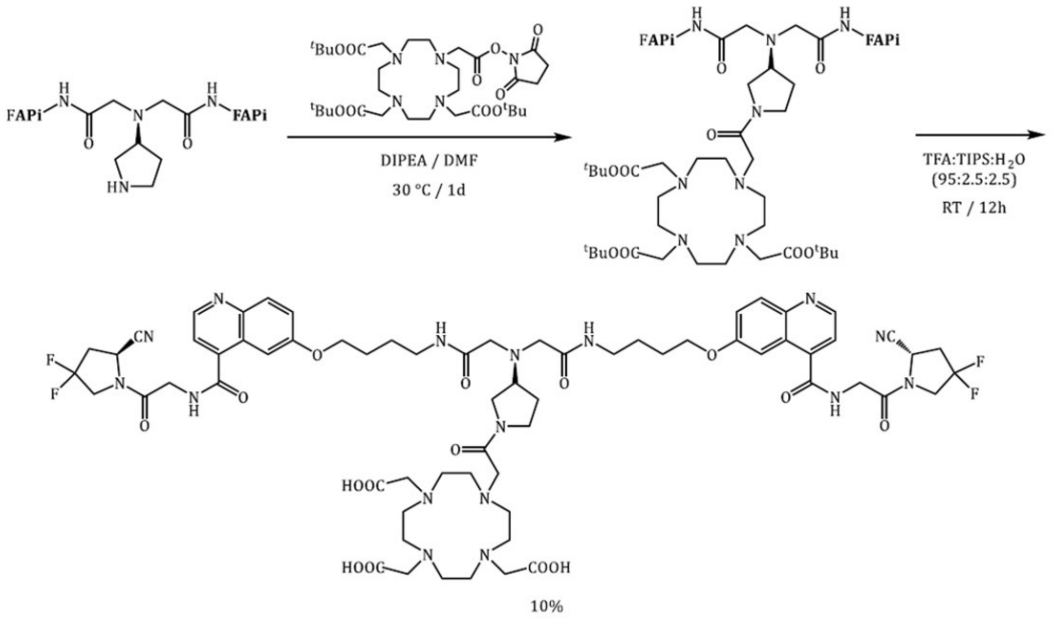
LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 344.1 (100, [M+H]3+), 357.6 (45, [M+ACN+H]3+), 515.5 (18, [M+H]2+), 1029.5 (3, [M+H]+), C50H56F4N12O8について計算: 1028.43 [M]+.

【０１４３】

標識前駆体ＤＯＴＡ．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）2の合成をスキーム１５に示す。

【０１４４】

【化３２】



スキーム 15: DOTA.NPyr.(FAPi)2の合成

【０１４５】

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）3．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）2（２，２’，２’’－（１０－（２－（（Ｓ）－３－（ビス（２－（（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）3－ＮＨＳ（３３．５ｍｇ，５０μｍｏｌ，１．２５当量）をＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）2（４１．２ｍｇ，４０μｍｏｌ，１．０当量）とともに乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（５０μＬ）を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、４

０℃で３日間撹拌した後、すべての溶媒を真空中で完全に除去した。黄色オイルを得、さらに精製することなく次の段階で直接使用した。
HPLC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 396.71 (35, $[M+H]^{4+}$), 396.96 (33, $[M+H]^{4+}$), 397.21 (15, $[M+H]^{4+}$), 509.92 (48, $[M-^{t}Bu+H]^{3+}$), 510.25 (42, $[M-^{t}Bu+H]^{3+}$), 510.59 (20, $[M-^{t}Bu+H]^{3+}$), 528.61 (100, $[M+H]^{3+}$), 528.94 (95, $[M+H]^{3+}$), 529.27 (50, $[M+H]^{3+}$), 529.61 (17, $[M+H]^{3+}$), 792.40 (30, $[M+H]^{2+}$), 792.91 (28, $[M+H]^{2+}$), 793.41 (13, $[M+H]^{2+}$), 1583.80 (18, $[M+H]^{+}$), 1584.81 (17, $[M+H]^{+}$), 1585.81 (8, $[M+H]^{+}$), 1605.79 (8, $[M+Na]^{+}$), 1606.79 (8, $[M+Na]^{+}$), calculated for: $C_{78}H_{106}F_4N_{16}O_{15}$: 1582.80 $[M]^{+}$.

【０１４６】

ＤＯＴＡ．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（２－（（Ｓ）－３－（ビス（２－（（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸）

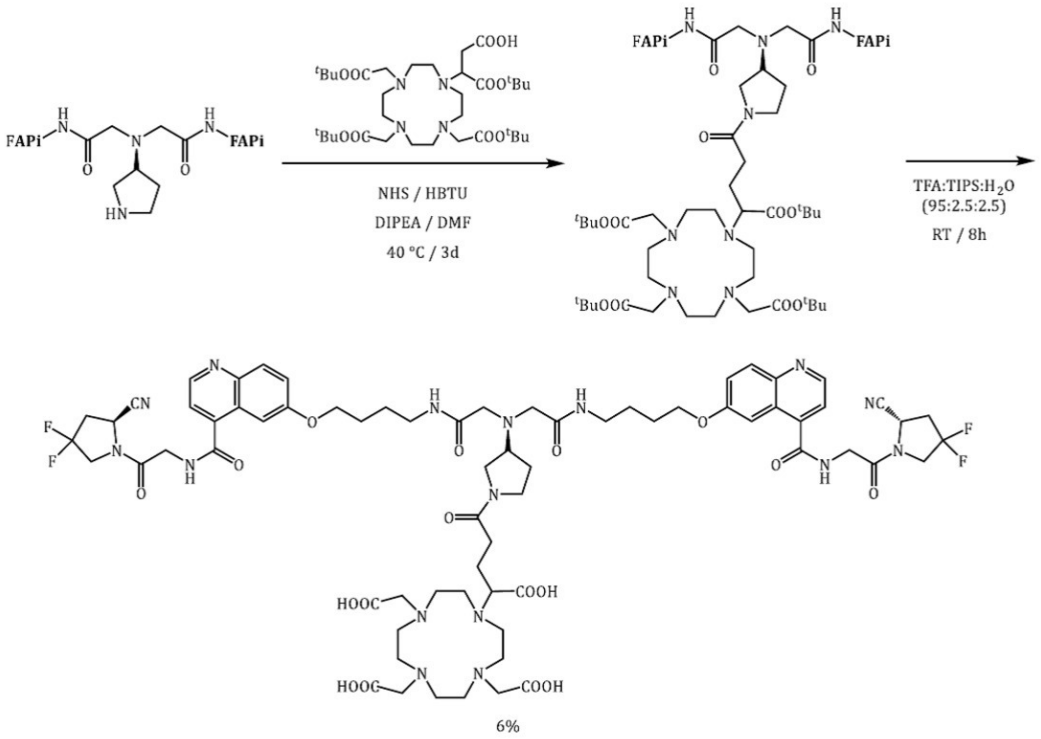
ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$に５０μＬのＭｉｌｌｉ－Ｑ（登録商標）水、５０μＬのＴＩＰＳおよび１．５ｍＬのＴＦＡ（ＴＦＡ：ＴＩＰＳ：H_2O（９４：３：３））を加え、混合物をＲＴで１２時間撹拌した。粗生成物をセミ分取ＲＰ－ＨＰＬＣ２０分で２１～２２％ＡＣＮ，t_R＝１８．５～１９．５分で精製した（）。５．６ｍｇ（４．０μｍｏｌ，１０％）の黄色の固体を得た。
LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 354.55 (95, $[M+H]^{4+}$), 364.750 (59, $[M+ACN+H]^{4+}$), 472.60 (100, $[M+H]^{3+}$), 708.55 (13, $[M+H]^{2+}$), 1415.50 (5, $[M+H]^{+}$), $C_{66}H_{82}F_4N_{16}O_{15}$について計算: 1414.61 $[M]^{+}$.

【０１４７】

標識前駆体ＤＯＴＡＧＡ．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成をスキーム１６に示す。

【０１４８】

【化３３】



スキーム 16: DOTAGA.NPyr.$(FAPi)_2$の合成

【０１４９】

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（５－（（Ｓ）－３－（ビス（２－（（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$（２３．５ｍｇ，３３．５μｍｏｌ，１．０当量）、ＮＨＳ（８．０ｍｇ，７０μｍｏｌ，２．０当量）およびＨＢＴＵ（２６．５ｍｇ，７０μｍｏｌ，２．０当量）を乾燥ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、３０℃で一晩振とうした。ＮＨＳ（４．５ｍｇ，３９．０μｍｏｌ，１．２６当量）とＨＢＴＵ（１３．５ｍｇ，３５．６μｍｏｌ，１．０６当量）をもう一度加えた。４時間後、乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$（４１．２ｍｇ，４０μｍｏｌ，１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（５０μＬ）の溶液を加えた。混合物を４０℃で３日間撹拌した後、すべての溶媒を真空中で完全に除去した。黄色オイルを得、さらに精製することなく次の段階で直接使用した。

HPLC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 428.73 (100, $[M+H]^{4+}$), 428.98 (32, $[M+H]^{4+}$), 429.23 (25, $[M+H]^{4+}$), 571.64 (16, $[M+H]^{3+}$), 571.97 (10, $[M+H]^{3+}$), 856.45 (5, $[M+H]^{2+}$), 856.95 (5, $[M+H]^{2+}$), 1711.89 (2, $[M+H]^{+}$), 1712.89 (2, $[M+H]^{+}$), 1733.87 (2, $[M+Na]^{+}$), 1734.87 (2, $[M+Na]^{+}$), calculated for: $C_{85}H_{118}F_4N_{16}O_{17}$: 1710.88 $[M]^{+}$.

【０１５０】

ＤＯＴＡＧＡ．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（４－（（Ｓ）－３－（ｂｉｓ（２－（（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオ

ロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－１－カルボキシ－４－オキソブチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸）

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$．ＮＰｙｒ．（ＦＡＰｉ）$_2$に５０μＬのＭｉｌｌｉ－Ｑ（登録商標）水、５０μＬのＴＩＰＳおよび１．９ｍＬのＴＦＡ（ＴＦＡ：ＴＩＰＳ：Ｈ$_2$Ｏ（９５：２．５：２．５））を加え、混合物をＲＴで８時間撹拌した。その後、ＭｅＯＨを毎回約１０ｍＬ（×４）ずつ加え、溶媒を再び真空中で除去した。粗生成物をセミ分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（２１％ＡＣＮ イソクラティック、ｔ$_R$＝２３～２４分）で精製した。３．０ｍｇ（２．０μｍｏｌ，６％）の黄色の固体を得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 372.55 (100, $[M+H]^{4+}$), 382.90 (38, $[M+ACN+H]^{4+}$), 496.60 (76, $[M+H]^{3+}$), 744.40 (5, $[M+H]^{2+}$), $C_{69}H_{86}F_4N_{16}O_{17}$について計算: 1486.63 $[M]^+$.

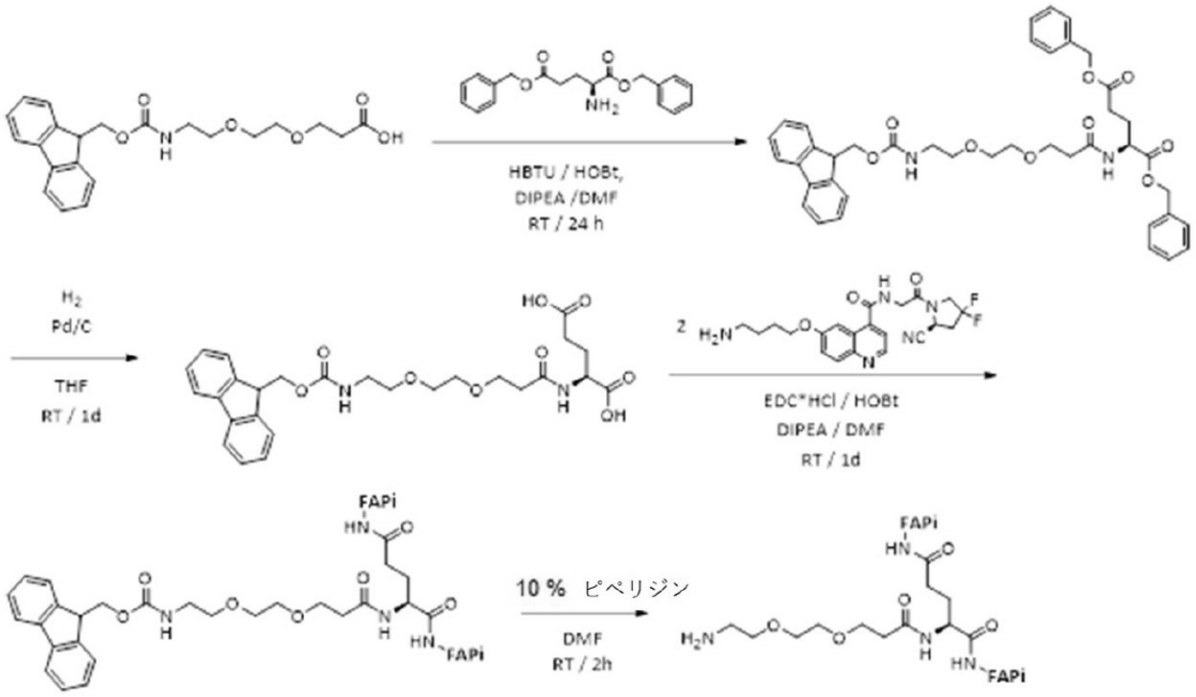
【０１５１】

実施例４：ＤＯＴＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$、ＤＯＴＡＧＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$

次に、標識前駆体ＤＯＴＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$、ＤＯＴＡＧＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成について説明する。最初の合成ステップは両化合物とも同じであり、代表的な合成例をスキーム１７に示す。

【０１５２】

【化３４】



スキーム 17: PEG2.Glu.$(FAPi)_2$の合成

【０１５３】

Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ２．Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）$_2$（（１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－２，７，１０－トリオキサ－４－アザトリデカン－１３－オイル）－Ｌ－グルタミン酸ジベンジルエステル）

Ｆｍｏｃ－Ｎ－アミド－ｄＰＥＧ$_2$酸（４５０．０ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ，１．００当量）およびＤＩＰＥＡ（１８２．０ｍｇ，２４０μＬ，１．４ｍｍｏｌ，１．２５当量）

を乾燥ＤＭＦ（９．０ｍＬ）に溶解し、ＨＢＴＵ（４７０．３ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ，１．１０当量）およびＨＯＢｔ（１６７．６ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ，１．１０当量）を加えた。１時間後、乾燥ＤＭＦ（３．０ｍＬ）に溶解したジベンジルグルタミン酸（４６０．６ｍｇ，１．４ｍｍｏｌ，１．２５当量）とＤＩＰＥＡ（３２０．５ｍｇ，４２２μＬ，４．５ｍｍｏｌ，２．２０当量）を加えた。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、黄色がかったオイルをカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１００：２））で精製した。Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ２．Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）$_2$（７９５．１ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ，９９％）を無色オイルとして得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 709.4 (100, $[M+H]^+$), 710.2 (15, $[M+H]^+$), $C_{41}H_{44}N_2O_9$について計算: 708.30 $[M]^+$.

【０１５４】

Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ２．Ｇｌｕ（（１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－２，７，１０－トリオキサ－４－アザトリデカン－１３－オイル）－Ｌ－グルタミン酸）

Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ２．Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）$_2$（１９６．４ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ，１．００当量）を乾燥テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２．０ｍＬ）に溶解し、活性炭上のパラジウム（１０ｗｔ％Ｐｄ，３０．０ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ，１．００当量）を加えた。懸濁液をセライトでろ過し、残渣をＴＨＦで洗浄後、溶媒を減圧下で留去した。Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ$_2$．Ｇｌｕ（１２２．２ｍｇ、２３１．３μｍｏｌ、８２％）を無色オイルとして得、さらに操作することなく次の段階で使用した。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 529.25 (100, $[M+H]^+$), 530.15 (12, $[M+H]^+$), $C_{27}H_{32}N_2O_9$について計算: 528.21 $[M]^+$.

【０１５５】

Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（（１１Ｓ）－１９－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）－１１－（（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）カルバモイル）－９，１４－ジオキソ－３，６－ジオキサ－１０，１５－ジアザノナデシル）カルバマート）

Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ２．Ｇｌｕ（３２．０ｍｇ，６０．０μｍｏｌ，１．００当量）をＨＯＢｔ（２０．４ｍｇ，１５０．０μｍｏｌ，２．５０当量）およびＥＤＣ＊ＨＣｌ（２８．８ｍｇ，１５０．０μｍｏｌ，２．５０当量）とともに乾燥ＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で撹拌した。１時間後、ＦＡＰｉ＊ＴＦＡ（６５．４ｍｇ，１２０．０μｍｏｌ，２．００当量）、ＤＩＰＥＡ（２３．３ｍｇ，３０μＬ，１８０．０μｍｏｌ，３．００当量）および乾燥ＤＭＦ（０．５ｍＬ）の無色溶液を加えた。さらに３時間後、ＨＯＢｔ（７．８ｍｇ，６０．０μｍｏｌ，１．００当量）とＥＤＣ＊ＨＣｌ（１１．４ｍｇ，６０．０μｍｏｌ，１．００当量）を再び加えた。その後まもなく、ＤＩＰＥＡ（７．８ｍｇ，１０μＬ，６０．０μｍｏｌ，１．００当量）および０．５ｍＬの乾燥ＤＭＦに溶解したＦＡＰｉ＊ＴＦＡ（１６．５ｍｇ，３０．０μｍｏｌ，０．５０当量）をさらに加えた。翌日、もう１／２当量のＨＯＢｔ（３．９ｍｇ，３０．０μｍｏｌ，０．５０当量）とＥＤＣ＊ＨＣｌ（５．７ｍｇ，３０．０μｍｏｌ，０．５当量）を加え、さらに４時間後に反応を終了した。ＤＭＦを減圧下で留去し、カラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（１００：１０））で精製後、Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（７９．１ｍｇ，５８．４μｍｏｌ，９７％）を淡黄色の固体として得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 452.50(31, $[M+H]^{3+}$), 678.45(100, $[M+H]^{2+}$), 679.25(13, $[M+H]^{2+}$), 1355.85 (9, $[M+H]^+$), $C_{69}H_{74}F_4N_{12}O_{13}$について計算: 1354.54 $[M]^+$.

【０１５６】

ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（（２Ｓ）－２－（３－（２－（２－アミノエトキシ

）エトキシ）プロパンアミド）－N[1]，N[5]－ビス（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１）－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）－ペンタンジアミド）

Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（６７．０ｍｇ，５０．０μｍｏｌ，１．００当量）を乾燥ＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解し、１０％ピペリジン（０．１ｍＬ）を加えた。淡黄色がかった溶液を室温で２時間撹拌した後、溶媒を減圧下で留去した。ＰＥＧ$_2$．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$が定量的収率で得られ、これをさらに精製することなく使用した。

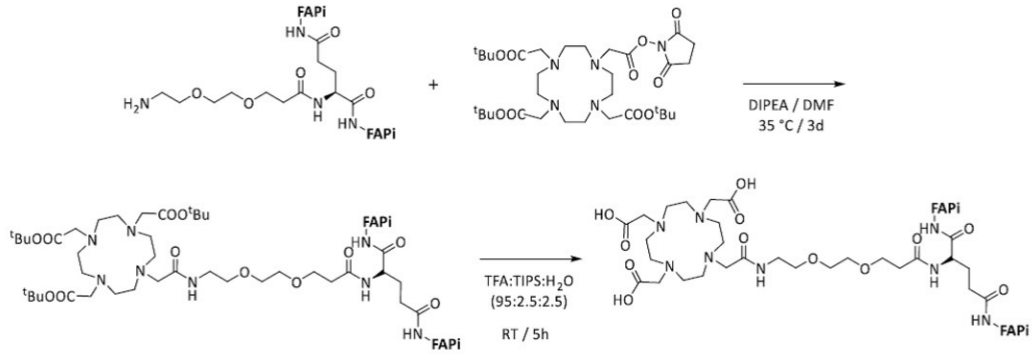
LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 378.40 (100, $[M+H]^{3+}$), 567.35 (26, $[M+H]^{2+}$), 1133.35(3, $[M+H]^{+}$), $C_{54}H_{64}F_4N_{12}O_{11}$について計算: 1132.48 $[M]^{+}$.

【０１５７】

標識前駆体ＤＯＴＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成をスキーム１８に示す。

【０１５８】

【化３５】



スキーム 18: DOTA.PEG2.Glu.$(FAPi)_2$の合成

【０１５９】

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（２－（（（Ｓ）－１，５－ビス（（（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（１３．４ｍｇ、２０．０μｍｏｌ、１．００当量．）をＤＭＦ（０．４ｍＬ）に溶解し、１ｖｏｌ％のＤＩＰＥＡ（１０．４ｍｇ、１４μＬ、８２．３μｍｏｌ）を加え、同様にＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解したＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$－ＮＨＳ（２２．７ｍｇ、２０．０μｍｏｌ、１．００当量）を加えた。混合物を３５℃で３日間撹拌した後、ＤＭＦを減圧下で除去した。黄褐色のオイルは、さらに作業することなくさらに変換された。

HPLC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 432.70 (55, $[M+H]^{4+}$), 576.60 (26, $[M+H]^{3+}$), 864.90 (18, $[M+Na]^{2+}$), 1687.84 (1, $[M+H]^{+}$), 1709.82 (1, $[M+Na]^{+}$), $C_{82}H_{114}F_4N_{16}O_{18}$について計算: 1686.84 $[M]^{+}$.

【０１６０】

ＤＯＴＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（２－（（（Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－（（２－（（Ｓ）－２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－２－オキソ

エチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸）

ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$に水５０μＬ、ＴＩＰＳ５０μＬ、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）１．５ｍＬを加えた。褐色溶液を室温で５時間撹拌し、減圧下で溶媒を除去した。得られた暗褐色オイルをセミ分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（２０分で２２～２３％ＡＣＮ，ｔＲ＝１６～１７分）で精製し、ＤＯＴＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（１．８ｍｇ，１．２μｍｏｌ，６％）を黄色の固体として得た。

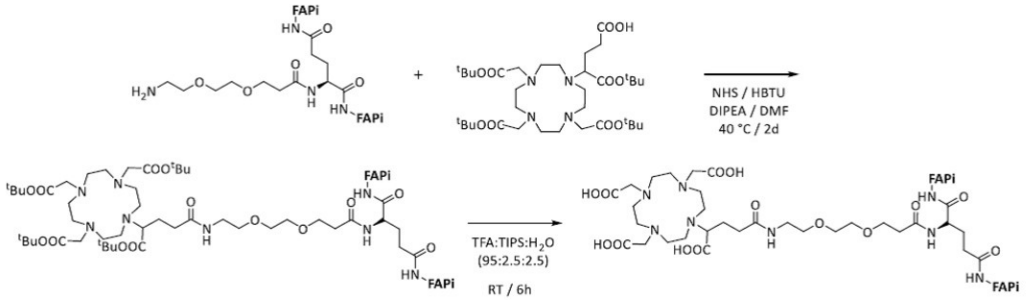
LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 380.60 (66, $[M+H]^{4+}$), 507.30 (100, $[M+H]^{3+}$), 760.30 (12, $[M+H]^{2+}$), 1519.55 (4, $[M+H]^{+}$), 1541.75 (7, $[M+Na]^{+}$), $C_{70}H_{90}F_4N_{16}O_{18}$について計算: 1518.66 $[M]^{+}$.

【０１６１】

標識前駆体ＤＯＴＡＧＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成をスキーム１９に示す。

【０１６２】

【化３６】



スキーム 19: DOTAGA.PEG2.Glu.$(FAPi)_2$の合成

【０１６３】

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（（２０Ｓ）－２８－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）－２０－（（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）カルバモイル）－２，２－ジメチル－４，８，１８，２３－テトラオキソ－３，１２，１５－トリオキサ－９，１９，２４－トリアザオクタコサン－５－イル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$（１０．０ｍｇ，１４．３μｍｏｌ，１．００当量）をＨＢＴＵ（１０．８ｍｇ，２８．６μｍｏｌ，２．００当量）とともに０．８ｍＬの乾燥ＭｅＣＮに溶解し、ＮＨＳ（３．３ｇ，２８．６μｍｏｌ，２．００当量）を加え、無色の溶液をアルゴン雰囲気下で撹拌した。６時間後、さらにＨＢＴＵ（５．４ｍｇ，１４．３μｍｏｌ，１．００当量）とＮＨＳ（１．６ｍｇ，１４．３μｍｏｌ，１．００当量）を加えた。

Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（８．２ｍｇ，８．７μｍｏｌ，１．００当量）を０．４ｍＬの乾燥ＭｅＣＮおよび１．０ｍＬの乾燥ＤＭＦに溶解し、１ｖｏｌ％のＤＩＰＥＡ（１９ｍｇ、２５μＬ、１４７．０μｍｏｌ）を加え、混合物を赤色のＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$－ＮＨＳ溶液（１．１ｍＬのＭｅＣＮ中，１１．４ｍｇ，１４．３μｍｏｌ，１．６５当量）に加えた。反応を４０℃で２４時間撹拌し、さらにＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（８．２ｍｇ，８．７μｍｏｌ，１．００当量）を加えた。さらに２４時間後、溶媒を減圧下で除去し、黄色がかったオイルを得た。

HPLC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 454.99 (100, $[M+H]^{4+}$), 606.31 (55, $[M+H]^{3+}$), 908.97 (34, $[M+H]^{2+}$), 1815.93 (4, $[M+H]^{+}$), 1837.91 (2, $[M+Na]^{+}$), $C_{89}H_{126}F_4N_{16}O_{20}$について計算: 1814.93 $[M]^{+}$.

【０１６４】

ＤＯＴＡＧＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（（２０Ｓ）－２８－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）－２０－（（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）カルバモイル）－２，２－ジメチル－４，８，１８，２３－テトラオキソ－３，１２，１５－トリオキサ－９，１９，２４－トリアザオクタコサン－５－イル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸）

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$に水５０μＬ、ＴＩＰＳ５０μＬ、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）１．５ｍＬを加えた。暗褐色の溶液を室温で６時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。褐色のオイルを得、これをセミ分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（２２％ＡＣＮ イソクラティック，t_R＝１７～１８分）で精製した。ＤＯＴＡＧＡ．ＰＥＧ２．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２．３ｍｇ，１．５μｍｏｌ，１０％）を黄色の固体として得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 398.70 (93, $[M+H]^{4+}$), 531.30 (100, $[M+H]^{3+}$), 796.20 (8, $[M+H]^{2+}$), 1591.85 (3, $[M+H]^{+}$), $C_{73}H_{94}F_4N_{16}O_{20}$について計算: 1590.68 $[M]^{+}$.

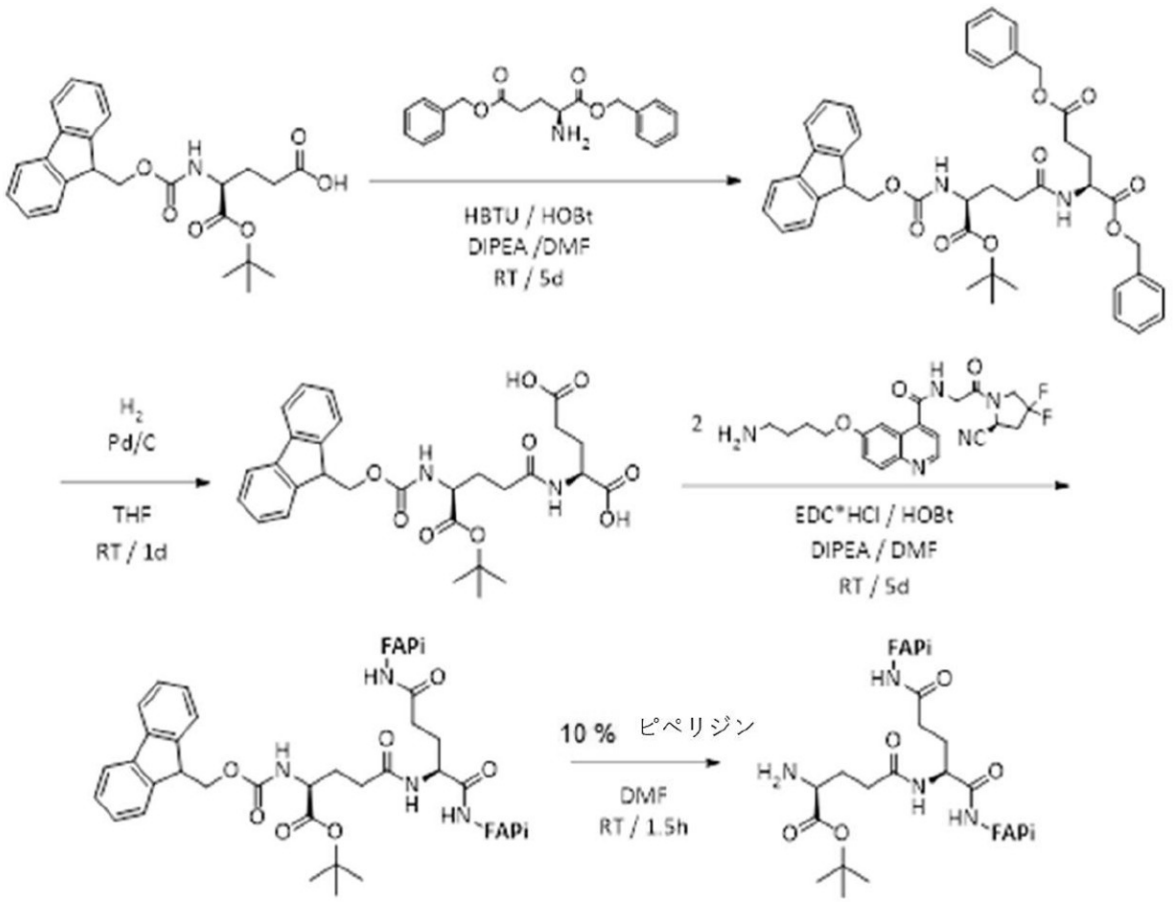
【０１６５】

実施例５：ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$、ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$

標識前駆体ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$とＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成をスキーム２０に示す。最初の合成ステップは両化合物とも同じである。

【０１６６】

【化３７】



スキーム 20: Glu.Glu.(FAPi)$_2$ の合成

【０１６７】

Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）$_2$（（Ｓ）－４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－５－オキソペンタノイル）－Ｌ－グルタミン酸ジベンジルエステル）

Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ（４００．０ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ，１．００当量）を乾燥ＤＭＦ（２．０ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（１５１．９ｍｇ，２００μＬ，１．２ｍｍｏｌ，１．２５当量）およびＨＡＴＵ（３９３．２ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ，１．１０当量）を加えた。その後、溶液をアルゴン雰囲気下、２５℃で撹拌した。１時間後、乾燥ＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解したジベンジルグルタミン酸（３８４．７ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ，１．２５当量）およびＤＩＰＥＡ（２６７．３ｍｇ，３５２μＬ，２．１ｍｍｏｌ，２．２０当量）を加えた。翌日、ＨＡＴＵ（３５７．４ｍｇ，０．９ｍｍｏｌ，１．００当量）とＤＩＰＥＡ（１２１．５ｍｇ，１５６μＬ，０．９ｍｍｏｌ，１．００当量）を再度加えた。３日後、１．００当量 ＨＡＴＵを加え、その１時間後に、０．５ｍＬのＤＭＦ中のジベンジルグルタミン酸（１５３．８７ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ，０．５０当量）および１．００当量のＤＩＰＥＡの溶液を加えた。２５℃でさらに１日後、溶媒を減圧下で除去し、生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル（ＣＨ：ＥＡ、３：１））で精製した。Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）$_2$（６５７．３ｍｇ，０．８９ｍｍｏｌ，９５％）を淡黄色の固体として得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 679.20 (27, $[M-^tBu+H]^+$), 680.30 (11, $[M-^tBu+H]^+$), 735.50 (100, $[M+H]^+$), 736.15 (15, $[M+H]^+$), $C_{43}H_{46}N_2O_9$について計算: 734.32 $[M]^+$.

【０１６８】

Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ（（Ｓ）－４－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－５－オキソペンタノイル）－Ｌ－グルタミン酸）

Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）$_2$（２５．０ｍｇ，３４．０μｍｏｌ，１．００当量）を１．０ｍＬの乾燥ＴＨＦに溶解し、活性炭上のパラジウム（１０ｗｔ％Ｐｄ、７．２５ｍｇ，７８．０μｍｏｌ，２．００当量）を加えた。懸濁液を水素雰囲気下で一晩撹拌し、翌日セライトでろ過した。残渣をＴＨＦで洗浄し、後者を減圧下で除去した。Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ（１７．８ｍｇ，３２．１μｍｏｌ，９４％）を無色の固体として得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 499.05 (57, $[M-^tBu+H]^+$), 500.15 (11, $[M-^tBu+H]^+$), 555.25 (100, $[M+H]^+$), 556.15 (21, $[M+H]^+$), $C_{29}H_{34}N_2O_9$について計算: 554.23 $[M]^+$.

【０１６９】

Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（N^2－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－N^5－（（２Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）－アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）－Ｌ－グルタミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ（３３．３ｍｇ，６０．０μｍｏｌ，１．００当量）をＨＯＢｔ（２０．４ｍｇ，１５．０μｍｏｌ，２．５０当量）およびＥＤＣ＊ＨＣｌ（２８．８ｍｇ，１５．０μｍｏｌ，２．５０当量）とともに乾燥ＤＭＦ（２．５ｍＬ）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で１時間撹拌した。その後、乾燥ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解したＦＡＰｉ＊ＴＦＡ（６５．４ｍｇ，１２．０μｍｏｌ，２．００当量）とＤＩＰＥＡ（２３．３ｍｇ，３１μＬ，１８．０μｍｏｌ，３．００当量）を加えた。翌日、さらに当量のＨＯＢｔ（７．８ｍｇ，６０．０μｍｏｌ，１．００当量）とＥＤＣ＊ＨＣｌ（１１．４ｍｇ，６０．０μｍｏｌ，１．００当量）を加え、３０分後に半当量のＦＡＰｉ＊ＴＦＡ（１６．５ｍｇ，３０．０μｍｏｌ，０．５０当量）を１当量のＤＩＰＥＡ（７．８ｍｇ，１０μＬ，６０．０μｍｏｌ，１．００当量）に溶解し、０．５ｍＬのＤＭＦを加えた。２４時間後、ＨＯＢｔ（３．９ｍｇ，３０．０μｍｏｌ，０．５０当量）とＥＤＣ＊ＨＣｌ（５．７ｍｇ，３０．０μｍｏｌ，０．５０当量）を再び加え、１時間後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解したＦＡＰｉ＊ＴＦＡ（１６．５ｍｇ，３０．０μｍｏｌ，０．５０当量）とＤＩＰＥＡ（３．９ｍｇ，５μＬ，３０．０μｍｏｌ，０．５０当量）をさらに加えた。このステップを翌日もう一度繰り返した。淡黄色がかった溶液をさらに１日撹拌した後、溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ３：ＭｅＯＨ（１００：１０））により、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（８６．７ｍｇ，６２．８μｍｏｌ，７９％）を黄色の固体として得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 461.25 (32, $[M+H]^{3+}$), 691.45 (100, $[M+H]^{2+}$),692.25 (12, $[M+H]^{2+}$), 1381.95 (12, $[M+H]^+$), $C_{71}H_{76}F_4N_{12}O_{13}$について計算: 1380.56 $[M]^+$.

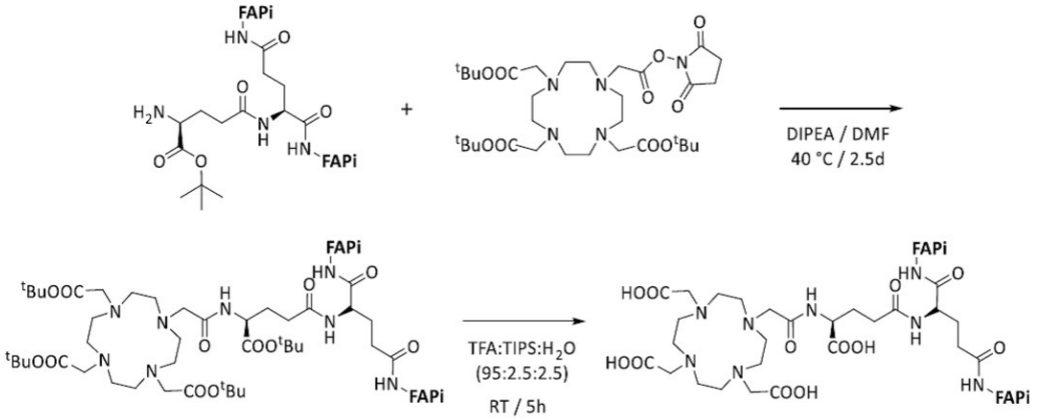
【０１７０】

Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（N^5－（（２Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）－Ｌ－グルタミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（７２．２ｍｇ，５２．２μｍｏｌ，１．００当量）を乾燥ＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解し、１０％ピペリジン（０．１ｍＬ）を加え、混合物を室温で９０分間撹拌した。その後、溶媒を減圧下で留去し、黄色がかったオイルを得、これをさらに精製することなく次の段階で直接使用した。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 387.10 (99, $[M+H]^{3+}$), 580.35 (37, $[M+H]^{2+}$), 1159.30 (4, $[M+H]^+$), $C_{56}H_{66}F_4N_{12}O_{11}$について計算: 1158.49 $[M]^+$.

【０１７１】
標識前駆体ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成をスキーム２１に示す。
【０１７２】
【化３８】



スキーム 21: DOTA.Glu.Glu.(FAPi)$_2$の合成

【０１７３】
ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$．Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（２－（（（２Ｓ）－５－（（（２Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ））－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）
ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$－ＮＨＳ（１７．５ｍｇ，２６．１μｍｏｌ，１．００当量）を乾燥ＤＭＦ １．０ｍＬに溶解し、ＤＭＦ ０．５ｍＬに溶解したＧｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（３０．３ｍｇ，２６．１μｍｏｌ，１．００当量）および１ｖｏｌ％のＤＩＰＥＡ（１１．４ｍｇ，１５μＬ，８８．２μｍｏｌ）を加えた。淡黄色がかった溶液をアルゴン雰囲気下４０℃で２４時間撹拌した後、溶媒を減圧下で留去した。
その後、得られた黄色がかったオイルを０．５ｍＬの乾燥ＤＭＦに溶解し、ＤＩＰＥＡ（３．４ｍｇ，４μＬ，２６．１μｍｏｌ，１．００当量）を加えた。ＤＯＴＡ（１７．５ｍｇ，２６．１μｍｏｌ，１．００当量）、ＨＡＴＵ（１４．９ｍｇ，３９．２μｍｏｌ，１．５０当量）およびＤＩＰＥＡ（６．７ｍｇ，９μＬ，５２．２μｍｏｌ，２．００当量）を０．５ｍＬの乾燥ＤＭＦに最初に投入し、混合物を１時間撹拌した後に添加した。黄色がかった溶液をアルゴン雰囲気下３０℃で２４時間撹拌し、さらにＨＡＴＵ（１．５０当量）とＤＩＰＥＡ（２．００当量）を加えた。４０℃でさらに６時間後、ＨＡＴＵ（１．５０当量）とＤＩＰＥＡ（２．００当量）をもう一度加えた。翌日、溶媒を減圧下で除去し、黄色がかったオイルを得た。
HPLC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 429.47 (9, $[M+H]^{4+}$), 571.96 (10, $[M+H]^{3+}$), 857.43 (3, $[M+H]^{2+}$), $C_{84}H_{116}F_4N_{16}O_{18}$について計算: 1712.94 $[M]^+$.
【０１７４】
ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（２－（（（１Ｓ）－４－（（（２Ｓ）－１，５－ビス（（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－１－カルボキシ－４－オキソブチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０

－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸）

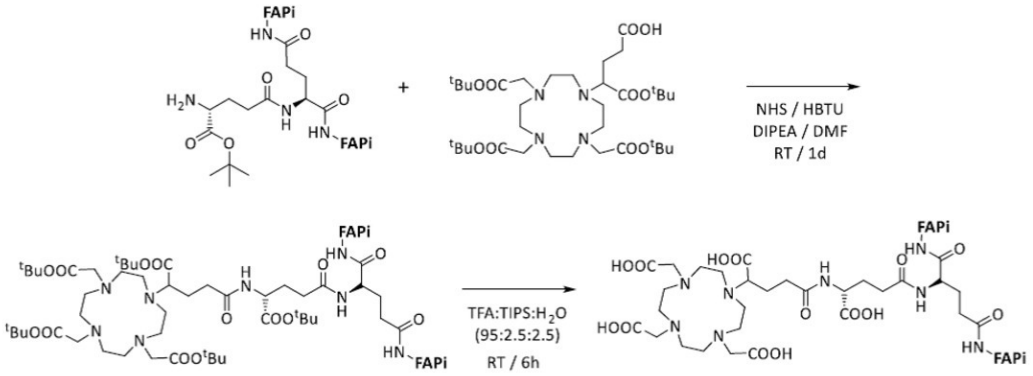
ＤＯＴＡ（ｔＢｕ）$_3$．Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$に水５０μＬ、ＴＩＰＳ５０μＬ、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）１．５ｍＬを加えた。黄色がかった溶液を室温で５時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をセミ分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（２０分で２２～２３％ＡＣＮ，t_R＝１３～１４分）で精製し、ＤＯＴＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（６．６ｍｇ，４．４μｍｏｌ，１７％）を黄色の固体として得た。
LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 373.05 (84, $[M+H]^{4+}$), 497.15 (100, $[M+H]^{3+}$), 745.70 (5, $[M+H]^{2+}$), 1511.35 (1, $[M+Na]^{+}$), $C_{68}H_{84}F_4N_{16}O_{18}$について計算: 1488.61 $[M]^{+}$.

【０１７５】

標識前駆体ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$の合成をスキーム２２に示す。

【０１７６】

【化３９】



スキーム 22: DOTAGA.Glu.Glu.$(FAPi)_2$の合成

【０１７７】

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$．Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（（１０Ｓ，１５Ｓ）－１０－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２３－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）－１５－（（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）－カルバモイル）－２，２－ジメチル－４，８，１３，１８－テトラオキソ－３－オキサ－９，１４，１９－トリアザトリコサン－５－イル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$（２２．４ｍｇ，３２．６μｍｏｌ，１．００当量）をＨＢＴＵ（２４．７ｍｇ，６５．３μｍｏｌ，２．００当量）とともに乾燥ＭｅＣＮ（１．０ｍＬ）に溶解し、ＮＨＳ（７．５ｍｇ，６５．３μｍｏｌ，２．００当量）を加えた。無色溶液をアルゴン雰囲気下で４時間撹拌し、ＤＭＦ（０．２ｍＬ）に溶解したＨＢＴＵ（１２．４ｍｇ，３２．６μｍｏｌ，１．００当量）とＮＨＳ（３．８ｍｇ，３２．６μｍｏｌ，１．００当量）を加えた。続いて、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解したＧｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（３０．３ｍｇ，２６．１μｍｏｌ，１．００当量）と１　ｖｏｌ％のＤＩＰＥＡ（１９ｍｇ，２５μＬ，１４７．０μｍｏｌ）を加えた。無色溶液を室温で一晩撹拌し、翌日、溶媒を減圧下で留去した。黄色がかったオイルを得、さらなる作業をすることなくさらに変換された。
HPLC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 461.49 (52, $[M+H]^{4+}$), 614.99 (100, $[M+H]^{3+}$), 921.97 (56, $[M+H]^{2+}$), 1841.94 (35, $[M+H]^{+}$), 1863.93 (6, [M

+Na]$^{+}$), $C_{91}H_{128}F_4N_{16}O_{20}$について計算: 1840.94 [M]$^{+}$.

【０１７８】

ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$（２，２’，２’’－（１０－（４－（（（１Ｓ）－４－（（（２Ｓ）－１，５－ビス（（（４－（（４－（（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバモイル）キノリン－６－イル）オキシ）ブチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）アミノ）－１－カルボキシ－４－オキソブチル）アミノ）－１－カルボキシ－４－オキソブチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸）

ＤＯＴＡＧＡ（ｔＢｕ）$_4$．Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）$_2$に水５０μＬ、ＴＩＰＳ５０μＬ、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）１．５ｍＬを加えた。黄色がかった溶液を室温で６時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をセミ分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（２２％ＡＣＮイソクラティック，t_R＝１４～１５分）で精製し、ＤＯＴＡＧＡ．Ｇｌｕ．Ｇｌｕ．（ＦＡＰｉ）２（２．０ｍｇ，１．３μｍｏｌ，５％）を黄色の固体として得た。

LC-MS (ESI-ポジティブ): m/z (%) = 391.10 (78, [M+H]$^{4+}$), 401.15 (19, [M+ACN+H]$^{4+}$), 521.30 (100, [M+H]$^{3+}$), 781.75 (6, [M+H]$^{2+}$), 1561,65 (3, [M+H]$^{+}$) $C_{71}H_{88}F_4N_{16}O_{20}$について計算: 1560.63 [M]$^{+}$.

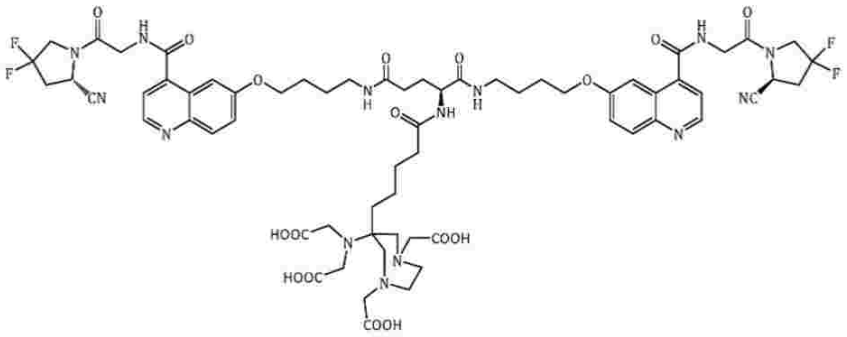
【０１７９】

実施例６：

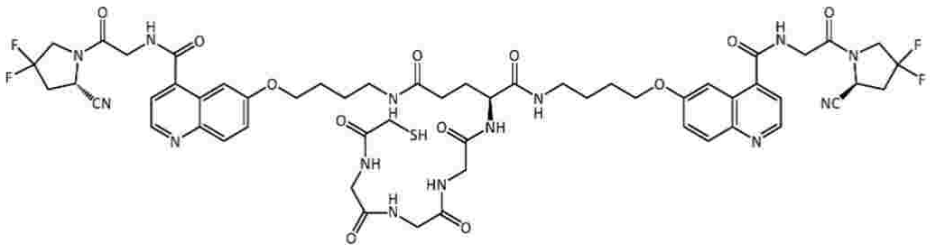
スペーサーユニット（Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３）を含まない本発明化合物の例を以下に示す。

【０１８０】

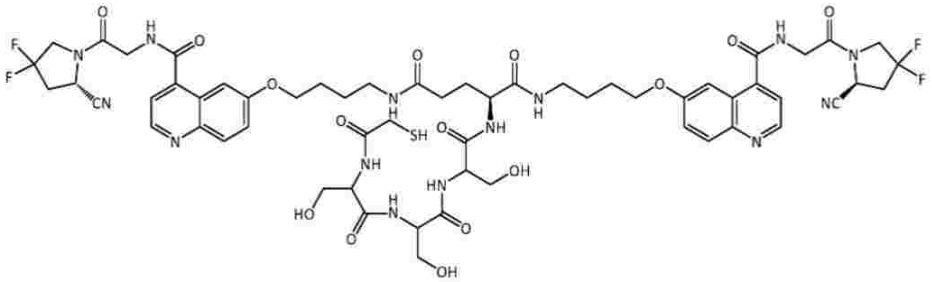
【化４０－１】



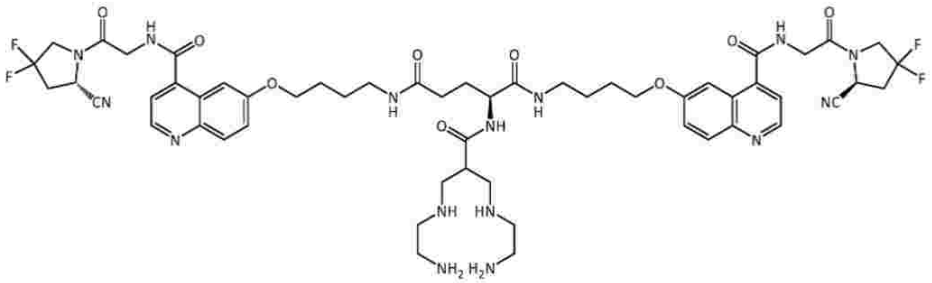
スキーム 23: AAZTA^5.Glu.(FAPi)$_2$



スキーム 24: MAG3.Glu.(FAPi)$_2$

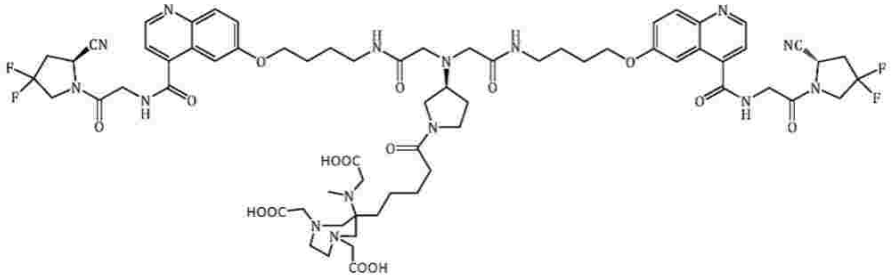


スキーム 25: MAS3.Glu.(FAPi)$_2$

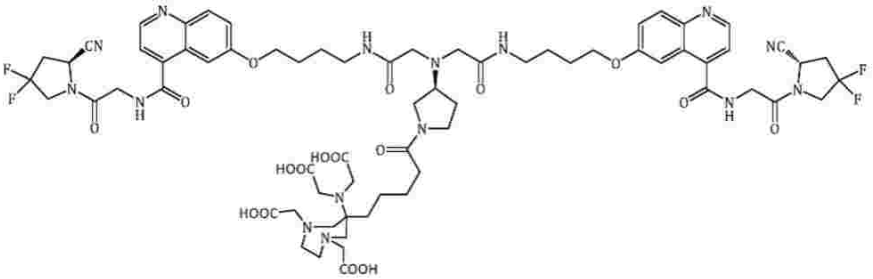


スキーム 26: N4.Glu.(FAPi)$_2$

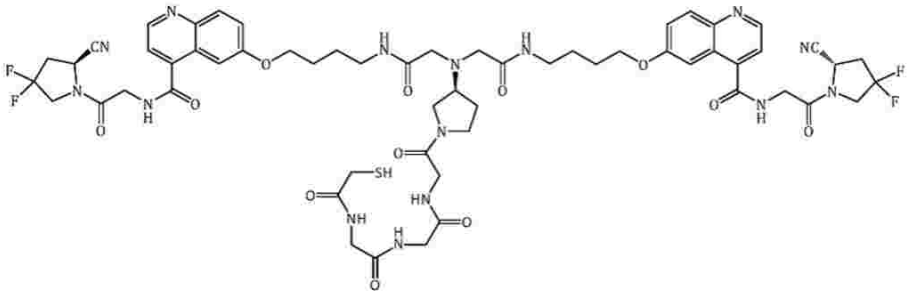
【化４０－２】



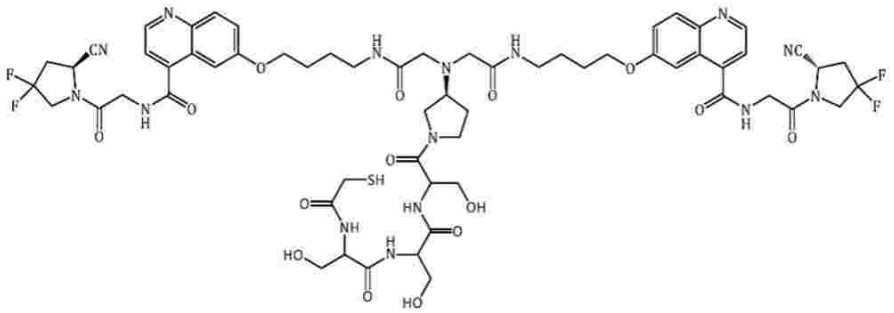
スキーム 27: $DATA^{5m}.NPyr.(FAPi)_2$



スキーム 28: $AAZTA^{5}.NPyr.(FAPi)_2$

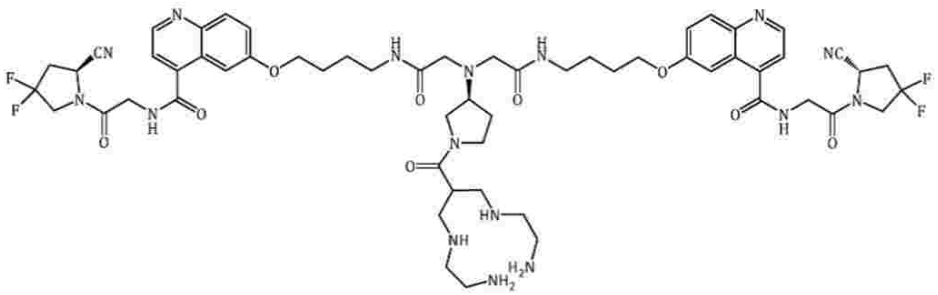


スキーム 29: $MAG3.NPyr.(FAPi)_2$

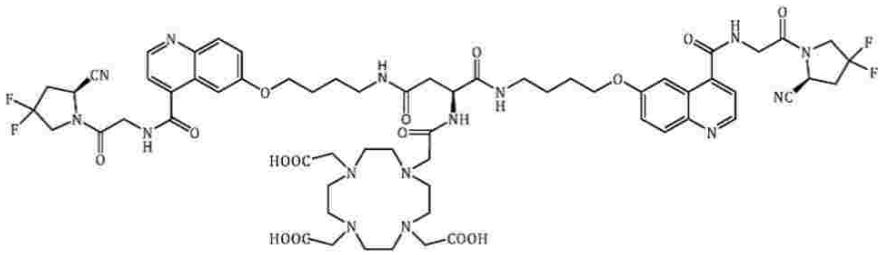


スキーム 30: $MAS3.NPyr.(FAPi)_2$

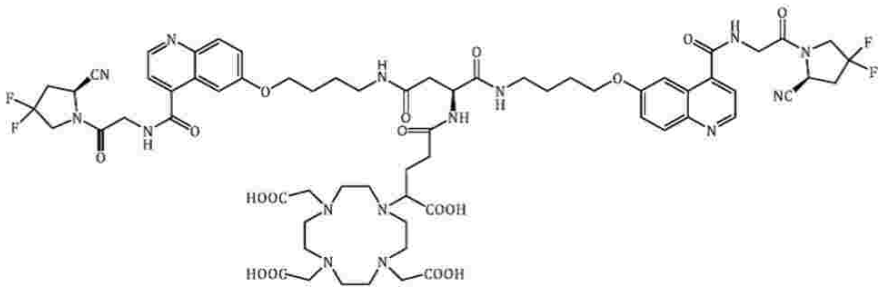
【化４０－３】



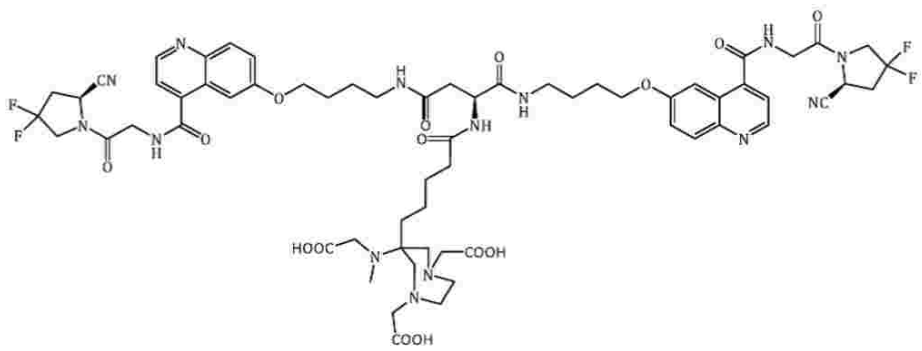
スキーム 31: N4.NPyr.$(FAPi)_2$



スキーム 32: DOTA.Asp.$(\mathbf{FAPi})_2$

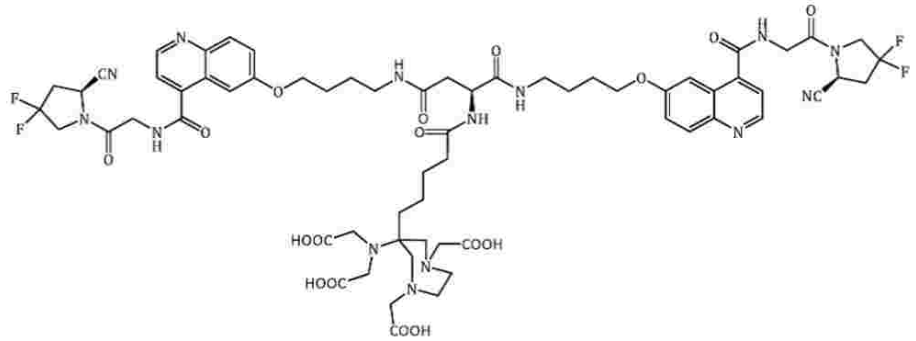


スキーム 33: **DOTAGA**.Asp.$(FAPi)_2$

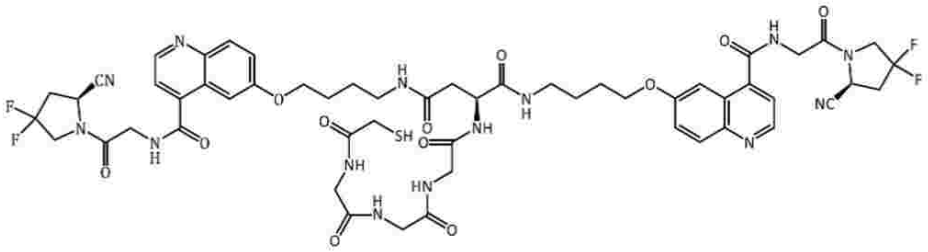


スキーム 34: $\mathbf{DATA^{5m}}$.Asp.$(FAPi)_2$

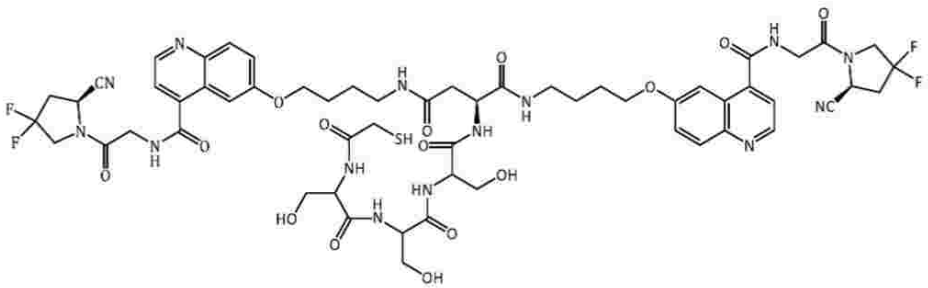
【化４０－４】



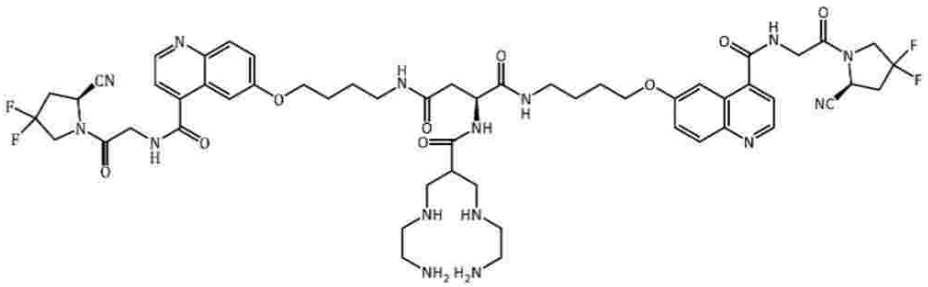
スキーム 35: **AAZTA**^{5}.Asp.(FAPi)$_2$



スキーム 36: **MAG3**.Asp.(FAPi)$_2$

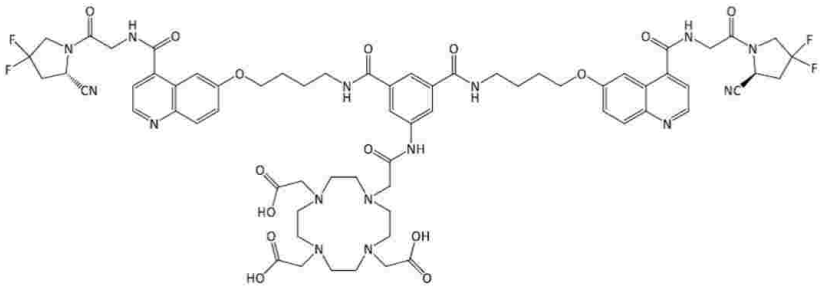


スキーム 37: **MAS3**.Asp.(FAPi)$_2$

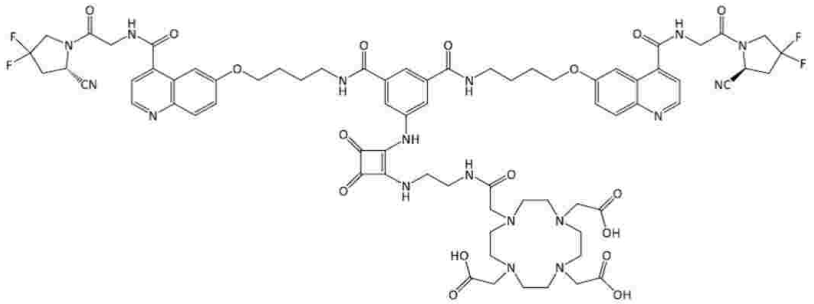


スキーム 38: **N4**.Asp.(FAPi)$_2$

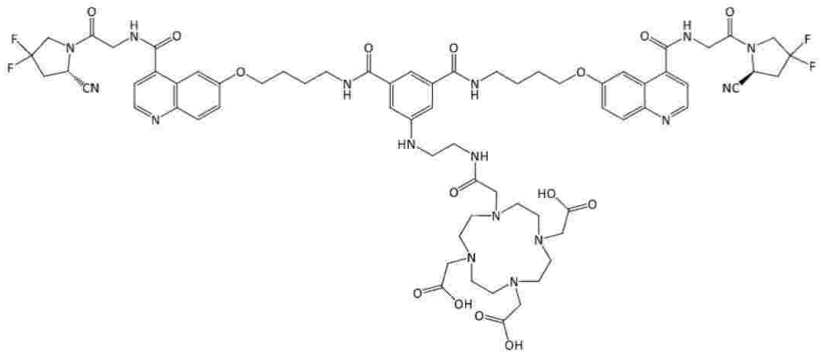
【化４０－５】



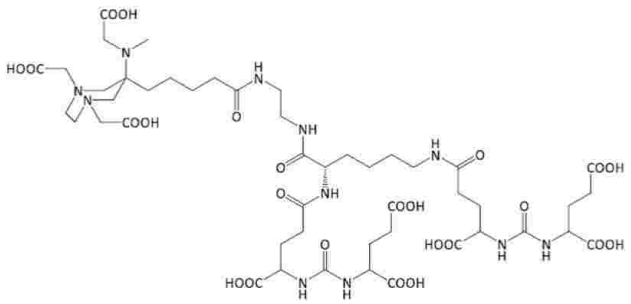
スキーム 39: **DOTA**.5AIPA.$(FAPi)_2$



スキーム 40: DOTA.SA.5AIPA.$(FAPi)_2$

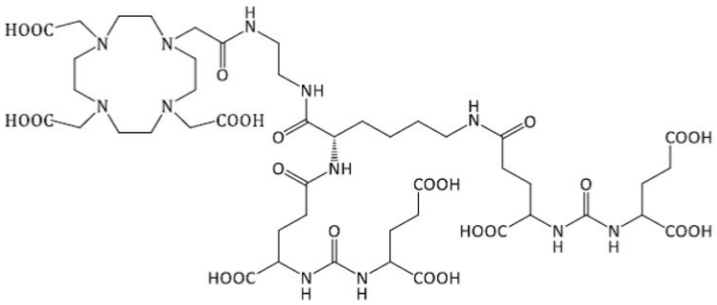


スキーム 41: DOTA.5AIPA.$(FAPi)_2$

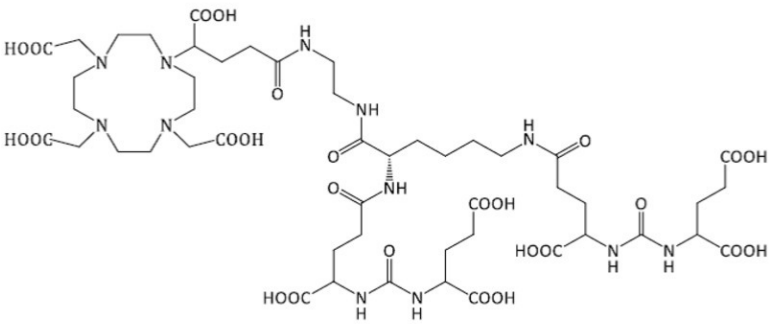


スキーム 42: $DATA^{5m}$.Lys.$(KuE)_2$

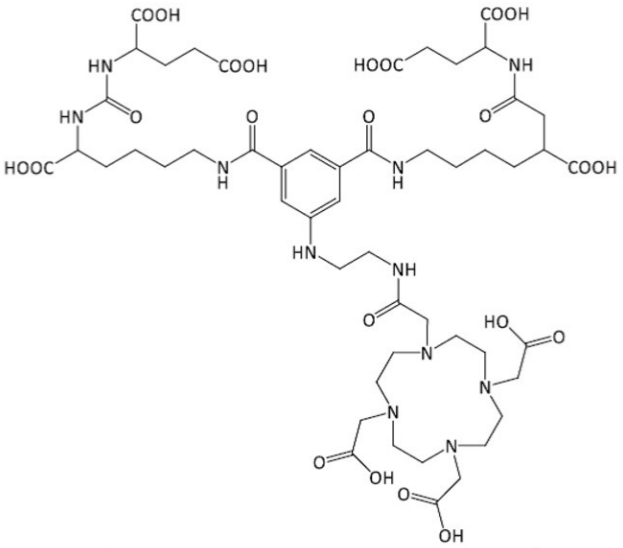
【化４０－６】



スキーム 43: DOTA.Lys.(KuE)$_2$

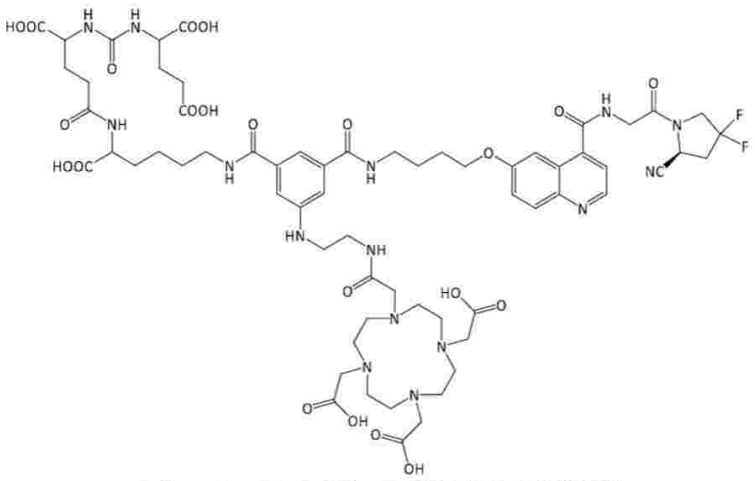


スキーム 44: DOTAGA.Lys.(KuE)$_2$

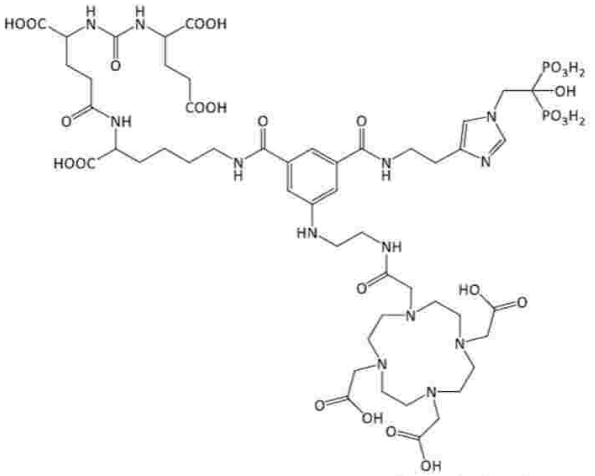


スキーム 45: DOTA.5AIPA.(KuE)$_2$

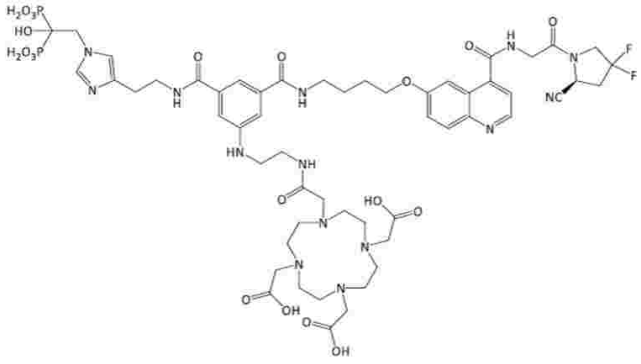
【化４０－７】



スキーム 46: DOTA.5AIPA.(KuE)(FAPi)



スキーム 47: DOTA.5AIPA.(KuE).(Zol)



スキーム 48: DOTA.5AIPA.(Zol)(FAPi)

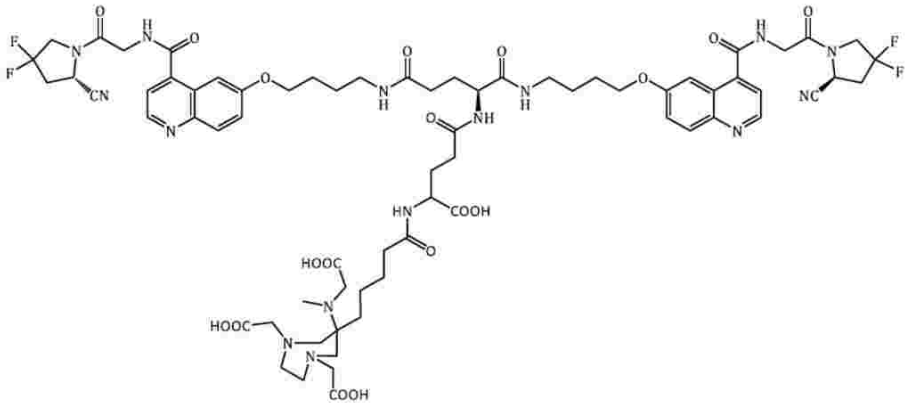
【０１８１】

実施例７：

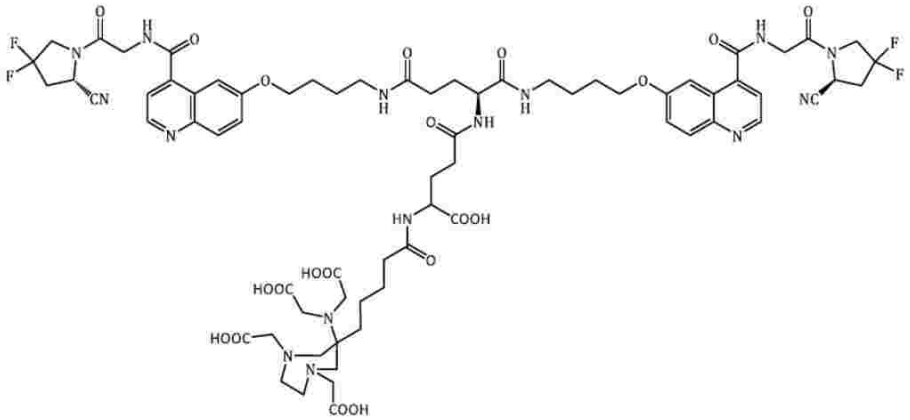
スペーサーユニット（Ｓ３）を有する本発明化合物の例を以下に示す。

【０１８２】

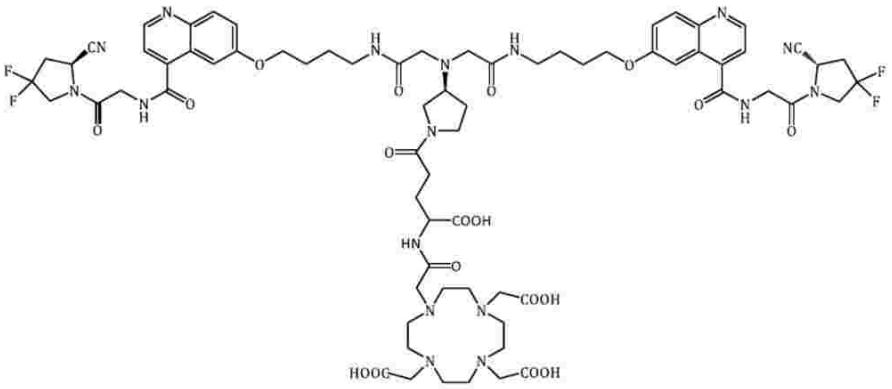
【化４１－１】



スキーム 49: $DATA^{5m}$.Glu.Glu.$(FAPi)_2$

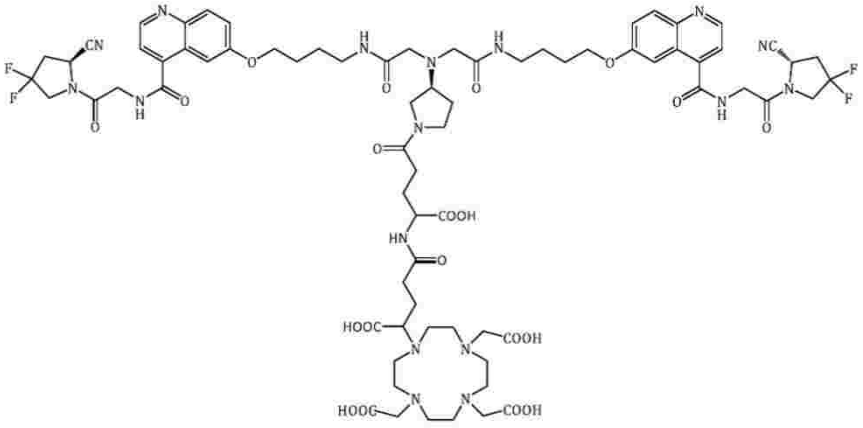


スキーム 50: $AAZTA^{5}$.Glu.Glu.$(FAPi)_2$

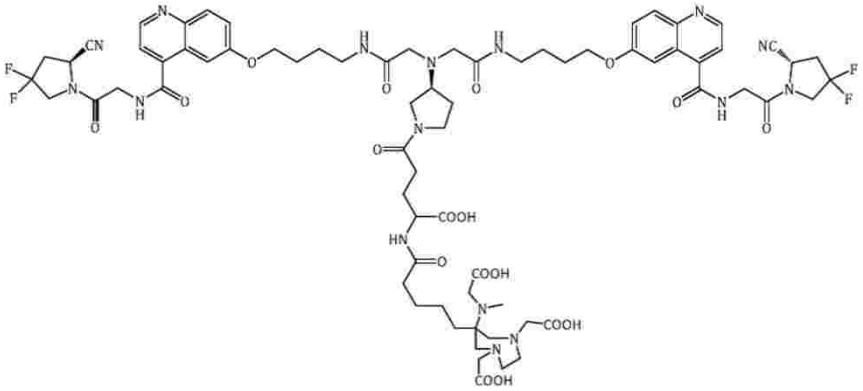


スキーム 51: DOTA.Glu.NPyr.$(FAPi)_2$

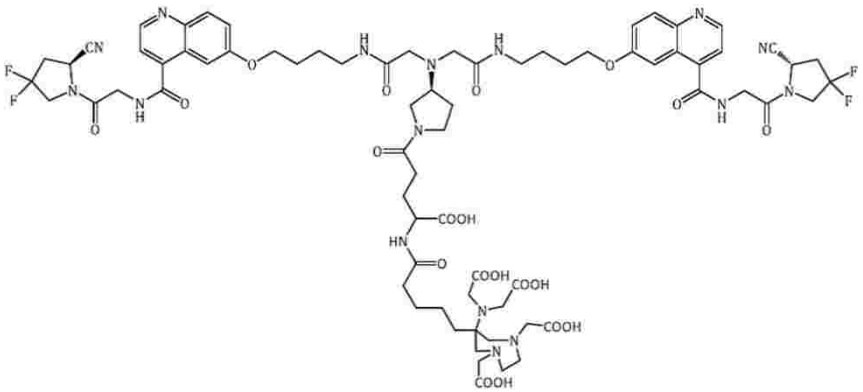
【化４１－２】



スキーム 52: DOTAGA.Glu.NPyr.(FAPi)$_2$

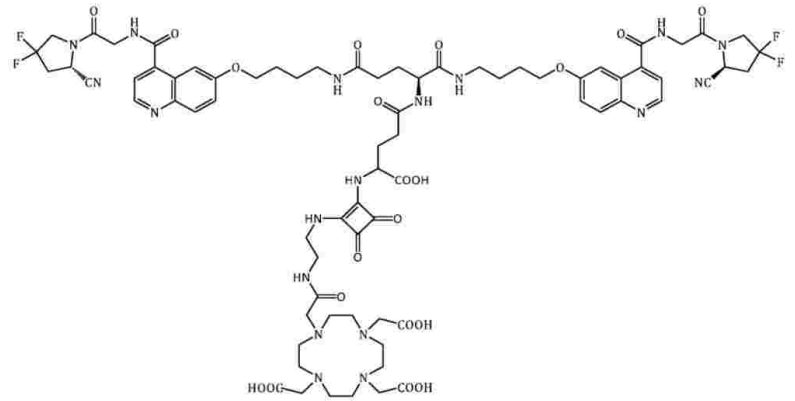


スキーム 53: DATA^{5m}.Glu.NPyr.(FAPi)$_2$

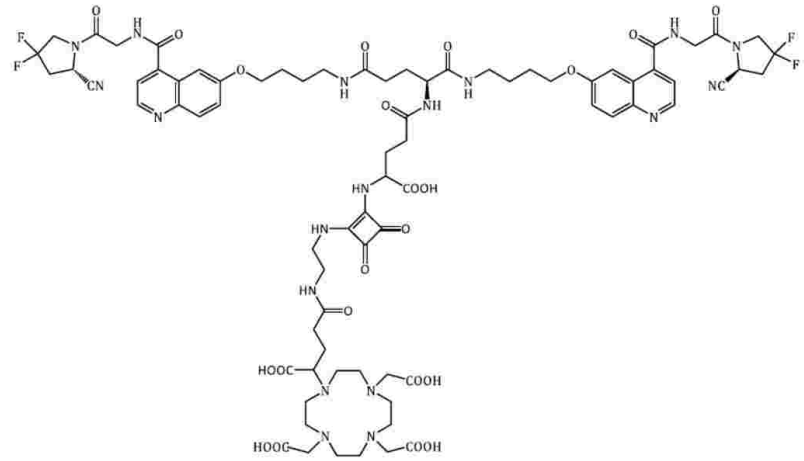


スキーム 54: AAZTA^{5}.Glu.NPyr.(FAPi)$_2$

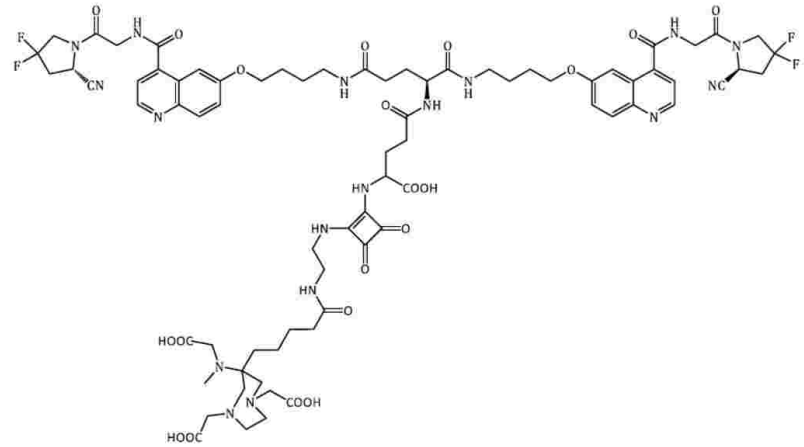
【化４１－３】



スキーム 55: DOTA.SA.Glu.Glu.$(FAPi)_2$

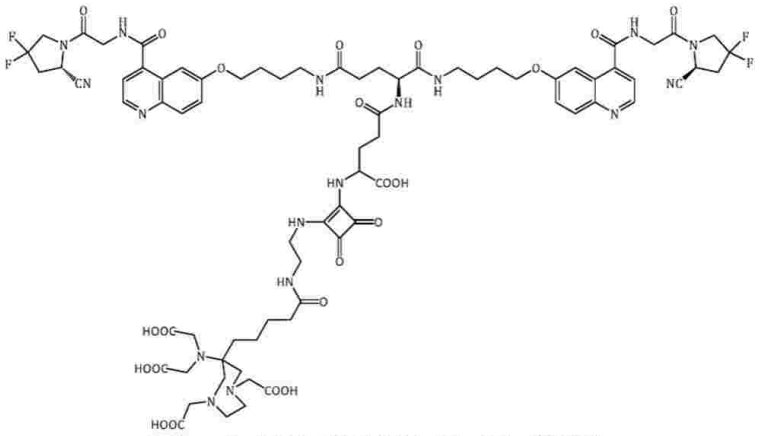


スキーム 56: DOTAGA.SA.Glu.Glu.$(FAPi)_2$

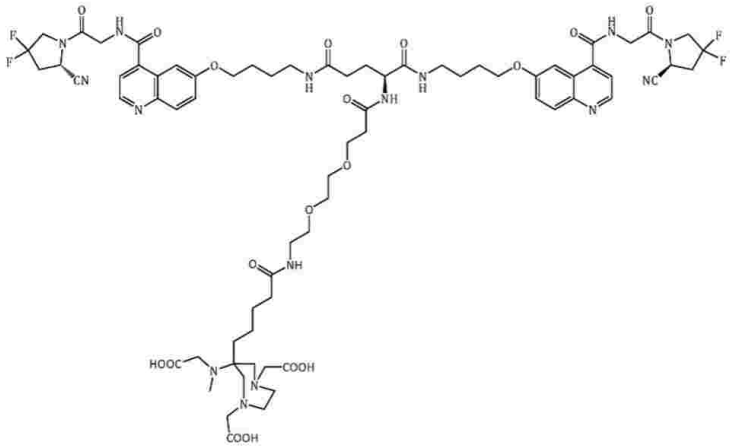


スキーム 57: $DATA^{5m}$.SA.Glu.Glu.$(FAPi)_2$

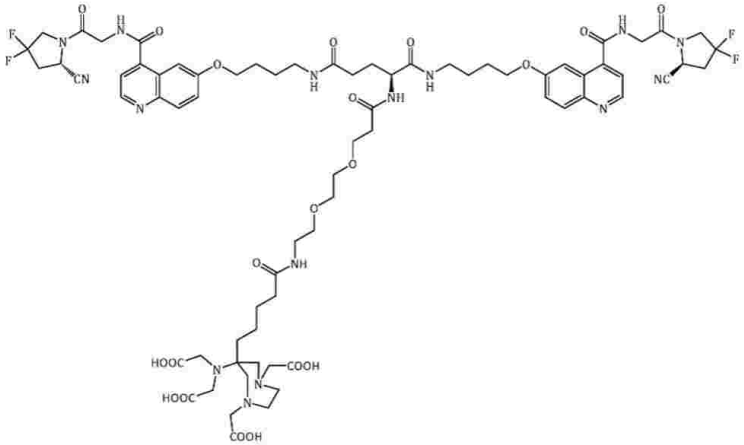
【化４１－４】



スキーム 58: AAZTA^{5}.SA.Glu.Glu.(FAPi)$_2$

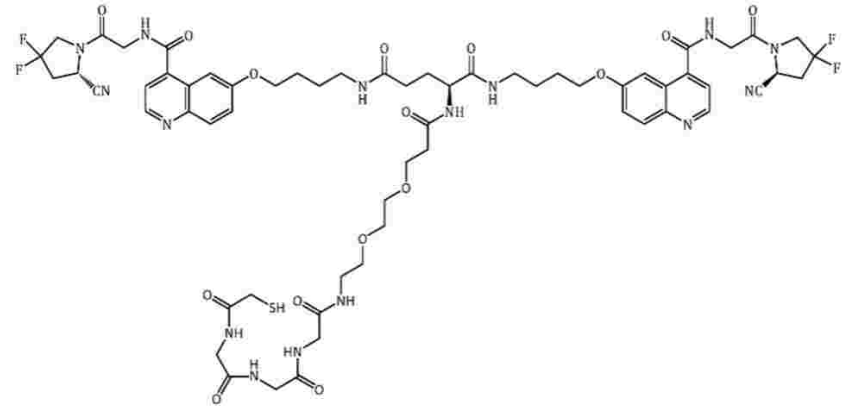


スキーム 59: DATA^{5m}.PEG2.Glu.(FAPi)$_2$

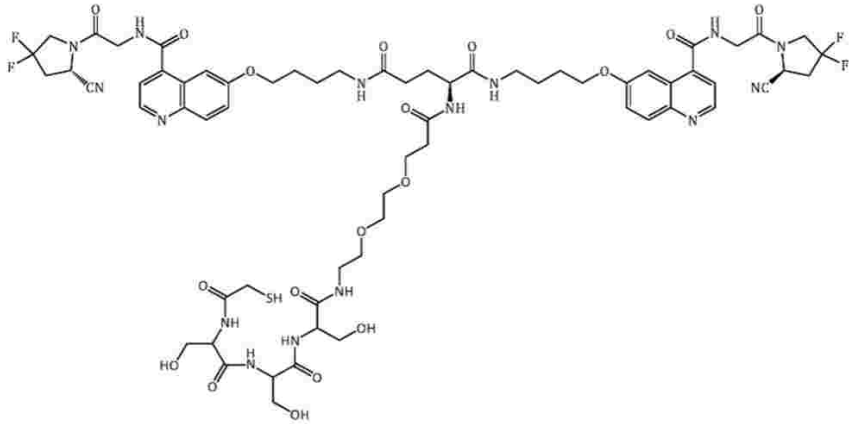


スキーム 60: AAZTA^{5}.PEG2.Glu.(FAPi)$_2$

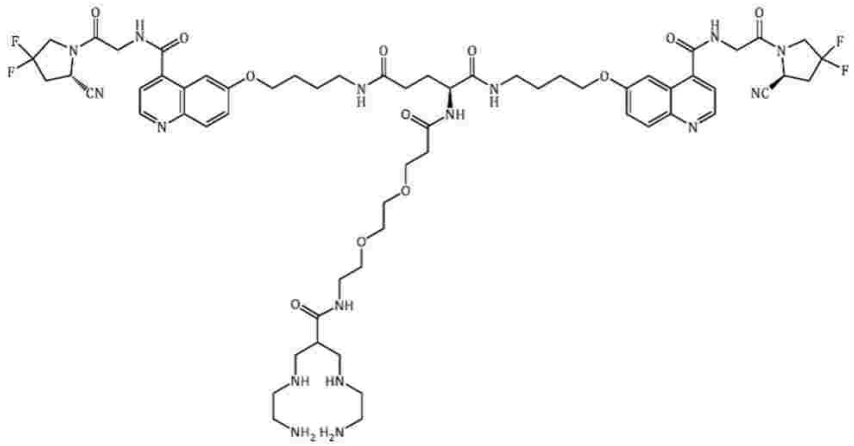
【化４１－５】



スキーム **61**: MAG3.PEG2.Glu.$(FAPi)_2$

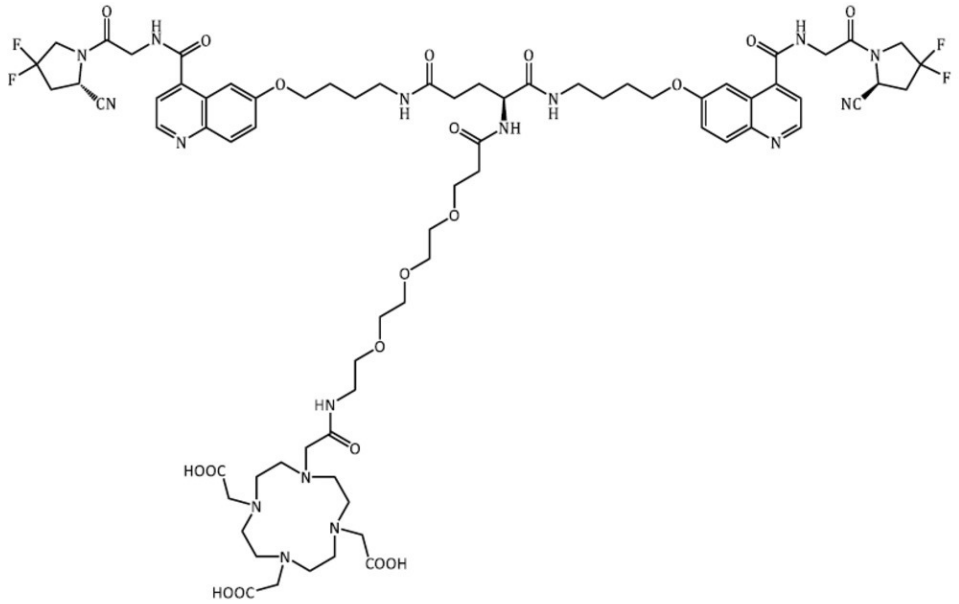


スキーム **62**: MAS3.PEG2.Glu.$(FAPi)_2$

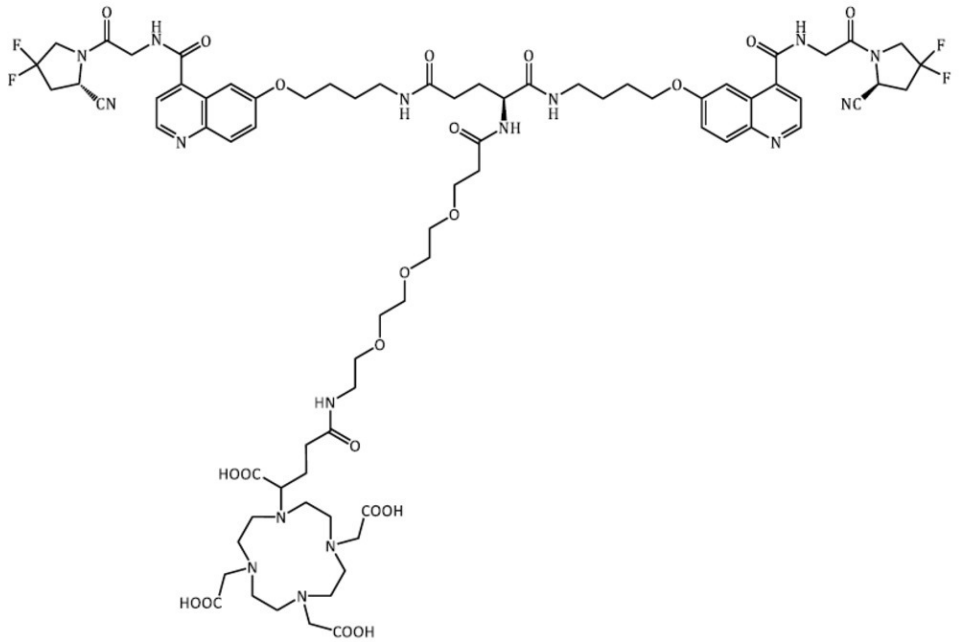


スキーム **63**: N4.PEG2.Glu.$(FAPi)_2$

【化４１－６】

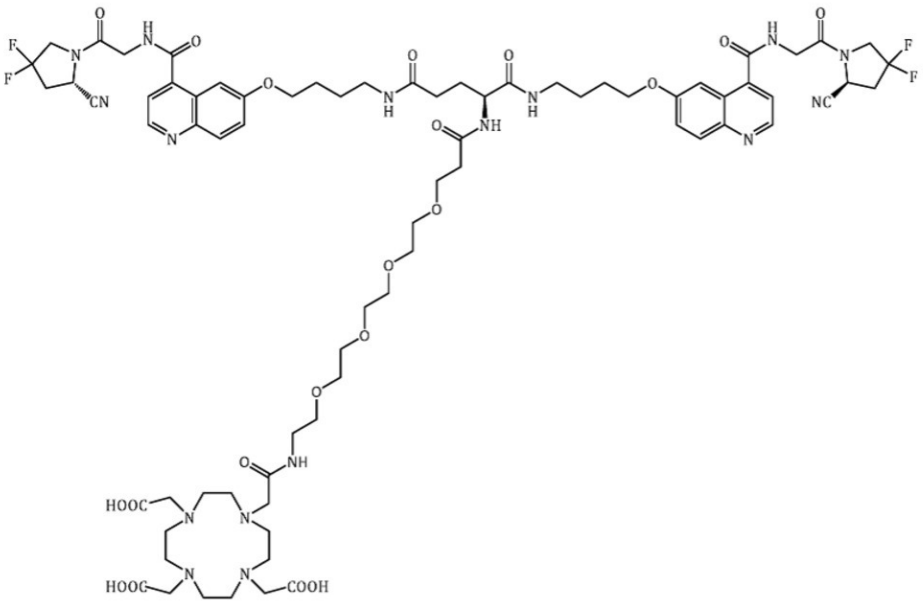


スキーム 64: DOTA.PEG3.Glu.(FAPi)$_2$

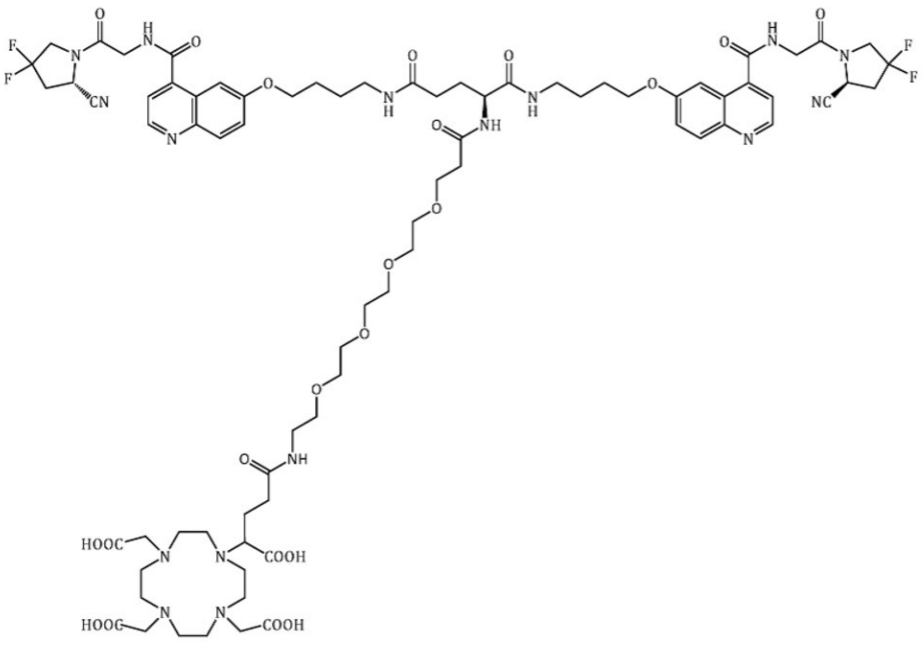


スキーム 65: DOTAGA.PEG3.Glu.(FAPi)$_2$

【化４１－７】

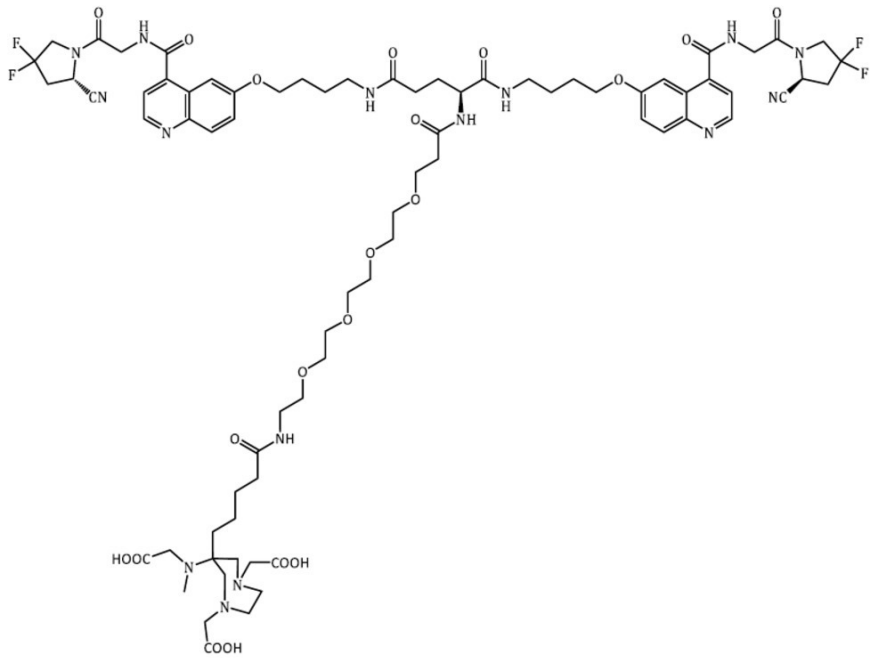


スキーム 66: DOTA.PEG4.Glu.$(FAPi)_2$

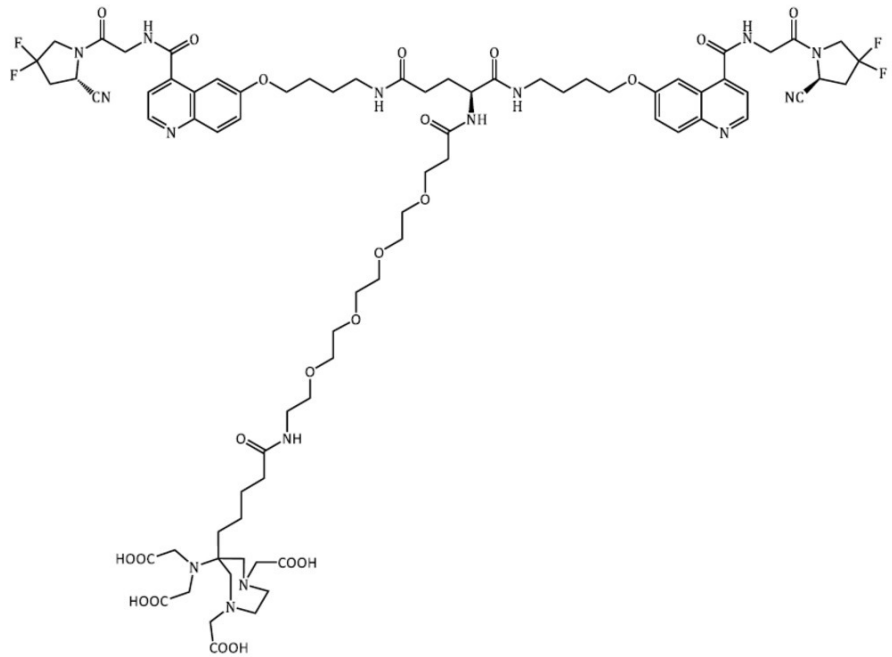


スキーム 67: DOTAGA.PEG4.Glu.$(FAPi)_2$

【化４１－８】

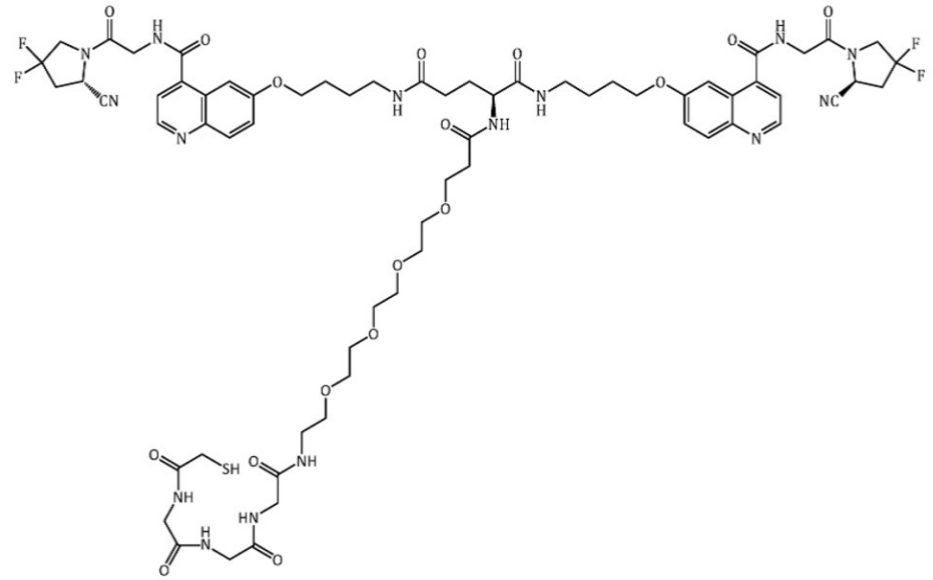


スキーム 68: $DATA^{5m}.PEG4.Glu.(FAPi)_2$

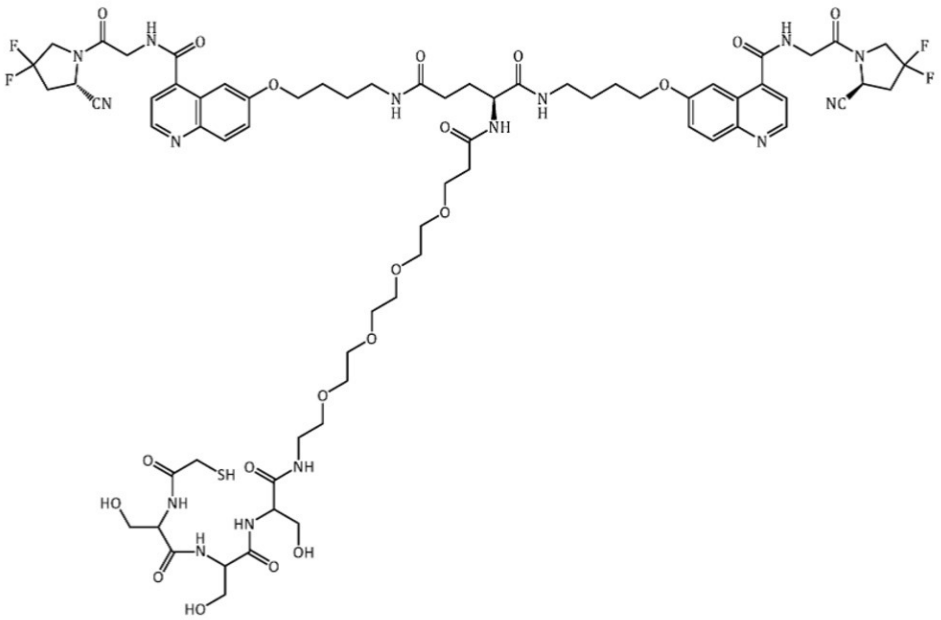


スキーム 69: $AAZTA^{5}.PEG4.Glu.(FAPi)_2$

【化４１－９】

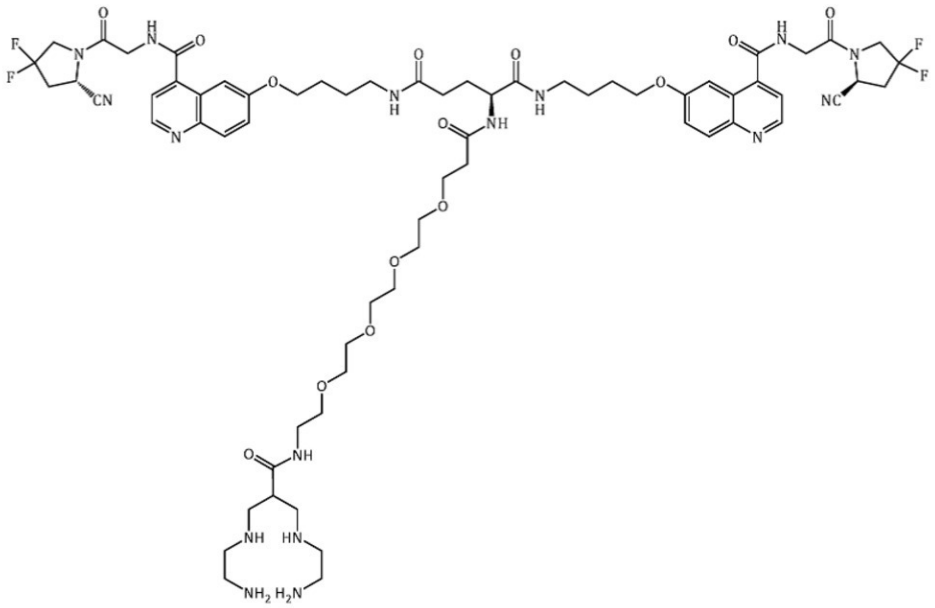


スキーム 70: MAG3.PEG4.Glu.$(FAPi)_2$

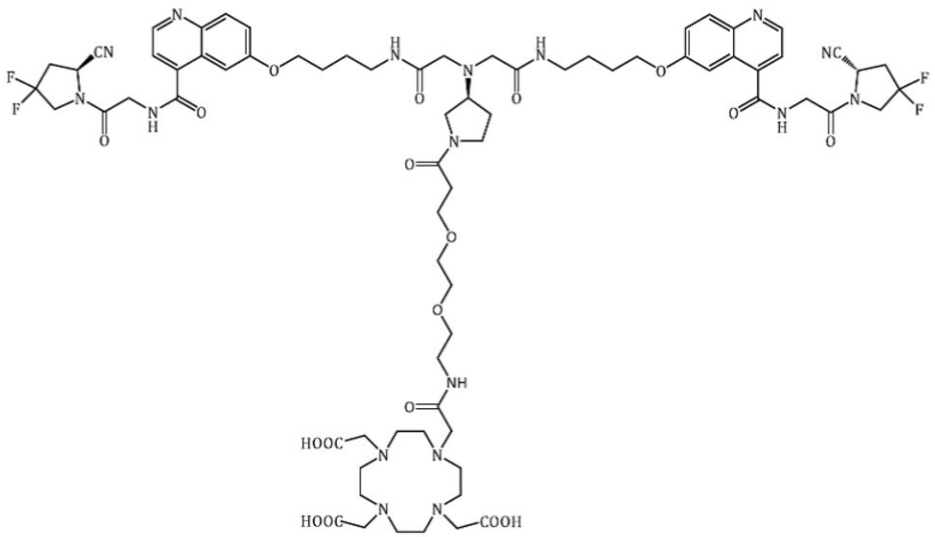


スキーム 71: MAS3.PEG4.Glu.$(FAPi)_2$

【化４１－１０】

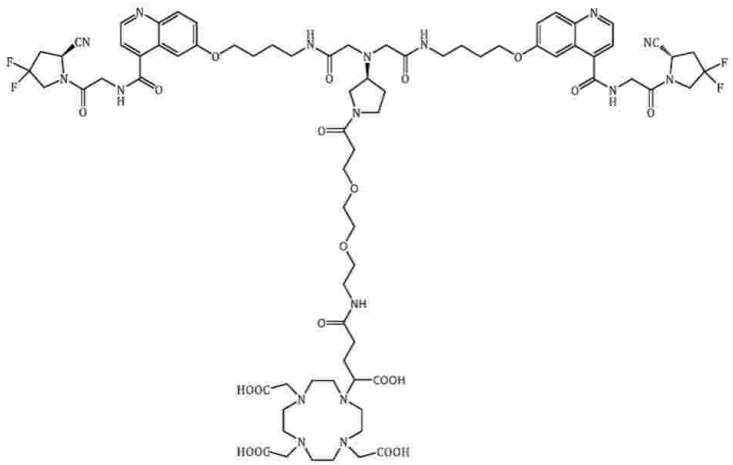


スキーム 72: N4.PEG4.Glu.$(FAPi)_2$

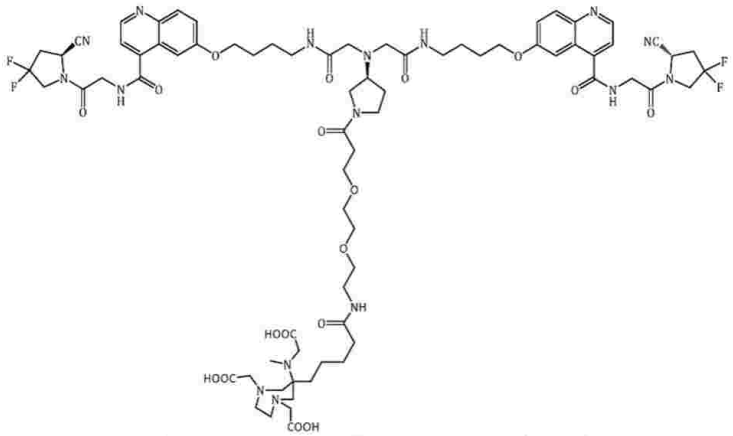


スキーム 73: DOTA.PEG2.NPyr.$(FAPi)_2$

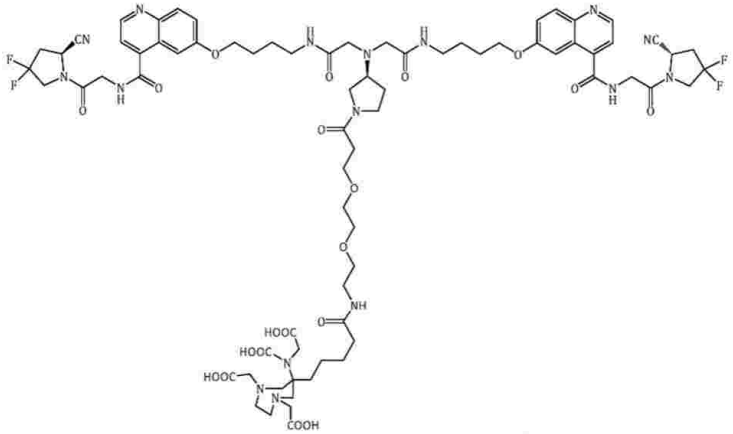
【化４１－１１】



スキーム 74: DOTAGA.PEG2.NPyr.(FAPi)$_2$

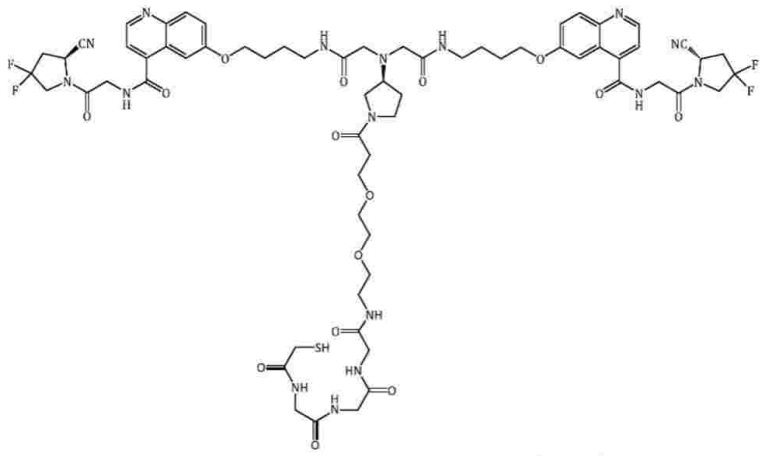


スキーム 75: DATA^{5m}.PEG2.NPyr.(FAPi)$_2$

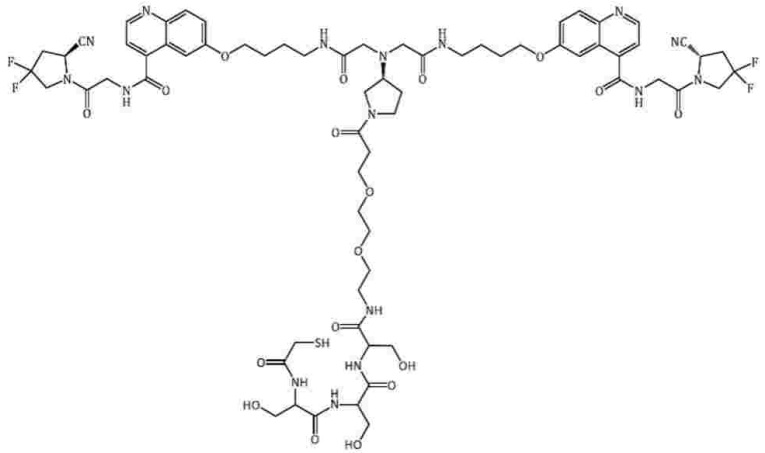


スキーム 76: AAZTA^{5}.PEG2.NPyr.(FAPi)$_2$

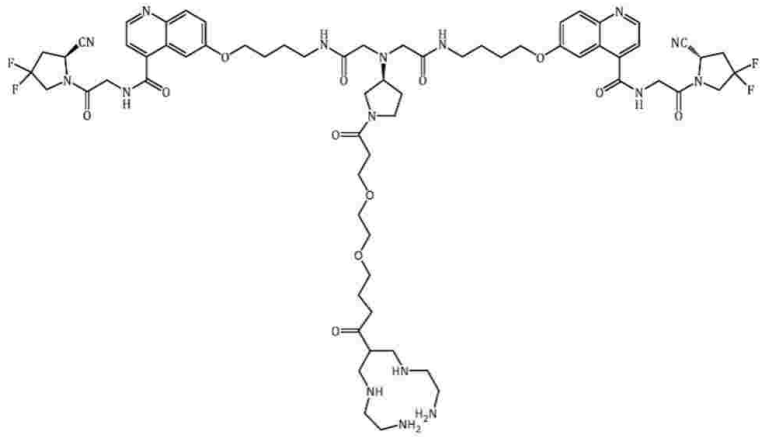
【化４１－１２】



スキーム 77: MAG3.PEG2.NPyr.(FAPi)$_2$

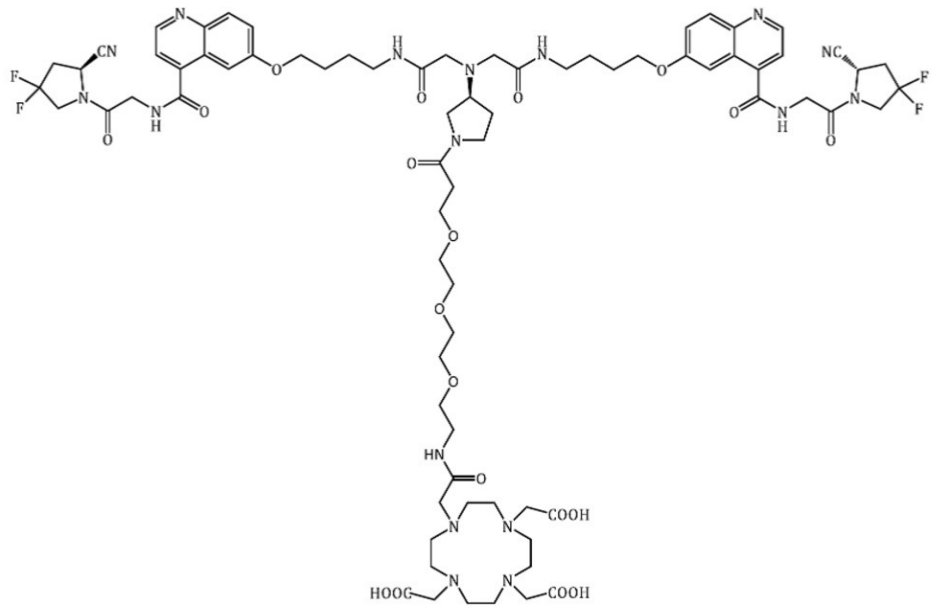


スキーム 78: MAS3.PEG2.NPyr.(FAPi)$_2$

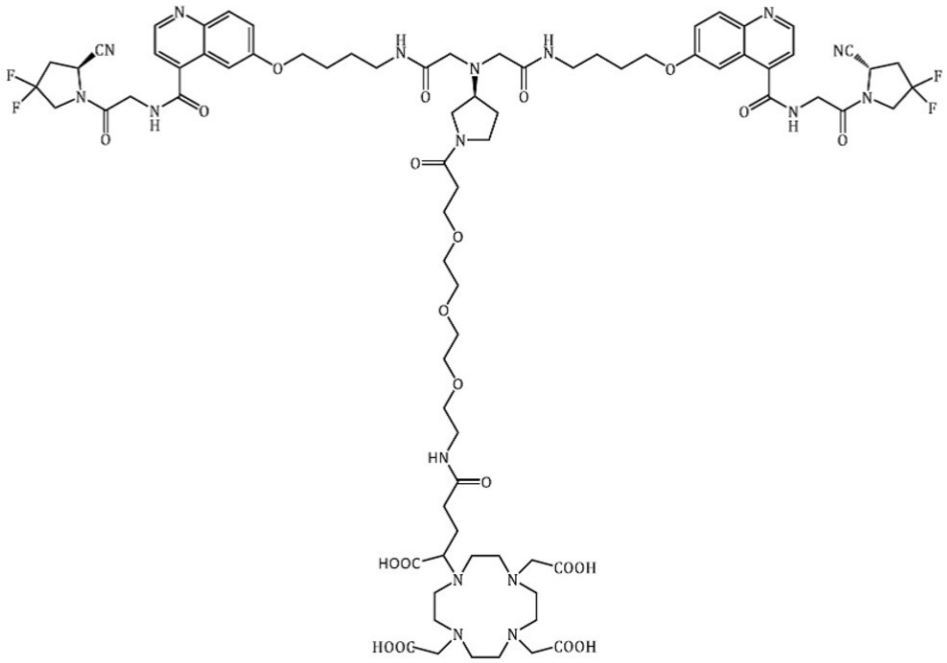


スキーム 79: N4.PEG2.NPyr.(FAPi)$_2$

【化４１－１３】

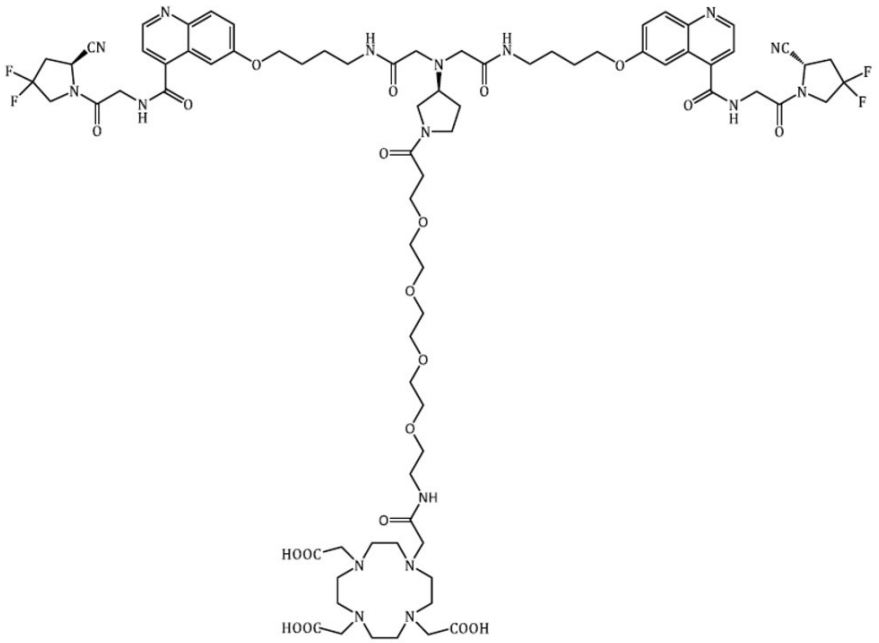


スキーム 80: DOTA.PEG3.NPyr.(FAPi)$_2$

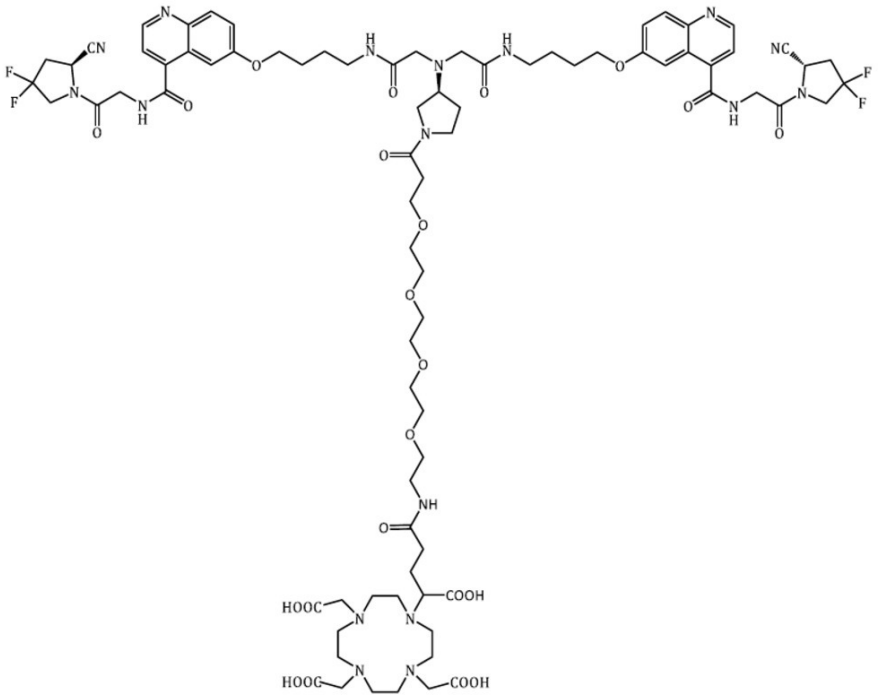


スキーム 81: DOTAGA.PEG3.NPyr.(FAPi)$_2$

【化４１－１４】

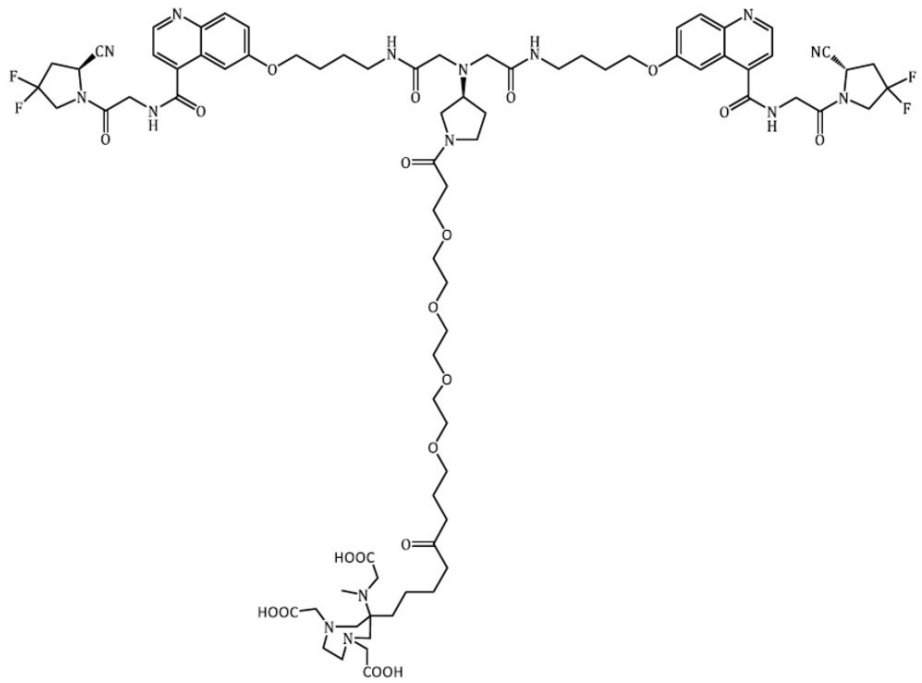


スキーム 82: DOTA.PEG4.NPyr.$(FAPi)_2$

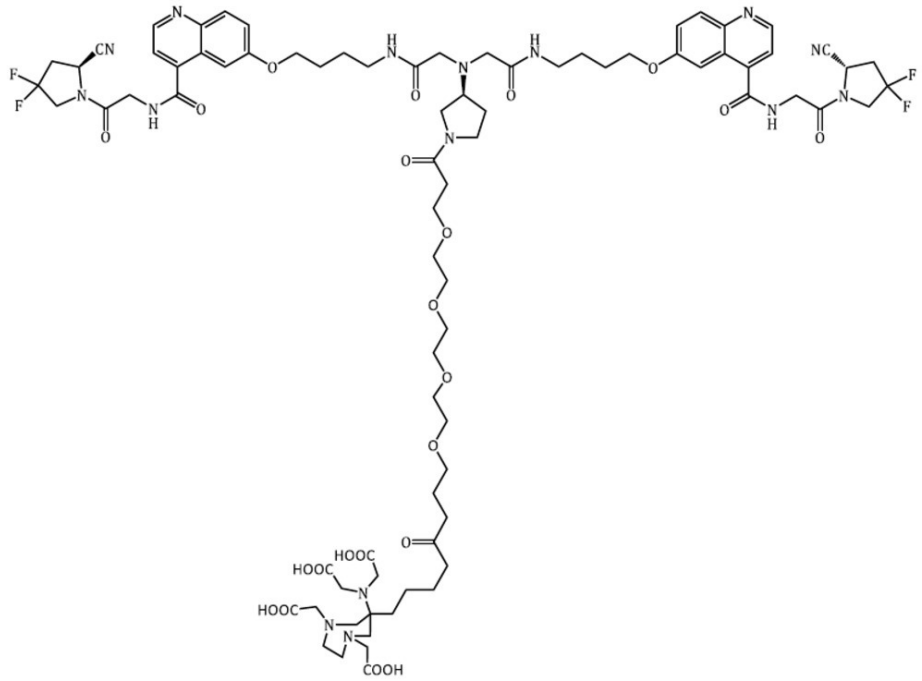


スキーム 83: DOTAGA.PEG4.NPyr.$(FAPi)_2$

【化４１－１５】

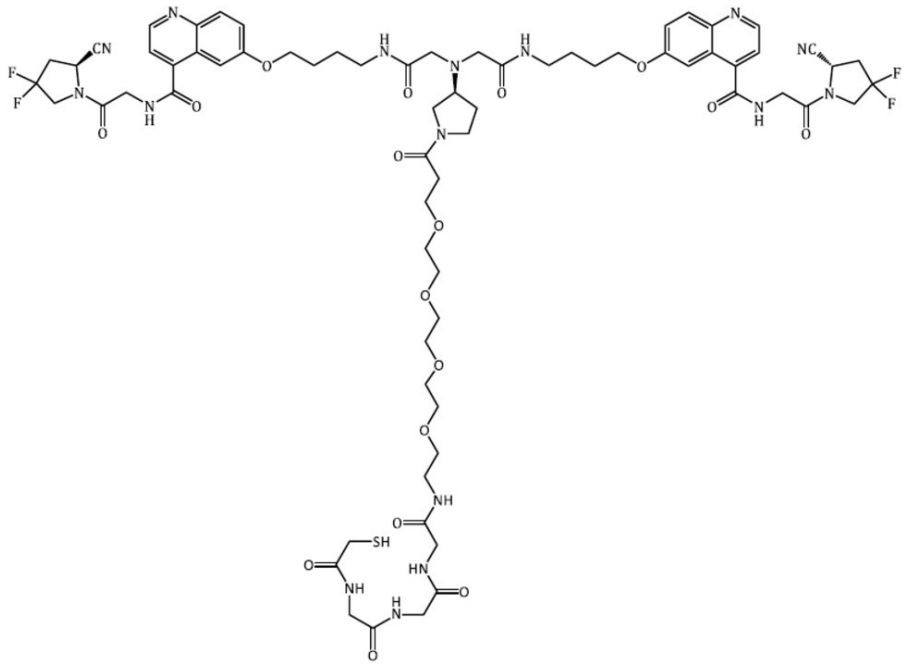


スキーム 84: $DATA^{5m}.PEG4.NPyr.(FAPi)_2$

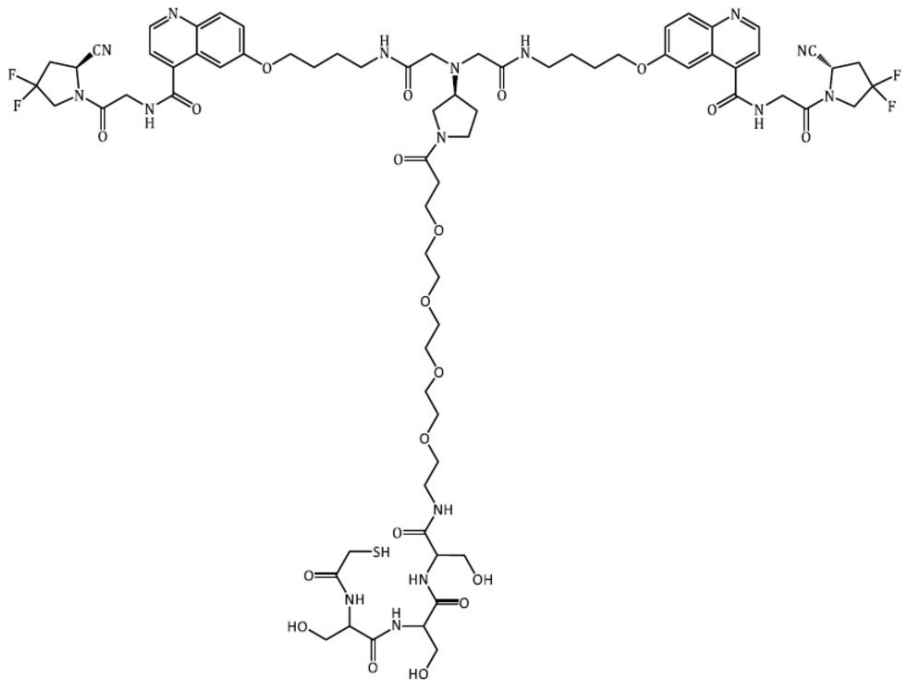


スキーム 85: $AAZTA^{5}.PEG4.NPyr.(FAPi)_2$

【化４１－１６】

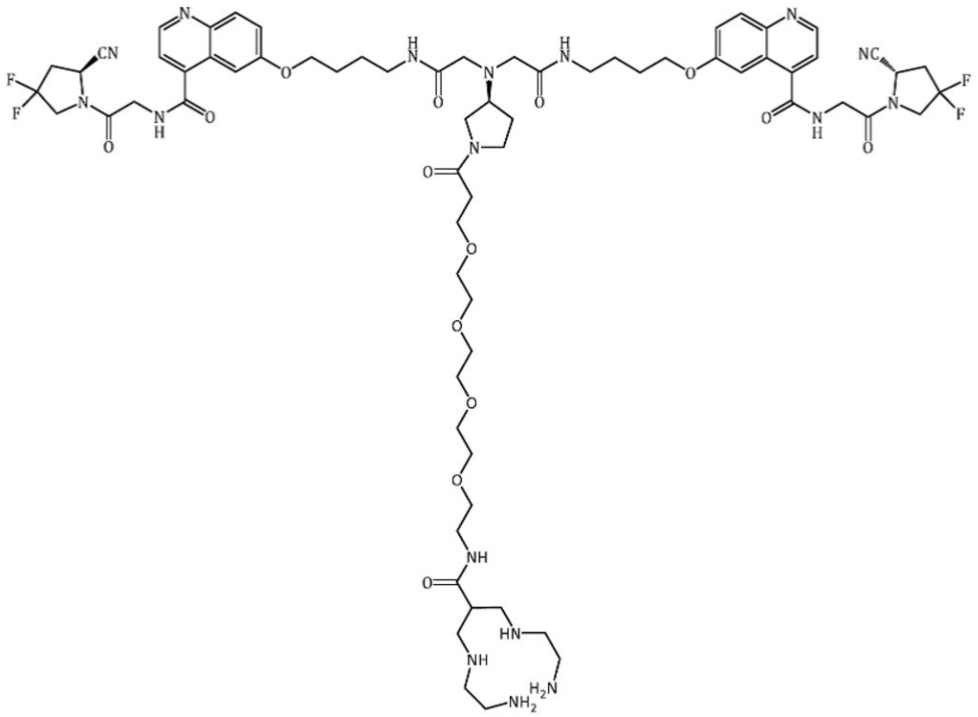


スキーム 86: MAG3.PEG4.NPyr.$(FAPi)_2$



スキーム 87: MAS3.PEG4.NPyr.$(FAPi)_2$

【化４１－１７】



スキーム 88: N4.PEG4.NPyr.$(FAPi)_2$

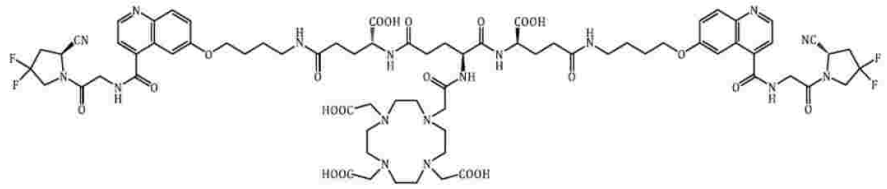
【０１８３】

実施例８：

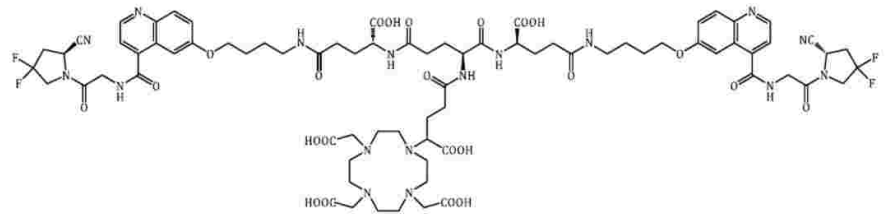
２つのスペーサーユニット（Ｓ１＋Ｓ２）を有する本発明化合物の例を以下に示す。

【０１８４】

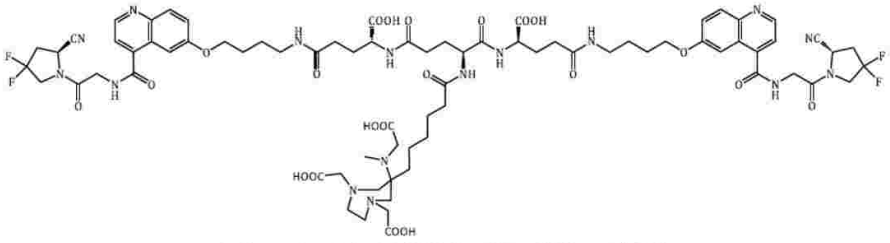
【化４２－１】



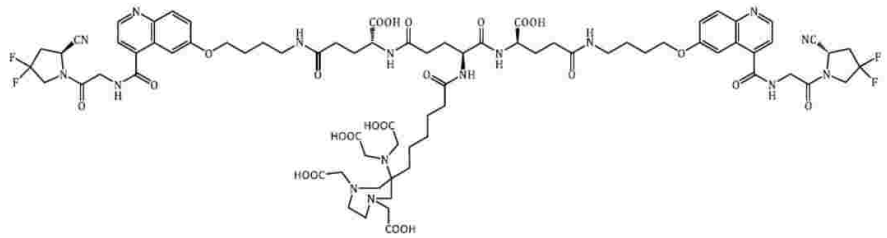
スキーム 89: DOTA.Glu.(Glu.FAPi)$_2$



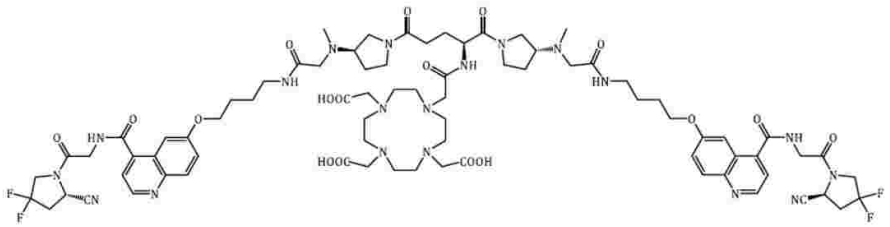
スキーム 90: DOTAGA.Glu.(Glu.FAPi)$_2$



スキーム 91: DATA^{5m}.Glu.(Glu.FAPi)$_2$

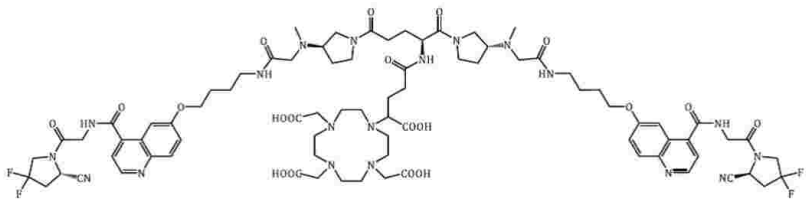


スキーム 92: AAZTA^{5}.Glu.(Glu.FAPi)$_2$

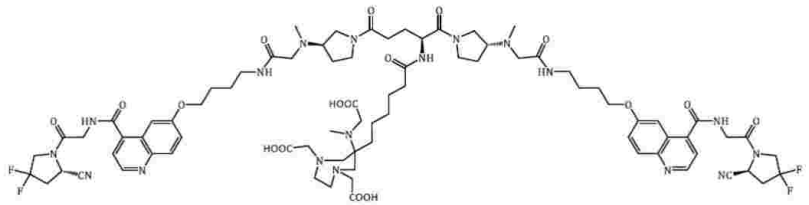


スキーム 93: DOTA.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$

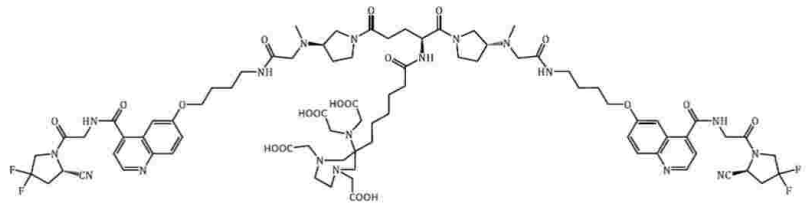
【化４２－２】



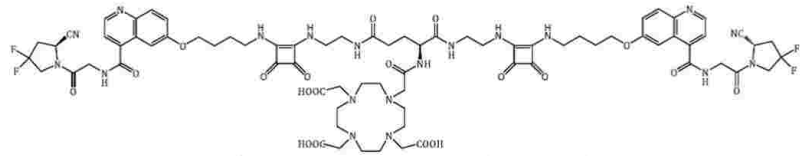
スキーム 94: DOTAGA.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$



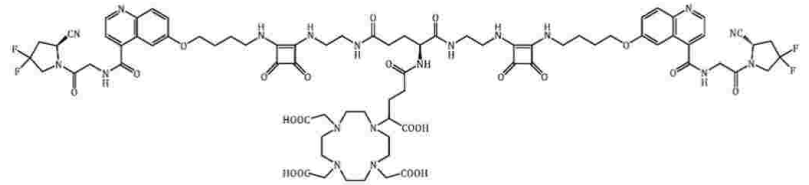
スキーム 95: DATA^{5m}.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$



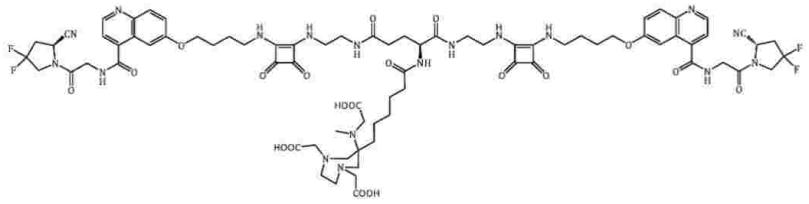
スキーム 96: AAZTA^{5}.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$



スキーム 97: DOTA.Glu.(SA.FAPi)$_2$

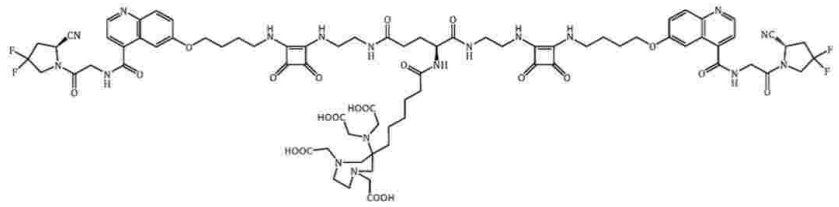


スキーム 98: DOTAGA.Glu.(SA.FAPi)$_2$

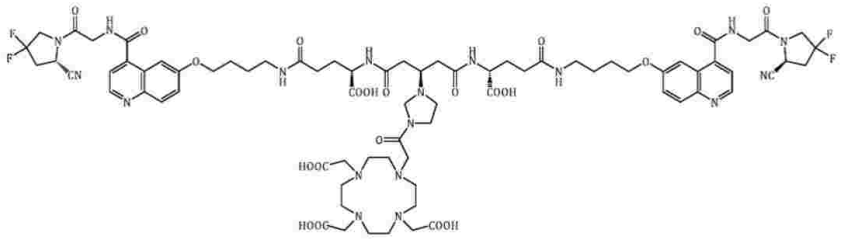


スキーム 99: DATA^{5m}.Glu.(SA.FAPi)$_2$

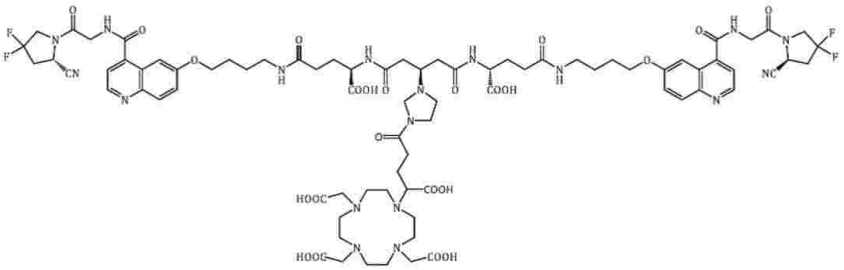
【化４２－３】



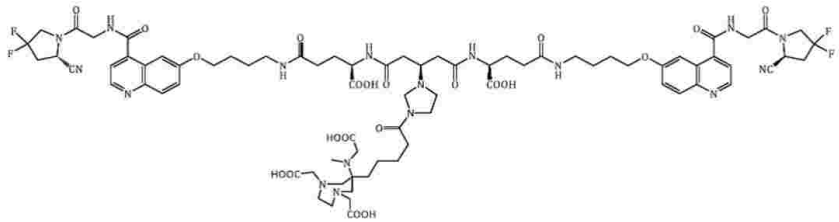
スキーム 100: $AAZTA^{5}.Glu.(SA.FAPi)_2$



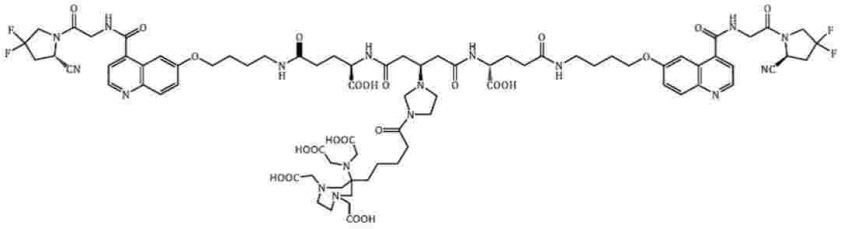
スキーム 101: $DOTA.NPyr.(Glu.FAPi)_2$



スキーム 102: $DOTAGA.NPyr.(Glu.FAPi)_2$

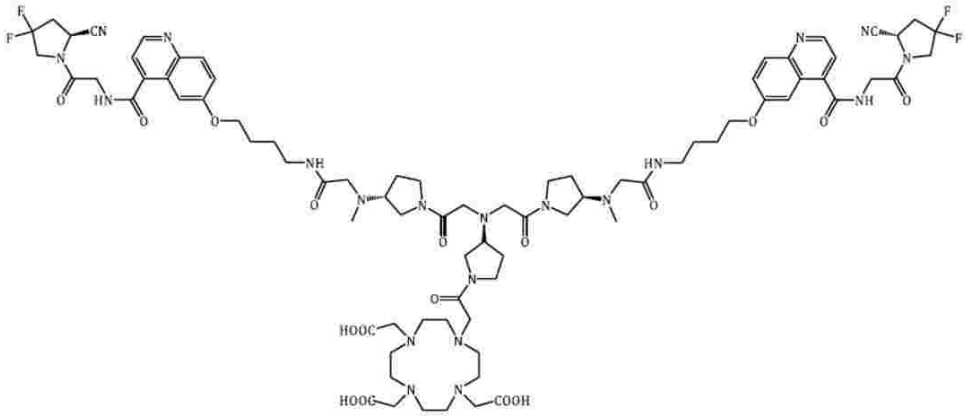


スキーム 103: $DATA^{5m}.NPyr.(Glu.FAPi)_2$

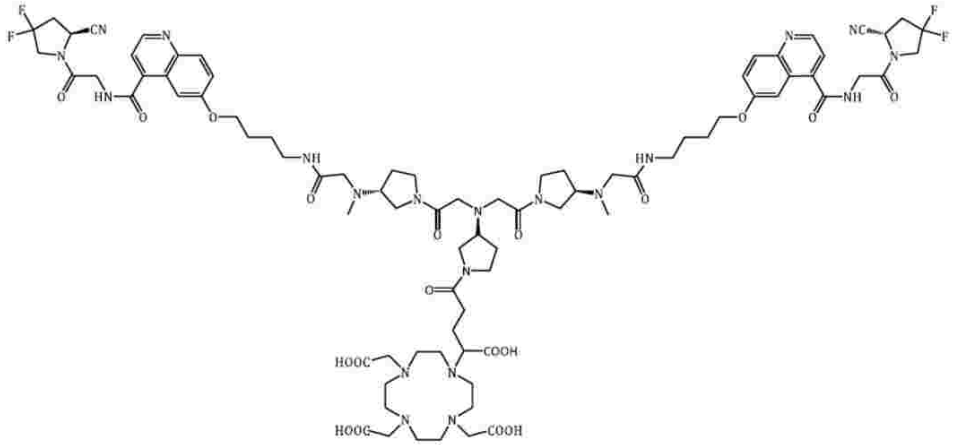


スキーム 104: $AAZTA^{5}.NPyr.(Glu.FAPi)_2$

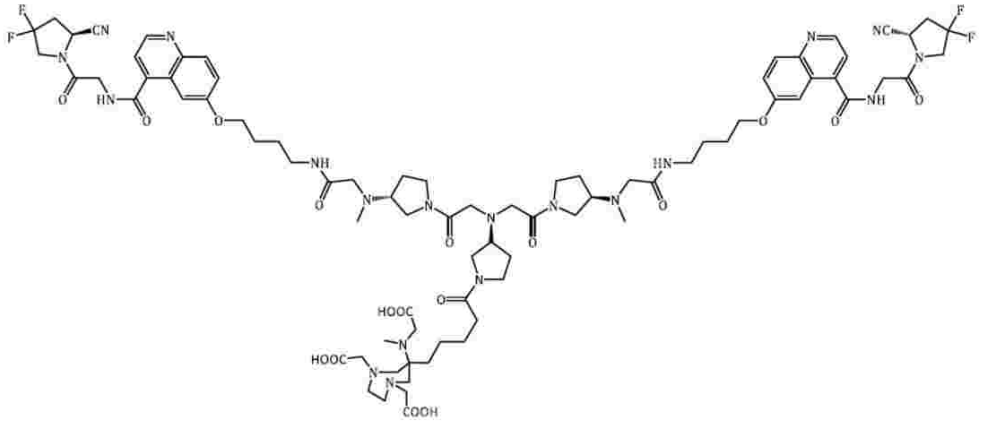
【化４２－４】



スキーム 105: DOTA.NPyr.(NPyr.FAPi)$_2$

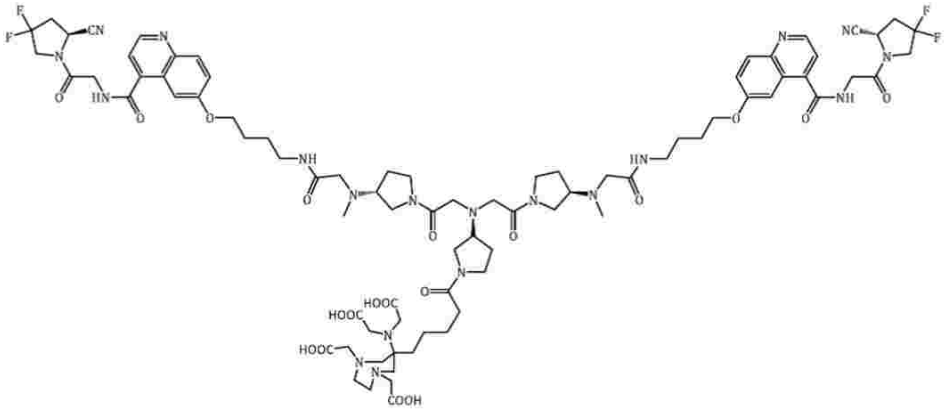


スキーム 106: DOTAGA.NPyr.(NPyr.FAPi)$_2$

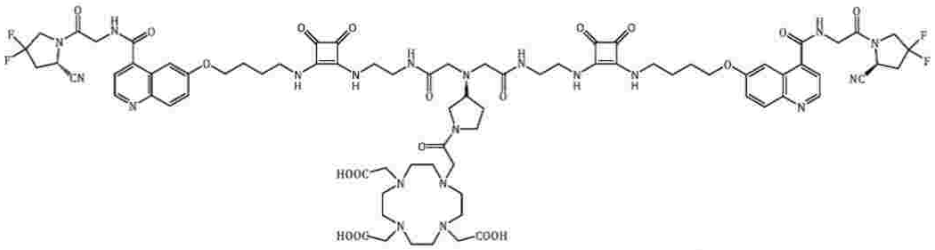


スキーム 107: DATA^{5m}.NPyr.(NPyr.FAPi)$_2$

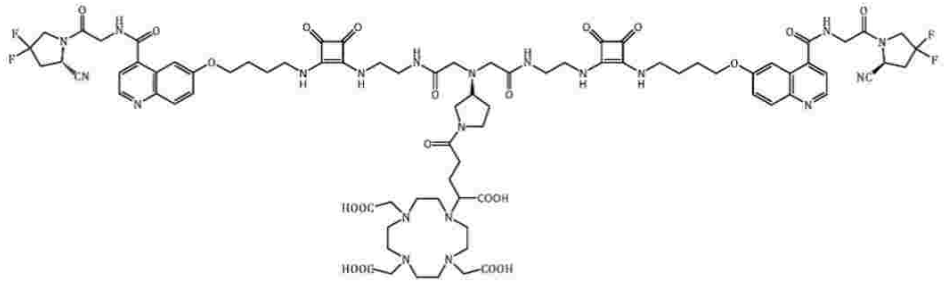
【化４２－５】



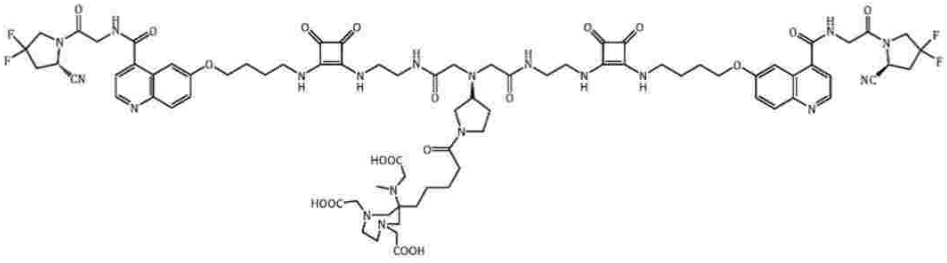
スキーム 108: $AAZTA^{5}$.NPyr.$(NPyr.FAPi)_2$



スキーム 109: DOTA.NPyr.$(SA.FAPi)_2$

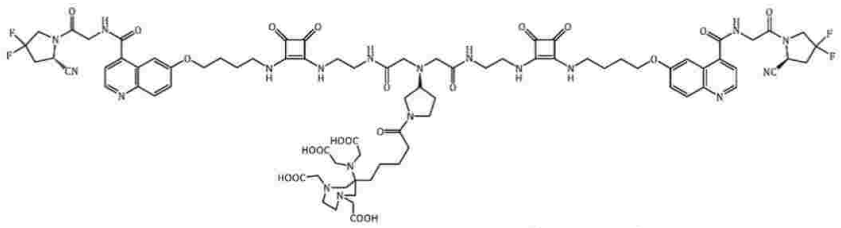


スキーム 110: DOTAGA.NPyr.$(SA.FAPi)_2$

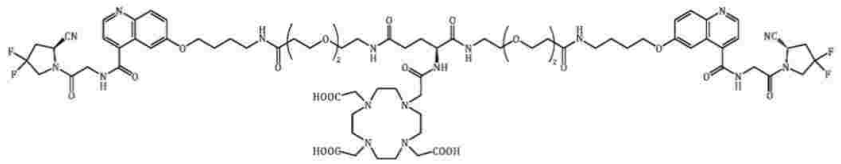


スキーム 111: $DATA^{5m}$.NPyr.$(SA.FAPi)_2$

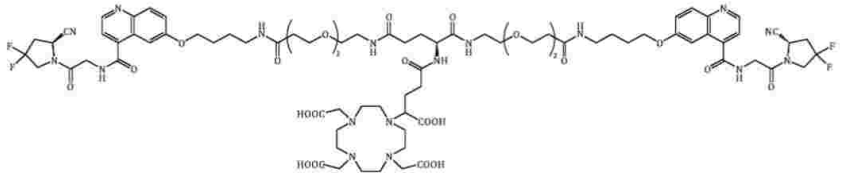
【化４２－６】



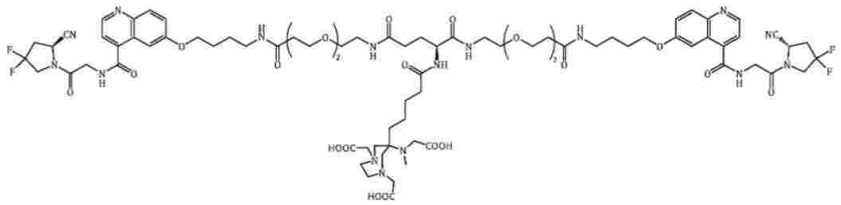
スキーム 112: $AAZTA^{5}.NPyr.(SA.FAPi)_2$



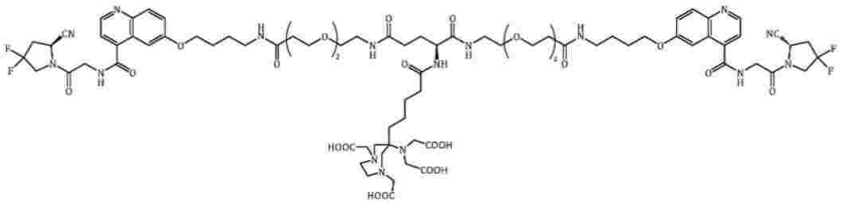
スキーム 113: $DOTA.Glu.(PEG2.FAPi)_2$



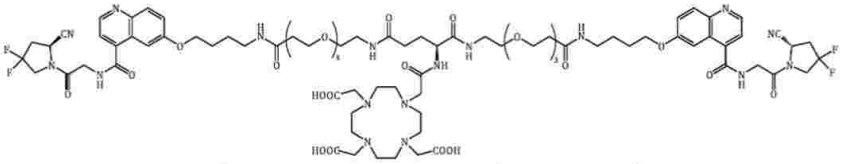
スキーム 114: $DOTAGA.Glu.(PEG2.FAPi)_2$



スキーム 115: $DATA^{5m}.Glu.(PEG2.FAPi)_2$

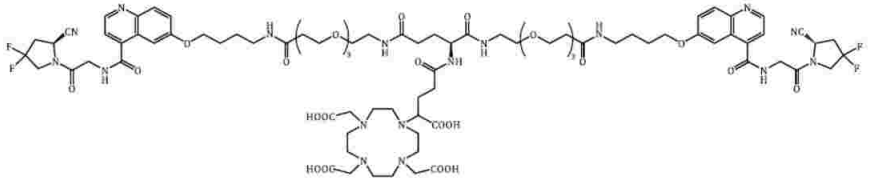


スキーム 116: $AAZTA^{5}.Glu.(PEG2.FAPi)_2$

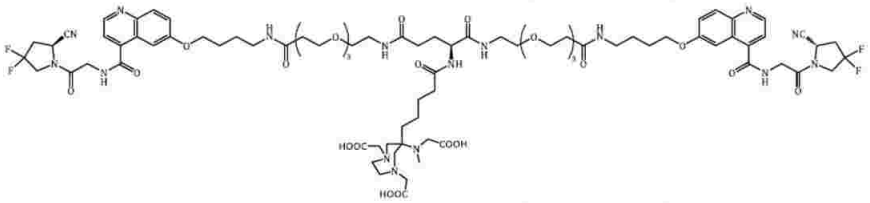


スキーム 117: $DOTA.Glu.(PEG3.FAPi)_2$

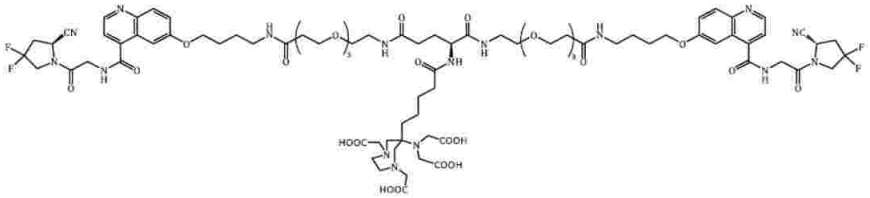
【化４２－７】



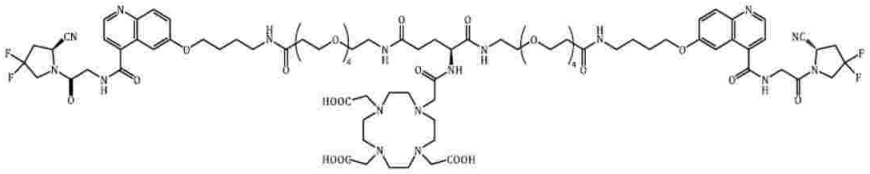
スキーム 118: DOTAGA.Glu.(PEG3.FAPi)$_2$



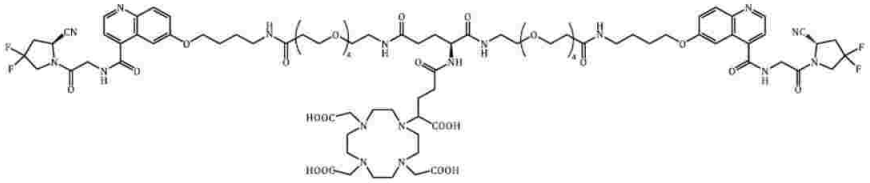
スキーム 119: DATA^{5m}.Glu.(PEG3.FAPi)$_2$



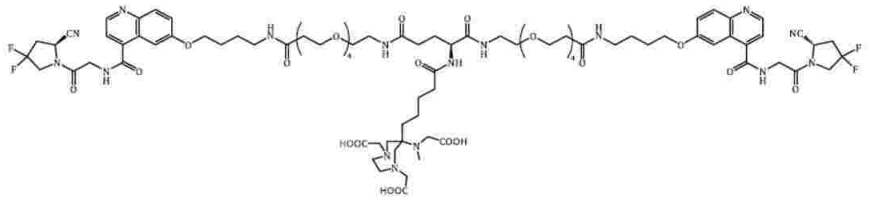
スキーム 120: AAZTA^{5}.Glu.(PEG3.FAPi)$_2$



スキーム 121: DOTA.Glu.(PEG4.FAPi)$_2$

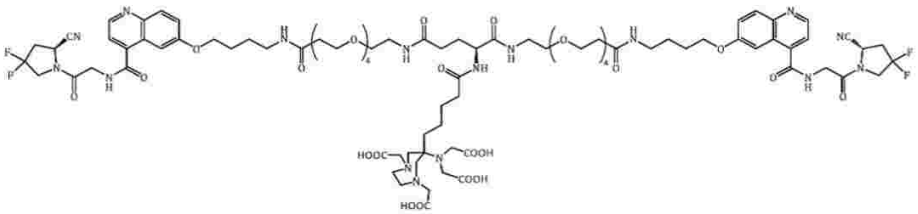


スキーム 122: DOTAGA.Glu.(PEG4.FAPi)$_2$

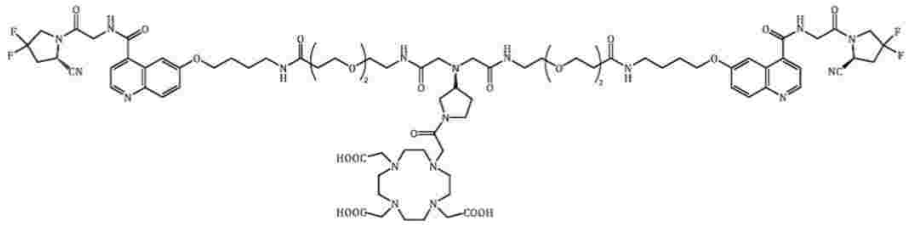


スキーム 123: DATA^{5m}.Glu.(PEG4.FAPi)$_2$

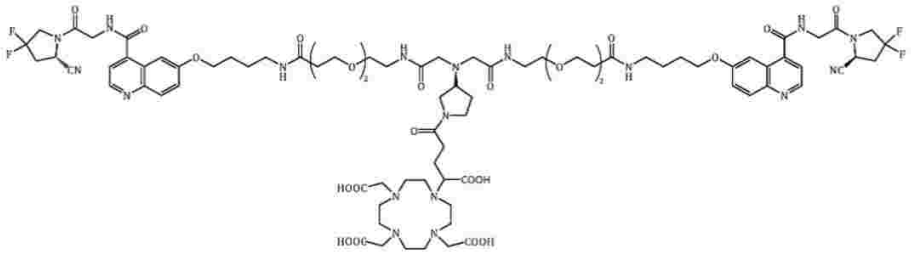
【化４２－８】



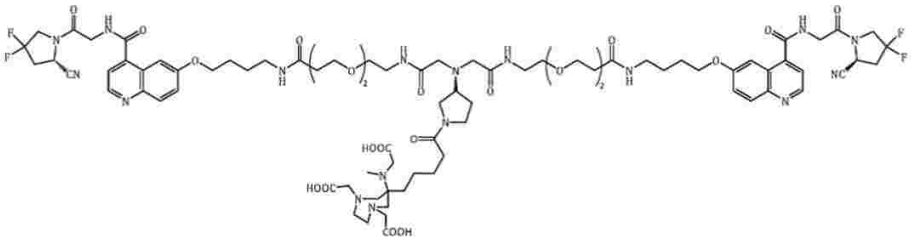
スキーム 124: AAZTA^{5}.Glu.(PEG4.FAPi)$_2$



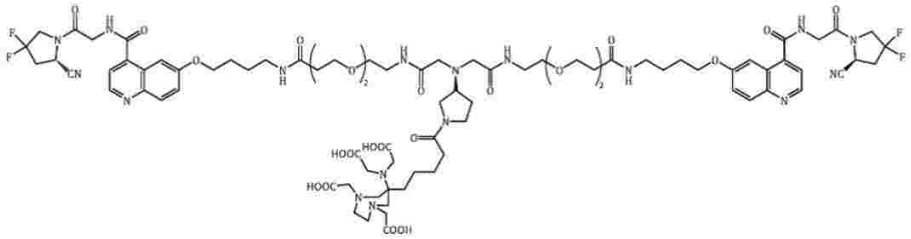
スキーム 125: DOTA.NPyr.(PEG2.FAPi)$_2$



スキーム 126: DOTAGA.NPyr.(PEG2.FAPi)$_2$

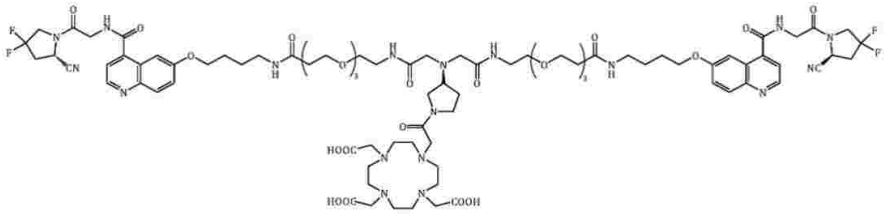


スキーム 127: DATA^{5m}.NPyr.(PEG2.FAPi)$_2$

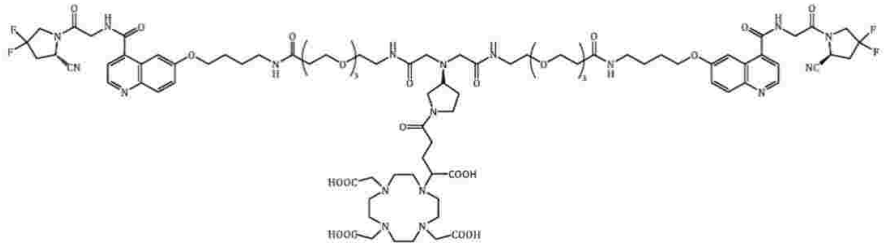


スキーム 128: AAZTA^{5}.NPyr.(PEG2.FAPi)$_2$

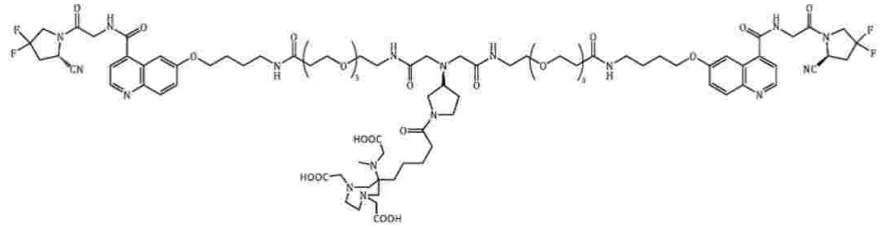
【化４２－９】



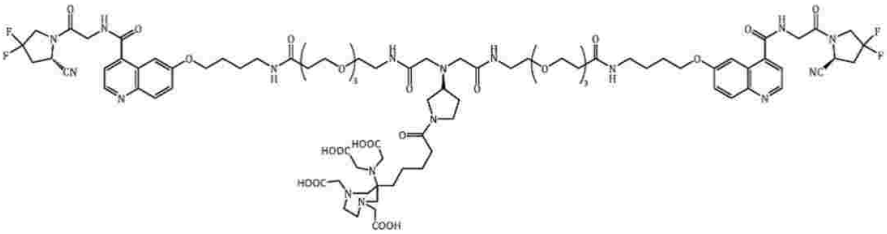
スキーム 129: DOTA.NPyr.(PEG3.FAPi)$_2$



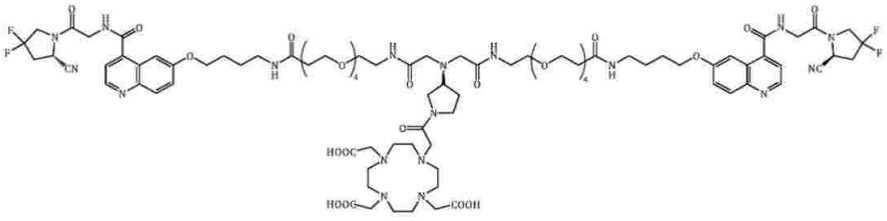
スキーム 130: DOTAGA.NPyr.(PEG3.FAPi)$_2$



スキーム 131: DATA^{5m}.NPyr.(PEG3.FAPi)$_2$

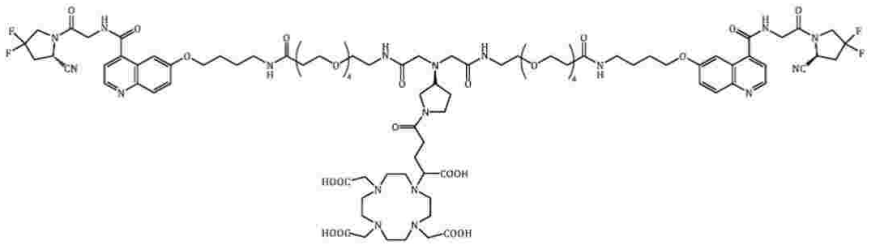


スキーム 132: AAZTA^5.NPyr.(PEG3.FAPi)$_2$

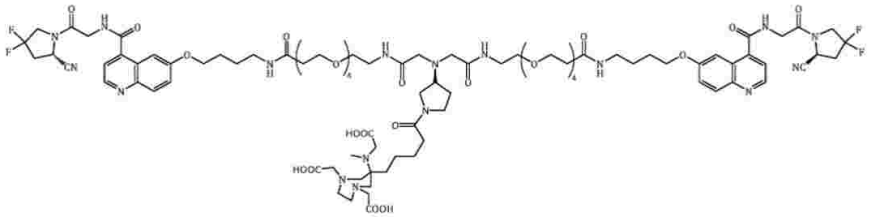


スキーム 133: DOTA.NPyr.(PEG4.FAPi)$_2$

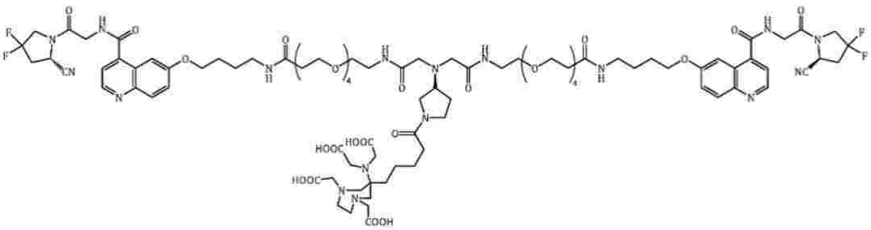
【化４２－１０】



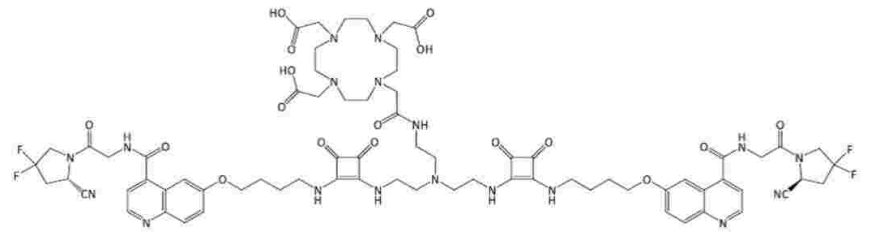
スキーム 134: DOTAGA.NPyr.(PEG4.FAPi)$_2$



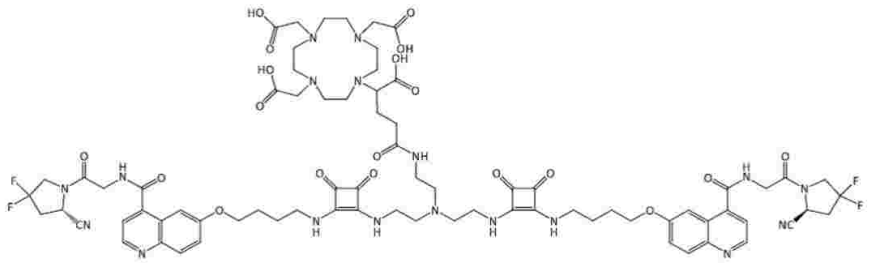
スキーム 135: DATA^{5m}.NPyr.(PEG4.FAPi)$_2$



スキーム 136: AAZTA^{5}.NPyr.(PEG4.FAPi)$_2$

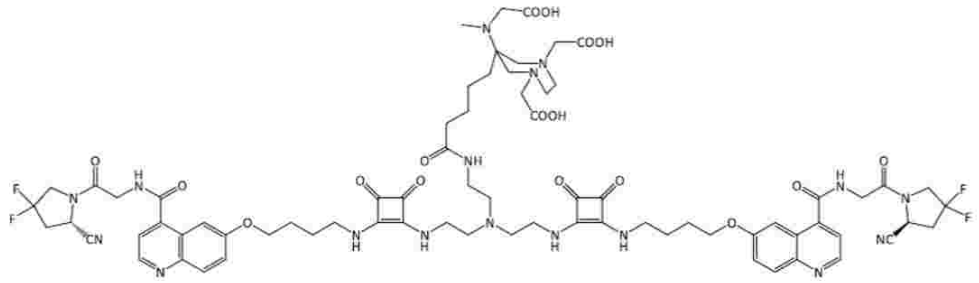


スキーム 137: DOTA.TAEA.(SA.FAPi)$_2$

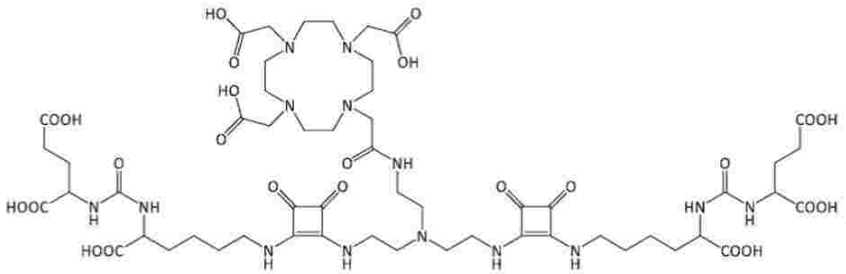


スキーム 138: DOTAGA.TAEA.(SA.FAPi)$_2$

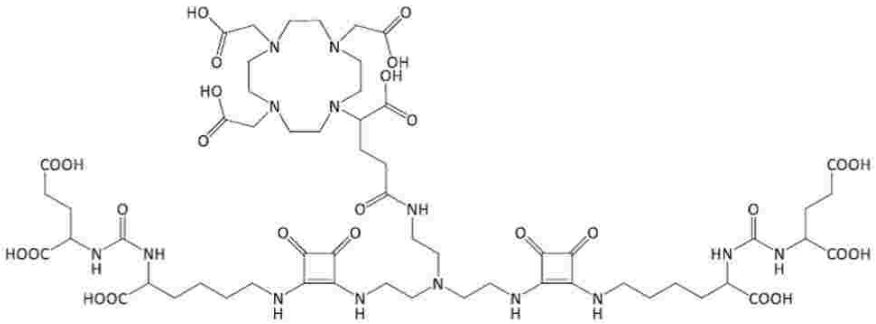
【化４２－１１】



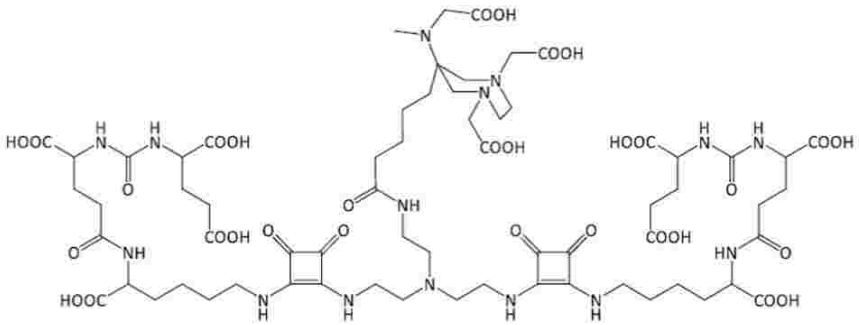
スキーム 139: $DATA^{5m}.TAEA.(SA.FAPi)_2$



スキーム 140: $DOTA.TAEA.(SA.KuE)_2$



スキーム 141: $DOTAGA.TAEA.(SA.KuE)_2$



スキーム 142: $DATA^{5m}.TAEA.(SA.KEuE)_2$

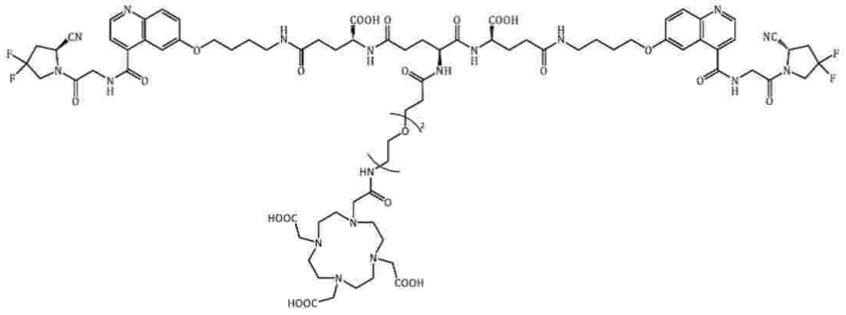
【０１８５】

実施例９：

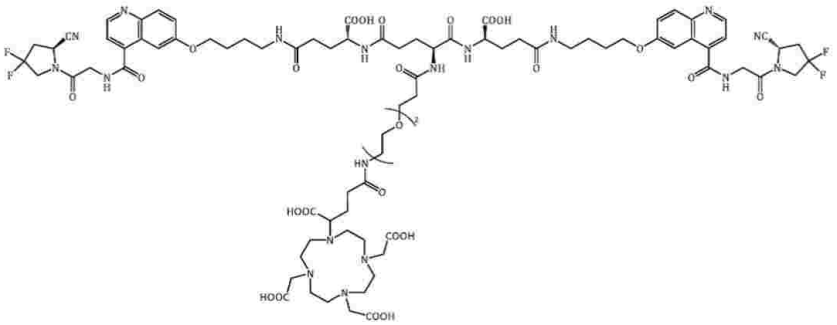
３つのスペーサーユニット（Ｓ１＋Ｓ２＋Ｓ３）を有する本発明化合物の例を以下に示す。

【０１８６】

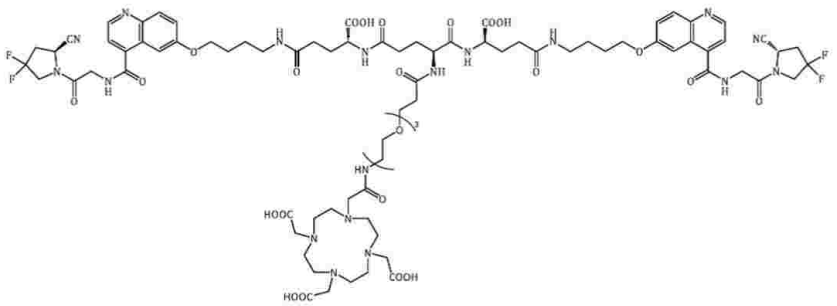
【化４３－１】



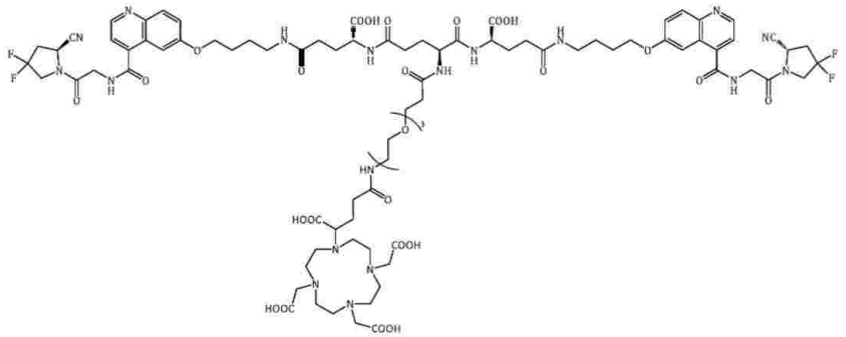
スキーム 143: DOTA.PEG2.Glu.(Glu.FAPi)$_2$



スキーム 144: DOTAGA.PEG2.Glu.(Glu.FAPi)$_2$

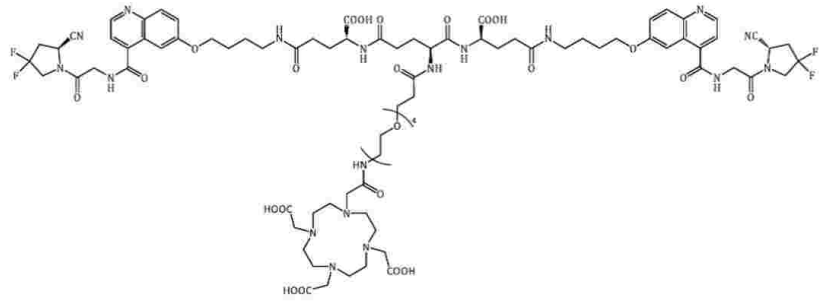


スキーム 145: DOTA.PEG3.Glu.(Glu.FAPi)$_2$

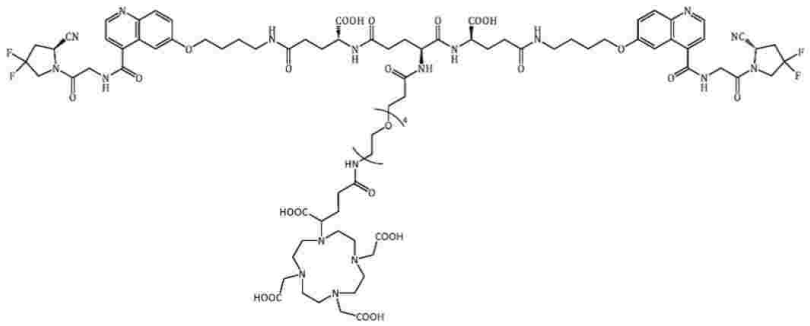


スキーム 146: DOTAGA.PEG3.Glu.(Glu.FAPi)$_2$

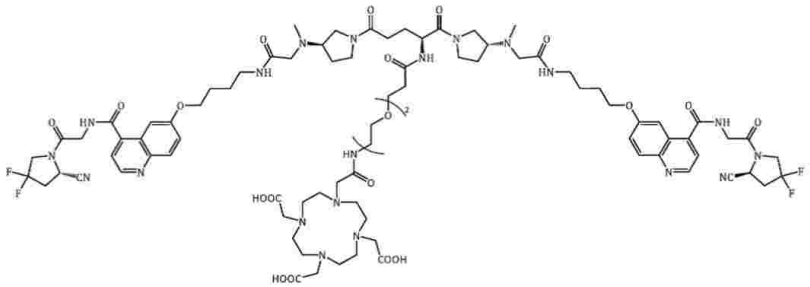
【化４３－２】



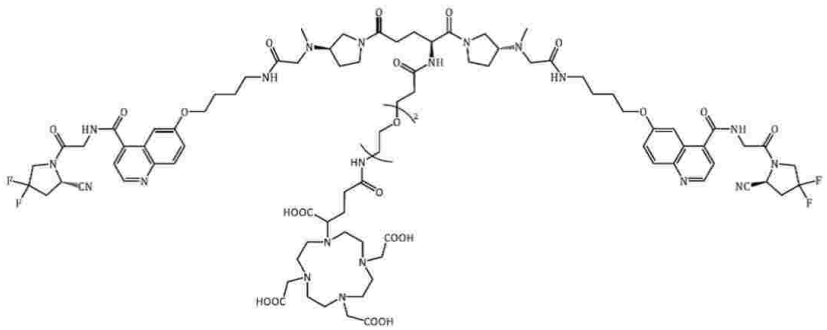
スキーム 147: DOTA.PEG4.Glu.(Glu.FAPi)$_2$



スキーム 148: DOTAGA.PEG4.Glu.(Glu.FAPi)$_2$

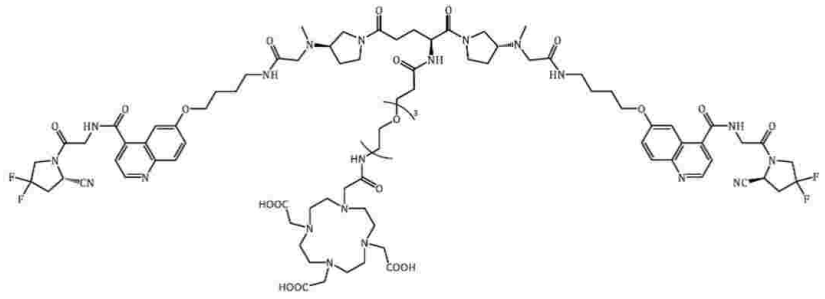


スキーム 149: DOTA.PEG2.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$

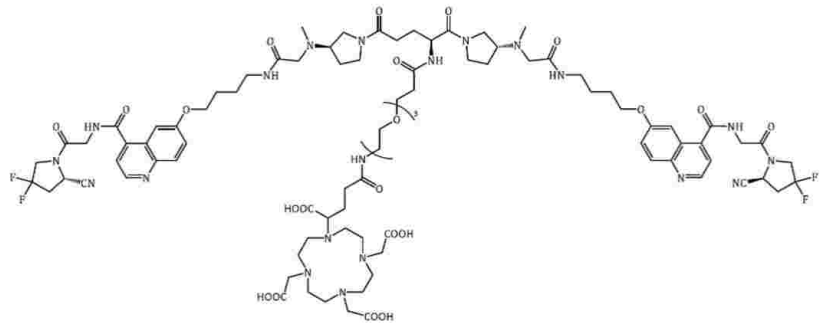


スキーム 150: DOTAGA.PEG2.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$

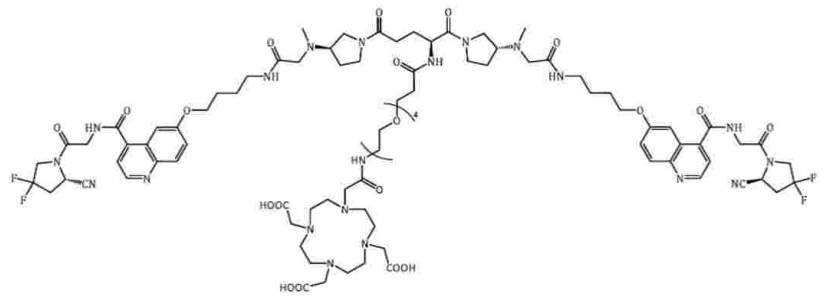
【化４３－３】



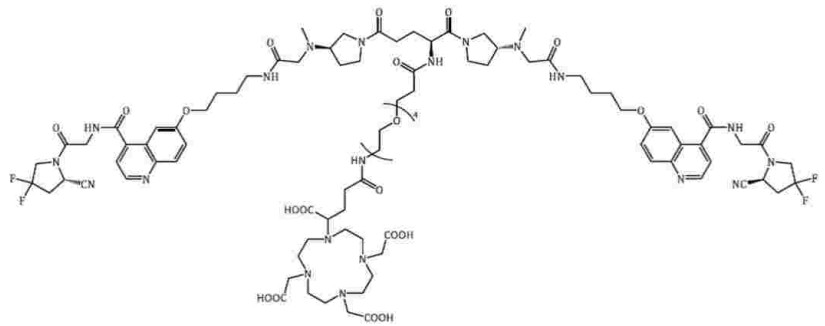
スキーム 151: DOTA.PEG3.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$



スキーム 152: DOTAGA.PEG3.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$

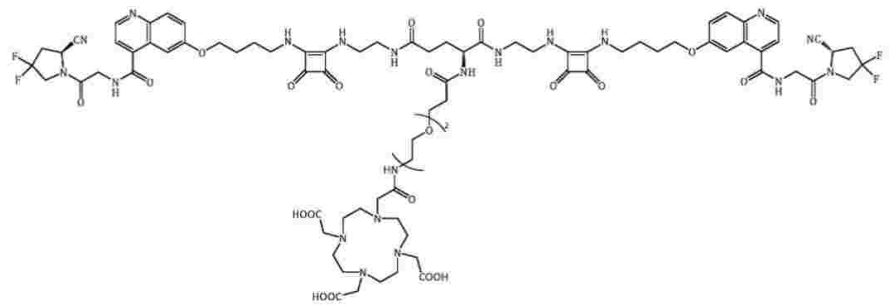


スキーム 153: DOTA.PEG4.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$

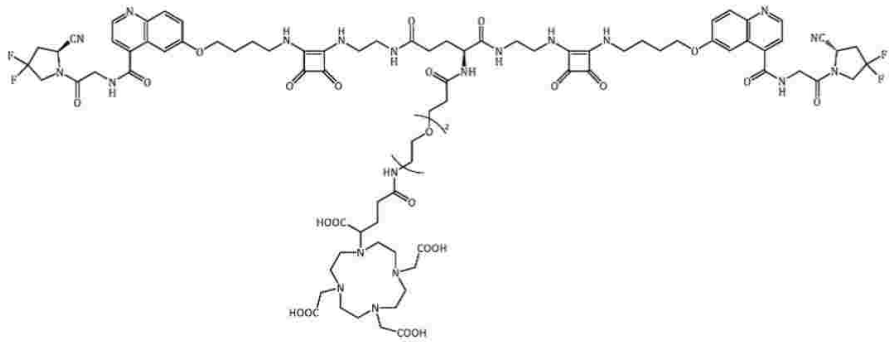


スキーム 154: DOTAGA.PEG4.Glu.(NPyr.FAPi)$_2$

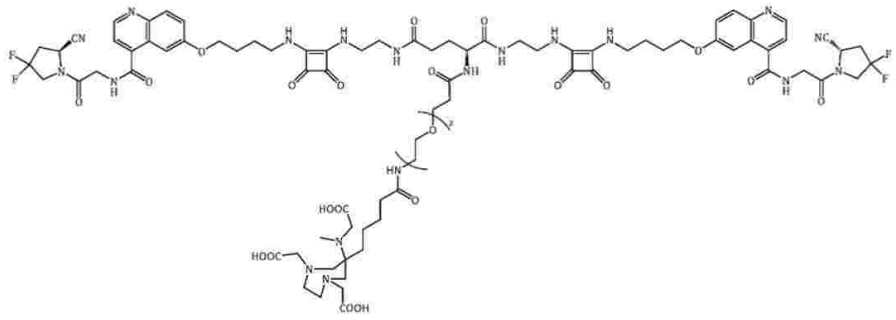
【化４３－４】



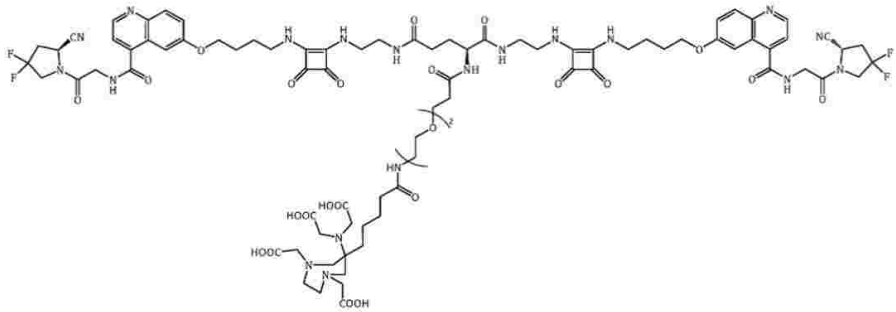
スキーム 155: DOTA.PEG2.Glu.(SA.FAPi)$_2$



スキーム 156: DOTAGA.PEG2.Glu.(SA.FAPi)$_2$

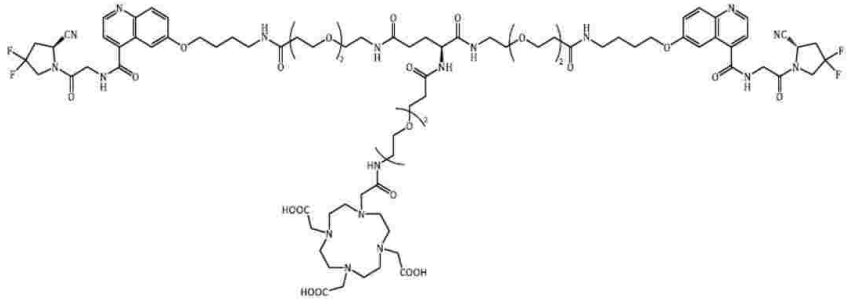


スキーム 157: DATA^{5m}.PEG2.Glu.(SA.FAPi)$_2$

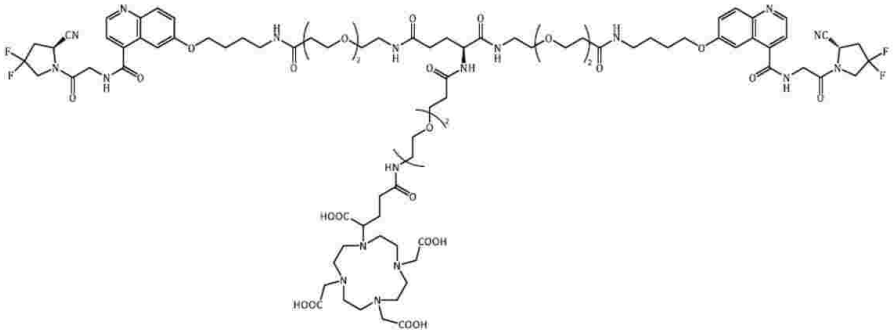


スキーム 158: AAZTA^{5}.PEG2.Glu.(SA.FAPi)$_2$

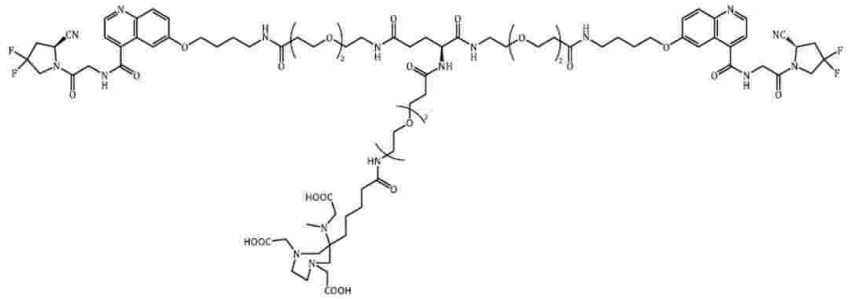
【化４３－５】



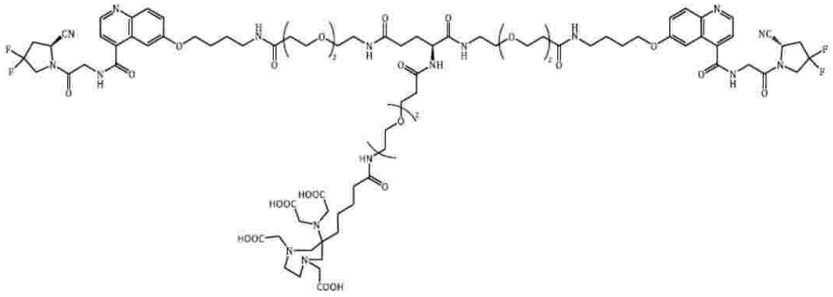
スキーム 159: DOTA.PEG2.Glu.(PEG2.FAPi)$_2$



スキーム 160: DOTAGA.PEG2.Glu.(PEG2.FAPi)$_2$

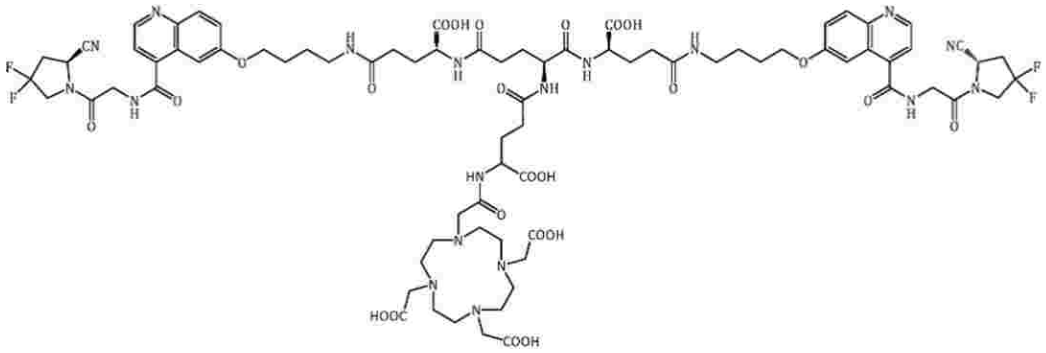


スキーム 161: DATA^{5m}.PEG2.Glu.(PEG2.FAPi)$_2$

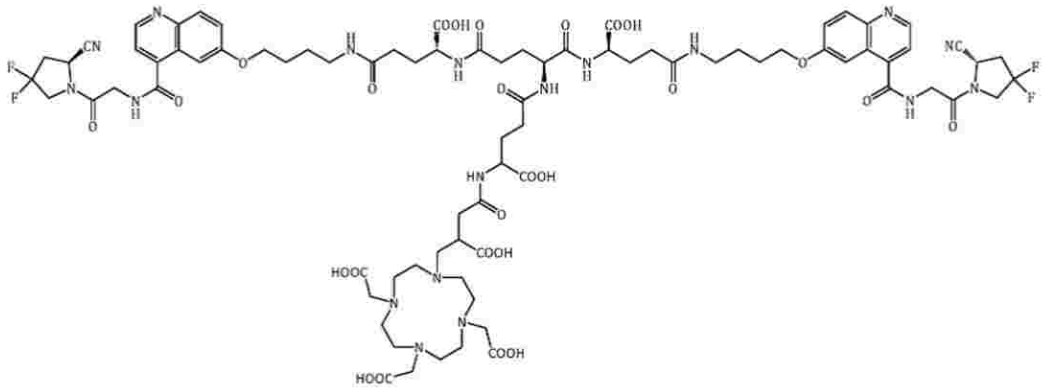


スキーム 162: AAZTA^{5}.PEG2.Glu.(PEG2.FAPi)$_2$

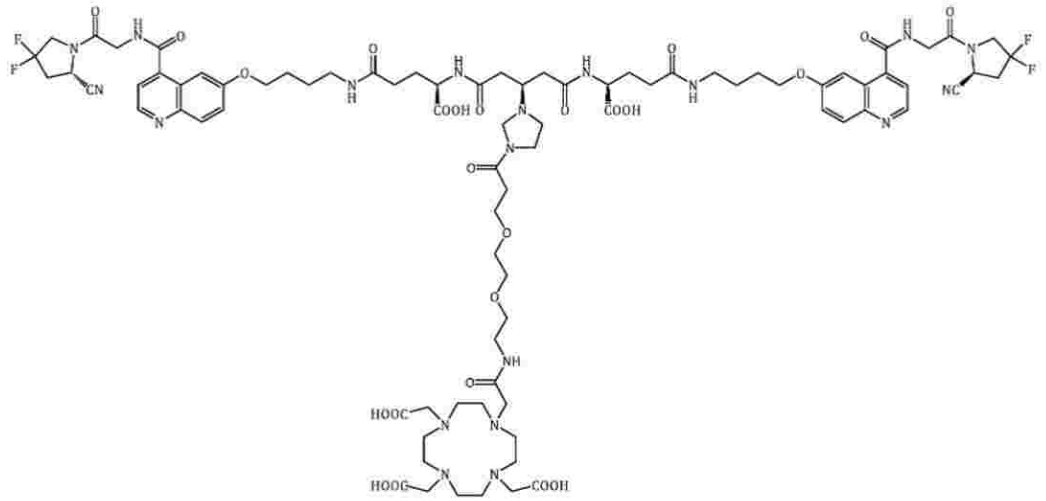
【化４３－６】



スキーム 163: DOTA.Glu.Glu.(Glu.FAPi)$_2$

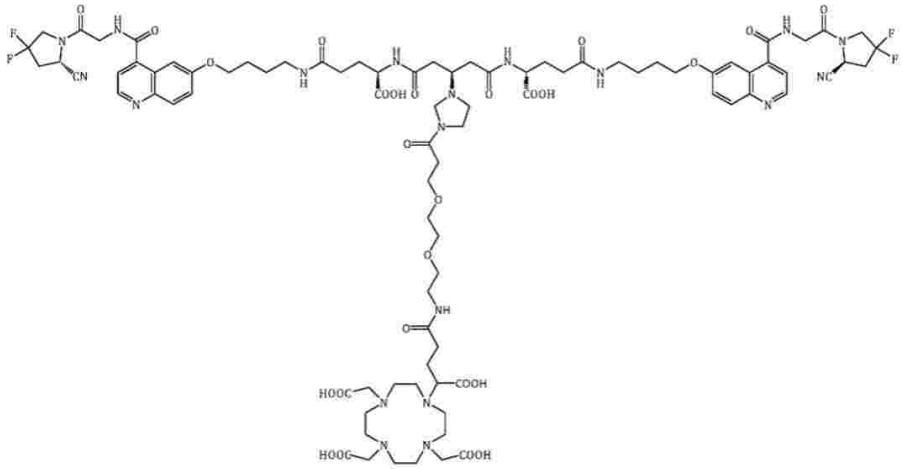


スキーム 164: DOTAGA.Glu.Glu.(Glu.FAPi)$_2$

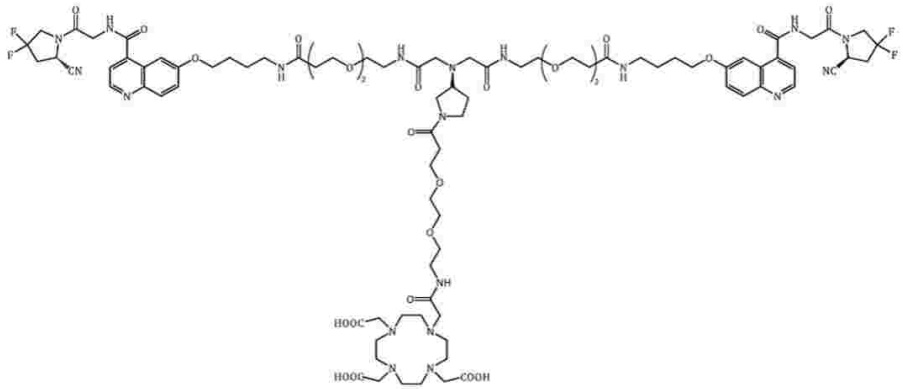


スキーム 165: DOTA.PEG2.NPyr.(Glu.FAPi)$_2$

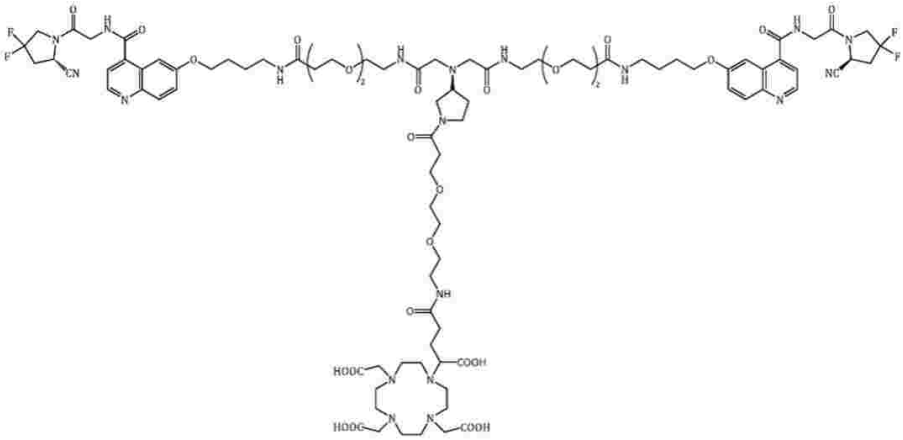
【化４３－７】



スキーム 166: DOTAGA.PEG2.NPyr.(Glu.FAPi)$_2$

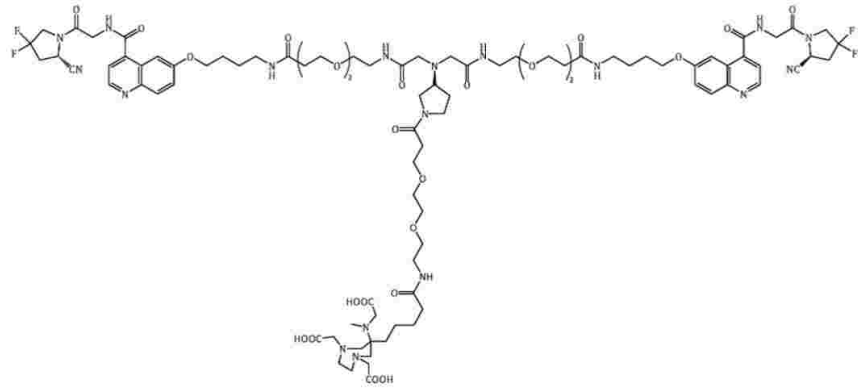


スキーム 167: DOTA.PEG2.NPyr.(PEG2.FAPi)$_2$

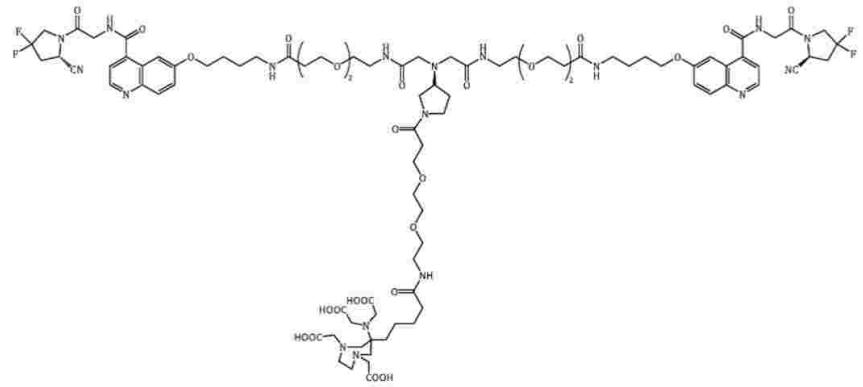


スキーム 168: DOTAGA.PEG2.NPyr.(PEG2.FAPi)$_2$

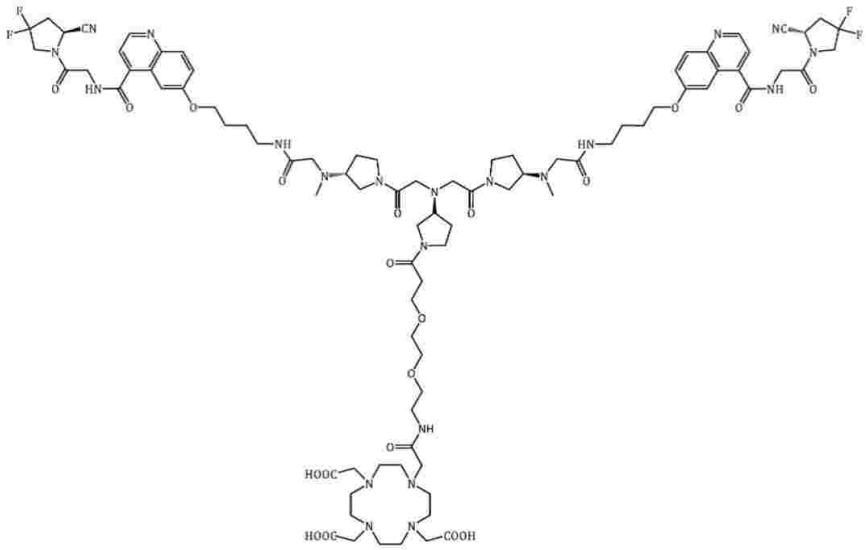
【化４３－８】



スキーム 169: $DATA^{5m}$.PEG2.NPyr.$(PEG2.FAPi)_2$

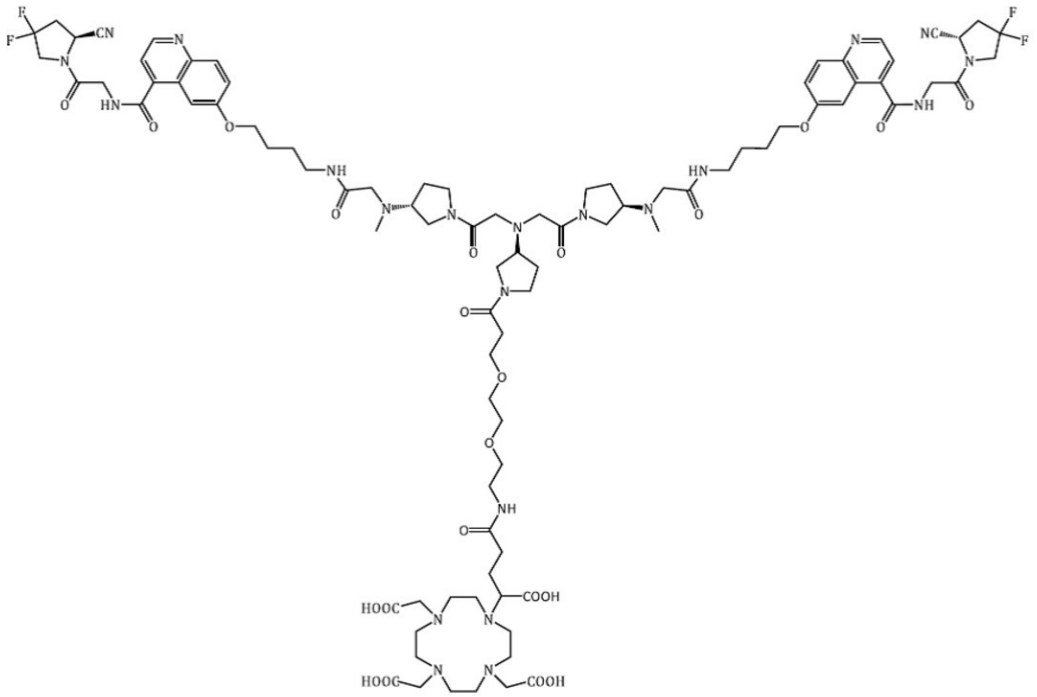


スキーム 170: $AAZTA^{5}$.PEG2.NPyr.$(PEG2.FAPi)_2$

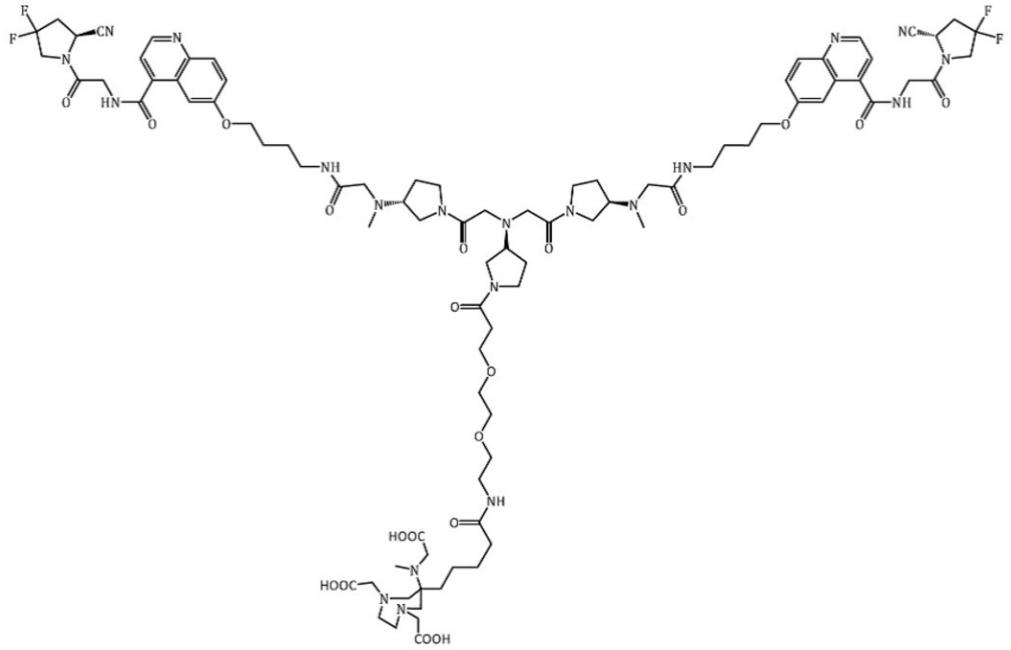


スキーム 171: DOTA.PEG2.NPyr.$(NPyr.FAPi)_2$

【化４３－９】

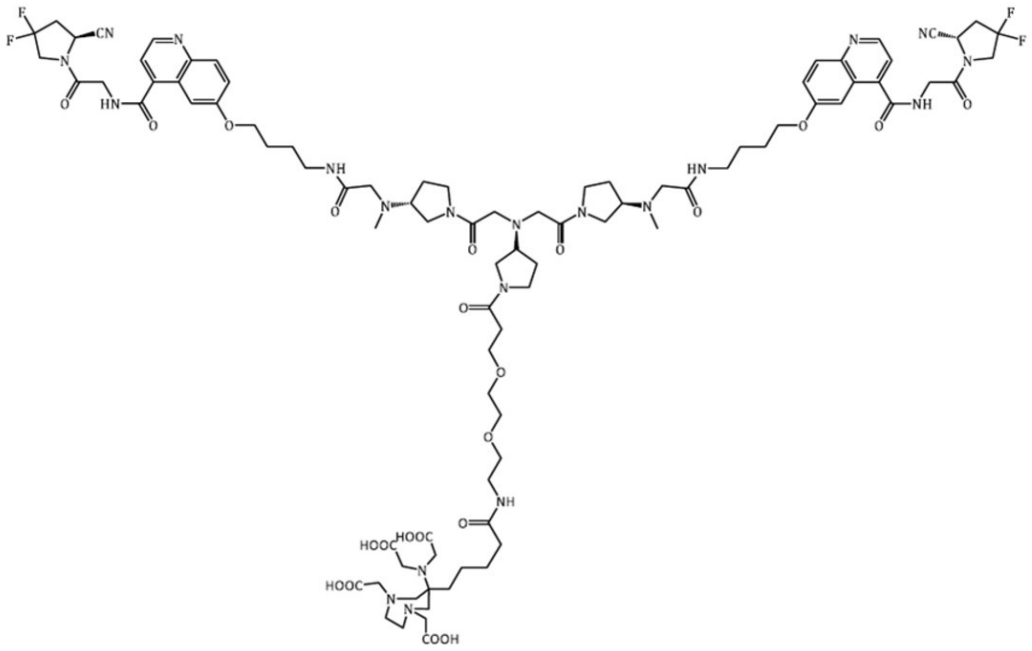


スキーム 172: DOTAGA.PEG2.NPyr.(NPyr.FAPi)$_2$



スキーム 173: DATA^{5m}.PEG2.NPyr.(NPyr.FAPi)$_2$

【化４３－１０】



スキーム 174: AAZTA^5.PEG2.NPyr.(NPyr.FAPi)$_2$

【図面】

【図１】

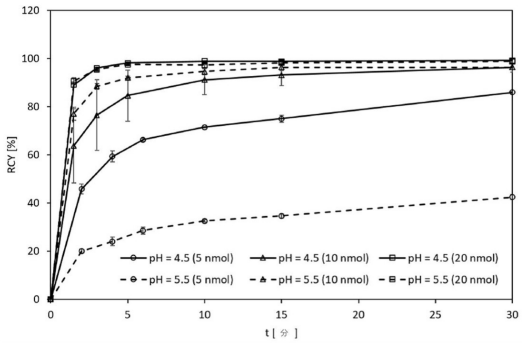


図１：[^{68}Ga]Ga-DOTA.Glu.(FAPi)$_2$ の反応速度論(1M HEPES (pH=4.5/5.5), 95°C, n=3).

【図２】

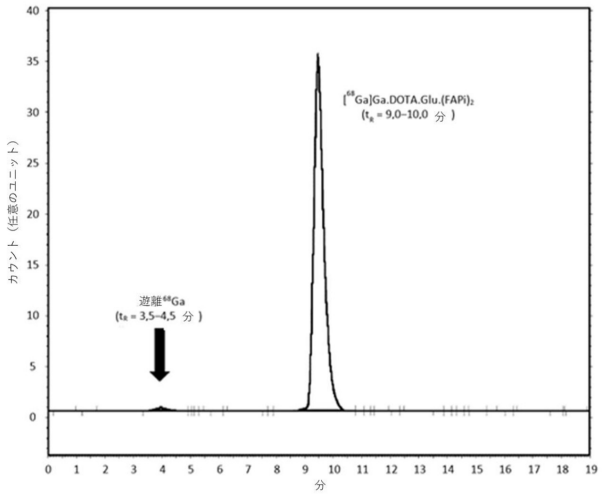


図２：[^{68}Ga]Ga-DOTA.Glu.(FAPi)$_2$ (20nmol, 100MBq, 30 分, 95°C, 20-90 % ACN (20 min で): 放射化学的純度(RCP)>98%).

【図３】

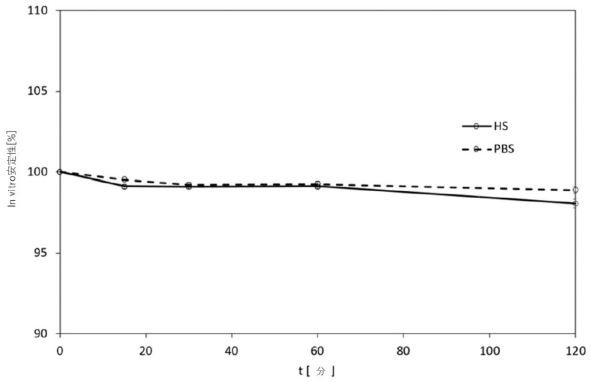


図３：２時間にわたる、３７℃での HS および PBS 中の[^{68}Ga]Ga-DOTA.Glu.(FAPi)$_2$ の安定性（約 20MBq/mL).

【図４】

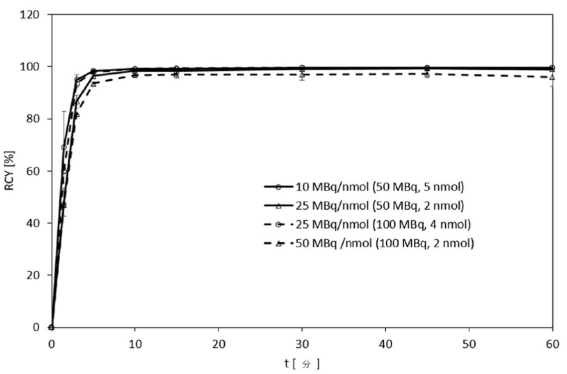


図４：[^{177}Lu]Lu-DOTA.Glu.(FAPi)$_2$の反応速度論(1M HEPES (pH=5.5), 95°C, n=3 (50 MBq)または n=2 (100MBq)).

【図５】

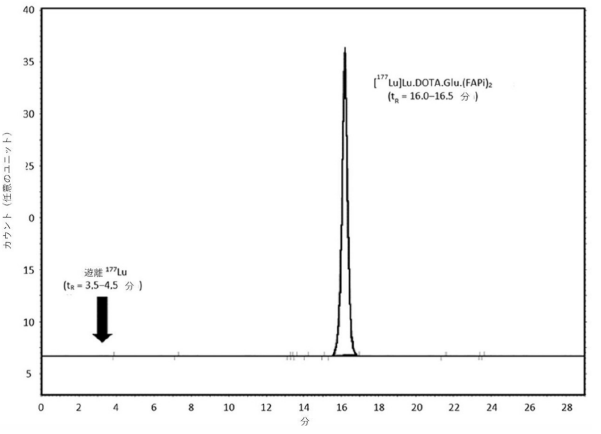


図５：[^{177}Lu]Lu-DOTA.Glu.(FAPi)$_2$ (4nmol, 100MBq, 60 分, 95°C, 20-50% ACN (20 分で): RCP>99%).

【図６】

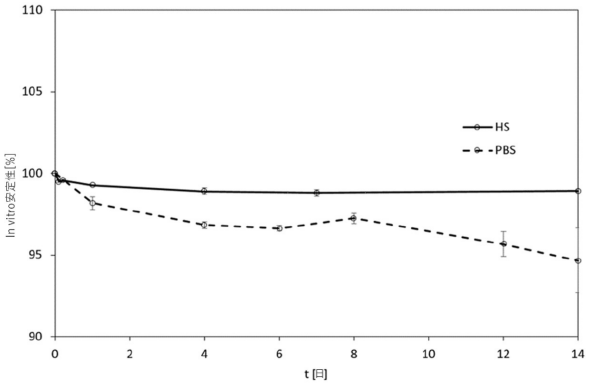


図６：２時間にわたる、３７℃での HS および PBS 中の[^{177}Lu]Lu-DOTA.Glu.(FAPi)$_2$ の安定性（約 20MBq/mL).

【図７】

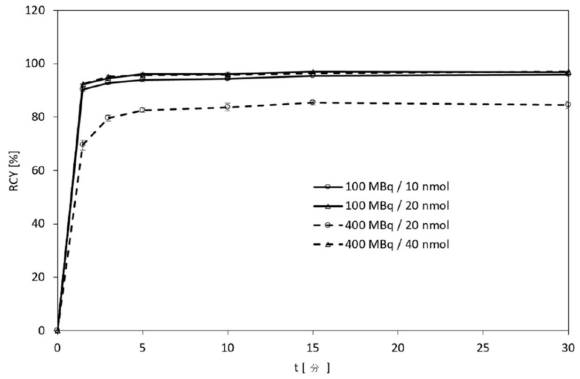


図 7：[68Ga]Ga-DOTAGA.Glu.(FAPi)2の反応速度論(1M HEPES（pH=4.5)，95°C，n=4（100MBq)または n=2（400MBq).

【図８】

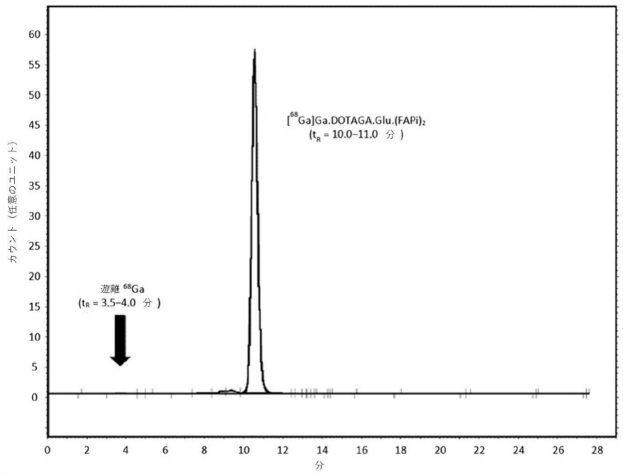


図 8：[68Ga]Ga-DOTAGA.Glu.(FAPi)2（40 nmol，400MBq，30 分（95°C)，20-70 % ACN（20 分で)：RCP>97 %).

【図９】

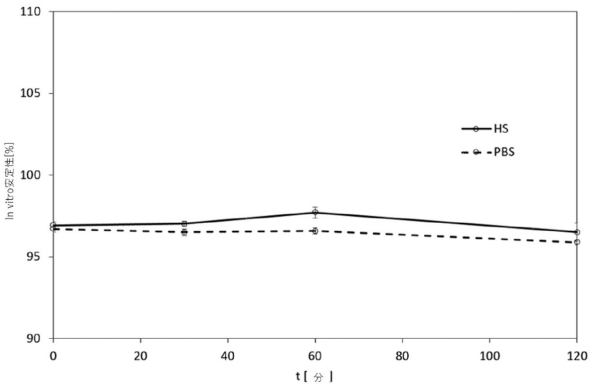


図 9：2 時間にわたる、3 7℃での HS および PBS 中の[68Ga]Ga-DOTAGA.Glu.(FAPi)2の安定性(約 20MBq/mL).

【図１０】

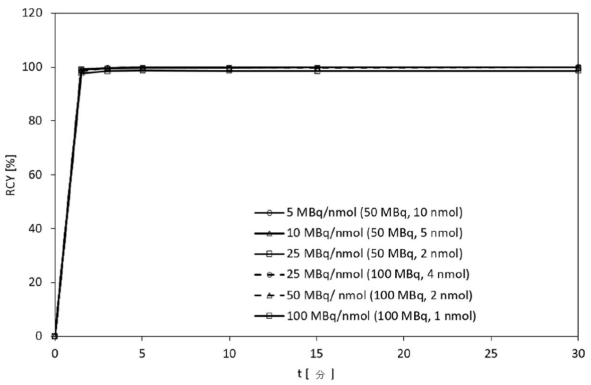


図 10：[177Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)2の反応速度論(1M HEPES（pH=5.5)，95°C，n=3（50MBq)または n=1-2（100MBq)).

【図１１】

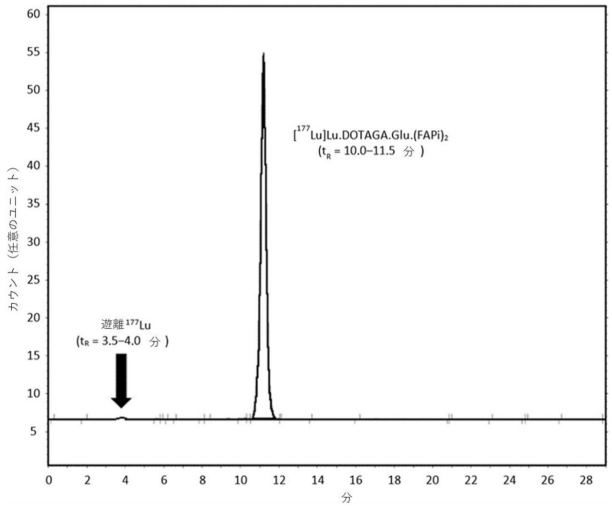


図 11：[177Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)2 (4 nmol, 100 MBq, 60 分 (95°C), 20-50% ACN (20 分で): RCP>99 %).

【図１２】

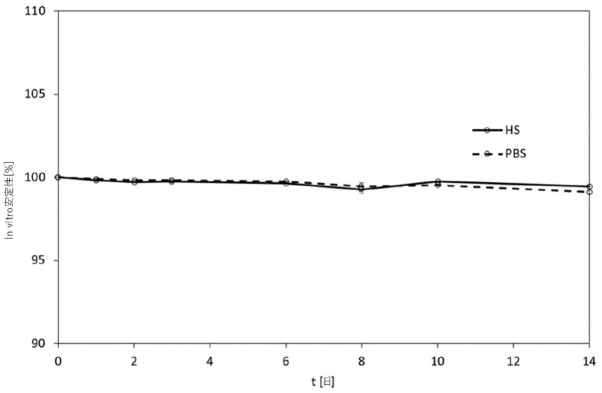


図 12：２時間にわたる、３７℃での HS および PBS 中の[177Lu]Lu-DOTAGA.Glu.(FAPi)2 の安定性(約 20 MBq/mL).

【図１３】

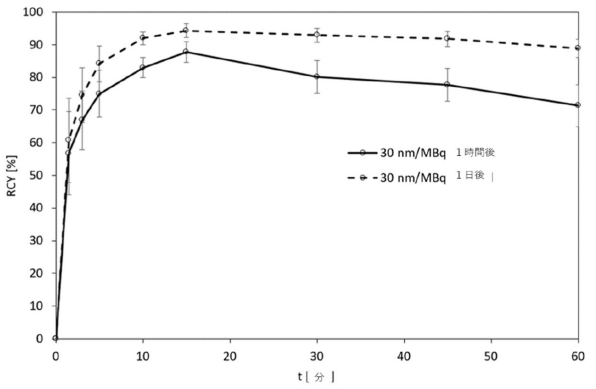


図 13： [225Ac]Ac-DOTAGA.Glu.(FAPi)2 の反応速度論(0.1M アスコルビン酸ナトリウム(pH=7), 95°C, n=3, 1 時間および 1 日後に暴露).

【図１４】

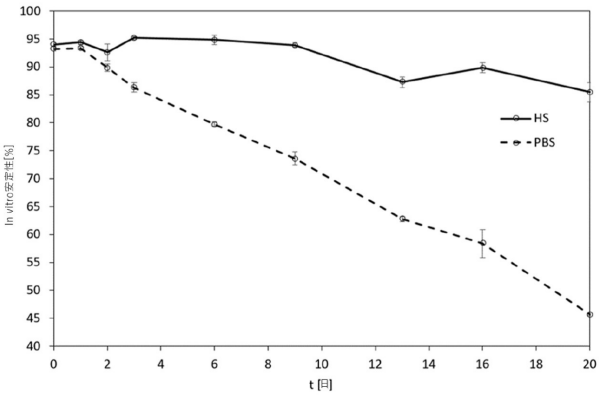


図 14：各々２０日にわたる、３７℃での HS および PBS 中の[225Ac]Ac-DOTAGA.Glu.(FAPi)2 の安定性 (0.7-0.8MBq/mL).

【図１５】

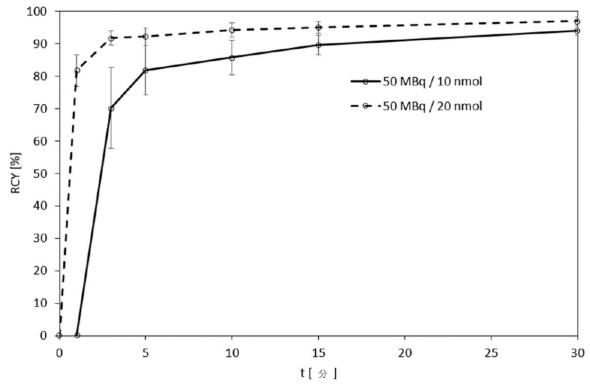


図 15：[^{68}Ga]Ga-DATA^{5m}.Glu.(FAPi)$_2$ の反応速度論(0.5M HEPES (pH = 5.5), 95°C, n =4).

【図１６】

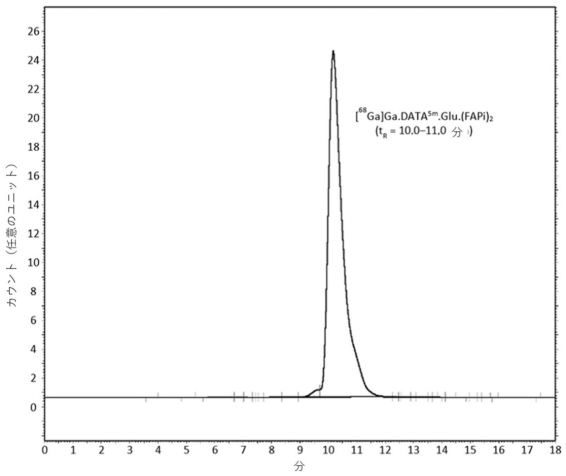


図 16：[^{68}Ga]Ga-DATA^{5m}.Glu.(FAPi)$_2$ (20 nmol, 50MBq, 30 分 (RT), 10-90% ACN (10 分で): RCP>98 %).

【図１７】

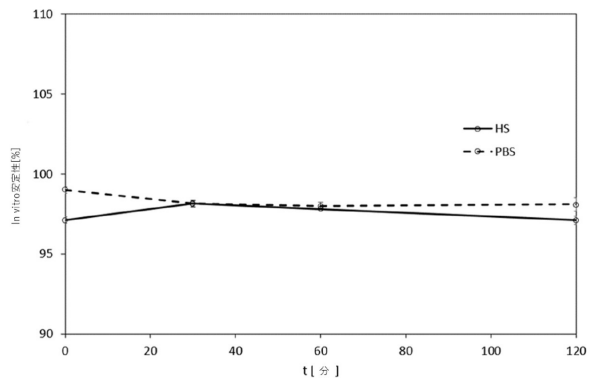


図 17：2 時間にわたる、37℃での HS および PBS 中の[^{68}Ga]Ga-DATA^{5m}.Glu.(FAPi)$_2$ の安定性(約 20 MBq/mL).

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/065440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 51/04(2006.01)i; ***A61K 51/08***(2006.01)i; ***A61P 35/00***(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)

A61K; A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021051168 A1 (UNIV MELBOURNE [AU]) 25 March 2021 (2021-03-25)	1-3,5-9,13
Y	figure 1; compounds 3,4	4,10-12
	example 1	
X	DONG CHENGYAN ET AL. "99m Tc-Labeled Dimeric Octreotide Peptide: A Radiotracer with High Tumor Uptake for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Somatostatin Receptor Subtype 2-Positive Tumors" *MOLECULAR PHARMACEUTICS*, US, Vol. 10, No. 8, 28 June 2013 (2013-06-28), pages 2925-2933 DOI: 10.1021/mp400040z ISSN: 1543-8384, XP055963975	1-3,5-9,13
Y	abstract	4
	figure 1	

☑ 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	Date of mailing of the international search report
26 September 2022	**05 October 2022**
Name and mailing address of the ISA/EP **European Patent Office** **p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk** **Netherlands** Telephone No. **(+31-70)340-2040** Facsimile No. **(+31-70)340-3016**	Authorized officer **Bliem, Barbara** Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/065440

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HUANG YONG ET AL. "Synthesis and preclinical evaluation of an Al18F radiofluorinated bivalent PSMA ligand" *EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,* AMSTERDAM, NL, Vol. 221, 01 May 2021 (2021-05-01), page 113502 DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113502 ISSN: 0223-5234, XP055964120	1-3,5-9,13
Y	abstract scheme 1	4,10-12
Y	WO 2020083853 A1 (UNIV MAINZ JOHANNES GUTENBERG [DE]; HELMHOLTZ ZENTRUM DRESDEN [DE]) 30 April 2020 (2020-04-30) claims 1,3	4,10-12
Y	US 2020188539 A1 (SMITH CHARLES JEFFREY [US] ET AL) 18 June 2020 (2020-06-18) figure 1	10
A	MOON EUY SUNG ET AL. "Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA5m chelators" *EJNMMI RADIOPHARMACY AND CHEMISTRY,* Vol. 5, No. 1, 29 July 2020 (2020-07-29), DOI: 10.1186/s41181-020-00102-z XP055885899	1-13
X,P	CN 113880810 A (UNIV XIAMEN) 04 January 2022 (2022-01-04) paragraphs [0041] - [0088]	1-5,9,13
X,P	ZHAO LIANG ET AL. "Synthesis, Preclinical Evaluation, and a Pilot Clinical PET Imaging Study of 68 Ga-Labeled FAPI Dimer" *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE,* US, Vol. 63, No. 6, 23 September 2021 (2021-09-23), pages 862-868 DOI: 10.2967/jnumed.121.263016 ISSN: 0161-5505, XP055963743 abstract figure 1	1-3,5,9,13
E	WO 2022157277 A1 (SCV SPEZIALCHEMIKALIENVERTRIEB GMBH [DE]) 28 July 2022 (2022-07-28) scheme 18 scheme 31	1-3,5,10,12,13

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/065440

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/EP2022/065440

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021051168	A1	25 March 2021	AU	2020349592	A1	31 March 2022
				BR	112022005008	A2	14 June 2022
				CA	3151015	A1	25 March 2021
				CN	114502528	A	13 May 2022
				EP	4031520	A1	27 July 2022
				WO	2021051168	A1	25 March 2021
WO	2020083853	A1	30 April 2020	AU	2019365377	A1	29 April 2021
				BR	112021007659	A2	27 July 2021
				CA	3116272	A1	30 April 2020
				CN	113164630	A	23 July 2021
				CN	114796533	A	29 July 2022
				DE	102018126558	A1	30 April 2020
				EP	3870243	A1	01 September 2021
				JP	2022509385	A	20 January 2022
				KR	20210083289	A	06 July 2021
				US	2021369877	A1	02 December 2021
				WO	2020083853	A1	30 April 2020
US	2020188539	A1	18 June 2020	NONE			
CN	113880810	A	04 January 2022	NONE			
WO	2022157277	A1	28 July 2022	DE	102021101216	A1	21 July 2022
				WO	2022157277	A1	28 July 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2022/065440

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K51/04 A61K51/08 A61P35/00
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X Y	WO 2021/051168 A1 (UNIV MELBOURNE [AU]) 25. März 2021 (2021-03-25) Abbildung 1; Verbindungen 3,4 Beispiel 1 -----	1-3,5-9, 13 4,10-12
X	DONG CHENGYAN ET AL: "99m Tc-Labeled Dimeric Octreotide Peptide: A Radiotracer with High Tumor Uptake for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Somatostatin Receptor Subtype 2-Positive Tumors", MOLECULAR PHARMACEUTICS, Bd. 10, Nr. 8, 28. Juni 2013 (2013-06-28), Seiten 2925-2933, XP055963975, US ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp400040z	1-3,5-9, 13
Y	Zusammenfassung Abbildung 1 -----	4
	-/--	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung;; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung;; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26. September 2022	05/10/2022

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bliem, Barbara

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2022/065440

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HUANG YONG ET AL: "Synthesis and preclinical evaluation of an Al18F radiofluorinated bivalent PSMA ligand", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 221, 1. Mai 2021 (2021-05-01), Seite 113502, XP055964120, AMSTERDAM, NL ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113502	1-3,5-9, 13
Y	Zusammenfassung Schema 1	4,10-12
Y	WO 2020/083853 A1 (UNIV MAINZ JOHANNES GUTENBERG [DE]; HELMHOLTZ ZENTRUM DRESDEN [DE]) 30. April 2020 (2020-04-30) Ansprüche 1,3	4,10-12
Y	US 2020/188539 A1 (SMITH CHARLES JEFFREY [US] ET AL) 18. Juni 2020 (2020-06-18) Abbildung 1	10
A	MOON EUY SUNG ET AL: "Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA5m chelators", EJNMMI RADIOPHARMACY AND CHEMISTRY, Bd. 5, Nr. 1, 29. Juli 2020 (2020-07-29), XP055885899, DOI: 10.1186/s41181-020-00102-z	1-13
X,P	CN 113 880 810 A (UNIV XIAMEN) 4. Januar 2022 (2022-01-04) Absätze [0041] - [0088]	1-5,9,13
X,P	ZHAO LIANG ET AL: "Synthesis, Preclinical Evaluation, and a Pilot Clinical PET Imaging Study of 68 Ga-Labeled FAPI Dimer", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, Bd. 63, Nr. 6, 23. September 2021 (2021-09-23), Seiten 862-868, XP055963743, US ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnumed.121.263016 Zusammenfassung Abbildung 1	1-3,5,9, 13
3 E	WO 2022/157277 A1 (SCV SPEZIALCHEMIKALIENVERTRIEB GMBH [DE]) 28. Juli 2022 (2022-07-28) Schema 18 Schema 31	1-3,5, 10,12,13

2

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2022/065440

Feld Nr. I Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz(en) (Fortsetzung von Punkt 1 c) auf Blatt 1)

1. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz,** die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde, ist die internationale Recherche auf der Grundlage eines Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

   a) [X] im Anmeldezeitpunkt Bestandteil der internationalen Anmeldung war und

      [X] in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 vorlag.

      [ ] in Papierform oder in Form einer Bilddatei vorlag.

   b) [ ] zusammen mit der internationalen Anmeldung gemäß Regel 13ter.1 a) PCT nur fr die Zwecke der internationalen Recherche in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 eingereicht wurde.

   c) [ ] nach dem internationalen Anmeldedatum nur fr die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde, und zwar

      [ ] in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 (Regel 13ter.1 a)).

      [ ] in Papierform oder in Form einer Bilddatei (Regel 13ter.1 b) und Abschnitt 713 der Verwaltungsvorschriften).

2. [ ] In dem Fall, dass mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls eingereicht wurde, wurden zusätzlich die erforderlichen Erklärungen eingereicht, dass die Informationen in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien denen entsprechen, die im Anmeldezeitpunkt Bestandteil der Anmeldung waren, bzw. dass sie nicht über den Offenbarungsgehalt der Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen.

3. Zusätzliche Bemerkungen:

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2022/065440

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2021051168 A1	25-03-2021	AU 2020349592 A1	31-03-2022
		BR 112022005008 A2	14-06-2022
		CA 3151015 A1	25-03-2021
		CN 114502528 A	13-05-2022
		EP 4031520 A1	27-07-2022
		WO 2021051168 A1	25-03-2021
WO 2020083853 A1	30-04-2020	AU 2019365377 A1	29-04-2021
		BR 112021007659 A2	27-07-2021
		CA 3116272 A1	30-04-2020
		CN 113164630 A	23-07-2021
		CN 114796533 A	29-07-2022
		DE 102018126558 A1	30-04-2020
		EP 3870243 A1	01-09-2021
		JP 2022509385 A	20-01-2022
		KR 20210083289 A	06-07-2021
		US 2021369877 A1	02-12-2021
		WO 2020083853 A1	30-04-2020
US 2020188539 A1	18-06-2020	KEINE	
CN 113880810 A	04-01-2022	KEINE	
WO 2022157277 A1	28-07-2022	DE 102021101216 A1	21-07-2022
		WO 2022157277 A1	28-07-2022

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者　マルセル、マーティン
ドイツ連邦共和国マインツ、ウーラントシュトラーセ、５
(72)発明者　ティルマン、グルース
ドイツ連邦共和国マインツ、ドライザー、シュトラーセ、８
(72)発明者　ウイソン、ムン
ドイツ連邦共和国マインツ、ゾフィー－グロッシュ、シュトラーセ、８
(72)発明者　チャンドラ、セカール、バル
インド国オディシャ、ブバネーシュワル、ビージェイビー、ナガル、ユニット－２９、フラット、２０１－セカンド、フロア、プロット、ナンバー、ディー２

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 CC27 CC41 DD52 DD60 EE59 FF70
4C084　AA12 NA13 ZB26
4C085　HH03 KA09 KA29 KB07 KB12 KB56 LL18