

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-529307
(P2024-529307A)

(43)公表日 令和6年8月6日(2024.8.6)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 F	7/12 (2006.01)	C 0 7 F	7/12	F C S P	4 C 0 8 5
C 0 7 K	5/12 (2006.01)	C 0 7 K	5/12		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/695 (2006.01)	A 6 1 K	31/695		4 H 0 4 5
A 6 1 K	49/10 (2006.01)	A 6 1 K	49/10		4 H 0 4 8
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		4 H 0 4 9
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全103頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-500469(P2024-500469)			(71)出願人	519249930
(86)(22)出願日	令和4年7月8日(2022.7.8)				ブルー アース ダイアグノスティックス
(85)翻訳文提出日	令和6年3月6日(2024.3.6)				リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/073544				イギリス国 オックスフォード O X 4
(87)国際公開番号	WO2023/283627				4 G A ジ オックスフォード サイエンス
(87)国際公開日	令和5年1月12日(2023.1.12)				パーク マグダレン センター
(31)優先権主張番号	2109922.1			(74)代理人	100118902
(32)優先日	令和3年7月9日(2021.7.9)				弁理士 山本 修
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)			(74)代理人	100106208
(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,A T,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				弁理士 宮前 徹
				(74)代理人	100196508
					弁理士 松尾 淳一
				(74)代理人	100135415
					弁理士 中濱 明子
				(72)発明者	ラーマン, サビター 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 線維芽細胞活性化タンパク質 (F A P) に結合する放射性トレーサーおよび治療薬

(57)【要約】

本発明は、単一分子内に、2つの別個の部分：(a) 線維芽細胞活性化タンパク質 (F A P) に結合することができる1つまたは複数のリガンド、および (b) ケイ素原子とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター (S I F A) 部分を含むリガンドー S I F A コンジュゲートに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単一分子内に、2つの別個の部分：

(a) 線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) に結合することができる1つまたは複数のリガンド、および

(b) ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター (SIFA) 部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分を含むリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

(c) キレート化された非放射性または放射性カチオンを任意選択で含有する1つまたは複数のキレート部分をさらに含む、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

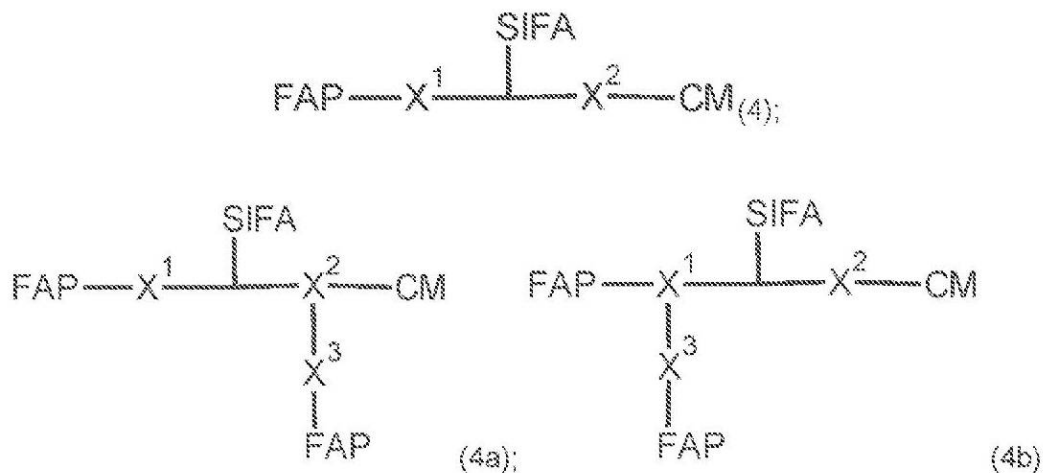
【請求項 3】

線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) に結合することができる1つまたは複数のリガンドが、各々独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、キナゾリニル、シンノリニルおよびナフチリジニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含む、請求項 1 または 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

式 (4)、(4a) または (4b)：

【化 1】



[式中、 X^1 、 X^2 および X^3 は、二価の連結基を表し、ここで、 X^1 、 X^2 および X^3 は、それらが付着している基と一緒に、1つまたは複数のアミド結合を含み、FAP は、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) に結合することができるリガンドを表し、

L は、任意選択で置換されたリンカー基であり、

SIFA は、ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター (SIFA) 部分を表し、

CM は、キレート化された非放射性または放射性カチオンを任意選択で含有するキレート部分を表す]

のコンジュゲート、またはその塩である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

X^1 が、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された 10 ~ 20 個の原子

のリンカーであり、ここで、任意選択の置換基が、 $-X^3-FA P$ 、 CO_2H および CH_2OH から選択され、

X^2 が、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された1～5個の原子のリンカーであり、ここで、式(4)または(4b)の化合物においては、 X^2 がまた、 $-NH-$ であるかまたは結合を表してもよく、

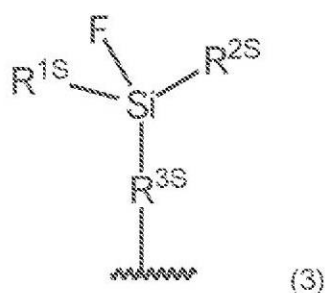
X^3 が、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された10～20個の原子のリンカーであり、ここで、任意選択の置換基が、 CO_2H および CH_2OH から選択される、請求項4に記載のコンジュゲート。

【請求項6】

フッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分が、式(3)：

10

【化2】



20

【式中、 R^1S および R^2S は、独立して、直鎖状、分枝状または環状の $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基であり、

R^3S は、1つもしくは複数の芳香族および／もしくは脂肪族単位ならびに／またはOおよびSから選択される最大3個のヘテロ原子を含む $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基であり、

SIFA部分は、

【化3】



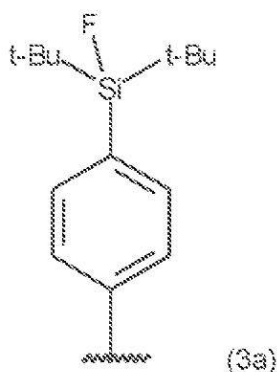
30

の印を付けられた結合を介してコンジュゲートの残部に付着している】によって表される構造を含む、請求項1から5のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項7】

フッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分が、式(3a)：

【化4】



40

50

〔式中、 $t-Bu$ は、 $tert$ -ブチル基を示す〕によって表される構造を含む、請求項6に記載のコンジュゲート。

【請求項8】

キレート部分が、

(i) 8から20個の環原子を有し、そのうち2個以上が、酸素原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子である、大環状環構造、

(ii) 8から20個の主鎖原子を有し、そのうち2個以上が、酸素原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子である、非環状の開鎖キレート構造、または

(iii) 第四級炭素原子を含有する分枝状キレート構造

の少なくとも1つを含む、請求項1から7のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項9】

キレート部分が、ビス(カルボキシメチル)-1, 4, 8, 11-テトラアザビシクロ[6.6.2]ヘキサデカン(CBTE2a)、シクロヘキシル-1, 2-ジアミン四酢酸(CDTA)、4-(1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカ-1-イル)-メチル安息香酸(CPTA)、 N' -[5-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]ペンチル]- N -[5-[4-[5-アミノペンチル(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタンイル]アミノ]ペンチル]- N -ヒドロキシブタンジアミド(DFO)、4, 11-ビス(カルボキシメチル)-1, 4, 8, 11-テトラアザビシクロ[6.6.2]ヘキサデカン(DO2A) 1, 4, 7, 10-テトラシクロドデカン- N , N' , N'' , N''' , -四酢酸(DOTA)、 α -(2-カルボキシエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(DOTAGA)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン N , N' , N'' , N''' , 1, 4, 7, 10-テトラ(メチレン)ホスホン酸(DOTMP)、 N , N' -ジピリドキシルエチレンジアミン- N , N' -ジアセテート-5, 5'-ビス(ホスフェート)(DPDP)、ジエチレントリアミン N , N' , N'' , -ペンタ(メチレン)ホスホン酸(DTMP)、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、エチレンジアミン- N , N' -四酢酸(EDTA)、エチレングリコール-O, O-ビス(2-アミノエチル)- N , N , N' , N' -四酢酸(EGTA)、 N , N -ビス(ヒドロキシベンジル)-エチレンジアミン- N , N' -二酢酸(HBED)、ヒドロキシエチルジアミン三酢酸(HEDTA)、1-(p -ニトロベンジル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-4, 7, 10-トリアセテート(HPDOA3)、6-ヒドラジニル- N -メチルピリジン-3-カルボキサミド(HYNIC)、Me-3, 2-HOPOと略称されるテトラ3-ヒドロキシ- N -メチル-2-ピリジノンキレター(4-(4-(3-(ビス(2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボキサミド)エチル)アミノ)-2-(4-(ビス(2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボキサミド)エチル)アミノ)メチル)プロピル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸)、1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1-コハク酸-4, 7-二酢酸(NODASA)、1-(1-カルボキシ-3-カルボキシプロピル)-4, 7-(カルボオキシ)-1, 4, 7-トリアザシクロノナン(NODAGA)、1, 4, 7-トリアザシクロノナン三酢酸(NOTA)、4, 11-ビス(カルボキシメチル)-1, 4, 8, 11-テトラアザビシクロ[6.6.2]ヘキサデカン(TE2A)、1, 4, 8, 11-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 8, 11-四酢酸(TETA)、トリス(ヒドロキシピリジノン)(THP)、テルピリジン-ビス(メチレンアミン四酢酸(TMT)、1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-トリス[メチレン(2-カルボキシエチル)ホスフィン酸](TRAP)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロトリデカン- N , N' , N'' , N''' , -四酢酸(TRITA)、3-[4, 7-ビス[2-カルボキシエチル(ヒドロキシ)ホスホリル]メチル]-1, 4, 7-トリアゾナン-1-イル]メチル-ヒドロキシ-ホスホリル]プロパン酸、およびトリエチレントトラアミン六酢酸(TTHA)から選択される、請求項8に記載のコンジュゲート。

20

30

40

【請求項10】

50

キレート部分が、1, 4, 7, 10-テトラシクロドデカン-N, N', N'', N'''-四酢酸(DOTA)、 α -(2-カルボキシエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸(DOTAGA)または1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-トリス[メチレン(2-カルボキシエチル)ホスフィン酸](TRAP)である、請求項9に記載のコンジュゲート。

【請求項11】

キレート部分が、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{149}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、および ^{227}Th のカチオンから選択されるキレート化されたカチオンまたは ^{18}F を含むカチオン性分子を含有する、請求項9または請求項10に記載のコンジュゲート。

10

【請求項12】

SIFAのフッ素原子が、 ^{18}F である、請求項1から11のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項13】

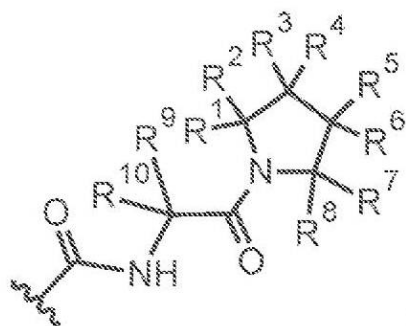
FAP結合部分が、置換ピロリジン環を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項14】

FAP結合部分が、式(2)：

20

【化5】



30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、H、OH、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 CO_2H 、CN、ハロ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルおよび $-\text{O}-\text{C}_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、

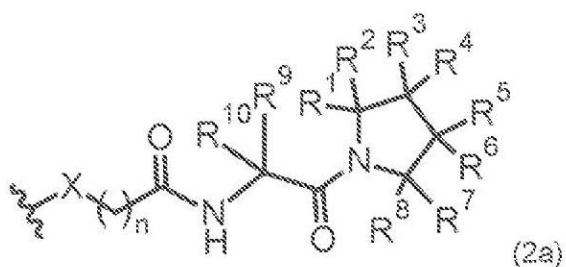
R^9 および R^{10} は、独立して、Hまたは $\text{C}_1\sim 6$ アルキルである]を有する部分を含む、請求項1から13のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項15】

式(2a)：

40

【化 6】



10

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、H、OH、 $B(OH)_2$ 、 CO_2H 、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキルおよび $-O-C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、

R^9 および R^{10} は、独立して、Hまたは $C_1\sim 6$ アルキルであり、

n は、0から3であり、

X は、5～10員のN含有単環式または二環式複素環であり、前記複素環は、O、NおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を任意選択でさらに含み、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-O-C_1\sim 6$ アルキル、 $-S-C_1\sim 6$ アルキルおよび $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つから3つの置換基で任意選択で置換されており、ここで、 R^{20} および R^{21} は、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される]を有する部分を含む、請求項13に記載のコンジュゲート。

20

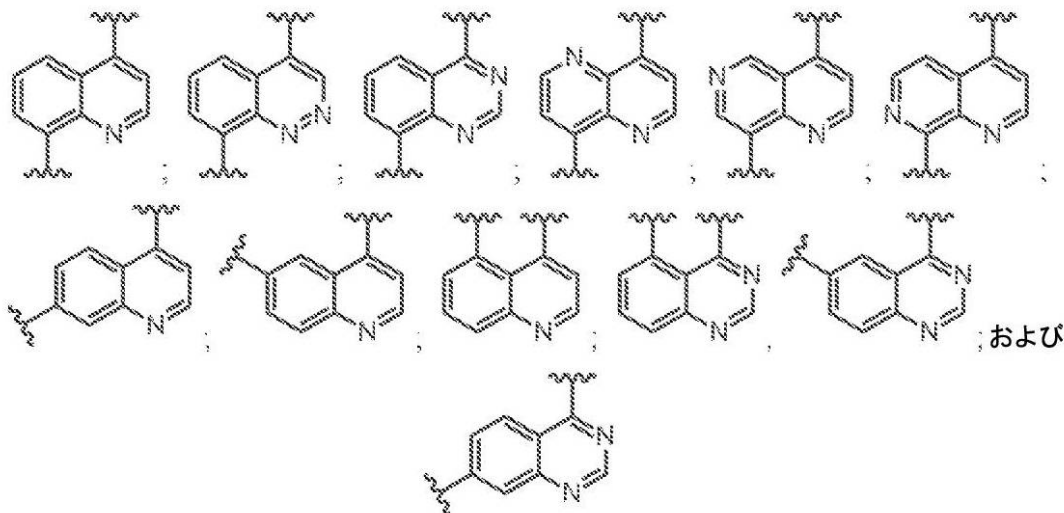
【請求項16】

n が、0である、請求項15に記載のコンジュゲート。

【請求項17】

X が、

【化 7】



30

40

から選択される、請求項15または16に記載のコンジュゲート。

【請求項18】

請求項14から17のいずれか一項に記載の、

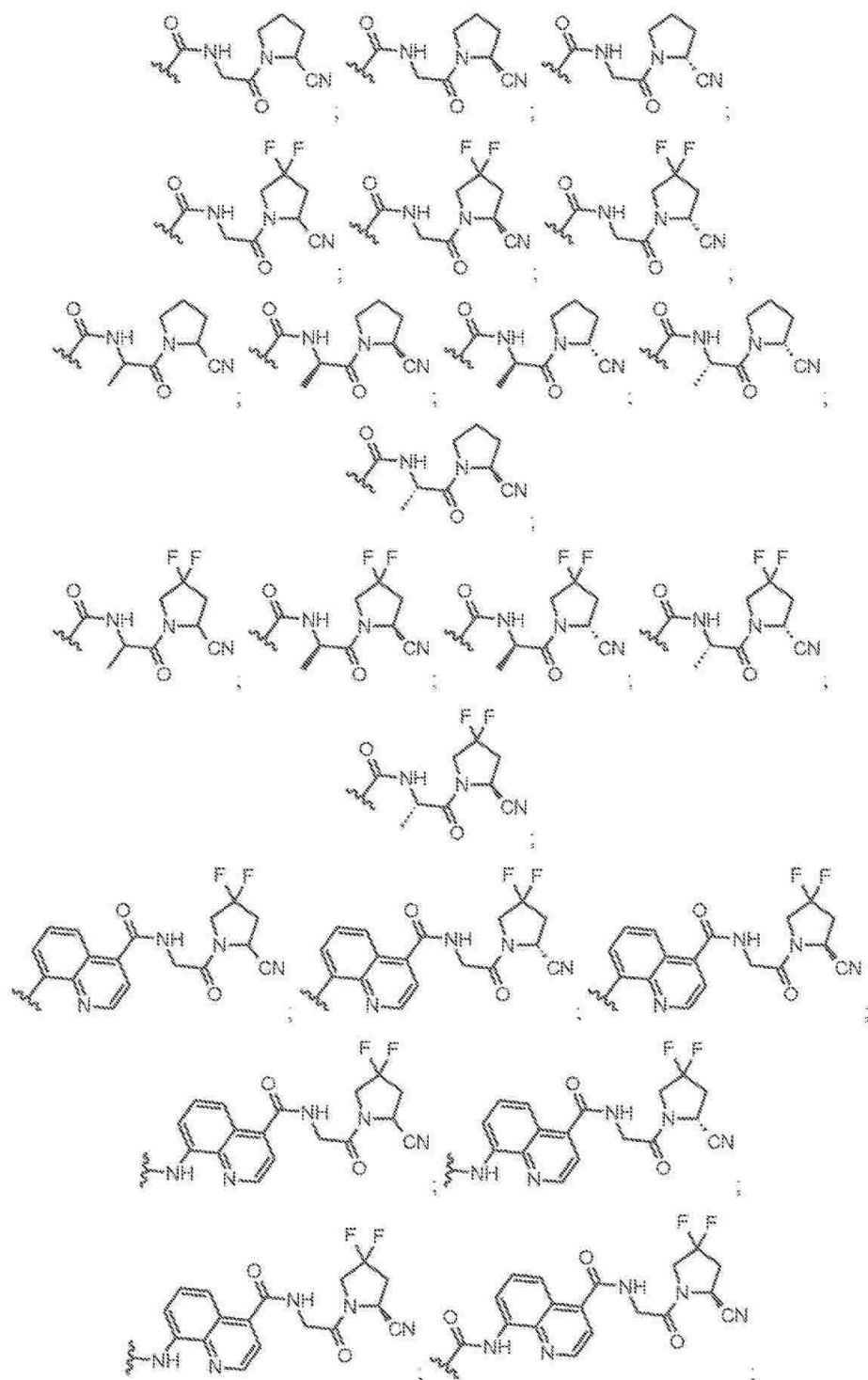
R^3 および R^4 が、Fであり、

R^7 が、CNであり、

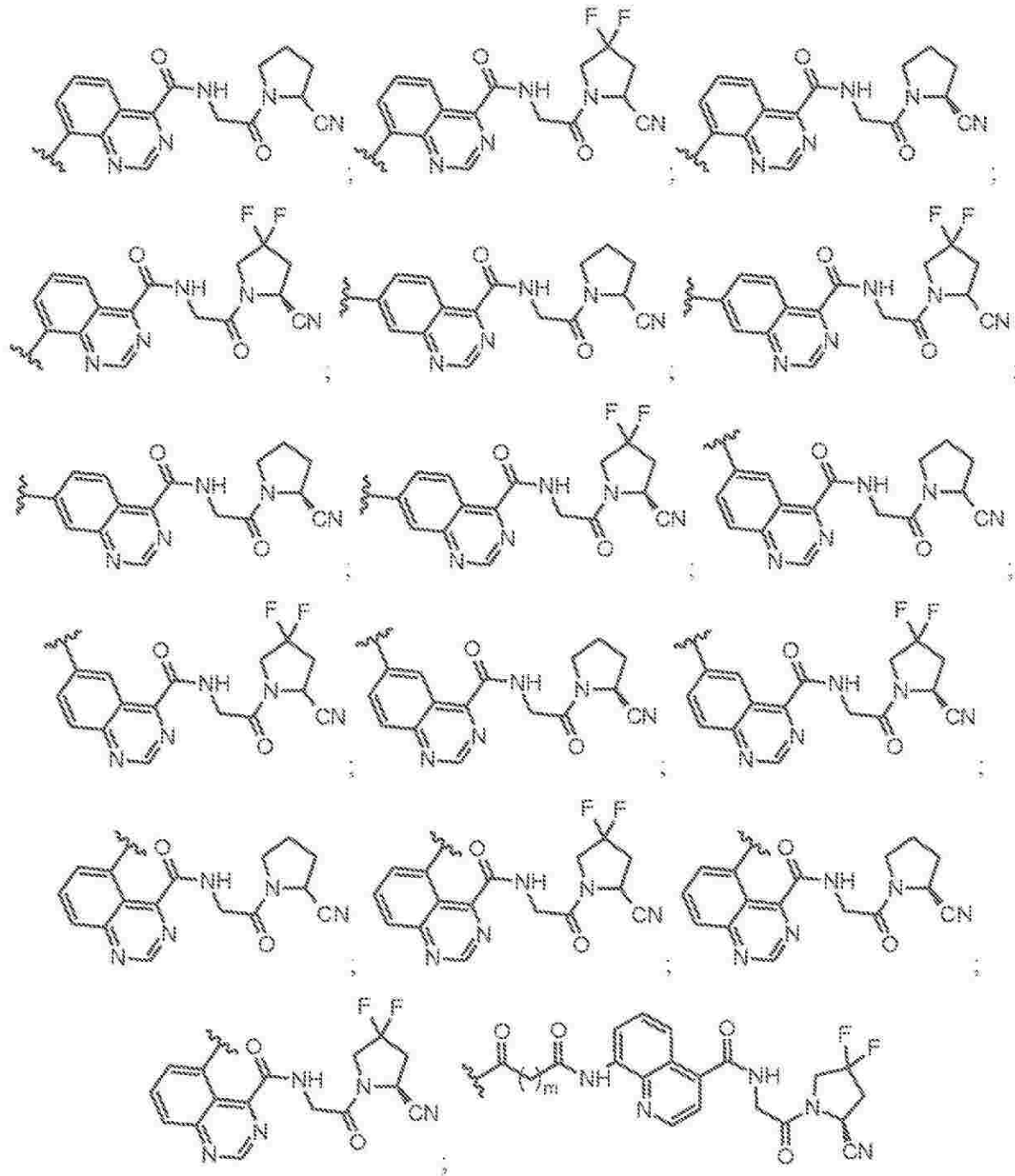
R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が、Hである、コンジュゲート。

50

【化 8 - 1】



【化 8 - 2】



10

20

30

40

【式中、 m は、0から10である】からなる群から選択される部分を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項20】

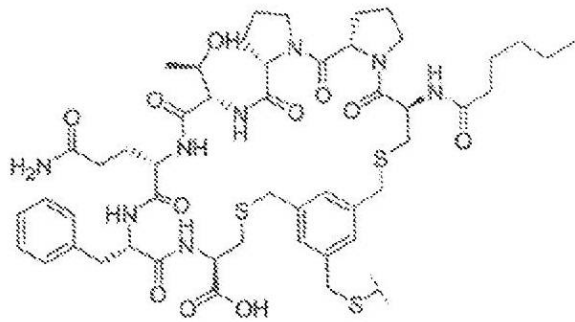
FAP結合部分が、環状ペプチドを含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項21】

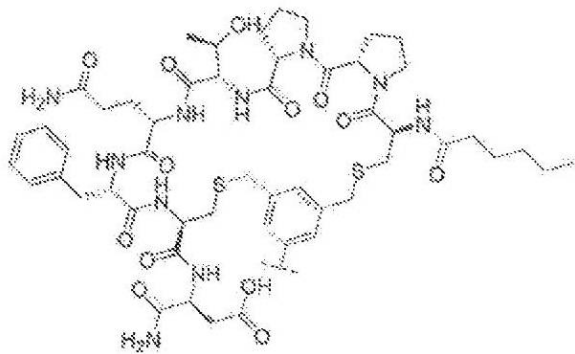
FAP結合部分が、

50

【化 9】



10



20

からなる群から選択される部分を含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

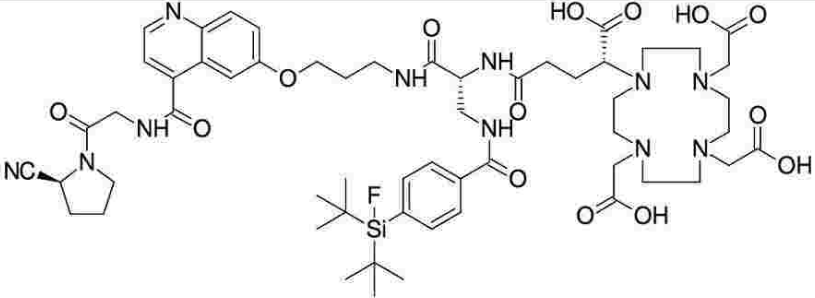
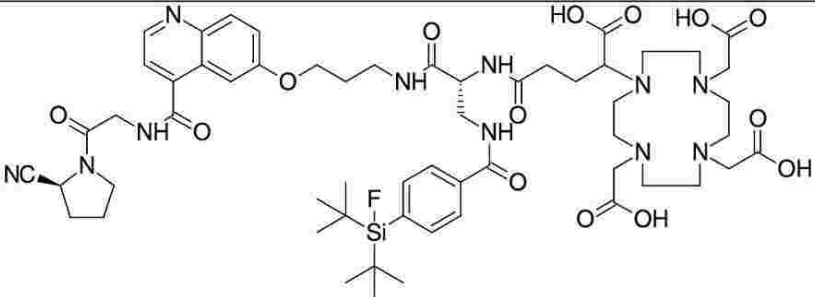
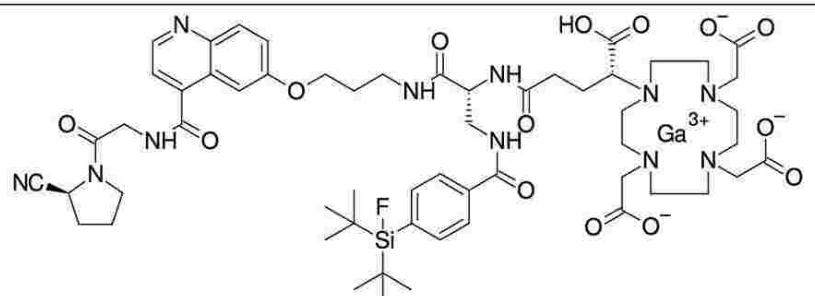
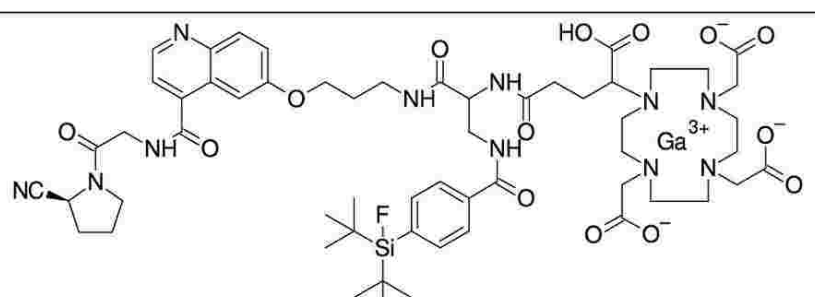
【請求項 22】

30

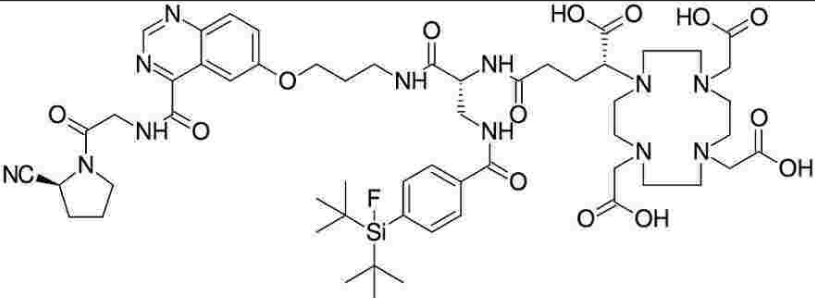
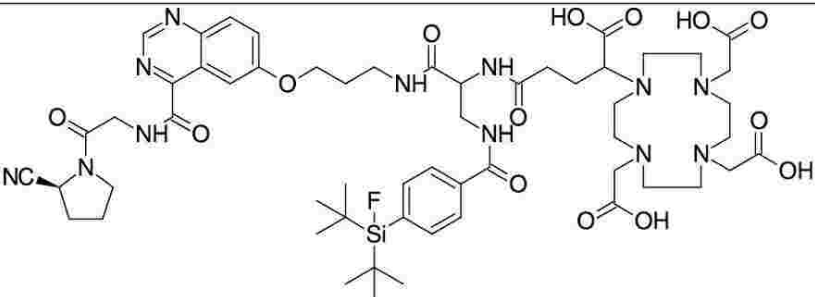
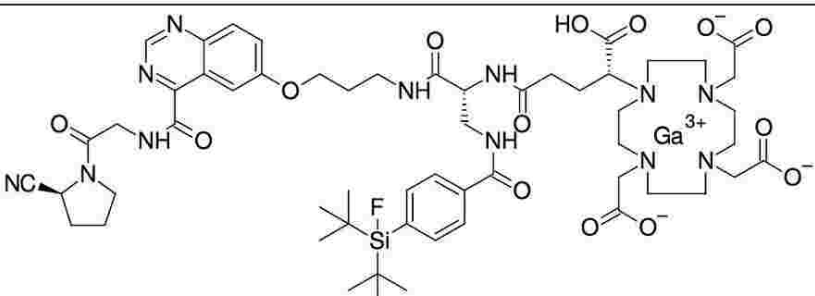
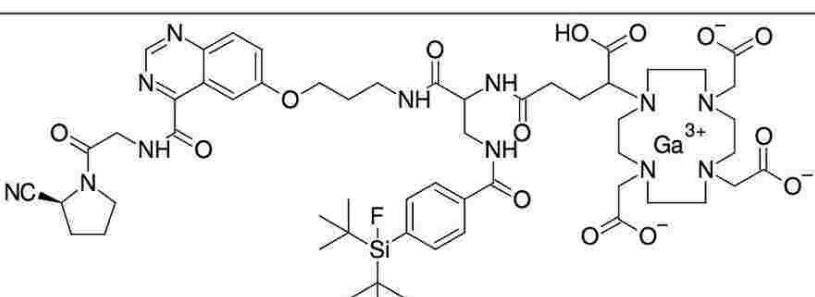
40

50

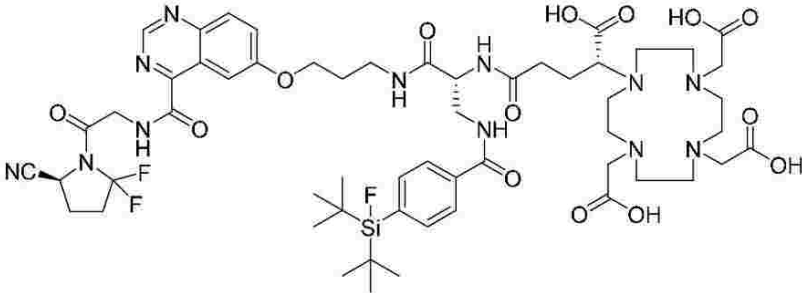
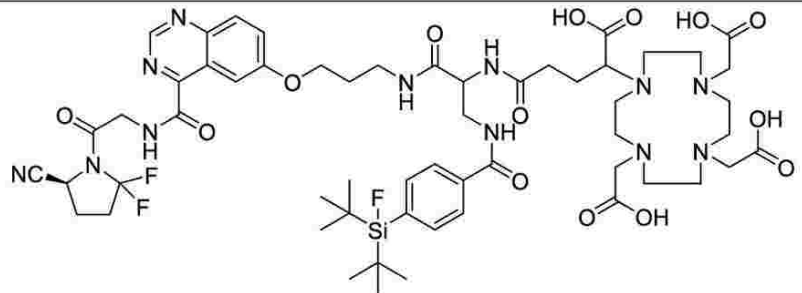
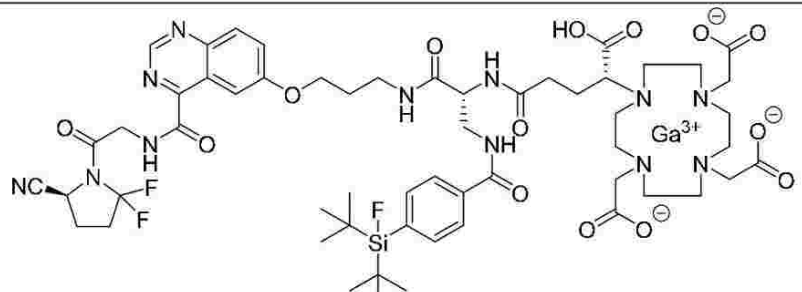
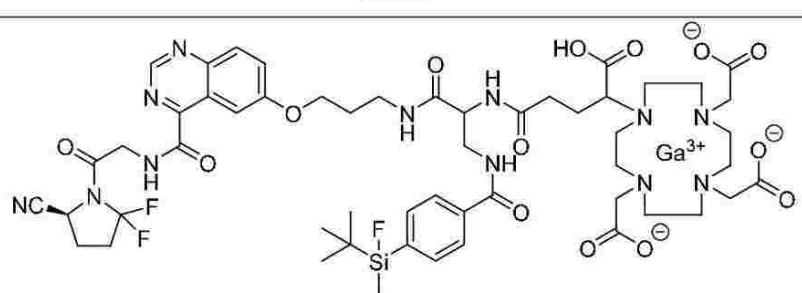
【表 1 - 1】

 实施例 1	10
 实施例 1a	20
 实施例 2	30
 实施例 2a	40

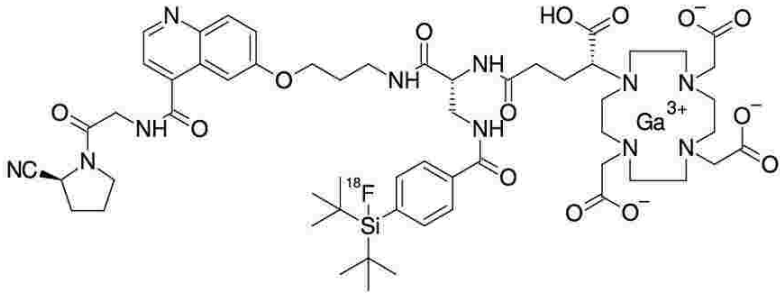
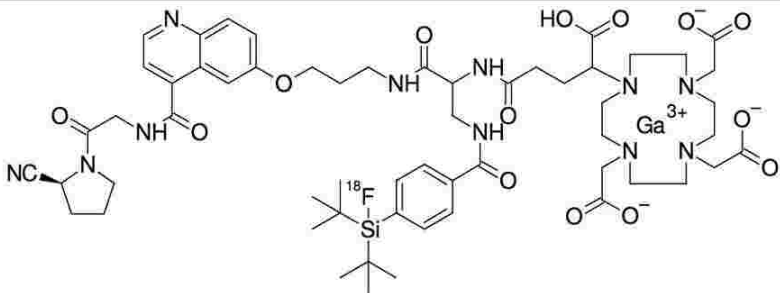
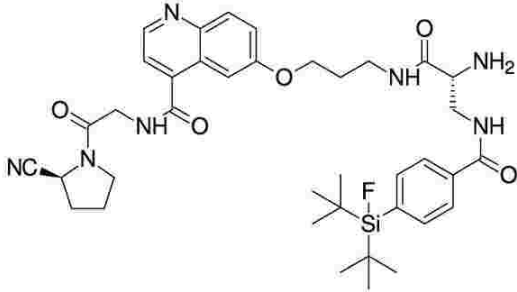
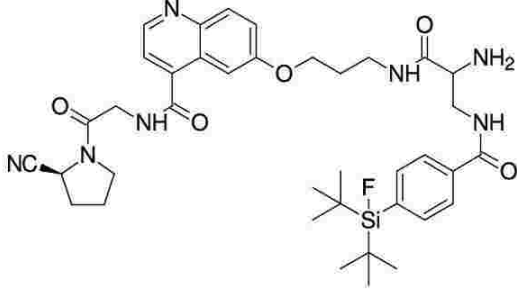
【表 1 - 2】

 实施例 3	10
 实施例 3a	20
 实施例 4	30
 实施例 4a	40

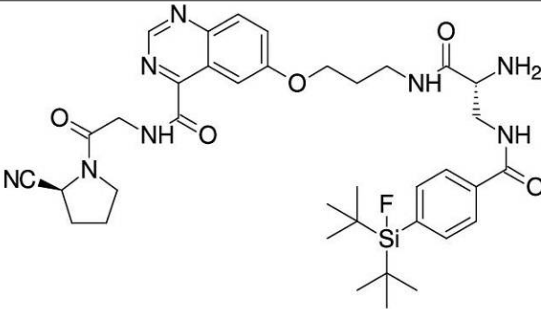
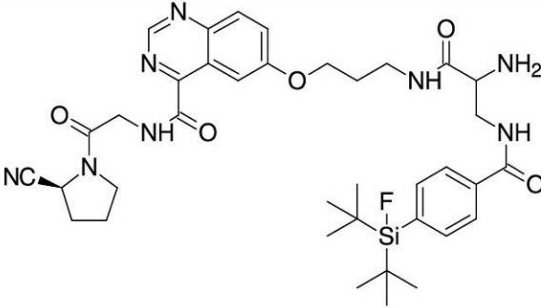
【表 1 - 3】

 实施例 9	10
 实施例 9a	20
 实施例 10	30
 实施例 10a	40

【表 1 - 4】

 实施例 11	10
 实施例 11a	20
 实施例 12	30
 实施例 12a	40

【表 1 - 5】

 実施例 13	10
 実施例 13a	20

からなる群から選択される、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 3】

請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の 1 種または複数のコンジュゲートまたは化合物を含むまたはそれからなる医薬または診断用組成物。

【請求項 2 4】

医学における使用のための、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載のコンジュゲート、化合物または組成物。

【請求項 2 5】

がん診断またはイメージング剤としての使用のための、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載のコンジュゲート、化合物または組成物。

【請求項 2 6】

がんをイメージングおよび／または診断する方法であって、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート、化合物または組成物を、それを必要とする患者に投与するステップを含む方法。

【請求項 2 7】

がんの処置における使用のための、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載のコンジュゲート、化合物または組成物。

【請求項 2 8】

がん、慢性炎症、アテローム性動脈硬化症、線維症、組織リモデリングおよびケロイド障害の診断または処置における使用のための、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート、化合物または組成物。

【請求項 2 9】

がんが、乳がん、膵臓がん、小腸がん、結腸がん、直腸がん、肺がん、頭頸部がん、卵巣がん、肝細胞癌、食道がん、下咽頭がん、鼻咽頭がん、喉頭がん、骨髄腫細胞、膀胱がん、胆管細胞癌、腎明細胞癌、神経内分泌腫瘍、腫瘍原性骨軟化症、肉腫、CUP（原発不明癌）、胸腺癌、類腱腫、神経膠腫、星細胞腫、子宮頸癌および前立腺がんからなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の使用のためのコンジュゲート、化合物または組成物

10

20

30

40

50

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療上および／または診断上有用な化合物、特に、様々ながんの処置および／または診断を含む、FAP発現の上昇に関連する多様な治療および／または診断分野において有用である化合物に関する。好適には、本発明は、単一分子内に、(a)線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、および(b)ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含み、 ^{18}F による ^{19}F の同位体交換によって ^{18}F で標識され得るまたは ^{18}F で標識されたフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分を含むリガンド-SIFAコンジュゲート(すなわち、化合物)に関する。

10

【背景技術】

【0002】

線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)

線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)は、腫瘍間質におけるその発現の増大で最もよく知られている。この非定型セリンプロテアーゼは、ジペプチジルペプチダーゼおよびエンドペプチダーゼ活性の両方を有し、基質をプロリン後結合において切断する。FAP発現は、非疾患成体器官においては検出することが困難であるが、肝線維症、肺線維症、アテローム性動脈硬化症、関節炎、腫瘍および胚組織を含む組織リモデリング部位においては大幅に上方調節される。FAPは、発生、組織修復、および上皮発癌中の線維芽細胞成長または上皮-間葉相互作用の制御に関与すると考えられる。FAP発現は、すべてのヒト癌の90%超の活性化間質線維芽細胞において見られる。間質線維芽細胞は、癌の発生、成長および転移において重要な役割を果たす。FAPは、その制限された発現パターンおよび二重酵素活性に起因して、特有の治療標的として浮上しており、主にがん処置におけるFAP標的化のいくつかの手法が現在試験されている(Rui L.ら、Cancer Biology & Therapy、2012年、13:3、123~129)。

20

【0003】

 ^{18}F 標識

^{18}F 標識は、周知の放射性標識技法であり、例えば、陽電子放出断層撮影(PET)イメージングのために、前立腺特異的膜抗原(PSMA)を標的とするコンジュゲートにおいて使用されている。 ^{18}F 標識を導入するための魅力的な手法は、フッ化ケイ素アクセプター(SIFA)の使用である。フッ化ケイ素アクセプターは、例えば、Lindnerら、Bioconjugate Chemistry 25、738~749(2014年)に記載されている。ケイ素-フッ化物結合を保存するために、フッ化ケイ素アクセプターの使用は、シリコン(silicone)原子の周りの立体的にかさ高い基の必要性を生じさせる。このことがひいては、フッ化ケイ素アクセプターを高度に疎水性にする。PSMAへの結合に関して、フッ化シリコンアクセプターによって提供される疎水性部分は、Zhangら、Journal of the American Chemical Society 132、12711~12716(2010年)に記載されたPSMAの疎水性ポケットとの放射性診断用または治療用化合物の相互作用を確立する目的で活用され得る。しかし、結合の前に、分子に導入されるより高度な親油性は、好適なin vivoでの生体内分布、すなわち、非標的組織における低い非特異的結合を有する放射性医薬品の開発に関して深刻な問題をもたらす。

30

40

【0004】

WO2019/020831およびWO2020/157184は、リガンド-SIFA-キレーターコンジュゲートを開示している。WO2019/083990、WO2019/154886、WO2018/111989、WO2021/005131およびWO2021/005125は、FAPリガンドを含む化合物を開示している。

【発明の概要】

【0005】

50

ヒト組織におけるFAP発現の上昇に関連する疾患の存在を特定し得るイメージング剤が必要とされている。そのような疾患は、がん、慢性炎症、アテローム性動脈硬化症、線維症、組織リモデリングおよびケロイド障害を含み得る。

【0006】

本発明は、ケイ素-フッ素含有部分を含有し、有利なin vivo特性によって特徴付けられるFAP標的化放射性診断薬および／または放射性治療薬を提供しようとするものである。

【0007】

さらに、本発明は、FAP発現の上昇に関連する医学的適応症のための改善された放射性治療薬および／または放射性診断薬を提供しようとするものである。

10

さらに、本発明は、ケイ素-フッ素含有部分を含有し、有利なin vivo特性によって特徴付けられるFAP標的化およびPSMA標的化の組合せの放射性診断薬および／または放射性治療薬を提供しようとするものである。

【0008】

さらに、本発明は、FAP発現の上昇および前立腺特異的膜抗原（PSMA）発現の上昇に関連する医学的適応症のための改善された放射性治療薬および／または放射性診断薬を提供しようとするものである。

【0009】

発明の概要

本発明の第1の態様によれば、単一分子内に、2つの別個の部分：

20

(a) 線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができる1つまたは複数のリガンド、および

(b) ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分を含むリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物が提供され、これらのコンジュゲートは、併せて本明細書では「本発明のコンジュゲート」または「本発明の一部の実施形態のコンジュゲート」と称され、これらのコンジュゲートはまた、追加の部分を選択で含んでもよい。

【0010】

30

好適には、本発明のコンジュゲートは、単一分子内に、(a) 前記1つまたは複数のFAPリガンドおよび(b) 前記SIFA部分の両方を含む、単一の化学的構成体を含む。

好適には、本発明のコンジュゲート中のSIFA部分は、 ^{18}F 標識で任意選択で放射性標識されていてもよい。 ^{18}F 放射性標識は、当業者に周知の技法によって、例えば、PCT/EP2020/052268に開示されたとおり、SIFA部分の同位体 ^{19}F - ^{18}F 交換によってSIFA部分に導入されてもよい。好ましくは、本発明のコンジュゲートは、 ^{18}F で放射性標識されたSIFA部分を含む。好適には、SIFA部分に ^{18}F 放射性標識を含めることは、本発明のコンジュゲートが、例えば、PETイメージングにおいて、放射性診断用トレーサーとして使用されることを可能にする。

【0011】

40

「薬学的にまたは診断上許容される塩または溶媒和物」という用語は、本明細書に記載された塩および溶媒和物を含む。

一部の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、(c) 1つまたは複数のキレート部分（CM）をさらに含んでもよい。存在する場合、前記1つまたは複数のキレート部分（CM）は、キレート化された非放射性カチオンまたは放射性カチオンを任意選択で含有してもよい。本発明の好ましいコンジュゲートは、本明細書で特定されるキレート化された非放射性カチオンまたは放射性カチオンを含有する前記(c) 1つまたは複数のキレート部分（CM）をさらに含む。

【0012】

一部の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、(d) 前立腺特異的膜抗原（PSM

50

A) に結合することができる1つまたは複数のリガンドをさらに含んでもよい。

好適には、部分(a)および(b)、ならびに存在する場合、(c)および(d)は、各々、本発明のコンジュゲートの単一分子内の別個の部分を表す。

【0013】

したがって、本発明のコンジュゲートは、単一分子内に、2つの別個の部分(a)および(b)を含み、(a)が、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンドであり、(b)が、ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分である、リガンド-SIFAコンジュゲートであって、前記単一分子内に、

(c) キレート化された非放射性カチオンまたは放射性カチオンを任意選択で含有する1つまたは複数のキレート部分(CM)、または

(d) 前立腺特異的膜抗原(PSMA)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、または

(e) (c) 前記1つまたは複数のキレート部分(CM)および(d) 前記1つまたは複数のPSMAリガンドの両方の組合せ

を任意選択で含むリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物を含む。

【0014】

したがって、本発明のコンジュゲートは、以下を含む。

単一分子内に、2つの別個の部分：

(a) 線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、および

(b) ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分を含むリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

【0015】

単一分子内に、3つの別個の部分：

(a) 線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、

(b) ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分、および

(c) キレート化された非放射性または放射性カチオンを任意選択で含有する1つまたは複数のキレート部分(CM)を含むリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

【0016】

単一分子内に、3つの別個の部分：

(a) 線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、

(b) ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分、および

(d) 前立腺特異的膜抗原(PSMA)に結合することができる1つまたは複数のリガンドを含むリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

【0017】

単一分子内に、4つの別個の部分：

(a) 線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) に結合することができる1つまたは複数のリガンド、

(b) ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター (SIFA) 部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分、

(c) キレート化された非放射性または放射性カチオンを任意選択で含有する1つまたは複数のキレート部分 (CM)、および

(d) 前立腺特異的膜抗原 (PSMA) に結合することができる1つまたは複数のリガンド

を含むリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【0018】

好適には、単一分子内に、本明細書で特定されるFAP、SIFAおよびPSMA；FAP、SIFAおよびCM；ならびにFAP、SIFA、PSMAおよびCMから選択される3つ以上の別個の部分を含む本発明のコンジュゲートは、各々独立して、単一分子内に、本明細書で特定されるFAPおよびSIFAから選択される2つの別個の部分を含む本発明のコンジュゲートから調製されてもよい。したがって、単一分子内に、本明細書で特定されるFAPおよびSIFAから選択される2つの別個の部分を含む本発明のコンジュゲートは、単一分子内に、本明細書で特定されるFAP、SIFAおよびPSMA；FAP、SIFAおよびCM；ならびにFAP、SIFA、PSMAおよびCMから選択される3つ以上の別個の部分を含む本発明のコンジュゲートの合成のための中間体とみなされ得る。

20

【0019】

好適には、本発明のコンジュゲートが2つ以上のFAPリガンドを含む場合、各FAPリガンドは、同じであっても異なってもよい。

好適には、本発明のコンジュゲート中の前記FAPリガンドは、各々独立して、1つまたは複数の4～12員の複素環式基を含み、この複素環式基は、少なくとも1個の窒素原子を含有し、窒素、酸素または硫黄から選択される1個または複数のさらなるヘテロ原子を任意選択で含有する。好適には、本明細書で特定される前記4～12員の複素環式基の各々は、完全に芳香族の、部分的に芳香族の、または非芳香族の性質であってもよい環系を表す。したがって、各FAPリガンドが含んでもよい「4～12員の複素環式基」という用語は、任意選択で置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、モルホリニル、ピリミジニル、プリニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、キノルジニル (quinoliziny l)、キノキサリニル、フタラジニル、キナゾリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニル、ピリドピラジニル、およびプテリジニルなどの基を含む。

30

40

【0020】

好適には、各FAPリガンドが含んでもよい本明細書で特定される前記4～12員の複素環式基は、1つまたは複数の任意選択の置換基で任意選択で置換されていてもよい。好ましい任意選択の1つまたは複数の置換基は、ハロ、シアノ、OH、B(OH)₂、CO₂H、C₁～6アルキル、-O-C₁～6アルキル、S-C₁～6アルキルおよび任意選択で置換されたアミノを含む。非常に好ましい1つまたは複数の任意選択の置換基は、ハロ、特にフルオロ、およびシアノから選択される。

【0021】

好適には、本発明のコンジュゲート中の各FAPリガンドは、独立して、本明細書で特定される1つまたは複数の4～12員の複素環式基を含み、この複素環式基は、1個また

50

は複数の窒素原子のみをヘテロ原子として含有する。

【0022】

好適には、本発明のコンジュゲート中の各FAPリガンドは、独立して、本明細書で特定される1つまたは複数の4～12員の複素環式基を含み、この基は、少なくとも1個の窒素原子を含有し、1個または複数のさらなる窒素原子を任意選択で含有する。

【0023】

好適には、本発明のコンジュゲート中の各FAPリガンドは、独立して、1つまたは複数の5～10員の複素環式基を含み、この基は、少なくとも1個の窒素原子を含有し、1個または複数のさらなる窒素原子を任意選択で含有する。

【0024】

好適には、本発明のコンジュゲート中の各FAPリガンドは、独立して、本明細書で特定される1つまたは複数の5または10員の複素環式基を含み、この基は、少なくとも1個の窒素原子を含有し、1個または複数のさらなる窒素原子を任意選択で含有する。

【0025】

好ましくは、前記1つまたは複数の5～10員の複素環式基、この基は、少なくとも1個の窒素原子を含有し、1個または複数のさらなる窒素原子を任意選択で含有し、窒素のみをヘテロ原子として含む。

【0026】

好適には、本発明のコンジュゲート中の各FAPリガンドは、独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、プリニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、キノルジニル、キノキサリニル、フタラジニル、キナゾリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニル、ピリドピラジニル、およびプテリジニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含む。

【0027】

好適には、本発明のコンジュゲート中の各FAPリガンドは、独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、キノルジニル、キノキサリニル、フタラジニル、キナゾリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニル、ピリドピラジニル、およびプテリジニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含む。

【0028】

好適には、本発明のコンジュゲート中の各FAPリガンドは、独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、キナゾリニル、シンノリニル、およびナフチリジニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含む。

【0029】

好ましくは、本発明のコンジュゲート中の各FAPリガンドは、独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、キナゾリニル、シンノリニルおよびナフチリジニル、特に任意選択で置換されたピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含む。

【0030】

本発明のコンジュゲート中のフッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分は、典型的に

10

20

30

40

50

は、本質的に $C_4 \sim C_{20}$ ヒドロカルビル基を含み、このヒドロカルビル基は、1つまたは複数のフッ化ケイ素官能基によって置換されており、このフッ化ケイ素官能基は、1個または複数のフッ素原子と共有結合したケイ素原子を含む。例示的なSIFA部分は、本明細書で特定される。

【0031】

好適には、本明細書で特定される前記SIFA部分の本質的に $C_4 \sim C_{20}$ ヒドロカルビル基は、 $C_6 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基、好ましくはアリール基を含む $C_6 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基、より好ましくはフェニル環を含む $C_6 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基を含む。

【0032】

好適には、本明細書に定義されたSIFA部分の本質的に $C_4 \sim C_{20}$ 、特に $C_6 \sim C_{10}$ ヒドロカルビル部分の1つまたは複数のフッ化ケイ素官能基置換基の各々は、1個または複数のフッ素原子と共有結合し、かつ1つまたは複数の $C_3 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基と共有結合したケイ素原子を含む。好適には、1つまたは複数のフッ化ケイ素官能基置換基は、単一のフッ素原子と共有結合し、かつ2つの $C_3 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基と共有結合したケイ素原子を含む。好適には、1つまたは複数のフッ化ケイ素官能基置換基は、単一のフッ素原子と共有結合し、かつ2つの $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基と共有結合したケイ素原子を含み、これらの $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基は、同じであっても異なってもよい。

【0033】

本発明のコンジュゲート中の好ましいSIFA部分は、本明細書で特定される1つまたは複数のフッ化ケイ素官能基によって置換されたフェニル基、特に前記フェニル基が、本明細書で特定されるフッ化ケイ素官能基によってパラ置換されている場合を含む。本発明のコンジュゲート中の非常に好ましいSIFA部分は、単一のフッ素原子と共有結合し、かつ2つの $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基と共有結合したケイ素原子を含むフッ化ケイ素官能基によってパラ置換されたフェニル基を含み、これらの $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基は、同じであっても異なってもよい。

【0034】

一部の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、(c) 1つまたは複数の任意選択のキレート部分(CM)を含んでもよい。好適には、本発明のコンジュゲートが2つ以上のキレート部分(CM)を含む場合、各CMは、同じであっても異なってもよい。

【0035】

本発明のコンジュゲート中に存在してもよい例示的なキレート部分は、本明細書で特定される。好ましくは、本発明のコンジュゲートが1つまたは複数の前記任意選択のキレート部分(CM)を含む場合、前記1つまたは複数のキレート部分の各々は、TRAP、DOTAおよびDOTAGA、特にDOTAおよびDOTAGAから独立して選択される。

【0036】

好適には、1つまたは複数の任意選択のキレート部分(CM)は、各々独立して、本明細書で特定される放射性カチオンまたは非放射性カチオン、好ましくは放射性金属または非放射性金属カチオンを含んでもよい。好ましくは、1つまたは複数のキレート部分が放射性または非放射性カチオンを含む場合、カチオンは、Ga、Cu、Lu、YおよびAcカチオン、特に ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y および ^{225}Ac カチオンから選択される。一部の好ましい実施形態では、放射性または非放射性カチオンは、インジウム、テクネチウム、ガリウム、ガドリニウム、銅、ルテチウム、またはレニウムのカチオンである。一部の好ましい実施形態では、放射性または非放射性カチオンは、 ^{111}In 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga または ^{68}Ga である。一部の実施形態では、1つまたは複数の任意選択のキレート部分(CM)は、放射性元素と結合するカチオンを含んでもよい。一部の実施形態では、1つまたは複数の任意選択のキレート部分(CM)は、 ^{18}F と結合するカチオンを含んでもよい。一部の実施形態では、1つまたは複数の任意選択のキレート部分(CM)は、 Al^{18}F_3 または Sc^{18}F_3 を含んでもよい。

好適には、1つまたは複数のキレート部分（CM）は、放射性トレーサーとしての診断薬における使用のために、放射性カチオン、例えば ^{68}Ga または ^{64}Cu で標識されていてもよい。あるいは、1つまたは複数のキレート部分は、治療用同位体、例えば ^{177}Lu 、 ^{90}Y または ^{225}Ac で標識されていてもよい。

【0037】

本発明の一部の実施形態については、コンジュゲートは、 ^{18}F を含み、本発明の一部の実施形態については、コンジュゲートは、1種または複数の他の放射性同位体（例えば、キレート部分に関連する）を含む。本発明の一部の実施形態では、コンジュゲートは、 ^{18}F および1種または複数の他の放射性同位体の両方を含む。

【0038】

したがって、 ^{18}F で放射性標識されたSIFA部分および適切な放射性カチオンを含む1つまたは複数のキレート部分（CM）を含む本発明のコンジュゲートは、本発明のコンジュゲートが、診断用および治療用の放射性医薬品用途の橋渡しをする「ペア」トレーサーとして用いられることを可能にする。

【0039】

一部の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、（d）1つまたは複数の任意選択のPSMAリガンドを含む。好適には、本発明のコンジュゲートが2つ以上のPSMAリガンドを含む場合、各PSMAリガンドは、同じであっても異なってもよい。

【0040】

本発明のコンジュゲート中に任意選択で存在してもよい例示的なPSMAリガンドは、本明細書で特定され、かつ／またはWO2019/020831、WO2020/157177およびWO2020/157184に開示されている。

【0041】

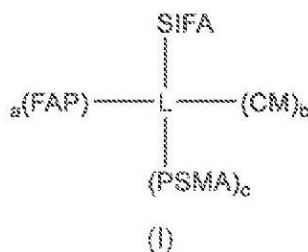
好適には、存在する場合、1つまたは複数の任意選択のPSMAリガンド（d）は、本明細書で特定される式PSMA1、PSMA2、PSMA3、PSMA4およびPSMA5によって表される構造から各々独立して選択される。

【0042】

好適には、本発明のコンジュゲートは、式I

【0043】

【化1】



【0044】

のコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物 [式中、

（i）各FAPは、独立して、本明細書で特定される線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができるリガンドを表し、

（ii）Lは、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、

（iii）SIFAは、本明細書で特定されるケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分を表し、

（iv）各CMは、独立して、本明細書で特定されるキレート化された非放射性カチオンまたは放射性カチオンを任意選択で含有するキレート部分を表し、

(v) 各 P S M A は、独立して、本明細書で特定される前立腺特異的膜抗原 (P S M A) に結合することができるリガンドを表し、
a は、1 から 3 の整数であり、b は、0 から 2 の整数であり、c は、0 から 2 の整数である] によって代表され得る。

【 0 0 4 5 】

好適には、式 (I) の化合物中の各 F A P リガンドは、同じであっても異なってもよく、好ましくは、各 F A P リガンドは、同一である。

好適には、存在する場合、式 (I) の化合物中の各 C M は、同じであっても異なってもよく、好ましくは、各 C M は、同一である。

【 0 0 4 6 】

好適には、存在する場合、式 (I) の化合物中の各 P S M A リガンドは、同じであっても異なってもよく、好ましくは、各 P S M A リガンドは、同一である。

好適には、式 (I) 、および本明細書の以下で特定される式 (I A) 、 (I B) 、 (I C) 、 (I D) 、 (I E) 、 (I F) 、 (I G) のコンジュゲート中の任意選択で置換されたリンカー基である L は、(a) 前記 1 つまたは複数の F A P リガンドの各々と、(b) 前記フッ化ケイ素アクセプター (S I F A) と、(c) 存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択のキレート部分 (C M) の各々と、および (d) 存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択の P S M A リガンド (d) の各々と、別個の共有結合を形成することができる多価の有機リンカー基を表す。好適には、前記 1 つまたは複数の F A P リガンド、前記 S I F A 、存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択の C M 、および存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択の P S M A リガンドの各々は、各々独立して、L と共有結合している。

【 0 0 4 7 】

好適には、前記 1 つまたは複数の F A P リガンド、前記 S I F A 、存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択の C M 、および存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択の P S M A リガンドの各々は、各々独立して、リンカー基 L の共通の原子と (すなわち、同じ位置において) 共有結合していてもよい。好適には、前記 1 つまたは複数の F A P リガンド、前記 S I F A 、存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択の C M 、および存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択の P S M A リガンドの各々は、各々独立して、リンカー基 L の 1 個または複数の異なる原子 (すなわち、1 つまたは複数の異なる位置) において共有結合していてもよい。好ましくは、前記 1 つまたは複数の F A P リガンド、前記 S I F A 、存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択の C M 、および存在する場合、前記 1 つまたは複数の任意選択の P S M A リガンドの各々は、各々独立して、リンカー基 L の 1 つまたは複数の異なる位置において共有結合している。

【 0 0 4 8 】

好適には、式 (I) 、および本明細書の以下で特定される式 (I A) 、 (I B) 、 (I C) 、 (I D) 、 (I E) 、 (I F) 、 (I G) のコンジュゲート中の L は、オリゴアミド、オリゴエーテル、オリゴチオエーテル、オリゴエステル、オリゴチオエステル、オリゴ尿素、オリゴ (エーテルーアミド) 、オリゴ (チオエーテルーアミド、オリゴ (チオエステルーアミド) 、オリゴ (尿素ーアミド) 、オリゴ (チオエーテルーエステル) 、オリゴ (チオエーテルーチオエステル) 、オリゴ (チオエーテル尿素) 、オリゴ (エステルーチオエステル) 、オリゴ (エステルー尿素) 、オリゴ (チオエステルー尿素) から選択される構造を含む任意選択で置換された多価の連結基を表す。

【 0 0 4 9 】

好ましくは、式 (I) 、および本明細書の以下で特定される式 (I A) 、 (I B) 、 (I C) 、 (I D) 、 (I E) 、 (I F) 、 (I G) のコンジュゲート中の L は、オリゴアミドおよびオリゴ (エステルーアミド) から選択される構造を有する任意選択で置換された多価の連結基を表す。

【 0 0 5 0 】

好適には、多価の連結基の任意選択の置換基は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-$

10

20

30

40

50

COOCH_3 、 $-\text{NH}_2$ 、および $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ から選択されてもよい。

オリゴアミド、オリゴエーテル、オリゴチオエーテル、オリゴエステル、オリゴチオエステル、オリゴ尿素、オリゴ(エーテルーアミド)、オリゴ(チオエーテルーアミド)、オリゴ(エステルーアミド)、オリゴ(チオエステルーアミド)、オリゴ(尿素ーアミド)、オリゴ(エーテルーチオエーテル)、オリゴ(エーテルーエステル)、オリゴ(エーテルーチオエステル)、オリゴ(エーテルー尿素)、オリゴ(チオエーテルーエステル)、オリゴ(チオエーテルーチオエステル)、オリゴ(チオエーテルー尿素)、オリゴ(エステルーチオエステル)、オリゴ(エステルー尿素)、およびオリゴ(チオエステルー尿素)において使用される「オリゴ」という用語は、好ましくは、2から20個、より好ましくは2から10個のサブユニットが、同用語において指定されたタイプの結合によって連結された基を指すと理解されるべきである。当業者によって理解されたとおり、2つの異なるタイプの結合が括弧内に示されている場合、両方のタイプの結合が関係する基に含有される(例えば、「オリゴ(エステルーアミド)」には、エステル結合およびアミド結合が含有される)。

【0051】

リンカー基は、任意選択で置換されたオリゴアミドおよびオリゴ(エステルーアミド)から選択される構造を有し、その骨格内に、合計1つから5つ、より好ましくは合計1つから3つ、最も好ましくは合計1つまたは2つのアミドおよび／またはエステル結合、好ましくはアミド結合を含むことが好ましい。

【0052】

したがって、オリゴアミドという用語は、 NHC O または CONH から選択される基で中断された CH_2 または CHR 基の鎖を有する部分を含む。R部分の各出現は、例えば、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、および $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ から選択される任意選択の置換基である。

【0053】

好適には、前記(a)1つまたは複数のFAPリガンド、前記(b)SIFA、存在する場合、前記(c)1つまたは複数の任意選択のCM、および存在する場合、前記(d)1つまたは複数の任意選択のPSMAは、各々独立して、官能基、例えば、エーテル基、エステル基、チオエステル基、チオエーテル基、アミド基、カルバメート基の一部を形成する共有結合によってリンカー基(L)と共有結合していてもよい。

【0054】

式Iの好ましいコンジュゲートは、

(i) 各FAPリガンドが、独立して、本明細書で特定される1つまたは複数の4~12員の複素環式基を含み、この複素環式基が、少なくとも1個の窒素原子を含有し、窒素、酸素または硫黄から選択される1個または複数のさらなるヘテロ原子を任意選択で含有し、

(ii) Lが、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、

(iii) SIFAが、本質的に $\text{C}_4\sim\text{C}_{20}$ ヒドロカルビル基を含み、このヒドロカルビル基が、本明細書で特定される1つまたは複数のフッ化ケイ素官能基によって置換されており、このフッ化ケイ素基が、1個または複数のフッ素原子と共有結合したケイ素原子を含み、このSIFA部分が、 ^{18}F で任意選択で標識されており、

(iv) CM、(v) PSMA、a、bおよびcが、各々、式Iの化合物について定義されたとおりである、コンジュゲートを含む。

【0055】

式Iのより好ましいコンジュゲートは、

(i) 各FAPリガンドが、独立して、本明細書で特定される1つまたは複数の5または10員の複素環式基を含み、この複素環式基が、少なくとも1個の窒素原子を含有し、1個または複数のさらなる窒素原子を任意選択で含有し、前記1つまたは複数の複素環式基の各々が、窒素ヘテロ原子のみを含み、

(ii) Lが、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、

(i i i) S I F A が、アリール基を含む $C_6 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基を含み、このアリール基が、本明細書で特定される1つまたは複数のフッ化ケイ素官能基によって置換されており、このフッ化ケイ素基が、1個または複数のフッ素原子と共有結合したケイ素原子を含み、この S I F A 部分が、 ^{18}F で任意選択で標識されており、

(i v) C M、(v) P S M A、a、b および c が、各々、式 I のコンジュゲートについて定義されたとおりである、コンジュゲートを含む。

【0056】

式 I のさらにより好ましいコンジュゲートは、

(i) 各 F A P リガンドが、独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、キナゾリニル、シンノリニル、およびナフチリジニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含み、

10

(i i) L が、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、

(i i i) S I F A が、フェニル基を含む $C_6 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基を含み、このフェニル基が、本明細書で特定される1つまたは複数のフッ化ケイ素官能基によって置換され、好ましくはパラ置換されており、このフッ化ケイ素基が、1個または複数のフッ素原子と共有結合し、かつ1つまたは複数の $C_3 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基と共有結合したケイ素原子を含み、この S I F A 部分が、 ^{18}F で任意選択で標識されており、

20

(i v) C M、(v) P S M A、a、b および c が、各々、式 I のコンジュゲートについて定義されたとおりである、コンジュゲートを含む。

【0057】

式 I のさらにより好ましいコンジュゲートは、

(i) 各 F A P リガンドが、独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、キナゾリニル、シンノリニルおよびナフチリジニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含み、

(i i) L が、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、

(i i i) S I F A が、フェニル基を含む $C_6 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基を含み、このフェニル基が、単一のフッ素原子と共有結合し、かつ2つの $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基と共有結合したケイ素原子を含むフッ化ケイ素官能基によってパラ置換されており、この S I F A 部分が、 ^{18}F で任意選択で標識されており、

30

(i v) C M、(v) P S M A、a、b および c が、各々、式 I のコンジュゲートについて定義されたとおりである、コンジュゲートを含む。

【0058】

式 I のさらにより好ましいコンジュゲートは、

(i) 各 F A P リガンドが、独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、およびキナゾリニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含み、

(i i) L が、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、

40

(i i i) S I F A が、フェニル基を含む $C_6 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基を含み、このフェニル基が、単一のフッ素原子と共有結合し、かつ2つの $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基と共有結合したケイ素原子を含むフッ化ケイ素官能基によってパラ置換されており、この S I F A 部分が、 ^{18}F で任意選択で標識されており、

(i v) C M、(v) P S M A、a、b および c が、各々、式 I のコンジュゲートについて定義されたとおりである、コンジュゲートを含む。

【0059】

式 I のコンジュゲート、および同様に本明細書で特定される式 I A から I G のコンジュゲートにおいて、前記1つまたは複数の F A P リガンド、前記 S I F A、存在する場合、前記1つまたは複数の任意選択の C M、および存在する場合、前記1つまたは複数の任意

50

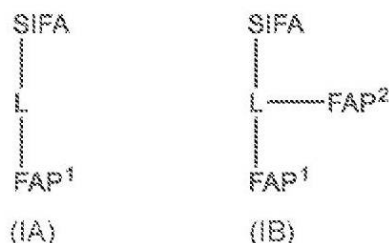
選択の P S M A リガンドの各々は、各々独立して、リンカー基 L の共通の原子（すなわち、同じ位置）と共有結合していてもよく、または各々独立して、リンカー基 L の 1 個または複数の異なる原子（すなわち、1 つまたは複数の異なる位置）において共有結合していてもよいことが認識されよう。

【0060】

好ましい実施形態では、本発明のコンジュゲートは、a が、1 または 2 であり、b が、0 であり、c が、0 である、式 I のコンジュゲートを含み、式 I A および I B :

【0061】

【化 2】



10

【0062】

〔式中、存在する場合、F A P¹ および F A P² は、各々独立して、式 I のコンジュゲートについて定義された F A P リガンドを表し、S I F A および L は、各々、式 I のコンジュゲートについて定義されたとおりである〕のコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物を含む。

20

【0063】

式 I A および I B の好ましいコンジュゲートは、

(i) 存在する場合、F A P¹ および F A P² が、各々独立して、本明細書で特定される式 I の好ましいコンジュゲートについて定義された F A P リガンドを表し、

30

(i i i) L が、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、

(i i i) S I F A が、本明細書で特定される式 I の好ましいコンジュゲートについて定義されたとおりである、コンジュゲートを含む。

40

【0064】

好適には、式 I A および I B の非常に好ましいコンジュゲートは、

(i) 存在する場合、F A P¹ および F A P² が、各々独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、およびキナゾリニルから選択される 1 つまたは複数の複素環式基を含む F A P リガンドを表し、

(i i) L が、式 I のコンジュゲートについて定義された任意選択で置換されたリンカー基を表し、

(i i i) S I F A が、フェニル基を含む C₆ ~ C₁₀ の本質的にヒドロカルビル基を含み、このフェニル基が、単一のフッ素原子と共有結合し、かつ 2 つの C₃ ~ C₁₀ アルキル基と共有結合したケイ素原子を含むフッ化ケイ素官能基によってパラ置換されており、この S I F A 部分が、¹⁸F で任意選択で標識されている、コンジュゲートを含む。

50

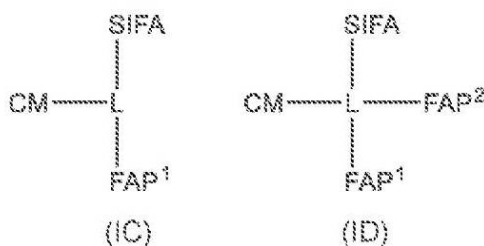
【0065】

代替的な好ましい実施形態では、本発明のコンジュゲートは、a が、1 または 2 であり、b が、1 であり、c が、0 である、式 I のコンジュゲートを含み、式 I C および I D :

【0066】

50

【化 3】



10

【0067】

【式中、存在する場合、FAP¹およびFAP²、SIFAならびにLは、式IAおよびIBのコンジュゲートについて定義されたとおりであり、CMは、式(I)のコンジュゲートについて定義されたとおりである】のコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物を含む。

【0068】

式ICおよびIDの好ましいコンジュゲートは、CMが、TRAP、DOTAおよびDOTAGAから選択され、このCMが、本明細書で特定される放射性金属カチオンまたは非放射性カチオンで任意選択で置換され、特に⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Yまたは²²⁵Acカチオンで任意選択で置換されている、コンジュゲートを含む。

20

【0069】

式ICおよびIDのより好ましいコンジュゲートは、
 (i) 存在する場合、FAP¹およびFAP²が、各々独立して、本明細書で特定される式IAおよびIBの好ましいコンジュゲートについて定義されたFAPリガンドを表し、
 (ii) SIFAが、本明細書で特定される式IAの好ましいコンジュゲートについて定義されたとおりであり、
 (iii) Lが、式Iのコンジュゲートについて定義された任意選択で置換されたリンカー基を表し、
 (iv) CMが、TRAP、DOTAおよびDOTAGAから選択され、このCMが、本明細書で特定される放射性金属カチオンまたは非放射性カチオンで任意選択で置換され、特に⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Yまたは²²⁵Acカチオンで任意選択で置換されている、コンジュゲートを含む。

30

【0070】

好適には、式ICおよびIDの非常に好ましいコンジュゲートは、
 (i) 存在する場合、FAP¹およびFAP²が、各々独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、およびキナゾリニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含むFAPリガンドを表し、
 (ii) Lが、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、
 (iii) SIFAが、フェニル基を含むC₆~C₁₀の本質的にヒドロカルビル基を含み、このフェニル基が、単一のフッ素原子と共有結合し、かつ2つのC₃~C₁₀アルキル基と共有結合したケイ素原子を含むフッ化ケイ素官能基によってパラ置換されており、このSIFA部分が、¹⁸Fで任意選択で標識されており、
 (iv) CMが、TRAP、DOTAおよびDOTAGAから選択され、このCMが、本明細書で特定される放射性金属カチオンまたは非放射性カチオンで任意選択で置換され、特に⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Yまたは²²⁵Acカチオンで任意選択で置換されている、コンジュゲートを含む。

40

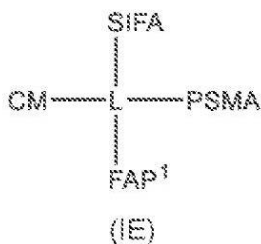
【0071】

さらなる代替的な好ましい実施形態では、本発明のコンジュゲートは、aが、1であり、bが、1であり、cが、1である、式Iのコンジュゲートを含み、式IE：

【0072】

50

【化 4】



10

【0073】

【式中、 FAP^1 、 $SIFA$ 、 CM および L は、各々、式 IC のコンジュゲートについて定義されたとおりであり、 $PSMA$ は、式 I の化合物について定義されたとおりである】のコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物を含む。

【0074】

式 IE の好ましいコンジュゲートは、 $PSMA$ が、本明細書で特定される式 $PSMA1$ 、 $PSMA2$ 、 $PSMA3$ 、 $PSMA4$ および $PSMA5$ によって表される構造から選択される、コンジュゲートを含む。

20

【0075】

式 IE のより好ましいコンジュゲートは、 $PSMA$ が、本明細書で特定される式 $PSMA1$ 、 $PSMA2$ 、 $PSMA3$ 、 $PSMA4$ および $PSMA5$ によって表される構造から選択され、 CM が、 $TRAP$ 、 $DOTA$ および $DOTAGA$ から選択され、この CM が、本明細書で特定される放射性金属カチオンまたは非放射性カチオン、特に ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y または ^{225}Ac カチオンで任意選択で置換されている、コンジュゲートを含む。

【0076】

式 IE のさらにより好ましいコンジュゲートは、
 (i) FAP^1 が、独立して、本明細書で特定される式 IC の好ましいコンジュゲートについて定義された FAP リガンドを表し、
 (i i i) L が、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、
 (i i i) $SIFA$ が、本明細書で特定される式 IC の好ましいコンジュゲートについて定義されたとおりであり、
 (i v) $PSMA$ が、本明細書で特定される式 $PSMA1$ 、 $PSMA2$ 、 $PSMA3$ 、 $PSMA4$ および $PSMA5$ によって表される構造から選択され、
 (v) CM が、 $TRAP$ 、 $DOTA$ および $DOTAGA$ から選択され、この CM が、本明細書で特定される放射性金属カチオンまたは非放射性カチオン、特に ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y または ^{225}Ac カチオンで任意選択で置換されている、コンジュゲートを含む。

30

【0077】

好適には、式 IE の非常に好ましいコンジュゲートは、
 (i) FAP^1 が、独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、およびキナゾリニルから選択される1つまたは複数の複素環式基を含む FAP リガンドを表し、
 (i i) L が、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、
 (i i i) $SIFA$ が、フェニル基を含む $C_6 \sim C_{10}$ の本質的にヒドロカルビル基を含み、このフェニル基が、単一のフッ素原子と共有結合し、かつ2つの $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基と共有結合したケイ素原子を含むフッ化ケイ素官能基によってパラ置換されており、この $SIFA$ 部分が、 ^{18}F で任意選択で標識されており、
 (i v) $PSMA$ が、本明細書で特定される式 $PSMA1$ 、 $PSMA2$ 、 $PSMA3$ 、 P

40

50

SMA 4 および PSMA 5 によって表される構造から選択され、

(v) CM が、TRAP、DOTA および DOTAGA から選択され、この CM が、本明細書で特定される放射性金属カチオンまたは非放射性カチオンで任意選択で置換され、特に ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y または ^{225}Ac カチオンで任意選択で置換されている、コンジュゲートを含む。

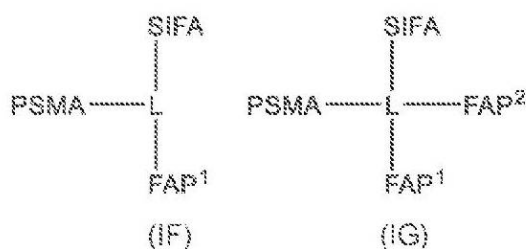
【0078】

さらなる代替的な実施形態では、本発明の代替的な好ましいコンジュゲートは、a が、1 または 2 であり、b が、0 であり、c が、1 である、式 I のコンジュゲートを含み、式 IF および IG :

【0079】

10

【化5】



20

【0080】

[式中、存在する場合、FAP¹ および FAP²、SIFA ならびに L は、式 IA および IB のコンジュゲートについて定義されたとおりであり、PSMA は、式 IE のコンジュゲートについて定義されたとおりである] のコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物を含む。

【0081】

式 IF および IG の好ましいコンジュゲートは、

(i) 存在する場合、FAP¹ および FAP² が、各々独立して、本明細書で特定される式 IA および IB の好ましいコンジュゲートについて定義された FAP リガンドを表し、

30

(iii) L が、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、

(iii) SIFA が、本明細書で特定される式 IA および IB の好ましいコンジュゲートについて定義されたとおりであり、

(iv) PSMA が、本明細書で特定される式 PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4 および PSMA 5 によって表される構造から選択される、コンジュゲートを含む。

【0082】

好適には、式 IF および IG の非常に好ましいコンジュゲートは、

(i) 存在する場合、FAP¹ および FAP² が、各々独立して、任意選択で置換されたピロリジニル、キノリニル、イソキノリニル、およびキナゾリニルから選択される 1 つまたは複数の複素環式基を含む FAP リガンドを表し、

40

(ii) L が、本明細書で特定される任意選択で置換されたリンカー基を表し、

(iii) SIFA が、フェニル基を含む C₆~C₁₀ の本質的にヒドロカルビル基を含み、このフェニル基が、単一のフッ素原子と共有結合し、かつ 2 つの C₃~C₁₀ アルキル基と共有結合したケイ素原子を含むフッ化ケイ素官能基によってパラ置換されており、この SIFA 部分が、 ^{18}F で任意選択で標識されており、

(iv) PSMA が、本明細書で特定される式 PSMA 1、PSMA 2、PSMA 3、PSMA 4 および PSMA 5 によって表される構造から選択される、コンジュゲートを含む。

【0083】

本発明の非常に好ましいコンジュゲートは、式 IA、IB、IC および ID のコンジュ

50

ゲートによって代表される、 a が、1または2であり、 b が、0または1であり、 c が、0である、式Iのコンジュゲートを含む。本発明の特に好ましいコンジュゲートは、式ICのコンジュゲートによって代表される、 a が、1であり、 b が、1であり、 c が、0である、式Iのコンジュゲートを含む。

【0084】

本発明のコンジュゲートは、式IA、IC、IEおよびIFのコンジュゲートによって例示される単一のFAPリガンド、式IB、IDおよびIGのコンジュゲートによって例示される2つのFAPリガンド、または3つ以上のFAPリガンドを含んでもよい。コンジュゲートが2つ以上のFAPリガンドを含む場合、前記FAPリガンドの各々は、同じであっても異なってもよく、好ましくは、前記FAPリガンドの各々は、同一である。したがって、式IB、ICおよびIGのコンジュゲートにおいて、FAP¹は、好ましくは、FAP²と同じである。

10

【0085】

本発明の一部の実施形態では、式IE、IFおよびIGのコンジュゲートによって例示されるとおり、コンジュゲートは、FAPに結合することができる1つまたは複数のリガンドに加えて、PSMAに結合することができる1つまたは複数のリガンドを含んでもよい。そのようなコンジュゲートは、FAP発現の上昇および前立腺特異的膜抗原（PSMA）発現の上昇に関連する医学的適応症のための「二重の」放射性治療薬および／または放射性診断薬として有用である。

【0086】

20

本発明のさらなる態様によれば、下記に例示される本発明のコンジュゲートを調製するためのプロセスが提供される。

次のプロセスは、本発明のコンジュゲートを得るために採用され得る一般的合成手順を例示する。

【0087】

式IAおよびIBのコンジュゲートによって例示される、単一分子内に、2つの別個の部分：（a）線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができる1つまたは複数のリガンド、および（b）ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分を含む本発明のコンジュゲートは、（a）前記1つまたは複数のFAPリガンドおよび（b）前記SIFA部分の各々を共通のリンカー基Lとカップリングさせて、単一分子を形成することによって調製されてもよい。

30

【0088】

式ICおよびIDのコンジュゲートによって例示される、単一分子内に、3つの別個の部分：（a）線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができる1つまたは複数のリガンド、（b）ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分、および（c）キレート化された非放射性カチオンまたは放射性カチオンを任意選択で含有する1つまたは複数のキレート部分（CM）を含む本発明のコンジュゲートは、（a）前記1つまたは複数のFAPリガンド、（b）前記SIFA部分および（c）前記1つまたは複数のキレート部分（CM）の各々を共通のリンカー基Lとカップリングさせて、単一分子を形成することによって調製されてもよい。

40

【0089】

式IFおよびIGのコンジュゲートによって例示される、単一分子内に、3つの別個の部分：（a）線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができる1つまたは複数のリガンド、（b）ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分、および（d）前立腺特異的膜抗原（PSMA）に結合することができる1つまたは複数のリガンドを含む本発明のコンジュゲートは、（a）前記1つまたは複数のFAPリガンド、（b）前記SIFA部分および（d）前記1つまたは複数のPSMAリガンドの各々を共通のリンカー基Lとカップリングさせて、単一分子を形成することによって調製されてもよい。

【0090】

50

式 I E のコンジュゲートによって例示される、単一分子内に、4つの別個の部分：(a) 線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) に結合することができる1つまたは複数のリガンド、(b) ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター (SIFA) 部分、(c) キレート化された非放射性または放射性カチオンを任意選択で含有する1つまたは複数のキレート部分 (CM)、および (d) 前立腺特異的膜抗原 (PSMA) に結合することができる1つまたは複数のリガンドを含む本発明のコンジュゲートは、(a) 前記1つまたは複数のFAPリガンド、(b) 前記SIFA部分の各々を共通のリンカー基と、(c) 前記1つまたは複数のキレート部分 (CM) および (d) 前記1つまたは複数のPSMAリガンドを共通のリンカー基 L とカップリングさせて、単一分子を形成することによって調製されてもよい。

10

【0091】

本発明のコンジュゲートを調製するための好ましいプロセスは、共通のリンカー基 L と共有結合した本明細書で特定されるFAPリガンドを含むコンジュゲート前駆体化合物を用意するステップと、その後、(b) 前記SIFA部分、(c) 前記1つまたは複数の任意選択のキレート部分 (CM)、前記1つまたは複数の任意選択のPSMAリガンド、および前記1つまたは複数のさらなる任意選択の追加のFAPリガンドをリンカー基コンジュゲート前駆体化合物とカップリングさせるステップとを含む。

【0092】

前記1つまたは複数のFAPリガンドおよび前記SIFA部分、ならびに存在する場合、前記1つまたは複数の任意選択のCM部分および／または前記1つまたは複数の任意選択のPSMAリガンドとリンカー基とのカップリング反応は、当業者に周知である従来の結合形成技法、例えば、従来のアミド、エステル、エーテル、チオエーテル、チオエステル結合形成技法の使用によって達成されてもよい。用いられ得る典型的な手順は、本明細書に記載されたものを含む。さらに、前記1つまたは複数のFAPリガンドおよび前記SIFA部分、ならびに存在する場合、前記任意選択の1つまたは複数のCM部分および／または前記任意選択の1つまたは複数のPSMAリガンドとリンカー基とのカップリング反応は、いかなる順序で実施されてもよいことが認識されよう。本発明のコンジュゲートは、従来の技法、例えば、結晶化、カラムクロマトグラフィーおよびHPLCを含むクロマトグラフィーを使用して、その反応混合物から単離されてもよい。

20

【0093】

本発明のコンジュゲートは、動物またはヒト対象における様々ながんの処置および／または診断を含む、FAP発現の上昇に関連する多様な治療および／または診断分野において有用である。好適には、本発明のコンジュゲートの治療上および／または診断上有効な量が動物またはヒト対象に投与される。

30

【0094】

本発明のコンジュゲートは、ヒト組織におけるFAP発現の上昇に関連する医学的適応症の処置または診断において有用であり得る。本発明のコンジュゲートは、がんの処置または診断において有用であり得る。

【0095】

本発明のコンジュゲートは、動物またはヒト対象における線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の過剰発現によって特徴付けられる疾患の診断または処置において有用であり得る。線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の過剰発現によって特徴付けられる疾患は、がん、慢性炎症、アテローム性動脈硬化症、線維症、組織リモデリングおよびケロイド障害からなる群から選択されてもよい。がんは、乳がん、膵臓がん、小腸がん、結腸がん、直腸がん、肺がん、頭頸部がん、卵巣がん、肝細胞癌、食道がん、下咽頭がん、鼻咽頭がん、喉頭がん、骨髄腫細胞、膀胱がん、胆管細胞癌、腎明細胞癌、神経内分泌腫瘍、腫瘍原性骨軟化症、肉腫、CUP (原発不明癌)、胸腺癌、類腱腫、神経膠腫、星細胞腫、子宮頸癌および前立腺がんからなる群から選択されてもよい。したがって、FAP結合部分 (すなわち、FAPリガンド) を有する本発明のコンジュゲートは、FAP発現を有するがんの診断、イメージングまたは処置において使用され得る。

40

50

【0096】

好適には、本発明のコンジュゲートが前記任意選択の（d）1つまたは複数のP S M A リガンドをさらに含む場合、本発明の前記コンジュゲートは、動物またはヒト対象における線維芽細胞活性化タンパク質（F A P）の過剰発現、またはP S M Aの過剰発現、またはF A PおよびP S M Aの両方の過剰発現によって特徴付けられる疾患の診断または処置において有用であり得る。P S M Aの過剰発現によって特徴付けられる疾患は、前立腺がんを含むだけではない。P S M A発現を実証することが知られている非前立腺がんは、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、および腎細胞癌を含む。したがって、P S M A結合部分（すなわち、P S M Aリガンド）を有する本明細書で特定される本発明の任意のコンジュゲートは、P S M A発現を有するがんの診断、イメージングまたは処置において使用され得る。

10

【0097】

本発明のコンジュゲートは、（i）より小さい原発腫瘍を検出することにより、より早期の診断を可能にすること、（i i）より小さい転移を検出することにより、腫瘍病期のより良好な評価を利用可能にすること、（i i i）正確な術中誘導を実現し、腫瘍組織の外科的完全切除を容易にすること、（i v）炎症と腫瘍組織とのより良好な識別を実現すること、（v）腫瘍を有する患者のより正確な病期分類を実現すること、（v i）抗腫瘍治療後の腫瘍病変のより良好な追跡調査を実現することにおいて、ならびに（v i i）診断および治療のためのセラノスティック剤（t h e r a n o s t i c a g e n t）として、有用であり得る。さらに、本発明のコンジュゲートは、非悪性疾患、例えば慢性炎症、アテローム性動脈硬化症、線維症、組織リモデリングおよびケロイド障害の診断および処置のために使用され得る。

20

【0098】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に開示された本発明の1種または複数のコンジュゲートを含むまたはそれからなる医薬組成物を提供する。好適には、医薬組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤および／または希釈剤を含んでもよい。

【0099】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に開示された本発明の1種または複数のコンジュゲートを含むまたはそれからなる診断用組成物を提供する。好適には、診断用組成物は、診断上許容される担体、賦形剤および／または希釈剤を含んでもよい。

【0100】

さらなる態様では、本発明は、医学における使用のための、本発明の前記1種または複数のコンジュゲート、または本発明の前記コンジュゲートを含む組成物、特に医薬もしくは診断用組成物を提供する。

30

【0101】

医学における好ましい使用は、核医学、例えば疾患組織における好ましくはF A Pの過剰発現に関連する疾患の核診断イメージングおよび／もしくは病期分類（核分子イメージングとも名付けられる）、ならびに／または標的化放射線治療におけるものである。

【0102】

本発明のコンジュゲートが前記任意選択の（d）1つまたは複数のP S M Aリガンドをさらに含む場合、医学における前記好ましい使用はさらに、疾患組織における好ましくはF A Pおよび／またはP S M Aの過剰発現に関連する疾患の核診断イメージングおよび／もしくは病期分類、ならびに／または標的化放射線治療に及び得ることが認識されよう。したがって、本発明のそのようなコンジュゲートは、疾患組織における好ましくはF A PおよびP S M Aの両方の過剰発現に関連する疾患の診断イメージングおよび／もしくは病期分類の組合せ、ならびに／または標的化放射線治療の組合せに有用である。

40

【0103】

さらなる態様では、本発明は、動物またはヒト対象におけるがんの処置における使用のための、本明細書に定義された本発明の前記1種または複数のコンジュゲート、または本明細書に定義された本発明の前記コンジュゲートを含む組成物を提供する。

【0104】

50

さらなる態様では、本発明は、動物またはヒト対象におけるFAPの過剰発現によって特徴付けられる疾患の処置における使用のための、特にFAPの過剰発現によって特徴付けられる動物またはヒト対象におけるがんの処置における使用のための、本明細書に定義された本発明の前記1種または複数のコンジュゲート、または本明細書に定義された本発明の前記コンジュゲートを含む組成物を提供する。

【0105】

さらなる態様では、本発明は、動物またはヒト対象におけるFAPの過剰発現、またはPSMAの過剰発現、またはFAPおよびPSMAの両方の過剰発現によって特徴付けられる疾患の処置における使用のための、特にFAPおよびPSMAの両方の過剰発現によって特徴付けられる動物またはヒト対象におけるがんの処置における使用のための、前記任意選択の(d)1つまたは複数のPSMAリガンドを含む本明細書に定義された本発明の前記1種または複数のコンジュゲート、または本発明の前記コンジュゲートを含む組成物を提供する。

10

【0106】

さらなる態様では、本発明は、動物またはヒト対象における診断またはイメージング剤としての使用のための、特にFAPの過剰発現に関連する疾患、好ましくはがんの診断またはイメージング剤としての使用のための、本明細書に定義された本発明の前記1種または複数のコンジュゲート、または本発明の前記コンジュゲートを含む組成物を提供する。

【0107】

さらなる態様では、本発明は、動物またはヒト対象における診断またはイメージング剤としての使用のための、特にFAPの過剰発現および／またはPSMAの過剰発現に関連する疾患、好ましくはがんの診断またはイメージング剤としての使用のための、前記任意選択の(d)1つまたは複数のPSMAリガンドを含む本明細書に定義された本発明の前記1種または複数のコンジュゲート、または本明細書に定義された本発明の前記コンジュゲートを含む組成物を提供する。

20

【0108】

好適には、さらなる態様では、本発明は、がん診断またはイメージング剤としての使用のための、本明細書に定義された本発明の前記1種または複数のコンジュゲート、または本発明の前記コンジュゲートを含む組成物を提供する。

【0109】

好ましい適応は、FAPの過剰発現に関連するがんの検出または病期分類であり、前立腺がんが、特に好ましい適応症である。

30

好適には、さらなる態様では、本発明は、外科手術もしくは治療によってヒトもしくは動物の身体を処置するための方法またはヒトもしくは動物の身体に対して実施される診断方法であって、本明細書に定義された本発明の前記1種または複数のコンジュゲート、または本明細書に定義された本発明の前記コンジュゲートを含む組成物の治療上または診断上有効な量を、ヒトまたは動物対象に投与するステップを含む方法を提供する。好適には、処置のための方法は、がんのものである。

【0110】

定義

40

次の定義は、限定ではなく例示の目的で提供される。

「FAPリガンド」とは、哺乳動物、特にヒトの組織において発現される線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数の官能基、例えば、有機官能基を含む化学的部分を意味する。本発明のコンジュゲートの例示的なFAPリガンドは、本明細書で特定される。

【0111】

「SIFA部分」とは、ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含み、¹⁸Fで任意選択で標識されたフッ化ケイ素アクセプター部分を意味する。本発明のコンジュゲートの例示的なSIFA部分は、本明細書で特定される。

【0112】

50

「キレート部分」(CM)は、とりわけ、(i) 8から20個の環原子を有し、そのうち2個以上が、酸素原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子である、大環状環構造、(ii) 8から20個の主鎖原子を有し、そのうち2個以上が、酸素原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子である、非環状の開鎖キレート構造、(iii) 第四級炭素原子を含有する分枝状キレート構造を含む。本発明のコンジュゲートの例示的なキレート部分は、本明細書で特定される。

【0113】

「PSMAリガンド」とは、哺乳動物、特にヒトの組織において発現される前立腺特異的膜抗原に結合することができる1つまたは複数の官能基、例えば、有機官能基を含む化学的部分を意味する。本発明のコンジュゲート中の例示的なPSMAリガンドは、本明細書で特定され、かつ／またはWO2019/020831、WO2020/157177およびWO2020/157184に開示されている。

10

【0114】

「ヒドロカルビル」とは、炭素および水素原子を含有し、炭素原子を介して分子の残りと結合した基またはラジカルを意味する。これは、基の本質的に炭化水素の性質および特性を変更しないことを条件として、ヘテロ原子、すなわち、炭素および水素以外の原子を含有してもよい。好ましいヒドロカルビル基およびラジカルは、水素および炭素のみを含む。好適には、ヒドロカルビルという用語は、脂肪族および芳香族基およびラジカルを包摂する。好ましいヒドロカルビル基は、脂肪族基およびラジカル、例えばアルキル、アルキレン、アルケニル基およびラジカルを含む。

20

【0115】

「アルキル」とは、二重または三重結合を含有しない一価のヒドロカルビル基を指す。アルキル基は、直鎖状、分枝状、環状、非環状、および／または部分環状／非環状であってもよい。アルキル基は、1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい。好適には、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基という用語は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルおよびデシルを網羅する。好ましいアルキル基は、非環状アルキル基である。

【0116】

「アリール」とは、6～10員の炭素環式芳香族基、例えばフェニルおよびナフチルを指す。本明細書で特定される各「アリール」基は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)OR^{22}$ 、 $C(O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{25}R^{26}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されていてもよく、ここで、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は、各々独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す。

30

【0117】

「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指す。

「含む」または任意の同源語は、記述された特徴、ステップまたは整数または成分の存在を指定するが、1つまたは複数の他の特徴、ステップ、整数、成分またはそれらの群の存在または追加を排除するものではなく、「からなる」および「から本質的になる」という表現または同源語は、「含む」または同源語の範囲内に包摂される場合があり、ここで、「から本質的になる」は、化合物、組成物の特性またはそれが言及する他の特徴に実質的に影響を及ぼさない物質を含むことを許容する。

40

【0118】

本発明のコンジュゲートは、互変異性を示してもよい。本発明のコンジュゲートのすべての互変異性形態が、本発明の範囲内に含まれる。

本発明のコンジュゲートはまた、1個または複数の不斉炭素原子を含有してもよく、光学および／またはジアステレオ異性(dia stereoisomerism)を示してもよい。ジアステレオ異性体は、従来技法によって、例えば、分別結晶化またはクロマトグラフィーによって分離されてもよい。様々な立体異性体は、従来技法、例えば、分別

50

結晶化および高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用して、ラセミ混合物または他の混合物を分離することによって単離されてもよい。すべての立体異性体が、本発明のコンジュゲートの範囲内に含まれる。

【0119】

さらに、本明細書に定められた任意の数量、範囲および比の上限および下限は、独立して組み合わせられてもよく、「おおよそ」当該数量、範囲または比の限界を含むことが理解される。

【0120】

また、本発明の各態様、例えば、本発明のコンジュゲートのあらゆる特徴は、本発明の他のあらゆる前記態様の好ましい特徴を表すと考えられ得ることが理解される。

【図面の簡単な説明】

【0121】

【図1】放射性合成の最後における実施例11（ $[^{18}\text{F}] - \text{Ga} - (\text{S}, \text{R}, \text{R}) - \text{SiFA} - \text{FAP} - 1$ ）の品質管理を示す図である。

【図2】U87-MG腫瘍担持マウスの実施例11（ $[^{18}\text{F}] - \text{Ga} - (\text{S}, \text{R}, \text{R}) - \text{SiFA} - \text{FAP} - 1$ ）のPETイメージング取り込み（表2）を示す図である。マウスに $[^{18}\text{F}] - \text{Ga} - (\text{S}, \text{R}, \text{R}) - \text{SiFA} - \text{FAP} - 1$ （ $8 \pm 1.5 \text{ MBq}$ ）を注射し、放射性トレーサー投与の60分後にイメージングした。筋肉および腫瘍における放射性トレーサーの平均取り込み（ $\% \text{ID} / \text{cm}^3$ ）、平均値 $\pm \text{SD}$ が示されている（ $n = 3$ ）。放射性トレーサーの取り込みは、筋肉と比較して腫瘍において4倍超高かった。

【図3】U87-MG腫瘍担持マウスにおける実施例11（ $[^{18}\text{F}] - \text{Ga} - (\text{S}, \text{R}, \text{R}) - \text{SiFA} - \text{FAP} - 1$ ）の生体内分布（表3aおよび3b）を示す図である。マウスに実施例11（ $[^{18}\text{F}] - \text{Ga} - (\text{S}, \text{R}, \text{R}) - \text{SiFA} - \text{FAP} - 1$ ）（ $8 \pm 1.5 \text{ MBq}$ ）を注射した。放射性トレーサー注射の80分後に、組織中の放射能を γ 計数によって測定した。放射性トレーサーの生体内分布（ $\% \text{ID} / \text{g}$ ）、平均値 $\pm \text{SD}$ が示されている（ $n = 4$ ）。生体内分布分析は、筋肉と比較して腫瘍において8倍高い放射性トレーサーの取り込みを実証した。

【発明を実施するための形態】

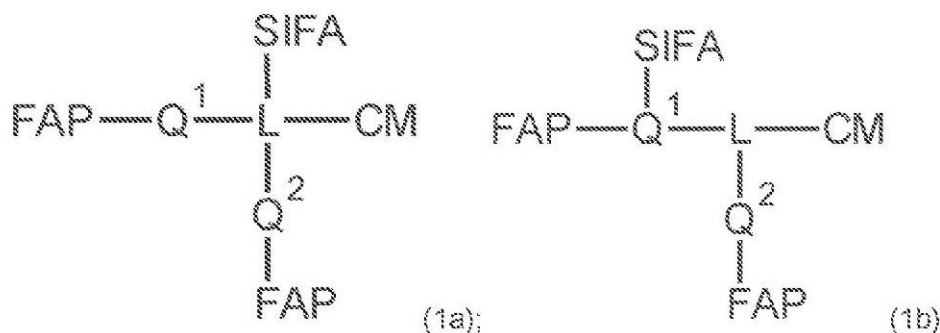
【0122】

発明の詳細な説明

特に、本発明は、式（1）、（1a）または（1b）：

【0123】

【化6】



【0124】

のコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物に関し、式中、

FAPは、本明細書に定義された線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができるリガンドを表し、

Lは、本明細書に定義された任意選択で置換された多価のリンカー基であり、

式1aおよび1bのコンジュゲート中の Q^1 および Q^2 は、同じであっても異なってもよい任意選択で置換されたリンカー基であり、

SIFAは、ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分であって、SIFAが、 ^{18}F を任意選択で含む、SIFA部分を表し、

CMは、本明細書に定義されたキレート化された非放射性または放射性カチオンを任意選択で含有するキレート部分を表す。

【0125】

本発明のコンジュゲートは、単一のFAPリガンド（すなわち、式（1）のコンジュゲート）、2つのFAPリガンド（すなわち、式（1a）もしくは（1b））または3つ以上のFAPリガンドを含んでもよく、これらは、同じであっても異なってもよい。

【0126】

本発明の一部の実施形態では、コンジュゲートは、FAPに結合することができる1つまたは複数のリガンドに加えて、PSMAに結合することができる1つまたは複数のリガンドを含んでもよい。

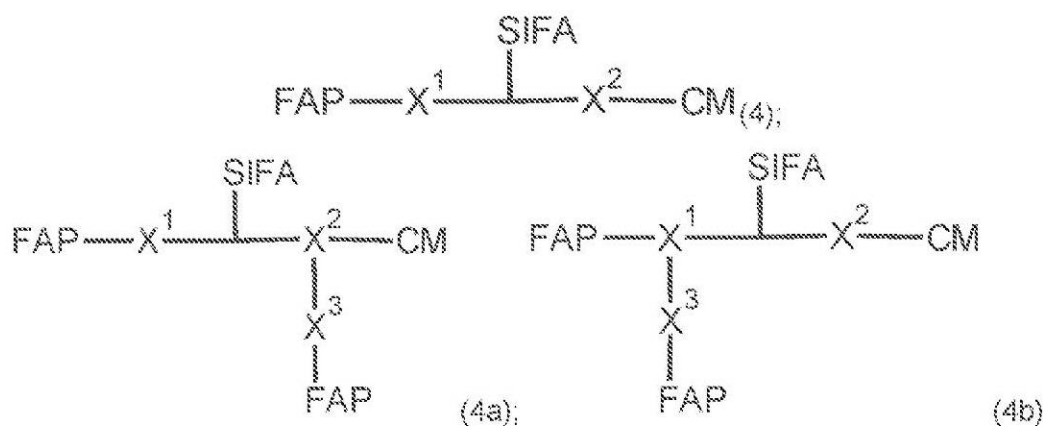
【0127】

式1aおよび1bのコンジュゲート中の集合的に Q^1-L-Q^2 は、一緒になって、本明細書に定義された多価のリンカー基を表すことが理解される。

コンジュゲートは、式（4）、（4a）または（4b）：

【0128】

【化7】



【0129】

のコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物 [式中、 X^1 、 X^2 および X^3 は、二価の連結基を表し、ここで、 X^1 、 X^2 および X^3 は、それらが付着している基と一緒に、1つまたは複数のアミド結合を含む] であってもよい。

【0130】

X^1 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された5～30個の原子のリンカーであってもよい。 X^1 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された5～30個の原子のリンカーであってもよく、ここで、任意選択の置換基は、 $-X^3$ 、 $-FAP$ 、 $-CO_2H$ および $-CH_2OH$ から選択される。 X^1 は、1つまたは複数のアミド

結合を含む任意選択で置換された10～20個の原子のリンカーであってもよい。 X^1 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された10～20個の原子のリンカーであってもよく、ここで、任意選択の置換基は、 $-X^3-FAP$ 、 CO_2H および CH_2OH から選択される。

【0131】

X^2 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された1～30個の原子のリンカーであってもよい。 X^2 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された1～10個の原子のリンカーであってもよい。 X^2 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された1～5個の原子のリンカーであってもよい。式(4)または(4b)の化合物においては、 X^2 はまた、 $-NH-$ であるかまたは結合を表してもよい。

10

【0132】

X^3 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された5～30個の原子のリンカーであってもよい。 X^3 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された5～30個の原子のリンカーであってもよく、ここで、任意選択の置換基は、 CO_2H および CH_2OH から選択される。 X^3 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された10～20個の原子のリンカーであってもよい。 X^3 は、1つまたは複数のアミド結合を含む任意選択で置換された10～20個の原子のリンカーであってもよく、ここで、任意選択の置換基は、 CO_2H および CH_2OH から選択される。

20

【0133】

X^1 は、式：

$$-[(CR^{11}R^{12})_n(NHCO)_m(CONH)_p]_q-$$
 [式中、各繰り返し単位内で独立して、
 n は、1から10であり、
 m は、0または1であり、
 p は、0または1であり、ここで、 m および p は、両方が1であることはなく、
 q は、1から8であり、
 R^{11} および R^{12} は、各出現において、 H 、 CO_2H および CH_2OH から独立して選択され、
 ここで、 R^{11} および R^{12} の1回の出現は、 $-X^3-FAP$ であってもよい]の基であってもよい。

30

【0134】

X^2 は、式：

$$-[(CR^{11}R^{12})_n(NHCO)_m(CONH)_p]_q-$$
 [式中、各繰り返し単位内で独立して、
 n は、1から10であり、
 m は、0または1であり、
 p は、0または1であり、ここで、 m および p は、両方が1であることはなく、
 q は、1から8であり、
 R^{11} および R^{12} は、各出現において、 H 、 CO_2H および CH_2OH から独立して選択され、
 ここで、 R^{11} および R^{12} の1回の出現は、 $-X^3-FAP$ であってもよい]の基であってもよい。

40

【0135】

X^3 は、式：

$$-[(CR^{11}R^{12})_n(NHCO)_m(CONH)_p]_q-$$
 [式中、各繰り返し単位内で独立して、
 n は、1から10であり、
 m は、0または1であり、
 p は、0または1であり、ここで、 m および p は、両方が1であることはなく、

50

q は、1 から 8 であり、

R¹¹ および R¹² は、各出現において、H、CO₂H および CH₂OH から独立して選択される] の基であってもよい。

【0136】

各繰り返し単位内で独立して、n は、1 ~ 10 であり得る。n は、1 ~ 5 であり得る。n は、1 ~ 3 であり得る。n は、1 であり得る。n は、2 であり得る。n は、3 であり得る。n は、4 であり得る。n は、5 であり得る。n は、6 であり得る。n は、7 であり得る。n は、8 であり得る。n は、9 であり得る。n は、10 であり得る。

【0137】

各繰り返し単位内で独立して、m は、0 であり得、p は、1 であり得る。m は、1 であり得、p は、0 であり得る。m および p は、両方が 0 であり得る。

q は、1 ~ 8 であり得る。q は、1 ~ 5 であり得る。q は、1 ~ 3 であり得る。q は、1 であり得る。q は、2 であり得る。q は、3 であり得る。q は、4 であり得る。q は、5 であり得る。q は、6 であり得る。q は、7 であり得る。q は、8 であり得る。

【0138】

X¹ は、

—R¹³—NH—C(O)—R¹⁴—C(O)—NH—R¹⁵—NH—C(O)—、および
—R¹³—NH—C(O)—R¹⁴—NH—C(O)—R¹⁵—NH—C(O)—R¹⁶—
NH—C(O)—

[式中、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ および R¹⁶ は、独立して、C₁ ~ 10 アルキルであり、これらのアルキル基は、各々、—H、—OH、—OCH₃、—CH₂OH、—CO₂H、—CO₂CH₃、—NH₂、—CH₂NH₂ および —NHC(NH)NH₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されていてもよく、ここで、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ および R¹⁶ の 1 つは、—X³—FAP で置換されていてもよい] から選択され得る。

【0139】

X¹ は、

—CH(COOH)—R¹⁷—NH—C(O)—R¹⁸—C(O)—NH—R¹⁹—CH
(COOH)—NH—C(O)—、および
—CH(COOH)—R¹⁷—NH—C(O)—R¹⁸—NH—C(O)—R¹⁹—NH
—C(O)—CH(CH₂OH)—NH—C(O)—

[式中、R¹⁷、R¹⁸ および R¹⁹ は、独立して、C₁ ~ 6 アルキルである] から選択され得る。

【0140】

X³ は、

—R¹³—NH—C(O)—R¹⁴—C(O)—NH—R¹⁵—NH—C(O)—、および
—R¹³—NH—C(O)—R¹⁴—NH—C(O)—R¹⁵—NH—C(O)—R¹⁶—
NH—C(O)—

[式中、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ および R¹⁶ は、独立して、C₁ ~ 10 アルキルであり、これらのアルキル基は、各々、—H、—OH、—OCH₃、—CH₂OH、—CO₂H、—CO₂CH₃、—NH₂、—CH₂NH₂ および —NHC(NH)NH₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されていてもよく、ここで、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ および R¹⁶ の 1 つは、—X³—FAP で置換されていてもよい] から選択され得る。

【0141】

X² は、—NH—、—NH—C(O)—、—NH—C(O)—CH₂—、—NH—C(O)—CH₂CH₂—または—NH—C(O)—CH₂CH₂—CH(COOH)—であり得、これらの各々は、—X³—FAP で置換されていてもよい。式 (4) または (4b) の化合物においては、X² は、結合であり得る。

【0142】

10

20

30

40

50

X^3 は、

$-\text{CH}(\text{COOH})-\text{R}^{17}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{18}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{19}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、および
 $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{R}^{17}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{18}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{19}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$
 [式中、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルである] から選択され得る。

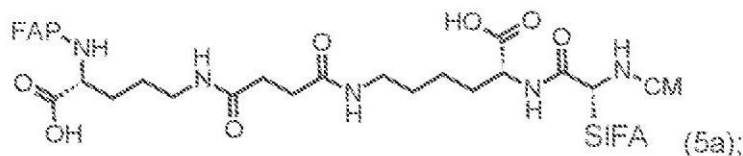
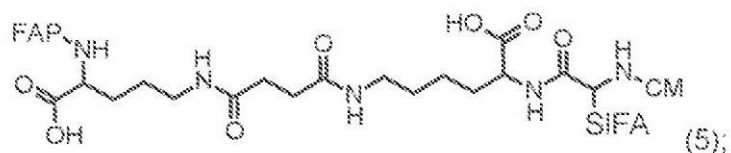
【0143】

コンジュゲートは、式(5)、(5a)、(5b)、(5c)または(5d)：

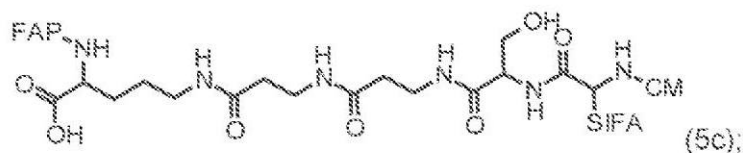
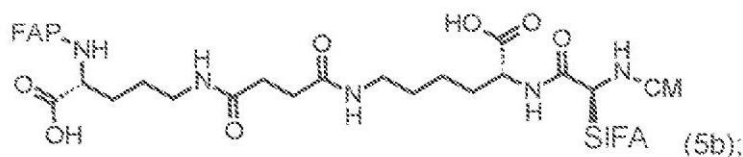
【0144】

10

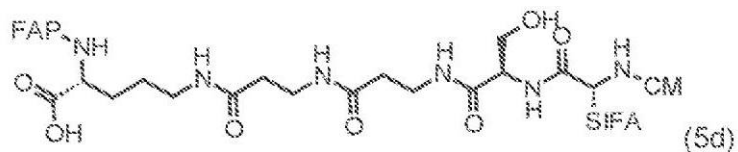
【化8】



20



30



【0145】

のコンジュゲート、またはその塩 [式中、FAPは、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) に結合することができるリガンドを表し、SIFAは、フッ化ケイ素アクセプター (SIFA) 部分を表し、CMは、キレート部分を表し、FAPおよびCMを連結するリンカーは、任意の利用可能な位置において $-X^3-FAP$ で任意選択で置換されていてもよい] であってもよい。

40

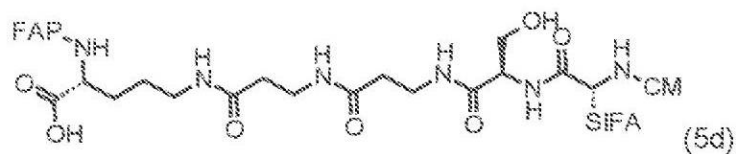
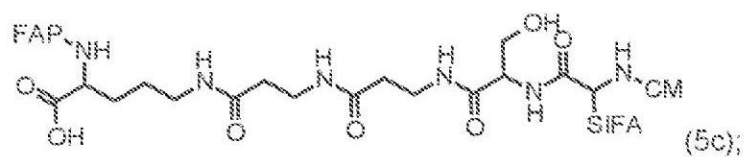
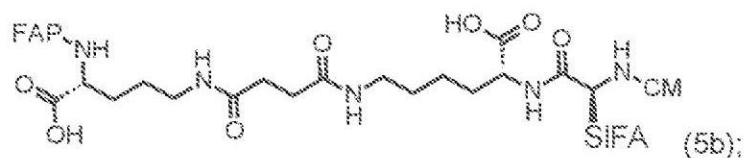
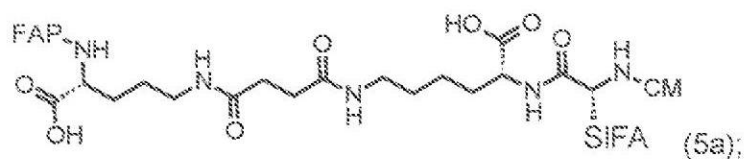
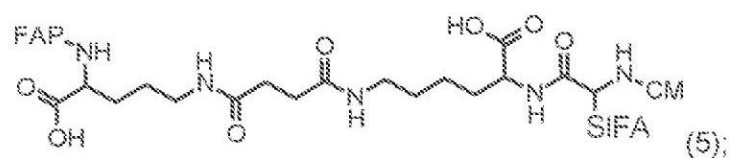
【0146】

コンジュゲートは、式(5)、(5a)、(5b)、(5c)または(5d)：

【0147】

50

【化 9】



10

20

【0148】

のコンジュゲート、またはその塩〔式中、FAPは、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができるリガンドを表し、SIFAは、フッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分を表し、CMは、キレート部分を表す〕であってもよい。

30

【0149】

FAPリガンド

本発明のコンジュゲートにおいて、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができるリガンドは、FAPに結合することができる部分を含む官能基であり得る。線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができるリガンドは、置換ピロリジン環を含み得る。線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができるリガンドは、CNおよび任意選択で1個または複数のF原子で置換されたピロリジン環を含み得る。

【0150】

化合物は、コンジュゲート1つ当たり複数のFAP結合ドメインを含んでもよい。したがって、化合物は、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができる2つ以上のリガンドを含んでもよい。

40

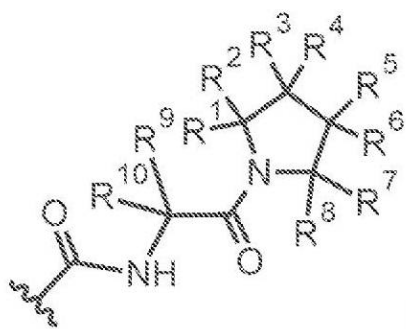
【0151】

線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができるリガンドは、式（2）：

【0152】

50

【化 1 0】



(2)

10

【0 1 5 3】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、H、OH、 $B(OH)_2$ 、 CO_2H 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^9 および R^{10} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである]を有する部分を含み得る。

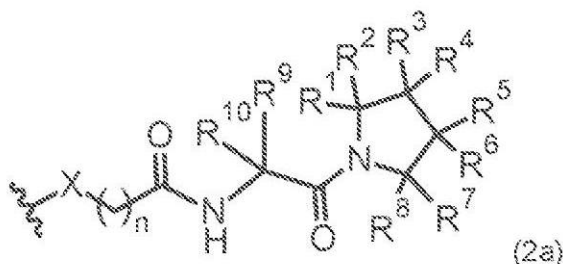
【0 1 5 4】

線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) に結合することができるリガンドは、式 (2 a)

20

【0 1 5 5】

【化 1 1】



(2a)

30

【0 1 5 6】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、H、OH、 $B(OH)_2$ 、 CO_2H 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $-O-C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^9 および R^{10} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 n は、0から3であり、

40

X は、5～10員のN含有単環式または二環式複素環であり、この複素環は、O、NおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を任意選択でさらに含み、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキルおよび $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つから3つの置換基で任意選択で置換されており、ここで、 R^{20} および R^{21} は、Hおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される]を有する部分を含み得る。

【0 1 5 7】

式 (2) または (2 a) を有する部分を含むコンジュゲートにおいて、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、H、CN、およびFから独立して選択され得る。 R^1 は、H、CNまたはFであり得る。 R^2 は、H、CNまたはFであり得る。 R^3 は、H、CNまたはFであり得る。 R^4 は、H、CNまたはFであり得る。 R^5 は、H、

50

CN または F であり得る。R⁶ は、H、CN または F であり得る。R⁷ は、H、CN または F であり得る。R⁸ は、H、CN または F であり得る。特定の化合物は、R⁷ および R⁸ の一方が、CN であり、他方が、H であり、R³ および R⁴ が、H または F であり、R¹、R²、R⁵ および R⁶ が、H であるものを含む。

【0158】

式(2) または (2a) を有する部分を含むコンジュゲートにおいて、R⁹ および R¹⁰ は、独立して、H または C₁~6 アルキルであり得る。R⁹ および R¹⁰ は、独立して、H または メチル であり得る。

【0159】

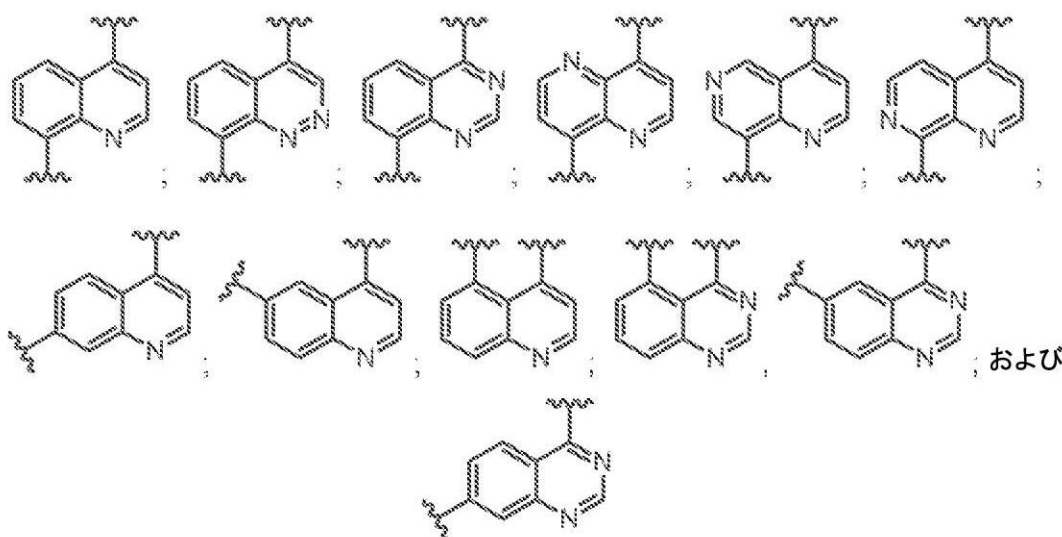
式(2a) を有する部分を含むコンジュゲートにおいて、n は、0 から 3 であり得る。n は、0 であり得る。n は、1 であり得る。n は、2 であり得る。n は、3 であり得る。

10

式(2a) を有する部分を含むコンジュゲートにおいて、X は、

【0160】

【化12】



20

30

【0161】

から選択され得る。

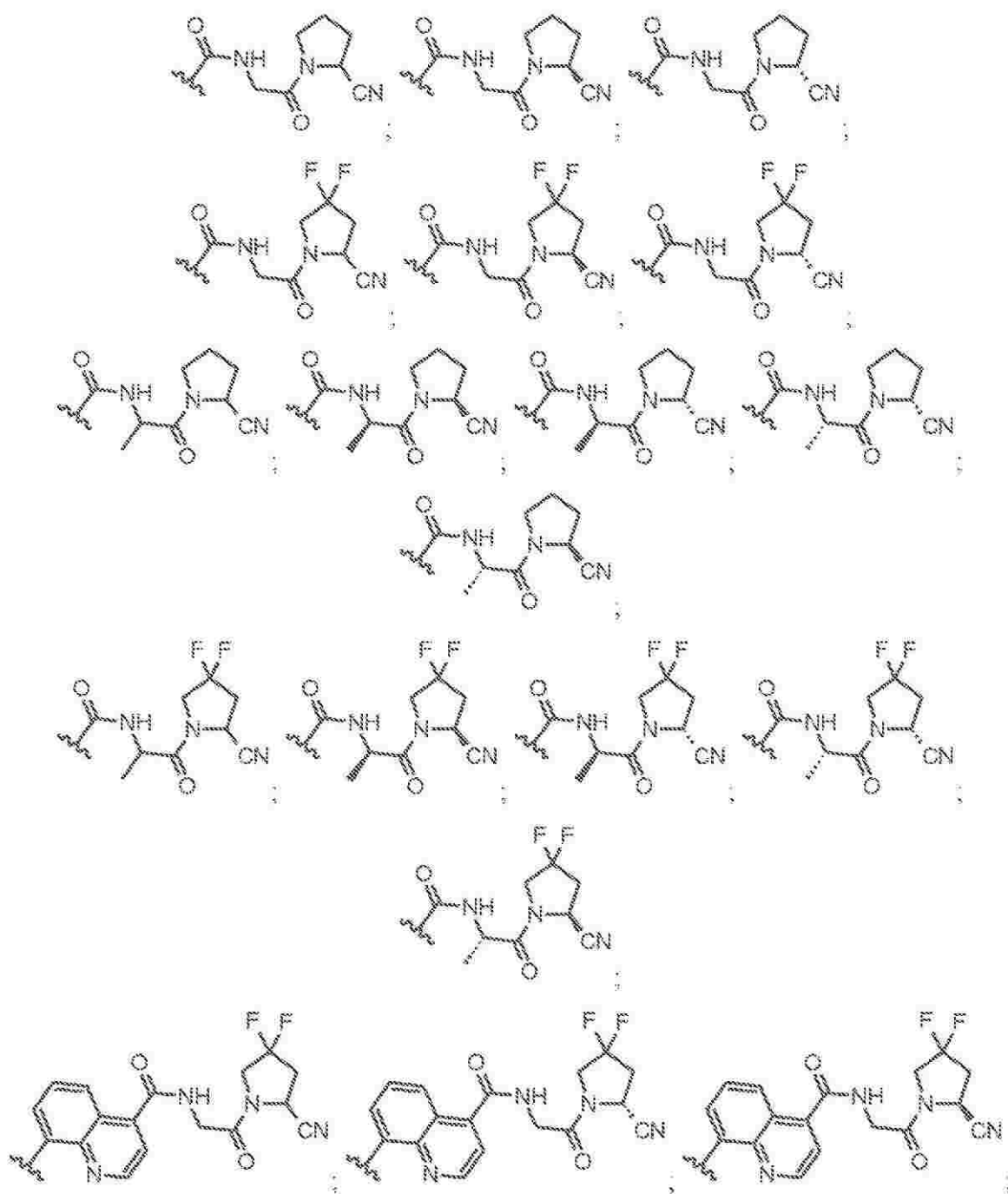
特定のコンジュゲートは、

【0162】

40

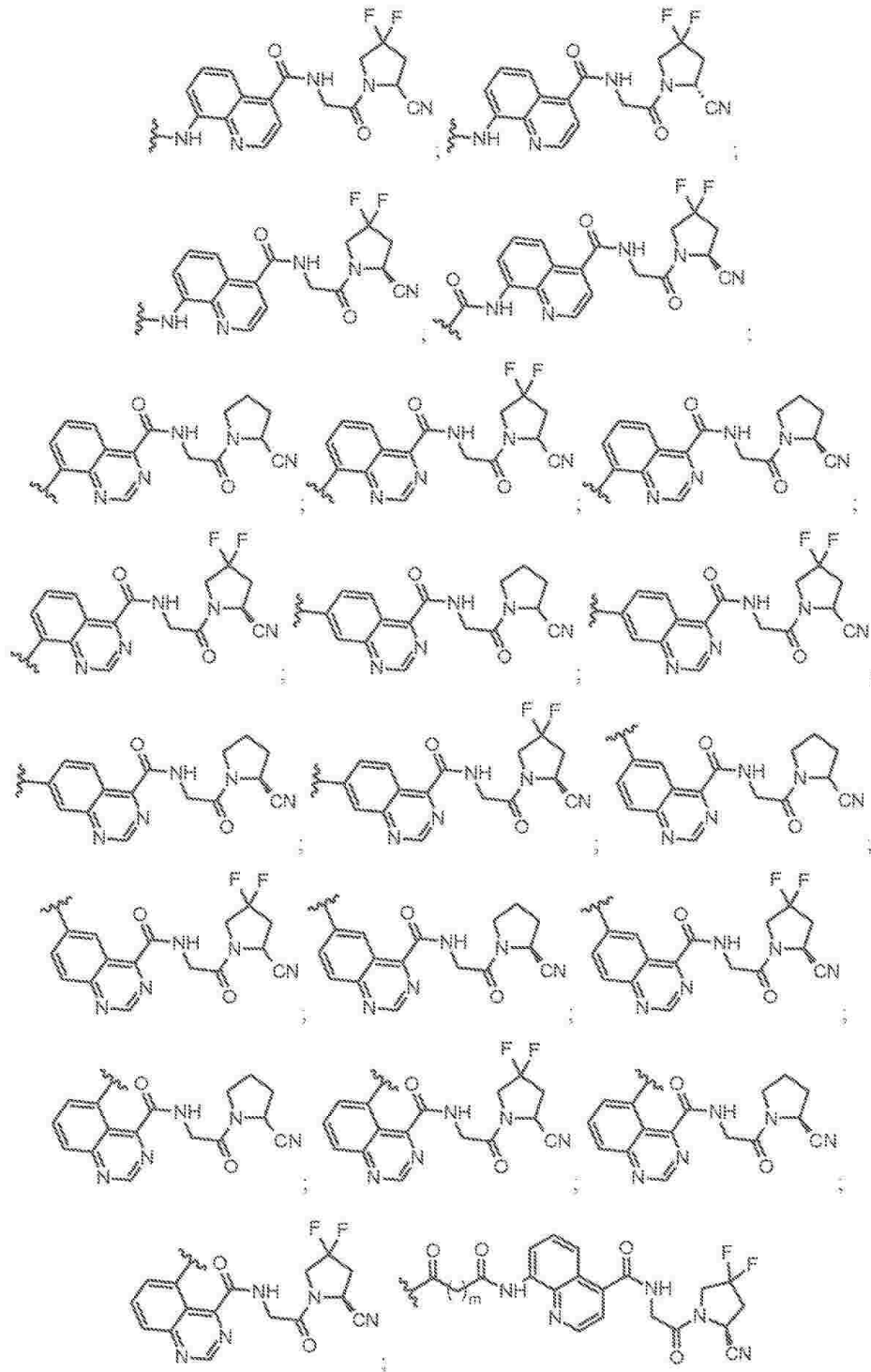
50

【化 1 3 - 1】



【0 1 6 3】

【化 1 3 - 2】



【0164】

〔式中、 m は、0から10である〕からなる群から選択される部分を含んでもよい。

本発明のコンジュゲートにおいて、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に結合することができるリガンドは、環状ペプチド部分を含んでもよい。リガンドは、WO2021/005125またはWO2021/005131に記載された環状ペプチド部分を含んでもよい。

【0165】

特定のコンジュゲートは、

【0166】

10

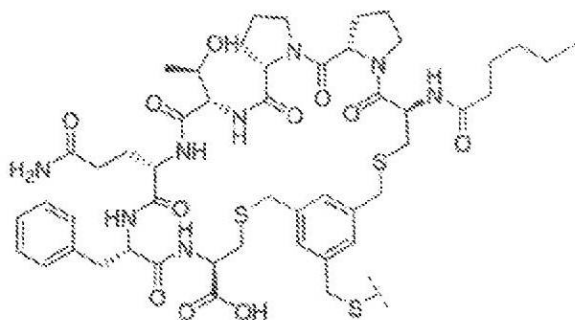
20

30

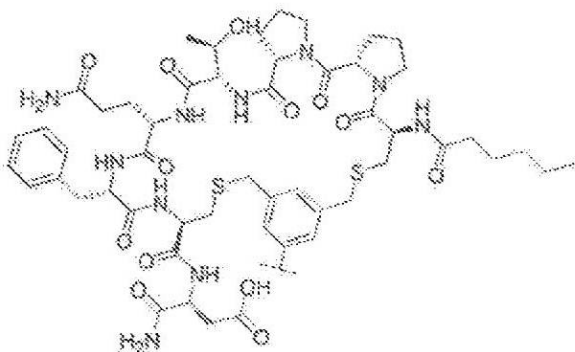
40

50

【化 1 4】



10



20

【0 1 6 7】

からなる群から選択される部分を含んでもよい。

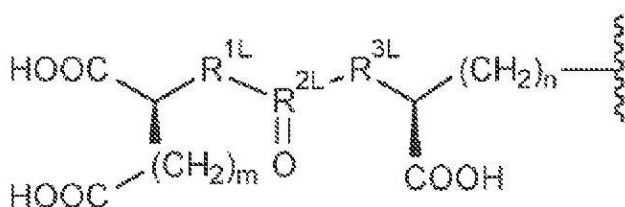
P S M A リガンド

本発明の一部の実施形態は、W O 2 0 1 9 / 0 2 0 8 3 1 に開示された P S M A リガンドを含む。本発明の一部の実施形態では、前立腺特異的膜抗原に結合することができる 1 つまたは複数のリガンド（P S M A リガンド）は、次の式 P S M A 1：

【0 1 6 8】

【化 1 5】

30



(PSMA 1)

40

【0 1 6 9】

によって表される構造を含み、

式中、 m は、2 から 6 の整数、好ましくは 2 から 4、より好ましくは 2 であり、 n は、2 から 6 の整数、好ましくは 2 から 4、より好ましくは 2 または 3 であり、 R^{1L} は、 CH_2 、 NH または O 、好ましくは NH であり、 R^{3L} は、 CH_2 、 NH または O 、好ましくは NH であり、 R^{2L} は、 C または $P(OH)$ 、好ましくは C であり、リガンドは、

【0 1 7 0】

50

【化 1 6】

~~~~~

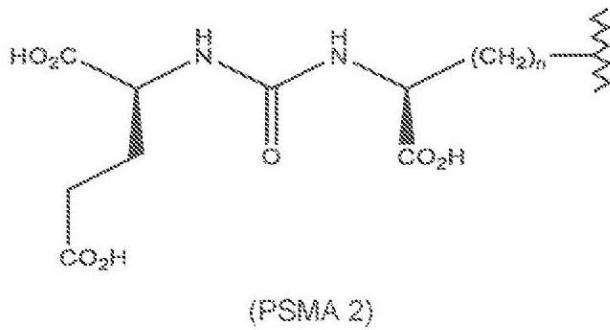
【 0 1 7 1】

の印を付けられた結合を介してコンジュゲートの残部に付着している。

本発明の一部の実施形態では、前立腺特異的膜抗原に結合することができる 1 つまたは複数のリガンド（PSMA リガンド）は、次の式 PSMA 2：

【 0 1 7 2】

【化 1 7】



【 0 1 7 3】

によって表される構造を含み、式中、n は、2 から 6 の整数であり、リガンドは、

【 0 1 7 4】

【化 1 8】

~~~~~

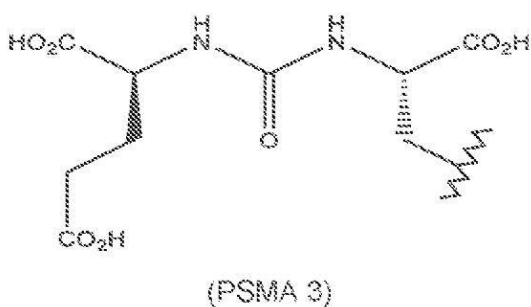
【 0 1 7 5】

の印を付けられた結合を介してコンジュゲートの残部に付着している。

本発明の一部の実施形態では、前立腺特異的膜抗原に結合することができる 1 つまたは複数のリガンド（PSMA リガンド）は、次の式 PSMA 3：

【 0 1 7 6】

【化 1 9】



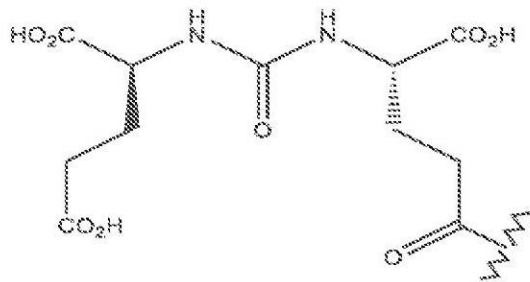
【 0 1 7 7】

によって表される構造を含む。

本発明の一部の実施形態では、前立腺特異的膜抗原に結合することができる１つまたは複数のリガンド（PSMAリガンド）は、次の式PSMA4：

【0178】

【化20】



(PSMA 4)

10

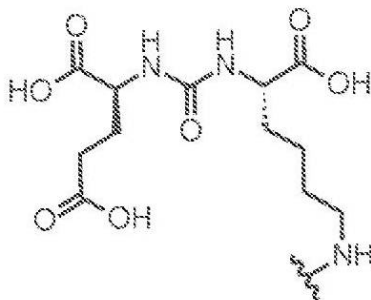
【0179】

によって表される構造を含む。

本発明の一部の実施形態では、前立腺特異的膜抗原に結合することができる１つまたは複数のリガンド（PSMAリガンド）は、次の式PSMA5：

【0180】

【化21】



(PSMA 5)

20

30

【0181】

によって表される構造を含む。

本発明のコンジュゲートは、ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分を含む。SIFA部分において、フッ素原子は、Fの任意の公知の同位体またはそれらの任意の組合せであり得る。特に、SIFA部分のフッ素原子は、 ^{19}F または ^{18}F であってもよい。診断イメージングおよび治療については、SIFA部分のフッ素原子は、 ^{18}F であってもよい。 ^{18}F は、 ^{19}F との同位体交換によって導入され得る。

40

【0182】

疾患関連標的分子に結合することができるある特定のリガンドは、環状ペプチドであってもよいが、そのような環状ペプチドは、さらなるキレート部分がなければ疎水性SIFA部分の問題が解決されないことから、本明細書で想定されるキレート基ではない。したがって、本発明の化合物は、疾患関連標的分子に結合することができるリガンドに加えて、親水性キレート基を必要とする。親水性キレート基は、SIFA部分の存在によって引

50

き起こされる化合物の疎水性を低減するために必要とされる。

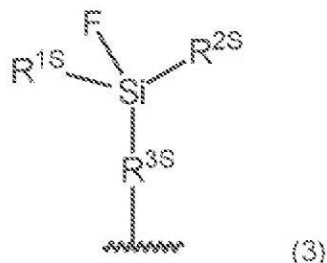
【0183】

S I F A 部分

フッ化ケイ素アクセプター (S I F A) 部分は、式 (3) :

【0184】

【化22】



10

【0185】

によって表される構造を含んでもよく、

式中、Fは、 ^{19}F および ^{18}F の両方を包含すると理解され、 R^1S および R^2S は、独立して、直鎖状、分枝状または環状の $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ アルキル基であり、好ましくは、 R^1S および R^2S は、イソプロピルおよびtert-ブチルから選択され、より好ましくは、 R^1S および R^2S は、tert-ブチルであり、 R^3S は、1つもしくは複数の芳香族および1つもしくは複数の脂肪族単位ならびに／またはOおよびSから選択される最大3個のヘテロ原子を含んでもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 炭化水素基であり、好ましくは、 R^3S は、芳香族環を含み、1つまたは複数の脂肪族単位を含んでもよい $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 炭化水素基であり、より好ましくは、 R^3S は、フェニル環であり、最も好ましくは、 R^3S は、Si含有置換基と

20

【0186】

【化23】

30

~~~~~

【0187】

の印を付けられた結合とがパラ位にあるフェニル環であり、S I F A部分は、

【0188】

【化24】

~~~~~

40

【0189】

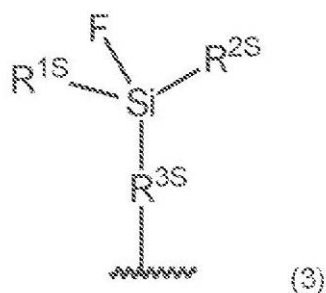
の印を付けられた結合を介してコンジュゲートの残部に付着している。

フッ化ケイ素アクセプター (S I F A) 部分は、式 (3) :

【0190】

50

【化 2 5】



10

【0191】

によって表される構造を含んでもよく、

式中、Fは、 ^{19}F および ^{18}F の両方を包含すると理解され、 R^1S および R^2S は、独立して、直鎖状、分枝状または環状の $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ アルキル基であり、 R^3S は、1つもしくは複数の芳香族および／もしくは脂肪族単位ならびに／またはOおよびSから選択される最大3個のヘテロ原子を含む $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 炭化水素基であり、

SIFA部分は、

【0192】

20

【化 2 6】



【0193】

の印を付けられた結合を介してコンジュゲートの残部に付着している。

式(3)のSIFA部分を含むコンジュゲートにおいて、 R^1S および R^2S は、直鎖状もしくは分枝状の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基または $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル基から独立して選択され得る。 R^1S および R^2S は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*sec*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルから独立して選択され得る。 R^1S および R^2S は、メチルであり得る。 R^1S および R^2S は、イソプロピルであり得る。 R^1S および R^2S は、*t*-ブチルであり得る。 R^1S は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*sec*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルから選択され得る。 R^1S は、メチルであり得る。 R^1S は、イソプロピルであり得る。 R^1S は、*t*-ブチルであり得る。 R^2S は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*sec*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルから選択され得る。 R^2S は、メチルであり得る。 R^2S は、イソプロピルであり得る。 R^2S は、*t*-ブチルであり得る。

30

40

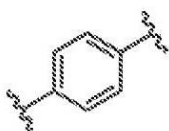
【0194】

式(3)のSIFA部分を含むコンジュゲートにおいて、 R^3S は、1つもしくは複数の芳香族および／もしくは脂肪族単位ならびに／またはOおよびSから選択される最大3個のヘテロ原子を含む $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 炭化水素基である。 R^3S は、フェニル環であってもよい。 R^3S は、

【0195】

50

【化 2 7】



【0196】

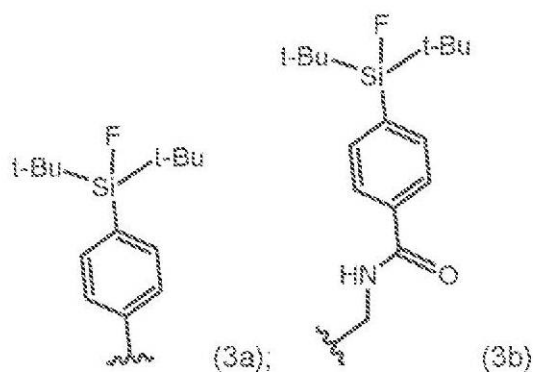
であってもよい。

フッ化ケイ素アクセプター（SIFA）部分は、式（3a）または（3b）：

10

【0197】

【化 2 8】



20

【0198】

〔式中、 $t-Bu$ は、 $tert$ -ブチル基を示し、 F は、 ^{19}F および ^{18}F の両方を包含すると理解される〕によって表される構造を含んでもよい。

キレート部分

本明細書のコンジュゲートにおいて、好ましいキレート部分（CM）は、次の（i）、（ii）または（iii）の少なくとも1つを含む：

30

（i）8から20個の環原子を有し、そのうち2個以上、より好ましくは3個以上が、酸素原子または窒素原子から選択される、大環状環構造。好ましくは、6個以下の環原子が、酸素原子または窒素原子から選択される。3または4個の環原子が、窒素原子または酸素原子であることが特に好ましい。酸素および窒素原子のうち、窒素原子が優先される。大環状環構造と組み合わせて、好ましいキレート基は、2つ以上、例えば2つから6つ、好ましくは2つから4つのカルボキシル基および／またはヒドロキシル基を含んでもよい。カルボキシル基およびヒドロキシル基のうち、カルボキシル基が優先される。

（ii）8から20個の主鎖（骨格）原子を有し、そのうち2個以上、より好ましくは3個以上が、酸素原子または窒素原子から選択されるヘテロ原子である、非環状の開鎖キレート構造。好ましくは、6個以下の骨格原子が、酸素原子または窒素原子から選択される。酸素および窒素原子のうち、窒素原子が優先される。より好ましくは、開鎖キレート構造は、酸素原子または窒素原子から選択される2個以上、より好ましくは3個以上のヘテロ原子、ならびに2つ以上、例えば2つから6つ、好ましくは2つから4つのカルボキシル基および／またはヒドロキシル基の組合せを含む構造である。カルボキシル基およびヒドロキシル基のうち、カルボキシル基が優先される。

40

（iii）第四級炭素原子を含有する分枝状キレート構造。好ましくは、第四級炭素原子は、コンジュゲートの残部に加えて、3つの同一のキレート基で置換されている。置換キレート基は、アミドを含み得る。置換キレート基は、芳香族基を含み得る。置換キレート基は、ヒドロキシピリジノンを含み得る。

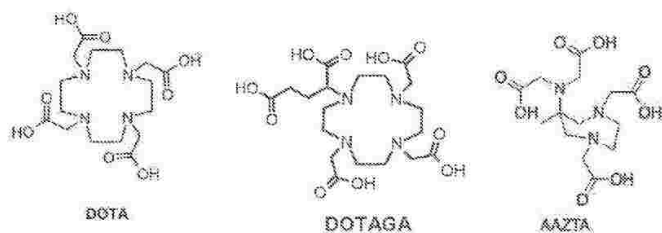
50

50

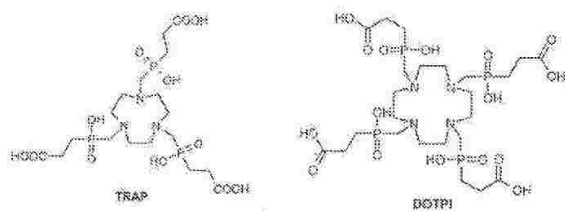
特定のキレート部分（CM）は、下記に示される：

【0202】

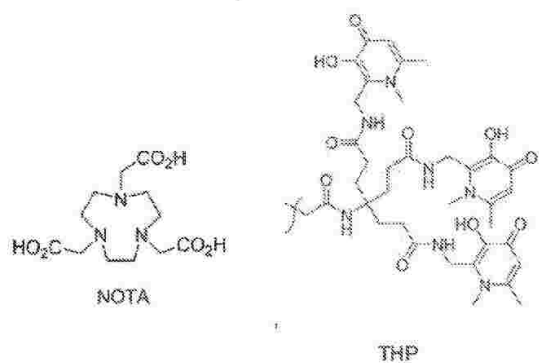
【化29】



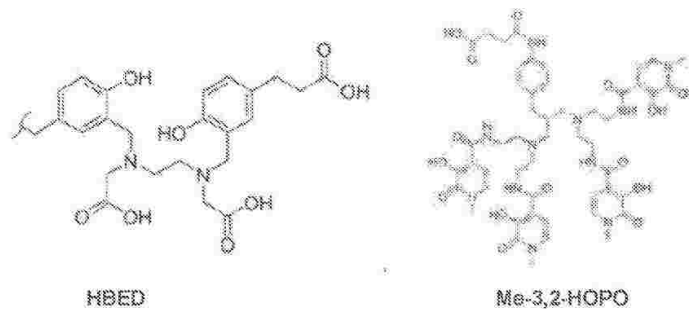
10



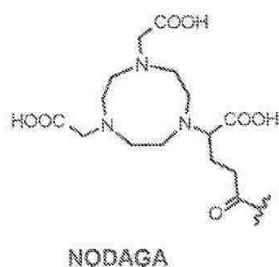
20



30



40



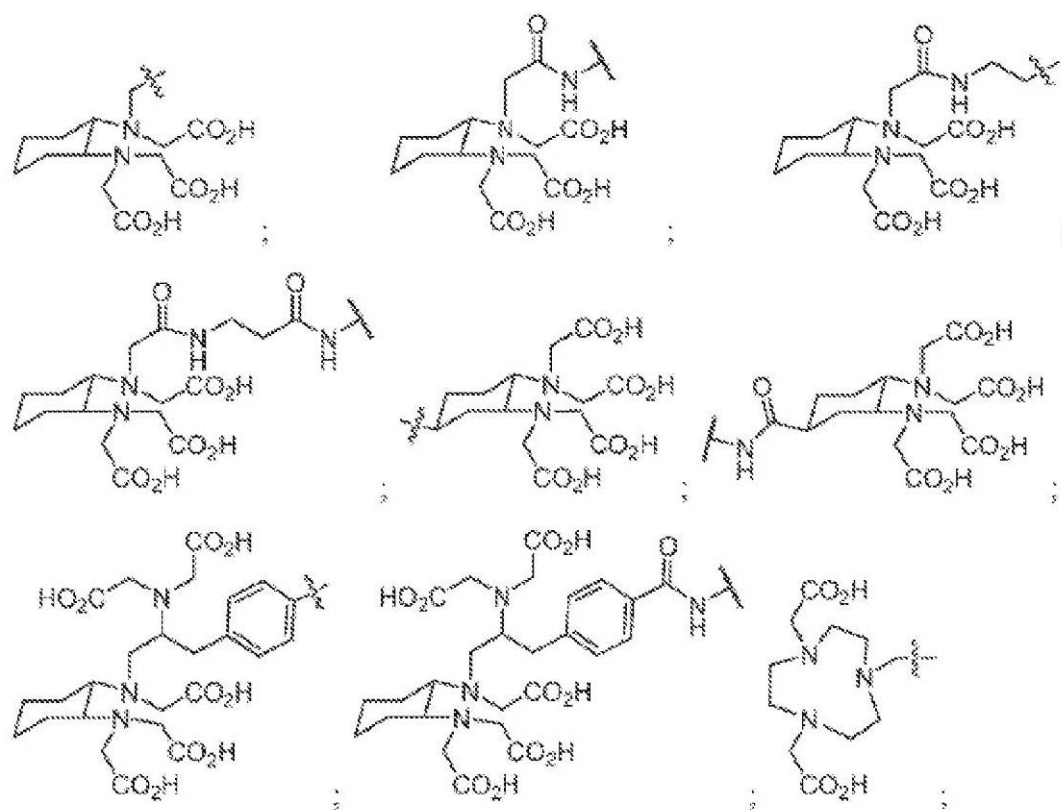
【0203】

特定のキレート部分（CM）は、

【0204】

50

【化 3 0 - 1】



10

20

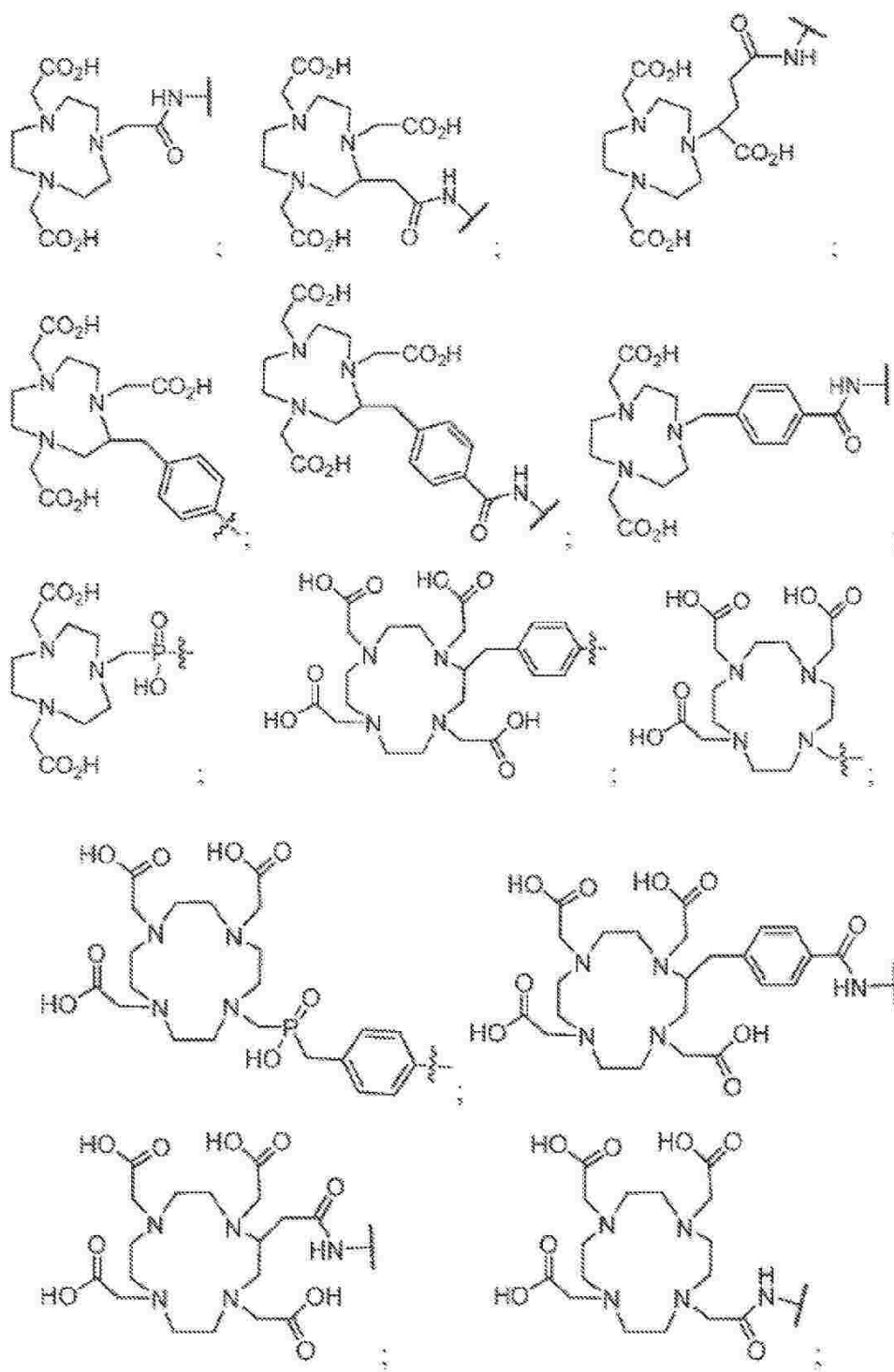
【 0 2 0 5】

30

40

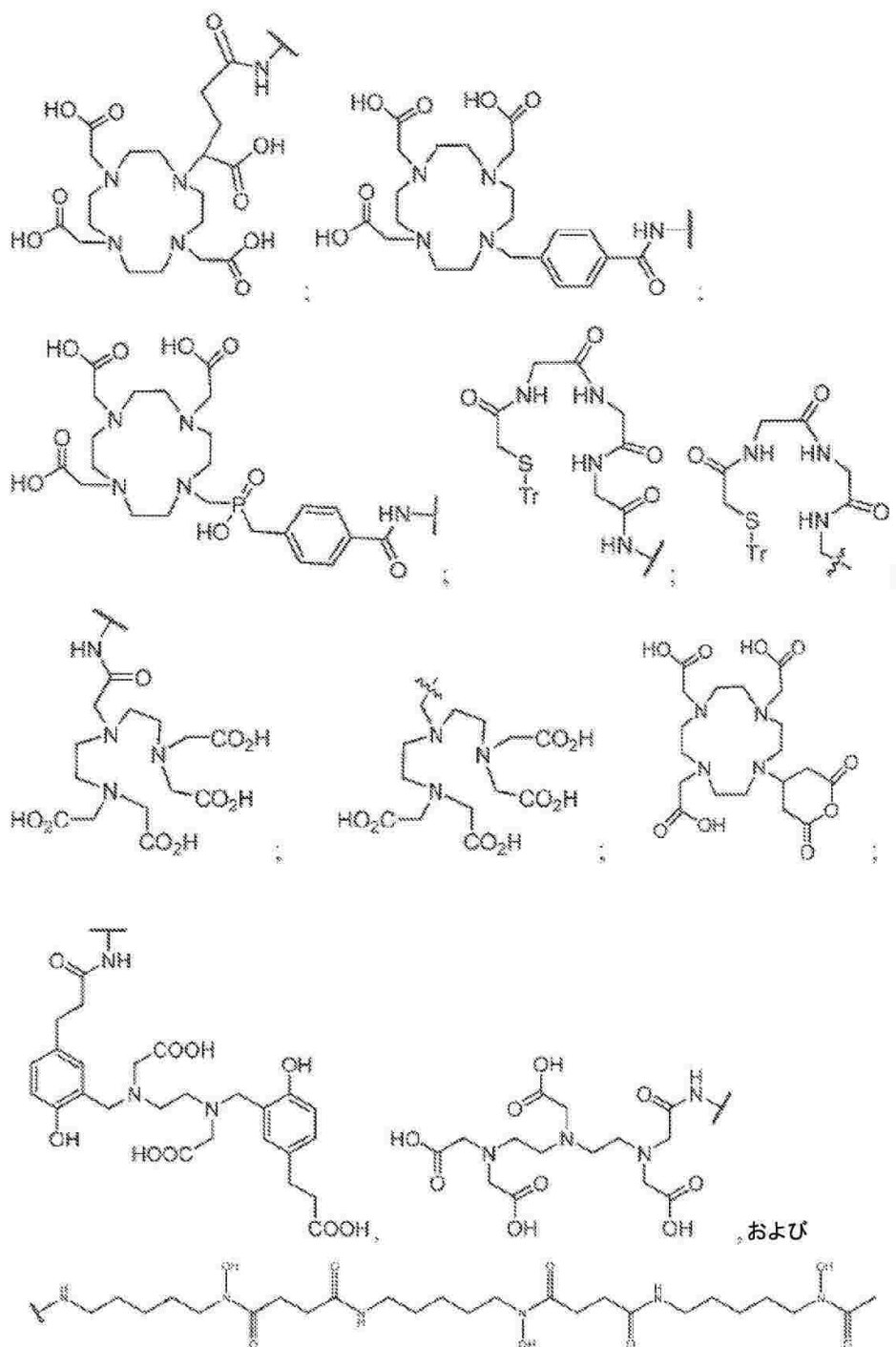
50

【化 3 0 - 2】



【 0 2 0 6】

【化 3 0 - 3】



10

20

30

40

【 0 2 0 7】

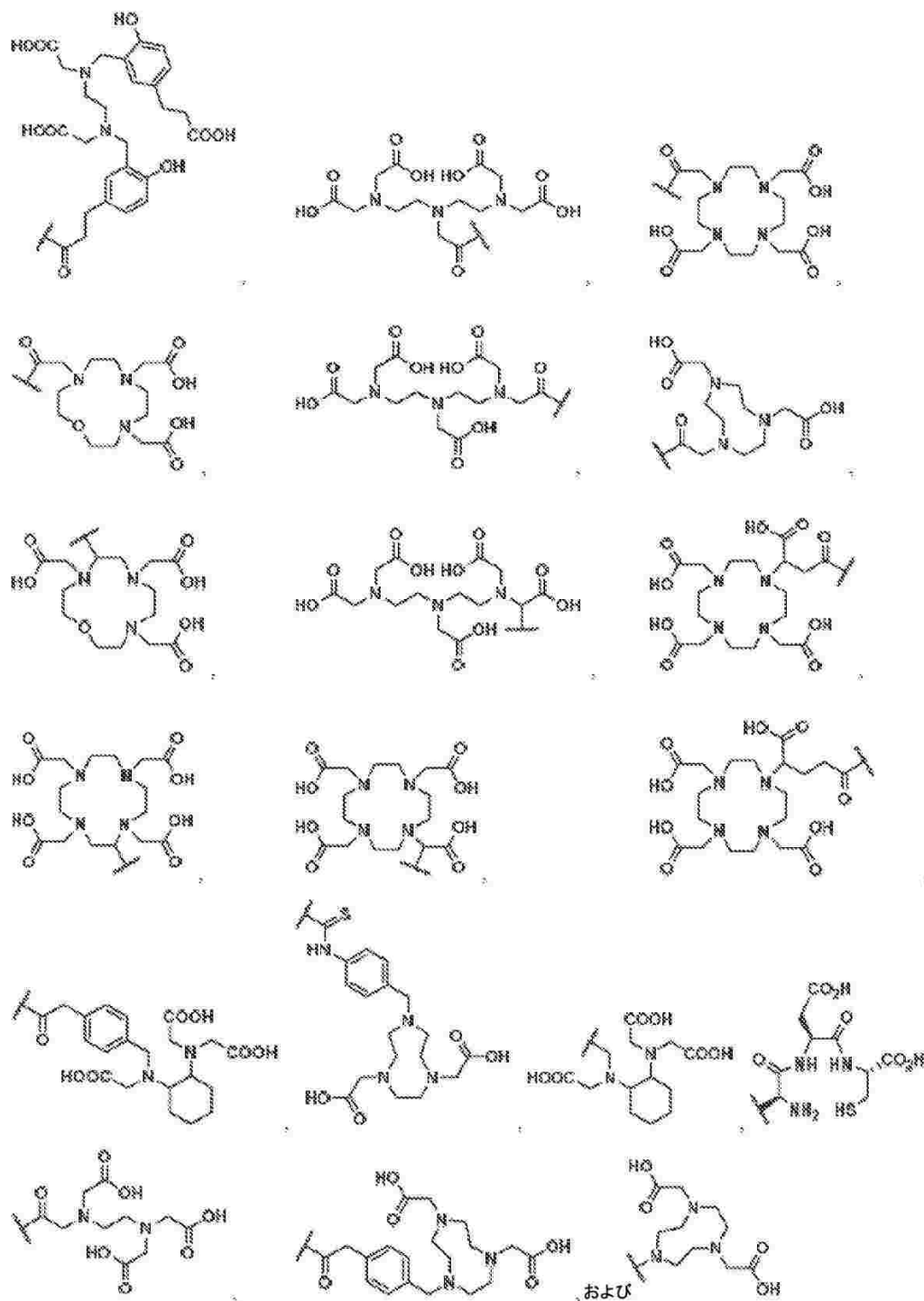
を含む。

特定のキレート部分 (CM) は、

【 0 2 0 8】

50

【化 3 1】



10

20

30

40

【0209】

を含む。

上記の例示的なキレート剤のうち、TRAP、DOTAおよびDOTAGAから選択されるキレート部分が特に優先される。

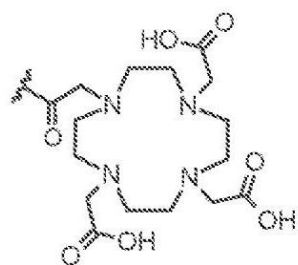
【0210】

キレート部分（CM）は、1，4，7，10-テトラシクロドデカン-N，N'，N''，N'''-四酢酸（DOTA）：

【0211】

50

【化 3 2】



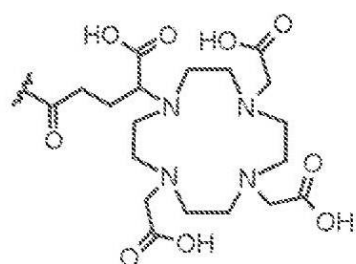
10

【 0 2 1 2】

または α - (2 - カルボキシエチル) - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 1 0 - 四酢酸 (D O T A G A) :

【 0 2 1 3】

【化 3 3】



20

【 0 2 1 4】

であってもよい。

キレート部分 (C M) は、

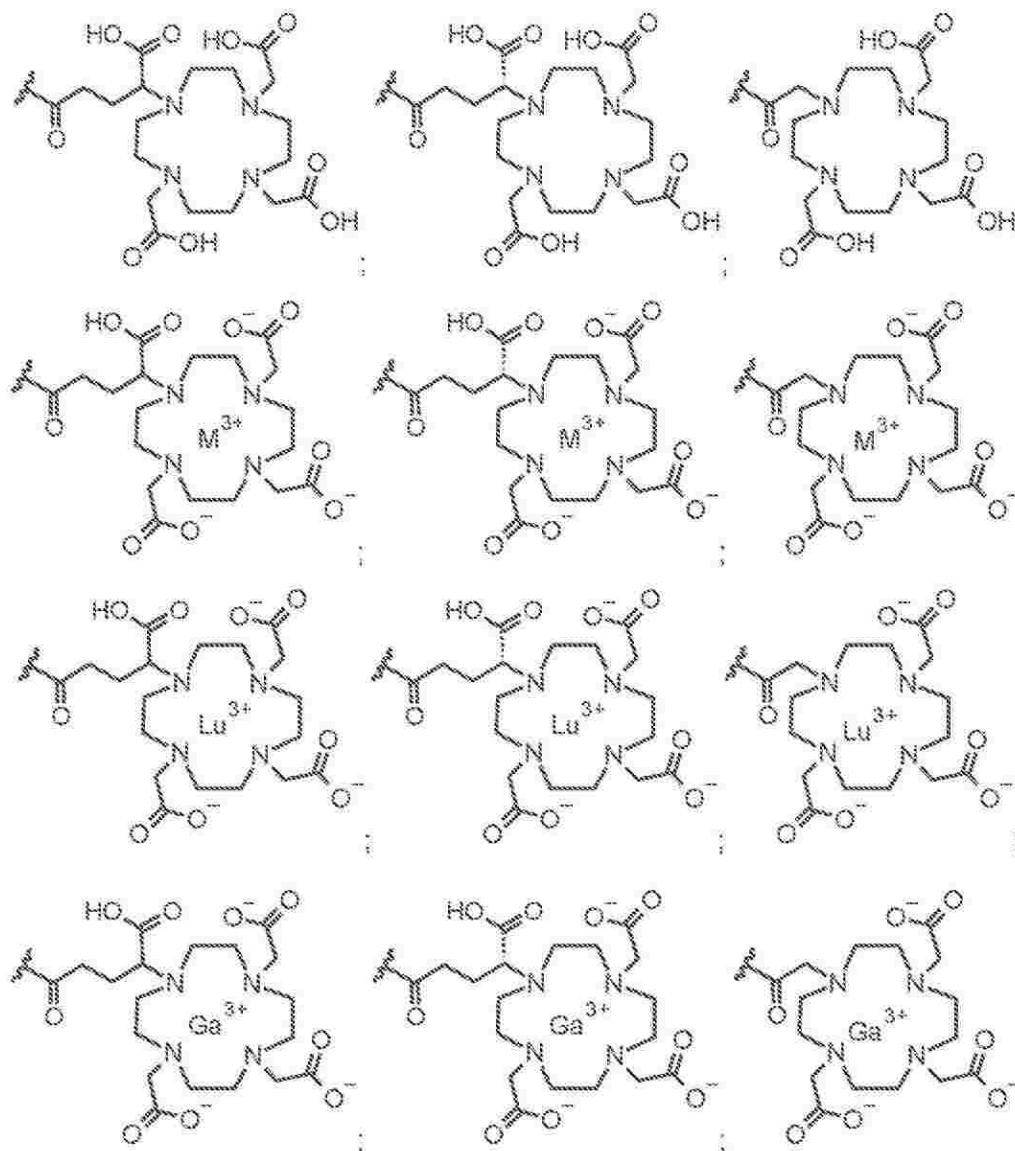
【 0 2 1 5】

30

40

50

【化 3 4】



10

20

30

【0216】

【式中、Mは、キレート化された金属カチオンを表す】から選択されてもよい。

金属またはカチオンキレート大環状および非環状化合物は、当技術分野で周知であり、いくつかの製造業者から入手可能である。本発明によるキレート部分は特に限定されないが、多数の部分が当業者によって既製の様式ですぐに使用され得ることが理解される。

【0217】

キレート部分は、放射性であっても非放射性であってもよいキレート化されたカチオン、好ましくは放射性であっても非放射性であってもよいキレート化された金属カチオンを含んでもよい。キレート部分は、放射性であるキレート化されたカチオンを含んでもよい。キレート部分は、非放射性であるキレート化されたカチオンを含んでもよい。

40

【0218】

CMは、そのカルボキシル基の1つによりアミド結合を介してコンジュゲートの残部と結合したDOTAおよびDOTAGAから選択されるキレート部分を表すことが特に好ましい。

【0219】

キレート基によってキレートされ得るカチオンの好ましい例は、Sc、Cr、Mn、Co、Fe、Ni、Cu、Ga、Zr、Y、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、In、Sn、

50

Te、Pr、Pm、Tb、Sm、Gd、Tb、Ho、Dy、Er、Yb、Tm、Lu、Re、Pt、Hg、Au、Pb、Bi、Ra、Ac、Thの放射性または非放射性カチオンであり、より好ましくはSc、Cu、Ga、Y、In、Tb、Ho、Lu、Re、Pb、Bi、Ac、ThおよびErのカチオンである。カチオンは、Gaであってもよい。カチオンは、Luであってもよい。

【0220】

キレート部分は、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{51}Cr 、 ^{52}Mn 、 ^{58}Co 、 ^{52}Fe 、 ^{56}Ni 、 ^{57}Ni 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 ^{89}Y 、 $^{<}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{97}Ru 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 $^{110\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{151}Pm 、 ^{149}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{153}Sm 、 ^{157}Gd 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{172}Tm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{191}Pt 、 ^{197}Hg 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{212}Pb 、 ^{203}Pb 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th のカチオンから選択されるキレート化されたカチオンもしくはカチオン種、 ^{18}F もしくは ^{211}At を含むカチオン性分子、または $^{18}\text{F}-[\text{AlF}]^{2+}$ などのカチオン；より好ましくは ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、および ^{227}Th のカチオンまたは ^{18}F を含むカチオン性分子を含有してもよい。

10

20

【0221】

キレート部分は、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{149}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、および ^{227}Th のカチオンから選択されるキレート化されたカチオンまたは ^{18}F を含むカチオン性分子を含有してもよい。キレート部分は、 ^{68}Ga または ^{177}Lu のカチオンから選択されるキレート化されたカチオンを含有してもよい。キレート部分は、キレート化された ^{68}Ga カチオンを含有してもよい。キレート部分は、キレート化された ^{177}Lu カチオンを含有してもよい。Mは、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{61}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{149}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、および ^{227}Th のカチオンから選択されてもよい。Mは、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y および ^{225}Ac のカチオンから選択されてもよい。Mは、 ^{68}Ga および ^{177}Lu のカチオンから選択されてもよい。Mは、キレート化された ^{68}Ga カチオンであってもよい。Mは、キレート化された ^{177}Lu カチオンであってもよい。Mは、キレート化された ^{64}Cu カチオンであってもよい。Mは、キレート化された ^{90}Y カチオンであってもよい。Mは、キレート化された ^{225}Ac カチオンであってもよい。

30

【0222】

本明細書の化合物において、キレート部分のキレート化された非放射性または放射性カチオンは、1つまたは複数の COO^- 基にキレートされていてもよい。キレート部分のキレート化された非放射性または放射性カチオンは、1個または複数のN原子にキレートされていてもよい。キレート部分のキレート化された非放射性または放射性カチオンは、1個もしくは複数のN原子または1つもしくは複数の COO^- 基にキレートされていてもよい。キレート部分のキレート化された非放射性または放射性カチオンは、1個または複数のN原子および1つまたは複数の COO^- 基にキレートされていてもよい。本明細書で提供される構造において、キレート化された非放射性または放射性カチオンが示されている場合、それらがキレートされている基は、代表的に示されているにすぎない。例えば、下記に示されるキレート部分を含む化合物の開示は、 Ga^{3+} カチオンとコンジュゲート全

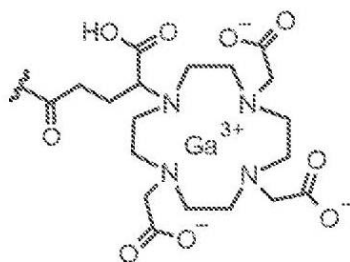
40

50

体との間で化学的に可能であるすべての複合体またはキレート形式をその範囲内に含む：

【0223】

【化35】



10

【0224】

本発明の主要な態様は、単一分子内における、フッ化ケイ素アクセプターおよびキレート基（キレーター）またはキレートの組合せである。これらの2つの構造要素、すなわち、SIFAおよびキレーターは、空間的近接を示す。好ましくは、2つの要素の2個の原子間の最短距離は、25 Å以下、より好ましくは20 Å未満、さらにより好ましくは15 Å未満である。あるいはまたは加えて、25個以下の共有結合、好ましくは20個以下の化学結合、さらにより好ましくは15個以下の化学結合が、SIFA部分の原子とキレーターの原子とを分離することが好ましい。

20

【0225】

好適には、カチオンは、放射性または非放射性カチオンである。これは、好ましくは放射性または非放射性金属カチオン、より好ましくは放射性金属カチオンである。例は、さらに下記に示される。

【0226】

結果として、SIFA部分およびキレート基の両方において放射性標識されたコンジュゲート、2つの側部の一方のみにおいて放射性標識された分子、ならびに全く放射性標識されていない分子が、第1の態様の用語に該当する。最後の場合、キレート基は、冷（非放射性）イオンの複合体であってもよく、またはいかなるイオンも欠いていてもよい。

30

【0227】

DOTAGAまたはDOTAなどであるがこれらに限定されない親水性キレーターの近くにおけるフッ化シリコン（silicone fluoride）アクセプターの配置は、放射性治療用または診断用化合物の全体的な疎水性を、化合物をin vivo投与に好適にする範囲に移行させる程度まで、SIFA部分の親油性を効率的に遮蔽または相殺し得る。

【0228】

加えて、キレーターの使用および¹⁸F-フッ化物によるSIFAにおける同位体交換の組合せはまた、施設内にサイクロトロンを有するセンターまたはサイクロトロンセンターからの出荷によって¹⁸F-フッ化物を得るセンターにおいて [¹⁸F] [natイオン] トレーサーとして使用され得る「ペア」診断用トレーサーを生じさせる一方で、¹⁸F-フッ化物を利用できないが、放射性同位体ジェネレーター、例えばGe-68/Ga-68ジェネレーターを利用できるセンターにおいては、対応するバージョン、例えば、[natF] [⁶⁸Ga] トレーサーが使用され得る。

40

【0229】

重要なことに、いずれの場合も、化学的に同一の放射性医薬品が注射され、したがって、in vivo挙動の相違は予想されない。現在、化学的相違に起因して、ある施設における患者コホートによって提供される¹⁸F標識化合物の臨床データは、別の施設における別の群によって提供される⁶⁸Ga-類似体の臨床データと直接比較されることが可能でないが、本発明による放射性医薬品および／または診断薬は、直接比較されることが可能であり、したがって、そのようなデータ（例えば、F-18を用いて作業する欧州に

50

あるセンターおよびGa-68を用いて作業するインドにある別のセンターからのデータ)を関連付けることを可能にする。さらに、好適に選択された場合、キレートはまた、治療用同位体、例えばベータ放出同位体Lu-177、Y-90、またはアルファ放出同位体Ac-225での標識のために使用されることにより、診断用([¹⁸F][^{n a t}Lu]トレーサー)および治療用の放射性医薬品([^{n a t}F][¹⁷⁷Lu])の橋渡しをする「ペア」トレーサーの概念を拡大することを可能にし得る。

【0230】

本明細書に開示された本発明の1種または複数のコンジュゲートを含むまたはそれからなる医薬イメージング組成物もまた提供される。

本明細書に開示された本発明の1種または複数のコンジュゲートを含むまたはそれからなる診断用組成物もまた提供される。

10

【0231】

本明細書に開示された本発明の1種または複数のコンジュゲートを含むまたはそれからなる治療用組成物もまた提供される。

医薬組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤および／または希釈剤をさらに含んでもよい。好適な医薬担体、賦形剤および／または希釈剤の例は、当技術分野で周知であり、リン酸緩衝生理食塩溶液、水、エマルション、例えば油／水エマルション、様々なタイプの湿潤剤、滅菌溶液等を含む。そのような担体を含む組成物は、周知の従来の方法によって製剤化され得る。これらの医薬組成物は、好適な用量で対象に投与され得る。好適な組成物の投与は、異なる方式で、例えば、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所、皮内、鼻腔内または気管支内投与によって実施されてもよい。前記投与は、例えば、脾臓中の部位へのまたは脳動脈中もしくは直接脳組織中への、注射および／または送達によって行われることが特に好ましい。組成物はまた、例えば、脾臓または脳のような外部または内部の標的部位への微粒子銃送達によって、標的部位に直接投与されてもよい。投薬レジメンは、担当医および臨床学的因子によって決定される。医学技術分野で周知であるとおり、いずれか1人の患者に対する投薬量は、患者のサイズ、体表面積、年齢、投与されるべき特定の化合物、性別、投与の時間および経路、全般的な健康状態、ならびに同時に投与される他の薬物を含む、多くの因子に依存する。医薬活性物質は、1用量当たり0.1ngから10mg/kg体重の間であり得る有効治療量で存在してもよいが、特に前述の因子を考慮して、この例示的な範囲を下回るまたは上回る用量が想定される。

20

30

【0232】

診断医学における使用のための、本明細書に開示された本発明の1種または複数のコンジュゲート、化合物または組成物もまた提供される。

本発明のコンジュゲートは、ヒト組織におけるFAP発現の上昇に関連する医学的適応症の処置または診断において有用であり得る。本発明のコンジュゲートは、がんの処置または診断において有用であり得る。本発明のコンジュゲートは、(i)より小さい原発腫瘍を検出することにより、より早期の診断を可能にすること、(ii)より小さい転移を検出することにより、腫瘍病期のより良好な評価を利用可能にすること、(iii)正確な術中誘導を実現し、腫瘍組織の外科的完全切除を容易にすること、(iv)炎症と腫瘍組織とのより良好な識別を実現すること、(v)腫瘍を有する患者のより正確な病期分類を実現すること、(vi)抗腫瘍治療後の腫瘍病変のより良好な追跡調査を実現することにおいて、ならびに(vii)診断および治療のためのセラノスティック剤として、有用であり得る。さらに、分子は、非悪性疾患、例えば慢性炎症、アテローム性動脈硬化症、線維症、組織リモデリングおよびケロイド障害の診断および処置のために使用され得る。

40

【0233】

本発明のコンジュゲートは、動物またはヒト対象における線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)の過剰発現によって特徴付けられる疾患の診断または処置における使用のためのものであり得る。線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)の過剰発現によって特徴付けられる疾患は、がん、慢性炎症、アテローム性動脈硬化症、線維症、組織リモデリングおよびケロイド障害からなる群から選択されてもよい。がんは、乳がん、脾臓がん、小腸が

50

ん、結腸がん、直腸がん、肺がん、頭頸部がん、卵巣がん、肝細胞癌、食道がん、下咽頭がん、鼻咽頭がん、喉頭がん、骨髄腫細胞、膀胱がん、胆管細胞癌、腎明細胞癌、神経内分泌腫瘍、腫瘍原性骨軟化症、肉腫、CUP（原発不明癌）、胸腺癌、類腱腫、神経膠腫、星細胞腫、子宮頸癌および前立腺がんからなる群から選択されてもよい。

【0234】

医学における好ましい使用は、核医学、例えば疾患組織におけるFAPの過剰発現に関連する疾患の核診断イメージング（核分子イメージングとも名付けられる）、および／または標的化放射線治療におけるものである。

【0235】

がんを診断および／または病期分類する方法における使用のための、本明細書に定義された本発明のコンジュゲート、化合物または組成物もまた提供される。

10

本明細書に記載されたコンジュゲートまたは化合物のいずれかの使用に関する「処置」という用語は、化合物が、当該疾患または障害に罹患している、または罹患するリスクがある、または潜在的に罹患するリスクがある対象に投与される、任意の形態の介入を表すために使用される。したがって、「処置」という用語は、予防的（防止的）処置および疾患または障害の測定可能または検出可能な症状が現れている場合における処置の両方を網羅する。

【0236】

（例えば、疾患または状態を処置する方法に関する）「有効治療量」という用語は、所望の治療効果を生じるのに有効である化合物の量を指す。

20

「アルキル」、「炭化水素」および「シクロアルキル」などの用語は、すべて、別段の指示がない限り、（例えば、IUPAC Gold Bookに定義された）その従来の意味で使用される。任意の基に付された「任意選択で置換された」とは、前記基が、所望の場合、同じであっても異なってもよい1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0237】

記載された化合物のいずれかがキラル中心を有する限り、本発明は、ラセミ体または分割されたエナンチオマーのいずれの形態であるかを問わず、そのような化合物のすべての光学異性体に及ぶ。本明細書に記載された発明は、いかなる方法であれそのように調製された、開示された化合物のいずれかのすべての結晶形、溶媒和物および水和物に関する。本明細書に開示された化合物のいずれかがカルボキシレートまたはアミノ基などの酸性または塩基性中心を有する限り、前記化合物のすべての塩形態が本明細書に含まれる。薬学的使用の場合、塩は、薬学的に許容される塩であるとみなされるべきである。

30

【0238】

挙げられ得る塩または薬学的に許容される塩は、酸付加塩および塩基付加塩ならびにキレート化された非放射性または放射性カチオンの存在に起因して生じる塩形態を含む。そのような塩は、従来の手段によって、例えば、化合物の遊離酸または遊離塩基形態を1当量以上の適切な酸または塩基と、任意選択で溶媒中、または塩が不溶性である媒体中で反応させ、続いて、標準的な技法を使用して（例えば、真空中で、凍結乾燥によってまたは濾過によって）前記溶媒、または前記媒体を除去することによって形成されてもよい。塩はまた、例えば、好適なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによって調製されてもよい。

40

【0239】

本明細書の上記に記載された好適なキレート化された非放射性または放射性カチオンにさらに加えて、薬学的に許容される塩のさらなる例は、鉱酸および有機酸に由来する酸付加塩、ならびにナトリウム、マグネシウム、カリウムおよびカルシウムなどの金属に由来する塩を含む。

【0240】

酸付加塩の例は、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アリアルスルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1

50

、5-ジスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸)、アスコルビン酸(例えば、L-アスコルビン酸)、L-アスパラギン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+)-ショウノウ酸、カンファ-スルホン酸、(+)-(1S)-カンファ-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸(例えば、D-グルコン酸)、グルクロン酸(例えば、D-グルクロン酸)、グルタミン酸(例えば、L-グルタミン酸)、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸(例えば、(+)-L-乳酸および(±)-DL-乳酸)、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸(例えば、(-)-L-リンゴ酸)、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタリン酸、メタンスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸(例えば、(+)-L-酒石酸)、チオシアン酸、ウンデシレン酸および吉草酸により形成される酸付加塩を含む。

10

【0241】

コンジュゲートまたは化合物およびその塩の任意の溶媒和物もまた包含される。好ましい溶媒和物は、非毒性の薬学的に許容される溶媒(下記で溶媒和溶媒と称される)の分子を本発明の化合物の固体状態の構造(例えば、結晶構造)に組み込むことによって形成される溶媒和物である。そのような溶媒の例は、水、アルコール(例えばエタノール、イソプロパノールおよびブタノール)およびジメチルスルホキシドを含み得る。溶媒和物は、本発明の化合物を、溶媒和溶媒を含有する溶媒または溶媒の混合物で再結晶化することによって調製され得る。任意の所与の事例において溶媒和物が形成されたか否かは、化合物の結晶を、熱重量分析(TGA)、示差走査熱量測定(DSC)およびX線結晶構造解析などの周知の標準的な技法を使用する分析に供することによって決定され得る。

20

【0242】

溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的溶媒和物であり得る。特定の溶媒和物は、水和物であってもよく、水和物の例は、半水和物、一水和物および二水和物を含む。溶媒和物およびそれらを作製し、特徴付けるために使用される方法についてのより詳細な考察については、Brynら、Solid-State Chemistry of Drugs、第2版、West Lafayette, IN、米国のSSCI, Incにより出版、1999年、ISBN 0-967-06710-3を参照されたい。

30

【0243】

本発明のコンジュゲートは、1つまたは複数の同位体置換を含有してもよく、特定の元素への言及は、その元素のすべての同位体をその範囲内に含む。例えば、水素への言及は、 ^1H 、 ^2H (D)、および ^3H (T)をその範囲内に含む。同様に、炭素および酸素への言及は、それぞれ ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C ならびに ^{16}O および ^{18}O をその範囲内に含む。類似の様式で、特定の官能基への言及はまた、文脈上別段の指示がない限り、同位体変形物をその範囲内に含む。例えば、エチル基などのアルキル基またはメトキシ基などのアルコキシ基への言及はまた、例えば、5個すべての水素原子が重水素同位体形態であるエチル基(ペルジウテロエチル基)または3個すべての水素原子が重水素同位体形態であるメトキシ基(トリジウテロメトキシ基)のように、基中の水素原子の1個または複数が重水素またはトリチウム同位体の形態である変形物を網羅する。同位体は、放射性であっても非放射性であってもよい。

40

【0244】

選択された実施形態

本発明の一部の実施形態は、以下を含む：

1. 単一分子内に、2つの別個の部分(a)および(b)を含み、(a)が、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンドであり

50

、(b)が、ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分である、リガンド-SIFAコンジュゲートであって、前記単一分子内に、(c)キレート化された非放射性カチオンまたは放射性カチオンを任意選択で含有する1つまたは複数のキレート部分(CM)、または(d)前立腺特異的膜抗原(PSMA)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、または(e)(c)前記1つまたは複数のキレート部分(CM)および(d)前記1つまたは複数のPSMAリガンドの両方の組合せを任意選択で含むリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

【0245】

2. 単一分子内に、2つの別個の部分：(a)線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、および(b)ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分を含む、実施形態1に記載のリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

【0246】

3. 単一分子内に、3つの別個の部分：(a)線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、(b)ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分、および(c)キレート化された非放射性または放射性カチオンを任意選択で含有する1つまたは複数のキレート部分(CM)を含む、実施形態1に記載のリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

【0247】

4. 単一分子内に、3つの別個の部分：(a)線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、(b)ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分、および(d)前立腺特異的膜抗原(PSMA)に結合することができる1つまたは複数のリガンドを含む、実施形態1に記載のリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

【0248】

5. 単一分子内に、4つの別個の部分：(a)線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合することができる1つまたは複数のリガンド、(b)ケイ素とフッ素原子との間に共有結合を含むフッ化ケイ素アクセプター(SIFA)部分であって、SIFAが、 ^{18}F で任意選択で標識されている、SIFA部分、(c)キレート化された非放射性または放射性カチオンを任意選択で含有する1つまたは複数のキレート部分(CM)、および(d)前立腺特異的膜抗原(PSMA)に結合することができる1つまたは複数のリガンドを含む、実施形態1に記載のリガンド-SIFAコンジュゲート、またはその薬学的にもしくは診断上許容される塩もしくは溶媒和物。

【0249】

6. 1つまたは複数のFAPリガンドが、請求項3、および13から21のいずれか一項に定義されたとおりである、実施形態1から5に記載のリガンド-SIFAコンジュゲート。

【0250】

7. SIFA部分が、請求項6、7および12のいずれか一項に定義されたとおりである、実施形態1から6に記載のリガンド-SIFAコンジュゲート。

8. 1つまたは複数のキレート部分(CM)が、請求項8、9、10および11のいずれか一項に定義されたとおりである、実施形態1、3、5、6および7に記載のリガンド

10

20

30

40

50

ー S I F A コンジュゲート。

【0251】

9. 1つまたは複数の P S M A リガンドが、本明細書で特定される式 P S M A 1、P S M A 2、P S M A 3、P S M A 4 および P S M A 5 の構造から選択される、実施形態 1、4、5、6、7 および 8 に記載のリガンドー S I F A コンジュゲート。

【0252】

10. 実施形態 1 から 9 のいずれか 1 つに記載の 1 種または複数のコンジュゲートまたは化合物を含むまたはそれからなる医薬または診断用組成物。

11. 医学における使用のための、実施形態 1 から 10 のいずれか 1 つに記載のリガンドー S I F A コンジュゲート。

【0253】

12. がん診断またはイメージング剤としての使用のための、実施形態 1 から 10 のいずれか 1 つに記載のリガンドー S I F A コンジュゲート。

13. がんをイメージングおよび／または診断する方法であって、実施形態 1 から 10 のいずれか 1 つに記載のリガンドー S I F A コンジュゲートを、それを必要とする患者に投与するステップを含む方法。

【0254】

14. がんの処置における使用のための、実施形態 1 から 10 のいずれか 1 つに記載のリガンドー S I F A コンジュゲート。

15. がん、慢性炎症、アテローム性動脈硬化症、線維症、組織リモデリングおよびケロイド障害の診断または処置における使用のための、実施形態 1 から 10 のいずれか 1 つに記載のリガンドー S I F A コンジュゲート。

【0255】

16. 乳がん、膵臓がん、小腸がん、結腸がん、直腸がん、肺がん、頭頸部がん、卵巣がん、肝細胞癌、食道がん、下咽頭がん、鼻咽頭がん、喉頭がん、骨髄腫細胞、膀胱がん、胆管細胞癌、腎明細胞癌、神経内分泌腫瘍、腫瘍原性骨軟化症、肉腫、C U P（原発不明癌）、胸腺癌、類腱腫、神経膠腫、星細胞腫、子宮頸癌および前立腺がんからなる群から選択されるがんの診断または処置における使用のための、実施形態 1 から 10 のいずれか 1 つに記載のリガンドー S I F A コンジュゲート。

【0256】

本発明の非常に好ましいコンジュゲートは、下記の表 1 に示される実施例 1 から 13 a のコンジュゲートを含む。

【実施例】

【0257】

実施例および調製

次の非制限的な実施例は、本発明を例示するものである。本発明の一部の実施形態のコンジュゲートの合成およびそれにおける使用のための中間体の合成は、次の非制限的な実施例および調製によって例示される。

【0258】

本発明のコンジュゲートの実施例は、下記の表 1 に示されるものを含む。本発明のコンジュゲートは、表 1 に示される実施例 1 から 13 a のいずれか 1 つから選択されてもよい。

【0259】

10

20

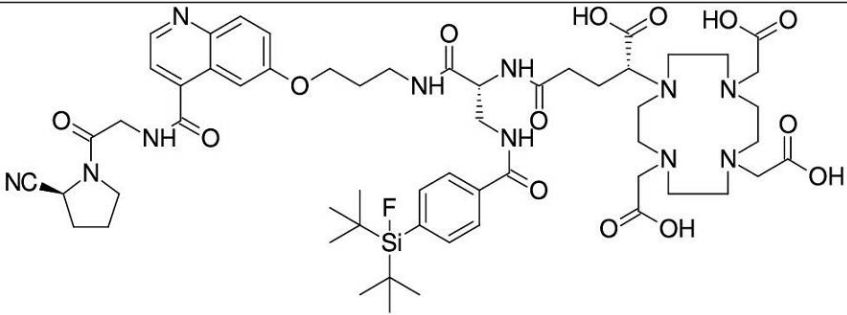
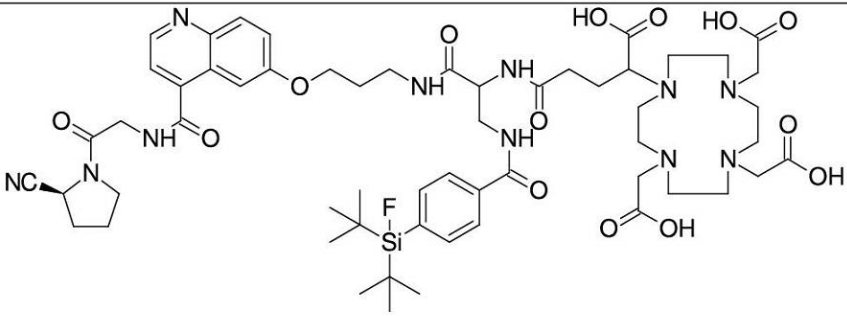
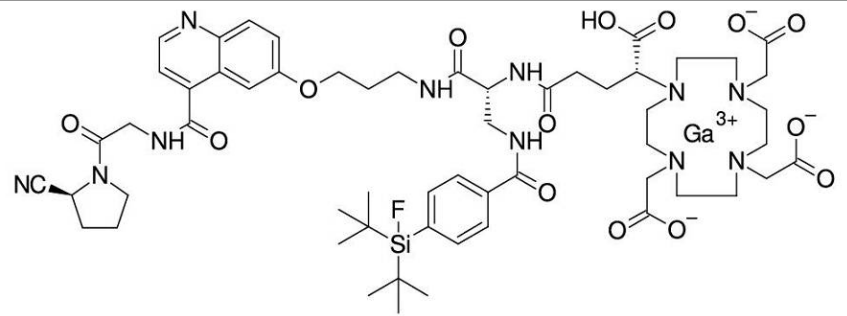
30

40

50

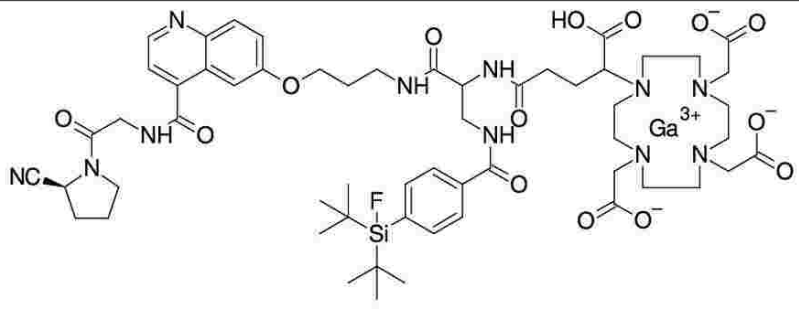
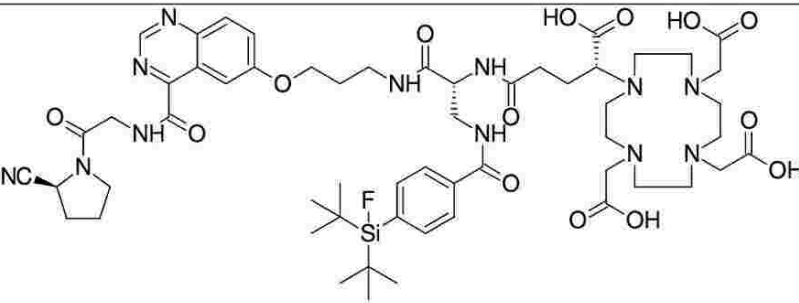
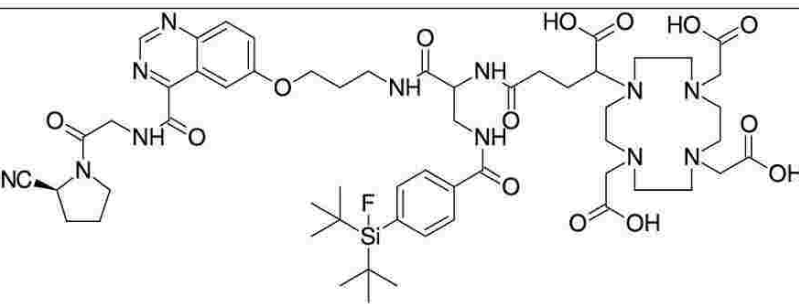
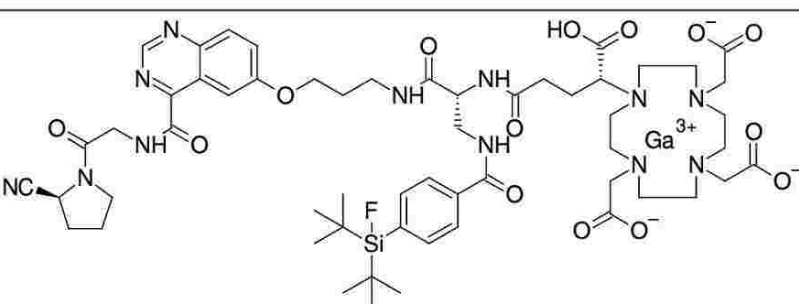
【表 1 - 1】

表 1- 実施例コンジュゲート

 実施例 1	10
 実施例 1a	20
 実施例 2	30

【 0 2 6 0 】

【表 1 - 2】

 实施例 2a	10
 实施例 3	20
 实施例 3a	30
 实施例 4	40

【 0 2 6 1】

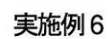
10



40

50

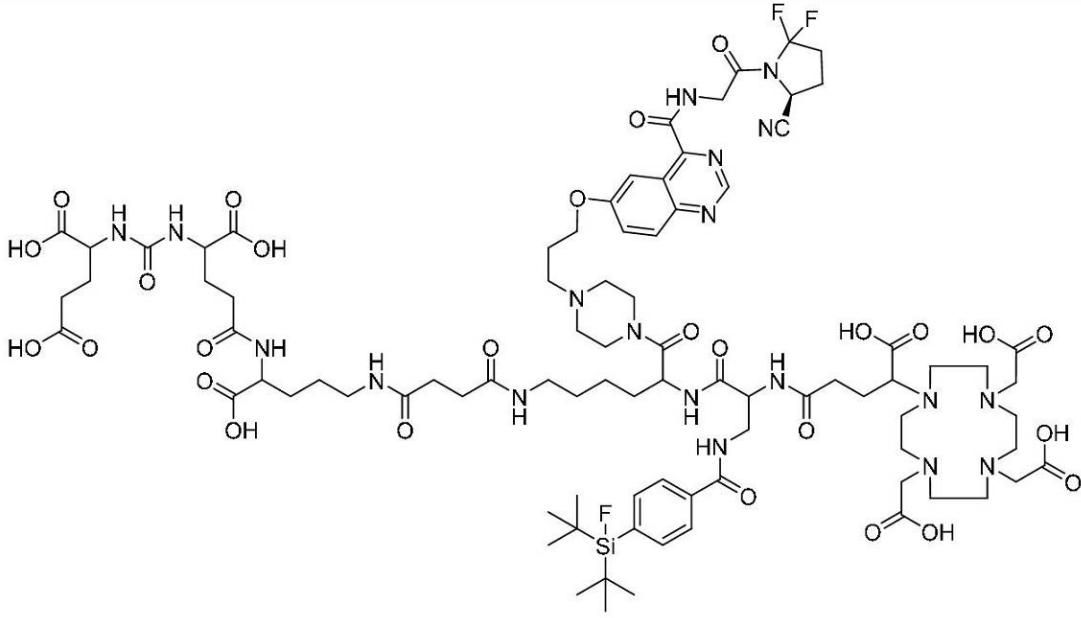
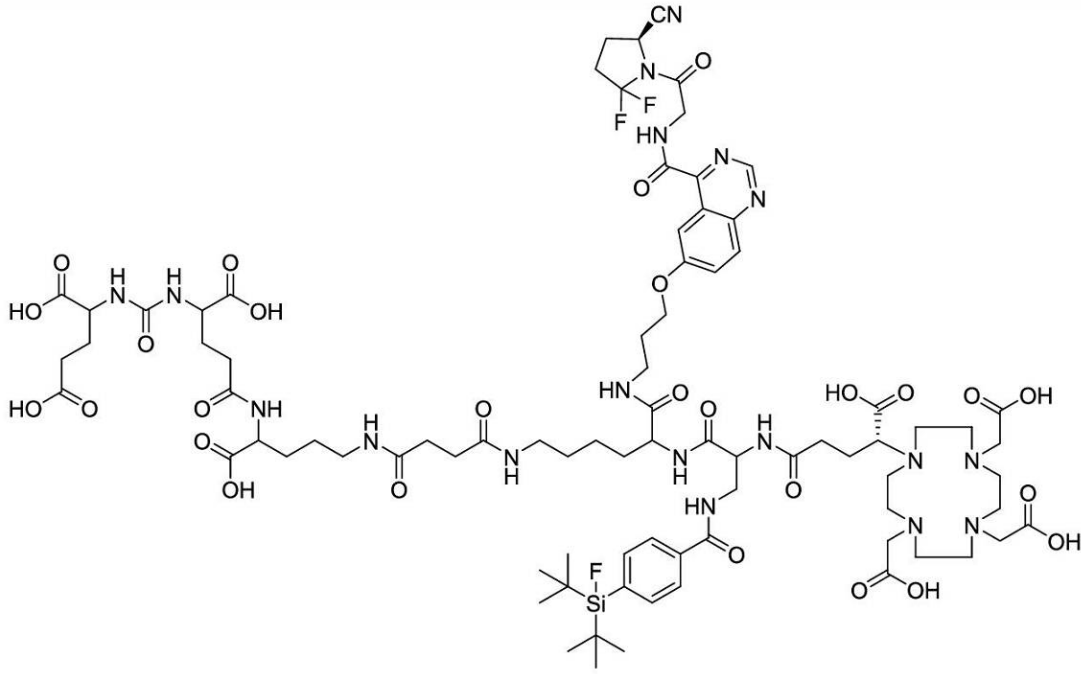
10



30

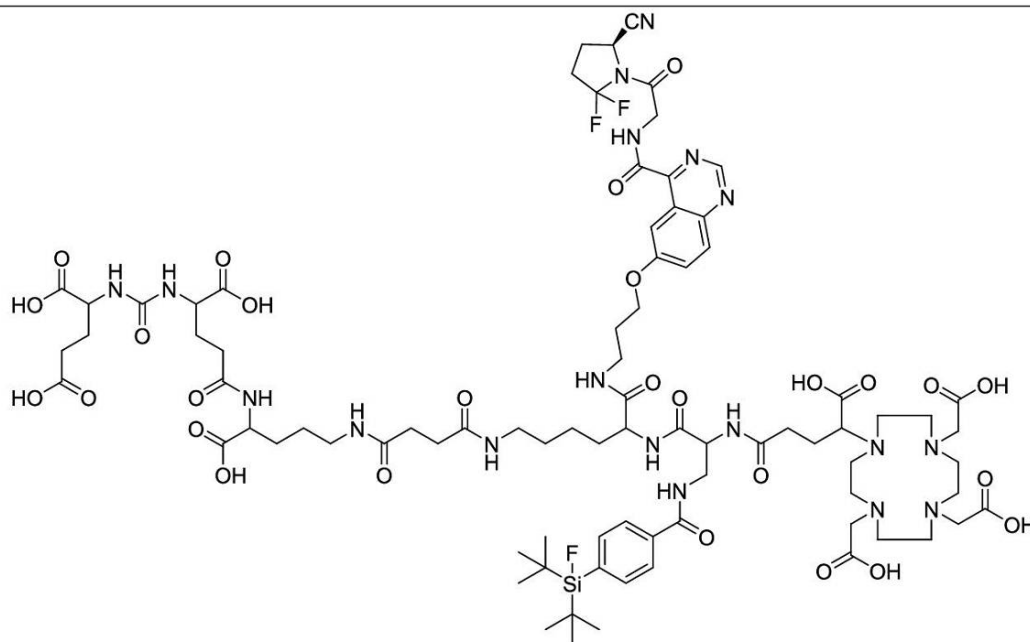
40

【表 1 - 5】

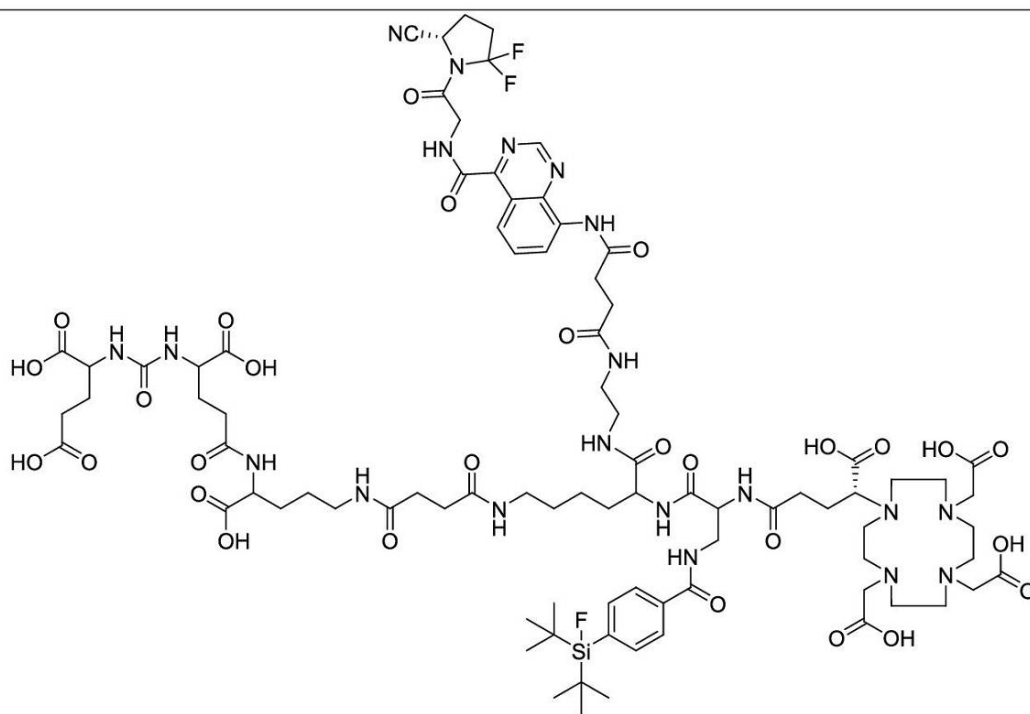
 Chemical structure of Example 6a, a complex molecule featuring a central amide linkage connecting a long chain of amide and ester groups to a substituted benzimidazole ring system. The structure includes a 4-(tert-butyl)phenyl group, a 4-(tert-butyl)phenyl group, and a 4-(tert-butyl)phenyl group. The molecule is labeled 实施例 6a.	10
 Chemical structure of Example 7, a complex molecule featuring a central amide linkage connecting a long chain of amide and ester groups to a substituted benzimidazole ring system. The structure includes a 4-(tert-butyl)phenyl group, a 4-(tert-butyl)phenyl group, and a 4-(tert-butyl)phenyl group. The molecule is labeled 实施例 7.	20
	30
	40

【 0 2 6 4 】

【表 1 - 6】



实施例 7a



实施例 8

【 0 2 6 5】

10

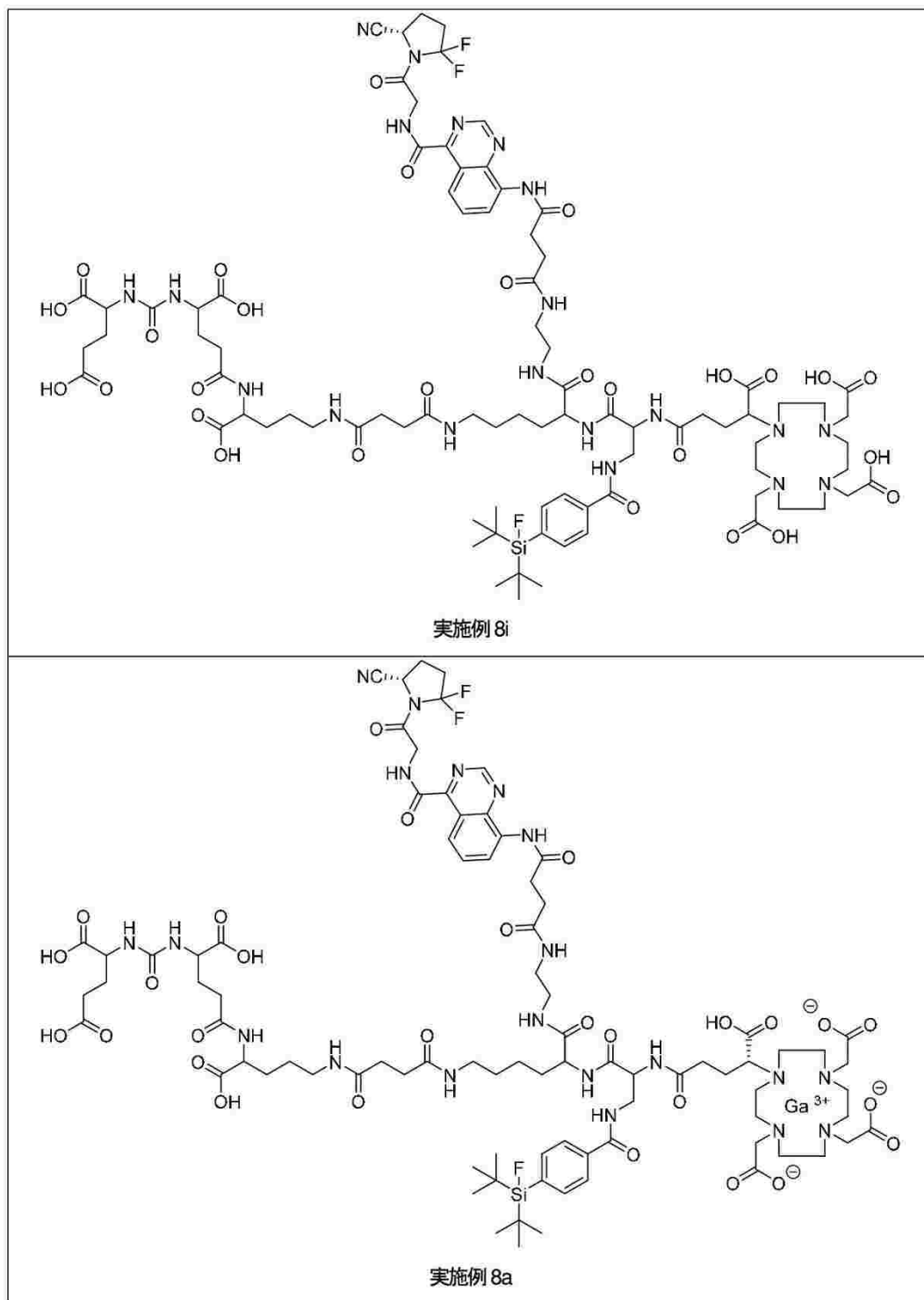
20

30

40

50

【表 1 - 7】



10

20

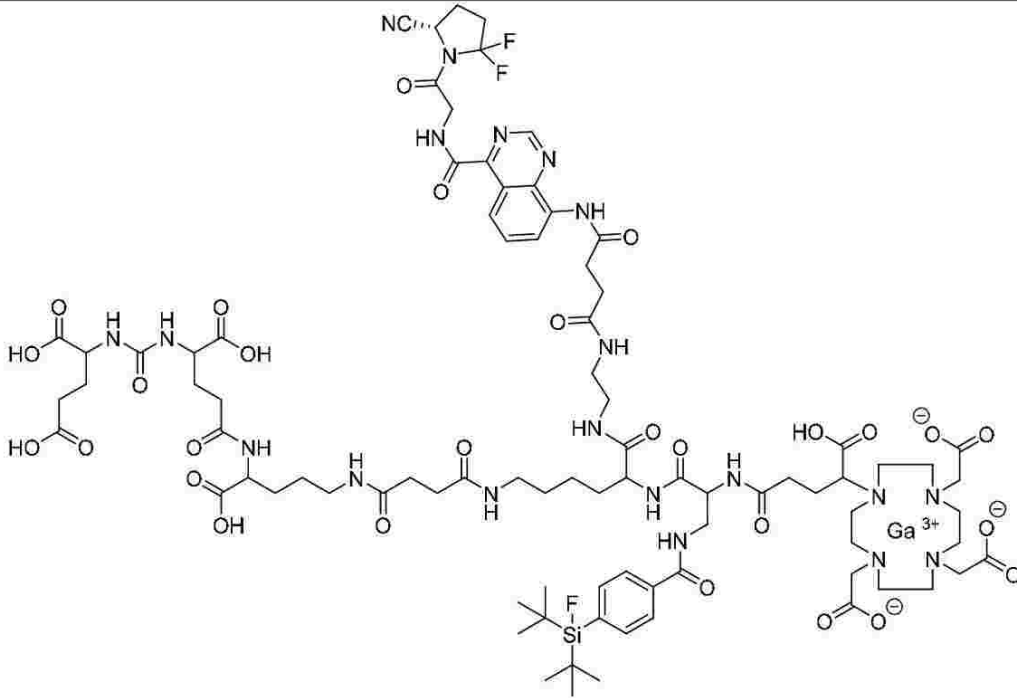
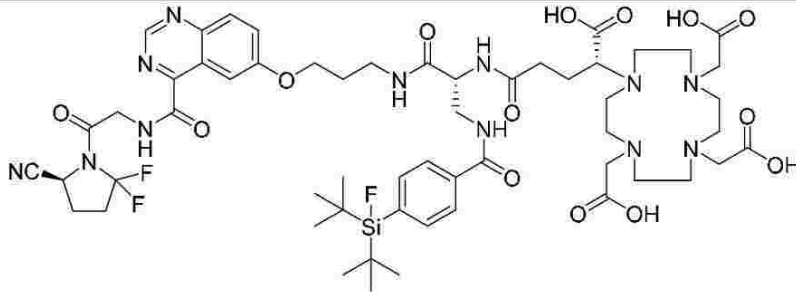
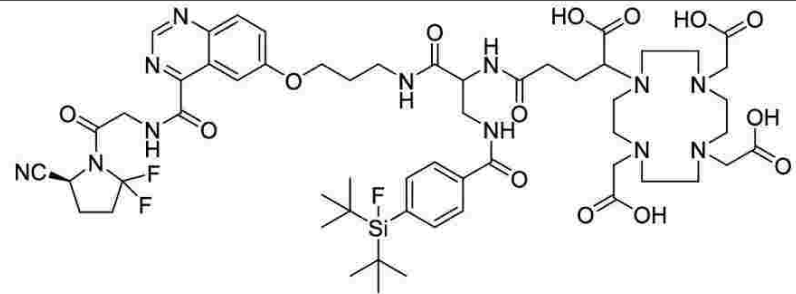
30

40

【 0 2 6 6 】

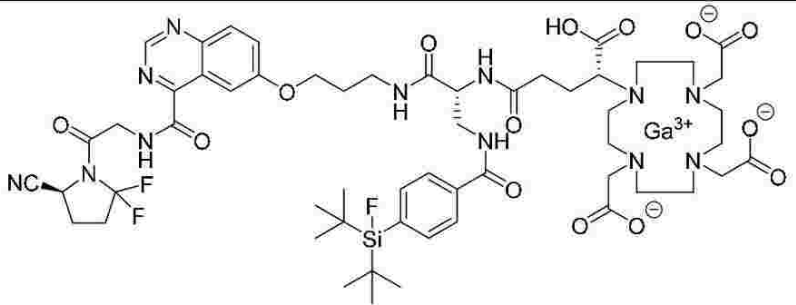
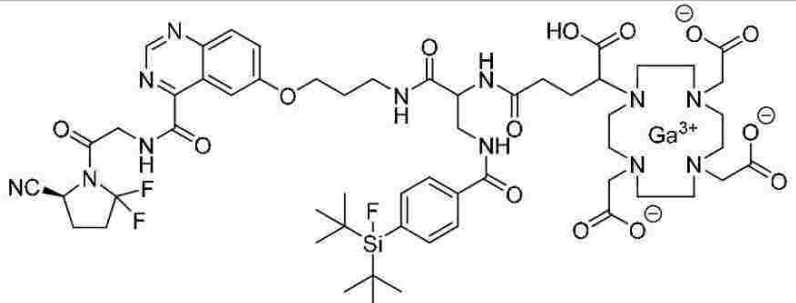
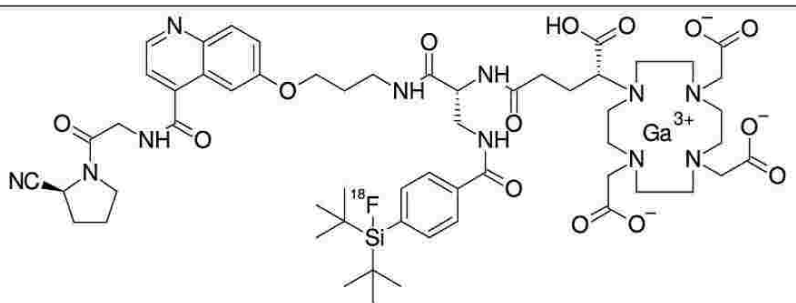
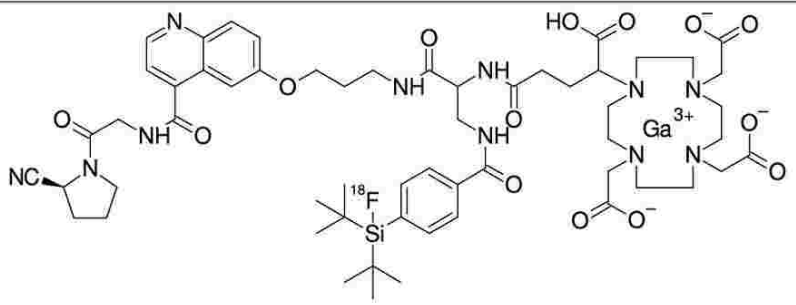
50

【表 1 - 8】

 Chemical structure of compound 8ai, featuring a quinoxaline core, a fluorinated pyrrolidine, a tert-butyl dimethylsilyl group, and a gallium complexed with a macrocyclic ligand. 实施例 8ai	10
 Chemical structure of compound 9, featuring a quinoxaline core, a fluorinated pyrrolidine, a tert-butyl dimethylsilyl group, and a gallium complexed with a macrocyclic ligand. 实施例 9	30
 Chemical structure of compound 9a, featuring a quinoxaline core, a fluorinated pyrrolidine, a tert-butyl dimethylsilyl group, and a gallium complexed with a macrocyclic ligand. 实施例 9a	40

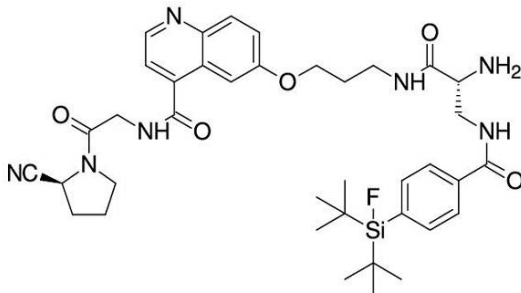
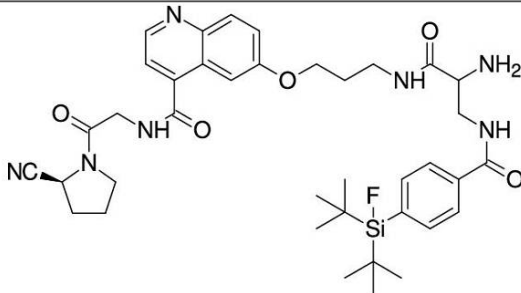
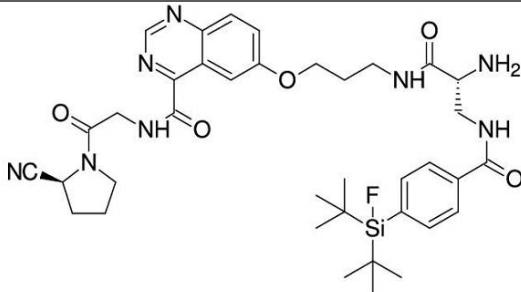
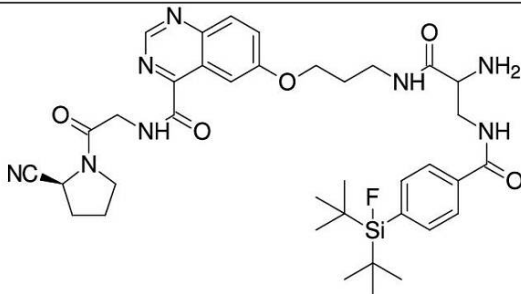
【 0 2 6 7 】

【表 1 - 9】

 实施例 10	10
 实施例 10a	20
 实施例 11	30
 实施例 11a	40

【 0 2 6 8】

【表 1 - 1 0】

 実施例 12	10
 実施例 12a	20
 実施例 13	30
 実施例 13a	40

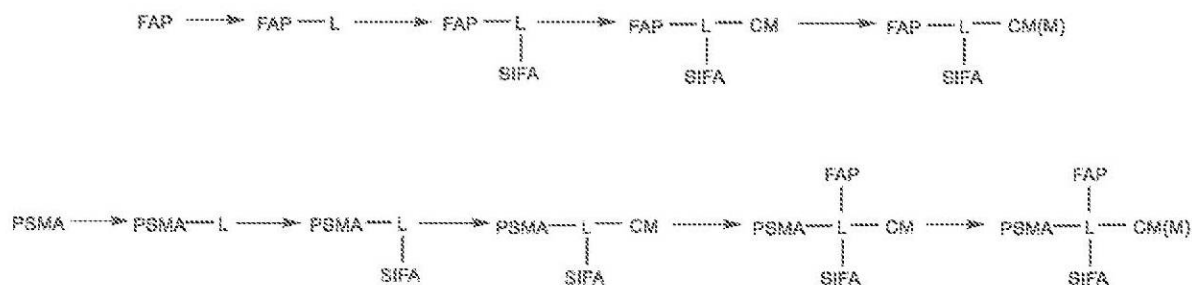
【 0 2 6 9 】

一般的方法

本発明のある特定のコンジュゲートは、下記の一般的スキームに従って調製されてもよく、ここで、F A P は、F A P 結合部分を含み、P S M A は、P S M A 結合部分を含み、L は、リンカー部分を表し、S I F A は、S I F A 含有部分を表し、C M は、キレート部分を含み、C M (M) は、キレート化された金属カチオンを有するキレート部分を含む。

【 0 2 7 0 】

【化 3 6】



10

【0271】

材料および方法

調製経路が含まれない場合、関連する中間体は市販されている。別段の記述がない限り、商用グレードの試薬をさらに精製することなく利用した。化合物の純度はHPLCによって決定し、別段の記述がない限り、すべての最終標的化合物が、95%超の純度を有した。プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは、400 MHzで動作するVarian 400分光計において指定された重水素化溶媒中で記録した。質量スペクトルは、Shimadzu LCMS 2020をNシリーズDUIS (ESI) システムとともに使用することによって、ポジティブ・ネガティブ切り替えを使用して決定した。HPLCスペクトルは、Agilent 1200シリーズを使用することによって決定した。

20

【0272】

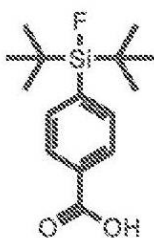
室温は、20から25℃を含む。

フッ化ケイ素アクセプター試薬 (SIFA-BA) の合成

本明細書で使用されたフッ化ケイ素アクセプター試薬は、4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル)安息香酸 (SIFA-BA) であった：

【0273】

【化 3 7】



30

【0274】

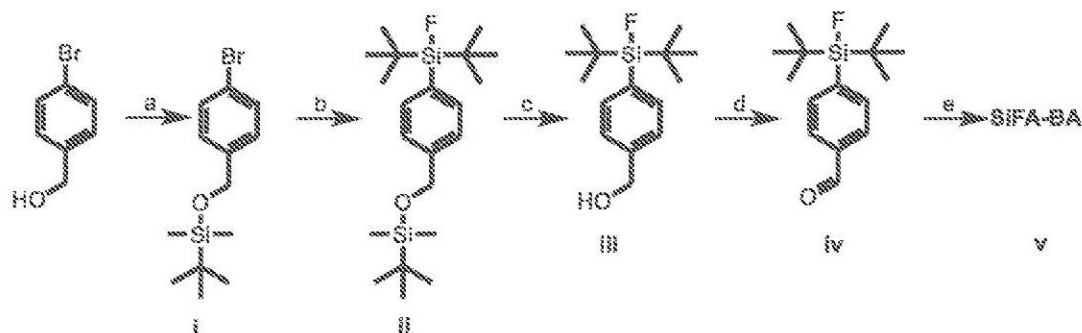
SIFA-BAは、下記のスキームに描写されるとおり、既に公開された手順 (L. Iovkovaら、Chem. Eur. J. 2009年、15、2140~2147) に従って合成した。すべての反応は、乾燥させた反応容器においてアルゴン下で真空ガスマニホールドを使用して行った。

40

【0275】

50

【化 3 8】



10

【 0 2 7 6 】

S i F A - B A の合成：a) T B D M S C l、イミダゾール (DMF) ; b) t B u L i、ジ-tert-ブチルジフルオロシラン (THF) ; c) H C l (MeOH) ; d) クロクロム酸ピリジニウム (DCM) ; e) K M n O₄ (DCM、tert-ブタノール、NaH₂PO₄緩衝液)。

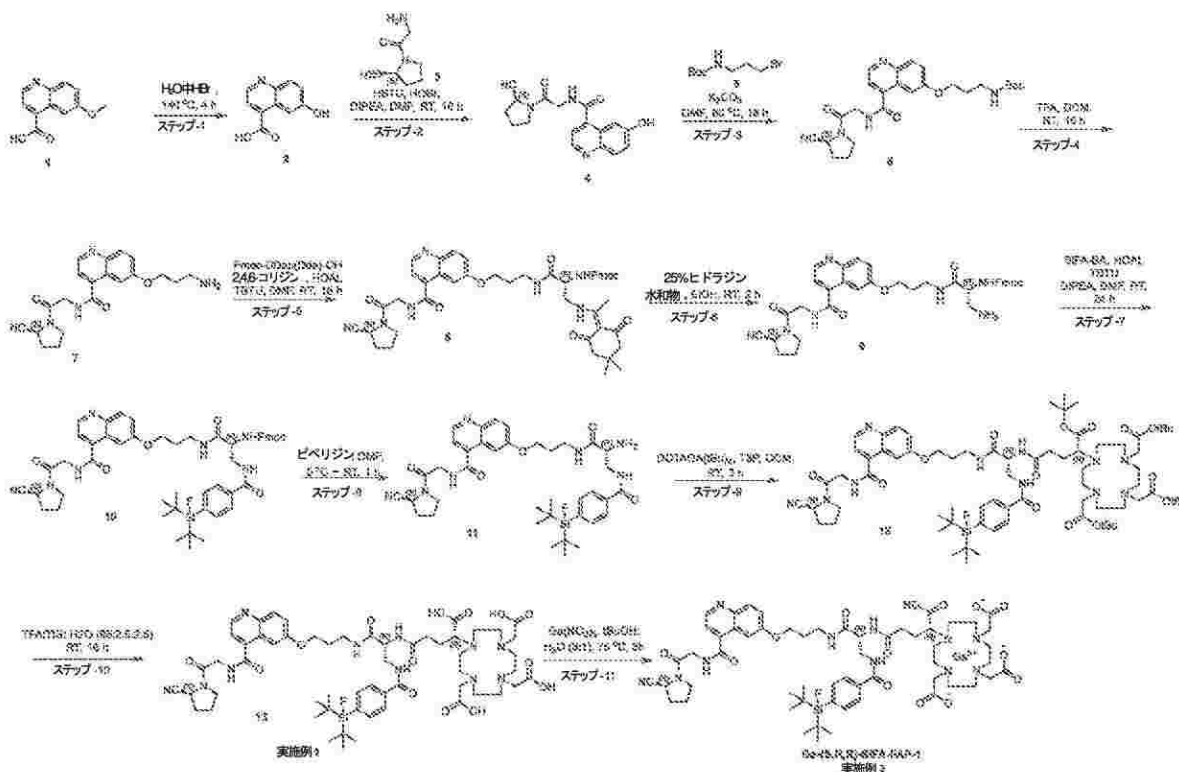
【 0 2 7 7 】

実施例 1 および実施例 2 のコンジュゲートの合成

表 1 に詳細に示された実施例 1 および実施例 2 の本発明のコンジュゲートを得るための例示的な合成手順が下記のスキームに示されている。

【 0 2 7 8 】

【化 3 9】



30

40

【 0 2 7 9 】

中間体の合成

調製 1

6-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸(2)

封管中の 6-メトキシキノリン-4-カルボン酸 (5 g、0.0246 mol; BLD)

50

—pharma) および HBr 溶液 (水中 48%、75 ml) を、激しく攪拌しながら 140 °C に 4 時間加熱した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析によってモニタリングした。完了後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (20 ml) に溶解し、得られた溶液を 4 N 水酸化ナトリウム (NaOH) 水溶液を使用して塩基性化した (pH = 7.5)。形成された沈殿物を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をメタノール (20 ml × 3 およびジエチルエーテル (20 ml)) で摩砕した。得られたスラリーをアセトニトリル (20 ml) および水 (60 ml) に溶解した。得られた混合物を凍結乾燥して、表題化合物を明褐色固体として得た (収量: 4.0 g、86%)。表題化合物を LC-MS および ¹H NMR 分析によって特徴付けた。LC-MS、C₁₀H₇NO₃ 計算値 189.04; 観測値 190.25 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H)。

10

【0280】

調製 2

(S) - N - (2 - (2 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 6 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボキサミド (4)

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.5 ml、0.0198 mol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (4.0 g、0.0264 mol; Spectrochem) 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 (6.0 g、0.0158 mol; Spectrochem) を、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (DMF、50 ml) 中の調製 1 の表題化合物 (2.5 g、0.0132 mol) および (S) - 1 - グリシルピロリジン - 2 - カルボニトリル (3.0 g、0.0198 mol、BLD-pharma) の攪拌溶液に窒素下で添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析によってモニタリングした。反応の完了後、水 (30 ml) を添加し、得られた混合物を酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をジクロロメタン中 5% メタノールを使用してシリカゲル (230 ~ 400 シリカ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色固体として得た (収量: 1.9 g、45%)。表題化合物を LC-MS 分析によって特徴付けた。LC-MS、C₁₇H₁₆N₄O₃ 計算値 324.12; 観測値 325.30 [M+H]⁺。

20

30

【0281】

調製 3

tert - ブチル - (S) - (3 - ((4 - ((2 - (2 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) カルバモイル) キノリン - 6 - イル) オキシ) プロピル) カルバメート (6)

tert - ブチル (3 - ブロモプロピル) カルバメート (0.87 g、0.0037 mol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF、10 ml) 中の調製 2 の表題化合物 (1 g、0.0031 mol) および炭酸カリウム (0.51 g、0.0037 mol) の溶液に窒素下で少しずつ添加した。得られた混合物を 60 °C で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC 分析によってモニタリングした。完了後、反応混合物を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、明褐色の粗化合物を得た。粗化合物をジクロロメタン中 0 ~ 5% メタノールで溶出してシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) によって精製して、表題化合物を黄色固体として得た (収量: 0.75 g、50%)。表題化合物を LC-MS および ¹H NMR 分析によって特徴付けた。LC-MS、C₂₅H₃₁N₅O₅ 計算値 481.23; 観測値 482.40 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.30 (bs, 1H), 5.17 (bs, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.31-4

40

50

.27 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.73 (bs, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.38-3.37 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 4H), 2.05 (bs, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0282】

調製4

(S)-6-(3-アミノプロポキシ)-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(7)

トリフルオロ酢酸(0.25 mL、0.0032 mol)を、ジクロロメタン(7.5 mL)中の調製3の表題化合物(0.75 g、0.0016 mol)の溶液に窒素下で添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー(TLC)分析によってモニタリングした。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を新たなジクロロメタンと共蒸留した(3回)。最後に、得られた残渣をまずジエチルエーテル(10 mL)で、次いでn-ペンタン(10 mL)で摩砕し、次いで、真空下で乾燥させて、表題化合物を明褐色固体として定量的収率で得た。粗表題化合物をさらに精製することなく使用した。表題化合物をLC-MSおよび¹H NMR分析によって特徴付けた。LC-MS、C₂₀H₂₃N₅O₃計算値381.18; 観測値382.35 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 9.09 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 4H), 7.56-7.49 (m, 2H), 4.82 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.74 (bs, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.04-3.03 (m, 2H), 2.23-2.09 (m, 5H)。

【0283】

調製5

(9H-フルオレン-9-イル)メチル((R)-1-(3-(4-(2-(S)-2-シアノピロリジン-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)プロピル)アミノ)-3-(1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(8)

2,4,6-コリジン(1.65 mL、12.30 mmol)、1-ヒドロキシー7-アザベンゾトリアゾール(0.51 g、3.674 mmol)および2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート(1.18 g、3.674 mmol)を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(DMF、14 mL)中の調製4の表題化合物(0.7 g、1.84 mmol)およびN-アルファ-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-N-ベーター[(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン)エチル]-D-2,3-ジアミノプロピオン酸(0.99 g、2.02 mmol、ACT-China)の攪拌溶液に窒素下で添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応の完了後、水(30 mL)を添加し、得られた混合物を酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗表題化合物をジクロロメタン中5%メタノールを使用してシリカゲル(230~400シリカ)カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を灰白色固体として得た(収量: 0.90 g、51%)。表題化合物をLC-MS分析によって特徴付けた。LC-MS、C₄₈H₅₁N₇O₈計算値853.38; 観測値854.50 [M+H]⁺。

【0284】

調製6

(9H-フルオレン-9-イル)メチル-(R)-3-アミノ-1-(3-(4-(2-(S)-2-シアノピロリジン-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)プロピル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(9)

ヒドラジン水和物(25%、1.3 mL)を、エタノール(25 mL)中の調製5の表題化合物(2.6 g、0.0027 mol)の攪拌溶液に添加し、得られた混合物を室温

10

20

30

40

50

で2時間攪拌した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー（TLC）分析によってモニタリングした。反応の完了後、水（20ml）を添加し、得られた混合物をジクロロメタン（100ml×3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗表題化合物をジクロロメタン中10%メタノールを使用してシリカゲル（230～400シリカ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（収量：1.50g、78%）。表題化合物をLC-MSおよび¹H NMR分析によって特徴付けた。LC-MS、C₃₈H₃₉N₇O₆計算値689.30；観測値690.45 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.03 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.97 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.89-7.88 (m, 3H), 7.68 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.32 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 8H), 3.72 (bs, 4H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 3H)。

10

【0285】

調製7

(9H-フルオレン-9-イル)メチル-((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-シアノピロリジン-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)プロピル)アミノ)-3-(4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル)ベンズアミド)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(10)

N, N-ジイソプロピルエチルアミン（1.8ml、9.79mmol）、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（0.44g、3.27mmol）および2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート（1.0g、3.27mmol）を、乾燥N, N-ジメチルホルムアミド（DMF、15ml）中の調製6の表題化合物（1.5g、2.18mmol）および4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル)安息香酸（0.92g、3.27mmol）の攪拌溶液に窒素下で添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、反応の進行を薄層クロマトグラフィー（TLC）分析によってモニタリングした。反応の完了後、水（100ml）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（300ml×2）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗表題化合物をジクロロメタン中1～10%メタノールを使用してシリカゲル（230～400シリカ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（収量：1.2g、60%）。表題化合物をLC-MS分析によって特徴付けた。LC-MS、C₅₃H₆₀FN₇O₇S計算値953.43；観測値954.65 [M+H]⁺。

20

30

【0286】

調製8

6-(3-((R)-2-アミノ-3-(4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル)ベンズアミド)プロパンアミド)プロポキシ)-N-(2-((S)-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(11)(実施例12)

N, N-ジメチルホルムアミド（DMF、1ml）中のピペリジン（0.15ml、1.51mmol）の溶液を、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF、12ml）中の調製7の表題化合物（1.2g、1.26mmol）の攪拌溶液に滴下添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、反応をTLC分析によってモニタリングした。反応の完了後、水（100ml）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（70ml×3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗表題化合物をジクロロメタン中5～12%メタノールを使用してシリカゲル（230～400シリカ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（収量：0.90g、98%）。表題化合物をLC-MSおよび¹H NMR分析によって特徴付けた。LC-MS、C₃₈H₅₀FN₇O₅Si計算値731.36；観測値：732.45 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (t, J= 6.0 Hz, 1H)

40

50

, 8.81-8.77 (m, 2H), 8.26 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 3H), 7.87 (bs, 1H), 7.67 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.01 (bs, 2H), 4.84 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.25-4.16 (m, 4H), 3.74 (bs, 1H), 3.57-3.37 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.50 (s, 8H), 2.30-1.94 (m, 6H), 1.30-1.14 (m, 1H), 1.08 (s, 18 H)。

【0287】

調製9

トリ-tert-ブチル2, 2', 2''-(10-((R)-1-(tert-ブトキシ)-5-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-シアノピロリジン-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) プロピル) アミノ)-3-(4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル) ベンズアミド)-1-オキソプロパン-2-イル) アミノ)-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) トリアセテート (12)

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.70 ml、3.69 mmol) を、ジクロロメタン (18 ml) 中の調製8の表題化合物 (0.90 g、1.23 mmol) および5-(tert-ブトキシ)-5-オキソ-4-(4, 7, 10-トリス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1-イル) ペンタン酸 (0.86 g、1.23 mmol、Argonix Reagents & Intermediates) の攪拌溶液に窒素下で添加した。これに続いて、1-プロパンホスホン酸無水物溶液 (酢酸エチル中50%、1.2 ml、3.69 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、反応をTLC分析によってモニタリングした。反応の完了後、水 (50 ml) を添加し、得られた混合物をジクロロメタン (100 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗表題化合物をジクロロメタン中5~14% メタノールを使用してシリカゲル (230~400 シリカ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を灰白色固体として得た (収量: 1.0 g、57%)。生成物 (12) をさらに特徴付けることなく次のステップに進めた。

【0288】

実施例1および2のコンジュゲートの合成

調製10-実施例1の化合物

2, 2', 2''-(10-((R)-1-カルボキシ-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-シアノピロリジン-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) プロピル) アミノ)-3-(4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル) ベンズアミド)-1-オキソプロパン-2-イル) アミノ)-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 (13)

トリフルオロ酢酸: トリイソプロピルシラン: 水 (95: 2.5: 2.5、15 ml) 中の調製9の表題化合物 (1.0 g、0.71 mmol) の溶液を室温で16時間窒素下で攪拌した。反応の進行をLC-MS分析によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘性液体残渣を得た。残渣をメチルtert-ブチルエーテル (10 ml × 3回) に続いて、n-ペンタン (10 ml) で摩砕して、固体を生成した。固体を真空下で乾燥させて、粗表題化合物を灰白色固体として得た (収量: 0.83 g、99%)。粗表題化合物 (70 mg) を逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (移動相A: 水中0.1%ギ酸; および移動相B: アセトニトリル-カラム: Inertsil ODS3V 250 × 20 mm、5.0 μm) によって精製して、表題化合物20 mgを淡黄色固体として生成した。LC-MS、C₅₇H₈₀FN₁₁O₁₄Si計算値1189.56; 観測値1188.35 [M-H]⁻。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.80 (bs, 4H), 9.03 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47-8.33 (m, 2H), 8.

14 (bs, 1H), 7.96-7.85 (m, 4H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.44 (bs, 2H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.72 (bs, 1H), 3.53-3.40 (m, 10H), 3.10-2.80 (m, 13H), 2.33-1.71 (m, 14H), 1.02 (s, 18H). 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) : 10.361分、98.46%、(カラム: Inertsil ODS 3V-C18 4.6×250mm、5μm、移動相A: 水中0.1%ギ酸; 移動相B: アセトニトリル)。

【0289】

調製11-実施例2の化合物

2-(16-((R)-1-カルボキシ-4-((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-シアノピロリジン-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)プロピル)アミノ)-3-(4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル)ベンズアミド)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-4-オキソブチル)-3,6-ジオキソ-4,5-ジオキサ-1,8,11,16-テトラアザビシクロ[6.5.5]オクタデカン-11-イル)酢酸ガリウム(I)(14, Ga-(S, R, R)-SiFA-FAP-1)

硝酸ガリウム(III)(0.236g、0.925mmol)を、tert-ブタノール:水(3:1、20ml)中の調製10の表題化合物(0.55g、0.462mmol)の攪拌溶液に窒素下で添加し、得られた混合物を75℃で3時間加熱した。反応の進行をLC-MS分析によってモニタリングした。完了後、反応物を室温に冷却し、水(20ml)を添加した。得られた混合物をマイクロフィルターを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメチルtert-ブチルエーテル(5×3ml)およびジエチルエーテル(10ml)で摩砕して、粘着性固体を生成し、これを真空下で乾燥させて、粗表題化合物を淡黄色固体として得た。粗表題化合物を逆相HPLC(移動相A: 水中0.1%ギ酸; および移動相B: アセトニトリル-カラム: Inertsil ODS 3V 250×20mm、5μm)によって精製して、表題化合物を灰白色固体として生成した(収量: 78mg、13.4%)。LC-MS、C₅₇H₇₇FGaN₁₁O₁₄Si計算値1255.47; 観測値1254.40[M-H]⁻。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 9.03 (bs, 1H), 8.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.12 (bs, 2H), 7.97-7.85 (m, 4H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 4.84 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.75 (bs, 1H), 3.56-3.41 (m, 14H), 3.20-2.70 (m, 16H), 2.17 (bs, 1H), 2.07 (bs, 1H), 1.95 (bs, 2H), 1.07 (s, 18H)。

【0290】

実施例3および実施例4のコンジュゲートの合成

表1に詳細に示された実施例3および実施例4のコンジュゲートを得るための例示的な合成手順が下記のスキームに示されている。

【0291】

10

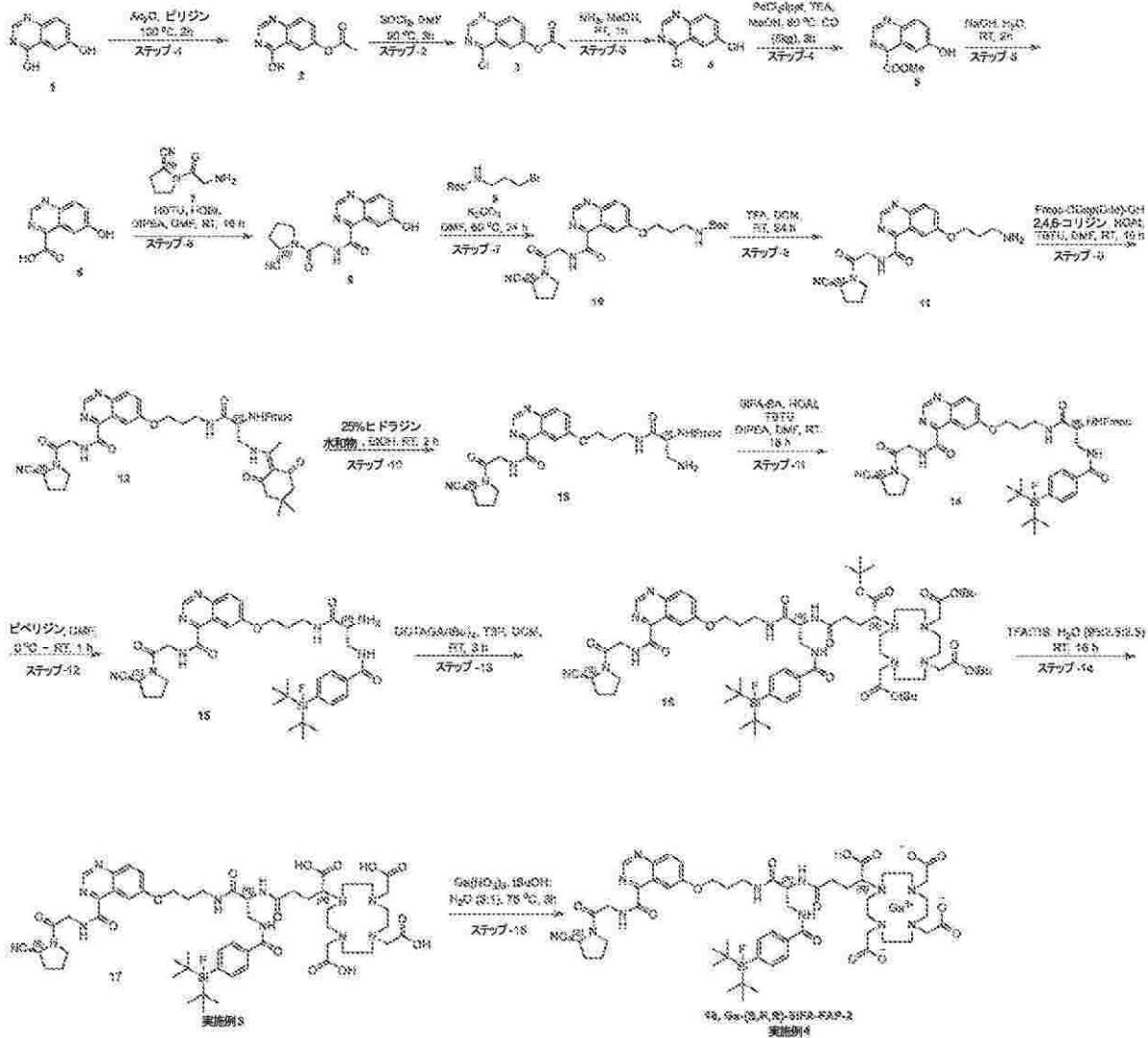
20

30

40

50

【化 40】



10

20

30

【0292】

中間体の合成

調製 1

4-ヒドロキシキナゾリン-6-イルアセテート (2)

キナゾリン-4, 6-ジオール (5 g、30.86 mmol; Combi-block s)、無水酢酸 (46.6 mL、49.38 mmol; Spectrochem) およびピリジン (8 mL; Spectrochem) の混合物を 100 °C で 2 時間窒素下で加熱した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析 (ジクロロメタン中 5 % メタノール) によってモニタリングした。完了後、反応物を室温に冷却し、反応混合物を砕いた氷 (50 mL) に注いだ。これにより、淡黄色の沈殿が生じた。固体を濾取し、新たな氷冷水 (200 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の化合物を淡黄色固体として得た。表題化合物を LC-MS および ¹H NMR 分析によって特徴付けた。収量: 6.3 g (100%)。LC-MS C₁₀H₈N₂O₃ 計算値 204.05; 観測値 205.25 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.74 (bs, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。

40

【0293】

調製 2

4-クロロキナゾリン-6-イルアセテート (3)

50

4-ヒドロキシキナゾリン-6-イルアセテート (6.3 g、30.86 mmol) および塩化チオニル (43.05 g、26.25 mL、361.8 mmol; Spectrochem) の混合物に、触媒量の乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (DMF、0.3 mL) を窒素下で添加した。得られた混合物を 90 °C で 3 時間加熱した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析 (ジクロロメタン中 5 % メタノール) によってモニタリングした。完了後、反応物を室温に冷却し、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (50 mL) と共沸させ、真空下で乾燥させて、所望の化合物を淡黄色固体として得た。表題化合物を LC-MS および ^1H NMR 分析によって特徴付けた。収量: 6.8 g (100%)。LC-MS、 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ 計算値 222.02; 観測値 223.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.08 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。

10

【0294】

調製 3

4-クロロキナゾリン-6-オール (4)

4-クロロキナゾリン-6-イルアセテート (19 g、85.30 mmol) およびアンモニア (メタノール中 7 N; 400 mL; Hychem Laboratories) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析 (ジクロロメタン中 5 % メタノール) によってモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (10 mL) で摩砕し、真空下で乾燥させて、所望の化合物を暗褐色固体として得た。これをさらに精製することなく次のステップに持ち込んだ。表題化合物を LC-MS 分析によって特徴付けた。収量: 13.3 g (86.6%)。LC-MS $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$ 計算値 180.01; 観測値: 181.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0295】

調製 4

メチル 6-ヒドロキシキナゾリン-4-カルボキシレート (5)

乾燥メタノール (200 mL) 中の 4-クロロキナゾリン-6-オール (13.3 g、73.6 mmol)、トリエチルアミン (30.6 mL、220.9 mmol; Spectrochem) の攪拌溶液を室温で 20 分間窒素でパージした。これに、 PdCl_2dppf (5.3 g、7.36 mmol; Chempure) を添加し、得られた混合物を 60 °C で CO 圧力 (5 kg) 下で加熱した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析 (ジクロロメタン中 5 % メタノール) によってモニタリングした。完了後、反応混合物を室温に冷却し、セライト床を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗製物を n-ヘキサン中 10 ~ 50 % 酢酸エチルを使用してシリカゲル (100 ~ 200) カラムクロマトグラフィーに供して、所望の化合物を淡黄色固体として得た。表題化合物を LC-MS および ^1H NMR 分析によって特徴付けた。収量: 8.6 g (57.3%)。LC-MS $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ 計算値 204.05; 観測値 205.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.76 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

30

【0296】

40

調製 5

6-ヒドロキシキナゾリン-4-カルボン酸 (6)

テトラヒドロフラン: メタノール: 水 (6:1:0.5; 75 mL) 中のメチル 6-ヒドロキシキナゾリン-4-カルボキシレート (8.6 g、42.1 mmol) の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (4.2 g、105.3 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を TLC 分析 (ジクロロメタン中 5 % メタノール) によってモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で 3 分の 1 の体積に濃縮した。濃塩酸 (HCl) を使用して、溶液の pH を 7 に調整した。最初に形成された固体を濾過によって除去し、濾液を濃 HCl を使用して pH = 1 にさらに酸性化した。形成された黄色固体を濾取し、新たな水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の化合物を淡黄色固体として得た。表

50

題化合物を LC-MS および ^1H NMR 分析によって特徴付けた。収量：5.3 g (6.6%)。LC-MS $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ 計算値 190.04；観測値 191.20 [M+H]⁺。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 14.12 (bs, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J=9.6 Hz, 1H)。【0297】

調製 6

(S)-N-(2-(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-6-ヒドロキシキナゾリン-4-カルボキサミド (8)

乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (DMF、70 mL) 中の HBTU (9.09 g、24.0 mmol; Spectrochem) の攪拌溶液に、6-ヒドロキシキナゾリン-4-カルボン酸 (3.8 g、20.0 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt、6.1 g、40.0 mmol; Spectrochem) およびジイソプロピルエチルアミン (8.9 mL、50.0 mmol; Spectrochem) を添加した。これに続いて、(S)-1-グリシルピロリジン-2-カルボニトリル (4.8 g、30.0 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析 (ジクロロメタン中 10% メタノール) によってモニタリングした。反応の完了後、水 (100 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗化合物をジクロロメタン中 5~10% メタノールを使用してシリカゲル (230~400) カラムクロマトグラフィーに供して、所望の化合物を淡黄色固体として得た。表題化合物を LC-MS 分析によって特徴付けた。収量：3.2 g (49.0%)。LC-MS $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$ 計算値 325.12；観測値 326.05 [M+H]⁺。

【0298】

調製 7

tert-ブチル (S)-(3-((4-((2-(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キナゾリン-6-イル)オキシ)プロピル)カルバメート (10)

窒素下の乾燥 DMF (32 mL) 中の (S)-N-(2-(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-6-ヒドロキシキナゾリン-4-カルボキサミド (3.2 g、9.8 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.6 g、11.81 mmol; Spectrochem) および tert-ブチル (3-ブromoプロピル) カルバメート (2.8 g、11.81 mmol; BLD-pharma) を添加した。得られた混合物を 60 °C で 24 時間攪拌した。反応の進行を TLC 分析 (ジクロロメタン中 10% メタノール) によってモニタリングした。完了後、反応物を室温に冷却し、水 (100 mL) を添加した。得られた混合物を酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。粗化合物をジクロロメタン中 5~6% メタノールを使用してフラッシュシリカゲル (230~400) カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を淡黄色固体として得た。所望の化合物を LC-MS および ^1H NMR 分析によって特徴付けた。収量：3.4 g (72.0%)。LC-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5$ 計算値 482.23；観測値 481.15 [M-H]⁻。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.30-9.28 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.25 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.74 (bs, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.14 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.19-2.07 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.37 (s, 9 H)。

【0299】

調製 8

(S)-6-(3-アミノプロポキシ)-N-(2-(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キナゾリン-4-カルボキサミド (11)

10

20

30

40

50

不活性雰囲気下のジクロロメタン (DCM、34 mL) 中の tert-ブチル (S) - (3 - ((4 - ((2 - (2 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) キナゾリン - 6 - イル) オキシ) プロピル) カルバメート (3.4 g、7.0 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (trifluoroacetic acid) (2.1 mL、28.2 mmol; Spectrochem) を添加した。得られた混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析 (ジクロロメタン中 15% メタノール) によってモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を新たなジクロロメタン (20 mL × 3) と共蒸留した。最後に、残渣をジエチルエーテル (20 mL) で摩砕し、真空下で乾燥させて、所望の化合物を明褐色固体として定量的収率で得た。粗化合物をさらに精製することなく次のステップに持ち込んだ。所望の化合物を LC-MS 分析によって特徴付けた。LC-MS $C_{19}H_{22}N_6O_3$ 計算値 382.18; 観測値 383.35 $[M+H]^+$ 。

10

【0300】

調製 9

(9H-フルオレン-9-イル) メチル ((R) - 1 - ((3 - ((4 - ((2 - ((S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) キナゾリン - 6 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 3 - ((1 - (4, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソシクロヘキシリデン) エチル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (12)

乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (DMF、20 mL) 中の (S) - 6 - (3-アミノプロポキシ) - N - (2 - (2 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キナゾリン - 4 - カルボキサミド (1.8 g、4.71 mmol) および Fmoc - (n-ベータ-1 - (4, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン) エチル) - L-アルファ, ベータ-ジアミノプロピオン酸 (2.5 g、5.1 mmol; Argonix Reagents & Intermediates) の攪拌溶液に、2, 4, 6-コリジン (4.2 mL、31.4 mmol; Spectrochem)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt、1.2 g、9.4 mmol; Spectrochem) および 2 - (1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) - 1, 1, 3, 3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート (TBTU、3.0 g、9.4 mmol; Spectrochem) を窒素下で添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析 (ジクロロメタン中 15% メタノール) によってモニタリングした。反応の完了後、氷冷水 (100 mL) を添加し、得られた混合物を酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をジクロロメタン中 5~10% メタノールを使用してシリカゲル (230~400 シリカ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た。所望の化合物を LC-MS および ^1H NMR 分析によって特徴付けた。収量: 1.3 g (30%)。LC-MS $C_{47}H_{50}N_8O_8$ 計算値 854.38; 観測値 855.65 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 13.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.55-8.46 (m, 2H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.81 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.28-4.18 (m, 8H), 3.71 (bs, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.37 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.22-1.98 (m, 11H), 1.09 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 0.91 (s, 6H)。

20

30

40

【0301】

調製 10

(9H-フルオレン-9-イル) メチル ((R) - 3-アミノ-1 - ((3 - ((4 - ((2 - ((S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) キナゾリン - 6 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (13)

エタノール (6 mL) 中の (9H-フルオレン-9-イル) メチル ((R) - 1 - ((

50

3-((4-((2-((S)-2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キナゾリン-6-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-3-((1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(0.62g、0.65mmol)の攪拌溶液に、ヒドラジン水和物(25%、0.3mL; Spectrochem)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー(TLC)分析(ジクロロメタン中15%メタノール)によってモニタリングした。反応の完了後、水(30mL)を添加し、得られた混合物をジクロロメタン(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をジクロロメタン中5~10%メタノールを使用してシリカゲル(100~200シリカ)カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た。所望の化合物をLC-MSおよび¹H NMR分析によって特徴付けた。収量:0.42g(100%)。LC-MS C₃₇H₃₈N₈O₆ 計算値690.29; 観測値691.50 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz,): δ 9.29-9.27 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 4H), 4.82 (bs, 1H), 4.27-4.17 (m, 8H), 3.72 (bs, 1H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 4H), 3.02 (bs, 1H), 2.17-1.91 (m, 6H), 1.09 (t, J=6.0 Hz, 2H)。

【0302】

調製11

(9H-フルオレン-9-イル)メチル((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キナゾリン-6-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-3-((4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル)ベンズアミド)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(14)(実施例13)

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(DMF、5mL)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル((R)-3-アミノ-1-((3-((4-((2-((S)-2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キナゾリン-6-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(0.42g、0.61mmol)および4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル)安息香酸(SiFA-BA、0.25g、0.89mmol)の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.72mL、4.0mmol; Spectrochem)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(0.122g、0.9mmol; Spectrochem)および2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート(TBTU、0.28g、0.9mmol; Spectrochem)を窒素下で添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLC分析(ジクロロメタン中10%メタノール)によってモニタリングした。反応の完了後、水(30mL)を添加し、得られた混合物を酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をジクロロメタン中1~10%メタノールを使用してシリカゲル(230~400シリカ)カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た。所望の化合物をLC-MS分析によって特徴付けた。収量:0.4g(70%)。LC-MS C₅₂H₅₉FN₈O₇Si 計算値954.43; 観測値955.65 [M+H]⁺。

【0303】

調製12

6-((3-((R)-2-アミノ-3-((4-(ジ-tert-ブチルフルオロシリル)ベンズアミド)プロパンアミド)プロボキシ)-N-(2-((S)-2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キナゾリン-4-カルボキサミド(15)

ジメチルホルムアミド(DMF、3mL)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル

((R) - 1 - ((3 - ((4 - ((2 - ((S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) キナゾリン - 6 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 3 - (4 - (ジ - t e r t - ブチルフルオロシリル) ベンズアミド) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (0 . 4 g 、 0 . 4 1 m m o l) の攪拌溶液に、N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 中のピペリジン (0 . 0 4 m L 、 0 . 5 0 m m o l ; S p e c t r o c h e m) の溶液を滴下添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー (T L C) 分析 (ジクロロメタン中 1 5 % メタノール) によってモニタリングした。反応の完了後、水 (5 0 m L) を添加し、得られた混合物を酢酸エチル (7 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をジクロロメタン中 5 ~ 1 2 % メタノールを使用してシリカゲル (2 3 0 ~ 4 0 0 シリカ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た。所望の化合物を L C - M S および ^1H NMR 分析によって特徴付けた。収量 : 0 . 2 2 g (7 3 %) 。 L C - M S $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{FN}_8\text{O}_5\text{Si}$ 計算値 7 3 2 . 3 6 ; 観測値 7 3 3 . 6 5 [M + H] $^+$ 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) : δ 9.31-9.26 (m , 2 H) , 8.84 (b s , 1 H) , 8.45 (s , 1 H) , 8.30 (s , 1 H) , 8.01 (d , J = 7.6 H z , 3 H) , 7.74-7.64 (m , 3 H) , 7.10 (b s , 3 H) , 4.82 (b s , 1 H) , 4.66 (b s , 1 H) , 4.25-4.13 (m , 4 H) , 3.73 (b s , 1 H) , 3.53-3.52 (m , 1 H) , 3.35-3.09 (m , 3 H) , 2.50-2.07 (m , 6 H) , 1.23 (s , 18 H) 。

【 0 3 0 4 】

調製 1 3

トリ - t e r t - ブチル 2 , 2 ' , 2 ' ' - (1 0 - ((R) - 1 - (t e r t - ブトキシ) - 5 - (((R) - 1 - ((3 - ((4 - ((2 - ((S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) キナゾリン - 6 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 3 - (4 - (ジ - t e r t - ブチルフルオロシリル) ベンズアミド) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 , 5 - ジオキソペンタン - 2 - イル) - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - トリイル) トリアセテート (1 6)

ジクロロメタン (4 m L) 中の 6 - (3 - ((R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (ジ - t e r t - ブチルフルオロシリル) ベンズアミド) プロパンアミド) プロポキシ) - N - (2 - ((S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キナゾリン - 4 - カルボキサミド (0 . 2 2 g 、 0 . 3 0 m m o l) および 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドセカン , 1 - (グルタル酸) - 4 , 7 , 1 0 - 三酢酸 (D O T A G A (t B u) 4 , 0 . 2 1 g 、 0 . 3 0 m m o l ; A r g o n i x R e a g e n t s & I n t e r m e d i a t e s) の攪拌溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A , 0 . 1 6 m L 、 0 . 9 0 m m o l ; S p e c t r o c h e m) を窒素下で添加した。これに続いて、1 - プロパンホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 5 0 % 、 0 . 2 8 m L 、 0 . 9 0 m m o l ; S p e c t r o c h e m) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応の進行を T L C 分析 (ジクロロメタン中 1 5 % メタノール) によってモニタリングした。反応の完了後、水 (3 0 m L) を添加し、得られた混合物をジクロロメタン (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をジクロロメタン中 1 0 ~ 1 5 % メタノールを使用してシリカゲル (2 3 0 ~ 4 0 0 シリカ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た。所望の化合物を L C - M S および ^1H NMR 分析によって特徴付けた。収量 : 0 . 2 9 g (6 9 . 0 %) 。 L C - M S $\text{C}_{72}\text{H}_{111}\text{FN}_{12}\text{O}_{14}\text{Si}$ 計算値 1 4 1 4 . 8 1 ; 観測値 1 4 1 3 . 8 5 [M - H] $^-$ 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) : δ 9.31-9.28 (m , 2 H) , 8.56-8.47 (m , 2 H) , 8.16 (b s , 1 H) , 8.09 (b s , 1 H) , 8.02-7.90 (m , 3 H) , 7.73-7.63 (m , 3 H) , 4.81 (b s , 1 H) , 4.47 (b s , 1 H) , 4.24-4.13 (m , 5 H) , 3.72 (b s , 1 H) , 3.54-3.52 (m , 2 H) , 3.30 (b s , 3 H) , 3 . 16 (d , J = 5.2 H z , 2 H) , 3.03-3.00 (m , 5 H) , 2.85-2.70 (m , 4 H) , 2.33-1.83 (m , 21 H) , 1.40 (s , 36 H) , 1.08 (s , 18 H) 。

【0305】

実施例3および4のコンジュゲートの合成

調製14－実施例3の化合物

2, 2', 2''－(10－((R)－1－カルボキシ－4－((R)－1－((3－(4－(2－(S)－2－シアノピロリジン－1－イル)－2－オキソエチル)カルバモイル)キナゾリン－6－イル)オキシ)プロピル)アミノ)－3－(4－(ジ－tert－ブチルフルオロシリル)ベンズアミド)－1－オキソプロパン－2－イル)アミノ)－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(17)

トリフルオロ酢酸(TFA)：トリイソプロピルシラン(TIS)：水(95：2.5：2.5、22 mL；Spectrochem)中のトリ－tert－ブチル2, 2', 2''－(10－((R)－1－(tert－ブトキシ)－5－((R)－1－((3－(4－(2－(S)－2－シアノピロリジン－1－イル)－2－オキソエチル)カルバモイル)キナゾリン－6－イル)オキシ)プロピル)アミノ)－3－(4－(ジ－tert－ブチルフルオロシリル)ベンズアミド)－1－オキソプロパン－2－イル)アミノ)－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)トリアセテート(0.29 g、0.20 mmol)の溶液を室温で36時間窒素下で攪拌した。反応の進行をLC－MS分析によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着性液体を得た。残渣をメチルtert－ブチルエーテル(20 mL×3)に続いて、n－ペンタン(10 mL)で摩砕することにより、固体の形成が生じた。固体を真空下で乾燥させて、所望の化合物を明褐色固体として得た。所望の化合物をLC－MS分析によって特徴付けた。収量：0.19 g(77.8%、粗製)。LC－MS C₅₆H₇₉FN₁₂O₁₄Si計算値1191.56；観測値1189.70[M－H][－]。

【0306】

調製15－実施例4の化合物

2－(16－((R)－1－カルボキシ－4－((R)－1－((3－(4－(2－(S)－2－シアノピロリジン－1－イル)－2－オキソエチル)カルバモイル)キナゾリン－6－イル)オキシ)プロピル)アミノ)－3－(4－(ジ－tert－ブチルフルオロシリル)ベンズアミド)－1－オキソプロパン－2－イル)アミノ)－4－オキソブチル)－3, 6－ジオキソ－4, 5－ジオキサ－1, 8, 11, 16－テトラアザビシクロ[6.5.5]オクタデカン－11－イル)酢酸ガリウム(I)(18、Ga－(S, R, R)－SiFA－FAP－2)

窒素下のtert－ブタノール：水(3：1、7.3 mL)中の2, 2', 2''－(10－((R)－1－カルボキシ－4－((R)－1－((3－(4－(2－(S)－2－シアノピロリジン－1－イル)－2－オキソエチル)カルバモイル)キナゾリン－6－イル)オキシ)プロピル)アミノ)－3－(4－(ジ－tert－ブチルフルオロシリル)ベンズアミド)－1－オキソプロパン－2－イル)アミノ)－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(粗製、0.19 g、0.16 mmol)の攪拌溶液に、硝酸ガリウム(III)(0.082 g、0.32 mmol；Sigma Aldrich)を添加し、得られた混合物を75℃で3時間加熱した。反応の進行をLC－MS分析によってモニタリングした。完了後、反応物を室温に冷却し、水(10 mL)を添加した。得られた混合物をマイクロフィルターを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメチルtert－ブチルエーテル(10 mL×3)およびジエチルエーテル(10 mL)で摩砕した。粘着性残渣を高真空下で乾燥させて、淡黄色固体を得た。粗化合物を逆相HPLC；移動相A：A：水中0.1%ギ酸および移動相B：アセトニトリル；カラム：Waters XBridge Prep C18 250×19 mm、5 μmによって精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た。収量：13 mg(6.5%)。LC－MS C₅₆H₇₆FGa₃N₁₂O₁₄Si計算値1256.46；観測値1257.80[M+H]⁺。¹H NMR

(400 MHz, DMSO): δ 9.33-9.27 (m, 2H), 8.61 (m, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.16 (bs, 2H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.75-7.65 (m, 3H), 4.84 (bs, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.25-4.17 (m, 4H), 3.73 (bs, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.30-2.70 (m, 23H), 2.18-1.83 (m, 11H), 1.02 (s, 18H); HPLC: 7.730分; 90.6%、カラム: XBridge C18 250×4.6、5 μ m、移動相 A: H₂O中0.1%ギ酸; 移動相 B: アセトニトリル。

【0307】

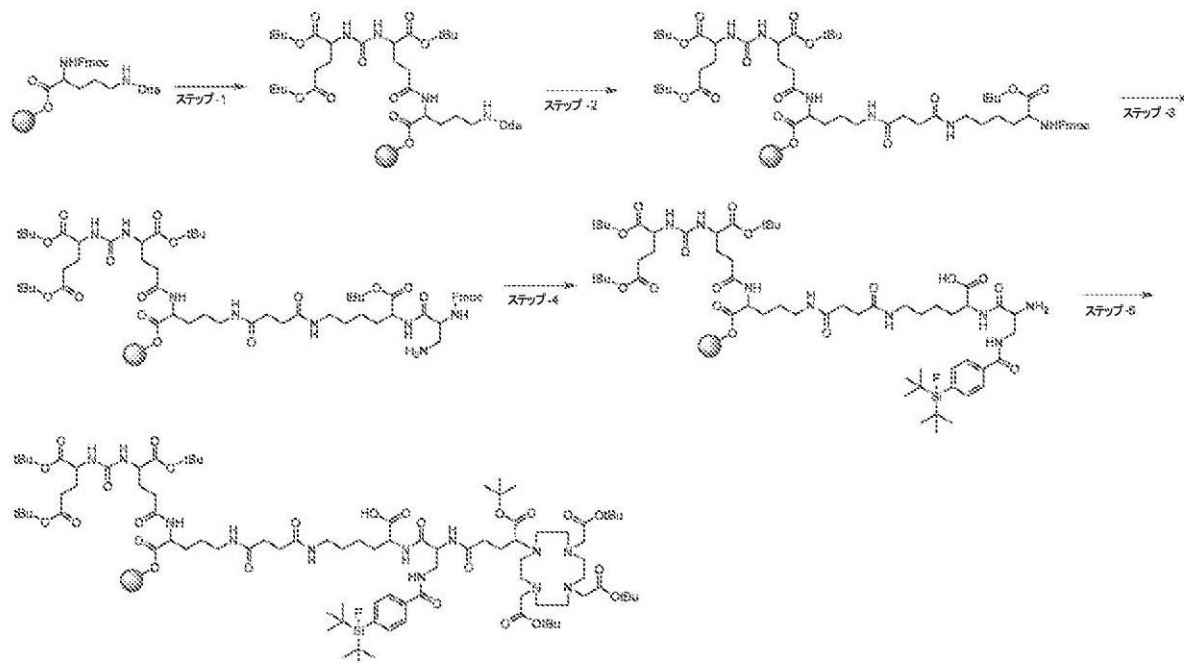
実施例5から10のコンジュゲートの合成

実施例5から10のコンジュゲートは、下記のスキームに従って調製されてもよい。

【0308】

10

【化41】



20

30

【0309】

上記のステップ1～5は、公開された方法 (WO2019/020831) に従って実行され得る:

ステップ1: a) 20%ピペリジン、(DMF); b) (tBuO)EuE(OtBu)₂、HOBt、TBTU、DIPEA、(DMF); ステップ2: a) 2%ヒドラジン (DMF); b) 無水コハク酸、DIPEA、(DMF); c) Fmoc-D-Lys-OALL-HCl、HOBt、TBTU、DIPEA、(DMF); ステップ3: a) 20%ピペリジン、(DMF); b) Fmoc-D-Dap(Dde)-OH、HOBt、TBTU、DIPEA、(DMF); c) イミダゾール、ヒドロキシルアミン塩酸塩、(NMP、DMF); ステップ4: a) SIFA-BA (WO2019/020831)、HOBt、TBTU、DIPEA (DMF); b) 20%ピペリジン、(DMF); ステップ5: DOTAGA無水物、DIPEA、(DMF)。

40

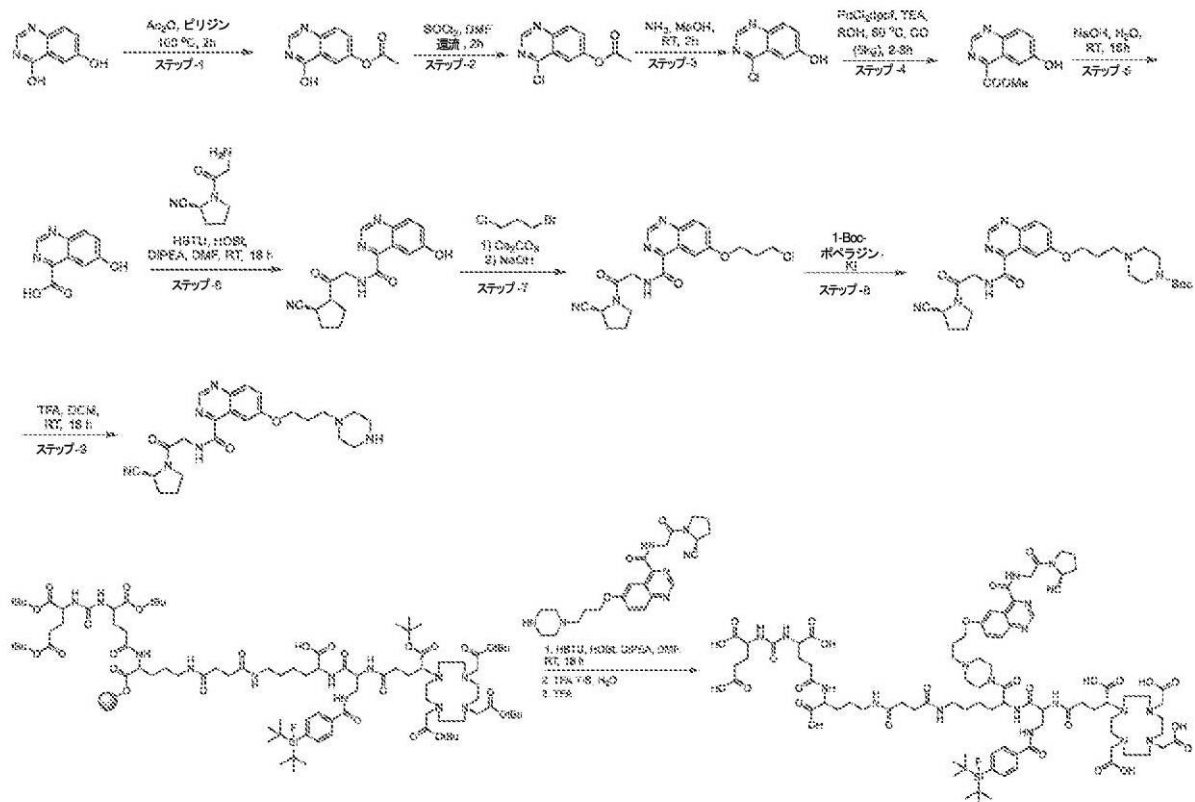
【0310】

実施例5

【0311】

50

【化 4 2】



10

20

【0312】

実施例 6

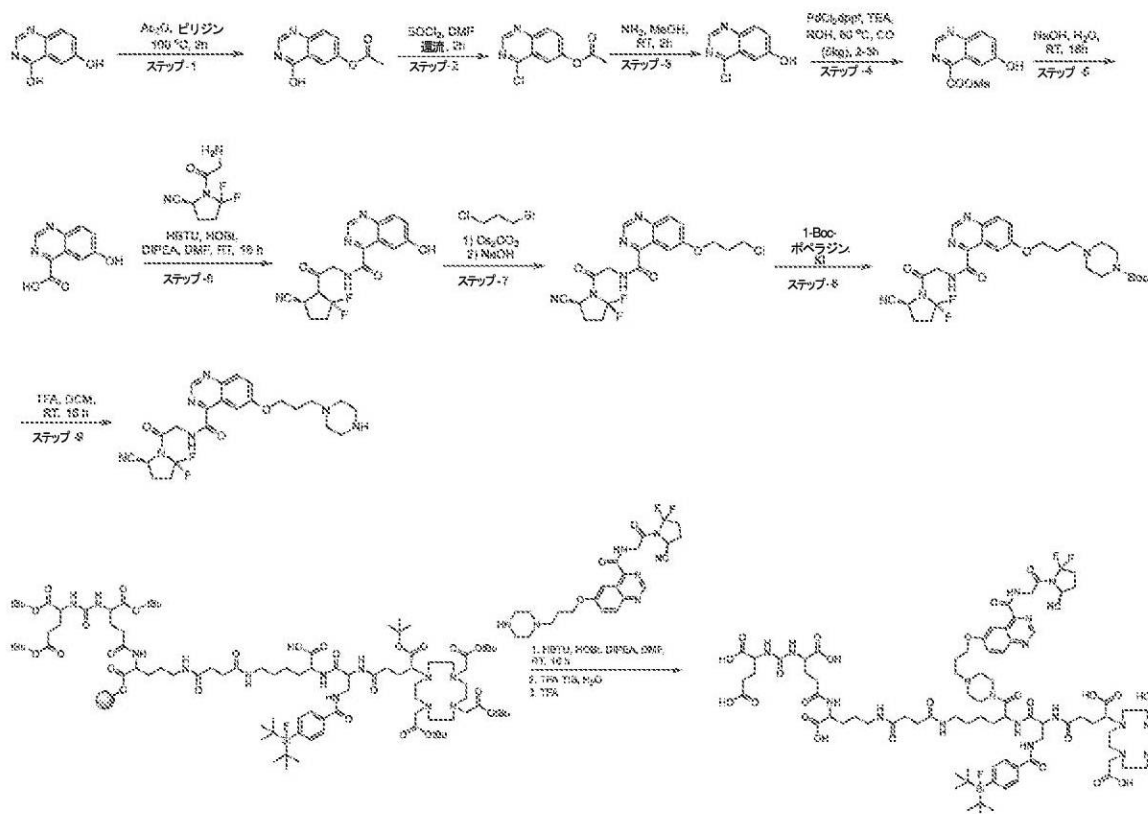
【0313】

30

40

50

【化 4 3】



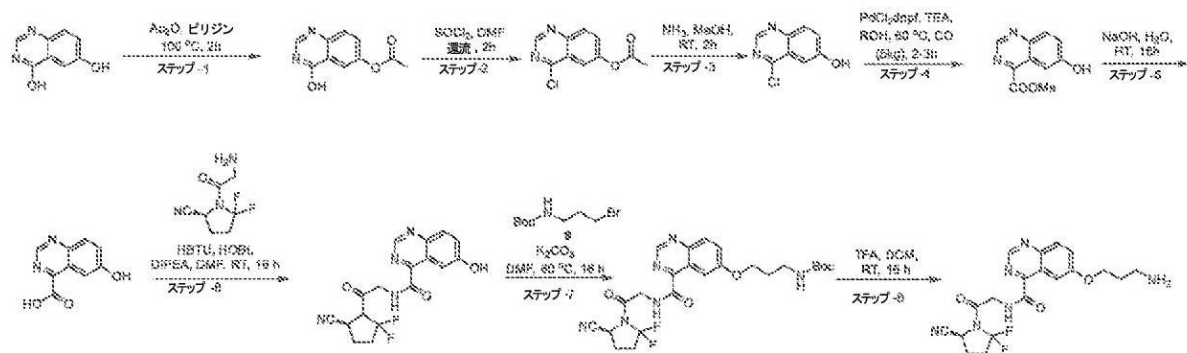
【0314】

実施例 7

(S)-1-(2-アミノアセチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成(上記のステップ6)は、Jansenら(ACS Med. Chem. Lett. 2013年、4、491~496)によって記載された方法に従って実行する。

【0315】

【化 4 4】



【0316】

10

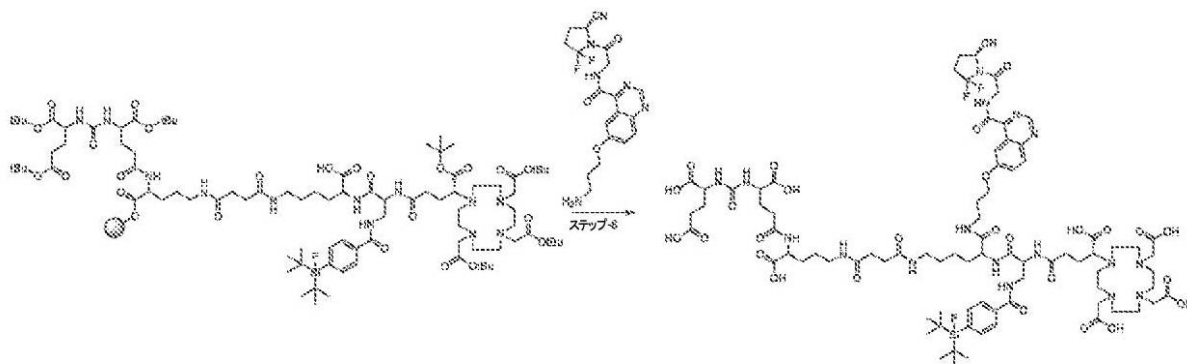
20

30

40

50

【化 4 5】



10

【0317】

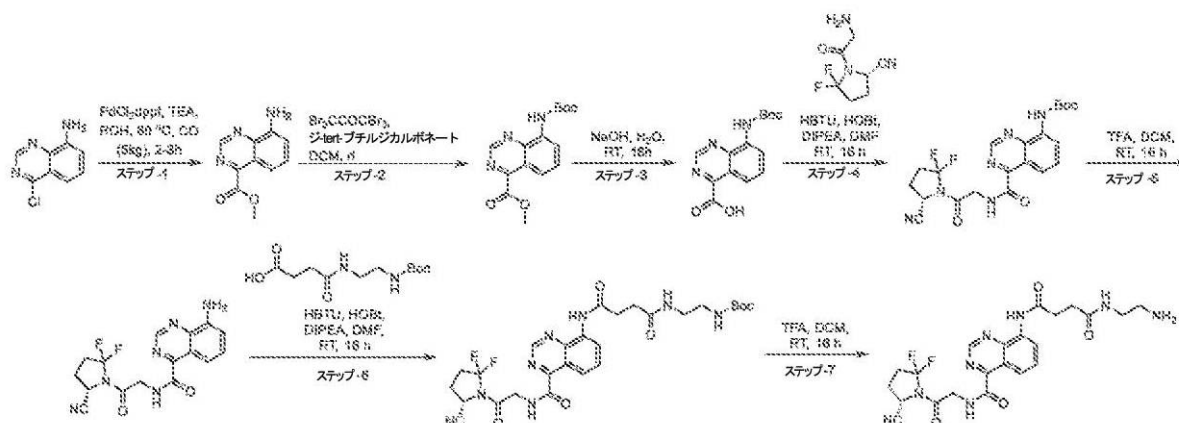
ステップ6：a) HATU、DIPEA、(DMF)；b) 切断：TFA TIS、水；
c) 最終脱保護：TFA。

実施例 8 および 8 a

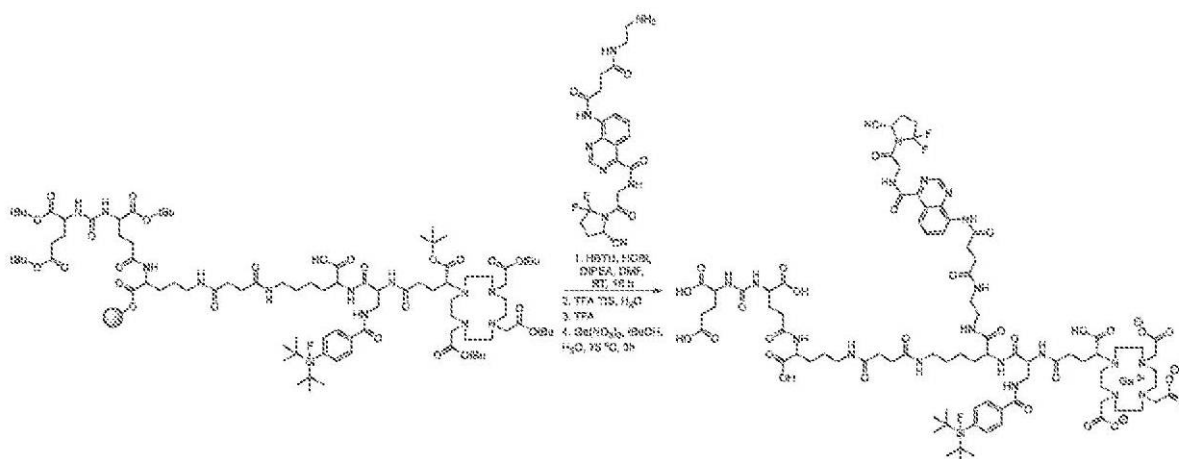
【0318】

【化 4 6】

20



30



40

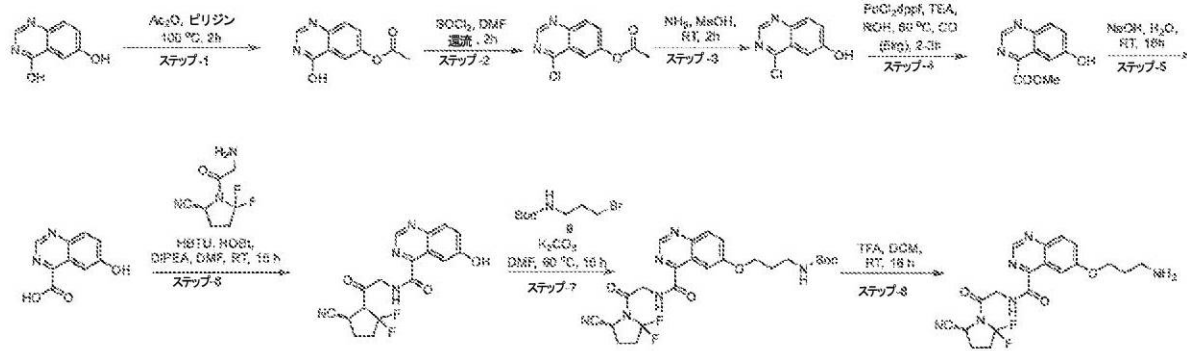
【0319】

実施例 9 および 10

【0320】

50

【化 4 7】



10

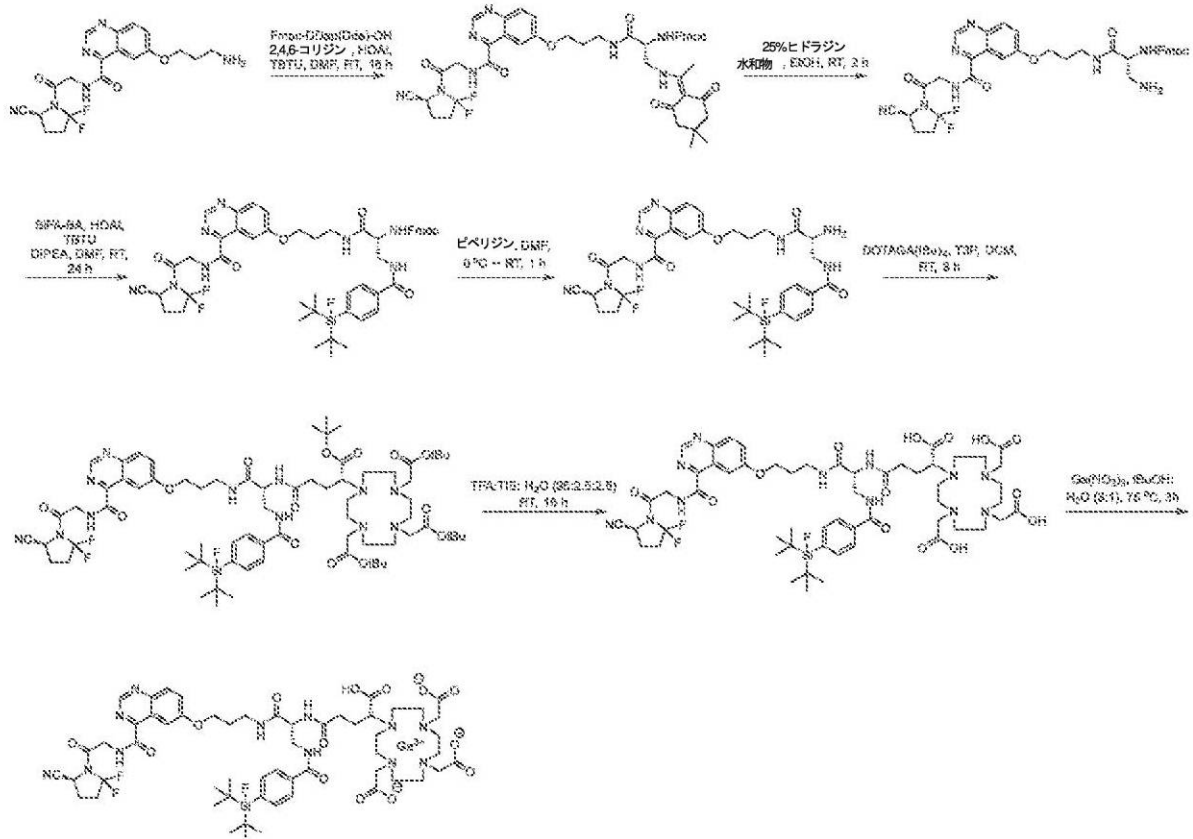
【0321】

(S)-1-(2-アミノアセチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成 (ステップ6) は、Jansenら (ACS Med. Chem. Lett. 2013年、4、491~496) によって記載された方法に従って実行する。

【0322】

【化 4 8】

20



る $[^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}]$ 核反応により生成した。放射性インスタント薄層クロマトグラフィー（放射性ITLC）分析は、mini GITA Dual放射性TLC機器（Elysia-Raytest）において、 Na_2CO_3 0.1M水溶液で4分間溶出してシリカゲル含浸クロマトグラフィーペーパー（Varian Inc.）を使用して測定した。分析用HPLC測定は、Flo-one A500 Radiomatic検出器（Packard、Canberra、オーストラリア）と組み合わされたAgilent HPシリーズ1100（Hewlett Packard、Les Ulis、フランス）からなるシステムにおいて実施した。分離は、C-18カラム（Kinetex（登録商標）EVO C18、5 μm 、4.6 $\times$ 150 mm、100 $\text{\AA}$ 、ガードカラムを装着）において、次の溶媒条件：0.1%のトリフルオロ酢酸を含有する水（溶媒A）および0.1%のトリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル（溶媒B）；0から10分：1 mL／分の流速で99%～0% Aの勾配溶離を使用して行い、 $\lambda = 254$ および 214 nmであった。無水K $[^{18}\text{F}]$ F-K222-炭酸塩複合体の調製は、Synchrom R&D EVOI合成モジュール（Raytest）を使用して実施した。Oasis HLB Plus LPカートリッジ（60 μm ）、Sep-Pak（登録商標）Light Accell Plus QMA炭酸イオンカートリッジ（46 mg、45 μm ）およびSep-Pak（登録商標）light C18 Plusカートリッジ（130 mg、55～105 μm ）は、Watersから購入した。すべての放射性標識化合物は、TLCまたは分析用HPLCによって標準非放射性材料と比較され、重大な紫外線吸収性の化学的および放射化学的不純物を含有しないはずであった。

10

20

【0324】

実施例11（ $[^{18}\text{F}]$ -Ga-（S，R，R）-SiFA-FAP-1）の放射性合成
Synchrom R&D EVOI合成モジュールにおいて、 $[^{18}\text{O}] \text{H}_2\text{O}$ 中の $[^{18}\text{F}] \text{F}^-$ の水溶液（12時間16分で2.67 GBq）を、脱イオン水（10 mL）および空気（10 mL）で予備状態調節されたアニオン交換樹脂（Sep-Pak（登録商標）Light Accell Plus QMA炭酸イオンカートリッジ46 mg）に通した。次いで、水（200 μL ）およびアセトニトリル（700 μL ）の混合物中の炭酸カリウム（2.8 mg）およびKryptofix（K222、21 mg）の溶液をカートリッジに通して、反応器に放射能を溶出した。30秒間のヘリウムバブリングの後、混合物の共沸乾燥を100℃で3分間真空およびヘリウム流下で実施した。30℃に冷却した後、アセトニトリル（1 mL）を反応器に添加した。30秒間のヘリウムバブリングの後、反応混合物を110℃で3分間真空およびヘリウム流下で蒸発乾固した。30℃に冷却した後、無水DMSO（500 μL ）中の実施例2の化合物（66 μg 、52 nmol）および酢酸（9 μL ）の新たに調製された溶液を乾燥した反応器に添加した。溶液を10秒間攪拌し、マグネチックスターラーを含有する閉鎖したガラスバイアル中に移した。次いで、反応混合物を室温で10分間攪拌し、水（20 mL）で希釈し、Oasis HLB Plusカートリッジに通した。これを水（10 mL）で洗浄し、空気（20 mL）で乾燥させ、無水エタノール（2 mL）および空気（3 mL）を使用して放射能をカートリッジから回収した。真空下で蒸発させた後、最終生成物を生理食塩水（0.9% NaCl、0.5 mL）中で製剤化した。総合成時間：61分。崩壊補正放射化学的収率：57%。放射性合成の最後に、放射性トレーサーの放射化学的純度を、分析用放射性RP-HPLC測定を使用して確認した（99%超、図1）。

30

40

【0325】

生物学的活性

in vitroでの結合親和性およびin vivoでの生体内分布に関する研究を実行した。

【0326】

in vivoでのPETイメージングおよび生体内分布

ヒト神経膠芽腫U87-MG細胞株をATCCから購入した。細胞をEMEM（2 mM L-グルタミン、10% ウシ胎仔血清および0.1 mM NEAAを補充）中で37℃で

50

加湿雰囲気（5%CO₂、95%空気）において培養した。

【0327】

すべての動物実験は、Federation for Laboratory Animal Science Associationsのガイドラインに従って実行した。健康な雌のスイスヌード（CrI:NU(Ico)-Foxn1nu）マウス（5～6週齢）をCharles Riverから購入した。マウスに腫瘍細胞接種の24～72時間前に照射し（全身照射、2Gy/マウス）、次いで、U87-MG細胞（RPMI1640 200μL中 1×10^7 個）を右肩脇腹に皮下注射した。

【0328】

各々右脇腹に皮下U87-MG腫瘍を担持する雌のスイスヌード（CrI:NU(Ico)-Foxn1nu）マウス（n=4）に、実施例11の放射性標識化合物（ $[^{18}\text{F}]\text{-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1}$ ）（ $8 \pm 1.5 \text{ MBq}$ 、マウス1匹当たり100μL）を、（U87-MG細胞を接種した約3週間後に）尾静脈に静脈内投与した。放射性トレーサー投与の60分後に、小動物PETスキャナー（eXploreVISTA、GE）を使用して、麻酔（2%イソフルラン）下で静的PETイメージングを実施した（n=3）。全身PET撮像を2つのベッド位置にわたって20分間実施した。関心領域を作成し、組織における放射性トレーサーの取り込みを関心領域体積当たりの注射用量%（%ID/cm³）として計算した。PETイメージングの直後に、マウス（n=4）を殺し、選択された組織（血液、腫瘍、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、腸、骨、筋肉、尾）を採取し、秤量した。収集されたサンプル中の放射能を、γ計数（Packard）を使用して決定した。放射性トレーサーの取り込みを組織1グラム当たりの注射用量%（%ID/g）として計算した。

【0329】

結果

実施例11の放射性標識化合物（ $[^{18}\text{F}]\text{-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1}$ ）の腫瘍への取り込みを、PETイメージング（表2、図2）および切除された組織をγ計数することによる生体内分布分析（表3aおよび3b、図3）の両方を使用して観測した。PETイメージングは、筋肉と比較して腫瘍において4倍以上高い放射性トレーサーの取り込みを実証した（表2、図2）。生体内分布分析は、筋肉と比較して腫瘍において8倍高い放射性トレーサーの取り込みを実証した（表3aおよび3b、図3）。

【0330】

【表2】

表2- 実施例11 ($[^{18}\text{F}]\text{-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1}$)のPETイメージング取り込み

マウスID		マウス1	マウス2	マウス3	平均値±SD
%ID/cm ³	筋肉	1	0.8	1.1	1.0±0.1
	腫瘍	4.4	4.2	3.8	4.1±0.3
	腫瘍:筋肉比	4.6	5	3.5	4.4±0.8

【0331】

10

20

30

40

50

【表 3 a】

表 3a - 実施例 11 (^{18}F -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)の生体内分布(%ID/g)

	マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	平均値 $\pm$ SD
血液	2.0	1.3	3.5	3.5	2.6 $\pm$ 1.1
心臓	1.1	0.9	1.3	1.2	1.1 $\pm$ 0.2
肺	1.6	1.8	1.7	1.8	1.7 $\pm$ 0.1
肝臓	3.8	2.5	2.7	4.2	3.3 $\pm$ 0.8
脾臓	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7 $\pm$ 0.1
膵臓	0.7	0.6	0.6	0.5	0.6 $\pm$ 0.1
腸	5.4	5.3	8.6	10.1	7.3 $\pm$ 2.4
骨	5.7	6.6	4.0	4.2	5.1 $\pm$ 1.3
筋肉	0.5	0.8	0.5	0.6	0.6 $\pm$ 0.1
腎臓	3.8	1.6	4.2	2.4	3.0 $\pm$ 1.2

10

【0 3 3 2】

【表 3 b】

表 3b - 実施例 11 (^{18}F -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)の生体内分布 - 腫瘍対筋肉比(T:M)

マウス ID		マウス 1	マウス 2	マウス 3	マウス 4	平均値 $\pm$ SD
%ID/g	筋肉	0.5	0.8	0.5	0.6	0.6 $\pm$ 0.1
	腫瘍	5.8	4.8	5.2	3.2	4.8 $\pm$ 1.1
	T:M	11.0	5.9	10.6	5.7	8.3 $\pm$ 2.9

20

【0 3 3 3】

in vitroでのFAP結合親和性

非放射性標識化合物実施例 2 (Ga-(S, R, R)-SiFA-FAP-1) および実施例 1 ((S, R, R)-SiFA-FAP-1) の結合親和性を、グレーティング結合干渉法 (GCI) および waveRAPID 反応速度アッセイ (Kartal Oら、SLAS Discov. 2021 年 9 月; 26 (8): 995~1003) を使用して in vitro で評価した。

30

【0 3 3 4】

化合物の標的結合を評価するために、FAP をストレプトアビジンセンサーチップに固定化した。簡潔に言えば、ストレプトアビジンチップをホウ酸緩衝液で状態調節し、EDC-NHS 溶液で活性化した。アミン反応性センサーチップ (NeutrAvidin センサーチップ) 上の表面とのアミンカップリングにより固定化を達成し、未使用のアミン反応性基をエタノールアミンで不活性化した。ビオチン化 FAP の NeutrAvidin 捕捉により FAP を固定化し、残りの NeutrAvidin をビオシチンでクエンチした。固定化された FAP への化合物の結合を、1 $\times$ PBS pH 7.4、1 mM DTT、0.005% Tween、2% DMSO 中の異なる濃度の各化合物を使用して、waveRAPID 反応速度アッセイを使用して評価した。FAP に対する結合親和性を K_D として報告した。

40

【0 3 3 5】

結果

両方の化合物についての結合親和性は、pM 範囲内であった (表 4)。

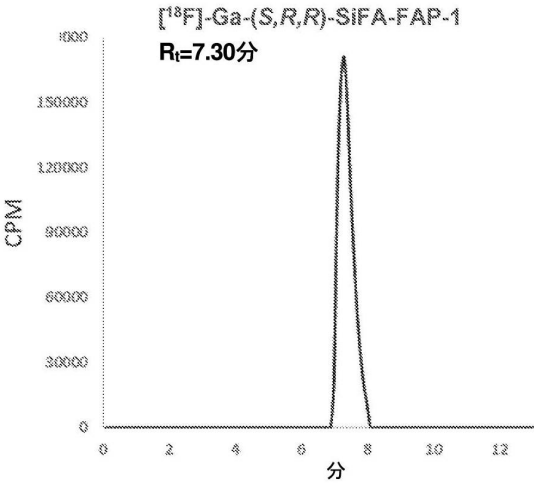
50

【 0 3 3 6 】
【 表 4 】

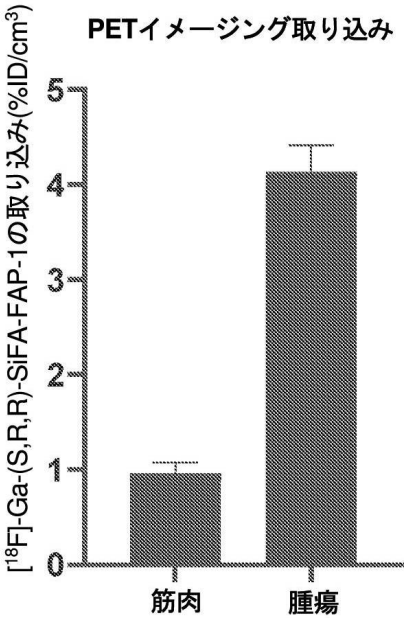
表 4 - 結合親和性

結合親和性	実施例 2 (Ga-(<u>S,R,R</u>)-SiFA-FAP-1)	実施例 1 ((<u>S,R,R</u>)-SiFA-FAP-1)
K _D (pM)	44	31

【 図 面 】
【 図 1 】



【 図 2 】



10

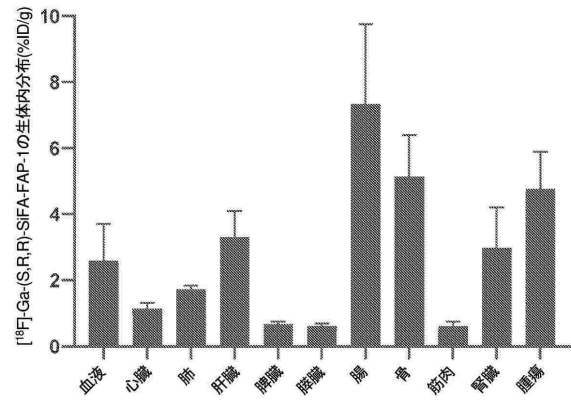
20

30

40

50

【図 3】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/073544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K51/04 A61K51/08 A61P35/00 A61K101/02 A61K103/00 ADD.		
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		
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.
A	WO 2019/020831 A1 (UNIV MUENCHEN TECH [DE] ET AL.) 31 January 2019 (2019-01-31) cited in the application claims 1, 8-9, 14-20 -----	1-29
A	WO 2021/005125 A1 (3B PHARMACEUTICALS GMBH [DE]) 14 January 2021 (2021-01-14) cited in the application claims -----	1-29
A	WO 2021/005131 A1 (3B PHARMACEUTICALS GMBH [DE]) 14 January 2021 (2021-01-14) cited in the application claims ----- -/--	1-29
☒ 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 28 November 2022		Date of mailing of the international search report 12/12/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Burema, Shiri

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/073544

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/083990 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]) 2 May 2019 (2019-05-02) cited in the application claims -----	1-29
A	WO 2019/154886 A1 (UNIV HEIDELBERG [DE]) 15 August 2019 (2019-08-15) cited in the application claims -----	1-29
A	WO 2018/111989 A1 (PURDUE RESEARCH FOUNDATION [US]) 21 June 2018 (2018-06-21) cited in the application claims -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/073544

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019020831 A1	31-01-2019	AU 2018308699 A1	23-01-2020
		BR 112020001785 A2	29-09-2020
		CA 3071315 A1	31-01-2019
		CN 111132700 A	08-05-2020
		EA 202090370 A1	25-05-2020
		EP 3658194 A1	03-06-2020
		EP 4000640 A1	25-05-2022
		IL 272291 A	31-03-2020
		JP 7059372 B2	25-04-2022
		JP 2020528461 A	24-09-2020
		JP 2022101601 A	06-07-2022
		KR 20200064057 A	05-06-2020
		SG 11202000725W A	27-02-2020
		US 2020197545 A1	25-06-2020
		US 2022370649 A1	24-11-2022
		WO 2019020831 A1	31-01-2019
		ZA 202000467 B	29-06-2022
WO 2021005125 A1	14-01-2021	AU 2020310538 A1	27-01-2022
		BR 112022000122 A2	26-04-2022
		CA 3145340 A1	14-01-2021
		CL 2021003580 A1	05-08-2022
		CN 114341159 A	12-04-2022
		EP 3997103 A1	18-05-2022
		IL 289675 A	01-03-2022
		JP 2022541753 A	27-09-2022
		KR 20220032079 A	15-03-2022
		US 2022273831 A1	01-09-2022
		WO 2021005125 A1	14-01-2021
WO 2021005131 A1	14-01-2021	AU 2020309161 A1	27-01-2022
		BR 112022000144 A2	22-02-2022
		CA 3145872 A1	14-01-2021
		CL 2022000016 A1	19-08-2022
		CN 114341158 A	12-04-2022
		EP 3997104 A1	18-05-2022
		IL 289673 A	01-03-2022
		JP 2022541752 A	27-09-2022
		KR 20220032078 A	15-03-2022
		US 2022315554 A1	06-10-2022
		WO 2021005131 A1	14-01-2021
WO 2019083990 A2	02-05-2019	AU 2018355222 A1	30-04-2020
		BR 112020008011 A2	27-10-2020
		CA 3088138 A1	02-05-2019
		CN 111511408 A	07-08-2020
		EA 202090776 A1	27-07-2020
		EP 3700580 A2	02-09-2020
		IL 274088 A	30-06-2020
		JP 2021500373 A	07-01-2021
		KR 20200063230 A	04-06-2020
		US 2020330624 A1	22-10-2020
		WO 2019083990 A2	02-05-2019
WO 2019154886 A1	15-08-2019	AU 2019219057 A1	09-07-2020
		BR 112020015985 A2	15-12-2020
		CA 3088326 A1	15-08-2019
		CL 2020002026 A1	27-11-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/073544

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 111699181 A	22-09-2020
		CO 2020009625 A2	21-08-2020
		EP 3749663 A1	16-12-2020
		IL 276594 A	30-09-2020
		JP 2021512949 A	20-05-2021
		KR 20200123148 A	28-10-2020
		RU 2020126278 A	09-03-2022
		SG 11202007180Q A	28-08-2020
		US 2021038749 A1	11-02-2021
		WO 2019154886 A1	15-08-2019
WO 2018111989 A1	21-06-2018	CN 110291401 A	27-09-2019
		EP 3555627 A1	23-10-2019
		JP 7162592 B2	28-10-2022
		JP 2020502130 A	23-01-2020
		US 2020237936 A1	30-07-2020
		US 2021316018 A1	14-10-2021
		US 2022105208 A1	07-04-2022
		WO 2018111989 A1	21-06-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
C 0 7 F	5/00 (2006.01)	C 0 7 F	5/00	H

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,N
E,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,
CV,CZ,DE,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,J
M,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,T
H,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. T W E E N

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス4 4ジーエイ, オックスフォード, ジ・オック
スフォード・サイエンス・パーク, マグダレン・センター, ケア・オブ・ブルー アース ダイアグ
ノスティックス リミテッド

(72)発明者 ベジヨー, ロマン

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス4 4ジーエイ, オックスフォード, ジ・オック
スフォード・サイエンス・パーク, マグダレン・センター, ケア・オブ・ブルー アース ダイアグ
ノスティックス リミテッド

(72)発明者 リャン, グヤン

アメリカ合衆国ニュージャージー州0 8 8 3 1, モンロー・タウンシップ, プロスペクト・プレイ
ンズ・ロード 2 5 9, ビルディング・エイチ, ケア・オブ・ブラッコ・ダイアグノスティックス
・インコーポレイテッド

(72)発明者 ハジ, アブドゥル・カリム

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス4 4ジーエイ, オックスフォード, ジ・オック
スフォード・サイエンス・パーク, マグダレン・センター, ケア・オブ・ブルー アース ダイアグ
ノスティックス リミテッド

(72)発明者 バーネス, コリン

イギリス国ケンブリッジ シービー2 3 2アールワイ, トフト, コンバートン・ロード, メリディ
アン・コート

F ターム (参考)	4C085	HH07 JJ01 KA28 KB39 KB56 LL18
	4C086	AA01 AA02 DA44 MA01 MA04 NA14 ZA45 ZA89 ZB11 ZB21 ZB26
	4H045	BA31 BA71 BA72 EA20 EA22 EA23 EA28 EA50 FA20 GA05 GA10 GA15 GA21
	4H048	AA01 AA03 AB28 VA11 VA20 VA30 VA32
	4H049	VN01 VP01 VQ60 VR23 VR31 VU07